

Učinci neurostimulacije spinalnog ganglija u životinjskim modelima i u liječenju boli u ljudi

Vuka, Ivana

Doctoral thesis / Disertacija

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:081533>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

IVANA VUKA

**UČINCI NEUROSTIMULACIJE SPINALNOG GANGLIJA U
ŽIVOTINJSKIM MODELIMA I U LIJEČENJU BOLI U LJUDI**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Split, 2021.

Ova doktorska disertacija izrađena je u Laboratoriju za istraživanje boli Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu. Istraživanje je provedeno uz potporu projekta Liječenje neuroptaske boli stimulacijom ganglija – Neuromod (HRZZ-IP-2013-11-4126) i Projekta razvoja karijere mladih istraživača (HRZZ-I-2238-2016) financiranih od strane Hrvatske zaklade za znanost. Za Neuromod stimulator, koji je nastao kao rezultat projekta, sklopljen je ugovor o prijenosu tehnologije s tvrtkom IRI centar d.o.o. što predstavlja prvi potpisani ugovor o transferu tehnologije na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu.

Voditeljica rada: prof.dr.sc. Livia Puljak

Zahvale

Puno je onih koji su u ovom životnom i profesionalnom razdoblju ušli u moj život, postali suradnici i prijatelji, kao i onih s kojima već dugo dijelim sve, a bili su uz mene u različitim fazama provedbe istraživanja. Svima trebam i želim zahvaliti i nadam se da neću nekoga izostaviti.

Prije svega hvala mojoj mentorici Liviji Puljak, uzoru u znanosti, predanosti i radišnosti. Hvala ti što si vjerovala u mene i dala mi priliku za rad u znanosti kada sam mislila da su ta vrata za mene zatvorena. Hvala na podršci, savjetima i znanju koje si mi prenijela, što si uvijek bila dostupna, hrabrila me i poticala kad sam gubila motivaciju.

Hvala Vam, profesore Sapunar, što ste me primili u svoj tim, prenijeli znanje i imali razumijevanja kada je trebalo.

Hvala svima koji su u bilo kojem trenutku pomogli i na bilo koji način doprinijeli provedbi istraživanja, a posebno djelatnicima nastambe za pokusne životinje Sveučilišta u Splitu. Hvala i vama, dragi koautori, što ste odvojili svoje vrijeme i dali važan doprinos u provedbi istraživanja.

Veliko hvala dragim kolegama iz Odjela za znanost i inovacije Sveučilišta u Splitu. Posebno hvala vama, prorektorice Leandra Vranješ Markić i Nikola, što ste imali razumijevanja i bili podrška kada je rad na doktoratu trebalo privesti kraju.

Hvala mom malom krugu velikih ljudi. Tihani i Marici na prijateljstvu, druženju, smijehu i potpori. Hvala što ste me od prvog dana prihvatile kao svoju. Bruni, Martini, Tonki i Marini što ste slušale i kad niste znale o čemu pričam i što ste me bodrile kada je trebalo. Jeleni, Emi, Ivani i Anamariji hvala što ste tu, u svakom trenu i za sve što treba.

Na kraju, ne postoji dovoljno veliko hvala za moju obitelj. Više od svih zaslužni ste za sve što sam postigla. Mojim roditeljima neizmjereno hvala na odgoju i ljubavi, zbog vas smo odrasli u ljude kakvi smo danas. Hvala što ste nas uvijek puštali da bismo svoj put, a svojim nam primjerom pokazali da se trud, rad i upornost uvijek isplate i što ste uvijek bili tu za nas. Mama, hvala za svaki skuhan ručak i dan proveden s Martom i Evom. Ana, Jope i Ivane hvala što me gnjavite kad treba, slušate kad treba i najvažnije sa mnom dijelite sreću i lijepe trenutke.

Hvala Ivanu i mojim dušama Marti i Evi na ljubavi i strpljenju. Hvala što ste uvijek uz mene i kada se moje ideje čine nerealne. Hvala na vremenu koje nisam provela s vama. Dio je vas u svemu što radim i ovo je postignuće vaše koliko i moje.

Sadržaj

1. Uvod	9
1.1. Bol	9
1.1.1. Klasifikacija boli	9
1.1.2. Mehanizam nastanka i prijenosa boli	10
1.1.3. Patofiziologija neuropatske boli	13
1.2. Liječenje kronične boli	13
1.2.1. Farmakološke metode za liječenje boli	14
1.2.3. Nefarmakološke metode za liječenje kronične boli	16
1.3. Spinalni ganglij	19
1.3.1. Spinalni ganglij i neuropatska bol	20
1.4. Eksperimentalni modeli boli	21
1.5. Medicina utemeljena na dokazima	23
2. Ciljevi i hipoteze	27
2.1. Ciljevi sustavnih pregleda	27
2.2. Hipoteze i ciljevi eksperimentalnog istraživanja	27
3. Metode	28
3.1. Sustavni pregledi	28
3.1.1. Ustroj istraživanja	28
3.1.2. Strategija pretraživanja	28
3.1.3. Kriteriji uključenja	29
3.1.4. Probir literature	30
3.1.5. Izdvajanje podataka	30
3.1.6. Analiza kvalitete uključenih istraživanja	31
3.1.7. Sinteza dokaza	31
3.2. Eksperimentalno istraživanje	32
3.2.1. Neurostimulator i elektroda	32
3.2.2. Pokusne životinje	35
3.2.3. Podvezivanje spinalnog živca i kronična kompresijska ozljeda	36
3.2.4. Testiranje ponašanja povezanog s boli	36
3.2.5. Statistička analiza	37
4. Rezultati	38
4.1. Rezultati sustavnog pregleda na životinjskim modelima	38
4.1.1. Karakteristike uključenih istraživanja	39

4.1.2. Kvalitativna sinteza uključenih istraživanja	44
4.1.3. Opisani mehanizmi stimulacije spinalnog ganglija	45
4.1.4. Kvantitativna sinteza dokaza (meta-analiza)	46
4.1.5. Metodološka kvaliteta i analiza rizika pristranosti	47
4.2. Rezultati sustavnog pregleda o učinku neurostimulacije spinalnog ganglija za liječenje boli u ljudi	51
4.2.1. Bolna stanja uključena u sustavni pregled.....	52
4.2.2. Istraživanja pronađena u registrima protokola kliničkih pokusa koja su u tijeku ..	53
4.2.3. Rezultati o učinku intervencije i odabiru pacijenata prema bolnom stanju za koje je intervencija primijenjena	73
4.2.4. Rezultati o sigurnosti terapije	78
4.2.5. Analiza rizika pristranosti.....	79
4.2.6. Namjera provedbe meta-analize	79
4.2.7. Financiranje i sukob interesa u uključenim istraživanjima	80
4.3. Rezultati sustavnog pregleda o učinku pulsne radiofrekvencije na liječenje boli u ljudi	81
4.3.1. Istraživanja koja nisu klasificirana	81
4.3.2. Lumbalna i/ili lumbosakralna radikularna bol.....	84
4.3.3. Cervikalna radikularna bol	86
4.3.4. Postherpetička neuralgija.....	88
4.3.5. Ostala bolna stanja opisana u samo jednoj seriji ili prikazu slučaja.....	89
4.3.6. Karakteristike uključenih ispitanika	90
4.3.7. Rizik pristranosti, razina i kvaliteta dokaza u uključenim istraživanjima	115
4.3.8. Financiranje i sukob interesa u uključenim istraživanjima	116
4.4. Rezultati sustavnog pregleda o učinku pulsne radiofrekvencije na liječenje boli koja nije neuropatskog porijekla u ljudi.....	118
4.4.1. Istraživanja koja nisu klasificirana	118
4.4.2. Križbolja	120
4.4.3. Postoperativna bol	121
4.4.4. Bol povezana s herpes zosterom.....	122
4.4.5. Cervikogena glavobolja.....	123
4.4.6. Kompleksni regionalni bolni sindrom	123
4.4.7. Neizlječiva metastatska bol	124
4.4.8. Kronična skrotalna i preponska bol	124
4.4.9. Zračeca okcipitalna bol kod reumatoidnog artritisa	124
4.4.10. Kronična migrena	125

4.4.11. Parametri stimulacije	140
4.4.12. Kriteriji uključenja.....	140
4.4.13. Rizik pristranosti.....	140
4.5. Rezultati eksperimentalnog istraživanja.....	142
4.5.1. Ugradnja stimulatora	142
4.5.2. Određivanje parametara i protokol stimulacije	143
4.5.3. Držanje i hod	144
4.5.4. Ponašanje povezano s boli	144
4.5.5. Obdukcija.....	146
5. Rasprava	147
5.1. Sustavni pregled o učinku neurostimulacije u životinjskim modelima boli	147
5.1.1. Financiranje uključenih istraživanja	148
5.1.2. Kvaliteta i ograničenja obuhvaćenih istraživanja	148
5.1.3. Preporuke za buduća istraživanja	149
5.2. Sustavni pregled o učinku električne stimulacije za liječenje kronične boli u ljudi ...	150
5.2.1. Nedostatci dostupnih dokaza	152
5.3. Sustavni pregled o učinku PRF stimulacije za liječenje kronične neuropatske boli u ljudi.....	153
5.3.1. Upotreba dijagnostičkih blokova i injekcija TFESI	155
5.3.2. Kvaliteta uključenih istraživanja	155
5.3.3. Ograničenja sustavnog pregleda	157
5.4. Sustavni pregled o učinku PRF stimulacije za liječenje kronične boli koja nije neuropatskog porijekla u ljudi.....	157
5.4.1. Ograničenja istraživanja	158
5.5. Mehanizmi stimulacije spinalnog ganglija	159
5.6. Eksperimentalno istraživanje.....	160
5.6.1. Korištenje implantabilnih uređaja	162
6. Zaključak	163
7. Popis literature.....	165
8. Sažetak	195
9. Summary	197
10. Dodatni materijal.....	199
11. Životopis.....	262

Popis oznaka i kratica

<i>ACNES</i>	Sindrom uklještenja donjih interkostalnih živaca (eng. <i>anterior cutaneous nerve entrapment syndrome</i>)
<i>AEs</i>	Nuspojave (eng. <i>adverse events</i>)
<i>AMPA</i>	Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propionska kiselina
<i>ARRIVE</i>	Izvještavanje o životinjskim <i>in vivo</i> istraživanjima (eng. <i>Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments</i>)
<i>BA</i>	Usporedba prije-i-poslije (eng. <i>before and after comparison</i>)
<i>BDI</i>	Beckov upitnik o depresiji (eng. <i>beck depression inventory</i>)
<i>BMI</i>	Indeks tjelesne mase (eng. <i>body mass index</i>)
<i>BOLD</i>	Ovisno o razini oksigenacije krvi (eng. <i>blood-oxygen-level-dependent</i>)
<i>BPI</i>	Kratki upitnik o boli (eng. <i>brief pain inventory</i>)
<i>CC</i>	Konstantna struja (eng. <i>constant current</i>)
<i>CCD</i>	Kronična kompresijska ozljeda (eng. <i>chronic compression of the DRG</i>)
<i>CCI</i>	Kronična konstriktorska ozljeda (eng. <i>chronic constriction injury</i>)
<i>CGRP</i>	Peptid povezan s kalcitoninskim genom (eng. <i>calcitonin gene related peptide</i>)
<i>CR</i>	Prikaz slučaja (eng. <i>case report</i>)
<i>CRD</i>	Centar za analizu literature i diseminaciju (eng. <i>Center for Reviews and Dissemination</i>)
<i>CRPS</i>	Kompleksni regionalni bolni sindrom (eng. <i>complex regional pain syndrome</i>)
<i>CS</i>	Serijski slučajevi (eng. <i>case series</i>)
<i>GUI</i>	Grafičko korisničko sučelje (eng. <i>graphic user interface</i>)
<i>CV</i>	Konstantna voltaža (eng. <i>constant voltage</i>)
<i>DAME</i>	D-ala2-met5 enkefalinamid (eng. <i>D-ala2-met5-enkephalinamide</i>)
<i>DN-4</i>	Upitnik o neuropatskoj boli (eng. <i>Douleur Neuropathique 4 questionnaire</i>)
<i>DRG</i>	Spinalni ganglij (eng. <i>dorsal root ganglion</i>)
<i>EBM</i>	Medicina utemeljena na dokazima (eng. <i>evidence based medicine</i>)
<i>EQ-5D</i>	Pet-dimenzijski EuroQol upitnik (eng. <i>EuroQol five-dimensions questionnaire</i>)
<i>ES</i>	Električna stimulacija (eng. <i>electric stimulation</i>)
<i>FBSS</i>	Sindrom neuspjele operacije leđa (eng. <i>failed back surgery syndrome</i>)
<i>FTCSPI</i>	Knjižnica za pristup USB modulu stimulatora (eng. <i>Functional Test Case Serial Peripheral Interface</i>)

<i>GABA</i>	Gama aminomaslačna kiselina (eng. <i>gamma-aminobutyric acid</i>)
<i>GFAP</i>	Glijalni fibrilarni kiseli protein (eng. <i>glial fibrillary acidic protein</i>)
<i>GFS</i>	Ganglijska stimulacija (eng. <i>ganglionic field stimulation</i>)
<i>GPE</i>	Globalni percipirani učinak (eng. <i>global perceived effect</i>)
<i>GRADE</i>	Procjena pouzdanosti dokaza u sustavnim pregledima (eng. <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations</i>)
<i>IASP</i>	Međunarodna organizacija za istraživanje boli (eng. <i>International Association for the Study of Pain</i>)
<i>IB4</i>	Izolecitin B4
<i>ICN</i>	Interkostalni živac (eng. <i>intercostal nerves</i>)
<i>ITT</i>	Analiza prema namjeri liječenja (eng. <i>intention to treat analysis</i>)
<i>LBP</i>	Križobolja (eng. <i>low back pain</i>)
<i>LPHS</i>	sindrom boli u leđima i hematurije (eng. <i>loin pain hematuria syndrome</i>),
<i>MFS</i>	<i>Microsoft Foundation Class</i>
<i>MM</i>	Medicinsko liječenje (eng. <i>medical management</i>)
<i>MPQ</i>	McGill upitnik o boli (eng. <i>McGill pain questionnaire</i>)
<i>MQS</i>	Ljestvica kvantifikacije korištenja lijekova (eng. <i>medication quantification scale</i>)
<i>MRI</i>	Slika magnetske rezonancije (eng. <i>magnetic resonance imaging</i>)
<i>MT</i>	Motorički prag (eng. <i>motor threshold</i>)
<i>NA</i>	Nije primjenjivo (eng. <i>not applicable</i>)
<i>NACC</i>	Odbor za konsenzus o prikladnosti za neuromodulaciju (eng. <i>Neurostimulation Appropriateness Consensus Committee</i>)
<i>NDI</i>	Indeks invaliditeta vrata (eng. <i>Neck Disability Index</i>)
<i>Npr</i>	Naprimjer
<i>NRS</i>	Numerička ljestvica ocjenjivanja boli (eng. <i>numeric rating scale</i>)
<i>NSAID</i>	Nesteroidni protuupalni lijekovi (eng. <i>non-steroidal anti-inflammatory drugs</i>)
<i>ODI</i>	Oswestry indeks invalidnosti (eng. <i>Oswestry disability index</i>)
<i>PaMNI</i>	Navigacijski intervencijski sustav (eng. <i>patient-mounted navigated intervention system</i>)
<i>PDI</i>	Indeks invalidnosti zbog boli (eng. <i>pain disability index</i>)
<i>PGE</i>	Prostaglandin E
<i>PGIC</i>	Pacijentov opći dojam o promjeni (eng. <i>patient global impression of change</i>)

<i>PHN</i>	Postherpetična neuralgija (eng. <i>postherpetic neuralgia</i>)
<i>PSNL</i>	Parcijalno podvezivanje ishijadičnog živca (eng. <i>partial sciatic nerve ligation</i>)
<i>PCS</i>	Ljestvica procjene pretjeranog doživljavanja ozbiljnosti boli (eng. <i>pain catastrophizing scale</i>)
<i>PENS</i>	Perkutana električna stimulacija živaca
<i>POD</i>	Postoperativni dan (eng. <i>postoperative day</i>)
<i>POMS</i>	Profil raspoloženja (eng. <i>profile of mood states</i>)
<i>PRF</i>	Pulsna radiofrekvencija (eng. <i>pulsed radiofrequency</i>)
<i>PRISMA</i>	Smjernice o izvještavanju za sustavne preglede i meta-analizu (eng. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)
<i>QOLS</i>	Ljestvica kvalitete života (eng. <i>quality of life scale</i>)
<i>QST</i>	Kvantitativno testiranje osjeta (eng. <i>quantitative sensory testing</i>)
<i>QUID</i>	Talijanski upitnik o boli (eng. <i>Italian pain questionnaire</i>)
<i>RCS</i>	Retrospektivno kohortno istraživanje (eng. <i>retrospective cohort study</i>)
<i>RCT</i>	Randomizirano kontrolirano istraživanje (eng. <i>randomized controlled trial</i>)
<i>RF</i>	Radiofrekvencija (eng. <i>radiofrequency</i>)
<i>RoB</i>	Rizik pristranosti (eng. <i>risk of bias</i>)
<i>ROBINS-I</i>	Alat za analizu rizika pristranosti u nerandomiziranim istraživanjima o intervencijama (eng. <i>Risk of Bias tool to assess Non-Randomized Studies of Interventions</i>)
<i>ROM</i>	Opseg kretnje (eng. <i>range of motion</i>)
<i>SAEs</i>	Ozbiljne nuspojave (eng. <i>serious adverse events</i>)
<i>SC</i>	Leđna moždina (eng. <i>spinal cord</i>)
<i>SCS</i>	Stimulacija leđne moždine (eng. <i>spinal cord stimulation</i>)
<i>SD</i>	Standardna devijacija (eng. <i>standard deviation</i>);
<i>SD štakori</i>	Sprague-Dawley štakori
<i>SEM</i>	Standardna pogreška srednje vrijednosti (eng. <i>standard error of mean</i>)
<i>SF-36</i>	Kratki upitnik o zdravlju (eng. <i>short form health survey</i>)
<i>SNI</i>	Djelomična ozljeda živca (eng. <i>spared nerve injury</i>)
<i>SNL</i>	Podvezivanje spinalnog živca (eng. <i>spinal nerve ligation</i>)
<i>SŽS</i>	Središnji živčani sustav
<i>TD</i>	Ukupno trajanje (eng. <i>total duration</i>)

<i>TENS</i>	Transkutana električna stimulacija (eng. <i>transcutaneous electrical nerve stimulation</i>)
<i>TNF</i>	Čimbenik nekroze tumora (eng. <i>tumor necrosis factor</i>)
<i>TNI</i>	Ozljeda tibialnog živca (eng. <i>tibial nerve injury</i>)
<i>VAS</i>	Vizualno-analogni ljestvica boli (eng. <i>visual analogue scale</i>)
<i>WOMAC</i>	Funkcionalni status prema indeksu za osteoartritis Sveučilišta Western Ontario i McMaster (eng. <i>functional status by Western Ontario and McMaster universities osteoarthritis index</i>)

1. Uvod

1.1. Bol

Bol je neugodno osjetno i emocionalno iskustvo povezano s trenutnom ili prijetećom ozljedom tkiva ili iskustvo opisano u kontekstu takve ozljede. Ovu definiciju usvojilo je 1979. Međunarodno udruženje za istraživanje boli (eng. *International Association for the Study of Pain*, IASP), a 2019. godine definicija je dobila manju nadopunu pa je bol definirana kao "Neugodno osjetilno i emocionalno iskustvo povezano sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva ili nalik na ono povezano sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva". Iz navedene definicije jasno je da je bol jedinstveno multidimenzionalno iskustvo koje pored osjetilne ima i afektivnu te kognitivnu komponentu (1).

Prema procjenama, bol je jedan od najčešćih razloga posjeta liječniku; a kronična bol je među 10 bolesti s najvećom prevalencijom u svijetu (2). Čak trećina Amerikanaca boluje od nekog oblika kronične boli, što je više od ukupnog broja oboljelih od dijabetesa, karcinoma i srčanih oboljenja, dok je prevalencija u Europi 20-25% (2–4). Prema izvještaju iz 2017. križobolja je u velikom broju zemalja jedan od vodećih uzroka godina proživljenih s invaliditetom (eng. *years lived with disability*) (5). Između 3 i 9% oboljelih od kronične boli ima prvenstveno neki oblik neuropatske boli (6–8). Iako je prevalencija boli u općoj populaciji relativno visoka za najveći dio pacijenata lijekovi koje uzimaju za liječenje nisu dovoljno učinkoviti, dok je skoro 15% pacijenata lijekove prestalo uzimati zbog nuspojava (9).

Razumijevanje mehanizama nastanka i prijenosa osjeta boli kao i promjena koje nastaju u organizmu iznimno je važno za razvoj novih i učinkovitijih metoda za liječenje kronične boli.

1.1.1. Klasifikacija boli

Bol se ovisno o načinu klasifikacije može podijeliti prema anatomiji, etiologiji, trajanju i patofiziologiji. Postojanje višestrukih podjela proizlazi iz četiriju osnovnih kliničkih komponenti boli: nocicepcije, percepcije, osjećaja boli i ponašanja povezanog s boli. Svaka od ovih komponenti ima anatomsku, fiziološku i psihološku pozadinu (10).

Podjela temeljem anatomije referira se na mjesto na kojem je bol najizraženija dok podjela prema etiologiji opisuje uzročni faktor boli. Prema trajanju bol se može podijeliti na akutnu i kroničnu (10). Akutna bol je povezana s akutnom ozljedom, traumom ili upalom i predstavlja obrambeni mehanizam organizma te obično prestaje izlječenjem njezina uzroka. Primjeri

akutne boli su glavobolja, bol nakon ozljede, postoperativna bol, menstrualna bol i zubobolja. S druge strane, kronična bol je kontinuirana ili povremena bol koja se nastavlja i nakon predviđenog očekivanog vremena cijeljenja tkiva i posljedica je sekundarnih promjena odnosno trajnih patoloških poremećaja u bilježanju i obradi signala za bol (11). Kronična bol se definira kao redovito ponavljajuća bol koja traje dulje od 3 mjeseca. Za kroničnu bol karakteristične su pojava hiperalgezije i alodinije. Hiperalgezija je bolna preosjetljivost na podražaj koji uobičajeno izaziva bol, dok alodinija predstavlja bolnu reakciju na podražaj koji u uobičajenim uvjetima ne uzrokuje bol. Ostali simptomi koji prate kroničnu bol su spontana bol, disestezija i parestezija, a u nekim slučajevima čak i potpuna neosjetljivost zahvaćenog područja (11).

Patofiziološka podjela temelji se na patofiziološkim mehanizmima koji dovode do nastanka osjeta boli u tijelu prema kojoj se boli dijeli na nociceptivnu i neuropatsku. Nociceptivna bol nastaje zbog aktivacije receptora nakon stvarne ili prijetee ozljede neživčanog tkiva i predstavlja normalan fiziološki odgovor organizma na ozljedu tkiva te za njega ima zaštitnu ulogu. S druge strane, neuropatska bol nastaje zbog lezija ili bolesti somatosenzoričkog živčanog sustava (12). Neuropatska bol je heterogeno stanje koje se ne može objasniti specifičnom lezijom ili etiologijom, a ovisno o mjestu lezije ili bolesti živčanog sustava neuropatska bol može se podijeliti na perifernu i centralnu. Periferna uključuje stanja poput radikulopatije, ozljede perifernih živaca, trigeminalne neuralgije, fantomske boli i kompleksnog regionalnog bolnog sindroma, dok se centralna odnosi na bol nakon ozljede leđne moždine, bol u multiploj sklerozi ili primjerice, bol nakon moždanog udara. Neka bolna stanja poput kronične križbolje, (eng. *low back pain*, LBP) imaju obilježja i nociceptivne i neuropatske boli (13).

1.1.2. Mehanizam nastanka i prijenosa boli

Nociceptori su poseban oblik receptora odnosno slobodni živčani završetci koji su odgovorni za primanje i prijenos bolnih podražaja. Nalaze se u perifernim krajevima A δ i C živčanih vlakana uključujući površinske slojeve kože, arterijske stjenke, zglobne površine i periost. Razlikujemo mehaničke nociceptore koji su slobodni živčani završetci mijeliniziranih A δ vlakna. Oni imaju visok prag podražljivosti i odgovorni su za prijenos osjeta oštre i štipajuće boli. Nemijelinizirana, polimodalna C vlakna prenose mehaničke, ali i toplinske i kemijske podražaje (14).

Za razumijevanje nastanka i prijenosa osjeta boli važno je definirati i razumjeti osnovne elemente u procesu prijenosa:

- a) transdukcija je svojstvo nociceptora da pretvaraju bolni podražaj (mehanički, termalni ili kemijski) u nociceptivni elektrokemijski signal, odnosno slijed akcijskih potencijala;
- b) transmisija je proces prijenosa nociceptivnih signala živčanim vlaknima od mjesta ozljede do središnjeg živčanog sustava;
- c) transformacija ili plastičnost je mehanizam koji modulira nociceptivne signale na sinapsama i na razini središnjeg živčanog sustava putem uzlazne ili silazne facilitacije i inhibicije signala;
- d) percepcija je posljednji parametar u procesu prijenosa osjeta boli tijekom koje dolazi do projekcije živčanih putova boli u moždanu koru te nastanka svjesnog osjećaja boli. Ovo je glavna komponenta kliničkog iskustva osjeta boli i objedinjuje kognitivni i afektivni (emocionalni) odgovor organizma (14).

Bez obzira na razlike koje postoje u definiciji te mehanizmu nastanka nociceptivne i neuropatske boli, neurotransmiteri, neuropeptidi, citokini i enzimi koji sudjeluju u reakcijama zajednički su za oba tipa boli, dok se uzlazni spinalni putovi, supraspinalne regije koje obrađuju signale i silazni modulacijski putovi djelomično razlikuju (15).

Periferna aferentna vlakna čine glavni put prijenosa osjetnih informacija s periferije prema kralježničnoj moždini. Spinalni i trigeminalni gangliji sadrže tijela perifernih aferentnih vlakana koji inerviraju glavu i tijelo. Nakon što se nociceptor podraži impuls se duž primarnih aferentnih vlakana prenosi preko perifernih živaca i dorzalnih korijena do dorzalnog roga kralježnične moždine gdje prelazi na interneurone i neurone drugog reda smještene u Redexovim slojevima I, II i dijelu lamine V za vlakna koja se pružaju iz unutarnjih organa. Glavni ekscitacijski neurotransmiter primarnih aferentnih vlakana je glutamat koji aktivira postsinaptičke α -amino-3-hidroksi-5-metil-izoksazol-propionat (AMPA) glutamatne receptore. Neuroni drugog reda prenose bolni podražaj anterolateralnim sustavom do središta u mozgu. Razlikujemo više paralelnih puteva boli kojima se vlakna anterolateralnog sustava projiciraju do različitih moždanih struktura među kojima je i talamus u kojem se nalazi treći neuron osjetnog puta boli i relejna stanica za prijenos različitih vidova osjeta boli u više kortikalne centre: prednji cingularni korteks, insularni korteks, prefrontalni korteks, primarni i sekundarni somatosenzorički korteks, *nucleus accumbens*, amigdal, hipokampus i ostale

dijelove limbičkog sustava. U višim kortikalnim centrima događa se integracija osjetilne, afektivne i kognitivne komponente boli kao i obrada emocionalnog stanja povezanog s boli (14,15).

Nakon što bolni podražaj dođe do kortikalnih centrala u mozgu započinje kaskada reakcija koja aktivira inhibicijske neurone kralježnične moždine što dovodi do smanjenja osjeta boli. Na razini kralježnične moždine povećava se otpuštanje GABA-e i glicina na završecima primarnih aferentnih neurona koji se sinapsama prenose i vežu za receptore inhibicijskih interneurona u dorzalnog rogu te se smanjuje aktivnost primarnih aferentnih neurona. Oba mehanizma dovode do hiperpolarizacije i povišenja praga okidanja projekcijskih nocicepcijskih neurona i smanjenja osjećaja boli (14,15).

Silazni putovi koji moduliraju prijenos nociceptivnih signala na supraspinalnoj razini potječu iz periakveduktalne sive tvari, somatosenzoričke kore, *nuclei raphe*, amigdale, hipotalamusa i prenose se kroz jezgre moždanog debla u periakveduktalnu sivu tvar do kralježnične moždine. Inhibicijski neurotransmiteri u ovom procesu su noradrenalin, dopamin i endogeni opioidi (15,16). Posebno je zanimljiv sustav endogenih opioda koji je otkriven stimulacijom određenih dijelova periakveduktalne sive tvari i drugih struktura koje sudjeluju u silaznim putevima pri čemu je primijećeno smanjenje boli uz očuvanje ostalih vrsta osjeta. Sustav endogene analgezije uključuje endogene opioidne neurotransmitere, u koje se ubrajaju enkefalini, endorfini i dinorfini, i opioidne receptore koji se nalaze na najvažnijim mjestima prijenosa nociceptivnih signala. Kada se aktiviraju opioidni receptori dolazi do smanjenja ulaska kalija u presinaptički završetak čime se smanjuje otpuštanje neurotransmitera i prijenos bolnih signala. Također, projekcijski neuroni hiperpolariziraju se zbog otvaranja kalijevih kanala te dolazi do smanjenog okidanja i posljedičnog smanjenja osjećaja boli (14,15).

Uz silazne projekcije, prijenos osjeta boli može se modulirati i na razini spinalnog segmenta promjenom ravnoteže između aktivnosti nocicepcijskih i ostalih aferentnih vlakana. U dorzalnog rogu smješteni su encefalinski interneuroni koji stvaraju inhibicijske sinapse s aksonima osjetilnih neurona, ali i projekcijskim neuronima dorzalnog roga i na taj način inhibiraju prijenos podražaja u više centre. Na ovoj se razini odvijaju ključni mehanizmi teorije nadziranog ulaza (eng. *gate-control theory*) prema kojoj ulazna A β vlakna perifernih živaca mogu mijenjati osjetljivost postsinaptičkih stanica na ulazne signale koji stižu od C i A δ vlakana (17).

1.1.3. Patofiziologija neuropatske boli

Za razumijevanje nastanka kronične neuropatske boli važno je spomenuti dva obilježja patofizioloških mehanizama koji uključuju perifernu i centralnu senzitivizaciju. Nakon ozljede započinje upalni i reparacijski odgovor organizma koji dovodi do povećane preosjetljivosti u području oko ozljede koje se naziva periferna senzitivizacija. Periferna senzitivizacija nastaje zbog djelovanja posrednika upale poput tvari P ili peptida povezanog s kalcitoninskim genom (eng. *calcitonin gene related peptide*, CGRP) koji se otpuštaju sa završetaka nociceptivnih receptora nakon ozljede. Otpuštanje ovih tvari dovodi do povećane prokrvljenosti te nastanka lokalne otekline i otpuštanja nusproizvoda ozljede poput bradikinina, prostaglandina, faktora rasta i citokina koji mogu senzitivirati i podražiti nociceptore te smanjiti prag podražljivosti, uzrokovati ektopična pražnjenja i izazvati preosjetljivost (11,15).

U većine pacijenata periferna senzitivizacija prestaje procesom cijeljenja i smanjenjem upale. U slučaju trajne nocicepcije odnosno neprestanih podražaja zbog nastale ozljede ili bolesti, što je slučaj kod neuropatske boli, dolazi do trajnih promjena u primarnim aferentnim neuronima. Dolazi do promjena u podražljivosti i sinaptičkoj aktivnosti neurona kralježnične moždine, moždanog debla i mozga te nastanka centralne senzitivizacije. Kao posljedica pojavljuje se taktilna alodinija, sekundarna hiperalgezija i fenomen vremenske sumacije, a nastale promjene doprinose nastanku i održavanju kronične boli (11,15).

1.2. Liječenje kronične boli

Liječenje akutne boli je jednostavno jer bol i potreba za liječenjem prestaje kada ozlijeđeno tkivo zacijeli, a pacijenti se mogu vratiti svakodnevnom životu. S druge strane liječenje kronične boli znatno je izazovnije. Jedan od razloga velike prevalencije kronične, a posebno neuropatske boli su relativno neučinkovite metode liječenja. Učinkovitost lijekova za liječenje neuropatske boli je skromna i to ponajprije jer lijekovi koji se koriste ne djeluju na mehanizam nastanka već se liječenje uglavnom svodi na ublažavanje simptoma. Općenito, intervencije koje ciljaju mehanizme nastanka boli učinkovitije su od onih koje su usmjerene na uzrok boli ili bolest koja je u pozadini (18,19).

Prvi izbor za liječenje boli su farmakološke metode koje uključuju nekoliko različitih skupina lijekova. U liječenju se koriste kirurške metode kao i druge nefarmakološke metode u koje

spadaju fizikalna terapija, psihološka terapija, kognitivno-bihevioralna terapija, primjena topline i hladnoće te različite metode električne stimulacije (11).

1.2.1. Farmakološke metode za liječenje boli

U liječenju akutne i kronične boli koriste se preporuke Svjetske znanstvene organizacije prema kojoj se boli liječi prema trostupanjskoj ljestvici. Skupini lijekova prvog izbora pripadaju neopioidni analgetici u koje se ubrajaju paracetamol, nesteroidni protuupalni lijekovi. U skupinu lijekova drugog izbora ubrajaju se blagi opioidni analgetici, a kao treći izbor koriste se jaki opioidi (20).

1.2.1.1. Lijekovi prvog izbora

Neopioidni analgetici i antipiretici jednim se imenom nazivaju analgoantipiretici od kojih se najčešće koriste paracetamol, acetilsalicilna kiselina, metamizol i propifenazon. Paracetamol se koristi za liječenje srednje teške akutne i kronične boli, a može se primjenjivati oralno, intravenozno ili rektalno. Acetilsalicilna kiselina koristi se u liječenju glavobolje, zubobolje, bolova u mišićima dok se male doze primjenjuju za prevenciju srčanog udara. Pirazoloni imaju snažno analgetsko djelovanje, ali i znatne nuspojave jer mogu izazvati oštećenje koštane srži i dovesti do promjene krvne slike (11). U ovoj skupini nalaze se i nesteroidni protuupalni lijekovi koji uz analgetski i antipiretski učinak imaju i antireumatski učinak i protuupalni učinak. Najčešće korišteni su diklofenak, indometacin i oksikami, a koriste se u liječenju mišićno-koštane boli, reumatoidnog artritisa, spondiloartritisa, degenerativnih bolesti zglobova i uričnog artritisa. Iako ova skupina ima visoku učinkovitost kod primjene je potreban oprez jer uzrokuju česte nuspojave od promjena na koži i probavnom sustavu do promjena u jetrenoj, bubrežnoj i kardiovaskularnoj funkciji (21,22).

1.2.1.2. Lijekovi drugog izbora

Skupini lijekova drugog izbora pripadaju tramadol kao sintetski opioidni analgetik te kapsaicin i lidokain kada se koriste u obliku flastera (23). Tramadol je sintetski opioid koji djeluje kao slabi opioidni agonist i inhibitor ponovnog unosa serotonina i koristi se u liječenju periferne neuropatske boli uključujući postherpetičku neuralgiju, dijabetičku neuropatiju te središnju neuropatsku bol nakon moždanog udara. Zbog velikog broja nuspojava, mogućnosti ovisnosti i zloupotrebe opioidni analgetici preporučuju se kao lijekovi drugog i u nekim slučajevima (morfin, oksikodon) trećeg izbora (23).

Lidokain i kapsaicin u obliku flastera preporučuju se za liječenje lokalizirane periferne neuropatske boli kao što je postherpetička neuralgija, dijabetička neuropatija i postoperativna neuropatska bol. Lidokain je ranije bio u skupini lijekova prvog izbora (24), ali je zbog loše kvalitete dokaza po aktualnim dokazima svrstan u skupinu lijekova drugog izbora zbog male veličine učinka, ali visoke podnošljivosti i malog broja nuspojava (23).

1.2.1.3. Lijekovi trećeg izbora

U ovu skupinu ubrajaju se jaki opioidi poput morfija, fentalina, sulfentanila, oksikodona i hidromofona. Koriste se za liječenje jakih i kroničnih bolova. Opioidni analgetici i botulinum toksin A koriste se u liječenju različitih perifernih neuropatija. Opioidi se u skupini lijekova trećeg izbora nalaze prvenstveno zbog sigurnosti primjene, odnosno velikog broja nuspojava koje uključuju i ovisnost, a botulinum toksin A zbog sveukupno loše kvalitete dokaza (23,25).

1.2.1.4. Pomoćni (adjuvantni) analgetici

U ovu skupinu ubrajaju se lijekovi poput tricikličkih antidepresiva, inhibitora ponovnog unosa serotonina i antiepileptika kojima je analgetski učinak sporedno djelovanje. Kada se upotrebljavaju u kombinaciji s analgeticima pojačavaju njihov učinak. Njihova učinkovitost i sigurnost primjene za različita stanja neuropatske boli potvrđeni su provedbom velikog broja randomiziranih kontroliranih istraživanja (eng. *randomized controlled trials*, RCT), a proveden je i veći broj sustavnih pregleda i meta-analiza. Prema provedenoj meta-analizi broj osoba koje je potrebno liječiti da bi se postiglo 50% smanjenje boli je između 3,6 i 7,7, što znači da je potrebno liječiti 4-8 pacijenata da bi jedan imao smanjenje boli od barem 50% (23,26).

Triciklički antidepresivi u koje se ubrajaju amitriptilin, nortriptilin i imipramin učinkoviti su u liječenju bolne periferne dijabetičke neuropatije, boli nakon ozljede živaca, postherpetičke neuropatije te boli nakon moždanog udara (26,27). Analgetski učinak postižu inhibicijom ponovnog unosa serotonina i noradrenalina iz presinaptičkih završetaka. Iako spadaju u skupinu antidepresiva koriste se u liječenju kronične boli i u ljudi koji nemaju dijagnosticiranu depresiju što upućuje na neovisan analgetski mehanizam. Glavne nuspojave ovih lijekova su pospanost, zamagljeni vid, debljanje, suhoća usta, opstipacija, ortostatska hipotenzija, a posljedica su njihovog antikolinergičnog i antihistaminskog učinka. Također, potreban je oprez u pacijenata s ishemijskom bolesti srca ili poremećajem ventrikularne provodljivosti jer mogu utjecati na kalijeve kanale i produžiti QT interval u elektrokardiogramu pa se prije njihove primjene preporučuje u bolesnika starijih od 40 godina napraviti elektrokardiografiju (26).

U skupini inhibitora ponovnog unosa serotonina najviše su istraživani i najčešće se koriste duloksetin i venlafaksin koji se koriste u liječenju različitih polineuropatija. Najčešće nuspojave uključuju vrtoglavicu, gubitak apetita, opstipaciju, suhoću usta, hipertireozu i anksioznost (23).

Antiepileptici gabapentin i pregabalin koriste se u liječenju postherpetičke neuralgije, dijabetičke neuropatije, kompleksnog regionalnog bolnog sindroma tipa 1, boli nakon ozljede živaca, fantomske boli te neuropatije malih vlakana (23). Djeluju kao antagonisti $\alpha_2\delta_1$ podjedinice kalcijevih kanala u brojnim područjima mozga i površinskoj lamini stražnjeg roga kralježnične moždine. Od nuspojava najčešće uzrokuju vrtoglavicu, pospanost, suhoću usta, hipertireozu i anksioznost (23).

1.2.3. Nefarmakološke metode za liječenje kronične boli

Prema IASP-u nefarmakološke metode za liječenje kronične boli se, ovisno o vrsti i načinu primjene terapije, mogu podijeliti u nekoliko skupina, a uključuju:

- a) psihoterapeutske postupke,
- b) fizikalnu terapiju,
- c) blokadu živaca,
- d) neuromodulaciju (12).

Psihoterapijski postupci osim fiziološkog aspekta boli ciljaju psihološke, kognitivne i emocionalne aspekte bolnog iskustva i uključuju kognitivno-bihevioralnu terapiju, hipnozu i tehnike opuštanja (28). Kognitivno-bihevioralna terapija ima pozitivan učinak na iskustvo boli, raspoloženje i smanjenje pretjeranog doživljavanja ozbiljnosti boli (eng. *pain catastrophizing*) u odraslih s kroničnom boli kada se usporedi s uobičajenom terapijom (29).

U liječenju kronične boli se zasebno ili kao nadopuna farmakološkoj terapiji često koristi fizikalna terapija. Cochraneov pregled sustavnih pregleda (eng. *overview of systematic reviews*) o učinkovitost i sigurnosti tjelesne aktivnosti i vježbanja pokazao je da ta intervencija može pozitivno djelovati na smanjenje boli, pokretljivost i kvalitetu života, s malim brojem zabilježenih nuspojava koje uglavnom uključuju osjetljivost i bolove u mišićima (30).

Blokada simpatičkih ili perifernih živaca provodi se u dijagnostičke i terapijske svrhe. Terapija se pokazala vrlo učinkovitom, iako prolaznom, u stanjima kao što su radikulopatija i spinalna

stenoza. Glavni nedostatak te vrste terapije jest što je učinak relativno kratak i najčešće traje kraće od godinu dana, a nisu zanemarivi niti česti metabolički, endokrini, imunološki i fiziološki neželjeni učinci (31).

1.2.3.1. Neuromodulacijske metode

Neurostimulacija ili neuromodulacija je terapijska metoda koja koristi primjenu električne energije kako bi se postigla funkcionalna aktivacija ili inhibicija specifičnih neuronskih skupina, putova ili mreža (32,33). Za liječenje kronične boli u klinici se koriste različite metode neurostimulacije među kojima su: stimulacija leđne moždine (eng. *spinal cord stimulation*, SCS), transkutana električna stimulacija živaca (eng. *transcutaneous electrical nerve stimulation*, TENS), stimulacija perifernih živaca, duboka stimulacija mozga, transkranijalna magnetska stimulacija i pulsna radiofrekvencija (32).

Električna stimulacija živaca pomoću elektroda smještenih na kožu (TENS) ili u kožu (perkutana električna stimulacija živaca, PENS) vrlo često se koriste za različita akutna i kronična bolna stanja. Analgetski učinak objašnjen je teorijom nadziranog ulaza prema kojoj periferna stimulacija aktivira velika A β živčana vlakna što posljedično aktivira inhibicijske neurone u leđnoj moždini koji prigušuju nocicepcijsku aktivnost C vlakana i smanjuju osjećaj boli (34). Veći broj provedenih sustavnih preglednih članaka i meta-analiza koji je uključivao različita bolna stanja pokazao je da TENS, kada se primjenjuje pravim intenzitetom, može biti učinkovit u liječenju postoperativne boli, osteoartritisa, dijabetičke neuropatije i nekih akutnih bolnih stanja, a novija istraživanja pokazala su pozitivan učinak kod fibromialgije i ozljede leđne moždine (35).

Transkranijalna magnetska stimulacija i transkranijalna stimulacija direktnom strujom su neinvazivne tehnike stimulacije mozga u kojima se oprema stavlja na glavu pacijenta te se elektromagnetskim poljem inducira aktivnost motoričke kore mozga. Analgetski učinak postiže se modulacijom različitih moždanih regija koje su uključene u proces ili kontrolu nocicepcije. Učinak može trajati nekoliko tjedana nakon tretmana, posebno ako se postupak ponovi što je vjerojatno povezano s dugoročnom sinaptičkom plastičnošću. Metode se više koriste u istraživačke svrhe iako postoje dokazi da 20-minutna stimulacija ima učinak na smanjenje boli kod fibromialgije i neuropatske boli (36,37).

Za stimulaciju leđne moždine koristi se neurostimulator koji dostavlja električnu energiju na dijelove leđne moždine koji najbolje „odgovaraju“ području pacijentove najjače boli. Koristi

se u liječenju različitih oblika nekarcinomske kronične boli uključujući bol nakon neuspjele operacije leđa (eng. *failed back surgery syndrome*, FBSS), bol kod kompleksnog regionalnog bolnog sindroma (eng. *complex regional pain syndrome*, CRPS), križobolje i dijabetičke neuropatije (33). Glavne nuspojave uključuju migraciju i pucanje žica te hardverske probleme s uređajem (38). Mehanizam djelovanja još uvijek nije potpuno razjašnjen, a rezultati istraživanja provedenih na eksperimentalnim modelima boli ukazuju da SCS remeti lokalne neurokemijske putove i na taj način priječi pretjeranu podražljivost neurona središnjeg živčanog sustava (SŽS) (39). Osim stimulacije leđne moždine, sve više se u kliničkoj praksi koristi stimulacija spinalnog ganglija (eng. *dorsal root ganglion*, DRG). Za razliku od stimulacije leđne moždine stimulacijom spinalnog ganglija postiže se stabilnost žice neovisno o položaju tijela (40), povećava se mogućnost smanjenja boli na mjestima za koja se SCS ne može koristiti (41), smanjuju se parestezije i količina energije (42,43) te se sveukupno postižu bolji klinički ishodi liječenja (43).

Pulsna radiofrekvencija (eng. *pulsed radiofrequency*, PRF) još je jedna od intervencija koja se koristi za ublažavanje kronične boli neuropatskog podrijetla ili drugih oblika kronične boli koji nemaju obilježja neuropatske boli. U konvencionalnoj radiofrekvenciji ili radiofrekvencijskoj ablaciji, toplina generirana radiofrekvencijom uzrokuje lezije živčanog tkiva u blizini vrha elektrode, što dovodi do prekida nociceptivnih aferentnih putova. S druge strane, tijekom PRF-a izmjenjuju se razdoblja radiofrekvencije visokog napona s pauzama što omogućuje zadržavanje temperature na vrhu elektrode na najviše 42°C zbog čega intervencija ne uzrokuje oštećenje tkiva (44).

Istraživanja korištenjem računalnih modela i *in vivo* istraživanja na životinjama su pokazala kako toplina nastala tijekom PRF tretmana uzrokuje neurodestruktivne stanične promjene u obliku povećanja endoplazmatske mrežice ili povećanja citoplazmatskih vakuola. U usporedbi s mitohondrijskom degeneracijom i gubitkom membranskog staničnog integriteta koji se događa tijekom konvencionalne radiofrekvencije ove su promjene minimalne (45–48).

Predloženi mehanizam djelovanja PRF-a objašnjava se utjecajem elektromagnetskog i električnog polja, na rad neuronskih membrana ometanjem stvaranja akcijskog potencijala i ektopičnog pražnjenja, što dovodi do poremećaja u prijenosu informacija (45,49). PRF se intenzivno koristi više od 20 godina za liječenje različitih bolnih stanja. U većini slučajeva PRF se primjenjuje blizu osjetnih živaca relevantnog dermatoma, a u novije vrijeme zbog svoje uloge u nastanku neuropatske boli PRF se primjenjuje i na spinalnom gangliju (50).

Dubokom stimulacijom mozga implantiraju se elektrode u područja koja sudjeluju u prijenosu i regulaciji bolnih signala uključujući periventrikularnu sivu tvar diencefalona, periakveduktalnu sivu tvar mezencefalona, osjetilne dijelove talamusa na kontralateralnoj strani u odnosu na zahvaćeni dio i prednji cingularni korteks (28). Iako se koristi od 1950-ih, radi se o rizičnoj i invazivnoj metodi zbog čega se koristi samo u rijetkim slučajevima kada se zadovoljavajući učinak ne postiže drugim metodama liječenja. U kliničkoj praksi metoda je dozvoljena u Velikoj Britaniji (51) za liječenje kronične boli, u Europi za liječenje neuropatske boli (36), dok u SAD-u nije dopuštena (52).

1.3. Spinalni ganglij

Spinalni ganglij smješten je između dorzalnog korijena i spinalnog živca i građen je od primarnih osjetilnih neurona. Neuroni spinalnog ganglija odgovorni su za prijenos osjetnih informacije s periferije u središnji živčani sustav, a u jednom gangliju može se nalaziti i do 15 000 tijela neurona (53).

Neuroni spinalnog ganglija su pseudounipolarnog oblika, imaju jedan nastavak koji se u blizini tijela stanice grana na dugački akson koji se proteže prema periferiji i kraći dendrit koji ide prema SŽS. Mjesto na kojem se akson grana na dulji akson i kraći dendrit naziva se T-spoj (53). Aksoni spinalnog ganglija provode signale dok tijelo stanica osigurava metaboličku potporu i djeluje kao „čuvar ulaza“ (eng. „*gatekeeper*“) ili *de novo* generator signala za prijenos signala iz periferije u SŽS (54). T-spoj spinalnog ganglija ponaša se kao filtracijsko mjesto jer može spriječiti širenje nekih akcijskih potencijala koji nastaju na periferiji (55,56).

Veliki neuroni spinalnog ganglija prenose osjet dodira, vibracije i propriocepcije dok neuroni malih dimenzija sudjeluju u prijenosu osjeta boli i procesu nocicepcije. Vlakna koja sudjeluju u procesu nocicepcije su uglavnom C i A δ tipa (53). Neuroni spinalnog ganglija okruženi su glija stanicama koje međusobno tvore mrežu, a imaju metaboličku ulogu te funkcionalno podupiru neurone (57).

Anatomski je spinalni ganglij dio perifernog živčanog sustava jer je od kralježnične moždine odvojen dorzalnim korijenima, a ima i dugački nastavak koji se proteže u periferiju (53). Međutim, dokazi iz literature idu u prilog tome da je spinalni ganglij ipak dio SŽS-a (58).

Spinalni ganglij je baš kao i leđna moždina zaštićen koštanim tkivom u intervertebralnom otvoru, a sinaptički završetci nalaze se u sivoj tvari leđne moždine. Sam spinalni ganglij je smješten u duralnoj vrećici što predstavlja jedinstveno propusno mjesto barijere krv-mozak (59). Embrionalna istraživanja ukazuju da se nociceptivni neuroni spinalnog ganglija razvijaju iz stanica neuralnog grebena (37,60), a njihova diferencijacija i migracija ovise o molekularnoj signalizaciji iz neuralne cijevi (61). Spinalni ganglij se zbog navedenog može smatrati kao lateralno translocirana siva tvar leđne moždine čemu ide u prilog i činjenica da satelitske glija stanice koje okružuju primarne osjetilne neurone spinalnog ganglija dijele markere s astroglija stanicama SŽS (57).

1.3.1. Spinalni ganglij i neuropatska bol

Spinalni ganglij ključna je struktura u transdukciji i modulaciji osjetilnih signala, uključujući i prijenos osjeta boli (53). U normalnim stanjima spinalni ganglij filtrira dolazne osjetilne informacije s periferije, dok u stanju neuropatske boli širi patološku aktivnost u cijelom živčanom sustavu i postaje mjesto početnih patofizioloških promjena koje dovode do nastanka neuropatske boli (62). Nakon ozljede, na mjestu oštećenja oslobađaju se upalne signalne molekule kao što su prostaglandini, bradikinin i faktori rasta zbog čega nastaje preosjetljivost slobodnih nociceptivnih završetaka (63). U samom spinalnom gangliju događa se kompleksna kaskada imunoloških odgovora posredovana imunološkim i glija stanicama što značajno mijenja živčanu aktivnost (64). Makrofazi i limfociti koji su obično difuzno distribuirani u spinalnom gangliju proliferiraju i okružuju tijela stanica ozlijeđenih primarnih osjetilnih neurona. Makrofazi se zapravo infiltriraju potpuno okružujući i prekrivajući glija stanice (40).

Nakon ozljede, neki od primarnih osjetilnih neurona odumiru, a imunološke stanice ostaju i uklanjaju preostali debris (41). Njihova naknadna proizvodnja upalnih citokina i čimbenika nekroze tumora (eng. *tumor necrosis factor*, TNF), koji se nastavljaju i nakon što se ukloni uzrok boli, odnosno ozljeda tkiva, izaziva spontane, ponavljajuće akcijske potencijale u osjetilnim završetcima (42). U isto vrijeme proliferiraju i satelitske glija stanice koje oslobađaju faktore rasta i neutrofin-3 koji su uključeni u razvoj alodinije (43). Eksperimenti na životinjskim modelima pokazali su da nakon aksotomije spinalnog ganglija dolazi i do promjene u izražaju gena, što dovodi do promjene fenotipa stanica, mijenjajući njihov broj kao i distribuciju te omjer ionskih kanala, neurotransmitera i receptora (65,66). Promjene u dostupnosti iona u spinalnom gangliju, posebno smanjenje koncentracije izvanstaničnog kalija

i gubitak unutarstanične kalcijeve struje, mijenjaju živčanu aktivnost (45). Kao posljedica dolazi do smanjenja filtracijske sposobnosti T-spoja spinalnog ganglija, koji postaje propusniji, što uzrokuje pretjeranu podražljivost neurona spinalnog ganglija i nastanak spontanog ektopičnog pražnjenja. Sveukupno, može se reći da do nastanka neuropatske boli dolazi zbog promjena u izražaju gena nakon ozljede, posljedične povećane aktivnosti neurona spinalnog ganglija, njihove pretjerane podražljivosti, senzibilizacije i spontanog ektopičnog pražnjenja (43).

1.4. Eksperimentalni modeli boli

Relativno visoka prevalencija kronične boli, nedostatno znanje o mehanizmu nastanka te velika potreba za boljim i učinkovitijim metodama liječenja glavni su razlozi što je to znanstveno područje atraktivno i zanimljivo za nova istraživanja. Istraživanja kronične boli uvelike se oslanjaju na animalne modele boli. Životinje koje se najčešće koriste kao modelni organizmi za istraživanje velikog broja ljudskih bolesti su štakori pa tako postoji i veći broj štakorskih modela boli koji se koriste u istraživanjima. Modeli upalne boli koriste se za istraživanje akutne i kronične upalne boli i artritisa, a induciraju se ubrizgavanjem različitih iritansa kao što su karagenin i kapsaicin. Modeli neuropatske boli koriste se za istraživanje različitih oblika neuropatske boli i neki od postojećih modela jako dobro oponašaju neuropatska stanja u ljudi poput postherpetičke neuralgije, dijabetičke neuropatije, postoperativne ili karcinomske boli. U osnovi nastaju izazivanjem oštećenja dijela živčanog sustava, a razlikuju se po mjestu, tipu i načinu indukcije modela. Induciraju se podvezivanjem, presijecanjem ili kompresijom perifernih živaca, mehaničkim ili kemijskim oštećenjem leđne moždine te metabolički i/ili kemijski induciranim neuropatijama (67,68).

1.4.1. Najčešće korišteni životinjski modeli neuropatske boli

Za istraživanja različitih oblika neuropatske boli najčešće se koristi nekoliko životinjskih modela koji se induciraju na različite načine:

- a) presijecanje ishijadičnog živca (eng. *complete sciatic nerve transection, neuroma model*) (69);
- b) kronična konstriksijska ozljeda (eng. *chronic constriction injury, CCI*) (70);
- c) parcijalno podvezivanje ishijadičnog živca (eng. *partial sciatic nerve ligation, PSNL*) (71);

- d) podvezivanje spinalnog živca (eng. *spinal nerve ligation*, SNL) (72);
- e) djelomična ozljeda živca (eng. *spared nerve injury*, SNI) (73)
- f) kronična kompresijska ozljeda (eng. *chronic compression of the DRG*, CCD) (74).

Presijecanje ishijadičnog živca najstariji je životinjski model neuropatske boli u kojem se uspavanoj životinji izloži ishijadični živac koji se podveže na dva mjesta nakon čega se prostor između izreže i odstrani kako ne bi došlo do povezivanja živčanih vlakana u procesu cijeljenja. Nakon izazivanja ozljede dolazi do autotomije, odnosno samo-ozlijeđivanje denerviranog uda životinje. Ovaj se model danas rijetko koristi prvenstveno zbog etičkih pitanja, i stoga što se potpuno prekidanje živaca u ljudi rijetko događa, primjerice nakon amputacije udova (69).

Kronična konstriksijska ozljeda provodi se labavim podvezivanjem ishijadičnog živca kirurškim koncem od prirodnog resorptivnog materijala. Nakon izazivanja ozljede unutar tjedan dana se pojavljuju promjene u ponašanju životinja koje su najizraženije u drugom tjednu nakon zahvata. Promjene uključuju pojavu mehaničke i termalne hiperalgezije i alodinije na sniženu temperaturu što se dokazuje testiranjem ponašanja životinja. Simptomi koji nastaju ovim modelom slični su onim kod kauzalgije i kompleksnog regionalnog bolnog sindroma u ljudi (70).

Model parcijalnog podvezivanja ishijadičnog živca provodi se jednostranim podvezivanjem 30 – 50% ishijadičnog živca. Unutar nekoliko sati od ozljede životinje razvijaju pretjerano bolno ponašanje prepoznatljivo po lizanju i podizanju šape od podloge, a razvija se i mehanička hiperalgezija i alodinija na sniženu temperaturu. Kako su parcijalne ozljede živaca čest uzrok boli, taj model oponaša bolna stanja u ljudi, osobito bolne sindrome uzrokovane kauzalgijom (71).

U modelu podvezivanja spinalnog živca podvezuju se i presijecaju L5 i L6 spinalni živci. Životinje razvijaju slične obrasce ponašanja kao i kod ostalih modela, koji se pojavljuju unutar 24 do 48 sati od ozljede, a mogu trajati do čak 16 tjedana. Koristi se kada je potrebno jako i vremenski stabilno ponašanje povezano s boli kojim se dobro oponašaju stanja neuropatske boli nastala nakon ozljede perifernih živaca u ljudi (72).

Djelomična ozljeda živca je noviji model koji se izvodi podvezivanjem i presijecanjem dviju od tri terminalne grane ishijadičnog živca. Unutar četiri dana od ozljede pojavljuje se mehanička i termalna hiperalgezija i alodinija, a simptomi traju od nekoliko tjedana do 6 mjeseci. Taj se model razlikuje od prethodno navedenih budući je moguće usporediti termalnu

i mehaničku preosjetljivost neozlijeđenog područja kože u neposrednoj blizini denerviranog područja. Nastalo stanje vrlo dobro oponaša kliničku sliku neuropatske boli u ljudi (73).

Model kronične kompresijske ozljede spinalnog ganglija koristi se za oponašanje radikularne boli, križobolje i hernije diska u ljudi, a u istraživanjima stimulacije spinalnog ganglija se ponekad koristi kako bi se pokazalo da sama stimulacijska elektroda, za razliku od izazvanog modela, ne uzrokuje nastanak neuropatske boli. Postupak je relativno jednostavan, nakon izlaganja L4 i L5 intervertebralnog otvora u svaki otvor se implantira po jedna šipka od nehrđajućeg čelika kako bi se pritisnuo spinalni ganglij. Kao posljedica ozljede dolazi do hiperpodražljivosti i okidanja spontanijh akcijskih potencijala povezanih s hiperalgezijom, spontanom boli i mehaničkom alodinijom (74).

1.4.2. Ponašanje povezano s boli u životinjskim modelima

Kako izravna analiza boli u životinjskim modelima nije moguća, metoda koja se koristi za mjerenje i analizu je testiranje ponašanja povezanog s boli, odnosno ponašanja za koje se pretpostavlja da je odraz boli. Najdrastičniji primjer takvog ponašanja je autotomija ili samo-ozljeđivanje pri kojem životinja izgrize svoju šapu. Takvo ponašanje događa se samo kod rijetkih modela boli i danas se iz etičkih razloga takvi modeli izbjegavaju. Ostala ponašanja povezana s boli uključuju termalnu i mehaničku hiperalgeziju i alodiniju (75,76).

1.5. Medicina utemeljena na dokazima

Termin medicina utemeljena na dokazima (eng. *evidence-based medicine*, EBM) prvi put je upotrijebljen 1991. godine; kanadski liječnik Gordon Guyatt tim terminom je želio opisati „znanstvenu medicinu“ koja koristi kritičku procjenu dokaza za odlučivanje u medicini (77). EBM objedinjuje tri komponente – najbolje znanstvene dokaze, iskustvo zdravstvenih radnika i želje/potrebe pacijenta, s ciljem postizanja boljih ishoda u medicini (78). Kako samo ime kaže, EBM se oslanja na dokaze za donošenje odluka. Kako bi se klasificirali dokazi, osmišljena je hijerarhija dokaza u medicini, koja ukazuje na to kakvim se dokazima može više vjerovati i kakve dokaze treba prvo tražiti prilikom donošenja odluka u medicini (79). Anestezija i EBM ubrajaju se u dva od 15 najvažnijih postignuća u medicini od 1840. naovamo (80).

1.5.1. Hijerarhija dokaza u medicini

Hijerarhija dokaza u medicini prikazuje ljestvicu razina dokaza prema vjerojatnosti njihove pouzdanosti i pristranosti, a kliničare i znanstvenike se ohrabruje da u svakom istraživanju koje provode postignu najvišu razinu dokaza za odgovor na određeno kliničko pitanje. Koncept razina dokaza predstavila je prvi put 1979. kanadska ekspertne skupine za periodična istraživanja u zdravstvu (eng. *Canadian Task Force on the Periodic Health Examination*) i sadržavala je četiri razine. Razina I znači da je napravljen barem 1 RCT s pravilnom randomizacijom, razina II.1 da su napravljene dobro ustrojena kohortna istraživanja ili istraživanja parova (eng. *case-control*), razina II.2 podrazumijeva usporedbu vremenskih slijedova (eng. *time series comparisons*) ili dramatične rezultate iz istraživanja bez kontrolne skupine, a razina III označava mišljenje eksperta (81). Hijerarhiju su kasnije nadopunjavali Sackett i sur. koji su imali pet razina dokaza: razina I označava velike RCT-jeve s jasnim rezultatima, razina II male RCT-jeve s nejasnim rezultatima, razina III kohortna istraživanja, razina IV povijesne kohorte ili istraživanja parova, a razina V serije slučajeva i istraživanja bez kontrola (82).

Od prvog uvođenja koncepta hijerarhije dokaza u medicini, različite organizacije i časopisi koristili su varijacije klasifikacijskog sustava razine dokaza u medicini ovisno o različitim pitanjima na koje je potrebno odgovoriti i različitim područjima, npr. liječenje, prognoza, dijagnoza. Svima im je zajedničko da RCT-jevi imaju najvišu razinu dokaza jer su ustrojeni na način da smanje moguću pristranost u istraživanju i imaju manju vjerojatnost sustavne pogreške. Za razliku od njih, prikaz slučaja ili mišljenje eksperta smatraju se najnižom razinom dokaza jer postoji rizik od pristranosti vezan uz iskustvo ili mišljenje autora i ne postoji kontrola mogućih zbunjujućih čimbenika (eng. *confounding factors*) (79).

1.5.2. Sustavni pregledi

Traženje dokaza za podupiranje donošenja odluka u javnom zdravstvu nije nova ideja. Međutim, formalni pristup i sustavne metode procjene i sinteze dokaza razvijeni su u zadnjih nekoliko desetljeća, kao odgovor na pozive za korištenjem dokaza u medicini i organiziranje znanja u format koji je uporabljiv i pouzdan (83). Kritička procjena i sinteza znanstvenih istraživanja na sustavan način formalno je prvi put provedena 1975. pod nazivom „meta-analiza“; taj je termin osmislio američki statističar Gene V. Glass te njime nazvao „statističku

analizu velike skupine analiza rezultata iz pojedinačnih istraživanja s ciljem integriranja rezultata“ (84).

U kasnim 1970-tim i početkom 1980-tih skupina znanstvenika koja se bavila istraživanjima o uslugama u zdravstvu na Oxfordu je započela je program izrade sustavnih pregleda o učinkovitosti intervencija u zdravstvu. Kasnije se iz ovog razvila organizacija Cochrane (eng. *Cochrane Collaboration*), koja je danas najveća mreža znanstvenika, akademske zajednice i korisnika koja se zalaže za upravljanje znanjem o zdravstvenoj skrbi na kumulativan, dostupan i kvalitetan način. Nedugo nakon Cochranea osnovana je sestrinska organizacija Campbell (eng. *Cambell Collaboration*) koja je prilagodila Cochraneovu metodologiju za izradu sustavnih pregleda u drugim znanstvenim područjima (83).

Sustavni pregled podrazumijeva jasno formulirano istraživačko pitanje koje koristi sustavne i reproducibilne metode za prepoznavanje, odabir i kritičku prosudbu svih relevantnih istraživanja kao i prikupljanje i analizu rezultata iz istraživanja koja su uključena u sustavni pregled (85). Razlikuju se od običnih preglednih radova na više načina. Obični pregledni radovi su uglavnom deskriptivni i ne uključuju sustavnu pretragu literature nego obično obuhvaćaju samo dio istraživanja o nekoj temi odabranih na temelju znanja i iskustva autora. Iako vrlo informativni, često mogu imati rizik pristranosti u odabiru istraživanja. Također, obični pregledni članci najčešće nemaju nikakav opis metodologije niti procjenu kvalitete uključenih istraživanja kao ni kvantitativnu sintezu (86).

Sustavni pregled, s druge strane, slijedi vrlo strogu metodologiju počevši od definiranja istraživačkog pitanja, hipoteze i naslova. Istraživačko pitanje se obično formulira po PICO modelu (eng. *Participants, Intervention, Comparator, Outcomes*): ispitanici, intervencija, usporedna intervencija (eng. *comparator*) i ishodi. Temeljem definiranog istraživačkog pitanja oblikuje se strategija pretraživanja i određuju kriteriji uključenja. Važno je da se pretraže barem dvije relevantne bibliografske baze podataka, a može se uključiti i tzv. „siva literatura“ odnosno literatura koja nije objavljena u formi znanstvenog članka. Pretragom se dobije određeni broj radova za koje se najprije radi probir temeljem naslova i sažetka, a u drugoj fazi se čitaju cjeloviti tekstovi te se na temelju kriterija uključenja određuje koja istraživanja ulaze u kvalitativnu sintezu nakon čega se radi izdvajanje podataka potrebnih za daljnju analizu. Jedna od važnih značajki i razlika sustavnog pregleda, u odnosu na obični pregledni članak, je analiza kvalitete uključenih istraživanja korištenjem različitih alata kao i kvantitativna sinteza, odnosno provođenje meta-analize, statističke analize koja se koristi kad je to primjereno. Ako

se utvrdi velika klinička i statistička heterogenost, onda se meta-analiza ne bi trebala provoditi. Meta-analiza koristi statističke metode za sintezu podataka iz različitih istraživanja kako bi dala jedinstvenu procjenu veličine učinka za intervenciju odnosno istraživačko pitanje od interesa (85,87).

2. Ciljevi i hipoteze

2.1. Ciljevi sustavnih pregleda

Primarni cilj provedbe sustavnih pregleda je:

- Korištenjem metode sustavnog pregleda literature prikupiti dokaze o učinkovitost neurostimulacije spinalnog ganglija na ishode povezane s boli u *in vivo* životinjskim modelima te na parametre u kontekstu boli u *in vitro* životinjskim modelima.
- Korištenjem metode sustavnog pregleda literature prikupiti dokaze o učinkovitost i sigurnost primjene električne stimulacije i pulsne radiofrekvencije za liječenje različitih bolnih stanja u ljudi.

Sekundarni ciljevi su:

- Usporediti parametre neurostimulacije koji se koriste u životinja i ljudi u različitim kontekstima vezanima za bol.
- Analizirati koja skupina ispitanika se najčešće uključuje u klinička ispitivanja.
- Analizirati izvore financiranja i sukob interesa autora uključenih u klinička ispitivanja i istraživanja na životinjskim modelima.

2.2. Hipoteze i ciljevi eksperimentalnog istraživanja

Glavna hipoteza istraživanja je da neurostimulacija spinalnog ganglija u Sprague-Dawley štakora nakon ozljede podvezivanjem spinalnog živca dovodi smanjenja ponašanja povezanog s boli u odnosu na kontrolnu skupinu.

Cilj istraživanja je korištenjem posebno dizajniranog neurostimulatora na eksperimentalnom modelu boli ispitati učinkovitost neurostimulacije na ponašanje povezano s boli u Sprague-Dawley štakora.

3. Metode

3.1. Sustavni pregledi

3.1.1. Ustroj istraživanja

Sustavni pregledi napravljeni su u skladu s metodama i smjernicama Centra za pregledne radove i diseminaciju (eng. *Centre for Reviews and Dissemination*, CRD) (85) i PRISMA smjernicama (eng. *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (16).

3.1.2. Strategija pretraživanja

Za sustavni pregled na životinjskim modelima osmišljena je strategija pretraživanja i protokol istraživanja koji je objavljen u CAMARADES bazi (eng. *Collaborative Approach to Meta-Analysis and Review of Animal Data from Experimental Studies*) (poveznica: <https://drive.google.com/file/d/0B7Z0eAxKc8ApWDZxUUhWE93MHc/view>). Pretražena su tri bibliografska izvora informacija: MEDLINE i Embase (koristeći OVID sučelje) te Web of Science. Pretraživanje je temeljeno na naslovu i sažetku bez ograničenja vremena i jezika, zaključno s 1. veljače 2017. Strategija pretraživanja za sustavni pregled na životinjskim modelima priložena je kao dodatak disertaciji (Prilog 1.)

Za sustavne preglede o učincima električne stimulacije i pulsne radiofrekvencije na liječenje boli u ljudi osmišljena je sveobuhvatna strategija pretraživanja (Prilog 2), a protokol istraživanja je objavljen u međunarodnom registru za prospektivnu registraciju protokola sustavnih pregleda - PROSPERO (eng. *International Prospective Register of Systematic Reviews*; registracijski broj: CRD42017076502). Pretražene su četiri bibliografske baze podataka MEDLINE i Embase (koristeći OVID sučelje) te PsycINFO i CINAHL (koristeći EBSCOhost sučelje) te dvije baze za registraciju kliničkih istraživanja: Clinical Trials.gov i baza Svjetske zdravstvene organizacije (eng. *WHO's International Clinical Trial Registry Platform*). Pretraživanje je temeljeno na naslovu i sažetku bez ograničenja vremena i jezika, zaključno sa 7. rujna 2018. za sustavni pregled o električnoj stimulaciji, odnosno 8. siječnja 2019. za sustavni pregled o pulsnoj radiofrekvenciji.

Nakon pretraživanja, dobiveni rezultati su prebačeni u knjižnicu računalnog programa za citiranje EndNote (EndNote X5, Thomson Reuters, New York, NY, SAD), a duplikati izbrisani. Za pronalazak i uključivanje istraživanja koja eventualno nisu bila pronađena

inicijalnom pretragom baza podataka za svako od uključenih istraživanja pregledana je lista referenci i preuzeti svi citati iz Web of Science.

3.1.3. Kriteriji uključenja

U sustavni pregled na životinjskim modelima uključena su *in vivo* i *in vitro* istraživanja o stimulaciji spinalnog ganglija koja su imala mjere ishoda relevantne za kontekst boli. Za *in vitro* istraživanja relevantne mjere ishoda su vezane uz podražljivost stanica spinalnog ganglija, brzinu provođenja (eng. *conduction velocity*), karakteristike akcijskog potencijala, spontanu neuronsku aktivnost te promjenu u izražaju faktora povezanih s boli. *In vivo* istraživanja bila su uključena ako su mjerila ponašanje povezano s boli koristeći prag mehaničkog podražaja (eng. *threshold mechanical stimuli*), štetan mehanički podražaj (eng. *noxious mechanical stimuli*), vrući ili hladni podražaj te mjere ishoda koje su povezane s upalnim odgovorom spinalnog ganglija i/ili leđne moždine nakon stimulacije. Isključena su bila istraživanja na ljudima i istraživanja u kojima električna stimulacija nije primjenjivana u kontekstu boli.

U sustavni pregled o učinku neurostimulacije u ljudi uključena su primarna istraživanja u kojima je električna ili PRF stimulacija spinalnog ganglija primjenjivana za liječenje bilo kojeg oblika i intenziteta boli. Uključene su sve vrste ustroja istraživanja s bilo kojom usporednom intervencijom kao i istraživanja koja nisu imala usporednu intervenciju. Glavne mjere ishoda su bile intenzitet boli i ozbiljne nuspojave, a sekundarne mjere ishoda su bile ostali podatci o sigurnosti intervencije te ostali ishodi povezani s boli.

Iako randomizirana kontrolirana istraživanja čine najvišu razinu primarnih dokaza u medicini, prije početka izrade sustavnog pregleda bilo je izvjesno da je objavljen manji broj randomiziranih kontroliranih istraživanja u analiziranom području te da bi isključenje istraživanja nerandomiziranog ustroja dalo nepotpun pregled postojećih dokaza o učinkovitosti i sigurnosti intervencije. Zbog toga su uključena istraživanja bez obzira na ustroj. Za definiciju ustroja pojedinih uključenih istraživanja korištene su upute iz Cochraneovog priručnika za izradu sustavnih pregleda. Prema Cochraneovom priručniku, istraživanje koje je uključivalo 10 i više ispitanika definirano je kao serija slučajeva, a istraživanja s manjim brojem kao prikaz slučaja (87). Obzirom na veliku heterogenost u definiciji ustroja istraživanja od strane autora uključenih istraživanja u analizi su ekstrahirane i njihove definicije kako su navedene u analiziranim člancima.

3.1.4. Probir literature

Rezultate pretrage su prema kriterijima uključenja neovisno pregledale dvije osobe u dva koraka. Za sustavni pregled na životinjskim modelima (Ivana Vuka, Katarina Vučić ili Lejla Ferhatović Hamzić), a za sustavne preglede na ljudima (Svjetlana Došenović i Lejla Ferhatović Hamzić odnosno Ivana Vuka i Tihana Marciuš). U prvom koraku probir je napravljen temeljem naslova i sažetka, dok su u drugom koraku pregledani cijeli članci potencijalno prihvatljivih istraživanja. Neslaganja između autora razriješena su uključenjem trećeg autora (Damir Sapunar).

3.1.5. Izdvajanje podataka

Obrazac za izdvajanje podataka napravljen je prema kriterijima uključenja te mjerama ishoda u Microsoft Excel računalnom programu (Microsoft Inc., Redmond, WA, SAD). i testiran na 5 uključenih istraživanja. Dva autora (Ivana Vuka i Tihana Marciuš) su napravila neovisno izdvajanje podataka. Neki od podataka koji su izdvojeni bili su isti i za sustavni pregled na životinjskim modelima i za intervencije u ljudi: prezime prvog autora, godina publikacije, ustroj istraživanja, cilj istraživanja, zaključak, intervencija i usporedna intervencija.

Za sustavni pregled na životinjskim modelima dodatno su izdvojeni sljedeći podatci: životinjski model koji je korišten, soj, starost i težina životinja, veličina uzorka (za *in vivo* istraživanja: broj životinja u svakoj skupini, za *in vitro* istraživanja: broj stanica ili korištenih ploča). Za *in vivo* istraživanja ekstrahirani su: način primjene, trajanje i intenzitet stimulacije, tip i veličina elektrode, rezultati testova ponašanja, histoloških analiza i upalni odgovor spinalnog ganglija i leđne moždine. Za istraživanja provedena u *in vitro* okruženju ekstrahirani su ishodi vezani uz elektrofiziologiju: karakteristike akcijskog potencijala, brzina provođenja, membranski potencijal u mirovanju i prag depolarizacije kao i ishodi vezani uz promjene u ekspresiji faktora povezanih s boli.

Za sustavni pregled o učinku intervencije u ljudi ekstrahirani su dodatno sljedeći podatci: broj ispitanika, kriteriji uključenja i isključenja, karakteristike uključenih ispitanika, bolno stanje koje se liječi, razdoblje praćenja, parametri stimulacije i korišteni stimulator, položaj elektrode, mjere ishoda, rezultati vezani uz efikasnost i sigurnost.

Kada su rezultati u uključenim radovima bili prikazani samo grafički ili mjera disperzije nije bila jasno prikazana kontaktirani su autori istraživanja elektroničkom poštom za dobivanje

potpunih informacija. Ukoliko autori nisu dali odgovor ni nakon druge poruke, za izdvajanje podataka iz grafova korišten je Plot Digitizer Software (<http://plotdigitizer.sourceforge.net/>).

3.1.6. Analiza kvalitete uključenih istraživanja

Kvaliteta uključenih istraživanja za sustavni pregled na životinjama analizirala se koristeći SYRCLE (88) alat za procjenu rizika pristranosti (eng. *risk of bias*, RoB), a za sustavne preglede na ljudima isto je napravljeno koristeći Cochraneov alat za procjenu rizika pristranosti kada je uključeno istraživanje bilo RCT (87) i ROBINS-I (eng. *Risk of Bias tool to assess Non-Randomized Studies of Interventions*) (89) ako je riječ o nerandomiziranom ustroju istraživanja.

Dva autora neovisno su analizirala rizik pristranosti (životinjski modeli: Ivana Vuka i Tihana Marciuš; intervencija u ljudi: Ivana Vuka, Svjetlana Došenović ili Katarina Vučić), a neslaganja u ocjeni razriješena su uključanjem trećeg autora (Livia Puljak). Ukoliko je bilo očito da neki aspekti metodologije mogu izazvati pristranost domena je ocijenjena visokim rizikom pristranosti, ako objašnjenje nije bilo dovoljno jasno za ponavljanje istraživanja domena je ocijenjena nejasnim rizikom pristranosti, a ukoliko su mjere za smanjenje rizika pristranosti bile napisane i objašnjenje domena je ocijenjena niskim rizikom pristranosti. Sličan princip ocjenjivanja je primijenjen i za ROBINS-I alat.

3.1.7. Sinteza dokaza

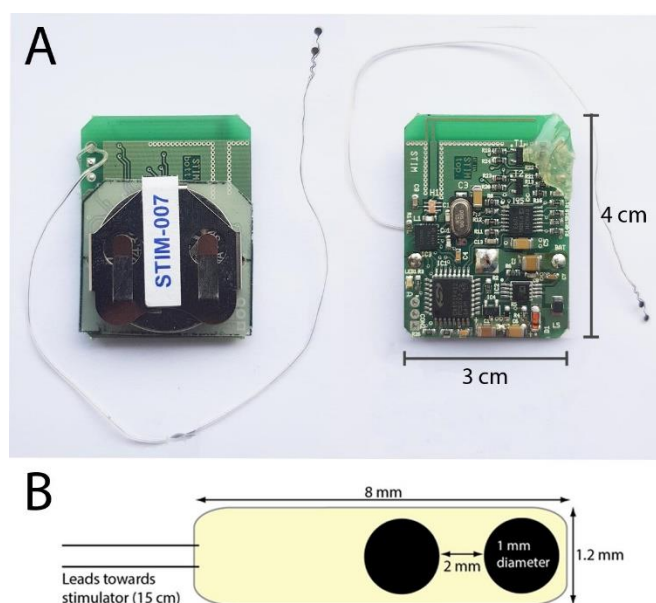
Protokolom istraživanja određeno je da će se za sve sustavne preglede prvo napraviti kvalitativna i tablična sinteza, a ukoliko bude moguće i meta-analiza čime se pojačava snaga dokaza. Mogućnost meta-analize ovisi isključivo o uključenim istraživanjima i njihovim rezultatima (ustroju istraživanja, vrsti ishoda, kliničkoj i statističkoj heterogenosti) te nije moguće *a priori* u trenutku planiranja protokola sustavnog pregleda znati hoće li takva analiza biti moguća i primjerena, ili ne. Za provedene sustavne preglede nije bilo moguće napraviti meta-analizu zbog velike heterogenosti podataka što je dodatno pojašnjeno u odjeljku rezultata.

3.2. Eksperimentalno istraživanje

3.2.1. Neurostimulator i elektroda

Neuromod stimulator dizajniran je i napravljen kao alat za eksperimentalnu stimulaciju na životinjskim modelima te je svojim ustrojem i karakteristikama prilagođen za ponovno korištenje i jednostavno programiranje. Za generiranje valova promjenjive konstantne struje kvadratnog dvofaznog ili monofaznog oblika stimulator koristi mikroelektronički krug koji se napaja zamjenjivom baterijom. Za stimulaciju spinalnog ganglija koristi se po narudžbi izrađena elektroda od platinsko-iridijske jezgre presvučene slojem iridij oksida kako bi se izbjegla brza korozija materijala uslijed stimulacijske struje i male kontaktne površine (CorTec GmbH, Freiburg, Njemačka; kat. br. 1031.2058.01). Svojom veličinom elektroda je prilagođena tako da odgovara veličini spinalnog ganglija i da idealno ulazi u intervertebralni foramen u kojem je smješten (Slika 1).

Hardverski dio Neuromod stimulatora sastoji se od implantabilnog neurostimulatora, vanjskog regulatora koji omogućuje podatkovnu komunikaciju s INS-om, stimulacijske elektrode i produžnih vodova. Stimulator se sastoji od pet glavnih blokova: (1) bežične veza; (2) ugrađene jedinice mikrokontrolera (MCU); (3) DC-DC pretvarača; (4) strujnog kruga (eng. *front-end circuit*); (5) primarne baterije (Slika 1).

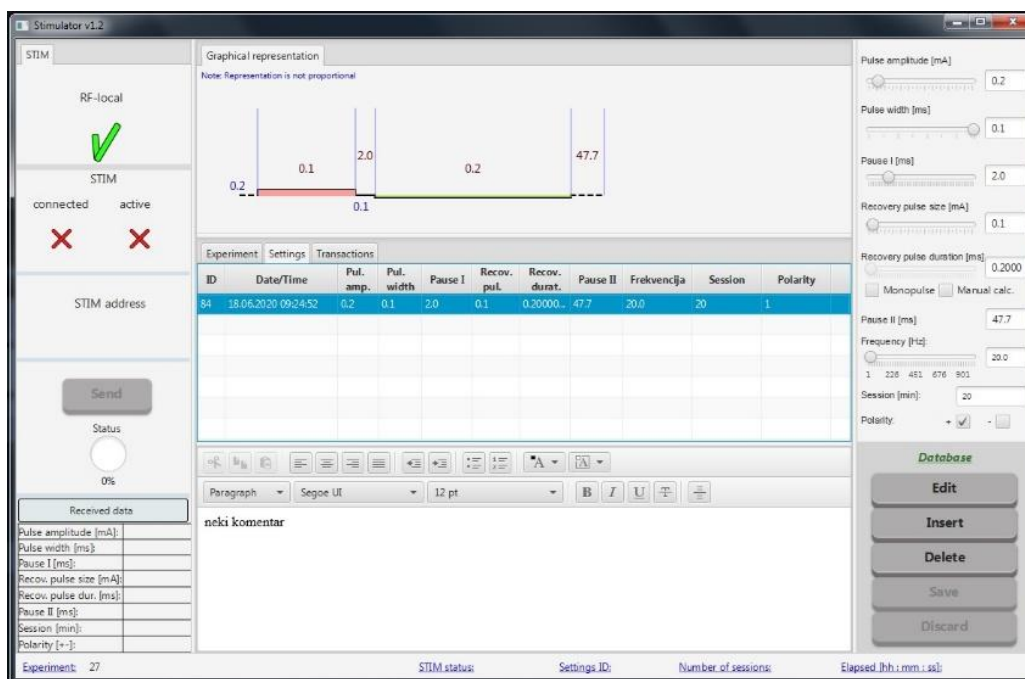


Slika 1. A) NeuroMod stimulator s baterijom i elektrodom. B) Shematski prikaz elektrode za stimulaciju spinalnog ganglija

Softverski dio stimulatora sastoji se od STIM modula i aplikacije za osobno računalo koja je podijeljena u dvije komponente: grafičko korisničko sučelje (eng. *graphic user interface*, GUI) (Slika 2) i komunikacijski softver. Aplikacija korisničkog sučelja razvijena je u programskom jeziku Java koristeći NetBeans 8.0.2 IDE razvojno okruženje s instaliranim JDK 8 ažuriranjem 11 (64 bit). Grafički dio izrađen je u alatu JavaFX Scene Builder 2.0. Za pristup bazi podataka koristi se knjižnica Jackcess-2.1.0.

Aplikacija omogućuje korisniku da definira parametre za rad Neuromod stimulatora, pohrani ih u bazu podataka i pošalje na stimulator. Grafička aplikacija ne pristupa radiofrekvencijskom (RF) komunikacijskom uređaju izravno, već s UDP / IP paketima putem komunikacijske usluge razvijene za ovu svrhu. Alat korišten za izradu ove aplikacije je MS Visual Studio 2015, a programski jezik je C++. Glavna knjižnica sustava je MFS (eng. *Microsoft Foundation Class*), a za pristup USB modulu koristi se FTCSPI knjižnica (eng. *Functional Test Case Serial Peripheral Interface*). Zadatak ove aplikacije je dvosmjerna komunikacija s GUI korisničkom aplikacijom i radio način rada sa STIM modulom. Aplikacija je instalirana na platformi MS Windows kao usluga i automatski se pokreće svaki put kada se računalo uključi.

Računalni program mikrokontrolera STIM modula C8051F411 napisan je u programskom jeziku C, u Keil Vision 5 razvojnom okruženju. Za konfiguriranje čipa TI CC2500 koji se koristi u RF komunikaciji korišten je alat Texas Instruments SmartRF Studio 7. Zadatak ovog računalnog programa je generiranje strujnih impulsa na temelju parametara primljenih putem RF komunikacije. Parametri vrijede sve dok se ne pošalju novi ili dok se ne zamijeni baterija. Kako bi se osigurala veća sigurnost poslanih parametara, nakon primanja parametara modul vraća parametre na vrijednosti stvarno izračunate na samom kontroleru što se može djelomično razlikovati od zadanih zbog diskretnih postavki mikrokontrolera i timera. Za fizički pristup mikrokontroleru korištena je kartica "C8051F411 Evaluation Kit" koja je putem računala povezana USB kabelom. Kartica je modificirana tako da se C2 signali proslijeđuju na konektor povezan na STIM modul.



Slika 2. Računalni program i aplikacija korisničkog grafičkog sučelja korištenog za kontrolu parametara stimulacije

Prije implantacije stimulatora, a kako bi se zaštitio od oštećenja za vrijeme implantacije, stimulator je premazan slojem elastomera. Za premaz je korišten dvokomponentni elastomer SILASTIC MDX4-4210 Bio Medical Grade Elastomer (Dow Corning, Auburn, MI, SAD). Elastomer je pripremljen miješanjem jednog dijela sredstva za otvrdnjavanje s 10 težinskih dijelova osnovnog elastomera nakon čega je smjesa ostavljena 30 minuta za odzračivanje.

Stimulator i dio na kojem je elektroda povezana sa stimulatorom omotani su prvo u nekoliko slojeva Parafilma M (Sigma-Aldrich, Inc., St. Louis, MO, SAD), a zatim je na njih stavljen sloj elastomera uranjajući stimulator u smjesu elastomera i ukoliko je potrebno nanoseći dodatnu količinu kistom. Premaz je sušen na sobnoj temperaturi tijekom 24 sata.

Nakon ugradnje stimulatora u štakore, parametri stimulacije definirani su pomoću računala te poslani stimulatoru putem vanjskog kontrolera spojenog na računalo USB priključkom. Rasponi parametara stimulatora navedeni su u Tablici 1.

Tijekom eksperimenta istodobno je korišteno nekoliko neurostimulatora. Svaki od korištenih neurostimulator ima jedinstveni unutarnji identifikator koji omogućava istraživaču da identificira određeni uređaj putem vanjskog kontrolera.

Tablica 1: Raspon parametara stimulatora za različite parametre stimulacije

Parametar	Raspon	Promjena
Amplituda pulsa	0,02 - 2 mA	10 μ A
Tranjanje pulsa	0,1 - 4 ms	0,1 ms
Amplituda pulsa u mirovanju	5 - 40 μ A	5 μ A
Trajanje pulsa u mirovanju	Automatski izračun	/
Vrijeme odgode za stimulacijski impuls	0,1	0,1 ms
Vrijeme odgode za impuls u mirovanju	Automatski izračun	/
Frekvencija	1 - 1000 Hz	1Hz
Ukupno trajanje sesije	do 2 h	

3.2.2. Pokusne životinje

Svi eksperimentalni postupci i protokoli slijedili su etičke smjernice IASP-a za ispitivanje eksperimentalne boli u svjesnih životinja, a odobrilo ih je Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta u Splitu. U istraživanju su se koristili Sprague-Dawley (SD) štakori uzgojeni u kontroliranim uvjetima u Nastambi za laboratorijske životinje Sveučilišta u Splitu. Životinje su uzgojene u plastičnim kavezima s piljevinom i kukuruznom steljom, s pristupom hrani i vodi *ad libitum*, temperaturom $22 \pm 1^\circ\text{C}$, ciklusima 12 h dan i 12 h noć. Za eksperiment su se zbog veličine stimulatora koristili stariji odrasli mužjaci, težine 300-400 g. Ukupno je korišteno 45 životinja raspoređenih u jednu od sljedećih šest skupina: SNL skupina (N=6), skupina s kroničnom kompresijskom ozljedom spinalnog ganglija (CCD) (N=9), SNL skupina s ugrađenim stimulatorom (N=11), neozlijeđena kontrolna skupina (N=6), skupina s ugrađenim lažnim stimulatorom (N=8) i lažnom elektrodom (N=7).

Prilikom provedbe eksperimenta posebno se pazilo da se izbjegnu metodološki nedostaci eksperimentalnih istraživanja pronađeni u sustavnom pregledu o učinku neurostimulacije u životinjskim modelima boli (90). Sukladno ustroju eksperimenta posebno se pazilo na nasumičan smještaj životinja u nastambi, zasljepljivanje osobe koja provodi testiranje te pravilno izvještavanje u ukupnom broju životinja i svim planiranim mjerama ishoda.

3.2.3. Podvezivanje spinalnog živca i kronična kompresijska ozljeda

Korištena su dva dobro uspostavljena modela za indukciju ponašanja povezanog s boli (72,74). Svi kirurški zahvati izvedeni su u anesteziji induciranoj s 5% izoflurana u kisiku (Forane®, Abbott laboratories Ltd., Queenborough, Velika Britanija), a zatim održavani s 2% izoflurana.

Za SNL nakon izlaganja desne paravertebralne regije, šesti lumbalni transverzalni nastavak je pažljivo uklonjen kako bi se izložio L5 živac. Zglobni nastavci i paraspinalni mišići nisu uklonjeni jer njihovo uništavanje može dovesti do ponašanja povezanog s boli (72,91,92).

Budući da umetanje stimulacijske elektrode može uzrokovati kroničnu kompresijsku ozljedu spinalnog ganglija (74,93–95) uspoređen je učinak postavljanja elektrode s CCD modelom. Ozljeda je izvedena prema djelomično modificiranom postupku opisanom ranije (74). Ukratko, pod izofluranskom anestezijom izložen je L5 intervertebralni otvor, te je u njega umetnut metalni nastavak L oblika od nehrđajućeg čelika (4 mm duži krak i 2 mm kraći krak promjera 0,6 mm). Nastavak je umetnut 4 mm u L5 intervertebralni otvor pod kutem od 30° bez izlaganja ganglija. Tijekom umetanja obično je primijećeno blago trzanje u ipsilateralnoj nozi. U kontrolnoj skupini s ugrađenom elektrodom na isti način je u intervertebralni otvor umetnuta elektorda.

3.2.4. Testiranje ponašanja povezanog s boli

Za testiranje ponašanja povezanog s boli koristili su se validirani testovi. Ukratko, mehanička preosjetljivost ispitivana je korištenjem von Freyevih filamenata (eng. *von Frey fibers*) i ubodom iglom tupog vrha u stražnju šapu (eng. *needle prick pin test*), dok se za testiranje toplinske alodinije koristio test acetonom i vruća ploča (eng. *hot plate*) (96). Testiranje se provodilo na dan zahvata, te tri postoperativna dana: 1., 3., i 7. dan. Svi postupci izvedeni su nakon 60 minuta aklimatizacije. Testiranje na slijepo bilo je moguće samo između štakora s ugrađenim aktivnim i lažnim stimulatorom. Podražaji su primijenjeni na plantarnu kožu stražnjih šapa slobodnih štakora.

Kalibrirana von Frey vlakna (North Coast Medical Inc., SAD), počevši od 2,8 g, primjenjivana su u od najslabijeg prema najjačem kako bi se odredila granična vrijednost potrebna za 50% povlačenja šape. Povlačenje šape od 50% ocijenjeno je kao pozitivan odgovor pri čemu je zabilježena debljina vlakna. Ako nije bilo odgovora, kao prag je dodijeljena vrijednost najjačeg vlakna (25 g) (96).

Za test uboda iglom vrh 22-G tupe igle za spinalnu analgeziju, kojoj je uklonjen vrh, postavljen je na središte šape s dovoljno snage da uvuče kožu, ali da je ne ozlijedi. Primijenjene su tri aplikacije (odvojene najmanje 10 sekundi), a incidencija hiperalgezije i broj povlačenja šape zabilježen je i izražen kao prosjek odgovora (96).

Osjetljivost na hladnoću procijenjena je primjenom acetona, koji je istisnut uz pomoć štrcaljke kako bi se stvorila kap koja je nanescena na srednji dio plantarne površine šape bez kontakta štrcaljke s kožom (97). Odgovor je ocijenjen kao pozitivan, ako je životinja makla šapu. Postupak je ponovljen tri puta u razmaku od najmanje 30 sekundi, a rezultat izražen kao prosjek.

Test vruće ploče korišten je za procjenu osjetljivosti na zagrijavanje za što je korištena vruća ploča (IITC Life Science, Woodland Hills, CA, SAD). Štakori su smješteni u komoru uređaja s aluminijskom pločom održavanom na 25°C te je za svaku životinju izmjerena temperatura u trenutku povlačenja stražnje šape. Granična temperatura bila je 50°C. Ukupno su napravljena tri mjerenja, s razmakom od 3 minute, a rezultat je izražen kao prosjek.

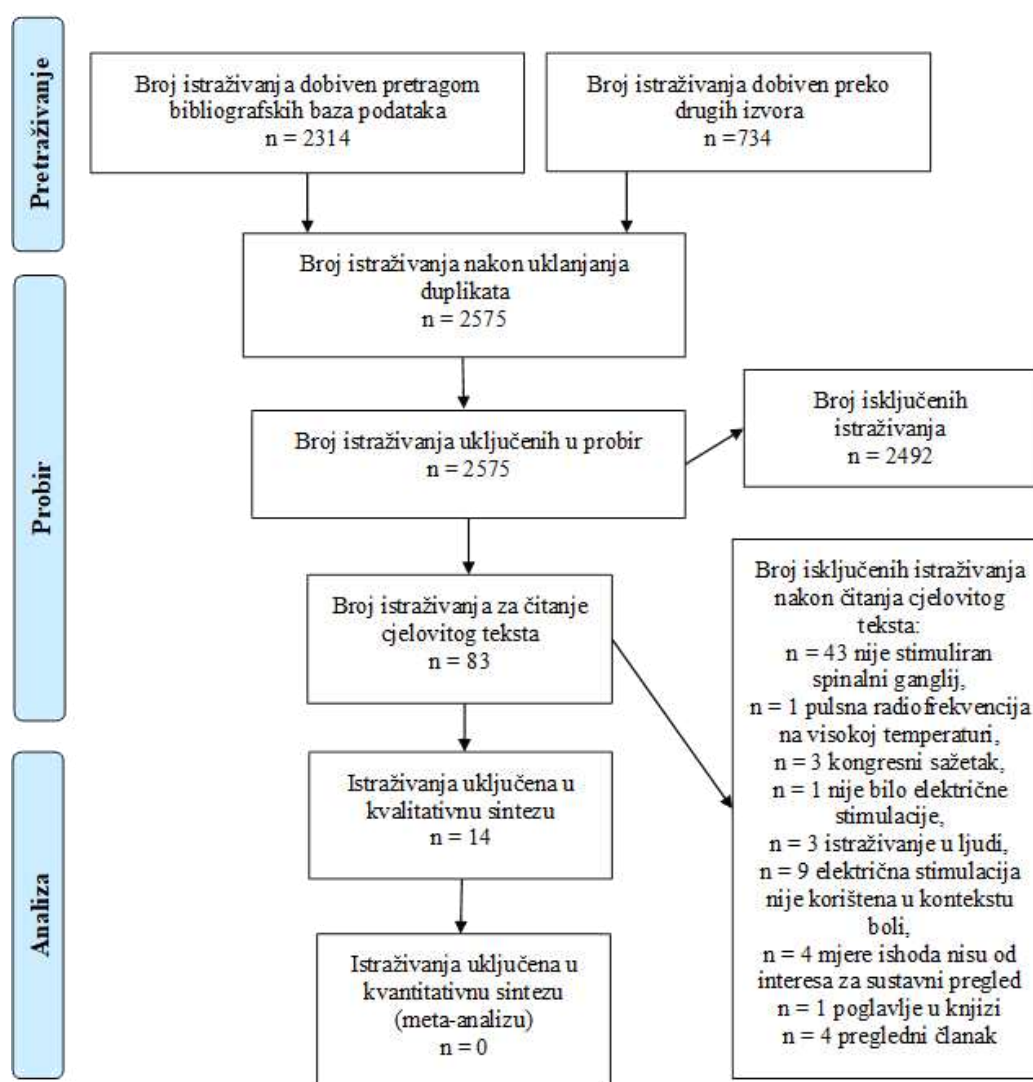
3.2.5. Statistička analiza

Rezultati testova ponašanja analizirani su ANOVA-om s ponovljenim mjerenjem te Bonferroni *post-hoc* testom (Statistica 7.0; StatSoft, Tulsa, OK, SAD). Statistički značajnom je smatrana svaka razlika $P < 0,05$.

4. Rezultati

4.1. Rezultati sustavnog pregleda na životinjskim modelima

Pretraživanjem literature ukupno je pronađeno 2314 članaka, a dodatnih 734 pretragom liste referenci i citata uključenih istraživanja. Nakon brisanja duplikata 2575 zapisa provjereno je temeljem naslova i sažetka od čega su 83 rada ostavljena za sljedeću fazu probira u kojoj se analizira cjeloviti tekst. Ukupno je 14 istraživanja uključeno u kvalitativnu sintezu i daljnju analizu, a preostalih 69 je isključeno jer nisu odgovarali kriterijima uključenja. Na Slici 3. prikazan je dijagram procesa probira i uključenja istraživanja, a popis isključenih istraživanja s razlozima isključenja prikazan je u Prilogu 3.



Slika 3. Dijagram tijeka uključivanja istraživanja u sustavni pregled o životinjskim modelima

4.1.1. Karakteristike uključenih istraživanja

Ovisno o vrsti, istraživanja su prvo grupirana u skupinu *in vivo* odnosno *in vitro* istraživanja. Ukupno je uključeno 6 *in vitro* i 8 *in vivo* istraživanja. *In vivo* skupina istraživanja je temeljem tipa stimulacije podijeljena u skupinu stimuliranu pulsnom radiofrekvencijom ili električnom stimulacijom. Dodatno su istraživanja grupirana ovisno tome jesu li stimulirani zdravi gangliji ili je stimulacija ganglija napravljena nakon modela kronične boli.

Karakteristike uključenih *in vitro* istraživanja prikazane su u Tablici 2. U svim istraživanjima iz ove skupine električna stimulacija je primijenjena na primarnoj kulturi stanica spinalnog ganglija. Dva istraživanja su koristila *in vitro* model boli induciran električnim pobuđivanjem otpuštanja tvari P u stanicama spinalnog ganglija embrija pilića (98,99), dva istraživanja su koristila stanice spinalnog ganglija nakon ozljede nastale podvezivanjem spinalnog živca u odraslih SD štakora (100,101), a preostala dva istraživanja su koristila zdrave stanice spinalnog ganglija (102,103).

U skupini *in vivo* istraživanja bilo ih je šest u kojima je spinalni ganglij stimuliran pulsnom radiofrekvencijom (104–109) te dva istraživanja u kojima je korištena električna stimulacija (110,111) (Tablica 3). U svim istraživanjima korišteni su SD štakori težine od 149 g do 350 g, a samo jednom su korištene ženke (107). U PRF skupini četiri od uključenih šest istraživanja je koristilo SNL model neuropatske boli (104,106–108), jedno istraživanje je koristilo model SNI (109), a jedno istraživanje je koristilo model CCI (105). U skupini stimulacije električnom energijom jedno istraživanje je koristilo model neuropatske boli ozljedom tibijalnog živca (eng. *tibial nerve injury*) (110), a drugo akutni bolni podražaj stražnje šape (111).

Tablica 2. Karakteristike uključenih *in vitro* istraživanja

Istraživač	Korišteni model boli	Vrsta/Soj	Proučavane skupine	Protokol ES	Mjere ishoda
1 Chang 1989 (98)	<i>in vitro</i> model boli induciran električnim pobuđivanjem otpuštanja tvari P	embriji pilića, gestacijske dobi 10 – 12 dana	1. vanjska kontrola (N*=3), 2. tretirano agonistom (N*=3), 3. agonist/antagonist (N*=3); UKUPNO: 9 kultura s jednostrukim pločama	CV 1 Hz, 3 ms, 110 V Kvadratni val DC pulseva 3 minute 3 uzastopne faze stimulacije u 2-h intervalima Bipolarna platinska elektroda	Količina pobuđene tvari P tijekom tri faze ES mjerena imunološkim testiranjem + utjecaj opioidnih agonista sufentanila, morfija, DAME, met-enkefalina, U50 i 488H na otpuštanje tvari P
2 Chang 1996 (99)	<i>in vitro</i> model boli induciran električnim pobuđivanjem otpuštanja tvari P	embriji pilića, gestacijske dobi 10 – 12 dana	1. misoprostol 100 ng/ml (N*=9), 2. misoprostol 50 ng/ml (N*=6), 3. misoprostol 10 ng/ml (N*=6), 4. PGE1 (N*=3), 5. PGE2 group (N*=3); UKUPNO: triplikat kulture s jednostrukim pločama	CV 1 Hz, 3 ms, 110 V, Kvadratni val DC pulseva 3 minute 3 uzastopne faze stimulacije s dvo-satnim intervalima bipolarna platinska elektroda	Količina pobuđene tvari P tijekom tri faze ES mjerena imunološkim testiranjem + utjecaj prisutnosti misoprostola i prostaglandina na otpuštanje tvari P
3 Duffo 2004 (102)	zdravi spinalni gangliji	♂ SD štakora; 250 g	Bez skupina –različiti broj neurona za svaku od mjera ishoda	CV 5 Hz, 2 ms, 30 V, različiti broj pulseva (5, 10, 20 and 40) intenzitet (60-160 mA) bipolarna platinska elektroda s 4 mm razmaka između polova	Utjecaj stimulacije spinalnog ganglija na koncentraciju Ca^{2+} u neuronima spinalnog ganglija
4 Eisenach 2005 (100)	SNL	♂ SD štakora; 200-250 g	1. kontrola, zdravi neuroni, N=38 (1034 stanica) 2. podvezivanje spinalnog živca, N=21 (445 stanica) UKUPNO: 49 životinja, 1479 stanica	CV 20 Hz, 2 ms, 15 V struja polja od 100 mA 2 serije po 5 pulseva razdvojene 10-minutnim razdobljem bipolarna platinska elektroda s 4 mm razmaka između polova	Utjecaj ES na intracelularnu koncentraciju Ca^{2+} u kontrolnoj i skupini nakon podvezivanja spinalnog živca + utjecaj izloženosti lijeku na koncentraciju Ca^{2+} i prisutnost IB4 i CGRP stanica u obje skupine
5 Koopmeijers 2013 (103)	zdravi spinalni gangliji	♂ SD štakora; 156-160 g	1. snimanje kalcija (N=2), 2. ponavljajuće izbijanje akcijskih potencijala (eng. <i>firing</i>) (N=20, 47 neurona, 23 kontrole),	CV 60 Hz, voltaža i trajanje pulsa varirale su za svaki od protokola: Ca^{2+} : 60 Hz, početno kratko trajanje pulsa 40 μ s i 8 V do 400 μ s i voltaže od 8, 16, 30 and 50 V,	Utjecaj ES na generiranje akcijskih potencijala, brzinu provođenja i širenje akcijskog potencijala Identificirati je li ES spinalnog ganglija utječe na aktivaciju osjetljivih neurona, razina Ca^{2+} praćena je tijekom ES s različitim intenzitetima

				3. brzina provođenja i frekvencija akcijskog potencijala (N=18, 34 neurona, 18 kontrola). UKUPNO: 40	100 s, Okidanje: 60 Hz, 400 μ s, 30 V Pulsevi u obliku kvadratnog vala	
6	Ma 2005 (101)	SNL	♂ SD štakora; 250-300 g	1. podvezivanje spinalnog živca , N=16, 2. kontrola, N=5, 3. lažna stimulacija, N=3 UKUPNO: 24	CV 20 Hz, 2 ms, 15 V, struja polja od 100 mA 2 serije po 5 pulseva razdvojene 10-minutnim razdobljem bipolarna platinska elektroda s 4 mm razmaka između polova	Utjecaj ES na intracelularnu koncentraciju Ca^{2+} u kontrolnoj i skupini nakon podvezivanja spinalnog živca + utjecaj kapsaicina na koncentraciju Ca^{2+}

Kratice: * = broj staničnih ploča; CGRP = peptid povezan s kalcitoninским genom (eng. *caltitonin gene related peptide*) ; CV = konstantna voltaža (eng. *constant voltage stimulation*); DC = istosmjerna struja (eng. *direct current*); ES = električna stimulacija; IB4 = izoleticin B4; PGE = prostaglandin E; SD = Sprague-Dawley štakor; SNL = podvezivanje spinalnog živca (eng. *spinal nerve ligation*).

Tablica 3. Karakteristike uključenih *in vivo* istraživanja

Istraživanje	Model boli	Vrsta/Soj	Trajanje	Proučavane skupine	Protokol ES	Mjere ishoda
Chiu 2013 (104)	SNL na L5	♂ SD, težina nije naveden	TD: 35 dana Intervencija: PRF na POD7, 14, 21, 38 Praćenje: nakon svake serije PRF, prag mehaničke osjetljivosti 1., 3., 5. i 7. dan	1. Kontrola: n=1; 2. PRF: n=3. UKUPNO: 4	CC 500 kHz, 25 ms, ± 1.25 V, 2 Hz, dvofazno 300 s, 4 puta u intervalima od 7 dana	Promjena u pragu mehaničkog podražaja + impedancija tkiva
Laboureyras 2012 (105)	CCI	♂ SD 200-225 g	TD: 17 dana (+11 dana za aklimatizaciju životinja) Intervencija: PRF on POD7 Praćenje: 10 dana (dnevna evaluacija praga bolnog podražaja)	1. CCI+/PRF+, N=8 2. CCI+/PRF-, N=8 3. CCI-/PRF+, N=8 4. CCI-/PRF-, N=8 UKUPNO: 32	CV 2 Hz, 45 V, 120 s ispod 42°C 3 elektrode na L4, L5 i L6	Promjena u pragu bolnog podražaja + prag liječenja morfijem
Lin 2014 (106)	SNL na L5	♂ SD 220-250 g	TD: 9 dana (2 dana prije + 7 dana nakon intervencije) Intervencija: SNL i PRF drugi dan Praćenje: 1., 3., 5. i 7. dan nakon PRF	1. PRF+/lažni SNL, N=6; 2. PRF-/SNL+, N=9; 3. PRF+/SNL+, N=10. UKUPNO: 25	CC 500 kHz, 25 ms, ± 2.5 V, 2 Hz dvofazno 300 s ispod 38°C 32 g bipolarna igličasta elektroda od nehrđajućeg čelika	Promjena u mehaničkoj i termalnoj preosjetljivosti + promjena u p-ERK, p- 38 i TNF- α imunoreaktivnosti nakon PRF tretmana
Park 2012 (107)	SNL na L5	♀ SD 200-250 g	TD: 22 dana (1 dan početnih mjerenja) Intervencija: PRF na POD 10 Praćenje: 1., 3., 5., 8., 10., 12. dan nakon PRF	1. PRF+, N=6 2. PRF- N=6. UKUPNO: 14 (1 štakor isključen ranije)	CV 20 ms, 45 V, 2 Hz 180 s Maksimum do 42 °C Elektroda s aktivnim vrškom	Promjena u mehaničkoj i termalnoj preosjetljivosti + imunoreaktivnost na mikroglijalne markere (mišji anti-OX42) I imunoreaktivnost na astroglijalne markere (mišji anti-GFAP)
Perret 2011 (108)	SNL na L5	♂ SD 149-177 g	TD: 75 days (8 dana početnog mjerenja) Intervencija: 8. dan SNL, 21. dan PRF Praćenje: 50 dana	1. PRF, N=7; 2. Sham, N=7 UKUPNO: 14	CC 500 kHz, 20 ms, 25 V, 2 Hz 120 s na 42°C Elektroda s 5 mm aktivnim vrškom	Promjena u mehaničkoj preosjetljivosti
Wu 2012 (109)	SNL	♂ SD 220-280 g	TD: 9 dana Intervencija: PRF na POD7 Praćenje: 2 h i 24 n nakon PRF	1. Normalni, N=16; 2. Kontrola, N=16; 3. Lažna PRF, N=16; 4. PRF, N=16	CV 300 kHz, 20 ms, 50 V, 2 10 min 42°C	Promjena u mehaničkoj preosjetljivosti + promjena u koncentraciji m-ENK

				UKUPNO: 64	22 G, 5 cm duga elektroda s 5 mm aktivnim vrškom, materijal nije naveden (OWL Universal Radiofrequency System)	
Pan 2016 (110)	TNI	♂ SD 200-250 g	TD: 24 dana Intervencija: od POD7 do POD 12 Praćenje: od 7. do 12. dana	1. Lažni TNI + GFS, N=6; 2. TNI + Lažni GFS, N=6; 3. TNI + GFS, N=9. UKUPNO: 21	CC 20 Hz, (1.2 - 1.5 mA), 150 μ s 2 Hz 80% praga jakosti struje koji dovodi do vidljivog pomicanja stražnje šape 30 min dnevno, 4 dana bipolarna Pt/Ir žica: dijametra 0.254 i 0.127 mm na L4 vanjski stimulator, spojen na elektrodu žicama	Promjena u mehaničkoj i termalnoj preosjetljivosti + upalni odgovor spinalnog ganglija na položaj elektrode
Pawela 2017 (111)	Akutn i bolni podražaj stražnje šape	♂ SD; 250-350 g	TD: 2 sata + (od - 7. do 0. dana za aklimatizaciju) Intervencija: 3.40 min Praćenje:	1. GFS + fMRI, N=9; 2. Lažna GFS, N=7 UKUPNO: 16	CC 20 Hz, (1.2 - 1.5 A), 150 μ s 2Hz 80% of praga jakosti struje koji dovodi do vidljivog pomicanja stražnje šape 30 min dnevno, 4 dana bipolarna Pt/Ir žica: dijametra 0.254 i 0.127 mm na L4	Promjena u BOLD odgovoru i aktivacija različitih BOLD regija u mozgu kao odgovor na bolni podražaj stražnje šape i ES

Kratice: BOLD – zasićenost krvlju kisikom (eng. *blood oxygen-level dependent*); CC – konstantna struja (eng. *constant current stimulation*); CCI – kronična konstriksijska ozljeda (eng. *chronic constriction injury*); CV – konstantna voltaža (eng. *constant voltage stimulation*); fMRI – funkcionalna magnetska rezonanca (eng. *functional magnetic resonance imaging*); GFS – stimulacija ganglija (eng. *ganglionic field stimulation*); POD – post-operativni dan (eng. *post-operative day*); PRF – pulsna radiofrekvencija (eng. *pulsed radiofrequency*); SNI – djelomična ozljeda živca (eng. *spearred nerve injury*); SNL – podvezivanje spinalnog živca (eng. *spinal nerve ligation*); SD – Sprague-Dawley štakor; TD – ukupno trajanje (eng. *total duration of experiment*); TNI – ozljeda tibialnog živca (eng. *tibial nerve injury*).

4.1.2. Kvalitativna sinteza uključenih istraživanja

Sva uključena *in vitro* istraživanja kombinirala su neurostimulaciju s određenim supstancijama ili lijekovima. Istraživanje Chang i sur. pokazalo je da neurostimulacija pobuđuje otpuštanje tvari P, dok prisutnost opioda inhibira ovo otpuštanje za čak do 75 %. Prema njihovim rezultatima μ , κ , δ opiodni receptori posreduju u inhibiciji otpuštanja tvari P (98). Drugo istraživanje iste skupine autora pokazalo je da neurostimulacija pobuđuje i kalcij-ovisno otpuštanje tvari P te da misoprostol i prostaglandini, koji su glavni medijatori upalnog odgovora i imaju snažnu hiperalgezijsku aktivnost, povećavaju otpuštanje tvari P ovisno o dozi. Ovi rezultati ukazuju da misoprostol ne bi trebao imati negativan utjecaj na prag boli u kliničkoj upotrebi (99).

Eisenach i sur. proučavali su utjecaj $\alpha 2$ -adrenoreceptora na živčanu aktivnost u mirovanju te na električno stimulirane neurone spinalnog ganglija nakon ozljede. Intracelularni Ca^{2+} odgovor nakon prve stimulacije nije bio značajno različit između zdravih i ozlijeđenih neurona spinalnog ganglija. Korištenje lijekova bez električne stimulacije nije dovelo do promjene u intracelularnom Ca^{2+} (100). Drugo istraživanje iste istraživačke grupe zabilježilo je povećanje u koncentraciji Ca^{2+} kao rezultat električne stimulacije koja je uzrokovala aktivaciju naponskih Ca^{2+} i Na^{+} kanala dok je agonist μ -opiodnih receptora, morfij, ovisno o dozi inhibirao njihovu aktivnost (102).

Istraživanje Kopmeiners i sur. bilo je jedino *in vitro* istraživanje koje je mjerilo parametre podražljivosti u kulturi neozlijeđenih stanica spinalnog ganglija nakon primjene električne stimulacije. Njihovi rezultati ukazuju da primjena električne stimulacije uzrokuje aktivaciju neurona spinalnog ganglija, mjereno promjenom u koncentraciji Ca^{2+} , te smanjuje neuronsku podražljivost. Naime, manji broj neurona je generirao višestruke akcijske potencijale ili uopće okidao akcijske potencijale u skupini stanica na kojoj je primjenjena električna stimulacija u usporedbi s kontrolnom skupinom bez stimulacije, a brzina provođenja bila je značajno smanjena. Zaključak istraživanja je da električna stimulacija spinalnog ganglija može imati potencijalni analgetski učinak (103).

U skupini *in vivo* istraživanja sva PRF istraživanja pokazala su pozitivan učinak PRF stimulacije spinalnog ganglija na ponašanje povezano s boli u životinjskim modelima (104–109). Chiu i sur. pokazali su da PRF stimulacija podiže prag mehaničke preosjetljivosti u životinja nakon SNL ozljede. PRF stimulacija primijenjena je četiri puta, svakih 8 dana u ukupnom razdoblju od 28 dana, a najveće poboljšanje je zabilježeno dan nakon prve primjene

PRF-a (104). Lin i sur. također su zabilježili pozitivan učinak PRF stimulacije na mehanički i toplinski prag preosjetljivosti nakon jedne primjene PRF-a u trajanju od 5 minuta. Mehanička preosjetljivost značajno je smanjena od prvog do sedmog dana nakon stimulacije, dok je toplinska analgezija započela kasnije, od trećeg do sedmog dana (106). Perret i sur. su zabilježili značajnu promjenu u mehaničkoj alodiniji u skupini koja je primila PRF u odnosu na skupinu bez tretmana. Promatrani učinak trajao je 32 dana nakon tretmana (108). Wu i sur. su također pronašli povišeni mehanički prag boli 2 i 24 sata nakon PRF tretmana (109).

Park i sur. pronašli su značajno smanjenje u mehaničkoj preosjetljivosti u skupini koja je primila PRF tretman u usporedbi s kontrolnom skupinom, a učinak je trajao do 12 dana nakon stimulacije. Također, postupak PRF stimulacije nije uzrokovao upalu u spinalnom gangliju što su mjerili izražajem OX42 i GFAP (107). Laboureyras i sur. mjerili su prag nocicepcije i također pokazali značajan antihiperalgezijski učinak PRF stimulacije nakon kronične konstriksijske ozljede (105).

Dva istraživanja iz te skupine koristila su električnu stimulaciju s različitim rezultatima, ali s generalno pozitivnim učinkom električne stimulacije spinalnog ganglija na bol (110,111). Pan i sur. su pokazali da električna stimulacija ne uzrokuje oštećenje tkiva spinalnog ganglija kada se mjeri histološkim mjerama ishoda. Također, pronašli su da električna stimulacija djeluje pozitivno na preosjetljivost na hladno, mehaničku hiperalgeziju i alodiniju u štakora nakon ozljede tibijalnog živca te zaključili da električna stimulacija spinalnog ganglija smanjuje bol u životinjskim modelima neuropatske boli (110).

Drugo istraživanje istog laboratorija mjerilo je signale ovisne o oksigenaciji krvi (eng. *blood-oxygen-level-dependent*, BOLD), nakon bolne stimulacije stražnje šape te nakon primjene električne stimulacije. Pokazali su da stimulacija spinalnog ganglija značajno oslabljuje BOLD odgovor te da električna stimulacija visokog intenziteta proizvodi mape BOLD signal slične kao i kod akutnog bolnog podražaja. Ovi rezultati sugeriraju mogući pozitivan učinak električne stimulacije na liječenje kronične boli (111).

4.1.3. Opisani mehanizmi stimulacije spinalnog ganglija

U skupini *in vitro* istraživanja Koopmeiners i sur. su pokazali da električna stimulacija povećava koncentraciju Ca^{2+} . Supresija osjetilnih neurona je ovisna o aktivnosti uvjetovanim ulaskom Ca^{2+} u stanici tako da promjena u koncentraciji kalcijevih iona dovodi do ograničenog širenja akcijskog potencijala kroz T-spoj osjetilnih neurona (103). Ista skupina znanstvenika

iskoristila je dobivene rezultate za provođenje *in vivo* eksperimenta kako bi bolje razumjeli moguće mehanizme stimulacije spinalnog ganglija (110,111). Duflo i sur. su također opazili promjenu u Ca^{2+} koncentraciji nakon primjene električne stimulacije u kulturi stanica spinalnog ganglija (102).

U skupini *in vivo* istraživanja Wu i sur. pokazali su da PRF stimulacija spinalnog ganglija podiže razinu met-enkefalina u leđnoj moždini ukazujući da PRF stimulacija može djelovati modulatorno na SŽS (109). Park i sur. su pronašli da PRF stimulacija spinalnog ganglija može utjecati na aktivnost primarnih aferentnih impulsa iz ozlijeđenih neurona prema mikroglijalnoj signalizaciji u leđnoj moždini (107). Lin i sur. pokazali su inhibitorski mehanizam PRF stimulacije na aktivnost dvije važne mitogenom aktivirane protein kinaze, p-ERK i p38, za kontrolu staničnog odgovora i inhibiciju nociceptivne senzibilizacije posredovane glijom (106).

Dva posljednja istraživanja iz skupine električne stimulacije su koristila zaključke iz provedenog *in vitro* istraživanja (103) za ustroj *in vivo* eksperimenta. Pan i sur. razvili su životinjski model koji se u budućnosti može koristiti za otkrivanje mehanizama električne stimulacije spinalnog ganglija. Njihova hipoteza koju je potrebno testirati je da električna stimulacija može direktno ograničiti nociceptivnu signalizaciju iz periferije u središnji živčani sustav (110). Ista istraživačka skupina je u istraživanju odgovora BOLD signala na akutni bolni podražaj uočila aktivnost neospinalnolamičnog puta, što je u skladu s ranijim zaključcima o ometanju nociceptivne signalizacije na razini spinalnog ganglija kada se koristi električna stimulacija (111).

4.1.4. Kvantitativna sinteza dokaza (meta-analiza)

Kada je riječ o *in vitro* istraživanjima meta-analiza nije bila moguća budući su istraživanja bila previše heterogena za provedbu analize. Kada su ekstrahirani rezultati istraživanja, dva istraživanja iste skupine autora mjerila su količinu otpuštene tvari P (98,99), ali uz utjecaj različitih tvari; opioidnih agonista u jednom slučaju (98) i misoprostola i prostaglandina u drugom istraživanju (99). Tri istraživanja mjerila su utjecaj stimulacije spinalnog ganglija na koncentraciju Ca^{2+} (100–102). Međutim, jedno istraživanje provedeno je u kulturi zdravih stanica spinalnog ganglija (102), a druga dva u kulturi stanica spinalnog ganglija nakon ozljede podvezivanjem spinalnog živca, ali mjerenjem utjecaja različitih lijekova na koncentraciju Ca^{2+}

(100,101). Posljednje istraživanje iz te skupine mjerilo je utjecaj električne stimulacije na širenje akcijskog potencijala i brzinu provođenja (103).

Za skupinu *in vivo* istraživanja, također je učinjeno izdvajanje podataka s namjerom provedbe meta-analize. Međutim, istraživanja su bila previše heterogena. Od šest uključenih istraživanja, dva su analizirala termalnu preosjetljivost, ali jedno je analiziralo preosjetljivost na toplinu (106), a drugo na hladnoću (107) te ih iz tog razloga nije bilo moguće zajedno analizirati meta-analizom. Svih šest PRF istraživanja mjerilo je mehaničku preosjetljivost. Jedno istraživanje analiziralo je prag nocicepcije pomoću algometra (105). Preostalih pet istraživanja mjerilo je mehaničku preosjetljivost koristeći von Frey vlakna. Premda je korištena iste metoda postojale su razlike u vremenu nastanka ozljede i intervencije. U prvu skupinu uključeno je samo jedno istraživanje u kojem je PRF primijenjen odmah nakon ozljede (106). U dva istraživanja PRF tretman je napravljen nakon 7 dana (104,109), a testovi ponašanja napravljeni su dan nakon primjene PRF-a te su ova istraživanja teoretski mogla biti kombinirana za meta-analizu, uz napomenu da je jedno istraživanje koristilo SNL model ozljede živca (104), a drugo SNI (109). Meta-analiza ipak ni u ovom slučaju nije bila moguća jer je u istraživanju Chiu i sur. korišten samo jedan štakor u kontrolnoj skupini, pa zbog toga nije bilo podataka o standardnoj devijaciji ili standardnoj pogrešci srednje vrijednosti (104). Ovo istraživanje također nije imalo ni podatak o tome kako su izraženi rezultati, ali obzirom da je ista istraživačka skupina imala još jedno uključeno istraživanje (106) pretpostavili smo da se radi o istim metodama. Ovo istraživanje koristilo je 50% praga preosjetljivosti i to smo smatrali jednakom mjerom ishoda (106). U trećoj skupini su bila dva istraživanja koja su koristila ozljedu podvezivanjem spinalnog živca te PRF tretman 10 dana nakon izazivanja ozljede (107,108). Perret i sur. testirali su ponašanje povezano s boli 2., 4., 6. i 8. dan nakon PRF tretmana, dok su Park i sur. testiranja radili 1., 3., 5. i 8. dan nakon PRF-e. Zajednički dan mjerenja je bio 8. dan nakon PRF tretmana, ali meta-analiza ni u ovom slučaju nije bila moguća budući da Perret i sur. nisu imali prikazanu standardnu devijaciju ni standardnu pogrešku srednje vrijednosti (108).

4.1.5. Metodološka kvaliteta i analiza rizika pristranosti

Metodološka kvaliteta je bila analizirana samo za uključena *in vivo* istraživanja i prikazana je u Tablici 4. Niti u jednom od uključenih istraživanja randomizacija nije opisana na pravilan način prema uputama iz SYRCLE priručnika. U 63% istraživanja je navedeno da je napravljena randomizacija, ali bez detalja koji bi omogućili ponavljanje eksperimenta, u preostalih 37%

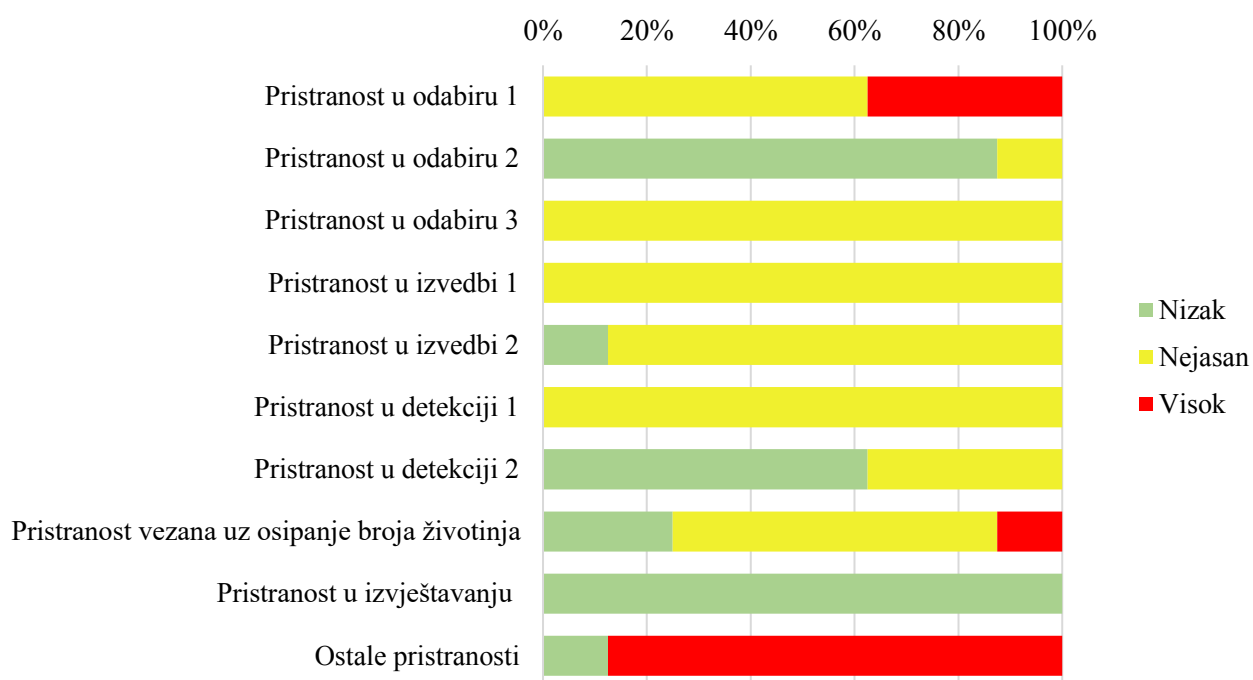
istraživanja randomizacija uopće nije spomenuta. Pravilno zasljepljivanje osoba koje daju intervenciju (eng. *blinding of the person giving intervention*) je bilo opisano u samo jednom istraživanju. O metodama prikrivanja razvrstavanja životinja u eksperimentalne skupine te nasumičnoj analizi rezultata (eng. *random outcome assessment*) nije bilo informacija ni u jednom od analiziranih istraživanja. Zasljepljivanje osoba koje prikupljaju rezultate (eng. *blinding of assessor*) je opisano u 63% uključenih istraživanja.

U 63% uključenih istraživanja iz podataka dostupnih u radu bilo je nejasno zaključiti jesu li sve životinje uključene u završnu analizu. Samo je jedno istraživanje navelo broj životinja uključen u završnu analizu, a jedno razloge za podatke koji nedostaju. U svim istraživanjima mjere ishoda spomenute u metodama su korištene i spomenute u rezultatima što objašnjava manji rizik pristranosti u domeni o izvještavanju rezultata. Većina istraživanja (88%) je uz navedene imala i druge probleme koji mogu dovesti do visokog rizika pristranosti, posebno vezano uz potencijalni utjecaj financijera istraživanja i podatke o vrsti i tipu elektrode koji nedostaje. Procjena rizika pristranosti za svaku od domena prikazana je na Slici 4, a tablica s pojedinačnim ocjenama se nalazi u Prilogu 4.

Tablica 4. Rizik pristranosti u uključenim *in vivo* istraživanjima

Istraživanje	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Priistranost u odabiru 1	Priistranost u odabiru 2	Priistranost u odabiru 3	Priistranost u izvedbi 1	Priistranost u izvedbi 2	Priistranost u detekciji 1	Priistranost u detekciji 2	Priistranost vezana uz osipanje broja životinja	Priistranost u izvještavanju u	Ostale pristranosti
Chiu 2013	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹
Laboureyras 2012	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹
Lin 2013	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹
Park 2012	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹
Perret 2011	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹
Wu 2012	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹
Pan 2016	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹
Pawela 2017	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹

Kratice: 1: ☹ = pravilna randomizacija; ☹ = randomizacija, ali bez navedenih detalja; ☹ = nema dokaza o randomizaciji; 2: ☹ = sve početne karakteristike su navedene, ☹ = nisu navedene sve početne karakteristike ☹ = početne karakteristike nisu navedene; 3: ☹ = dokazi o pravilnom prikrivanju skupina; ☹ = nije jasno je li prikrivanje bilo pravilno; ☹ = nema dokaza o pravilnom prikrivanju skupina; 4: ☹ = dokazi o nasumičnom smještaju životinja u nastambi; ☹ = nije jasno je li smještaj životinja u nastambi bio slučajaj; ☹ = uopće nema informacije o smještaju životinja; 5: ☹ = dokaz da je osoblje koje brine o životinjama zaslijepljeno o intervenciji koju je životinja dobila; ☹ = nema dokaza da je osoblje koje brine o životinjama zaslijepljeno o intervenciji koju je životinja dobila; 6: ☹ = dokaz o nasumičnom odabiru kod procjene rezultata; ☹ = nema dokaza o nasumičnom odabiru kod procjene rezultata; 7: ☹ = dokaz o zaslijepljivanju osoblja koje mjeri ishode; ☹ = nema dokaza o zaslijepljivanju osoblja koje mjeri ishode; 8: ☹ = postoji objašnjenje za podatke koji nedostaju; ☹ = nema informacije jesu li sve životinje uključene u završnu analizu; ☹ = nema objašnjenja za podatke koji nedostaju; 9: ☹ = bez selektivnog izvještavanja metoda/rezultata; ☹ = selektivno izvještavanje; 10: ☹ = bez drugih rizika pristranosti; ☹ = nedovoljno informacija za procjenu rizika od ostalih pristranosti; ☹ = postojanje problema s potencijalno visokim rizikom pristranosti.

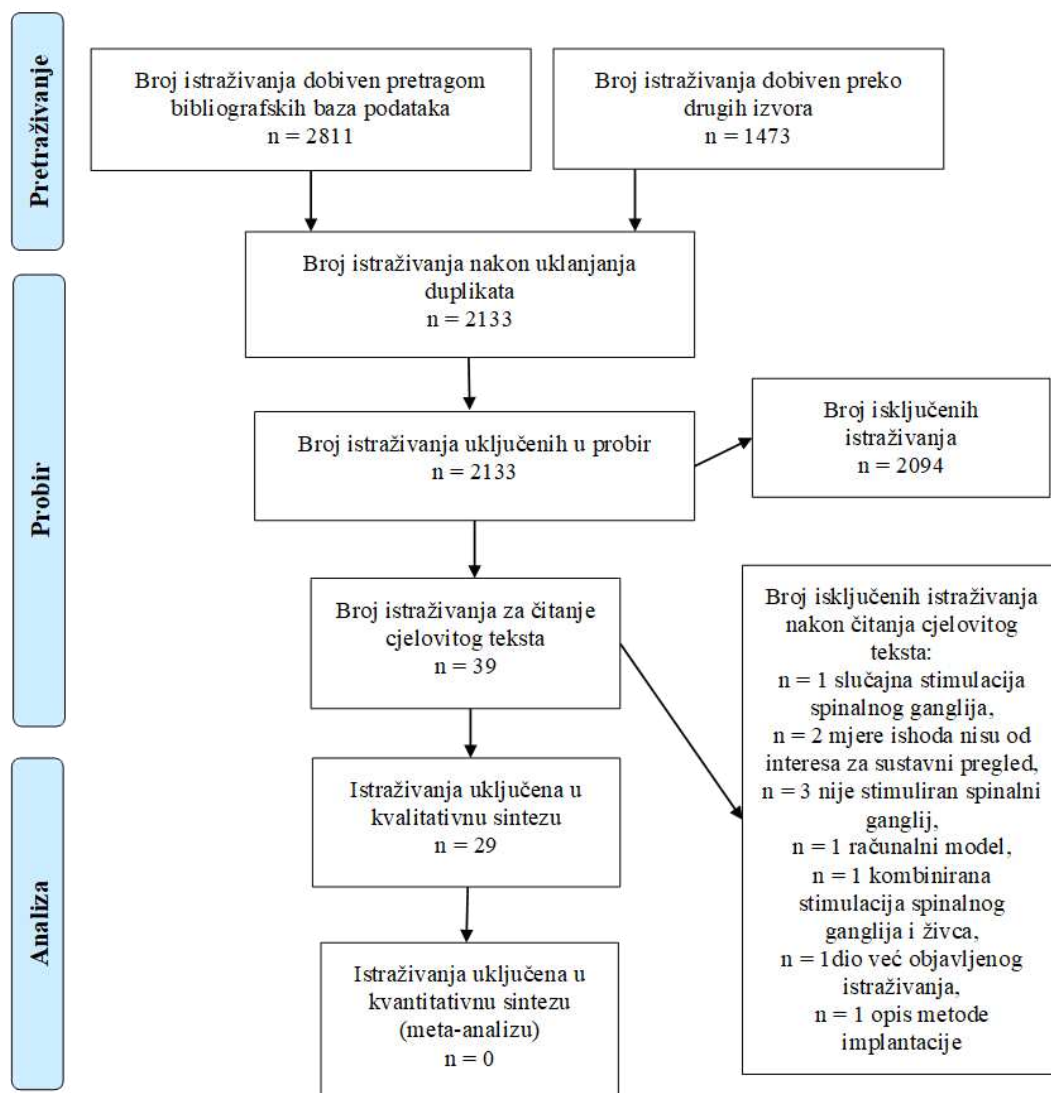


Slika 4. Procjena rizika pristranosti u *in vivo* istraživanjima za svaku od domena

4.2. Rezultati sustavnog pregleda o učinku neurostimulacije spinalnog ganglija za liječenje boli u ljudi

Pretraživanjem literature ukupno je pronađeno 2811 zapisa, dok su dodatna 1473 zapisa pronađena pretragom referenci uključenih istraživanja, njihovih citata i drugih preglednih radova. Nakon brisanja duplikata ukupno su ostale 2133 reference za koje je prema kriterijima uključenja napravljen probir, prvo temeljem naslova i sažetka, a zatim čitanjem cjelovitog teksta. U fazu probira temeljem čitanja cjelovitog teksta ukupno je uključeno 39 radova, od kojih je 10 isključeno, a 29 ih je uključeno u kvalitativnu sintezu. Dijagram uključenja istraživanja prikazan je na Slici 5, dok su karakteristike uključenih istraživanja prikazane u Tablicama 5, 6 i 7. Karakteristike isključenih istraživanja s razlozima isključenja navedene su u Prilogu 5.

Uključena istraživanja imali su različit ustroj: 1 RCT, 8 usporedbi prije-i-poslije (eng. *before-and-after comparisons*), 2 serija slučaja i 18 prikaza slučaja. Članci Liem i sur. 2013 i Liem i sur. 2015 su prikazali rezultate istog istraživanja, ali različitog vremena praćenja od 6 mjeseci (112) i 12 mjeseci (113) stoga su u analizu uključena oba. Dva rada autora van Velsen i sur. su analizirala istog pacijenta te su u ovom slučaju prikazane obje reference, ali su u analizu uključene kao samo jedno istraživanje (114,115). Zbog velikog broja uključenih serija slučaja i prikaza slučaja uključena istraživanja su ukupno imala mali broj ispitanika s veoma malim medijanom od samo 6 ispitanika (raspon od 1 do 152 ispitanika).



Slika 5. Dijagram tijeka uključivanja istraživanja u sustavni pregled o učinku stimulacije spinalnog ganglija u ljudi

4.2.1. Bolna stanja uključena u sustavni pregled

Uključena istraživanja analizirala su sljedeća bolna stanja: kompleksni regionalni bolni sindrom (CRPS) (41,112,116–121), križobolja (122–127), preponska bol (128–130), bol u zdjeličnom pojasu (131,132), periferna neuropatija (114,115,133), periferna dijabetička neuropatija (134), fantomska bol (135), kronična bol trtične kosti (136), kronična bol testisa (137), sindrom uklještenja donjih interkostalnih živaca (eng. *anterior cutaneous nerve*

entrapment syndrome, ACNES) (138), sindrom boli u leđima i hematurije (eng. *loin pain hematuria syndrome*, LPHS) (139)

4.2.2. Istraživanja pronađena u registrima protokola kliničkih pokusa koja su u tijeku

Pretragom registara kliničkih ispitivanja pronađeno je nekoliko završenih kliničkih istraživanja čiji rezultati još nisu objavljeni. Jedno istraživanje je klasificirano kao završeno, ali bez objavljenih rezultata (NCT02169401). Autori ovog istraživanja kontaktirani su e-poštom te su u odgovoru naveli kako je rad poslan na recenziju, a rezultati još nisu javno dostupni. Ostala istraživanja su bila označena oznakama uključivanje (eng. *recruiting*) ili „bez rezultata“ (detalji se nalaze u Prilogu 6).

Tablica 5. Karakteristike uključenih istraživanja o učinku neurostimulacije spinalnog ganglija u ljudi

Autor i godina (detalji o bolnom stanju)	Ustroj istraživanja (Cochraneove upute)	Ustroj istraživanja (autori istraživanja)	Broj ispitanika (za svako bolno stanje)	Vrijeme praćenja	Mjere ishoda	Rezultati: učinkovitost na smanjenje boli	Rezultati: ozbiljne nuspojave	Rezultati: ostali podaci o sigurnosti
Kompleksni regionalni bolni sindrom – CRPS								
Deer 2017 (116) CRPS i kauzalgija	RCT	Pilot, prospektivno, multicentrično randomizirano kliničko istraživanje o učinkovitosti	DRG stimulacija: 76, SCS: 76 Kauzalgija: 32	3, 6 i 12 mjeseci	1. Intenzitet boli (VAS) Uspjeh terapije kao: i) smanjenje boli >50% na VAS nakon probnog razdoblja, ii) smanjenje boli >50% na VAS-u nakon 3 mj. u odnosu na početne vrijednosti, iii) bez neuroloških smetnji uzrokovanih stimulatorom 2. Učinak pozicije elektroda na intenzitet parestezije 3. Kvaliteta života (SF-36) 4. Raspoloženje (POMS) 5. Jačina (ozbiljnost) boli (BPI) 6. Zadovoljstvo ispitanika 7. Specifičnost stimulacije 8. Postotak promjene na VAS-u 9. Nuspojave	DRG skupina: Početni VAS: 80,6; VAS nakon 3 mj: 13,1; VAS nakon 12 mj: 15,0. SCS skupina: Početni VAS: 80,7; VAS nakon 3 mj: 23,8; VAS nakon 12 mj: 26,5. Udio ispitanika s uspješnim tretmanom nakon 3 mjeseca je statistički značajniji u DRG skupini (81,2%) u odnosu na SCS skupinu (55,7%). Nakon 12 mjeseci u DRG skupini 74,2%, a u SCS skupini 53%. Neinferiornost $P < 0,0001$; superiornost $P < 0,0004$ za oba vremena praćenja.	21 SAE-a u 19 ispitanika, 8 u DRG skupini i 11 u SCS skupini. Udio SAE-a je bio 10,5% u DRG skupini i 14,5% u SCS skupini.	52 nuspojave povezane s postupkom u 35 ispitanika iz DRG skupine i 29 nuspojava u 20 ispitanika iz SCS skupine.
Liem 2013 (112) CRPS i FBSS	BA	Multicentrično prospektivno istraživanje	Probno Trajna implantacija: 32	Nakon probnog razdoblja te 1 tjedan, 2, 3 i 6 mjeseci nakon trajne implantacije	1. Stopa nuspojava i stvaranje parestezije 2. Intenzitet boli (VAS) 3. Kvaliteta života (EQ-5D) 4. Raspoloženje (POMS)	Početni VAS: 77,6 ($\pm 2,1$); VAS nakon trajne implantacije: 26,1 ($\pm 3,4$), smanjenje za 66,1 %; VAS 1 tjedan nakon trajne implantacije:	9 SAE-a u 24 ispitanika	61 neželjeni učinak

Liem 2015 (113) CRPS i FBSS isto kao i kod Liem 2013	BA	Multicentrično prospektivno istraživanje	Trajna implantacija: 32	12 mjeseci	5. Fizičko funkcioniranje (BPI)	34,9 (±4,3), smanjenje za 55,1 % (±5,5 %) VAS nakon 2 mj. (N=22): 39,5 (±6,6), smanjenje za 50,7 % (±8 %); VAS nakon 3 mj. (N=30): 38,4 (±5,7), smanjenje za 50,8 % (±7 %); VAS nakon 6 mj. (N=25): 33,5 (±6,0), smanjenje 56,3%, P<0,001	9 SAE-a ukupno od kojih su 3 (37,5 %) povezane s uređajem	86 AE-a kod 29 ispitanika
Van Bussel 2018 (118) Koljeno	BA	Prospektivno, opažajno presječno kohortno istraživanje	12	16 dana probnog razdoblja (u tri vremenska termina) 1, 3, 6 i 12 mjeseci	1. Stopa nuspjeha i stvaranje parestezije 2. Intenzitet boli (VAS) 3. Kvaliteta života (EQ-5D) 4. Raspoloženje (POMS) 5. Fizičko funkcioniranje (BPI)	Početni VAS (N=32): 77,6 (± 2,1); VAS nakon 12 mj. (N=25): 33,6 (± 6,3). P<0,005 Nakon 12 mjeseci bol se ukupno smanjila za 56,3 % (±8,4) u odnosu na početne vrijednosti. Udio ispitanika s barem 50% smanjenjem boli je 60%.	Nije bilo SAE-a	3 AE-e u 2 ispitanika zbog uređaja ili kirurškog zahvata
Goebel 2018 (120) Donji ekstremiteti	CR	CR	1	1 i 17 mjeseci	1. Intenzitet boli (NRS) 2. Invalidnost (ODI) 3. Utjecaj boli na svakodnevne aktivnosti (BPI)	Početni NRS: 7-8; NRS nakon 1 mj: smanjenje boli za 25%; NRS nakon 17 mj: smanjenje boli za 60% kada je uređaj uključen, te 24-sami intenzitet boli 3-4.	Nije navedeno	Nije navedeno

Skaribas 2018 (121)	CR	CS	5	1, 2, 3 i 6 mjeseci	1. Intenzitet boli (NRS) 2. Funkcija (NRS) 3. Upotreba lijekova za bol	Početni NRS: 8-10 NRS nakon probnog razdoblja: 0-3	Nije navedeno	Nije navedeno
Stopalo								
Van Bussel 2015 (117)	CR	CR	1	3 mjeseca	1. Intenzitet boli (NRS)	Početni NRS: 6-9; NRS nakon 8 dana: 1; NRS nakon 1 i 3 mj: 1-2	Nije navedeno	Nije navedeno
Koljeno								
Van Buyten 2015 (41)	CR	Prospektivna serija slučajeva	Probno razdoblje: 11 Trajna implantacija: 8	Probno razdoblje i 1, 4 i 5 tjedana, 2, 3, 6 i 12 mjeseci nakon trajne implantacije	1. Intenzitet boli (VAS) 2. Utjecaj boli na svakodnevne aktivnosti (BPI) 3. Raspoloženje (POMS) 4. Kvaliteta života (EQ-5D) 5. Nuspojave	Početni VAS: 77,9 ($\pm 4,2$); VAS nakon probnog razdoblja: 14,0 ($\pm 4,2$), smanjenje za 81,9 %; VAS 1 tjedan nakon trajne implantacije: 27,1 ($\pm 7,6$), smanjenje za 65,2 % ($\pm 10,3$ %), P<0,001; VAS nakon 1 mj: 30,0 ($\pm 10,0$), smanjenje za 62,1 %, P<0,005; VAS nakon 3 mj: (N=7): 26,1 ($\pm 11,6$), P<0,001, smanjenje za 68,4% ($\pm 13,0$ %); VAS nakon 6 mj: 29,4 ($\pm 11,3$), smanjenje za 63,1% ($\pm 13,2$), P<0,005; VAS nakon 12 mj: 30,3 ($\pm 12,7$), smanjenje za 61,7 % ($\pm 16,4$), P<0,05 5 od 7 ispitanika (71,4%) je imalo $\geq$ 50% smanjenje boli.	Nije bilo SAE-a	Nije bilo drugih komplikacija
Ispitanici su dio većeg istraživanja (Liem, Deer 2013)								
Yang 2017 (119)	CR	CS	2	8 mjeseci	1. Intenzitet boli (NRS)	Pacijent 1: početni NRS: 8-9; NRS nakon 8 mj: smanjenje boli za 90% Pacijent 2:	Nije navedeno	Nije navedeno
Donji ekstremiteti								

Kronična bol trupa i udova					3. Raspoloženje (POMS) 4. Kvaliteta života (EQ-5D) 5. Nuspojave	24/49 (49%) je imalo smanjenje boli za $\geq 50\%$, $P < 0,0001$ FBSS: prosječno smanjenje VAS za $54,7\%$ ($\pm 36,9$), $N=22$, $P < 0,0001$ Kauzalija: prosječno smanjenje za $43,7\%$ ($\pm 69,26$), $N=10$, $P < 0,0001$ CRPS: smanjenje za $46,8\%$ ($\pm 33,9$), $N=9$, $P < 0,0001$	predoziranja lijekovima, infekcija na mjestu implantacije, infekcija džepa stimulatora, privremeni motorički deficit, duralna punkcija, infekcija mokraćnog mjehura, bol nakon primjene kapsaicina, perianalna fistula, cista na koljenu, tranzitorni ishemijski atak, pogoršanje postojećeg CRPS, opstrukcija crijeva	stimulacije i povećanje boli, bol na mjestu implantacije, infekcija implantacijske rane, post-implantacijska glavobolja, bol u koljenu, depresija i slučajne opekotine nogu.
Weiner 2016 (122) FBSS bol donjih leđa (kronična bol trupa i udova)	BA	Pilot i studija izvedivosti u dvije faze	11	2, 4 i 6 tjedana	1. Intenzitet boli (VAS) 2. Amplituda stimulacije 3. Nuspojave	50 % smanjenje VAS: u 7/11 ispitanika (63%); 25 – 50% smanjenje VAS: u 2/11 ispitanika; 0 – 25% smanjenje VAS: u 2/11 ispitanika; Ukupno prosječno smanjenje boli je bilo 59,9% bez obzira na položaj stimulatora	Nije bilo SAE-a	Nije bilo drugih komplikacija
Billet 2017 (124) Bol donjih leđa	CR	CR	1	3 i 5 tjedana, i 2, 3 i 6 mjeseci	1. Intenzitet boli (VAS) 2. Invalidnost (ODI) 3. Kvaliteta života (EQ-5D) 4. Pacijentov opći dojam o promjeni (PGIC)	66% poboljšanje za bol u leđima i 56% za bol u nogama nakon 6 mjeseci.	Nije navedeno	Nije navedeno

Billet 2018 (125)	CR	Pilot studija izvedivosti	5	2 tjedna, 1, 2 i 3 mjeseca	1. Intenzitet boli (VAS) 2. Invalidnost (ODI) 3. Pacijentov opći dojam o promjeni (PGIC) 4. Upotreba lijekova	Početni VAS za bol u leđima: 71 VAS nakon 3 mj: 28 Početni VAS za bol u nozi: 28 VAS nakon 3 mj: 13	Migracija stimulatora koja je zahtijevala revidiranje	Nije navedeno
Preponska bol								
Morgalla 2018 (130)	BA	Prospektivno istraživanje u jednom centru	34, nakon tri godine praćenja 11	Probno razdoblje (3-10 dana), 3 mjeseca, 1, 2 i 3 godine	1. Intenzitet boli (VAS) 2. Invalidnost zbog boli (PDI) 3. Ljestvica pretjeranog doživljavanja ozbiljnosti boli (PCS) 4. Fizičko funkcioniranje (BPI) 5. Beckov upitnik o depresiji (BDI)	Početni VAS: Mdn=8 VAS nakon 3 mj: Mdn=3 VAS nakon 1 god: Mdn=3,5 VAS nakon 2 god: Mdn=4 VAS nakon 3 god: Mdn=4,5 Značajno smanjenje boli nakon 3mj, 1 i 2 godine (P=0,001) te nakon 3 godine (P=0,005) kad se uspoređi s početnim vrijednostima.	SAE-e u 5 ispitanika (16,7%): pucanje žica, infekcija tijekom probnog razdoblja, premještanje stimulatora i potreba za dodatnim elektrodama.	Nije navedeno
Schu 2015 (129)	CS	Retrospektivni pregled	25	Prosječno vrijeme praćenja je bilo 27,8±4,3 (SEM) tjedana; medijan: 26,0 tjedana, raspon: 0 to 68 tjedana	1. Intenzitet boli (VAS)	Početni VAS: 74,5 (±1,8); VAS kod zadnjeg posjeta (N=23): 20,7 (±3,9), prosječno poboljšanje od 71,4 % (±5,6). Smanjenje boli >80%: u 47,8% (11/23) ispitanika; smanjenje boli >50%: u 82,6 % (19/23) ispitanika.	Nije navedeno	Nije navedeno
Zuidema 2014 (128)	CR	Praktični pred- operativni tretman za tri pacijenta	3	1 tjedan, 1, 3, 6 i 12 mjeseci (u rezultatima prikazani samo rezultati nakon 1	1 Intenzitet boli (VAS) 2. Kvaliteta života	Pacijent 1: početni VAS: 90; VAS nakon 2 tjedna i 3 mj: 0.	Nije bilo SAE-a	Nije bilo drugih komplikacija

					tjedna te 2 i 3 mjeseca)				Pacijent 2: početni VAS: 90; VAS nakon 1 tj i 2 mj: 10. Pacijent 3: početni VAS: 95; VAS nakon 1 tjedna i 2 mj: 10.			
Zdjelična bol												
Hunter 2018 (131)	CR	Serija slučaja i tehnički izvještaj	7		od 3 do 12 mj, različito za svakog ispitanika	1. Intenzitet boli (NRS)				Prikazano na grafovima u radu Pacijent 1: početni NRS: 7-9; NRS nakon 12 mj: 2. Pacijent 2: početni NRS: 8-9; NRS nakon 7 mj: 0. Pacijent 3: početni NRS: 4-8; NRS nakon probnih 7 dana: 1-2. Pacijent 4: Početni NRS: 7-8; NRS nakon 3 probna dana: smanjenje boli za 60%. Pacijent 5: početni NRS: 6; NRS nakon 12 mj: 2. Pacijent 6: početni NRS: 6, bol je smanjena, ali se vraćala s vremenom, NRS vrijednosti nepoznate; NRS nakon probnih 7 dana: 0	Nije navedeno	Nije navedeno

								Pacijent 7: početni NRS: 9 NRS nakon probnih 7 dana: smanjenje boli za 85%.			
Rowland 2016 (132)	CR	CR	1	6 mjeseci	1. Intenzitet boli (NRS) 2. McGill upitnik o boli (MPQ)		Početni NRS: 7 i 10 u najgorem slučaju; NRS nakon 6 j: 4 (smanjenje boli za 43%).	Nije navedeno		Nije navedeno	Nije navedeno
Periferna neuropatija uključujući dijabetičku perifernu neuropatiju											
Eldabe 2018 (134)	CS	Retrospektivna serija slučajeva	10 (nakon 12 mjeseci N=5)	1 tjedan, 1, 3, 6 i 12 mjeseci	1. Intenzitet boli (VAS) 2. Komplikacije s uređajem i nuspojave vezane uz postupak implantacije		Početni VAS: 79,6 (±13,5); VAS nakon trajne implantacije: 48,6 (±16,1), smanjenje za 63,90 % (±21,4), P<0,001; VAS nakon 6 mj: 49,4 (±19,2), smanjenje za 65,6% (±27,1), P<0,001; VAS nakon 12 mj: 48,3 (±25,3) smanjenje za 64,2% (±35,8), P<0,001	Dislokacija žice koja vodi do stimulatora zbog čega je stimulator eksplantiran		Glavobolja nakon duralne punkcije nakon zahvata	
Maino 2017 (133) Bol u stopalu	CR	CR	1	10 dana, 2, 6, 12 i 20 mjeseci	1. Intenzitet boli (NRS) 2. McGillov upitnik o boli (MPQ) 3. Invalidnost (ODI)		Početni NRS: 8 u mirovanju i 2-3 tijekom dana; NRS tijekom probnih 10 dana: 3 u mirovanju (poboljšanje za 62,5%). NRS nakon 2 mj: 2 (poboljšanje za 75%); NRS nakon 6 mj: 2, NRS nakon 12 i 20 mj: 4	Nije navedeno		Nije navedeno	
Van Velsen 2018 (114) (bol u stopalu – idiopatska)	CR	CR	1	7 dana i 2 mj	1. Intenzitet boli (VAS) 2. Funkcija 3. Upotreba lijekova za liječenje boli		Početni VAS: 9 VAS nakon 7 dana: 1, smanjenje za 85%, VAS nakon 2 mj: 1	Nije bilo SAE-a		Nije bilo drugih komplikacija	

periferna neuropatija)	CR				1		2 mjeseca	1. Intenzitet boli (VAS)	Početni VAS: 9; VAS nakon probnih 7 dana: 1; VAS nakon 2 mj: 1 (smanjenje boli za 85%)	Nije bilo SAE-a	Nije bilo drugih komplikacija
Fantomski bol											
Eldabe 2015 (129)	CR				8		9 mjeseci (± 6.3) (od 5 do 24)	1. Intenzitet boli (VAS) 2. Kvaliteta života (EQ-5D) 3. Upotreba lijekova Uspjeh je bio definiran kao smanjenje boli od barem 50% ili više	Početni VAS: 83,5 (± 10.5); VAS kod zadnjeg posjeta: 38,9 (± 27.1) Prosječno smanjenje boli za 52% (± 31.9) U 3/8 ispitanika smanjenje boli je s vremenom slabilo.	Nije bilo SAE-a	Nije bilo drugih komplikacija
Kronična bol trčice											
Giordano 2018 (136)	CR				1		4 mjeseca	1. Intenzitet boli (VAS)	Početni VAS: 8 VAS nakon 4 mj: smanjenje boli za 90%	Nije bilo SAE-a	Nije bilo drugih komplikacija
Kronična bol testisa											
Hassanain 2018 (137)	CR				1		1 godina	1. Intenzitet boli (VAS)	Početni VAS nije naveden VAS nakon 1 godine: postojano smanjenje boli za 70–80 %	Nije navedeno	Nije navedeno
Sindrom uklještenja donjih interkostalnih živaca (ACNES)											
Mol 2018 (138)	CR				5		6 i 12 mjeseci	1. Intenzitet boli (NRS) 2. Upotreba lijekova	Pacijent 1: početni NRS: 8; NRS nakon 12 mj: 0. Pacijent 2: početni NRS: 9; NRS nakon 1 mj: 5; nakon 6 mj: 4. Pacijent 3: početni NRS: 9; NRS nakon 6 mj: 9.	Micanje i pucanje žica, bol na mjestu baterije, pretjerana stimulacija u 4 ispitanika	Nije navedeno

							Pacijent 4: početni NRS: 8; NRS nakon 6 mj: 6; nakon 12 mj: 3. Pacijent 5: početni NRS: 8; NRS nakon 6 mj: 8.			
Sindrom boli u leđima i hematurije (LPHS)										
Zuidema 2018 (140)	CR	CR (pismo uredniku)	1	2, 4 i 5 tjedana, 6 mjeseci i 3 godine	1. Intenzitet boli (NRS) 2. Upotreba lijekova za liječenje boli	Početni NRS: 9; NRS nakon 1 i 6 mj: 1; NRS nakon 3 godine: 3 to 4	Migracija žica i pomicanje stimulatora	Nije bilo drugih komplikacija		

Kratice: AEs = nuspojave (eng. *adverse events*); BA = usporedba prije-i-poslije (eng. *before-and-after comparison*); BDI = Beckov inventar depresije (eng. *beck depression inventory*); BPI = kratki upitnik o boli (eng. *brief pain inventory*); CR = prikaz slučaja (eng. *case report*); CRPS = kompleksni regionalni bolni sindrom (eng. *complex regional pain syndrome*); CS = serija slučajeva (eng. *case series*); DRG = spinalni ganglij (eng. *dorsal root ganglion*); EQ-5D = pet-dimenzijski EuroQol upitnik (eng. *EuroQol five-dimensions questionnaire*); FBSS = sindrom neuspjele operacije leđa (eng. *failed back surgery syndrome*); GPE = ukupni opaženi učinak (eng. *global perceived effect*); LBP = križobolja (eng. *low back pain*); MPQ = McGill upitnik o boli (eng. *McGill pain questionnaire*); NRS = numerička ljestvica ocjenjivanja (eng. *numeric rating scale*); ODI = Oswestry indeks invalidnosti (eng. *Oswestry disability index*); PDI = indeks invalidnosti zbog boli (eng. *pain disability index*); PCS = ljestvica procjene pretjeranog doživljavanja ozbiljnosti (eng. *pain catastrophizing scale*); PGIC = pacijentov opći dojam o promjeni (eng. *patient global impression of change*); POMS = profil raspoloženja (eng. *profile of mood states*); RCT = randomizirano kontrolirano istraživanje (eng. *randomized controlled trial*); SAEs = ozbiljne nuspojave (eng. *serious adverse events*); SCS = stimulacija leđne moždine (eng. *spinal cord stimulation*); SEM = standardna pogreška srednje vrijednosti (eng. *standard error of mean*); SF-36 = kratki upitnik o zdravlju (eng. *short form health survey*), VAS = vizualno-analogni ljestvica (eng. *visual analogue scale*).

Tablica 6. Kriteriji uključenja i isključenja ispitanika i njihove početne karakteristike, u sustavnom pregledu o učinku neurostimulacije spinalnog ganglija u ljudi

ID	Kriteriji uključenja / Prethodni tretmani	Kriteriji isključenja	Početne vrijednosti
Kompleksni regionalni bolni sindrom (CRPS)			
Deer 2017 (116)	- CRPS i/ili kaudalgija u trajanju od najmanje 6 mjeseci - između 22 i 75 godina - bez ranijeg korištenja električne stimulacije - minimalna VAS vrijednost od 60 mm u području najveće boli - neuspješno liječenje barem dvama farmakološkim tretmanima iz dvije različite skupine lijekova - stabilna neurološka funkcija 30 dana prije probira - bez psihološke patologije koja je kontraindicirana za ugradnju stimulatora	- prevladavajuća bol u leđima - trudnoća i dojenje - eskalacija ili promjena stanja boli 30 dana prije uključenja - uključenost u medicinske sporove - terapija kortikosteroidima na mjestu stimulacije 30 dana prije ili RF tretman 3 mjeseca prije uključenja - nestabilno doziranje lijekova 30 dana prije uključenja - neuspješna stimulacija ledne moždine - implantiran aktivni uređaj - bol s isključivo cervikalnom distribucijom - kognitivno, fizičko ili osjetno oštećenje - bilo koji drugi uređaj implantiran - aktivna sustavna infekcija - medicinski komorbiditet koji je kontraindiciran za postavljanje stimulatora - sudjelovanje u drugom kliničkom istraživanju unutar 30 dana prije uključenja - poremećaj zgrušavanja ili upotreba antikoagulanasa - dijagnosticiran tumor unutar 2 godine prije uključenja - nalazi slikovnih pretraga (magnetska rezonanca, CT, rendgen) unutar 12 mjeseci prije uključenja u istraživanje, koji su prema mišljenju istraživača kontraindikacija za terapiju - zatvorenik	DRG skupina: - 51,3 % žene - 94,7 % bijelci - prosječna dob 52,4 god - prosječan indeks tjelesne mase 30,5 - prosječno trajanje boli 7,5 godina SCS skupina: - 51,3 % žene - 92,1 % bijelci - prosječna dob 52,5 godina - prosječan indeks tjelesne mase 28,9 - prosječno trajanje boli 6,8 godina Komorbiditeti i upotreba lijekova bili su slični u obje skupine. Nije bilo statistički značajne razlike u početnim karakteristikama između skupina.
Liem 2013 (112)	- kronična bol trupa, udova i/ili sakralne regije u trajanju od najmanje 6 mjeseci - ≥ 18 godina - minimalna početna VAS vrijednost od 60 mm - neuspješno liječenje drugim metodama (farmakološki i/ili kirurški) - stabilno doziranje lijekova najmanje 20 dana prije uključenja - stabilni neurološki simptomi	- eskalacija ili promjena stanja boli 30 dana prije uključenja - bol s isključivo cervikalnom distribucijom - terapija kortikosteroidima na mjestu stimulacije 30 dana prije ili RF tretman 3 mjeseca prije uključenja - nestabilno doziranje lijekova 30 dana prije uključenja - poremećaj zgrušavanja - kojima je uređaj ugrađen u tijelo - implantiran aktivni uređaj	- 17 žena i 15 muškaraca - srednja dob muškaraca 58,9 ($\pm 8,9$) - srednja dob žena 46,9 ($\pm 12,5$) godina - ispitanici su imali kroničnu bol neuropatskog porijekla različite etiologije
Liem 2015 (113)	Isti kao kod Liem 2013	Isti kao kod Liem 2013	Isti kao kod Liem 2013
Goebel 2018 (120)	- neučinkovit tretman pamidronatom, steroidima i opioidima - neuspješna stimulacija ledne moždine	NA	- muškarac - (dob nije navedena)

	- ograničen uspjeh ponovljenog intenzivnog programa rehabilitacije - intravenozni imunoglobulin u razdoblju od 6 mjeseci			- CRPS u trajanju od 6 godina prije DRG stimulacije
Skaribas 2018 (121)	- ranija operacija leđa - alodinija, hiperpatija, edem, ljubičasto obojenje koje ukazuje na vazomotorne promjene i smanjenje opsega pokreta zahvaćenog stopala	NA		- 4 žene, 1 muškarac - dob između 49 i 71 godine
van Buyten 2015 (41)	Isti kao kod Liem 2013	Isti kao kod Liem 2013		- 6 žena, 2 muškarca - prosječna dob 43,9 (±5,6) godina - raspon: 18 to 65 - početne VAS vrijednosti: 77,9 (±4,2) mm
Van Bussel 2018 (118)	- CRPS u razdoblju od najmanje godinu dana ili duže - ≥ 18 godina - minimalni početni VAS 50 mm ili viši - bez poboljšanja simptom nakon ≥1 godinu liječenja prema nizozemskim smjernicama za CRPS	- prethodna neurostimulacija - depresija ili anksiozni poremećaj - trudnoća ili planiranje trudnoće unutar godinu dana - indeks tjelesne mase >35 - očekivano trajanje života kraće od 1 godine - nemogućnost ispunjavanja upitnika - implantiran aktivni uređaj - terapija lijekovima za zgrušavanje ili poremećaj u zgrušavanju - imunokompromitirani ispitanici - ovisnost o drogama/lijekovima/alkoholu		- 11 žena, 1 muškarac - srednja dob 38,7 (raspon 22 to 57) - početna VAS vrijednost: 68 mm - niti jedan od uključenih ispitanika nije imao dokazanu ozljedu živca u zahvaćenom koljenu
Van Bussel 2015 (117)	- opsežno liječenje različitim oralnim lijekovima - slabinski simpatički blok nije doveo do klinički značajnog ublažavanja simptoma - neuspjeh fizikalne terapije	NA		- 48-godišnja žena - 5 godina trajanja simptoma
Yang 2017	- neuspješna stimulacija leđne moždine	NA		- 43-godišnja žena - 2 godine trajanja simptoma - početni NRS 8-9 - 50-godišnja žena - 9 godina trajanja simptoma - početni NRS 8-9
Križobolja				
Deer 2013 (123)	- kronična neuropatska bol trupa i/ili udova - ≥ 18 godina - neuspjeh drugih metoda liječenja uključujući opioidne i ne-opioidne lijekove za liječenje boli, fizikalnu terapiju, epiduralne steroidne injekcije, selektivni blokada korijena živca, injekcije u bolna mjesta u mišićima (eng. <i>trigger point injections</i>), radiofrekvencija medijalne grane (eng. <i>medial branch radiofrequency</i>), ugradnja intratekalne pumpe, SCS	- prethodna spinalna fuzija - teška foraminalna stenoza na očekivanom području implantacije stimulatora - već implantirani uređaji, npr. kardijalni uređaji, stimulatori leđne moždine ili perifernih živaca, vaskularni kateteri - trudnoća		- 5 žena, 5 muškaraca - prosječna dob muškaraca 52 (±5) godina - prosječna dob žena 39 (±4) godina

	- bez promjene u korištenju lijekova, injekcija, kirurških ili drugih tretmana najmanje 30 dana prije uključivanja - stabilni neurološki simptomi i obrazac boli najmanje 30 dana prije uključivanja	- Ispitanici koji su uz križobolju imali i aksijalnu bol nisu isključeni, ali udio boli u aksijalnoj kralježnici nije smio biti veći od 50%	
Huygen 2018 a (126)	- križobolja zbog FBSS - aksijalna križobolja kao primarno ili sekundarno područje boli - minimalni početni VAS 60 mm ili više - uspješno probno razdoblje DRG stimulacije sa smanjenjem boli većim od 50% - barem jedna žica trajno implantirana na L2 ili L3 spinalnom gangliju	Nisu navedeni	- 12 ispitanika, 33 % muškaraca - prosječna dob 51,1 godina - početni VAS 77,6 mm ($\pm 2,0$) - svi ispitanici su imali i bol u nozi - 6 ispitanika je imalo bol u stopalu - 2 ispitanika je imalo bol u stražnjici
Huygen 2018 b (118)	- ≥ 18 godina - kronična bol u trajanju od najmanje 6 mjeseci - minimalni početni VAS 60 mm ili više - bol ograničena na donji dio tijela: torakalne, lumbalne ili sakralne distribucije - neuspjeh ostalih terapija uključujući farmakološko liječenje, fizikalnu terapiju i interventne postupke za liječenje kronične boli - psihološki stabilni za implantaciju	- primarno cervikalna distribucija boli - nestabilno bolno stanje - terapija kortikosteroidima ili reflojekventni tretman na planiranom mjestu stimulacije prije uključivanja - implantiran aktivni uređaj - poremećaj koagulacije ili upotreba antikoagulansa - tumor - trudnoća	- 64 % žena - prosječna dob 52 ($\pm 11,5$) godina - raspon 30 do 80 godina
Weiner 2016 (122)	- kronična neuropatska bol trupa i/ili udova zbog FBSS - ≥ 18 godina - minimalni početni VAS 5 ili viši - govore engleski ili španjolski - prošli su psihološku evaluaciju - kognitivno su sposobni koristiti vanjski odašiljač	- visceralna bol - hiperalgezija ili alodinija u križima - alergija na komponente stimulatora - aktivan tumor - ovisnost o lijekovima - trudnoća	- 55% žene - srednja dob 63 godine
Billet 2017 (124)	- mikrodisektomija bez rezultata - učinjena prednja lumbalna interkorporalna fuzija (eng. <i>anterior lumbar interbody fusion</i>) - liječenje tramadolom i paracetamolom - tretman PRF i ablacija fasetnih zglobova (eng. <i>facet joint</i>) bez smanjenja boli	Nije primjenjivo	- pacijent je imao prometnu nesreću koja je uzrokovala traumatsku herniju diska
Billet 2018 (125)	- kronična neuropatska bol trupa i/ili udova zbog FBSS - ≥ 18 godina - minimalni početni VAS 50 mm ili viši - otporni na konvencionalno liječenje - govore engleski ili nizozemski - prošli su psihološku evaluaciju - kognitivno su sposobni koristiti vanjski odašiljač - žive u radijusu od 75 km	- maligne bolesti, postherpetična neuralgija, aktivna sistemska infekcija - imuno-kompromitirani, ovisni o inzulinu - dijabetes nekontroliran prehranom i/ili lijekovima - komplikacije s krvarenjem, problemi sa zgrušavanjem - očekivani životni vijek < 1 godine - implantiran aktivni uređaj - trudnoća	- 2 žene, 4 muškarca - srednja dob 53 godine - raspon 33-67 - 4 ispitanika imali su i bol u nozi

Preponska bol		
Morgalla 2018 (130)	- kronična preponska bol - bol potvrđena klinički dokazanim gubitkom osjeta, hiperalgezijom ili alodinijom unutar regije koja odgovara živcu ili dermatomu korijenja živca - neuspjeh liječenja korištenjem različitih lijekova, drugih intervencija i hospitalizacije - bez indikacija za novi kirurški zahvat u području prethodno operiranih prepona	- ranija operacija kralježnice na razini planirane implantacije žica DRG stimulatora - elektrostimulatori srca, vaskulami i kateteri, drugi stimulatori leđne moždine ili perifernih živaca - psihijatrijski poremećaji uključujući anksioznost i depresiju
Schu 2015 (129)	- kronična preponska bol - ≥ 18 godina - neuspjeh liječenjem drugim terapijama uključujući oralne lijekove i/ili kirurške zahvate	- prethodna spinalna fuzija - teška foraminalna stenoza na očekivanom području implantacije stimulatora - postojanje već implantiranog uređaja - trudnoća
Zuidema 2014 (128)	- bol otporna na lijekove za neuropski bol (pregabalin i amitriptilin) - bez rezultata nakon TENS i PRF tretmana i lokalne infiltracije kortikosteroidima	NA
Zdjelična bol		
Hunter 2018 (131)	- bol otporna na lijekove, neuroлизu, operaciju i, u nekim slučajevima, SCS - različita lokacija i prezentacija boli, uzrok i etiologija te popratni simptomi	NA
Rowland 2016 (132)	- neuspjeh fizioterapije, uzimanja gabapentina i steroidnih injekcija - na dan intervencije pacijent je uzimao 1g paracetamola oralno 4 puta dnevno, 5mg diazepam, 60 mg MST 2 puta dnevno, 10 mg morfij sulfata 2 puta dnevno i 25 mg amitriptilina	- 37-godišnja žena - 9 godina trajanja simptoma - NRS 7
Periferna neuropatija uključujući dijabetičku perifernu neuropatiju		
Eldabe 2018 (134)	- kronična bol zbog dijabetičke polineuropatije donjih udova u trajanju od najmanje 6 mjeseci - ≥ 18 godina - stabilno doziranje lijekova najmanje 30 dana prije uključivanja - neuspjeh prethodnog liječenja uključujući SCS - kao primarno područje boli smatran je bilo koji dio donjih ekstremiteta (noga, potkoljenica, stopalo)	- 10 muškaraca dijabetičara - srednja dob 65,2 ($\pm$SD 8,8) godina - prosječno trajanje simptoma vezanih uz PDPN 7 ($\pm$SD 3,1) godina, raspon od 3 do 11 (n=5) - prosječan VAS 79,6 (SD 13,5) mm

Maino 2017 (133)	- bez rezultata nakon višestruke upotrebe lijekova uključujući gabapentin, pregabalin, duloksetin, amitriptilin, mirtazapin, lidokainske flastere, topikalni 8% kapsaicin i kanabis - bez rezultata nakon TENS tretmana, fizikalne terapije, akupunkture i infiltracije kortikosteroidima - led i pritisak na lijevo stopalo pružili su djelomično olakšanje noću	NA	- 74-godišnji muškarac - NRS 8 - kronična bol u trajanju 6 godina - hiperlipidemija, stenoza lijeve karotidne arterije, bolest koronarnih arterija i depresivni poremećaj - dnevna oralna doza od 100 mg aspirina i 20 mg atorvastatina
Van Velsen 2018 a (114)	- bez rezultata korištenjem lijekova uključujući gabapentin, pregabalin, topiramat, duloksetin te opioidni analgetici uključujući hidroksid, tapentadol, oksikodon i metadon - bez zadovoljavajućih rezultata nakon SCS	NA	- 45-godišnji muškarac - kronična bol u trajanju od 2 godine
Van Velsen 2018 b (115)	Isto kao kod Velsen 2018	NA	Isto kao kod Velsen 2018
Fantomaska bol			
Eldabe 2015 (135)	Nije navedeno	Nije navedeno	- 5 žena, 3 muškarca - raspon dobi od 28 do 76 godina - uzimanje opioidnih lijekova <i>per os</i> i u obliku flastera
Kronična bol trčice			
Giordano 2018 (136)	- bez rezultata nakon višestrukih kokaigalnih blokova, injekcije bolnih mjesta u mišićima, epiduralnih steroidnih injekcija - neuspjeh SCS	NA	- 37-godišnja žena - 8 godina trajanja kronične boli - uzimanje lijekova uključujući 10 mg oksikodona dva puta dnevno, na usta, 25 mg deksketoprofena 25 mg jednom dnevno a usta, 60 mg duloksetin jednom dnevno na usta, 100 mg trazodon jednom dnevno na usta i 75 mg pregabalin dva puta dnevno na usta
Kronična bol testisa			
Hassanain 2018 (137)	- korištenje lijekova za neuropatsku bol kombinacijom amitriptilina i gabapentina - nakon PRF tretmana tokom 3 mjeseca smanjenje boli za 60 – 70 %	NA	- 45-godišnji muškarac - pretilost, dijabetes tipa II i opstruktivna apneja tijekom spavanja
Sindrom uklještenja donjih interkostalnih živaca (ACNES)			
Mol 2018 (138)	- Pacijent 1: neuspjela neurektomija, resekcija neuroma i korištenje opijata - Pacijent 2: neuspjela neurektomija, korištenje lijekova za liječenje boli - Pacijent 3: korištenje lijekova za liječenje boli - Pacijent 4: infiltracija lidokainom, neurektomija - Pacijent 5: neurektomija i TENS	NA	- 35-godišnja žena, BMI 35,4, kronična bol u trajanju 6 godina, NRS 8 - 50-godišnji muškarac, BMI 25,7, NRS 9 - 18-godišnja žena, BMI 20,5, NRS 8

				- 60-godišnji muškarac, NRS 8
Sindrom boli u leđima i hematurije (LPHS)				
Zuidema 2017 (140)	- korištenje lijekova za neuropatsku bol (pregabalin, amitriptilin, duloksetin) - korištenje opioidnih i neopioidnih analgetika (paracetamol, oksikodon, tramadol) - korištenje perindoprila - bez rezultata nakon korištenja minimalno invazivnih tehnika (eng. <i>quadratus lumborum block, repeated neurolytic celiac plexus blocks, and splanchnic nerve blocks</i>) - bez rezultata nakon TENS tretmana i renalne denervacije na bazi katetera			- 37-godišnja žena - kronična bol u trajanju 2 godine - Povijest bolesti: urolitijaza i tonzilektomija - alergija na nesteroidne protuupalne lijekove

Kratice: CRPS = kompleksni regionalni bolni sindrom (eng. *complex regional pain syndrome*); DRG = spinalni ganglij (eng. *dorsal root ganglion*); FBSS = sindrom neuspjele operacije leđa (eng. *failed back surgery syndrome*); LBP = križobolja (eng. *low back pain*) ; NA = nije primjenjivo (eng. *not applicable*), NRS = numerička ljestvica ocjenjivanja (eng. *numeric rating scale*); PRF = pulsna radiofrekvencija (eng. *pulsed radiofrequency*); SCS = stimulacija leđne moždine (eng. *spinal cord stimulation*); TENS = transkutana električna stimulacija živaca (eng. *transcutaneous electrical nerve stimulation*); VAS = vizualno-analogni ljestvica (eng. *visual analogue scale*).

Tablica 7. Parametri stimulacije spinalnog ganglija u ljudi

Autor i godina	Usporedna intervencija	Parametri stimulacije	Korišteni stimulator (uređaj i elektrode)	Pozicija stimulacije
Kompleksni regionalni bolni sindrom				
Deer 2017 (116)	SCS	Trajanje pulsa: 3 mj 306,4 ± 148,1 μs (raspon 30-1000) 12 mj 289,8 ± 133,8 (raspon 90-1000); Frekvencija: 3 mj 20,8 ± 7,1 Hz (raspon 10-48), 12 mj 19,0 ± 5,1 (raspon 10-36); Amplituda: 3 mj 915,4 ± 822,0 μA (raspon 75-6000), 12 mj 827,4 ± 657,1 (raspon 75-4000)	Za DRG stimulaciju korišten je Axiom neurostimulacijski sustav (Spinal Modulation; LLC, Menlo Park, CA, SAD) – implantirane su do 4 žice; Za SCS: komercijalno dostupan sustav Restore Ultra i Restore Sensor (Medtronic, Minneapolis, MN, SAD) - implantirane su do 2 žice	Od T10 do S2 ovisno o dermatomu koji odgovara pacijentovom primarnom području boli
Liem 2013 (112)	Bez usporedne intervencije	Trajanje pulsa: 362 ms; Frekvencija: 46 Hz; Amplituda: 907 μA	Axiom neurostimulator i 4 kvadripolarne perkutane žice s bežičnim uređajem za programiranje (Spinal Modulation, Inc., Menlo Park, CA, SAD).	Prema individualnoj lokaciji i distribuciji boli
Liem 2015 (113)	Bez usporedne intervencije	Trajanje pulsa: 362 ms; Frekvencija: 46 Hz; Amplituda: 907 μA	Axiom neurostimulator 4 kvadripolarne perkutane žice s bežičnim uređajem za programiranje (Spinal Modulation, Inc., Menlo Park, CA, SAD).	Prema individualnoj lokaciji i distribuciji boli
Van Bussel 2018 (118)	SCS	Nije navedeno u radu	Dvije 4-kontaktne žice i DRG stimulator (St. Jude Medical Inc., Little Canada, MN, SAD)	L3 i L4
Goebel 2018 (120)	Bez usporedne intervencije	Nije navedeno u radu	Nije navedeno u radu	L4
Skaribas 2018 (121)	Bez usporedne intervencije	Nije navedeno u radu	Dvije kvadripolarne DRG elektrode	S1
Van Bussel 2015 (117)	Bez usporedne intervencije	Trajanje pulsa: 170 and 160 μs za žicu 3; Frekvencija: 20 Hz; Amplituda: L1: 700; L2: 1030; L3: 500 μA	Tri kvadripolarne DRG žice (referenca na rad Liem et al 2013. Bez detalja o stimulatoru i proizvođaču)	L2, L3 i L4
Van Buyten 2015 (41)	Bez usporedne intervencije	Nije navedeno u radu	Axiom neurostimulator i kvadripolarne perkutane žice (Spinal Modulation, Inc. Menlo Park, CA, SAD)	Prema individualnoj lokaciji i distribuciji boli
Yang 2017 (119)	SCS	Nije navedeno u radu	Axiom neurostimulator (Spinal Modulation, Inc. Menlo Park, CA, SAD)	T11, T12 i L2
Križobolja				
Deer 2013 (123)	Bez usporedne intervencije	Trajanje pulsa: 200 μs; Frekvencija: 68 Hz; Amplituda: 800 μA	Kvadripolarne stimulacijske žice (Spinal Modulation, Inc., Menlo Park, CA, SAD) i vanjski stimulator (Spinal Modulation Inc.)	Torakalni, lumbalni i sakralni spinalne razine

Huygen 2018 a (126)	Bez usporedne intervencije	Trajanje pulsa: 269 μ s ($\pm$ 17), raspon 80-440; Frekvencija: 21,3 Hz ($\pm$ 0,6), raspon 20-30; Amplituda: 591,9 μ A ($\pm$ 50,3), raspon 1750-1130	Axiom neurostimulator (Spinal Modulation, Inc., Menlo Park, CA, SAD) – implantirane su do 4 žice po ispitaniku, žice su imale bipolarnu konfiguraciju	L2 ili L3 DRG. Jedna žica je postavljena na svaki L1, L4, L5 i S1 DRG
Huygen 2018 b (118)	Bez usporedne intervencije	Nije navedeno u radu	Axiom neurostimulator (Abbott Laboratories, Sunnyvale, CA, SAD)	Nije navedeno u radu
Weiner 2016 (122)	Bez usporedne intervencije	Trajanje pulsa: 500 μ s; Frekvencija: 100 Hz	Stimwave Freedom sustav za SCS koji uključuje stimulator i elektrode (Stimwave Technologies Incorporated, Fort Lauderdale, Florida, SAD)	L1 – L5
Billet 2017 (124)	Bez usporedne intervencije	Trajanje pulsa: 30 μ s; Frekvencija: 10 kHz; Amplituda: 1,5 i 2,5 mA	Dvije Freedom 4A elektrode s 4 kontakta i Freedom vanjski uređaj za SCS (Stim Relieve LLC)	L2
Billet 2018 (125)	Bez usporedne intervencije	Trajanje pulsa: 10 - 1000 μ s; Frekvencija: 2 – 10000 Hz; Amplituda: 1 - 24 mA Protokol: frekvencija od 10 kHz, trajanje pulsa od 30 ms i intenzitet između 1 and 3 mA	Dvije Freedom 4A elektrode s 4 kontakta (3 mm dijametra i 4 mm razmaka) (Stimwave Technologies Incorporated, Fort Lauderdale, Florida, SAD)	T9 i L2
Preponska bol				
Morgalla 2018 (130)	Bez usporedne intervencije	Nije navedeno u radu	Nije navedeno u radu	T12, L1 i L2 (uglavnom kombinacija L1 i L2)
Schu 2015 (129)	Bez usporedne intervencije	Trajanje pulsa: 137 ms; Frekvencija: 60 Hz; Amplituda: 6,32 mA	Axiom neurostimulator i kvdripolarne žice (Spinal Modulation, Inc., Menlo Park, CA, SAD)	T11 do L3; ispitanici su imali implantirane 1, 2 ili 3 žice koliko je bilo potrebno da se pokrije njihovo bolno područje. Sve žice su postavljene unilateralno.
Zuidema 2014 (128)	Bez usporedne intervencije	Nije navedeno u radu	Axiom stimulator i žice za DRG stimulaciju (Spinal Modulation Inc., Menlo Park, CA, SAD)	T11, T12 i L2
Zdjelična bol				
Hunter 2018 (131)	Bez usporedne intervencije	Nije navedeno u radu	Nije navedeno u radu	L1 i S2
Rowland 2016 (132)	Bez usporedne intervencije	L1: Trajanje pulsa: 200-530 μ s; Frekvencija: 20-40 Hz; Amplituda: 575-650 μ A. L2: Trajanje pulsa: 300 ms; Frekvencija: 20-40 Hz; Amplituda: 750 mV	2 implantirane žice; bez detalja o stimulatoru i proizvođaču.	L1 i L2
Periferna neuropatija uključujući dijabetičku perifernu neuropatiju				

Eldabe 2018 (134)	Bez usporedne intervencije	Temeljeno na pacijentovoj povratnoj informaciji parametri stimulacije podešeni su tako da se postigne subpercepcija ili parestezija kod ispitanika koji su mogli sami podešavati parametar stimulacije preko bežičnog kontrolera.	Do 4 kvadripolarne žice i potpuno implantibilni neurostimulacijski sustav (Abbott Laboratories, Sunnyvale, CA, SAD)	L2 i L5
Maino 2017 (133)	Bez usporedne intervencije	Trajanje pulsa: 670 µs; Frekvencija: 40 Hz; Amplituda: 1,88 mA	Kvadripolarne žice za DRG stimulaciju (Axiom, Spinal Modulation, Inc., Menlo Park, CA, SAD).	L5
Van Velsen a 2018 (114)	Bez usporedne intervencije	Nije navedeno u radu	4-kontaktne Axiom žice (St. Jude Medical, Plano, TX, SAD)	L5 i S1
Van Velsen 2018 b (115)	Bez usporedne intervencije	Nije navedeno u radu	Bilateralne žice, ukupno 4 kvadripolarne žice (St Jude Medical, St Paul, MN, SAD), bez detalja o stimulatoru.	L5 i S1
Kronična bol testisa				
Hassanain 2018 (137)	Bez usporedne intervencije	Trajanje pulsa: 130 µs; Frekvencija: 20 Hz; Amplituda: 0,55 – 0,6 mA	Axiom neurostimulator (Abbott) i Slim Tip A50 žice (Abbott, St. Paul, MN, SAD)	L1
Sindrom uklještenja donjih interkostalnih živaca (ACNES)				
Mol 2018 (138)	Bez usporedne intervencije	Nije navedeno u radu	DRG Axiom neurostimulator	T9 - T12 i L2
Sindrom boli u leđima i hematurije (LPHS)				
Zuidema 2017 (140)	Bez usporedne intervencije	Na T12: Trajanje pulsa: 300, 130, 180 ms; Frekvencija: 20 i 24 Hz; Amplituda: 0,7, 0,95, 0,775 mA Na L1: Trajanje pulsa: 300, 130, 140 180 ms; Frekvencija: 20 i 24 Hz; Amplituda: 0,18, 0,6, 0,7 i 0,2 mA	Axiom neurostimulator i kvadripolarne žice (Spinal Modulation, Inc., Menlo Parc, CA, SAD)	T12 i L1

Kratice: CRPS = kompleksni regionalni bolni sindrom (eng. *complex regional pain syndrome*); DRG = spinalni ganglij (eng. *dorsal root ganglion*); FBSS = sindrom neuspjele operacije leđa (eng. *failed back surgery syndrome*); LPB = križobolja (eng. *low back pain*); SCS = stimulacija leđne moždine (eng. *spinal cord stimulation*).

4.2.3. Rezultati o učinku intervencije i odabiru pacijenata prema bolnom stanju za koje je intervencija primijenjena

4.2.3.1. Kompleksni regionalni bolni sindrom – CRPS

CRPS je bila najčešća indikacija za koju je korištena neurostimulacija spinalnog ganglija u ovom sustavnom pregledu, s 9 uključenih istraživanja (Tablica 5). RCT pod nazivom ACCURATE, čiji su rezultati objavljeni u 2017, uključivao je 152 ispitanika te je uspoređivao neurostimulaciju spinalnog ganglija s tradicionalnom stimulacijom leđne moždine (116). Preostala istraživanja iz te skupine imala su nerandomizirani ustroj: 3 usporedbe prije-i-poslije s ukupno 71 ispitanikom uključenim u probno razdoblje stimulacije i 44 ispitanika kojima je stimulator bio trajno implantiran (112,113,118) i 5 prikaza slučaja s ukupno 17 ispitanika (5,41,117,120,121).

Randomizirano kliničko istraživanje ACCURATE uključivalo je ispitanike koji pate od kronične boli koja ne reagira na terapiju (eng. *intractable pain*), koja traje najmanje 6 mjeseci i koji su prije uključjenja u istraživanje neuspješno liječeni s barem dvije farmakološke terapije raznim skupinama lijekova. Rezultati su pokazali da je udio ispitanika koji su nakon 3 mjeseca imali uspješno liječenje bio statistički značajno veći u skupini ispitanika koji su primili neurostimulaciju spinalnog ganglija (81%) za razliku od stimulacije leđne moždine (56%). Slični rezultati opaženi su i nakon 12 mjeseci kada je 74% ispitanika iz skupine spinalnog ganglija i 53% iz skupine stimulacije leđne moždine još uvijek imalo značajno smanjenje boli. Stimulacija spinalnog ganglija pokazala je statističku ne-inferiornost za oba vremena praćenja ($P < 0,0001$) te statističku superiornost ($P < 0,0004$). Stimulacija spinalnog ganglija također je dovela do bolje kvalitete života i psihološke dispozicije kada se usporedi sa stimulacijom leđne moždine. Osim CRPS, 32 ispitanika iz skupine spinalnog ganglija i 33 iz skupine stimulacije leđne moždine imala su dijagnosticiranu kauzalgiju (eng. *causalgia*). Kada su rezultati stratificirani prema primarnoj dijagnozi, veći udio ispitanika iz skupine spinalnog ganglija (79,3%) je nakon 3 mjeseca, postigao primarnu mjeru ishoda u odnosu na skupinu kojoj je stimulirana leđna moždina (53,3%) (116).

Dvije usporedbe prije-i-poslije bez kontrolne skupine uključile su ispitanike s kroničnom boli koja ne reagira na liječenje i koji su prije uključjenja u istraživanje neuspješno liječeni različitim farmakološkim i/ili operativnim tretmanima. Pacijenti su praćeni u razdoblju od 6 (112) i 12 (113) mjeseci nakon trajne implantacije stimulatora. Odmah nakon trajne ugradnje stimulatora bol se smanjila 66,1% u odnosu na početne vrijednosti, a smanjenje boli je ostalo stabilno i

nakon 6 ($P<0,001$) te 12 ($P<0,005$) mjeseci s 56,1% smanjenja u odnosu na početne vrijednosti. U istraživanju su mjerili i psihološki aspekt liječenja boli korištenjem upitnika za ocjenu raspoloženja (eng. *30-item Brief Profile of Mood States*, POMS) koji je pokazao statistički značajno poboljšanje u 4 od 6 domena POMS-a kao i smanjenje ukupnog poremećaja raspoloženja (112,113). Treće istraživanje je uspoređivalo učinkovitost i stanje prije i poslije za dvije intervencije: stimulaciju leđne moždine i stimulaciju spinalnog ganglija. Ispitanici su prvo uključeni u probno razdoblje u trajanju od 16 dana u kojem su korištena oba tipa stimulacije. Smanjenje boli bilo je usporedivo između skupina ($P=0,04$), ali je većina ispitanika preferirala stimulaciju spinalnog ganglija za razliku od stimulacije leđne moždine. Naime, tijekom stimulacije spinalnog ganglija pacijenti nisu osjećali parestezije izazvane stimulacijom i nisu trebali prilagođavati intenzitet stimulacije tijekom dana (118).

U skupinu istraživanja u kojima je indikacija bila CRPS uključeno je i 5 prikaza slučajeva. Yang i sur. su prikazali 2 slučaja implantacije stimulatora spinalnog ganglija nakon neuspjeha klasične stimulacije leđne moždine. Oba pacijenta imala su neprekidno smanjenje boli i nakon 8 mjeseci praćenja (119). Značajno smanjenje boli nakon 8 dana, 1 i 3 mjeseca prikazali su i van Bussel i sur. na jednom pacijentu. Preostala tri prikaza slučajeva uključila su ukupno 17 ispitanika koji su prethodno neuspješno liječeni različitim metodama. Svi su mjerili bol koristeći numeričku ljestvicu ocjenjivanja (eng. *numeric rating scale*, NRS) i svi su imali smanjenje boli veće od 50% u odnosu na početne vrijednosti za sva vremena praćenja (Tablica 5) (41,117,120).

Analizom ispitanika s CRPS-om iz uključenih istraživanja utvrđeno je da ih se može podijeliti u dvije skupine. U jednoj su ispitanici uključeni u randomizirana kontrolirana i opažajna istraživanja s jasnim kriterijima uključenja i isključenja, a u drugoj ispitanici iz prikaza slučajeva u kojima takvi kriteriji ne postoje. U istraživanjima s jasno definiranim kriterijima uključenja, zajednički kriteriji bili su da su ispitanici stariji od 18 godina, da imaju dijagnosticiran CRPS barem 6 mjeseci, da imaju razinu boli na vizualno-analognoj ljestvici (eng. *visual analog scale*, VAS) barem 50 ili 60 od 100 mm, da su neuspješno liječeni ili farmakološki ili operativno, nisu ranije koristili električnu stimulaciju, imaju stabilnu neurološku funkciju i nemaju psiholoških patologija koje su kontraindicirane za implantaciju stimulatora (Tablica 6). Kriteriji isključenja bili su: ranije implantirani uređaj, neuspješno liječenje stimulacijom leđne moždine, kognitivna, fiziološka ili osjetilna oštećenja, poremećaj zgrušavanja ili korištenje antikoagulansa, trudnoća ili planiranje trudnoće (Tablica 6). S druge strane, u svim prikazima

slučaja stimulacija spinalnog ganglija bila je posljednja opcija liječenja nakon neuspjelog liječenja drugim metodama, što je u nekim slučajevima uključivalo i stimulaciju leđene moždine. Općenito, ispitanici uključeni u ta istraživanja imali su više od 50 godina; samo je jedno istraživanje imalo podatke o rasi ispitanika što je razlog zbog kojeg se rezultati iz tih istraživanja ne mogu nužno generalizirati na cjelokupnu populaciju koja pati od CRPS.

Pronađena je i značajna heterogenost u parametrima neurostimulacije u različitim istraživanjima iz skupine s indikacijom CRPS. Stimulacijske žice obično su implantirane u dermatomu koji odgovara primarnom području boli s uključenim razinama od T10 do S2, ali uglavnom na razini L3 i L4 (Tablica 7). U ACCURATE RCT-u programiranje stimulatora radilo je iskusno osoblje kako bi se postigla optimalna analgezija te su se parametri mijenjali tijekom vremena. Prosječno trajanje pulsa nakon 3 mjeseca bila je $306,4 \pm 148,1 \mu\text{s}$, dok je nakon 12 mjeseci bila $289,8 \pm 133,8 \mu\text{s}$. Prosječna frekvencija bila je slična s rasponom vrijednosti od $20,8 \pm 7,1 \text{ Hz}$ nakon 3, odnosno $19,0 \pm 5,1 \text{ Hz}$ nakon 12 mjeseci. Amplituda je parametar koji je imao najveći raspon s prosječnim vrijednostima od $915,4 \pm 822,0 \mu\text{A}$ nakon 3 mjeseca i $827,4 \pm 657,1 \mu\text{A}$ nakon 12 mjeseci (123). Ostala istraživanja su imala fiksne parametre uključujući trajanje pulsa između 160 μs i 362 ms, frekvenciju između 20 i 46 Hz i amplitude između 500 i 1030 μA . Detalji o parametrima stimulacije u uključenim istraživanjima su prikazani u Tablici 7.

4.2.3.2. Križobolja

Četiri usporedbe prije-i-poslije bez kontrolne skupine iz skupine istraživanja u kojima je indikacija bila križobolja ukupno su uključile 33 ispitanika (118,122,123,126). Istraživanje Deer i sur. iz 2013. uključilo je 10 ispitanika s različitom etiologijom boli (uključujući perifernu neuropatiju i postherpetičnu neuralgiju). Većina uključenih ispitanika imala je križobolju te su zbog toga uključeni u ovu skupinu (Tablica 5). Prosječno smanjenje boli u odnosu na početne vrijednosti bilo je $70 \pm 32\%$ ($P=0,0007$). Vrijeme praćenja je bilo različito između ispitanika i variralo je od 6 mjeseci do 2 godine (116).

Dva istraživanja koja su po ustroju bila usporedbe prije-i-poslije, autora Huygen i sur. uključila su ispitanike s križoboljom zbog sindroma neuspjele operacije kralježnice (eng. *failed back surgery syndrome*, FBSS). Nakon 12 mjeseci praćenja bol je na VAS-u bila smanjena za 44,2% ($P<0,001$) u odnosu na početne vrijednosti (126). U drugo istraživanje su uključeni ispitanici s

različitom etiologijom, 25 s križoboljom zbog FBSS-a, 13 koji su imali dijagnosticiranu kauzalgiiju, 11 s CRPS-om te nekoliko ispitanika s drugim etiologijama. Od ukupno uključenih 56 ispitanika za 49 ispitanika stimulator je trajno implantiran, a pacijenti su praćeni tokom 12 mjeseci kada je 49% njih imalo smanjenje boli od $\geq 50\%$, a 82% smanjenje boli od barem 30% u odnosu na početne vrijednosti ($P < 0,0001$) (118). U oba istraživanja sudionici su imali poboljšanje u raspoloženju (118,126). U istraživanju Weiner i sur., 63% ispitanika je imalo smanjenje boli veće od 50% nakon 6 tjedana (122). Parametri stimulacije i detalji o korištenim stimulatorima prikazani su u Tablici 7.

Dva istraživanja iz ove skupine bila su prikazi slučajeva u kojima je korištena nova vrsta neurostimulacije visokom frekvencijom s parametrima koji se razlikuju od uobičajeno korištenih. Jedan prikaz slučaja uključio je pacijenta kojem su određeni fiksni parametri stimulacije. Nakon 6 mjeseci pacijent je imao 66% smanjenje boli u leđima i 56% smanjenje boli u nozi (124). Drugo istraživanje je bila mala studija izvodivosti koja je uključila 6 ispitanika i koristila različit raspon parametara stimulacije, amplitude između 1 i 24 mA, trajanje pulsa od 10 do 1000 μs i frekvenciju od 2 do 10 000 Hz. Svi sudionici su nakon 3 mjeseca imali smanjenje boli veće od 50 % u odnosu na početne vrijednosti (125).

Glavni kriteriji uključenja u ovoj skupini istraživanja bili su barem 18 godina, utvrđena dijagnoza križobolje, rezultat mjerenja boli VAS-om viši od 5 ili 6 od 10 te neučinkovitost drugih terapija. Razlozi isključenja bili su: ugrađen aktivni stimulator bilo kojeg tipa, trudnoća ili bilo koja smetnja zbog koje ne udovoljavaju zahtjevima istraživanja (Tablica 6).

4.2.3.3. Preponska bol

Preponska bol analizirana je u jednoj usporedbi prije-i-poslije bez kontrolne skupine s uključena 34 ispitanika (130), jednoj seriji slučajeva s uključenih 25 ispitanika s preponskom boli različite etiologije (129) i jednom prikazu slučaja s 3 uključena ispitanika (128). Istraživanje Morgalla i sur. imalo je vrijeme praćenja od čak 3 godine u kojem je statistički značajno smanjenje boli opaženo nakon 3 mjeseca, nakon jedne i dvije godine ($P = 0,001$) te nakon tri godine ($P = 0,005$) kada se uspoređi s početno izmjerenim vrijednostima (130). Schu i sur. su izmjerili smanjenje boli veće od 80% u 47,8% ispitanika, odnosno smanjenje boli veće od 50% u 82,6% ispitanika za prosječno vrijeme praćenja od $27,8 \pm 4,3$ mjeseca (129). Zuidema i sur. su također prikazali značajno smanjenje boli prema VAS ljestvici nakon 2 i 3 mjeseca (Tablica 5) (128).

Svi ispitanici iz ove skupine istraživanja su imali 18 ili više godina, imali su dijagnosticiranu preponsku bol i neuspješno su liječeni drugim terapijama (Tablica 6). Ispitanici iz prikaza slučaja imali su i neuspješnu terapiju TENS-om i PRF-om prije stimulacije spinalnog ganglija. Detalji o parametrima stimulacije prikazani su u Tablici 7.

4.2.3.4. Bol u zdjeličnom pojasu

Dva prikaza slučajeva s 8 uključenih ispitanika analizirali su učinak neurostimulacije spinalnog ganglija na bol u zdjeličnom pojasu (131,132). Svih 7 ispitanika iz istraživanja Hunter i sur. je imalo značajno smanjenje boli u razdoblju probne implantacije, a 4 ispitanika su imala neprekinuto smanjenje boli jednu godinu nakon trajne implantacije stimulatora (131). Rowland i sur. prikazali su slučaj smanjenja boli za 43% u odnosu na početne vrijednosti mjereno NRS-om nakon 6 mjeseci (132). Uključeni ispitanici imali su neuspješno liječenje farmakološkom terapijom, neurolizom, operacijom, upotrebom steroidnih injekcija i u nekim slučajevima stimulacijom leđne moždine (Tablica 6). Detalji o parametrima stimulacije prikazani su u Tablici 7.

4.2.3.5. Periferna neuropatija i dijabetička periferna neuropatija

Jedna serija slučajeva uključila je 10 ispitanika s perifernom dijabetičkom neuropatijom koji su nakon 12 mjeseci imali prosječno smanjene boli od 64,2% ($\pm 35,8$) ($P < 0,001$) u odnosu na početno izmjerene vrijednosti (134). Ispitanici s perifernom neuropatijom bili su opisani u tri prikaza slučaja, od kojih su dva opisali istog pacijenta i analizirani su samo jednom (114,115,133). Ispitanici su imali smanjenje boli veće od 50% nakon 12 mjeseci praćenja. Uključeni ispitanici imali su neuspješno liječenje različitim terapijama uključujući lijekove za neuropatsku bol. U slučaju radova van Velsen i sur. i Eldabe i sur. ispitanici su također primili i stimulaciju leđne moždine, dok je u slučaju koji su opisali Maino i sur. prije DRG stimulacije primijenjena transkutana električna stimulacija živaca (Tablica 5). U radu Maino i sur. neuropatija malih vlakana (eng. *small fiber neuropathy*) bila je dijagnosticirana biopsijom kože čime je potvrđeno patološko smanjenje intraepidermalnih nemijeliniziranih živčanih vlakana (133). Ostala istraživanja nisu imala jasno opisan oblik periferne neuropatije.

4.2.3.6. Ostala bolna stanja za koja je uključeno samo jedno istraživanje

Ova kategorija uključila je ispitanike s različitim bolnim stanjima za koje je pronađena samo jedna serija slučajeva ili prikaz slučaja s manje od 10 uključenih ispitanika. Jedan prikaz slučaja uključio je 8 ispitanika s fantomskom boli nakon amputacije ekstremiteta kojima je stimulacija spinalnog ganglija bila posljednja opcija liječenja nakon neuspjeha drugih intervencija. Postotak smanjenja boli u prosjeku je bio 52% ($\pm 31,9$) u odnosu na početne vrijednosti za prosječno razdoblje praćenja od 9 mjeseci (135). Drugi prikaz slučaja uključio je 5 ispitanika s ACNES sindromom. Tri ispitanika opisala su smanjenje boli nakon 12 mjeseci praćenja, a dvoje uopće nije navelo smanjenje boli (138).

Stimulacijom spinalnog ganglija liječena je i kronična bol trtične kosti pri čemu je zabilježeno smanjenje boli od 90% nakon 4 mjeseca (136), kronična bol testisa s trajnim smanjenjem boli od 70-80% tijekom jedne godine (137) i LPHS sa smanjenjem boli većim od 50% nakon 3 godine (140). Ovi prikazi slučaja uključili su samo jednog ispitanika.

Detalji o djelotvornosti i sigurnosti terapije za navedene indikacije prikazani su Tablici 5, kriteriji uključivanja u Tablici 6, a parametri stimulacije u Tablici 7.

4.2.4. Rezultati o sigurnosti terapije

Rezultati vezani za sigurnost stimulacije spinalnog ganglija mogu se podijeliti u tri skupine: povezani s postupkom implantacije, povezani s uređajem i povezani s tehnikom stimulacije. U skupini ozbiljnih neželjenih učinaka (eng. *serious adverse effects*, SAE) vezanih uz postupak implantacije najčešća je bila infekcija na mjestu implantacije. SAE povezani s uređajem su infekcija mjesta džepa stimulatora, postpunkcijska glavobolja i privremeni gubitak motoričke funkcije u nogama. Najčešća SAE povezana s tehnikom stimulacije bila je prekomjerna stimulacija. Jedan ispitanik je preminuo 6 mjeseci nakon implantacije zbog predoziranja lijekovima, a ovaj je događaj pripisan ranije dijagnosticiranoj depresiji te se ne ubraja u posljedicu stimulacije spinalnog ganglija (126). Zabilježeno je i nekoliko SAE koji se ne mogu svrstati u niti jednu od prethodno navedenih skupina, a uključuju depresiju, infekciju mokraćnog mjehura, opstrukciju crijeva, bol nakon primjene kapsaicina, perianalnu fistulu, cistu u koljenu, pogoršanje postojećeg CRPS-a, ishemijski moždani udar i privremeni gubitak snage u nogama. Ostali neželjeni učinci uključivali su prestanak stimulacije, migraciju žica,

bol na mjestu reza te glavobolje nakon zahvata. Učestalost nuspojava za svako od uključenih istraživanja prikazana je u Tablici 5.

Veliki dio prikaza slučaja, 10 od ukupno 29 istraživanja, nije imao podatke o sigurnosti. U nekima od njih je bilo navedeno da nije bilo nuspojava, dok za ostala uopće nisu navedene informacije o sigurnosti te iz istraživanja nije jasno je li bilo takvih slučajeva

4.2.5. Analiza rizika pristranosti

Rizik pristranosti u jedinom uključenom RCT-u analiziran je koristeći Cochraneov alat za procjenu rizika pristranosti u randomiziranim kliničkim istraživanjima. Domene za randomizaciju i prikrivanje razvrstavanja ispitanika ocijenjene su kao nejasne budući metode za smanjenje tih rizika nisu bile opisane. U istraživanju nije bilo zasljepljivanja ispitanika i osoblja pa je ta domena ocijenjena visokim rizikom pristranosti iako je u takvim istraživanjima iznimno teško postići zasljepljivanje. Rizik osipanja broja ispitanika ocijenjen je niskim budući su autori prijavili svaki gubitak ispitanika tijekom trajanja istraživanja i vremena praćenja te su primijenili modificiranu analizu prema namjeri liječenja (eng. *intention-to-treat*, ITT) u rezultatima. Od uključenih 76 ispitanika u svakoj od skupina, 61 iz skupine sa stimulacijom spinalnog ganglija i 54 iz SCS skupine su ostali do završetka testnog razdoblja, dok je nakon 12 mjeseci ostalo 55 ispitanika iz skupine sa stimulacijom spinalnog ganglija i 50 iz SCS skupine. Razlozi isključenja i neuspjeha tretmana su opisani u radu. Rizik pristranosti selektivnog prikazivanja rezultata ocijenjen je nejasnim budući je u registriranom protokolu bila navedena samo primarna mjera ishoda, a sekundarne mjere ishoda prikazane u objavljenom radu nisu bile navedene u protokolu. Nisu pronađeni ostali rizici pristranosti (Prilog 7) (116).

4.2.6. Namjera provedbe meta-analize

Prema protokolu istraživanja plan je bio napraviti meta-analizu sukladno mjerama ishoda iz objavljenih RCT-ova. Obzirom da je pronađen i uključen samo jedan RCT, meta-analiza nije bila provediva.

4.2.7. Zaključne izjave u sažetcima uključenih istraživanja o učinkovitosti i sigurnosti neurostimulacije spinalnog ganglija na liječenje boli u ljudi

Zaključci o učinkovitosti u sažetcima uključenih istraživanja bili su ili pozitivno uvjerljivi (eng. *positive conclusive*) (N=12) ili pozitivno neuvjerljivi (eng. *positive inconclusive*) (N=13). Za 4 istraživanja zaključci o učinkovitosti nisu bili navedeni u sažetku (Prilog 8).

Većina uključenih istraživanja u sažetku nije imala zaključke o sigurnosti intervencije (N=19). U preostalim sažetcima pronađene su pozitivne uvjerljive (N=5) ili pozitivne neuvjerljive (N=3) zaključne izjave o sigurnosti, dok su u dva sažetka bili spomenuti broj nuspojava i specifična nuspojava, bez ukupnog zaključka o sigurnosti (Prilog 8).

4.2.7. Financiranje i sukob interesa u uključenim istraživanjima

Većina uključenih istraživanja sadržavala je izjavu o sukobu interesa. U skoro 60% uključenih istraživanja autori su bili ili konzultanti tvrtki koje su financirale istraživanje ili su imali udjele u tim tvrtkama. U samo 9 istraživanja autori su izjavili da nisu u sukobu interesa.

Ukupno, od 29 uključenih istraživanja, 8 je financirala industrija, samo 2 su financirale neprofitne ustanove, a niti jedno nisu financirale vladine ustanove ili druge organizacije koje nisu iz industrijskog područja. U skupini industrijski financiranih istraživanja, 4 od 8 uključenih je imalo pozitivno uvjerljive zaključke o intervenciji, a 4 su imale pozitivno neuvjerljive zaključke. U skupini od 21 neindustrijski financirana istraživanja, 8 ih je imalo pozitivno uvjerljive, a 9 pozitivno neuvjerljive zaključke o intervenciji. Također, većina istraživanja koja je imala izjavu o mogućem sukobu interesa nije eksplicitno navela izvor financiranja pa je bilo nemoguće procijeniti jesu li takva istraživanja financirana od strane industrije i jesu li kao takva sklonija imati pozitivne zaključke o intervenciji.

4.3. Rezultati sustavnog pregleda o učinku pulsne radiofrekvencije na liječenje boli u ljudi

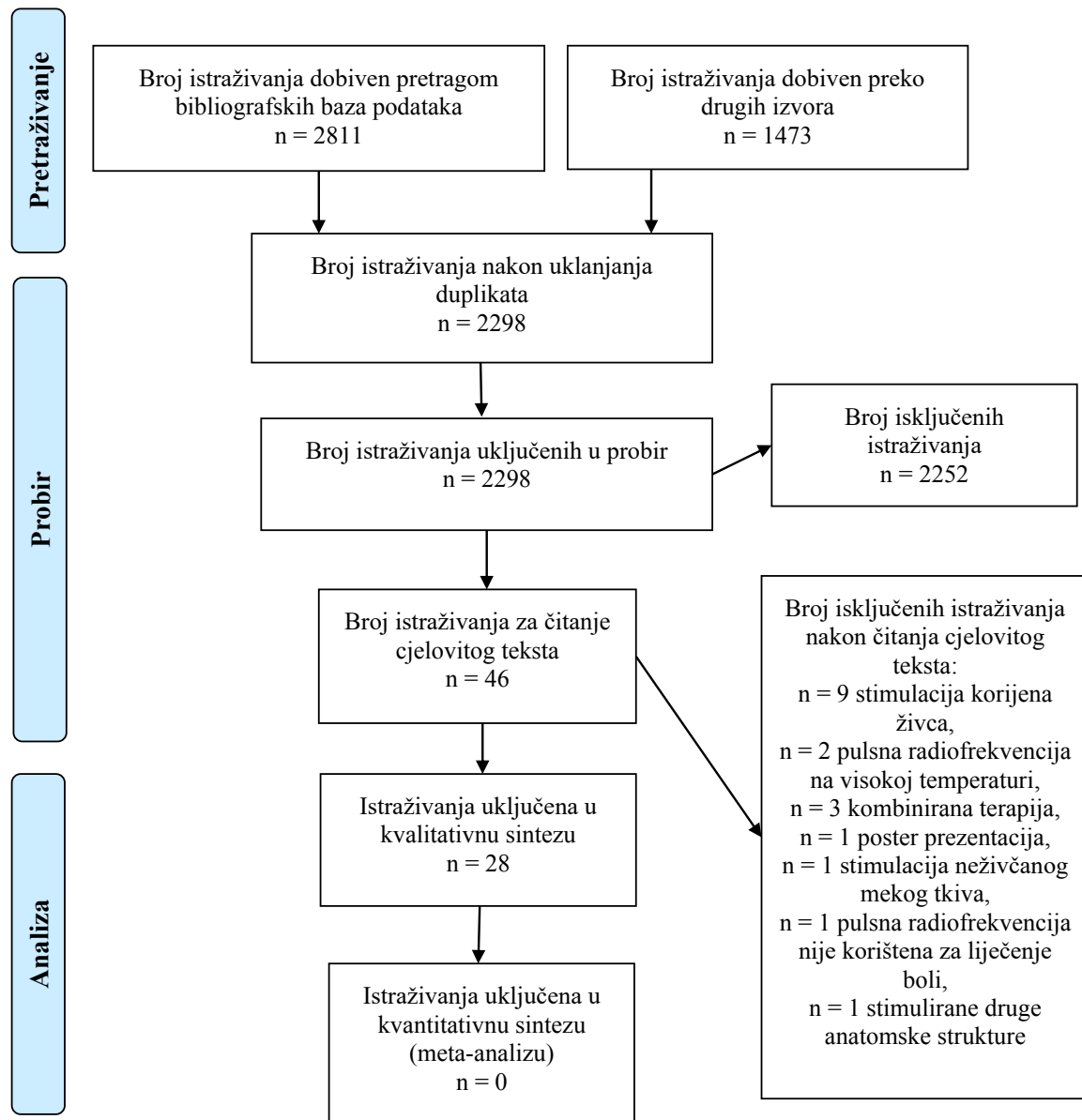
Pretraga bibliografskih baza za ovo istraživanje istovjetna je onoj za sustavni pregled o učinkovitosti električne stimulacije spinalnog ganglija. Ukupno je pronađeno 2887 zapisa te još 1473 pretragom referenci, citata i drugih preglednih radova. Nakon brisanja duplikata ukupno je ostalo 2298 zapisa koji su pregledani prema kriterijima uključenja nakon čega su analizirani cjeloviti tekstovi 46 rada. Ukupno je u ovaj sustavni pregled uključeno 28 istraživanja (Slika 6) koja su grupirana ovisno o bolnom stanju za kojeg je intervencija primijenjena. Karakteristike uključenih istraživanja prikazane su u Tablicama 8 i 9, dok su istraživanja koja su isključena zajedno s razlozima isključenja navedena u Prilogu 9. Nedosljednosti u razini detalja pružene u tabličnoj sintezi rezultata u pogledu vrijednosti P, parametara stimulacije i korištenog uređaja, kao i razlika u decimalnom broj znamenki za statističku značajnost posljedica su razlika u prezentaciji rezultata u uključenim istraživanjima te su u tablicama navedeni na način koji su izvorno objavljeni.

Uključena istraživanja imala su različit ustroj, uključujući pet RCT-a, jedno nerandomizirano kontrolirano pilot istraživanje, 14 usporedbi prije-i-poslije, dvije serije slučajeva i šest prikaza slučaja (Slika 7). Ukupno je u 28 istraživanja uključen 991 ispitanik, s medijanom od 31 i rasponom od 1 do 101 ispitanika. U pet uključenih RCT-a bilo je 204 ispitanika s medijanom od 38 (raspon 23–62) ispitanika. Međutim, samo 97 ispitanika pripadalo je intervencijskoj skupini, s medijanom od 19 (raspon 11–31) ispitanika.

4.3.1. Istraživanja koja nisu klasificirana

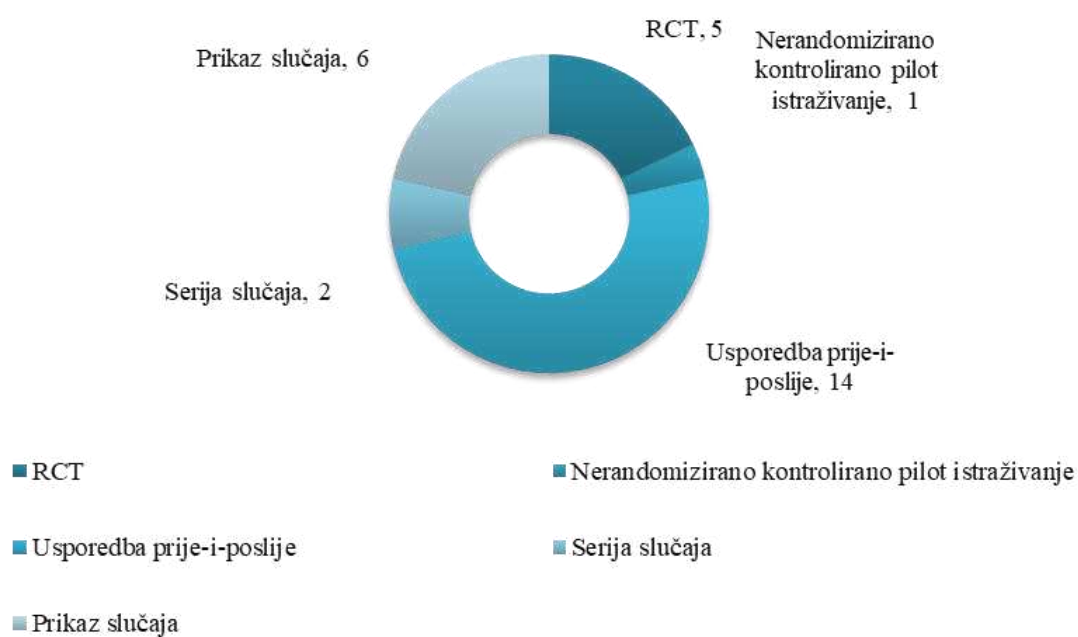
Pronađena su tri istraživanja čiji su protokoli objavljeni u registrima kliničkih istraživanja. Pojediniosti o tim istraživanjima navedene su u Prilogu 10. Prvo istraživanje, čiji je cilj bio analizirati učinak liječenja PRF-om na lumbalne spinalne ganglije L5 ili S1 u bolesnika s kroničnim lumbosakralnim radikularnim sindromom, opisano je na *ClinicalTrials.gov* kao završeno 24. listopada 2013., ali u prosincu 2020. godine još nije bilo navedeno da imaju dostupne objavljene rezultate (NCT00991237). Drugo istraživanje, koje je imalo za cilj uključiti 25 sudionika s lumbalnom radikularnom boli kako bi se otkrili i dokazali učinci liječenja PRF-om i njegov mehanizam djelovanja korištenjem funkcionalne magnetske rezonance, je zadnju obnovu statusa na *ClinicalTrials.gov* imalo na datum 17. travnja 2019. (NCT03185442); taj zadnji status je „uključivanje sudionika“ (eng. *recruiting*). Treće

istraživanje, koje je imalo za cilj proučavanje TFESI s PRF-om za liječenje kronične lumbosakralne radikularne boli kod 120 ispitanika, u prosincu 2020. je i dalje bilo klasificirano kao „status nepoznat“ (NCT02930057). Za to treće istraživanje posljednje ažuriranje u bazi ClinicalTrials.gov napravljeno je 11. listopada 2016., kada je status bio "još nije započelo uključivanje sudionika" (eng. *not yet recruiting*).

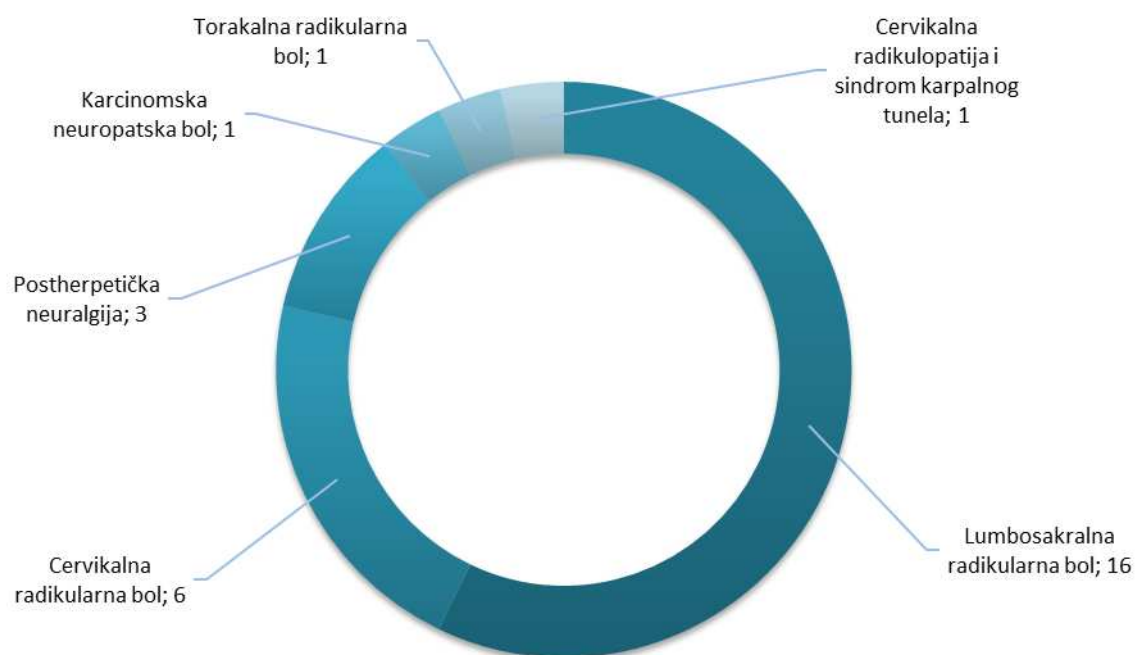


Slika 6. Dijagram tijeka uključivanja istraživanja u sustavni pregled o učinku PRF stimulacije za liječenje neuropatske boli u ljudi.

A)



B)



Slika 7. A) Ustroj uključenih istraživanja prikazan brojem i oblikom ustroja. B) Uključena bolna stanja prikazana brojem uključenih istraživanja za svako bolno stanje.

4.3.2. Lumbalna i/ili lumbosakralna radikularna bol

4.3.2.1. Učinkovitost intervencije

U ovu skupinu uključena su 4 RCT-a (141–144), 8 usporedbi prije-i-poslije (42,145–151), jedna serija slučajeva (152) i 2 prikaza slučaja (153,154). Ukupno je u tih 15 istraživanja uključeno 600 ispitanika.

Četiri uključena randomizirana klinička istraživanja uključila su 181 ispitanika. Među tim istraživanjima postojala je velika klinička heterogenost vezana uz usporedne intervencije, korištenje drugih intervencija prije ili odmah nakon PRF postupka, kao npr. transforaminalnih epiduralnih steroidnih injekcija (eng. *transforaminal epidural steroid injections*, TFESI) ili lokalnih anestetika. Obzirom da ti parametri mogu utjecati na interpretaciju rezultata, meta-analiza kojom bi se postigla veća pouzdanost dokaza nije bila moguća.

Chang i sur. su pratili učinkovitost bipolarnog PRF (N=25) postupka dvostrukim kanulama kako bi se postiglo veće i gušće električno polje i samim time veće smanjenje boli. Liječenje bipolarnom PRF uspoređivali su s monopolarnom PRF (N=25) u kojoj se koristila samo jedna kanula. U istraživanje su bili uključeni ispitanici koji nisu imali pozitivan odgovor nakon TFESI injekcije s 20 mg triamkinolona do 4 tjedna prije terapije PRF-om. Autori su pronašli statistički značajno smanjenje boli, mjereno NRS-om, u obje skupine i za sva vremena praćenja (1, 2 i 3 mjeseca) u usporedbi s početnim vrijednostima ($P=0,000$). Također, smanjenje boli bilo je značajno veće u skupini koja je primila bipolarnu PRF ($P=0,037$) (155).

Lee i sur. uspoređivali su kombinaciju TFESI i PRF tretmana sa samostalnim PRF tretmanom u 20 ispitanika s lumbalnom radikularnom boli i 18 ispitanika s cervikalnom radikularnom boli. Svi ispitanici primili su prije PRF tretmana TFESI s 2 ml 0,125% bupivakaina pomiješano s 5 mg deksametazona. Ispitanici koji nisu imali pozitivan odgovor i vrijednosti $NRS \geq 4$ nakon injekcije bili su randomizirani ili u skupinu koja će dobiti samo PRF tretman ili u drugu skupinu koja će uz PRF tretman dobiti i dodatnu TFESI injekciju. U obje skupine intenzitet boli mjeren VAS-om bio je značajno niži 1, 2 i 3 mjeseca nakon tretmana, međutim nije postojala statistička značajnost između skupina za niti jedno vrijeme praćenja (142).

Randomizirana kontrolirana istraživanja Koh i sur. i Shanthana i sur. uključivala su dvije skupine ispitanika: jednu koja je primila aktivni PRF tretman i drugu koja je primila “lažni” PRF. U ovim je istraživanjima također bilo razlika kod kriterija uključivanja ispitanika te u postupcima nakon PRF-a (143,144). Koh i sur. su uključili ispitanike s vrijednostima $NRS \geq 2$

ili 30% smanjenjem boli u kratkom razdoblju od ≤ 6 tjedana nakon TFESI injekcije. Nakon postupka ispitanici su dobili injekciju s 2-3 ml 1% lidokaina s 20 mg triamkinolin acetonida. Nakon tri mjeseca nije bilo statistički značajne razlike u srednjoj vrijednosti NRS-a između skupina. Međutim, kada su autori NRS vrijednosti prilagodili na 0 kao početnu vrijednost, smanjenje u odnosu na početne vrijednosti bilo je veće u PRF skupini u usporedbi s lažnim tretmanom ($P=0,038$) (144). Shanthanna i sur. u svom RCT-u nisu spominjali intervenciju TFESI prije uključanja u istraživanje. Oni su uočili veće smanjenje VAS vrijednosti u PRF skupini nakon 1 dana, 1, 2 i 3 mjeseca, međutim razlika između skupina nije bila statistički značajna (143).

Nerandomizirano kontrolirano pilot istraživanje Sluijter i sur. uspoređivalo je učinkovitost kontinuirane radiofrekvencije (RF) ($N=24$) s PRF ($N=36$). Kao mjeru ishoda za uspjeh tretmana koristili su ukupni percipirani učinak (eng. *global perceived effect*, GPE). U skupini koja je primila kontinuiranu RF nakon uključanja 23 ispitanika daljnje uključivanje pacijenata je prekinuto zbog nezadovoljavajućih rezultata. Nakon 6 tjedana 20 ispitanika iz PRF skupine i samo jedan iz RF skupine je imalo GPE veći od 75% što je bilo definirano kao uspjeh tretmana (44).

U ovu skupinu je uključeno i 8 usporedbi prije-i-poslije (42,145–151) s ukupno 383 ispitanika koji su generalno pokazali značajno smanjenje boli nakon PRF tretmana ili kombinacije PRF tretmana s blokadom živca i TFESI injekcijama. Preostala tri istraživanja iz ove skupine bili su serija slučajeva (152) i prikaz slučajeva (153,154) te su uključili ukupno 36 ispitanika. Detaljni rezultati o učinkovitosti prikazani u Tablici 8.

4.3.2.2. Sigurnost intervencije

U većini istraživanja iz ove skupine nije bilo SAE povezanih s postupkom ili liječenjem, a u samo četiri istraživanja zabilježene su lakše nuspojave povezane s boli tijekom uvođenja igle (144), pogoršanjem radikularne boli (142), glavoboljom i pojačanim bolovima u leđima (143) i postoperativnom nelagodnom (44). U pet istraživanja nuspojave uopće nisu bile navedene (145,148,153,154,156).

4.3.2.3. Parametri stimulacije

Temperatura vrha elektrode, koja nije prelazila 42°C u svim istraživanjima, bila je jedini parametar zajednički za sva istraživanja iz ove skupine. Amplituda, trajanje pulsa i frekvencija su parametri za koje nije bilo potpunih informacija za sva istraživanja. U većini istraživanja

korištena je amplituda od 45V (42,142,146,147,149,150,152,154,155), od toga u dva 0,4 do 0,6 V (143,148), a u jednom od 20 do 35 V (44). Četiri istraživanja koristila su frekvenciju od 2Hz (145,150,152,153), tri istraživanja imala su 5Hz (142,147,155), a dva su imala 50 Hz (143,148).

Trajanje stimulacije bilo je parametar koji se najviše razlikovao među analiziranim istraživanjima. Većina istraživanja izvodila je PRF 120 sekundi (42,44,143,145,149). Kako se 120 sekundi smatra sigurnim trajanjem u smislu minimalne neurodestruktivne prirode tretmana, nekoliko istraživanja koristilo je blokove liječenja kombinirajući dva ili više ciklusa od 120 sekundi. Takva istraživanja grupirana su u skupine duljeg ukupnog trajanja tretmana, ovisno o broju ciklusa (144,146,150,151,154). Nekoliko istraživanja koristilo je sljedeća trajanja liječenja: 180 sekundi (148), 240 sekundi (142,146,150–152,154), 360 sekundi (144,147,155,157) i 480 sekundi (153). Većina radova nije navela informaciju o trajanju pulsa, a u onima koje su tu informaciju prikazale trajanje pulsa je bilo 5 ms (142,147,155) ili 20 ms (42,44,150). Pojediniosti su navedene u Tablici 9.

4.3.2.4. Zaključci o učinkovitosti i sigurnosti

Pozitivne uvjerljive izjave o učinkovitosti PRF-a bile su navedene u sažetcima šest istraživanja (44,144–146,148,154), pozitivne neuvjerljive izjave u osam istraživanja (142,147,149–153,155), jedno istraživanje je imalo i pozitivne i negativne uvjerljive izjave o uspoređenim intervencijama (42), a jedno istraživanje imalo je negativnu neuvjerljivu izjavu (143). U većini istraživanja zaključci o sigurnosti testirane intervencije nisu bili navedeni u sažetku publikacije (N=11). Preostali sažeci sadržavali su pozitivne neuvjerljive tvrdnje (N=4) (142,147,152,155), dok je samo jedan sažetak pružio informacije o određenim specifičnim štetnim učincima (146), bez davanja općih zaključaka o sigurnosti (Tablica 8; Prilog 11).

4.3.3. Cervikalna radikularna bol

4.3.3.1. Učinkovitost tretmana

Pronađen je jedan RCT (158), 3 usporedbe prije-i-poslije (156,159,160), jedna serija slučajeva (161) i jedan prikaz slučaja (141) u kojima su ukupno bila uključena 132 ispitanika.

U jedini uključeni RCT o korištenju PRF-a za liječenje cervikalne radikularne boli ukupno su uključena 23 ispitanika koji su bili podijeljeni u skupinu s aktivnim PRF tretmanom (N=11) i lažnim tretmanom (N=12) s vremenom praćenja od 1, 3 i 6 mjeseci. Ispitanici su primili segmentalnu dijagnostičku blokadu kako bi se potvrdilo na kojoj se razini nalazi zahvaćeni spinalni ganglij. Ispitanici koji su opisali smanjenje boli od barem 50% na VAS ljestvici bili su naručeni na PRF tretman. Primarna kompozitna mjera ishoda sastojala se od uspjeha ili neuspjeha liječenja koji je definiran kao 50% smanjenje GPE, smanjenja boli za 20 bodova na VAS ljestvici i smanjenja potrebe za uzimanjem lijekova za liječenje boli. Nakon 3 mjeseca 9/11 ispitanika iz PRF skupine i 4/12 iz skupine s lažnim tretmanom opisalo je smanjenje GPE za barem 50% ($P=0,03$) te smanjenje boli za 20 bodova na VAS ljestvici ($P=0,02$). U PRF skupini smanjenje boli za 20 bodova na VAS ljestvici opisalo je 9/11 ispitanika te 3/12 ispitanika iz skupine s lažnim tretmanom ($P=0,02$). Potreba za uzimanjem lijekova za liječenje boli je bila smanjena u obje skupine, ali razlika nije bila statistički značajna (50).

Tri usporedbe prije-i-poslije uključile su ukupno 58 ispitanika koji su praćeni do godinu dana. Većina ispitanika imala je smanjenje boli od barem 50% tijekom razdoblja praćenja. Prije tretmana ispitanici su primili dijagnostičku blokadu spinalnog ganglija korištenjem TFESI injekcija (156,159,160). U tu skupinu uključena je i jedna serija slučajeva s 50 ispitanika s cervikalnom radikularnom boli i 116 s lumbalnom radikularnom boli (161) te jedan prikaz slučaja s dva ispitanika (141). Pojednosti uključenih istraživanja prikazane su u Tablici 8.

4.3.3.2. Sigurnost tretmana

U ovoj skupini nije bilo ozbiljnih neželjenih učinaka, te je zabilježena samo jedna lakša nuspojava vezana uz proceduralnu bol (159). Samo jedno istraživanje nije prikazalo podatke o nuspojavama (Tablica 8) (156).

4.3.3.3. Parametri stimulacije

Sva istraživanja koristila su amplitudu od 45 V (141,156,158–161). Frekvencija je varirala od 2 Hz (156,160,161) i 5 Hz (141) do 50 Hz u jednom istraživanju (158), dok u jednom nije bilo podataka o tom parametru (156). Trajanje pulsa navedena je samo u jednom istraživanju (141) i iznosila je 5 ms. Većina istraživanja provodila je terapiju tijekom 120 sekundi (156,158,159,161). Yoon i sur. imali su dva ciklusa od 120 sekundi (160), dok su Chang i sur. imali trajanje PRF-a od 360 sekundi (141). Pojednosti su navedene u Tablici 9.

4.3.3.4. Zaključci o učinkovitosti i sigurnosti

U ovoj su skupini pozitivne uvjerljive izjave zabilježene u samo jednom sažetku (161), dok je preostalih pet istraživanja imalo pozitivne neuvjerljive izjave o učinkovitosti. Izjave o sigurnosti bile su pozitivno uvjerljive u dva istraživanja (158,160,161) te pozitivno neuvjerljive u dva istraživanja (141,159), dok jedno istraživanje nije imalo podatke o sigurnosti u sažetku (156) (Tablica 8, Prilog 11).

4.3.4. Postherpetička neuralgija

4.3.4.1. Učinkovitost tretmana

U ovu skupinu uključene su tri usporedbe prije-i-poslije (157,162,163). Kim i sur. su uspoređivali učinak PRF tretmana na smanjenje boli u različitim fazama nakon pojave herpes zoster; unutar 90 dana od pojave te nakon 90 dana, kada se razvije postherpetička neuralgija. Nakon 12 tjedana obje skupine su postigle statistički značajno smanjenje boli kada se usporede s početnim vrijednostima ($P=0,05$), ali je smanjenje bilo izraženije u skupini koja je intervenciju dobila do 90 dana od pojave herpes zoster u usporedbi sa skupinom koja je PRF tretman primila nakon 90 dana ($P<0,05$) (163). Istraživanje Kim i sur. iz 2008. analiziralo je ispitanike s postherpetičkom neuralgijom koji su pozitivno reagirali na dijagnostičku blokadu s 1 ml 0,25% ropivakaina dva puta tjedno. Nakon 4 tjedna od PRF tretmana smanjenje boli je bilo $>50\%$ kada se uspoređi s početnim vrijednostima ($P<0,05$), a učinak je potrajao do 3 mjeseca (157). Slične rezultate prikazali su i Wan i sur. koji su koristili bipolarni PRF tretman dugog trajanja i visoke voltaže. Tijekom 3 mjeseca praćenja, intenzitet boli mjeren VAS-om bio je značajno niži u odnosu na vrijednosti prije intervencije ($P<0,0001$) (162).

4.3.4.2. Sigurnost tretmana

Jedno istraživanje iz ove skupine nije prikazalo podatke o sigurnosti i neželjenim učincima (163). U druga dva istraživanja nisu zabilježene nuspojave povezane s tretmanom (Tablica 8).

4.3.4.3. Parametri stimulacije

U istraživanju Kim i sur. navedeni su samo podaci o temperaturi vrha elektrode i o trajanju tretmana koje je bilo 120 sekundi (151). U preostala dva istraživanja navedeni su svi parametri. U oba slučaja trajanje pulsa je bilo 20 ms, a frekvencija 2 Hz. Trajanje tretmana i amplituda

bili su različiti: korištena amplituda je bila 40 V (162) i 45 V (163), a trajanje tretmana 360 sekundi (163) i 900 sekundi (Tablica 9) (162).

4.3.4.4. Zaključci o učinkovitosti i sigurnosti

Sva istraživanja imala su pozitivne uvjerljive izjave o učinkovitosti u sažetcima objavljenih radova. Dva istraživanja imala su pozitivne uvjerljive izjave o sigurnosti (157,162), dok jedno istraživanje nije navelo podatke o sigurnosti u sažetku (Tablica 8; Prilog 11) (163).

4.3.5. Ostala bolna stanja opisana u samo jednoj seriji ili prikazu slučaja

4.3.5.1. Učinkovitost tretmana

Učinak PRF tretmana opisan je pored navedenih i za neka druga bolna stanja, ali su ta istraživanja prema ustroju prikaz slučaja s malim brojem uključenih sudionika. Uključeni su bili pacijenti s karcinomom i koštanom neuropatskom boli, torakalnom radikularnom boli te cervikalnom radikulopatijom i sindromom karpalnog tunela.

Prikaz slučajeva Lin iz sur. opisao je 2 pacijenta s neuropatskom koštanom boli (164). U prikazu slučaja Esparza-Minana i sur. zabilježeno je značajno smanjenje boli na NRS ljestvici u 2 pacijenta s torakalnom radikularnom boli (165). Vigneri i sur. su prikazali jednog pacijenta s cervikalnom radikulopatijom i sindromom karpalnog tunela koji je 3 mjeseca nakon tretmana imao značajno smanjenje boli (166). Detalji ovih istraživanja prikazani su u Tablici 8 .

4.3.5.2. Sigurnost tretmana

U ovoj skupini istraživanja nisu zabilježene nuspojave (Tablica 8).

4.3.5.3. Parametri stimulacije

U niti jednom istraživanju iz ove skupine nije naveden parametar trajanja pulsa, dok je frekvencija bila navedena u samo jednom istraživanju i iznosila je 2 Hz (166). U dva istraživanja amplituda je iznosila 45 V (165,166). Trajanje tretmana bilo je 240 (166) i 360 sekundi (164,165).

4.3.5.4. Zaključci o učinkovitosti i sigurnosti

Jedno istraživanje iz ove skupine imalo je pozitivne zaključne izjave o učinkovitosti i sigurnosti (165), u jednom istraživanju navedena je pozitivna neuvjerljiva izjava o učinkovitosti (164) ili takvih izjava uopće nije bilo u sažetku rada (166) (Tablica 8, Prilog 11).

4.3.6. Karakteristike uključenih ispitanika

Dio kriterija za uključivanje bio je sličan u većini uključenih RCT-ova, kohortnih istraživanja i usporedbi prije-i-poslije. Da bi bili uključeni u istraživanje ispitanici su trebali biti stariji od 18 godina, imati dijagnosticirano bolno stanje između 3 i 6 mjeseci prije PRF tretmana, imati potvrdu strane i razine kliničkog stanja u vidu kompjutorske tomografije ili magnetne rezonance (za lumbalnu i/ili lumbosakralnu radikularnu bol) te neuspjeh konzervativnih terapijskih postupaka kao što su terapija analgeticima, fizioterapija ili vježbanje. Glavni kriteriji isključenja bile su prethodne operacije kralježnice, akutna bol u trajanju kraćem od 3 mjeseca, spinalna infekcija, poremećaj koagulacije, sustavna infekcija, karcinom, trudnoća i alergija na analgetike.

S druge strane istraživanja koja su prikazala pojedinačne slučajeve (tj. serije slučajeva i prikaz slučaja) nisu imali jasno definirane kriterije uključanja. Za te sudionike liječenje PRF-om obično je bilo posljednja opcija, nakon neuspjeha drugih oblika liječenja. Pojednosti o kriterijima uključanja i isključenja prikazane su u Tablici 10.

Tablica 8. Karakteristike uključenih istraživanja o pulsnoj radiofrekvenciji spinalnog ganglija za liječenje boli u ljudi

ID istraživanja Ustroj istraživanja (Cochraneov priručnik/ autori)	Intervencija prije PRF tretmana	Broj ispitanika /vrijeme praćenja	Mjere ishoda	Rezultati: učinkovitost za bol	Zaključak o učinkovitosti	Rezultati: ozbiljne nuspojave	Rezultati: ostali ishodi vezani uz sigurnost	Zaključak o sigurnosti	Razina dokaza
Lumbosakralna ili lumbalna radikularna bol									
Chang 2017a (155) RCT / RCT	Prije PRF tretmana ispitanici su imali neuspješan tretman TFESI injekcijama i primili su prognostičku blokadu živca	Skupina bipolarnе PRF N=25; skupina monopolarne PRF N=25 / 1, 2, 3 mjeseca	1. Intenzitet boli (NRS) Uspješan tretman definiran je kao smanjenje boli od najmanje 50% na NRS ljestvici nakon 3 mjeseca	Skupina bipolarnе PRF: početni NRS: $5,1 \pm 0,8$; NRS nakon 1 mj: $2,5 \pm 1,5$; NRS nakon 2 mj: $2,6 \pm 1,6$; NRS nakon 3 mj: $2,6 \pm 1,7$. Skupina monopolarne PRF: početni NRS: $4,6 \pm 0,8$; NRS nakon 1 mj: $3,0 \pm 1,5$; NRS nakon 2 mj: $3,0 \pm 1,5$; NRS nakon 3 mj: $3,0 \pm 1,5$. Smanjenje boli na NRS ljestvici bilo je tijekom vremena značajno veće u skupini bipolarnе PRF ($P=0,037$).	Pozitivno neuvjerljiv	Nije bilo SAE	Nije bilo nuspojava	Pozitivno neuvjerljiv	2
Koh 2015 (144) RCT / RCT	Dijagnostičke TFESI injekcije s lokalnim anestetikom	PRF +TFESI skupina N=31; Kontrolna TFESI skupina N=31 / 1, 2, 3 mjeseca	1. Intenzitet boli (NRS) 2. Korištenje analgetika (MQS) 3. Pokretljivost (ODI) 4. GPE prema Likertovoj ljestvici od 7 bodova 5. Nuspojave	PRF skupina: Početni NRS: $7,39 (7,01-7,76)$; NRS nakon 1 mj: $4,74 (3,86-5,57)$; NRS nakon 2 mj: $5,10 (4,32-5,88)$; NRS nakon 3 mj: $5,69 (4,88-6,50)$. $P<0,0001$ nakon 1, 2, i 3 mj. Kontrolna skupina: početni NRS: $7,00 (6,57-7,43)$; NRS nakon 1 mj: $5,03 (4,25-5,82)$;	Pozitivno uvjerljiv	Nije bilo SAE	Bol tijekom postavljanja igle i tijekom osjetilne stimulacije	Nije navedeno	2

Lee 2016 (142) RCT / RCT	Svi su ispitanici primili terapijski TFESI korištenjem 2 ml 0,125% bupivakaina pomiješanog s 5 mg deksametazon a. Nakon prve TFESI ispitanici su randomizirani i u dvije skupine.	PRF skupina N=19; TFESI skupina N=19 Cervikalni postupak: 10 pacijenata Lumbalni postupak: 9 pacijenata / 2 tjedna, 1, 2 i 3 mj	1. Intenzitet boli (VAS) 2. Funkcionalne poteškoće (ODI i NDI) 3. Nuspojave	NRS nakon 2 mj: 5,66 (4,94– 6,38); NRS nakon 3 mj: 6,18 (5,50– 6,87). P<0,001 nakon 1 i 2 mj. Smanjenje NRS vrijednosti u odnosu na početne nakon 3 mjeseca bilo je veće u PRF skupini (P=0,038).	Pozitivno neuvjerljiv	Nije bilo SAE	Jedan pacijent žalio se na se na pogoršanje radikularne boli nakon 4 tjedna i odustao je od sudjelovanja	Pozitivno neuvjerljiv	2
------------------------------------	--	--	--	---	--------------------------	------------------	--	--------------------------	---

Shanthanna 2014 (143) RCT / RCT	Nije bilo druge intervencije	PRF skupina N=16; placebo skupina N=15 / 1 dan, 1, 2 i 3 mjeseca	1. Intenzitet boli (VAS) 2. Funkcionalne poteškoće (ODI) 3. Promjena u korištenju lijeakova za bol 4. Nuspojave	PRF skupina: 5/16 (31%) ispitanika imalo je smanjenje boli od > 50% Lažni tretman: 3/14 (20%) ispitanika imalo je smanjenje boli od > 50%. VAS vrijednosti bile su bolje u PRF skupini nakon 1 dana te nakon 1, 2 i 3 mjeseca. Najveća razlika u VAS vrijednostima zabilježena je nakon 24 sata. Razlike nisu bile statistički značajne.	Negativno neuvjerljiv	Nije bilo SAE	Glavobolja i privremeno povećanje križobolje	Nije navedeno	2
Sluijter 1998 (44) (samo istraživanje 1) Nerandomizir ano kontorlirano pilot istraživanje / pilot istraživanje	Prognostička dijagnostička blokada Ispitanici s pozitivnim odgovorom primili su PRF	Pulsna RF N=36; kontinuirana RF N=24 / 6 tjedna	1. GPE mjeren Likertovom ljestvicom u 7 bodova	Nema podataka o intenzitetu boli samo o GPE.	Pozitivno uvjerljiv	Nije bilo SAE	Postoperativ na nelagoda; bez komplikacij a	Nije navedeno	4

Abejon 2007 (42) BA / retrospektivna analiza	Prije PRF tretmana ispitanici su primili selektivnu dijagnostičku blokadu radikularnog živca s lokalnim anestetikom (bupivakain 0,125%). > 50% smanjenje boli smatrano je pozitivnim odgovorom	Hernija diska (HD) N=29; Spinalna stenoza (SS) N=12; FBSS N=13 / 1, 2, 3 i 6 mjeseci	1. Intenzitet boli (NRS) 2. GPE mjerjen Likertovom ljestvicom u 7 bodova 3. Promjena u korištenju lijeikova za bol 4. Nuspojave Uspjeh je definiran kao smanjenje od 2 boda na NRS ljestvici i/ili GPE veći od 5	HD skupina: Početni NRS: $7 \pm 1,30$; NRS nakon 1 mj: $3,04 \pm 1,89$; NRS nakon 2 mj: $3,13 \pm 2,13$; NRS nakon 3 mj: $3 \pm 1,93$; NRS nakon 6 mj: $2,6 \pm 1,81$. SS skupina: Početni NRS: $6,9 \pm 2,97$; NRS nakon 1 mj: $3,5 \pm 2,85$; NRS nakon 2 mj: $2,7 \pm 2,56$; NRS nakon 3 mj: $2,8 \pm 2,6$; NRS nakon 6 mj: $2,6 \pm 2,92$. FBSS skupina: Početni NRS: $6,7 \pm 2,07$; NRS nakon 1 mj: $5,6 \pm 1,91$; NRS nakon 2 mj: $5,9 \pm 1,84$; NRS nakon 3 mj: $6 \pm 2,69$; NRS nakon 6 mj: nema podataka. Klinički i statistički značajno smanjenje u NRS vrijednostima ostvareno je z pacijente s HD ($P < 0,05$) i SS ($P < 0,001$), ali ne i s FBSS.	Pozitivno uvjerljiv za HD i SS i negativno uvjerljiv za FBSS	Nije bilo SAE	Nije bilo drugih komplikacij a	Nije navedeno	4
Das 2018 (145) BA / nije navedeno	Nije bilo druge intervencije	10 / 8 do 10 tjedana i 3 mjeseca	1. BPI uključujući jačinu boli i poteškoće 2. Postotak T i NK stanica u cerebrospinalnoj tekućini prije i nakon tretmana	Početni intenzitet boli: 6,5 Nakon 3 mj: 3 ($P = 0,0007$) Početna vrijednost za smetnje uzrokovane boli: 7,38 Nakon 3 mj: 2,90 ($P = 0,0015$) 9/10 ispitanika imalo je smanjenje u intenzitetu i smetnjama uzrokovanim boli za 50% u odnosu na početne vrijednosti.	Pozitivno uvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno	Nije navedeno	4

Gabrhelik 2007 (146) BA / nije navedeno	Prije PRF tretmana svi sudionici primili su prognostičku dijagnostičku blokadu s lokalnim anestetikom	101 / 1 i 6 mjeseci	1. Intenzitet boli (VAS) 3. Promjena u korištenju lijekova za bol 3. Poboljšanje ukupnog stanja Uspjeh je definiran kao smanjenje boli od 30 bodova i subjektivno poboljšanje ukupnog stanja za više od 50%	Nakon 3 mjeseca smanjenje VAS vrijednosti za 30 bodova u 74 (73,3%) pacijenta. Nakon 6 mjeseci smanjenje VAS vrijednosti za 30 bodova u 61 (60,4%) pacijenta.	Pozitivno uvjerljiv	Mehanička ozljeda korijena živca kod pacijenta s teškom skoliozom.	Nije bilo drugih komplikacij a.	Navedene specifične nuspojave bez ukupnog zaključka.	4
Kim 2018 (151) BA / retrospektivno opažajno istraživanje	Nije bilo druge intervencije (sudionici koji su u istoj klinici prethodno primili TFESI injekcije bili su analizirani, a oni koji su imali smanjenje boli > 50% su uključeni	60 / 2, 4 i 6 tjedana	1. Intenzitet boli (NRS) 2. Korištenje dodatnih blokada živaca ili lijekova Pozitivni učinak definiran je kao smanjenje boli od 50% bez uzimanja dodatnih analgetika barem mjesec dana	Početni NRS: 7,25±1,5 (raspon 4-9) Nema podataka o NRS vrijednostima nakon tretmana. Ispitanici su bili podijeljeni u skupinu s dobrom analgezijom N=28 (46,7%) i skupinu sa slabim odgovorom N=32 (53,3%).	Pozitivno neuvjerljiv	Nije bilo SAE	Nije bilo drugih komplikacij a.	Nije navedeno	4
Lee 2018a (147) BA / prospektivno opažajno istraživanje	Prije PRF tretmana svi ispitanici primili su dijagnostičku blokadu živca s 1 ml 2% lidokaina	23 / 1, 2 i 3 mjeseca	1. Intenzitet boli (NRS) 2. GPE mjeren Likertovom ljestvicom u 7 bodova 3. Nuspojave Uspjeh je definiran kao smanjenje boli od barem 50% na NRS ljestvici	Početni NRS: 6,0 ± 0,9 NRS nakon 1 mj: 3,5 ± 1,9 NRS nakon 2 mj: 3,6 ± 2,0 NRS nakon 3 mj: 3,5 ± 2,2 P<0.0001 za sva vremena praćenja 12/23 (52,2%) ispitanika imalo je uspješno smanjenje boli nakon 3 mjeseca.	Pozitivno neuvjerljiv	Nije bilo SAE	Nije bilo drugih komplikacij a	Pozitivno neuvjerljiv	4
Mehta 2017 (148)	Prije PRF tretmana ispitanici su primili	10 / 	1. Prag boli pod pritiskom 2. Uvjetovana modulacija boli ishemijskom kompresijom lijeve ruke;	Senzorno testiranje sastojalo s od praga boli pod pritiskom (ručnim tlačnim algometrom). Prije tretmana srednja	Pozitivno uvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno	Nije navedeno	4

BA / prospektivno pilot istraživanje	dijagnostičku blokadu DRG s lokalnim anestetikom i steroidima Smanjenje boli od >50% smatrano je pozitivnim odgovorom.	1 tjedan i 3 mjeseca	prag boli na pritisak (eng. <i>pressure pain threshold</i>) 3. Subjektivno iskustvo boli mjereno SF-36	vrijednost bila je 17,7, a nakon intervencije 9. Afektivno testiranje: 5,3 prije intervencije i 2,4 nakon PRF.	Pozitivno neuvjerljiv	Nije bilo SAEs	Nije bilo drugih komplikacij a	Nije navedeno	4
van Boxem 2011 (149) BA / klinička revizija	Prije PRF tretmana ispitanici su primili selektivnu prognostičku blokadu DRG s lokalnim anestetikom Smanjenje boli od >50% smatrano je pozitivnim odgovorom	60 / 2 i 6 mjeseci, 1 godina	1. Smanjenje boli mjereno kao GPE na Likertovoj ljestvici od 7 bodova 2. Korištenje analgetika (MQS) Uspjeh je definiran kao poboljšanje od barem 50% na GPE ljestvici (6 ili 7 bodova	Podatci o intenzitetu boli nisu navedeni. Navedeni podatci samo o GPE.	Pozitivno neuvjerljiv	Nije bilo SAEs	Nije bilo drugih komplikacij a	Nije navedeno	4
Van Boxem 2015 (150) BA / prospektivno opažajno istraživanje	Nije bilo druge intervencije	65 / 6 tjedana, 3 i 6 mjeseci	1. Intenzitet boli (NRS) 2. GPE mjeren Likertovom ljestvicom u 7 bodova 3. Kvaliteta života (SF-36) 4. Funkcionalne poteškoće (ODI) 5. Korištenje analgetika (MQSIII) Uspjeh je definiran kao smanjenje boli na NRS ljestvici od barem 2 boda ili kao GPE 1 ili 2	Početni NRS: 7,06; NRS nakon 6 mj: 3,94. Nakon 6-mj 31 pacijent imao je klinički značajno smanjenje boli (NRS niži od 5) (P<0,001). Uspjeh je postignut: u 56,9%; nakon 6 tj u 52,3% nakon 3 mj; u 55,4% nakon 6 mj pacijenata.	Pozitivno neuvjerljiv	Nije bilo SAE	Nije bilo drugih komplikacij a	Nije navedeno	4
Vigneri 2014 (152)	Nije bilo druge intervencije	34 / 34	1. Intenzitet boli (NRS i QUID) 2. Nuspojave	Početni NRS: 8,03 (.,14); NRS nakon 1 mj: 5,47 (2,83) NRS nakon 6 mj: 5,44 (3,16)	Pozitivno neuvjerljiv	Nije bilo SAE	Nije bilo drugih	Pozitivno neuvjerljiv	4

CS / Prospektivna serija slučajeva i istraživanje kliničkih ishoda		1 i 6 mjeseci	Uspjeh je definiran kao smanjenje boli na NRS ljestvici za >2 boda i >30% nakon jednog mjeseca	(P<0,001) Smanjenje NRS za 45% nakon 1 mj i 43% nakon 6 mj (statistička snaga od 99%)					
Egorov 2015 (153) CR / CR	Nije bilo druge intervencije	1 / Odmah nakon tretmana i nakon 3 mjeseca	1. Intenzitet boli (NRS) 2. Funkcionalne poteškoće (ODI)	Početni VAS: 9; VAS nakon 3 mj: 3.	Pozitivno neuvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno	Nije navedeno	5
Surbano 2016 (154) CR / CR	Nije bilo druge intervencije	1 / 1 i 3 mjeseca (2 postupka unutar 7 mjeseci)	1. BPI 2. 1. Intenzitet boli (NRS)	Početni NRS intenzitet 8. NRS nakon 1. postupka: NRS nakon 1 mj: 5; NRS nakon 3 mj: 7. NRS nakon 2. postupka: NRS nakon 1 mj: 4; NRS nakon 3 mj: 4.	Pozitivno uvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno	Nije navedeno	5
Cervikalna radikularna bol									
Van Zundert 2007 (158) RCT / Dvostruko zaslijepljeni RCT s kontrolnom skupinom koja je primila lažni tretman	Prije PRF tretmana svi ispitanici primili su 3 odvojene prognostičke dijagnostičke blokade na C5, C6 i C7 DRG-u s 2% lidokainom	PRF skupina N=11; lažni tretman N=12 / 1 i 3 mjeseca; pacijenti s dobrim ishodima bili su evaluiraani i nakon 6 mjeseci	1. Intenzitet boli (VAS) 2. GPE mjeren Likertovom ljestvicom u 7 bodova 3. Promjena u korištenju lijekova za bol 4. Kvaliteta života (SF-36 i EuroQol) 5. Nuspojave Uspjeh je definiran kao poboljšanje od barem 50% na GPE te smanjenje boli za barem 20 bodova na VAS ljestvici i smanjenja potreba za lijekovima.	PRF skupina: Početni VAS: 55,7 ($\pm 17,3$); Smanjenje za 20 VAS bodova nakon 3 mj: 9/11 (82%) pacijenata. Skupina lažne stimulacije: Početni VAS: 76,2 ($\pm 14,2$); Smanjenje za 20 VAS bodova nakon 3 mj: 3/12 (25%) pacijenata. Razlika je bila statistički značajna (P=0,02).	Pozitivno neuvjerljiv	Nije bilo SAE	Nije bilo dru gih komplikacij a	Pozitivno neuvjerljiv	2
Smanjenje boli >50% smatrano je pozitivnim odgovorom.									

Choi 2011 (156) BA / prospektivno praćenje	Terapeutske TFESI injekcije Ispitanici koji nisu imali promjenu u intenzitetu boli u razdoblju od barem 4 tjedna nakon zadnje TFESI injekcije bili su uključeni.	15 / 1 i 3 mjeseca	1. Intenzitet boli (VAS) 2. Funkcionalne poteškoće (NDI) 3. Zadovoljstvo tretmanom	Početni VAS: $5,3 \pm 1,4$; VAS nakon 1 mj: $2,7 \pm 1,9$; VAS nakon 3 mj: $2,5 \pm 1,9$. ($P < 0,05$). VAS vrijednosti za 11 (73,3%) od 15 pacijenata bile su smanjenje za više od 50%.	Pozitivno neuvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno	Nije navedeno 4
Choi 2012 (159) BA / prospektivno opažajno istraživanje	Terapeutske TFESI injekcije Ispitanici koji nisu imali promjenu u intenzitetu boli u razdoblju od barem 4 tjedna nakon zadnje TFESI injekcije bili su uključeni.	21 / 1, 3, 6 i 12 mjeseci	1. Intenzitet boli u ruci (NRS) Uspjeh je definiran kao smanjenje boli od barem 50% na NRS ljestvici.	Početni NRS: $5,3$; NRS nakon 1 mj: $2,9$; NRS nakon 3 mj: $2,9$; NRS nakon 6 i 12 mj: $2,5$ ($P < 0,05$). Uspješno smanjenje boli postignuto je u 14 od 21 pacijenata (66,7%) nakon 3 i 12 mjeseci praćenja.	Pozitivno neuvjerljiv	Nije bilo SAE	2 pacijenta (9,5%) imala su privremenu radikularnu bol nakon postupka koja je nestala nakon 14 dana.	Nije navedeno 4
Yoon 2014 (160) BA / retrospektivno istraživanje	Prije PRF tretmana svi ispitanici prošli su dvije prognostičke dijagnostičke procedure s 1-1,5 ml 0,75% ropivakain hidroklorida.	22 / 2 tjedna, 1, 3 i 6 mjeseci	1. Intenzitet boli (NRS) 2. Zadovoljstvo pacijenta 3. Nuspojave Uspjeh je definiran kao smanjenje boli od barem 50%.	Početni NRS: $7 \pm 1,7$; NRS nakon 2 tj: $3,1 \pm 1,9$ (NRS promjena od 59,3%); NRS nakon 1 mj: $2,8 \pm 2,2$ (59,3%); NRS nakon 3 mj: $2,5 \pm 2,2$ (62,4%); NRS nakon 6 mj: $2,7 \pm 2,2$ (59,5%). 15/22 (68%) pacijenata imalo je smanjenje na $NRS \geq 50\%$ nakon 6 mj.	Pozitivno neuvjerljiv	Nije bilo SAE	Nije bilo drugih komplikacij a	Pozitivno neuvjerljiv 4

Chao 2008 (161) (samo ispitanici iz skupine cervikalne radikularne boli)	Nije bilo druge intervencije	49 / od 1 tjedna do 1 godine nakon procedure (1, 3, 6, 9, 12 mjeseci)	1. Intenzitet boli (VAS) 2. Neurološki status 3. Nuspojave	Početni VAS: 67,55 ± 14,37 Poboljšanje VAS vrijednosti ≥ 50% VAS: Nakon 1 tjedna za 26/49 (53,06%); Nakon 3 mj za 27/49 (55,10%); Nakon 1 godine za 4/7 (57,14%) pacijenata.	Pozitivno uvjerljiv	Nije bilo SAE	Nije bilo druge komplikacij a	Pozitivno uvjerljiv	4
CS / retrospektivna analiza									
Chang 2017b (141) CR / CR	Prije PRF tretmana ispitanici su primili prognostičku dijagnostičku blokadu s 1% lidokainom i nakon toga 2 terapeutske TFESI injekcije s 20mg (0,5 ml) deksametazon a pomiješanog s 0,25 ml 0,125% bupivakaina unutar 2 tjedna.	2 / 2 tjedna, 1, 2, 3 i 6 mjeseci nakon tretmana	1. Intenzitet boli NRS	Pacijent 1: Početni NRS: 7; NRS nakon 2 tj i 1 mj: 0; NRS nakon 2, 3, 6 mj: 2. Pacijent 2: Početni NRS: 6; NRS za vrijeme praćenja: 2.	Pozitivno neuvjerljiv	Nije bilo SAE	Nije bilo druge komplikacij a	Pozitivno neuvjerljiv	5
Posttherpetična neuralgija									
Kim 2008 (157) BA / otvoreno nerandomizira no istraživanje	Prije PRF tretmana ispitanici su primili prognostičku dijagnostičku blokadu (dva puta tjedno) s 1 0,25% ropivakaina.	49 / 1, 2 i 3 mjeseca	1. Intenzitet boli (VAS)	Početni VAS: 7,2 ± 1,7; VAS nakon 1 mj: 3,4 ± 1,5; VAS nakon 2 mj: 3,2 ± 1,8; VAS nakon 3 mj: 3,1 ± 1,2. P < 0,05 za VAS vrijednosti nakon tretmana u odnosu na početne.	Pozitivno uvjerljiv	Nije bilo SAE	Nije bilo druge komplikacij a	Pozitivno uvjerljiv	4

Esparza-Minana 2018 (165) CR / CR	Nije bilo druge intervencije	2 / 1 i 3 mjeseca	1. Intenzitet boli (VAS)	Pacijent 1: Početni NRS: 7; NRS nakon 1 i 3 mj: 0. Pacijent 2: Početni NRS: 9; NRS nakon 1 mj: 4; NRS nakon 3 mj: 5.	Pozitivno uvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno	Pozitivno uvjerljiv	5
Cervikalna radikulopatija i sindrom karpalnog tunela									
Vigneri 2017 (166) CR / CR	Nije bilo druge intervencije	1 / 3 mjeseca	1. Intenzitet boli (NRS)	Početni NRS: 8; NRS nakon 3 mj: 2. Značajno poboljšanje parestezije i boli, slaba učinkovitost na hipoesteziju.	Nije navedeno	Nije navedeno	Nije navedeno	Nije navedeno	5

Kratice: BA= usporedba prije-i-poslije (eng. *before-and-after comparison*); CR= prikaz slučaja (eng. *case report*); CS= serija slučajeva (eng. *case series*); GPE = ukupni percipirani učinak (eng. *global perceived effect*); MQS = ljestvica kvantifikacije korištenja lijekova (eng. *medication quantification scale*); NDI = indeks invaliditeta vrata (eng. *neck disability index*); NRS = numerička ljestvica boli (eng. *numeric rating scale*); ODI = Oswestry indeks invalidnosti (eng. *Oswestry disability index*); PHN = postherpetična neuralgija (eng. *postherpetic neuralgia*); PRF = pulsna radiofrekvencija (eng. *pulsed radiofrequency*); QUID = talijanski upitnik o boli (eng. *Italian pain questionnaire*); RCS= retrospektivno kohortno istraživanje (eng. *retrospective cohort study*); RCT = randomizirano kontrolirano istraživanje (eng. *randomized controlled trial*); ROM = opseg kretanja (eng. *range of motion*); SD= standardna devijacija (eng. *standard deviation*); SF-36 = kratki McGillov upitnik o boli (eng. *short-form McGill pain questionnaire*); TFESI = transforaminalna epiduralna injekcija (eng. *transforaminal epidural steroid injection*); VAS = vizualno-analogni ljestvica boli (eng. *visual analog scale*).

Tablica 9. Parametri pulsne radiofrekvencije spinalnog ganglija za liječenje boli u ljudi

Autor i godina	Usporedna intervencija	Protokol tretmana	Uređaj	Položaj elektrode
Lumbosakralna ili lumbalna radikularna bol				
Chang 2017a (155)	Monopolarna PRF	Trajanje pulsa: 5 ms; Frekvencija: 5 Hz; Amplituda: 45 V; Trajanje: 360 s; Temperatura: 42 °C Isti protokol korišten je za monopolarnu i bipolarnu PRF.	Kanula: dvije 22 G kanule zakrivljenog vrha, udaljene manje od 1 cm; Elektroda: 100 mm SMK Pole igla s 10mm aktivnim vrhom (Cotop International BV, Amsterdam, Nizozemska); RF generator: Cosman G4, Burlington, MA, SAD	L4, L5, S1
Koh 2015 (144)	TFESI	Trajanje pulsa: nije navedeno; Frekvencija: nije navedeno; Amplituda: nije navedeno; Trajanje: 120 s; tri ciklus Temperatura: 42 °C	Kanula: 22 G, 4-inčna RF kanula s 10 mm zakrivljenim aktivnim vrhom (tvrтка nije navedena); Elektroda: nije navedeno; RF generator: PMG 230 (Baylis Medical, Quebec, Kanada)	L4 i L5
Lee 2016 (142)	TFESI	Trajanje pulsa: 5 ms; Frekvencija: 5 Hz; Amplituda: 45 V; Trajanje: 240 s; Temperatura: 42 °C	Cervikalni postupak: Kanula: 22 G kanula zakrivljenog vrha; Elektroda: SMK Pole 54 mm igla s 4 mm aktivnim vrhom (Cotop International BV, Amsterdam, Nizozemska); RF generator: nije navedeno. Lumbalni postupak: Kanula: 18 G zakrivljeni vrh; Elektroda: SMK Pole 100 mm igla s 10 mm aktivnim vrhom (Cotop International BV, Amsterdam, Nizozemska); RF generator: Cosman G4 (Cosman, Burlington, MA, SAD).	C6-C8 i L2, L4, L5, S1
Shanthanna 2014 (143)	Placebo (igla bez stimulacije)	Trajanje pulsa: nije navedeno; Frekvencija: 50 Hz; Amplituda: 0,4 – 0,6 V; Trajanje: 120 s; Temperatura: 42 °C	Kanula: nije navedeno; Elektroda: RF igla s 5 mm aktivnim zakrivljenim vrhom (Baylis Medical, Montreal, QC, Kanada). RF generator: nije navedeno.	Pacijenti koji su imali zahvaćeno više od jednog segment na jednoj strani bili su tretirani na svim segmentima (segmenti nisu specificirani).
Sluijter 1998 (44) (samo istraživanje 1)	Kontinuirana RF	Trajanje pulsa: 20 ms; 2 udara po sekundi; Frekvencija: nije navedeno; Amplituda: 20 do 35 V; Trajanje: 120 s; Temperatura: 42 °C	Kanula: nije navedeno; Elektroda: nije navedeno; RF generator: Radionics 3C lesion generator (Radionics Inc., Burlington, MA, SAD).	Nije navedeno

Abejon 2007 (42)	Bez usporedne intervencije	Trajanje pulsa: nije navedeno; Frekvencija: nije navedeno; Amplituda: 45 V; Trajanje: 120 s; Temperatura: 42 °C	Kanula: nije navedeno; Elektroda: nije navedeno; RF generator: Radionics 3C lesion generator (Radionics Inc., Burlington, MA, SAD).	U blizini zahvaćenog DRG (nije navedeno specifično)
Das 2018 (145)	Bez usporedne intervencije	Trajanje pulsa: 20 ms; Frekvencija: 2 Hz; Amplituda: nije navedeno; Trajanje: 120 s; Temperatura: 42 °C	Kanula: nije navedeno; Elektroda: 22 G RF igla s 5 mm aktivnim vrhom; RF generator: Neurotherm NT 2000 (NeuroTherm, Wilmington, MA, SAD).	L4, L5 i S1
Gabrielik 2007 (146)	Bez usporedne intervencije	Trajanje pulsa: nije navedeno; Frekvencija: nije navedeno; Amplituda: 45 V; Trajanje: 120 s tijekom 2 ciklusa Temperatura: 42 °C	Kanula: nije navedeno; Electrode: 20 G RF s 5 mm aktivnim vrhom (Tyco Healthcare, SAD); RF generator: Radionics 3 (Radionics Inc., SAD).	Cervikalna, torakalna, lumbalna i sakralna regija (nije navedeno specifično)
Kim 2018 (163)	Bez usporedne intervencije	Trajanje pulsa: nije navedeno; Frekvencija: nije navedeno; Amplituda: nije navedeno; Trajanje: 120 s u 2 ciklusa; Temperatura: 42 °C	Kanula: nije navedeno; Electrode: 22 G, 10 cm, s 10 mm zakrivljenim aktivnim vrhom; RF generator: PMG 230 (Baylis Medical, Quebec, Kanada).	Nije navedeno
Lee 2018 (147)	Bez usporedne intervencije	Trajanje pulsa: 5 ms; Frekvencija: 5 Hz; Amplituda: 45 V; Trajanje: 360 s; Temperatura: 42 °C	Kanula: nije navedeno; Elektroda: zakrivljena 22 G s 10 mm aktivnim vrhom (Cotop International BV, Amsterdam, Nizozemska) RF generator: Cosman G4 (Cosman Medical, Burlington, MA, SAD).	L3, L4, L5 i S1
Mehra 2017 (148)	Kontrolna skupina bili su ranije objavljeni QST podatci s 21-im zdravim volonterom	Trajanje pulsa: nije navedeno; Frekvencija: 50 Hz; Amplituda: 0,4 – 0,6 V; Trajanje: 180 s; Temperatura: 42 °C	Kanula: nije navedeno; Elektroda: 10 mm aktivni vrh (Neurotherm, Wilmington, MA, SAD); RF generator: nije navedeno.	Na razini distribucije bolnog stanja (nije navedeno specifično)
van Boxem 2011 (149)	Bez usporedne intervencije	Trajanje pulsa: nije navedeno; Frekvencija: nije navedeno; Amplituda: 45 V; Trajanje: 120 s (20 ms struje i 480 ms bez struje); Temperatura: 42 °C	Kanula: 10 cm; Elektroda: 22 G s 5 mm aktivnim vrhom (Cotop, Amsterdam, Nizozemska); RF generator: NeuroTherm NT1100 (NeuroTherm, Wilmington, MA, SAD).	L4, L5 i S1
Van Boxem 2015 (150)	Bez usporedne intervencije	Trajanje pulsa: 20 ms; Frekvencija: 2 Hz; Amplituda: 45 V; Trajanje: dva puta po 120 s s kratkom pauzom između;	Kanula: nije navedeno; Elektroda: 5 mm aktivni vrh (SMK, Neurotherm Inc. SAD); RF generator: Neurotherm NT1100 (Neurotherm, Wilmington, MA, SAD).	Na DRG razini koja odgovara kliničkim simptomima (L5 ili S1)

Vigneri 2014 (152)	Bez usporedne intervencije	Temperatura: 42 °C Trajanje pulsa: nije navedeno; Frekvencija: 2 Hz; Amplituda: 45 V; Trajanje: 240 s; Temperatura: 40 - 42 °C	Kanula: nije navedeno; Elektroda: 16 G igla; RF generator: Cosman G4 (Cosman Medical, Burlington, MA, SAD).	C5 – C7
Egorov 2015 (153)	Bez usporedne intervencije	Trajanje pulsa: nije navedeno; Frekvencija: 2 Hz; Amplituda: nije navedeno; Trajanje: 480 s Temperatura: nije navedeno	Nije navedeno	L5 i S1
Surbano 2016 (154)	Bez usporedne intervencije	Trajanje pulsa: nije navedeno; Frekvencija: nije navedeno; Amplituda: 45 V; Trajanje: 2 puta po 120 s; Temperatura: 42 °C	Kanula: 22 G duljine 10 cm Elektroda: aktivni vrh od 1 cm (tvrtka nije navedena); RF generator: Cosman RF (Cosman, Burlington, MA, SAD).	L4-L5 i L5-S1
Cervikalna radikularna bol				
Van Zundert 2007 (158)	Lažni tretman	Trajanje pulsa: nije navedeno; Frekvencija: 50 Hz; Amplituda: 0,5 V; Trajanje: 120 s Temperatura: nije navedeno	Kanula: nije navedeno; Elektroda: SMK Pole igla s 4 mm aktivnim vrhom (Cotop International BV, Amsterdam, Nizozemska); RF generator: Radionics RFG 3 C plus (Burlington, MA, SAD).	C5, C6 i C7
Choi 2011 (156)	Bez usporedne intervencije	Trajanje pulsa: nije navedeno; Frekvencija: nije navedeno; Amplituda: 45 V; Trajanje: 120 s; Temperatura: 42 °C	Kanula: nije navedeno; Elektroda: SMK Pole igla s 4 mm aktivnim vrhom (Cotop International BV, Amsterdam, Nizozemska); RF generator: RFG-1A (Cosman Medical, Burlington, MA, SAD).	Simptomatski cervikalni DRG (C5-6 i C6-7)
Choi 2012 (159)	Bez usporedne intervencije	Trajanje pulsa: nije navedeno; Frekvencija: 2 Hz; Amplituda: 45 V; Trajanje: 120 s; Temperatura: 42 °C	Kanula: 22 G; Elektroda: 54 mm SMK Pole igla s 4 mm aktivnim vrhom (Cotop International BV, Amsterdam, Nizozemska); RF generator: Radionics RFG 3 C Plus (Radionics Inc., Burlington, MA, SAD).	Simptomatski cervikalni DRG
Yoon 2014 (160)	Bez usporedne intervencije	Trajanje pulsa: nije navedeno; Frekvencija: 2 Hz; Amplituda: 45 V; Trajanje: 120 s ponovljeno dva puta; Temperatura: 42 °C	Kanula: 10-cm 22 G; Elektroda: SMK C10 s 10-mm aktivnim vrhom (tvrtka nije navedena); RF generator: RFG 3C Plus (Radionics Inc., Burlington, MA, SAD).	C5 – C7
Chao 2008 (161) (uključeni samo pacijenti	Bez usporedne intervencije	Trajanje pulsa: nije navedeno; Frekvencija: 2 Hz; Amplituda: 45 V;	Kanula: 22 G duljine 10 cm s zakrivljenim vrhom; Elektroda: aktivni vrh od 1 cm (tvrtka nije navedena);	C3-C7

iz skupine cervikalne radikularne boli)		Trajanje: 120 s; Temperatura: 42 °C	RF generator: Baylis Medical Company (Montreal, Kanada).	
Chang 2017b (141)	Bez usporedne intervencije	Trajanje pulsa: 5 ms; Frekvencija: 5 Hz; Amplituda: 45 V; Trajanje: 360 s; Temperatura: 42 °C	Kanula: dvije paralelne kanule udaljene manje od 1 cm, Elektroda: 100 mm SMK Pole s 10 mm aktivnim vrhom (Cotop International BV, Amsterdam, Nizozemska); RF generator: Cosman G4 (Cosman Medical, Burlington, MA, SAD).	C7
Postherpetična neuralgija				
Kim 2008 (157)	Bez usporedne intervencije	Trajanje pulsa: nije navedeno; Frekvencija: nije navedeno; Amplituda: nije navedeno; Trajanje: 120 s ponovljeno tri puta; Temperatura: 42 °C	Kanula: nije navedeno; Elektroda: 22 G duljine 10-cm s 5 mm aktivnim vrhom (Radionics SMK-C10; Radionics Inc. Burlington, MA, SAD); RF generator: nije navedeno.	Torakalni, cervikalni i lumbalni DRG (nije navedeno specifično)
Kim 2017b (163)	Rana vs. kasna PRF	Trajanje pulsa: 20 ms; Frekvencija: 2 Hz; Amplituda: 45 V; Trajanje: 360 s; Temperatura: 42 °C	Kanula: 22 G; Elektroda: duljine 10 cm s 10 mm aktivnim vrhom (Radionics Inc., Burlington, MA, SAD); RF generator: nije navedeno.	Cervikalni, torakalni i lumbosakralni DRG (nije navedeno specifično)
Wan 2016 (162)	Bez usporedne intervencije	Trajanje pulsa: 20 ms; Frekvencija: 2 Hz; Amplituda: 40 V; Trajanje: 900 s; Temperatura: 42 °C	Kanula: nije navedeno; Elektroda: duljine 10 mm s 5 mm izloženim vrhom (Baylis Medical Company, Montreal, Kanada); RF generator: PM-230 (Baylis Medical Company, Montreal, Kanada).	T6 i T7
Neizlječiva neuropatska bol kostiju				
Lin 2014 (164)	Bez usporedne intervencije	Trajanje pulsa: nije navedeno; Frekvencija: nije navedeno; Amplituda: 60 V; Trajanje: 360 s sa svake strane; Temperatura: 42 °C	Kanula: 5 mm aktivni vrh (tvrka nije navedena); Elektroda: nije navedeno; RF generator: Neurotherm NT1000 (Neurotherm, Wilmington, MA, SAD).	L1-L4 DRG
Torakalna radikularna bol				
Esparza-Minana 2018 (165)	Bez usporedne intervencije	Trajanje pulsa: nije navedeno; Frekvencija: nije navedeno; Amplituda: 45 V; Trajanje: 360 s; Temperatura: 42 °C	Kanula: nije navedeno; Elektroda: 19 G s 15 mm aktivnim vrhom (Cosman Medical, Burlington, MA, SAD); RF generator: nije navedeno.	T7 i T8
Cervikalna radikulopatija sa sindromom karpalnog tunela				

Vigneri 2017 (166)	Bez usporedne intervencije	Trajanje pulsa: nije navedeno; Frekvencija: 2 Hz; Amplituda: 45 V; Trajanje: 240 s; Temperatura: 40 - 42 °C	Kanula: nije navedeno; Elektroda: 16 G igla (Reig-Cosman); RF generator: Cosman G4 (Cosman Medical, Burlington, MA, SAD).	C5 – C7
-----------------------	-------------------------------	---	--	---------

Kratice: DRG = spinalni ganglij (eng. *dorsal root ganglion*); QST = kvantitativno osjetilno testiranje (eng. *quantitative sensory testing*); PRF = pulsna radiofrekvencija (eng. *pulsed radiofrequency*); RF = radiofrekvencija (eng. *radiofrequency*); TFESI = transforaminalne epiduralne steroidne injekcije (eng. *transforaminal epidural steroid injection*).

Tablica 10. Kriteriji uključivanja ispitanika u istraživanja o pulsnoj radiofrekvenciji za liječenje neuropatske boli u ljudi

ID	Kriteriji uključivanja / Prethodno liječenje	Kriteriji isključenja	Početne karakteristike
Lumbosakralna ili lumbalna radikularna bol			
Chang 2017a (155)	- ≥6-mjesečna anamneza segmentne boli lumbalnog ili sakralnog podrijetla koje zrači od leđa do noge - privremenog ublažavanja boli ≥50% nakon dijagnostičke blokade živca s 1 ml 2% lidokaina - nezadovoljavajući odgovor na barem jedan postupak s TFESI injekcijama (segmentna bol od najmanje 4 na NRS ljestvici unatoč TFESI) - bez promjene u ocjeni boli na NRS ljestvici tijekom 4 tjedna neposredno nakon TFESI injekcije - magnetska rezonancija i / ili računalna tomografija hernije lumbalnog diska ili lumbosakralne kosti kao potvrda dijagnoze	- prethodna povijest operacija kralježnice (poput lumbalne fuzije ili laminektomije) - bilateralni simptomi ili zahvaćenost više od 1 segmenta - mijelopatija - infekcija kralježnice - poremećaj zgrušavanja	- dob između 20 i 79 godina
Koh 2015 (144)	- dob 20 godina ili starija - intenzitet boli ≥4 od 10 na NRS - kronična lumbosakralna radikularna bol koja traje ≥12 tjedana - dominantna bol u nogama s manje intenzivnim bolovima u leđima - kratkotrajno smanjenje boli ≥2 bodova ili najmanje 30% na NRS ljestvici ≤6 tjedana nakon epiduralne blokade - epiduralne injekcije primijenjene ≥12 tjedana prije uključivanja - neuspjeh konzervativnog liječenja (npr. fizioterapija, terapija vježbanjem ili analgetski lijekovi) - magnetska rezonancija (MRI) za potvrdu dijagnoze	- dob <20 godina, - nepodnošljiva bol > 9 bodova na NRS - bol <4 boda na NRS - akutna bol koja traje <12 tjedana - znakovi progresivne motoričke slabosti ili neurološkog deficita - alergije na steroide ili kontrastne boje - poremećaj zgrušavanja - injekcija steroida u prethodnih 12 tjedana - sistemska infekcija - infekcija na mjestu injekcije - zloćudnost - nestabilno medicinsko ili psihijatrijsko stanje - S1 radikularni simptomi jer je pristup S1 DRG tehnički težak	PRF skupina: - 35,5% muškarci, 64,5% žene - srednja dob: 65,97 (± 7,25) - BMI: 25,15 (± 2,11) - spinalna razina liječenja: L4: 0%, L5: 93,5%, L4 i L5: 6,5% Kontrolna skupina: - 32,3% muškarci, 6,7% žene - srednja dob: 65,16 (± 8,96) - BMI: 23,57 (± 2,91) - spinalna razina liječenja: L4: 3,2%, L5 90,3%, L4 and L5 6,5%
Lee 2016 (142)	- dob između 20 i 70 godina - prisutnost simptomatske cervikalne ili lumbalne radikularne boli - jaka cervikalna ili lumbalna radikularna bol od cervikalne ili lumbalne aksijalne boli	- jaka alergija na injekcije - povijest operacija kralježnice - nestabilnost kralježnice (eng. <i>spinal instability</i>) - kralježična stenoza ili degenerativna spondilolisteza - infekcija na kralježnici	PRF skupina: - srednja dob: 52,4 ± 12,3, raspon 23-70 PRF skupina: - 3 muškarca, 16 žena - srednja dob: 54,3 (± 12,1)

	- prezentacija s VAS > 4 i ODI ili NDI > 30% nakon prvog TFESI - slikovni nalazi patologije cervikalnog ili lumbalnog intervertebralnog diska kompatibilni sa simptomima boli	- tumor ili metastaze tumora u zahvaćenom području kralježnice - trudnoća	- srednje trajanje boli prije prve TFESI injekcije: 5,05 tjedana TFESI skupina: - 11 muškaraca, 8 žena - srednja dob: 50,8 ($\pm$ 12,7) - srednje trajanje boli prije prve TFESI injekcije: 4,79 tjedana PRF skupina: - 10 muškaraca, 6 žena - srednja dob: 62, raspon 45 – 85 - tretirani DRG: L3: 1, L4: 4, L5: 10, S1: 2 Skupina lažne stimulacije: - 8 muškaraca, 7 žena - srednja dob: 57, raspon 35 – 83 - tretirani DRG: L4: 3, L5: 10, S1: 2
Shanthanna 2014 (143)	- dob 18 godina ili starija - povijest kronične lumbosakralne radikularne boli u trajanju od najmanje 4 mjeseca - prosječna ocjena boli 5 na VAS ljestvici - neuspjeh konzervativne terapije (npr. fizioterapija, farmakoterapija) - slikovni nalazi patologije cervikalnog ili lumbalnog intervertebralnog diska kompatibilni sa simptomima boli	- bilo kakva kontraindikacija za neuraksijalne injekcije - anamneza dominantnih bolova u leđima u odnosu na bolove u nogama - značajna anatomska deformacija (urođena ili stečena) koja otežava pristup foramenu (snimka računalne tomografije / magnetska rezonancije) - teška psihijatrijska bolest - prisutnost karcinoma povezana s bolovima u leđima - alergija na lokalne anestetike ili kontrastni medij - povijest motoričkih poremećaja na pogođenoj nozi - nemogućnost komunikacije na engleskom jeziku - indikacija za kiruršku intervenciju - senzorne abnormalnosti u relevantnom dermatomu	Nije navedeno
Sluiter 1 998 (44) (samo studija 1)	- bol s radikularnom raspodjelom > 6 mjeseci - neuspjeh farmakološkog liječenja - bez indikacija za kiruršku intervenciju - pozitivan odgovor na dijagnostičke blokade živaca dane prije tretmana	- indikacija za kiruršku intervenciju - senzorne abnormalnosti u relevantnom dermatomu	Nije navedeno
Abejon 2007 (42)	- pozitivan odgovor (50% poboljšanje simptoma u trajanju od najmanje 6 sati) nakon selektivne blokade radikularnog živca s lokalnim anestetikom (bupivakain 0,125%) na zahvaćenoj razini - PRF je ponovljen kod pacijenata koji su kod drugog mjerenja (nakon 60 dana) imali NRS ocjenu > 5, pod uvjetom da je došlo do poboljšanja od 50% ili više na prvom mjerenju nakon 30 dana	- nije navedeno	HD (hernija diska): - 17 muškaraca, 12 žena - srednja dob: 52,5, raspon 34 – 85 - srednje vrijeme u mjesecima od početka simptoma i tretmana: 25,8, raspon 6 -120 FBSS (sindrom neuspjele operacije leđa): - 6 muškaraca, 7 žena - srednja dob: 56,4, raspon 33 – 77

			- srednje vrijeme u mjesecima od početka simptoma i tretmana: 44, raspon 6 - 252 SS (spinalna stenoza): - 3 muškaraca, 9 žena - srednja dob: 68,6, raspon 39 – 81 - srednje vrijeme u mjesecima od početka simptoma i tretmana: 17, raspon 6 – 60 - 5 muškaraca, 5 žena - raspon dobi: 32 – 74 godina - srednje trajanje boli: 8,5 mj - tretirani DRG: L4, L5, S1		- srednje vrijeme u mjesecima od početka simptoma i tretmana: 44, raspon 6 - 252 SS (spinalna stenoza): - 3 muškaraca, 9 žena - srednja dob: 68,6, raspon 39 – 81 - srednje vrijeme u mjesecima od početka simptoma i tretmana: 17, raspon 6 – 60 - 5 muškaraca, 5 žena - raspon dobi: 32 – 74 godina - srednje trajanje boli: 8,5 mj - tretirani DRG: L4, L5, S1
Das 2018 (145)	- kontinuirana kronična lumbosakralna radikularna bol tijekom > 6 mjeseci - slikovni nalazi za potvrdu točne razine i opsega uključivanja korijena živca izbočenjem diska, ali ne i osteofitima, i koji koreliraju s kliničkim nalazima	- prethodna ozljeda ili operacija leđa - infekcija - trudnoća, dojenje - psihijatrijski i kognitivni problemi - druga upalna neurološka stanja ili autoimune/auto-upalne bolesti (npr. multipla skleroza) - uporaba antikoagulansa, COX inhibitora, kortikosteroida/antireumatskih lijekova koji modificiraju bolest, lijekovi za psorijazu/metotreksat/monoklonska antitijela	- poremećaj zgrušavanja - lokalne infekcije - ugrađen srčani stimulator - psihijatrijski poremećaj	- 47 muškaraca, 54 žene - srednja dob: 48, raspon 29 – 76 godina	- 47 muškaraca, 54 žene - srednja dob: 48, raspon 29 – 76 godina
Gabrhelik 2007 (146)	- slikovni nalazi patologije cervikalnog ili lumbalnog intervertebralnog diska kompatibilni sa simptomima boli - dijagnostička blokada s lokalnim anestetikom	- poremećaj zgrušavanja - lokalne infekcije - ugrađen srčani stimulator - psihijatrijski poremećaj	- tumor - PRF u blizini DRG-a zbog drugog uzroka npr. postherpetična neuralgija	- 32 muškaraca, 28 žena - srednja dob: 66; raspon 36 – 91 - srednje trajanje boli: 21,68 mj	- 32 muškaraca, 28 žena - srednja dob: 66; raspon 36 – 91 - srednje trajanje boli: 21,68 mj
Kim 2018 (167)	- dob 20 godina ili starija - lumbosakralna radikularna bol koja traje dulje od 3 mjeseca - klinički podaci za najmanje 1 mjesec praćenja nakon PRF-a	- povijest operacija kralježnice, poput lumbalne fuzije ili laminektomije - obostrani simptomi ili zahvaćenost više od jednog segmenta - mijelopatija - infekcija kralježnice - poremećaj zgrušavanja		- 17 muškaraca, 6 žena - srednja dob: 60,3 ± 12,5, raspon 22 – 74 godina - srednje trajanje boli: 13,1 mj - tretirani DRG: L3: 1, L4: 1, L5: 16, S1: 5	- 17 muškaraca, 6 žena - srednja dob: 60,3 ± 12,5, raspon 22 – 74 godina - srednje trajanje boli: 13,1 mj - tretirani DRG: L3: 1, L4: 1, L5: 16, S1: 5
Lee 2018a (147)	- dob između 20 i 79 godina - anamneza segmentne lumbalne ili sakralne boli koja ide od leđa do noge ≥ 6- - ≥ 50% privremenog ublažavanja boli nakon dijagnostičke blokade živca s 1 ml 2% lidokaina - nezadovoljavajući odgovor na monopolarnu PRF stimulaciju DRG-a (segmentna bol od najmanje 5 na NRS ljestvici koja je zračila na nogu unatoč monopolarnoj PRF stimulaciji)				

	- bez promjene u ocjeni boli na NRS ljestvici tijekom 4 tjedna nakon monopolarne PRF - nalaz slike (magnetska rezonancija) i / ili računalna tomografija) hernije lumbalnog diska ili lumbosakralne stenoze kompatibilne sa simptomima boli			
Mehta 2017 (148)	- povijest jednostrane lumbalne radikularne boli u trajanju > 6 mjeseci - uspješan odgovor, definiran kao 50% ublažavanje boli na VAS ljestvici, nakon dijagnostičke blokade koji je trajao najmanje 3 mjeseca - hernija diska potvrđena slikom	Nije navedeno	PRF skupina: - 10 muškaraca, 13 žena za dijagnostičku blokadu DRG-a - srednja dob: 46 godina - 10 ispitanika za PRF Kontrolna skupina: - prethodno objavljeni podaci kvantitativnog senzornog testiranja 21 zdravog dobrovoljca bez boli	
van Boxem 2011 (149)	- dob 18 godina ili starija - nedovoljno ublažavanje boli (NRS rezultat > 5) nakon fizikalne terapije i NSAID-a - najmanje 50% smanjenja boli u nozi tijekom trajanja djelovanja selektivne dijagnostičke blokade s lokalnim anestetikom - pravilno govorenje, čitanje i razumijevanje nizozemskog jezika	- maligni poremećaj - prethodni lumbalni prijelom	- 29 muškaraca, 31 žena - srednja dob: 58 godina - srednje trajanje komplikacija: 8,9 mjeseci (± 8)	
Van Boxem 2015 (150)	- jednostrana i monosegmentalna bol zračeća bol - bol ≥ 3 mjeseca - prosječna ocjena boli ≥ 5 na NRS ljestvici - nalaz magnetske rezonancije i/ili računalne tomografije kompatibilan sa simptomima boli - neuspjeh farmakološkog liječenja i fizikalne terapije	- mlađi od 18 i stariji od 80 godina - atipičan obrazac boli, obostrani simptomi ili zahvaćenost više od jednog segmenta - anamneza tumora - prijelomi lumbalnih kralješaka - mijelopatija - sistemske bolesti ili bolesti vezivnog tkiva - dijabetes tipa I - poremećaji zgrušavanja - uporaba antikoagulanasa - multipla skleroza - trudnoća - prisutnost srčanog stimulatora ili stimulatora kralježnične moždine	- 18 muškaraca, 47 žena - srednja dob: 51,80 ($\pm 14,3$) - trajanje boli: 3-6 mjeseci u 18 ispitanika 6 – 12 mjeseci u 19 ispitanika > 1 godine u 28 ispitanika	

Vigneri 2014 (152)	- dob 18 godina ili starija - zračeća bol u jednoj nozi (sa ili bez križobolje) koja traje >6 mjeseci - klinički pregled koji upućuje na radikularnu bol - nedostatak značajnih poboljšanja s farmakološkom terapijom, fizikalnom terapijom ili epiduralnom injekcijom protuupalnih sredstava - nedostatak značajnih motoričkih deficita koji ne mogu biti posljedica antalgijske adaptacije (eng. <i>lack of significant motor deficits which cannot be subsequent to analgic adaptation</i>) - slikovni nalazi koji pokazuju neuralnu kompresiju ili suženje kralježničnog kanala i / ili elektromiografski test koji sugerira radikulopatiju - definitivno ili vjerojatno neuropatsko podrijetlo procijenjeno kliničkim pregledom i sustavom ocjenjivanja - nedovoljno učinkovit farmakološki tretman	- radiofrekvencija ili PRF tretman lumbalnog DRG-a u posljednjih godinu dana - bol u križima jača od radikularne komponente - moguća ili malo vjerojatna neuropatska bol - MRI nekompatibilan s kliničkim simptomima - pozitivan odgovor na prethodne tretmane - neurološki ili psihijatrijski poremećaji - radikulopatije sa značajnim motoričkim deficitima koja zahtijeva hitnu operaciju (npr. cauda equina sindrom) - alergija na anestetike	- 10 muškaraca, 24 žene, - srednja dob: 64,1 ($\pm 13,3$) godina - tretirani DRG: L3: 4, L4: 9, L5: 15, S1: 13
Egorov 2015 (153)		Nije primjenjivo	- 77-godišnji muškarac - 5 godina lumbalne boli, 1 godina boli u nozi
Surbano 2016 (154)	- neučinkovitost farmakološkog liječenja (ketoprofen, gabapentin, tramadol) - otpornost na ponovljene injekcije epiduralnih steroida s betametazonom i 1% lidokainom	Nije primjenjivo	- 56-godišnja žena - 9 mjeseci kronične boli
Cervikalna radikularna bol			
Van Zundert 2007 (158)	- > 6 mjeseci bolova u vratu koji se šire preko stražnjeg područja ramena do ruke - prosječni intenzitet boli veći od 35 na VAS ljestvici - neučinkovitost konvencionalne terapije (lijekovi, fizikalna terapija i TENS) - slikovni nalazi koji pokazuju zahvaćenost cervikalnog kralježničnog živca i uz zahvaćeni korijen živca	- mlađi od 20 godina ili stariji od 75 godina - povijest karcinoma, prijelomi vratnih kralješaka, mijelopatija, prethodna cervikalna fuzija ili laminektomija - sistemske bolesti ili bolesti vezivnog tkiva - šćerna bolest - poremećaji zgrušavanja i uporaba antikoagulanasa - multipla skleroza - trudnoća - patologija ramena	PRF skupina: - 5 muškaraca, 6 žena, - srednja dob 42 ($\pm 12,2$) godina - ukupno trajanje boli: 53,6 (± 40) mjeseci - VAS: 55,7 ($\pm 17,3$) - tretirani DRG: C5: 3, C6: 4, C7: 4 Lažni tretman: - 5 muškaraca, 7 žena - srednja dob 52,9 ($\pm 11,9$) godina

			- srčani elektrostimulator ili stimulator kralježnične moždine - prethodni RF ili PRF tretman cervikalnog DRG-a - rezultat od 45 ili više na PCS-u prvo je upućen psihologu	- ukupno trajanje boli: 60,3 (±65) mjeseci - VAS: 76,2 (±14,2) - tretirani DRG: C5: 3, C6: 4, C7: 5
Choi 2011 (156)	- postojanje cervikalne radikularne boli - smanjena bol nakon TFESI, ali s ne dugotrajnim učinkom ili s nezadovoljavajućim rezultatima - najmanje 4 tjedna nakon posljednje TFESI injekcije	Nije navedeno		- 12 muškaraca, 3 žene - srednja dob: 55,9 (±10,7) godina - ukupno trajanje boli: 13,3 (±9,6) mjeseci - prosječan broj steroidnih injekcija korištena: 3
Choi 2012 (159)	- trajna segmentna bol od preko 4 bod na NRS ljestvici i koja se širila na ruku čak i nakon ponovljenih TFESI - bez promjena u ocjeni boli na NRS ljestvici tijekom 4 tjedna od zadnje cervikalne TFESI injekcije - kratkotrajni pozitivan odgovor na blokadu segmentnog živca - slikovni i elektrofiziološki nalazi koji odgovaraju kliničkim manifestacijama	- prethodna cervikalna fuzija ili laminektomija - mijelopatija - prijelomi vratnog kralješka - poremećaji zgrušavanja - prethodni RF tretman		- 16 muškaraca, 5 žena - srednja dob: 60 godina - prosječno vrijeme od pojave boli, a prije PRF tretmana 4.6 mjeseca - srednja frekvencija TFESI injekcija: 3 primjene
Yoon 2014 (160)	- trajna segmentna bol od preko 4 na NRS ljestvici - neučinkovitost konvencionalne terapije (nesteroidna protuupalna sredstva i fizikalna terapija) - nalazi snimka koji odgovaraju kliničkim manifestacijama	- sudionici s motoričkim deficitom - mijelopatija - ostale indikacije za kirurško liječenje koje su uključivale puknuće ili pomicanje cervikalnog diska - sudionici s teškim okoštavanjem stražnjeg uzdužnog ligamenta		- 12 (55%) muškaraca, 10 (45%) žena - srednja dob: 54±10 godina - hernija cervikalnog diska sa stenozom (eng. <i>herniated cervical disc stenosis</i>): 13 (59%) ispitanika - foraminalna stenoza: 9 (41%) ispitanika - PRF on C5: 4 (18%), C6: 17 (72%), C7: 5 (22%) ispitanika - 4 (18%) ispitanika je tretirano na dvije razine
Chao 2008 (161) (uključeni u ovu analizu samo	- blaga do umjerena cervikalna radikularna bol uslijed hernije intervertebralnog diska ili prethodne neuspjele operacije >3 mjeseca - neučinkovitost konvencionalna terapija (liječenje i fizikalna terapija) tijekom 3 mjeseca	Nije navedeno		- 17 muškaraca, 32 žena - srednja dob: 53,20 (±10,99) godina - početni VAS: 67,55 (±14,37)

pacijenti iz skupine sa cervikalnom radikularnom boli)				
Chang 2017b (141)	- selektivna dijagnostička blokada živaca s 1% lidokainom - TFESI na desnom korijenu živca C7 s 20 mg (0,5 ml) deksametazona pomiješanog s 0,25 ml 0,125% bupivakaina dva puta, u intervalu od 2 tjedna - smanjenje NRS vrijednosti sa 7 na 2, ali kratkotrajno (samo 1 dan)	Nije primjenjivo	Pacijent 1: - 74-godišnja žena - 8 mjeseci kronične boli Pacijent 2: - 52-godišnja žena - 6 mjeseci kronične boli	
Postherpetična neuralgija				
Kim 2017a (163)	- ispitanici koji su prošli postupak između 30 i 180 dana od početka herpesa zostera	- zahvaćenost trigeminalnog živca zostером - odustajanje u roku od 6 mjeseci nakon zahvata - sudionici koji nisu primili odgovarajući antivirusni tretman tijekom akutne faze herpes zostera - slučajevi u kojima su oba postupka izvedena između 30 i 180 dana od pojave zostera	PRF skupina: - 11 muškaraca, 9 žena - srednja dob: $68,10 \pm 7,99$ godina - dani protekli od početka zostera: $68,20 \pm 40,53$ Skupina kontinuirane epiduralne blokade: - 6 muškaraca, 16 žena - srednja dob: $70,41 \pm 10,25$ godina - dani protekli od početka zostera: $74,09 \pm 44,50$	
Kim 2008 (157)	- sudionici koji su imali pozitivan odgovor na fluoroskopski vođenu dijagnostičku blokadu DRG-a (dva puta tjedno s 0,25% ropivakaina 1 ml na lumbalnoj, prsnoj i cervikalnoj razini)	- polineuropatija - ostale neurološke bolesti - bolesti povezane s imunološki oslabljenim stanjem	- 22 muškaraca, 27 žena - srednja dob: 68 ± 8 godina - trajanje boli prije tretmana: $30,0 \pm 22,4$ mjeseca - tretirani DRG: torakalni 30 (61,2 %), cervikalni 12 (24,4 %), lumbalni 7 (14,4 %)	
Kim 2017b (151)	- PRF na cervikalnoj i lumbosakralnoj razini DRG-a - samo privremeno smanjenje boli nakon epiduralne blokade u sudionika s umjerenom do jakom boli povezanom s zostером	- PRF trigeminalnog živca - sudionici koji su praćeni manje od 12 tjedana nakon PRF-a	Skupina rane PRF: - 12 muškaraca, 17 žena - srednja dob: $63,517 \pm 8,428$ godina - uključeni dermatomi: cervikalni 4, torakalni 22, lumbosakralni 3	

				Skupina PRF kod postherpetičke neuralgije: - 17 muškaraca, 12 žena - srednja dob: 67,620 ± 10,611 - uključeni dermatomi: cervikalni 0, torakalni 26, lumbosakralni 3 - 42 muškarca, 45 žena - srednja dob: 62,13 ± 12,79 godina - trajanje boli: 12,51 ± 6,52 mjeseci
Wan 2016 (162)	- stariji od 60 godina - VAS rezultat > 3 - povijest PHN > 3 mjeseca - neučinkovitost konzervativnog liječenja (antiepileptički lijekovi, antidepresivi, opioidi ili fizikalni tretmani)	- netolerancija prema istraživačkim postupcima - nesuradljivo ponašanje - intelektualna nesposobnost popunjavanja upitnika za samoprocjenu (VAS i SF-36)		
Neizlječiva neuropatska bol kostiju u mirovanju				
Lin 2014 (164)	- neizlječiva neuropatska bol kostiju u mirovanju - neučinkovitost više lijekova, kemoterapije i radioterapije	Nije primjenjivo	Pacijent 1: - 47-godišnja žena Pacijent 2: - 49-godišnji muškarac - trajanje boli od 7 mjeseci	
Torakalna radikularna bol				
Esparza-Minana 2018 (165)	- neuspjeh farmakološkog liječenja	Nije primjenjivo	Pacijent 1: - 76-godišnja žena - trajanje boli od 3 mjeseca Pacijent 2: - 71-godišnja žena	
Cervikalna radikulopatija i sindrom karpalnog tunela				
Vigneri 2017 (166)	- otpornost na farmakološke tretmane	Nije primjenjivo	- 69-godišnja žena	

Kratice: BMI = indeks tjelesne mase (eng. *body mass index*); DRG = spinalni ganglij (eng. *dorsal root ganglion*); MRI = slika magnetske rezonancije (eng. *magnetic resonance imaging*); NDI = indeks invaliditeta vrata (eng. *neck disability index*); NRS = numerička ljestvica boli (eng. *numeric rating scale*); NSAID = nesteroidni protuupalni lijekovi (eng. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*); ODI = Oswestryjev indeks invaliditeta (eng. *Oswestry disability index*); PRF = pulsna radiofrekvencija (eng. *pulsed radiofrequency*); RF = radiofrekvencija (eng. *radiofrequency*); TFESI = transforaminalna epiduralna steroidna injekcija (eng. *transforaminal epidural steroid injection*); VAS = vizualno-analoga ljestvica boli (eng. *visual analog scale*).

4.3.7. Rizik pristranosti, razina i kvaliteta dokaza u uključenim istraživanjima

Cochraneov alat za procjenu rizika pristranosti korišten je za pet uključenih RCT-a. Analiza je pokazala da je randomizacija prikladno napravljena u tri istraživanja za koje je procijenjen nizak RoB (144,155,158). Za sva istraživanja domena vezana uz prikrivanje raspodjele (eng. *allocation concealment*) ocijenjena je nejasnim RoB-om zbog lošeg izvještavanja u samom radu. U jednom istraživanju mjere ishoda navedene u objavljenom radu razlikovale su se od onih navedenih u protokolu istraživanja pa je stoga domena o pristranosti u izvještavanju (eng. *reporting bias*) ocijenjena visokim RoB-om (144). Za ostala istraživanja je procijenjeno da imaju nizak (143) ili nejasan RoB (142,155,158) za tu domenu. Za većinu istraživanja (4/5) domene zaslijepljivanja sudionika i osoblja (eng. *blinding of participants and personnel*) (143,144,155,158), pristranosti zbog osipanja ispitanika (eng. *attrition bias*) (142,143,155,158) i drugih pristranosti (142,144,155,158) ocijenjene su niskim rizikom od pristranosti. Pristranost povezana sa zaslijepljivanjem osobe koja mjeri ishode (eng. *blinding of outcome assessor*) ocijenjeno je kao niska u tri istraživanja (143,144,155) i nejasno u dva istraživanja (Slika 8A) (142,158). Pojedinačne prosudbe i komentari za svaku od sedam Cochraneovih RoB domena su u Prilogu 12 i grafički su prikazane na Slici 8. Nije bilo razlike u RoB procjeni obzirom na uključena različita neuropatska stanja boli.

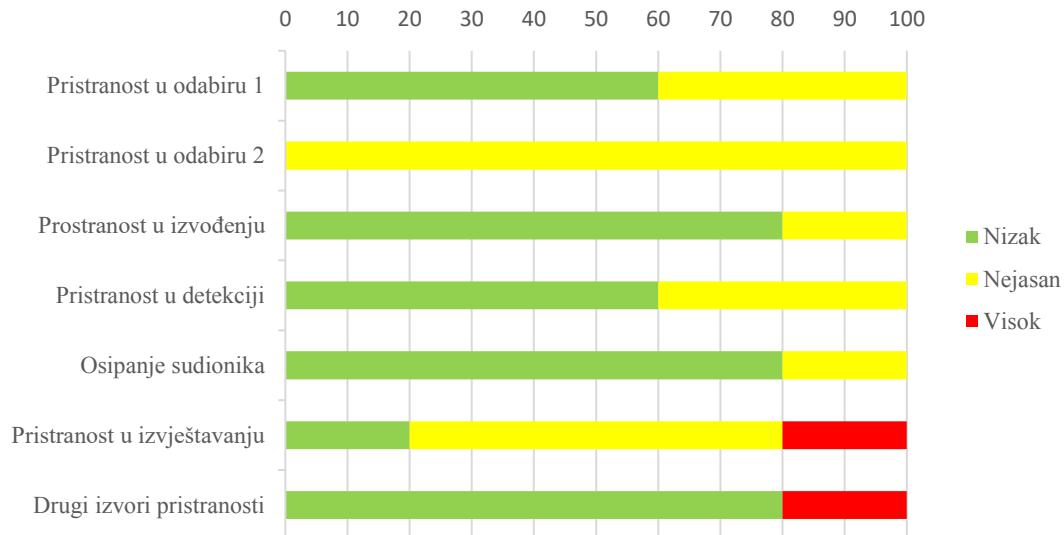
Jedno uključeno kohortno istraživanje procijenjeno je s ROBINS-I i ocijenjeno je ozbiljnim RoB. Naime, sve domene, osim pristranosti u klasifikaciji intervencija, ocijenjene su ozbiljnim RoB. Sažeti rezultati ove procjene prikazani su na slici 8B, a pojedinačne prosudbe za svaku domenu navedene su u Prilogu 13 i grafički prikazane na Slici 8 (44).

Razina dokaza za većinu uključenih istraživanja ocijenjena je kao niska jer je većina istraživanja zbog svog ustroja ocijenjena razinom dokaza 4 ili 5. Čak je i u skupini istraživanja o lumbosakralnoj radikularnoj boli, s četiri uključena RCT-a, većina istraživanja ocijenjena razinom dokaza 3 ili 4. Slično tome, u skupini cervikalne radikularne boli samo jedno istraživanje ocijenjeno je kao razina 2, dok su ostala ocijenjene razinom 4 ili 5. U skupini postherpetične neuralgije, sva tri uključena istraživanja ocijenjena su kao razina dokaza 4, dok su druga bolna stanja zastupljena samo s jednim prikazom slučaja ocijenjena razinom dokaza 5 (Tablica 8).

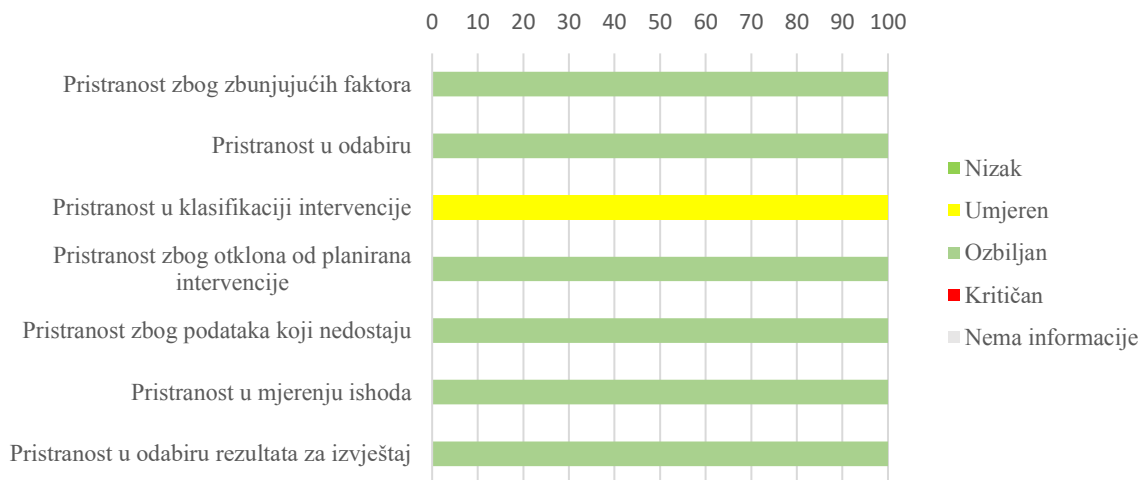
Procjena korištenjem GRADE metodologije je pokazala je da je kvaliteta dokaza za sva uključena bolna stanja bila vrlo niska zbog prevladavanja ne-randomiziranog ustroja

istraživanja, malog broja sudionika, načina odabira sudionika (jako selektivno) i rizika pristranosti (Tablica 8).

A)



B)



Slika 8. A) Rizik pristranosti za 5 uključenih randomiziranih kliničkih istraživanja korištenjem Cochraneovog RoB alata. Procjena autora za svaku od domena prikazana je kao postotak. B) Rizik pristranosti za jedno nerandomizirano istraživanje korištenjem ROBINS-I alata. Procjena autora za svaku od domena prikazana je kao postotak.

4.3.8. Financiranje i sukob interesa u uključenim istraživanjima

Izvor financiranja bio je naveden u više od 72% istraživanja. Osam istraživanja financirali su neprofitni izvori, šest istraživanja financirala su sveučilišta ili institucije na kojoj je istraživanje

provedeno, a dva istraživanja financirala je vladina agencija. Četiri istraživanja navela su financijsku potporu nekog drugog nekomercijalnog sponzora. Niti jedno istraživanje nisu financirale tvrtke koje proizvode PRF uređaje.

Većina istraživanja navela je izjavu o sukobu interesa (64%), a svi su autori izjavili da nisu u sukobu interesa vezano uz sadržaj objavljenog rada. Nije pronađena razlika u izvještavanju o financiranju i sukobu interesa ovisno o različitim uključenim bolnim stanjima.

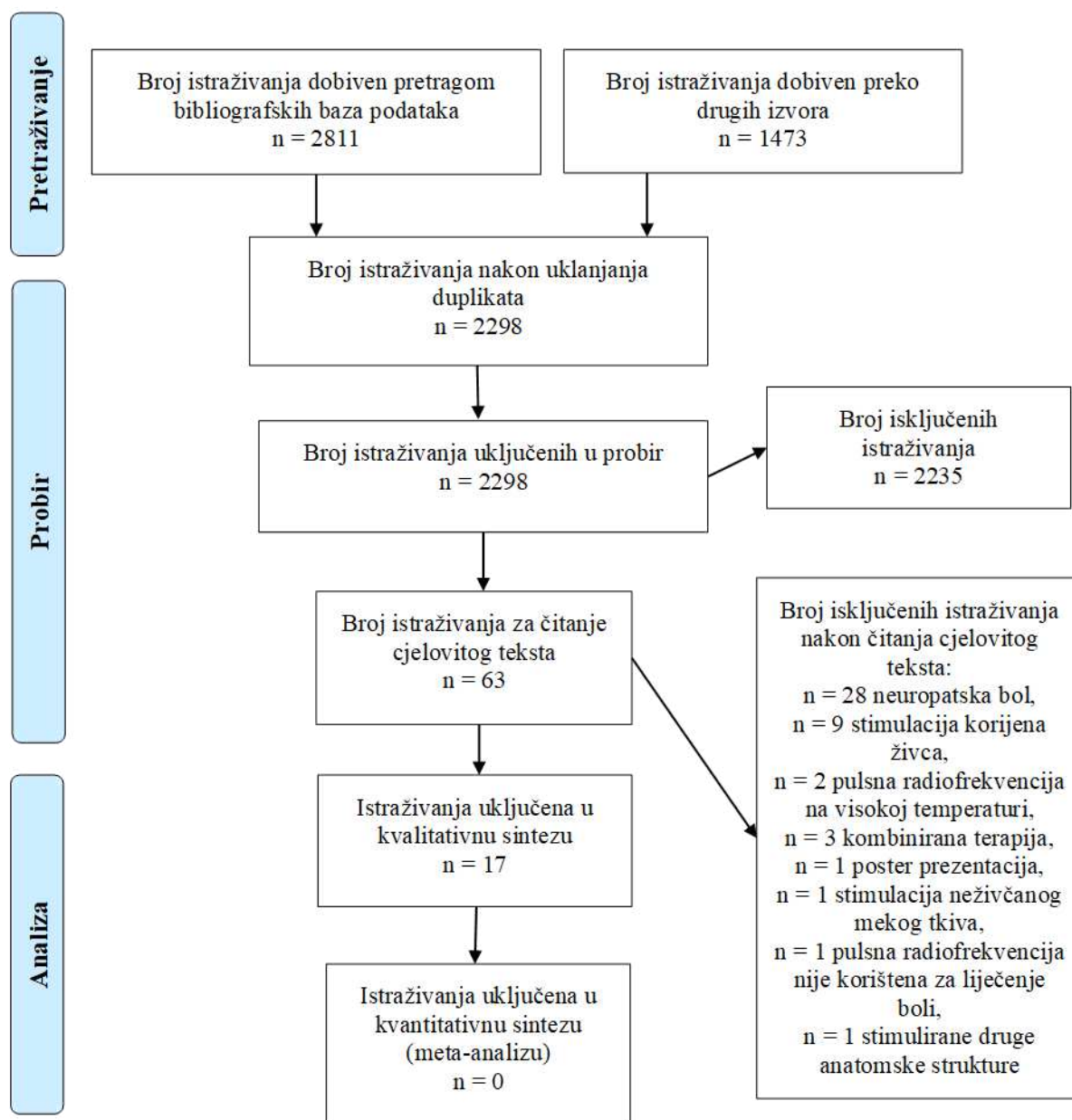
4.4. Rezultati sustavnog pregleda o učinku pulsne radiofrekvencije na liječenje boli koja nije neuropatskog porijekla u ljudi

Pretraga literature za ovo istraživanje istovjetna je onoj za sustavni pregled o učinkovitosti električne stimulacije spinalnog ganglija i učinku PRF stimulacije za liječenje neuropatske boli u ljudi. Ukupno su prema kriterijima uključenja analizirani cjeloviti tekstovi 63 članka od kojih je 17 uključeno u ovaj sustavni pregled (Slika 9). Karakteristike uključenih istraživanja prikazane su u Tablici 11, dok su istraživanja koja su isključena zajedno s razlozima isključenja navedena u Prilogu 14.

Među 17 uključenih istraživanja bila su dva randomizirana kontrolirana istraživanja (168,169) i 15 istraživanja koji su imali nerandomizirani ustroj (Tablica 11). Ukupan broj sudionika za sva uključena istraživanja bio je 599, a medijan 28 (raspon: 1 do 127). Oba uključena RCT-a analizirala su učinak PRF tretmana u pacijenata s križoboljom (168,169). Nerandomizirana istraživanja obuhvaćala su pacijente sa sljedećim indikacijama: križobolja (170–172), bol nakon kirurškog zahvata (eng. *postsurgical pain*) (173–175), bol povezana s herpes zosterom (167), cervikogena glavobolja (eng. *cervicogenic headache*) (176,177), kompleksni regionalni bolni sindrom tipa 1 (178,179), neizlječiva vertebralna metastatska bol (180), kronična bol u skrotumu i preponama (eng. *chronic scrotal and inguinal pain*) (181), zračeća bol u zatiljku kod reumatoidnog artritisa (eng. *occipital radiating pain in rheumatoid arthritis*) (182) i kronična migrena (183) (Tablica 11). Uključena istraživanja imala su vrlo heterogene parametre stimulacije (Tablica 12). Detaljne informacije o kriterijima uključenja i isključenja, kao i osnovne karakteristike uključenih sudionika, navedene su u Tablici 13.

4.4.1. Istraživanja koja nisu klasificirana

Jedan RCT, čiji je cilj proučiti učinkovitost RF tretmana spinalnog ganglija u odnosu na PRF za liječenje metastatske boli u prsnom kralježničnom dijelu na 69 sudionika, klasificiran je kao dovršen 30. srpnja 2018. Rezultati su prijavljeni *ClinicalTrials.gov*, ali su nakon pregleda i kontrole kvalitete vraćeni autorima i još uvijek nisu javno dostupni (NCT03204942). Istraživanje koje je imalo za cilj proučavanje blokade gornjeg hipogastričnog pleksusa naspram PRF-a za kronične bolove zbog karcinoma zdjelice na 40 sudionika klasificirano je kao „pacijenti se još ne uključuju“ (eng. *not yet recruiting*), a zadnji datum obnove statusa bio je 26. lipnja 2018. (NCT03228316). Istraživanja koja čekaju klasifikaciju opisana su u Prilogu 15.



Slika 9. Dijagram tijeka uključivanja istraživanja u sustavni pregled o učinku PRF stimulacije za liječenje boli koja nije neuropatskog porijekla u ljudi

4.4.2. Križobolja

U ovu skupinu uključena su 2 RCT-a (168,169) s ukupno 88 ispitanika, jedno retrospektivno kohortno istraživanje s uključenih 29 ispitanika (170) te 2 usporedbe prije-i-poslije (171,172) s ukupno 211 ispitanika.

Randomizirano kontrolirano istraživanje Holanda i sur. uključilo je 28 ispitanika randomiziranih u 3 skupine: skupinu koja je primila PRF tretman (N=11), skupinu koja je primila injekciju lidokaina (N=7) i skupinu koja je primila laserski tretman (eng *laser irradiation*) (N=10). Odmah nakon tretmana svi ispitanici iz skupina koje su primile injekciju lidokaina te laserski tretman imali su 100% smanjenje boli, dok je u skupini koja je primila PRF tretman potpuno smanjenje boli imalo 62,5% ispitanika. Nakon jednog mjeseca skupina koja je primila laserski tretman imala je smanjenje boli od 55,5%, injekciju lidokaina 62,5% dok je skupina koja je primila PRF tretman imala smanjenje boli od samo 20% (168).

U drugom uključenom RCT-u Lee i sur. su analizirali prognostičku vrijednost i isplativost upotrebe dijagnostičkih blokova prije PRF tretmana. Uključili su 60 ispitanika koji su randomizirani u 2 skupine s 30 ispitanika u svakoj. U prvoj skupini ispitanici su primili blokadu spinalnog ganglija s 1 ml 2% bupivakina i 1 ml 2% triamkinolona. Ispitanici koji su imali poboljšanje od barem 50% naručeni na PRF tretman. Druga skupina primila je samo PRF tretman. Nakon blokade spinalnog ganglija, 24 od 30 ispitanika imalo je prosječno smanjenje boli za 30%, a 20 ih je imalo značajno smanjenje boli i 6 mjeseci nakon tretmana. U drugoj skupini, koja je primila samo PRF tretman 35 ispitanika je imalo značajno smanjenje boli nakon 6 mjeseci. Zaključak autora je da korištenje blokade spinalnog ganglija prije PRF-a nema statistički značajan utjecaj na rezultate PRF tretmana dok s druge strane, njihova upotreba uzrokuje više ukupne troškove liječenja (169).

U retrospektivnom kohortnom istraživanju Yang i sur. cilj je bio razviti navigacijski intervencijski sustav za bolesti kralježnice (eng. *patient-mounted navigated intervention system*, PaMNI) te evaluirati uspjeh PRF tretmana. U sklopu projekta napravljeno je i kliničko pilot istraživanje gdje je novi PaMNI sustav (N=16) bio uspoređen s konvencionalnom fluoroskopijom (N=13). U obje skupine smanjenje boli nakon mjesec dana bilo je statistički značajno, ali bez značajne razlike između skupina ($P=0,238$). Istraživanje je ipak potvrdilo izvedivost i učinkovitost PaMNI sustava (170).

Usporedba prije-i-poslije Hsu i sur. pratila je 84 ispitanika s kroničnom križoboljom u razdoblju od 3 godine kako bi istražili povezanost različitih tipova lumbalne lordoze s ishodima PRF tretmana. Analiza je pokazala da bez obzira na tip lordoze ispitanici imaju statistički značajno smanjenje boli i nakon 3 godine (171). I druga je uključena usporedba prije-i-poslije pratila ispitanike u razdoblju od 3 godine. U istraživanje je bilo uključeno 78 ispitanika s križoboljom koja je praćena s boli u donjim udovima te 49 ispitanika koji su imali samo križobolju. Postotak ispitanika koji su imali smanjenje boli od barem 50% na VAS ljestvici nakon godinu dana bio je sličan u obje skupine s 20/45 ispitanika (44,44%) u skupini bez boli u udovima i 34/74 (49,95%) u skupini koja je uz bol u leđima imala i bol u udovima (45,95%) (172)

Niti u jednom istraživanju iz ove skupine nisu zabilježene ozbiljne nuspojave. U dva su istraživanja zabilježene manje komplikacije: blaga nelagoda tijekom postupka (168) i istjecanje cerebrospinalne tekućine (171). Dva istraživanja iz ove skupine nisu prikazala podatke o bilo kakvim ishodima u pogledu sigurnosti (169,170), ali u jednom je navedeno opće upozorenje o izloženosti dozi zračenja (170).

U ovoj su skupini sva istraživanja imala pozitivne izjave u pogledu učinkovitosti liječenja. Četiri istraživanja imala su pozitivne uvjerljive izjave (168,170–172), dok je jedno istraživanje imalo pozitivnu neuvjerljivu izjavu (169). Samo je jedno istraživanje imalo pozitivnu zaključnu izjavu o sigurnosti (172), jedno istraživanje u sažetku je navelo samo određene nuspojave koje su se dogodile (171), dok druga nisu imala zaključke o sigurnosti (Tablica 11, Prilog 16).

4.4.3. Postoperativna bol

U ovu skupinu su uključena dva kohortna istraživanja u kojima je istraživana bol nakon operacije različite etiologije te jedna usporedba prije-i-poslije (173–175). U prospektivno kohortno istraživanje Albayrak i sur. uključene su dvije skupine ispitanika s boli nakon kirurškog zahvata zamjene zgloba koljena. Jedna skupina primila je PRF tretman kao dodatak TENS-u i vježbanju (N=22) dok je druga skupina primila terapiju TENS-om i vježbanje, bez PRF tretmana (N=17). Na zadnjem kontrolnom pregledu postignuto je smanjenje boli od najmanje 50% (mjereno VAS ljestvicom) tijekom pokretanja u 15 ispitanika iz skupine koja je primila PRF kao dodatak TENS-u i vježbanju u usporedbi s 4 ispitanika iz skupine koja nije primila PRF ($P=0,0006$). Nije zabilježena statistički značajna razlika između skupina za bol

tijekom mirovanja i noću ($P>0,05$) (173). U retrospektivnom kohortnom istraživanju Cohen i sur. PRF tretman spinalnog ganglija ($N=13$) je uspoređivan s PRF stimulacijom interkostalnog živca ($N=15$) i farmakoterapijom ($N=21$) u pacijenata s torakalnom boli nakon kirurškog zahvata. Šest tjedana nakon intervencije nije bilo statistički značajne razlike između skupina ($P=0,12$) dok je nakon 3 mjeseca smanjenje boli $\geq 50\%$ postignuto u 53,8% ispitanika iz skupine PRF stimulacije spinalnog ganglija u usporedbi s 19,9% u skupini farmakoterapije i 6,7% u skupini PRF stimulacije interkostalnog živca ($P=0,02$) (174). Za interkostobrahijalnu bol nakon mastektomije pronađena je jedna usporedba prije-i-poslije u koju je bilo uključeno 100 žena. Ispitanice su primile PRF tretman i steroidne injekcije nakon dijagnoze kronične boli zbog mastektomije i neuspjeha liječenja nakon upotrebe lijekova. PRF stimulacija i steroidne injekcije primijenjene su jednom tjedno tijekom tri uzastopna tjedna. Najbolji rezultati u smanjenju boli zabilježeni su mjesec dana nakon posljednjeg tretmana, dok je nakon 6 mjeseci razina boli bila nešto povećana u usporedbi s razinom boli nakon mjesec dana ($P=0,0057$) (175).

Jedan ispitanik iz istraživanja Cohen i sur. imao je ozbiljnu nuspojavu koja se nije mogla povezati s postupkom ili liječenjem. Tijekom rutinskog pregleda nakon PRF-a pronađen je mali pneumotoraks, pacijent je nadziran te je nastavljeno konvencionalno liječenje (174). Bol na mjestu zahvata prijavljena je kao blaga komplikacija u jednom istraživanju (175) dok u jednom istraživanju nisu primijećene komplikacije (173).

Dva istraživanja iz ove skupine imala su pozitivne zaključne izjave o učinkovitosti u sažetcima rada bez zaključka o sigurnosti (173,174). Fam i sur. imali su pozitivne neuvjerljive izjave kao zaključke o učinkovitosti i sigurnosti (175) (Tablica 11, Prilog 16).

4.4.4. Bol povezana s herpes zosterom

Pronađeno je jedno retrospektivno kohortno istraživanje u koje su bila uključena 42 ispitanika koji su patili od boli povezane s herpes zosterom. U istraživanju su analizirane dvije skupine ispitanika od kojih je prva ($N=22$) primila kontinuirani epiduralni blok, a druga ($N=20$) PRF tretman. Obje skupine primile su intervencije nakon akutne faze herpes zostera, odnosno između 30 i 180 dana nakon što je herpes zoster dijagnosticiran. U odnosu na početne vrijednosti obje skupine su opisale statistički značajno smanjenje boli, mjereno NRS ljestvicom, nakon 1, 3 i 6 mjeseci. Smanjenje boli je bilo značajno veće u PRF skupini u odnosu na skupinu koja je primila kontinuirani epiduralni blok ($P=0,029$). Sa sigurnosnog

aspekta zabilježeni su samo bolovi povezani s postupkom. Istraživanje je u sažetku imalo pozitivnu zaključnu izjavu o učinkovitosti, dok zaključci o sigurnosti nisu navedeni (167) (Tablica 11, Prilog 16).

4.4.5. Cervikogena glavobolja

U ovu skupinu istraživanja uključena je jedna usporedba prije-i-poslije s 18 ispitanika (176) i jedan prikaz slučaja s 2 uključena pacijenta koji su patili od cervikogene glavobolje (177).

Usporedba prije-i-poslije uključila je 18 ispitanika od kojih je 14 imalo bol koja nije neuropatskog podrijetla. Ispitanici su prije PRF tretmana primili dijagnostičku blokadu s 0,5 ml 2% lidokaina. Ispitanici koji su imali smanjenje boli od barem 50% na Likertovoj ljestvici bili su naručeni na PRF tretman. Uspješan PRF tretman bio je definiran kao 6 ili 7 bodova na Likertovoj ljestvici. Prosječno vrijeme praćenja bilo je 19,4 mjeseca dok je najdulje vrijeme praćenja bilo 2,5 godina. Osam tjedana nakon tretmana 13/18 ispitanika je imalo smanjenje boli od 50% ili više, u 10/18 isto se nastavilo i nakon 3 i 11 mjeseci, dok je 6/18 ispitanika opisalo vrlo dobro smanjenje boli i duže od godinu dana nakon tretmana. Liječenje je bilo uspješno u 9 od ukupno 14 ispitanika koji su imali bol koja nije bila neuropatska (176). U prikazu slučaja Zhang i sur. opisana su 2 pacijenta koja su imala 100% smanjenje boli 6 mjeseci nakon tretmana (177). Nuspojave nisu zabilježene (Tablica 10).

U istraživanju van Zunderta i sur. navedene su pozitivne zaključne izjave o sigurnosti i učinkovitosti (176), dok su Zhang i sur. naveli pozitivnu neuvjerljivu izjavu o učinkovitosti, a zaključak o sigurnosti nije naveden u sažetku (177) (Tablica 11, Prilog 16).

4.4.6. Kompleksni regionalni bolni sindrom

U ovu skupinu uključena su samo 2 prikaza slučaja s ukupno 3 uključena pacijenta. U prvom prikazu slučaja Albayrak i sur. su prikazali rezultate PRF tretmana dviju žena s CRPS-om nakon moždanog udara. Obje su žene koristile različite terapije prije PRF-a, uključujući lijekove, fizikalnu terapiju, rehabilitacijski program i transkutanu električnu stimulaciju. Nakon PRF-a obje su imale trenutačno smanjenje svih simptoma koje je potrajalo 5 i 10 mjeseci nakon tretmana (173). Apiliogullari i sur. (2016) su prikazali slučaj 16 godišnje djevojke koja je imala CRPS kao posljedicu poliomijelitisa i koja nije odgovarala na terapiju nesteroidnim protuupalnim lijekovima. Nakon dva PRF tretmana na L5 i L4 spinalnim ganglijima imala je

trenutno smanjenje boli VAS vrijednosti na 10 u usporedbi sa 100 prije tretmana. Učinak je potrajao do posljednjeg pregleda koji je bio nakon 6 mjeseci (179). Nuspojave nisu zabilježene (Tablica 11). Oba prikaza slučaja imala su pozitivne neuvjerljive izjave o učinkovitosti, dok izjave u sigurnosti nisu bile navedene u sažetku (Tablica 11, Prilog 16).

4.4.7. Neizlječiva metastatska bol

Serijski slučajevi Arai i sur. obuhvatila je 15 sudionika s vertebralnom metastatskom boli koji su nakon tretmana imali smanjenje od barem 50% u odnosu na početne vrijednosti. Ocjena boli na NRS-u, bila je značajno niža 3 tjedna nakon tretmana PRF-om u mirovanju, ali i tijekom kretanja ($P < 0,0001$). Sa sigurnosnog aspekta nije bilo ozbiljnih nuspojava ili drugih komplikacija. U sažetku rada navedena je pozitivna zaključna izjava o učinkovitosti, dok zaključak o sigurnosti nije naveden (180) (Tablica 11, Prilog 116).

4.4.8. Kronična skrotalna i preponska bol

Hofmeester i sur. autori su prikaza slučaja u kojem je PRF korišten prvi put za liječenje bolova u skrotumu i preponama nakon orhidopeksije kod 13-godišnjaka. PRF je izveden na tri razine (T12-L2) nakon što ostali oblici liječenja nisu bili učinkoviti. PRF spinalnog ganglija doveo je do trenutnog i trajnog ublažavanja boli za više od 70%. Nisu prikazani podaci o sigurnosti i nuspojavama tretmana. U sažetku istraživanja navedena je pozitivna zaključna izjava o učinkovitosti, dok zaključak o sigurnosti nije naveden (181) (Tablica 11, Prilog 16).

4.4.9. Zračeca okcipitalna bol kod reumatoidnog artritisa

Lee i sur. koristili su PRF na C2 spinalnom gangliju za liječenje okcipitalne glavobolje kod 74-godišnje žene s reumatoidnim artritisom. Nakon tretmana pacijentica se nije žalila na okcipitalnu radikulopatiju tijekom 6 mjeseci. Također, intenzitet boli u stražnjem dijelu vrata smanjen je na ocjenu 3 s početnih 6/10 mjereno VAS-om. Podatci o sigurnosti nisu navedeni. Ovaj prikaz slučaja imao je pozitivne zaključne tvrdnje o učinkovitosti, dok zaključak o sigurnosti nije naveden (182) (Tablica 11 i Prilog 16).

4.4.10. Kronična migrena

U radu Li i sur. prikazan je slučaj 34-godišnje žene koja je patila od kronične migrene s okcipitalnom boli. Podvrgnuta je liječenju PRF-om nakon neuspjeha drugih oblika liječenja. Pacijentica je imala smanjenje boli bez simptoma godinu dana nakon tretmana. U sažetku rada nisu navedeni zaključci o sigurnosti, dok je zaključak o učinkovitosti bio pozitivan i neuvjerljiv (183) (Tablica 11, Prilog 16).

Tablica 11. Karakteristike uključenih istraživanja o učinku PRF stimulacije na liječenje boli koja nije neuropatskog porijekla u ljudi

Autor i godina / Ustroj istraživanja (Cochraneov priručnik / autori istraživanja)	Intervencija prije PRF tretmana	Broj sudionika (za svako bolno stanje)	Vrijeme praćenja	Mjere ishoda	Rezultat: učinkovitost na smanjenje boli	Zaključak o učinkovitosti	Rezultat: ozbiljne nuspojave	Rezultat: drugi podaci o sigurnosti	Zaključak o sigurnosti
Križobolja									
Holanda 2016 (168) RCT / pilot istraživanje	Nije bilo drugih intervencija	PRF skupina n=11; skupina injekcija lidokaina N=7; tretman zračenja laserom N=10	5 minuta i 1 mjesec	1. Intenzitet lumbalne boli (VAS) prikazan kao postotak relativne razlike 2. Smanjenje LPB prema PRS	PRF skupina: Relativna razlika u VAS bodovima nakon 5 minuta: 62,5% Relativna razlika u VAS bodovima nakon 1 mjeseca: 20% Skupina injekcija lidokaina: Relativna razlika u VAS bodovima nakon 5 minuta: 100% Relativna razlika u VAS bodovima nakon 1 mjeseca: 62,5% Skupina tretirana laserom: Relativna razlika u VAS bodovima nakon 5 minuta: 100% Relativna razlika u VAS bodovima nakon 1 mjeseca: 55%	Pozitivan uvjerljiv	Nije bilo ozbiljnih nuspojava	Dio pacijenata osjetio je blagu nelagodu tijekom postupka	Nije navedeno
Lee 2018 (169) RCT / randomizirano prospektivno i komparativno istraživanje	Skupina koja je uz PRF primila dijagnostičku blokadu dobila je 1 ml 2% bupivakaina i	Skupina dijagnostička blokada + PRF N=30; PRF skupina N=30	2 tjedna, 1, 3 i 6 mjeseci	1. Intenzitet boli (NRS) 2. Funkcionalne poteškoće (ODI)	Skupina dijagnostičke blokade + PRF: Početni NRS: 8 (raspon 5 – 9); NRS nakon 2 tjedna: 2 (raspon 1 – 7); NRS nakon 1 mjeseca: 2 (raspon 1 – 8);	Pozitivan neuvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno	Nije navedeno

	1 ml 2% triamkinolona.					NRS nakon 3 mjeseca: 3 (raspon 1 – 8); NRS nakon 6 mjeseci: 4 (raspon 1 – 8). Skupina koja je primila samo PRF: Početni NRS: 7,5 (raspon 3 – 10); NRS nakon 2 tjedna: 2 (raspon 1 – 9); NRS nakon 1 mjeseca: 2 (raspon 1 – 9); NRS nakon 3 mjeseca: 3 (raspon 1 – 9); NRS nakon 6 mjeseci: 4 (raspon 1 – 9). Usporedba P vrijednosti između skupina: NRS nakon 2 tj: P=0,302 NRS nakon 1 mj: P=0,690 NRS nakon 3 mj: P=0,957 NRS nakon 6 mj: P=0,673	Pozitivan uvjerljiv				
Yang 2010 (170) RCS / <i>in vivo</i> kliničko istraživanje	Nije bilo druge intervencije	PaMNI sustav N=16; Konvencionalna fluoroskopija N=13	1 mjesec	1. Intenzitet boli (VAS)	PaMNI skupina: Početni VAS: 5,8 (2,3); VAS nakon 1 mj: 4,1 (2,1). P=0,005. Fluoroscopska skupina: Početni VAS: 6,5 (2,2); VAS nakon 1 mj: 5,3 (2,8). P=0,067. Nije bilo statistički značajne razlike između skupina nakon 1 mjeseca (P=0,238).	Nije navedeno	Nije navedeno	Nije navedeno	Nije navedeno	Nije navedeno	Nije navedeno
Hsu 2017 (171) BA / retrospektivno istraživanje	Nije bilo druge intervencije	84	1 tjedan nakon tretmana i 3, 6, 9, 12 mjeseci te još jednom	1. Intenzitet boli (VAS) 2. Funkcionalne poteškoće (ODI)	Analiza VAS vrijednosti pokazala je značajno smanjenje križobolje 3 godine nakon tretmana za sve pacijente za sva 4 tipa lumbalne lordoze.	Pozitivan uvjerljiv	Nije bilo ozbiljnih nuspojava	Otjecanje cerebrospinalne tekućine kod dvaju pacijenata tijekom usmjeravanja	Navedene specifične nuspojave, bez ukupnog zaključka		

Tsou 2010 (172) BA / nije navedeno	Nije bilo druge intervencije	Skupina A (kronična LBP bez boli u donjim udovima) N=49; Skupina B (kronična LBP s boli u donjim udovima) N=78	godišnje u ukupnom trajanju od 3 godine	1. Intenzitet boli (VAS) 2. Nuspojave	Skupina A, L2 postupak: ≥50% VAS poboljšanje: nakon 1 tj: 25/49 (51,02%); nakon 3 mj: 27/49 (55,1%); nakon 1 g 20/45 (44,44%). Skupina B, L2 postupak: ≥50% VAS poboljšanje: nakon 1 tj: 34/78 (43,59%); nakon 3 mj: 37/78 (47,44%); nakon 1 g: 34/74 (45,95%).	Pozitivan uvjerljiv	Nije bilo ozbiljnih nuspojava	Nije bilo drugih nuspojava	igle prema spinalnom gangliju. Nakon postavljanja igle otjecanje je odmah prestalo.	Pozitivan uvjerljiv
Bol nakon kirurškog zahvata										
Albayrak 2017 (173) PCS / retrospektivno istraživanje prospektivno prikupljenih podataka	U PRF skupini ispitanici su primili prognostičku dijagnostičku blokadu prije uključenja u istraživanje	PRF skupina (TENS + vježba + PRF) N=22; TENS skupina (TENS + vježba) N=17	15 dana i 1 mjesec nakon tretmana te kod zadnjeg kontrolnog pregleda. Srednje vrijeme praćenja bilo je 253,8 ± 109 dana; za TENS skupinu: 217 ± 114 dana, a za PRF skupinu: 282,2 ± 97 dana	1. Intenzitet boli (VAS) 2. Stupanj smanjenja neuropatske boli (DN4) 3. Promjena u pokretljivosti koljena (ROM) 4. Funkcionalni status (WOMAC) 5. Zadovoljstvo pacijenta Uspjeh je definiran kao smanjenje od barem 50% na VAS ljestvici	PRF skupina u aktivnosti: početni VAS: 6,6 (±1,5); VAS nakon 15 d: 3 (±1,4); VAS nakon 1 mj: 3,9 (±2); VAS na zadnjoj kontroli: 3,5 (±2,4). PRF skupina u mirovanju: početni VAS: 4,3 (±1,7); VAS nakon 15 d: 1,8 (±0,9); VAS nakon 1 mj: 2,6 (±1,5); VAS na zadnjoj kontroli: 2 (±1,6). PRF skupina noću: početni VAS: 3,8 (±2,2); VAS nakon 15 d: 1,5 (±1,1); VAS nakon 1 mj: 2,1 (±1,4); VAS na zadnjoj kontroli: 1,7 (±1,4). TENS skupina u aktivnosti: početni VAS: 5,9 (±1,9); VAS nakon 15 d: 3,8 (±2,2); VAS nakon 1 mj: 4,3 (±2,2);	Pozitivan uvjerljiv	Nije bilo ozbiljnih nuspojava	Nije bilo drugih nuspojava	Nije prema spinalnom gangliju. Nakon postavljanja igle otjecanje je odmah prestalo.	Nije navedeno

Cohen 2006 (174) RCS / retrospektivna analiza podataka	Nije bilo druge intervencije	PRF DRG skupina N=13; PRF ICN skupina N=15; MM skupina N=21	6 tjedana, 3 mjeseca	tijekom aktivnosti, mirovanja i noću	VAS na zadnjoj kontroli: 4,4 ($\pm 2,1$). TENS skupina u mirovanju: početni VAS: 5 ($\pm 2,4$); VAS nakon 15 d: 2,6 ($\pm 2,4$); VAS nakon 1 mj: 3,4 ($\pm 2,5$); VAS na zadnjoj kontroli: 2,8 ($\pm 2,1$). TENS skupina noću: početni VAS: 4,3 ($\pm 2,6$); VAS nakon 15 d: 2,1 ($\pm 2,7$); VAS nakon 1 mj: 2,7 ($\pm 2,6$); VAS na zadnjoj kontroli: 2,6 (± 1). Značajne razlike u smanjenju VAS vrijednosti od barem 50% tijekom aktivnosti između dvije skupine nakon zadnjeg kontrolnog pregleda ($P=0,006$). Razlika u VAS vrijednostima nije bila značajna tijekom mirovanja i noću ($P>0,05$).	Pozitivan uvjerljiv	Mali pneumotoraks kod jednog pacijenta utvrđen je pregledom pluća nakon PRF-a. Pacijent nije bio simptomatski te je nakon toga liječen konzervativno uz praćenje.	Nije bilo drugih komplikacija	Nije navedeno
--	------------------------------------	--	-------------------------	---	---	------------------------	---	-------------------------------------	------------------

Fam 2018 (175) BA / intervencijsko istraživanje sa samo jednom skupinom ispitanika	Injekcije steroida s 1 ml bupivakaina 0,25% i 1 ml deksametazon a 4 mg u ukupnom volumenu od 2 ml odmah nakon PRF postupka.	N=100	1 tjedan, 1, 3 i 6 mjeseci	1. Intenzitet boli (VAS) 2. Kvaliteta život (QOLS) 3. Promjena u korištenju lijekova za bol 4. Nuspojave 5. Zadovoljstvo pacijenta	Početni VAS: 7,48 ± 1,46 (medijan: 8); VAS nakon 1 tj: 5,01 ± 2,61 (medijan: 5) (P=0,032344); VAS nakon 1 mj: 3,26 ± 2,37 (medijan: 3) (P<0,0001); VAS nakon 3 mj: 4,44 ± 2,8 (medijan: 4) (P=0,00139); VAS nakon 6 mj: 4,7 ± 2,88 (medijan: 4) (P=0,0057).	Pozitivan neuvjerljiv	Nije bilo ozbiljnih nuspojava	Bol na mjestu uboda, vrućica nepoznate etiologije u noći nakon intervencije, blago do srednje povišenje razine glukoze u dijelu ispitanika koji su imali dijabetes	Pozitivan neuvjerljiv
Bol povezana s herpesom zosteroim									
Kim 2017 (163) RCS / retrospektivno kohortno istraživanje	Nije bilo druge intervencije	PRF skupina N=20; kontinuirana epiduralna skupina (ropivakain) N=22	1, 3 i 6 mjeseci	1. Intenzitet boli (NRS) 2. Doze analgetika i antikonvulziva	PRF skupina: početni NRS: 6,30 ± 0,98 Kontinuirana epiduralna skupina: početni NRS: 6,73 ± 0,88 NRS vrijednosti bile su značajno niže u PRF skupini 1, 3 i 6 mjeseci nakon postupka (P=0,029) kada se usporedi s kontinuiranom epiduralnom skupinom.	Pozitivan uvjerljiv	Nije bilo ozbiljnih nuspojava	1 pacijent žalio se na bol na mjestu intervencije koja je nestala nakon nekoliko dana	Nije navedeno
Cervikogena glavobolja									
van Zundert 2003 (176) BA / klinička revizija (eng. <i>clinical audit</i>)	Dijagnostička blokada prije uključenja u istraživanje. Ispitanici sa smanjenjem boli >50% primili su PRF.	N=14	2 i 6 mjeseci nakon što je uključen zadnji pacijent. Srednje vrijeme praćenja bilo je 19,4 mjeseci	1. Zadovoljavaj uće smanjenje boli (GPE): definiran sa 6 ili 7 bodova na Likertovoj ljestvici od 7 bodova i smanjenje boli od barem 50%	Podatci o smanjenju boli (GPE): 9/14 pacijenata (64%) imalo je uspješno smanjenje boli (6 ili 7 bodova na Likertovoj ljestvici od 7 bodova).	Pozitivan uvjerljiv	Nije bilo ozbiljnih nuspojava	Nije bilo drugih komplikacija	Pozitivan uvjerljiv

Arai 2015 (180) CS / CR	Nije bilo druge intervencije	N=15	0, 1, 7, 21, 28, 35 i 42 dana	1. Intenzitet boli (NRS) u mirovanju i prilikom kretanja	NRS u mirovanju: početni NRS: 1 do 4 (medijan 3); NRS nakon 1 d: medijan 2; NRS nakon 7 d: medijan 1; NRS nakon 21 d: medijan 1. Značajno smanjenje nakon 3 tjedna (P<0,0001). NRS tijekom kretanja: početni NRS: 5 - 10 (medijan 8); NRS nakon 1 d: medijan 4; NRS nakon 7 d: medijan 4; NRS nakon 21 d: medijan 3. Značajno smanjenje nakon 3 tjedna (P<0,0001).	Pozitivan uvjerljiv	Nije bilo ozbiljnih nuspojava	Nije bilo komplikacija	Nije navedeno
Kronična skrotalna i preponska bol									
Hofmeister 2013 (181) CR / CR	Dijagnostička blokada s 1 ml levobupikaina 0,25%	N=1	12 mjeseci	1. Intenzitet boli (VAS)	Početni VAS: 7-8; VAS odmah nakon intervencije: 4; VAS nakon 12 mj: 0-1.	Pozitivan uvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno	Nije navedeno
Okcipitalna zračica bol kod reumatoidnog artritisa									
Lee 2015 (182) CR / CR	Dijagnostička blokada s 0,3 ml 0,75% levobupikaina i 1 mg triamkinolona	N=1	6 mjeseci	1. Intenzitet boli (VAS)	Početni VAS: 10; VAS nakon 6 mj: 0.	Pozitivan uvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno	Nije navedeno
Kronična migrena									
Li 2018 (183) CR / CR	Dijagnostička blokada s 1 ml 2% lidokaina	n=1	1 godina	1. Intenzitet boli (VAS)	Početni VAS: 8; VAS nakon 1 g: potpuni prestanak boli.	Pozitivan neuvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno	Nije navedeno

Kratice: BA = usporedba prije-i-poslije (eng. *before and after*); CR = prikaz slučaja (eng. *case report*); CS = serija slučajeva (eng. *case series*); DRG = spinalni ganglij (eng. *dorsal root ganglion*); GPE = ukupni opaženi učinak (eng. *global perceived effect*); ICN = interkostalni živac (eng. *intercostal nerves*); LBP = kronična križobolja (eng. *chronic low back pain*); MM = medicinsko liječenje (eng. *medical management*); NRS = numerička ljestvica boli (eng. *numerical rating scale*); ODI = Oswestryjev indeks invaliditeta (eng. *Oswestry disability index*); PaMNI system = navigacijska intervencija na pacijentu (eng. *patient-mount navigated intervention*); PRF = pulsna radiofrekvencija (eng. *pulsed radiofrequency*); QOLS = ljestvica kvalitete života (eng. *quality of life scale*); RCS = retrospektivno kohortno istraživanje (eng. *retrospective cohort study*); ROM = opseg kretanja (eng. *range of motion*); TENS = transkutana električna stimulacija živaca (eng. *transcutaneous electrical nerve stimulation*); SAEs = ozbiljne nuspojave (eng. *serious adverse events*); VAS = vizualno-analogni ljestvica (eng. *visual analogue scale*); WOMAC = funkcionalni status prema indeksu za osteoartritis Sveučilišta Western Ontario i McMaster (eng. *functional status by Western Ontario and McMaster universities osteoarthritis index*).

Tablica 12. Parametri PRF stimulacije za liječenje boli koja nije neuropatskog porijekla u ljudi

Autor i godina	Usporedna intervencija	Protokol	Uređaj	Položaj elektroda
Križobolja				
Holanda 2016 (168)	PRF i injekcije lidokaina vs. zračenje laserom	Trajanje pulsa: 20 ms s pauzom od 480 ms; Frekvencija: 50 Hz; Amplituda: 45 V; Trajanje: 5 minuta (s pauzom od 300 ms); Temperatura: 42 °C	150 mm RF proba s 5 mm aktivnim vrhom (tvrka nije navedena); COSMAN G4 generator pulsa (Cosman Medical, Burlington, MA, SAD).	L2
Lee 2018 (169)	Dijagnostička blokada + PRF	Amplituda: 100 V; Trajanje: 240 s; Temperatura: 40 – 42 °C	20 G kanula i Cosman RF generator s 4 elektrode (G4) (Cosman Medical, Burlington, MA, SAD).	L2 - L5 i S1
Yang 2010 (170)	2 implantacijske tehnike	Parametri stimulacije nisu navedeni	Kanula 22 G, SMK-C10 (Radionics Inc., Burlington, MA, SAD). RF generator nije naveden.	L4
Hsu 2017 (171)	Bez usporedne intervencije	Frekvencija: 2 Hz; Amplituda: 45 V; Trajanje: 120 s; Temperatura: 42 °C	10-cm kanula kalibra 22 G s odrezanim vrhom i elektrodom s 1 mm aktivnim vrhom (tvrka nije navedena); RF generator (Baylis Medical Company, Montreal, Kanada).	L2
Tsou 2010 (172)	Bez usporedne intervencije	Frekvencija: 2 Hz; Amplituda: 45 V; Trajanje: 120 s; Temperatura: 42 °C	10-cm kanula kalibra 22 G sa zakrivljenim vrhom i elektroda s 1 mm aktivnim vrhom (tvrka nije navedena); RF generator (Baylis Medical Co., Montreal, Kanada).	L2-L5 i S1
Bol nakon kirurškog zahvata				
Albayrak 2017 (173)	TENS + vježba vs. TENS + vježba + PRF	Trajanje pulsa: 20 ms aktivnog i 480 ms pauze; Frekvencija: 2 Hz; Amplituda: 45 V; Trajanje: 120 s; Temperatura: 42 °C	Kanula kalibra 22 G (OWL RF kanula duljina 100 mm) s elektrodom duljine aktivnog vrha od 5 mm (Diros Technology Inc., Kanada); NeuroTherm 1100 RF generator (NeuroTherm, Wilmington, MA, SAD).	L4
Cohen 2006 (174)	Stimulacija interkostalnog živca i korištenje lijekova	Trajanje pulsa: 20 ms u ciklusima od 1 s; Frekvencija: 2 Hz; Amplituda: 45 V; Trajanje: 120 s; Temperatura: 42 °C. Postupak je ponovljen 4 puta ukupnog trajanja 8 minuta.	10 cm elektroda s aktivnim vrhom od 5 mm (PMC22-100-5, Baylis Medical, Montreal, Quebec, Kanada); PMG-115-TD, V2.0A RF generator (Baylis Medical Company, Montreal, Kanada).	Nisu navedeni detalji i točan položaj stimuliranog DRG-a
Fam 2018 (175)	Bez usporedne intervencije	Trajanje: 120 s; Temperatura: 42 °C	Zakrivljena 10 cm kanula kalibra 22-s 10 mm aktivnim vrhom (Baylis Medical Company,	T2 i T3

		Napravljena su 2 ciklusa	Montreal, Kanada). RF generator nije naveden.	
Bol povezana s herpesom zostero				
Kim 2017 (163)	Kontinuirana epiduralna blokada (ropivakain)	Trajanje pulsa: 20 ms; Frekvencija: 2 Hz; Amplituda: 45 V; Trajanje: 360 s; Temperatura: 42 °C	Elektroda kalibra 22 duljine 10 cm s 10 mm aktivnim vrhom (Radionics Inc., Burlington, MA, SAD); RF generator nije naveden.	Cervikalni, torakalni i lumbosakralni DRG (nije precizirano)
Cervikogena glavobolja				
van Zundert 2003 (176)	Bez usporodne intervencije	Trajanje pulsa: 20 ms; Amplituda: 45 V; Trajanje: 120 s (20 ms struje i 480 ms pauze); Temperatura: 42 °C	54 mm SMK Pole igla kalibra 22 s 4 mm aktivnim vrhom (Cotop International BV, Amsterdam, Nizozemska); RFG 3C Plus RF generator (Radionics Inc. Burlington, MA, SAD).	Cervikalni DRG
Zhang 2011 (177)	Bez usporodne intervencije	Trajanje: 360 s; Temperatura: 42 °C	Informacija nije navedena.	C2
Kompleksni regionalni bolni sindrom				
Albayrak 2016 (178)	Bez usporodne intervencije	Trajanje pulsa: 20 ms struje i 480 ms pauze; Frekvencija: 2 Hz; Amplituda: 40 V; Trajanje: 120 s; Temperatura: 42 °C	Kanula kalibra 22 i duljine 54 mm (OWL RF kanula) s elektrodom duljine aktivnog vrha 4 mm (Diros Technology Inc., Kanada); NeuroTherm 1100 RF generator (NeuroTherm, Wilmington, MA, SAD).	C5 i C6
Apiliogullari 2015 (179)	Bez usporodne intervencije	Trajanje pulsa: 20 ms struje i 480 ms pauze; Frekvencija: 2 Hz; Amplituda: 45 V; Trajanje: 120 s; Temperatura: 42 °C	Kanula kalibra 22 i duljine 54 mm (OWL RF kanula) s elektrodom duljine aktivnog vrha 4 mm (Diros Technology Inc., Kanada); NeuroTherm 1100 RF generator (NeuroTherm, Wilmington, MA, SAD)..	L4 i L5
Nelječiva vertebralna metastatska bol				
Arai 2015 (180)	Bez usporodne intervencije	Trajanje pulsa: 20 ms struje i 480 ms pauze; Frekvencija: 2 Hz; Amplituda: 40 V; Trajanje: 120 s; Temperatura: 42 °C	Aktivni vrh duljine 5 mm. igla za navođenje (Hakko Co. Ltd., Tokyo, Japan); RF generator JK-3 NeuroTherm (Morgan Automation Ltd., Liss, UK).	Na svakom metastazom zahvaćenom DRG-u; L1-5 i Th 7, 9-12
Skrotalna i preponska bol				
Hofmeester 2013 (181)	Bez usporodne intervencije	Trajanje pulsa: 8 ms; Frekvencija: 2 Hz; Amplituda: 45 V; Trajanje: 480 s; Temperatura: 42 °C	Informacija nije navedena.	T12, L1 i L2
Okcipitalna zračeća bol u reumatoidnom artritisu				
Lee 2015 (182)	Bez usporodne intervencije	Trajanje: 120 s, napravljena tri ciklusa; Temperatura: 42 °C	Izolirana igla kalibra 22 (tvrka nije navedena); RF generator nije naveden.	C2

Tablica 13. Kriteriji uključivanja i početne vrijednosti sudionika uključenih u istraživanja o učinku PRF stimulacije spinalnog ganglija na liječenje bolnih stanja koja nisu neuropatskog porijekla u ljudi

ID	Kriteriji uključivanja / Prethodno liječenje	Kriteriji isključenja	Početne vrijednosti
Križobolja Holanda 2016 (168)	- križobolja tijekom >3 mjeseca	- karcinom u lumbalnoj regiji - poremećaj koagulacije - infekcija - neurološki deficit	PRF skupina: - 2 muškarca, 9 žena - raspon dobi: 42 – 86 godina - trajanje boli: 3 – 144 mjeseci Skupina injekcija lidokaina: - 3 muškarca, 4 žene - raspon dobi: 33 – 82 godina - trajanje boli: 3 – 48 mjeseci Skupina tretmana laserom: - 3 muškarca, 7 žena - raspon dobi: 35 – 84 godina - trajanje boli: 14 – 120 mjeseci
Lee 2018 (169)	- dob 20 godina ili starija - pretežno aksijalni bolovi u križima > 3 mjeseca - terapija lijekovima > 3 mjeseca bez učinka - fizikalna rehabilitacija > 3 mjeseca bez učinka	- utvrđena etiologija bolova u križima (tj. spondilolisteza II ili III stupnja) - pozitivan odgovor na prethodne intervencije kao što su epiduralni steroidi ili blokade sakroiliakalnog zgloba - prethodna fuzija lumbalne kralježnice - neliječena koagulopatija - postojanje drugog medicinskog (npr. nestabilna angina ili degenerativni osteoartritis koljena) ili psihijatrijska stanja - dodatni izvor lumbalne boli (tj. mišićna / fascijalna bol ili bol organa unutar trbušne šupljine) koja bi mogla „omesti“ dijagnozu križobolje	TFESI DRG blokada + PRF skupina: - medijan dobi: 74, raspon 53-90 godina - medijan trajanja simptoma: 26 mjeseci, raspon: 3-58 mjeseci PRF skupina: - medijan dobi: 75, raspon 33-93 godina - medijan trajanja simptoma: 25, raspon: 3-125 mjeseci
Yang 2010 (170)	- kronična križobolja sa žarišnim neurološkim simptomima > 3 mjeseca	- poremećaji povezani s kralježnicom - koagulopatija - popratne medicinske ili psihijatrijske bolesti	PaMNI skupina: - 5 muškaraca, 11 žena - srednja dob: 55,5 ± 13,9 godina Fluorskopska skupina: - 2 muškaraca, 11 žena - srednja dob: 57,2 ± 14,7 godina
Hsu 2017 (171)	- dob 20 godina ili starija - križobolja tijekom > 6 mjeseci koja se pogoršava duljim sjedenjem ili stajanjem - trajanje simptoma i nakon najmanje 3 mjeseca konzervativnog liječenja	- sagitalna neravnoteža - spinalna listeza - infekcija - tumor - stenoza - hernija diska koja uzrokuje kompresiju korijena živca	- 29 muškaraca, 55 žena - srednja dob: 56,03 ± 9,04 godina

Tsou 2010 (172)	- kronična križobolja s ili bez bolova u donjim udovima > 6 mjeseci - konzervativno liječenje > 3 mjeseca bez koristi - uključeni su i sudionici sa simptomima oštećenja korijena živca zbog blagog ili umjerenog pomaknutog diska	Nije navedeno	LBP bez boli u donjim udovima: - 26 muškaraca, 23 žene - srednja dob: 62,94 ± 12,39 godina - tretirani DRG: L2: 49 LBP s boli u donjim udovima: - 33 muškaraca, 45 žena - srednja dob: 63,88 ± 14,00 godina - tretirani DRG: L2: 78, L3: 14, L4: 33, L5: 72, S1: 21
Bol nakon kirurškog zahvata			
Albayrak 2017 (173)	- VAS ocjena ≥ 3 tijekom aktivnosti - bol koja traje ≥ 2 mjeseca - bez poboljšanja simptoma uz fizikalnu terapiju i rehabilitacije - neučinkovitost farmakološke terapije, uključujući paracetamol 2 g / dan i najveću podnošljivu dozu nesteroidnih protuupalnih lijekova tijekom tjedan dana i pregabalina 300 mg / dan tijekom 2 tjedna	- bilo koje patološke značajke - moždani udar / bolest središnjeg živčanog sustava - ozbiljni psihijatrijski poremećaji - ishijadična bol - fibromialgija - mentalno oštećenje koje utječe na sposobnost razumijevanja testova / mjera	PRF + TENS + vježbanje: - 2 (9,1%) muškarca, 20 (90,9%) žena - srednja dob: 62,1 ± 4,9 godina TENS + vježbanje: - 2 muškarca (11,8%), 15 (88,2 %) žena - srednja dob: 65,8 ± 6,5 godina
Cohen 2006 (174)	- dob 18 godina ili starija - trajanje boli ≥ 3 mjeseca - VAS ocjena ≥ 5 - bol za koju se smatra da je neuropatskog podrijetla na temelju anamneze i fizikalnog pregleda	- prisutnost patologije koja bi mogla biti povezana s većinom trajnih simptoma (npr. ponavljajući tumor) - neliječena koagulopatija - nestabilno medicinsko ili psihijatrijsko stanje	PRF skupina: - 6 muškaraca, 7 žena - srednja dob: 45,8 ± 4,7 godina Stimulacija interkostalnog živca: - 7 muškaraca, 8 žena - srednja dob: 50,8 ± 4,0 godina Skupina liječena lijekovima: - 9 muškaraca, 12 žena - srednja dob: 48,6 ± 2,4 godina Nije navedeno
Fam 2018 (175)	- između 18 i 65 godina - neučinkovitost morfij sulfat (MST) i pregabalina	- tendencija krvarenja - lokalna infekcija na mjestu intervencije - psihološki poremećaji - poremećena anatomija (urođena, zbog traume i uzrokovana kirurškim zahvatom) - alergija na korištene lijekove (lokalni anestetici i kontrast) - nemogućnost udobnog ležanja tijekom intervencije zbog npr. kardiopulmonalnog distresa	
Bol povezana s herpesom zosterom			
Kim 2017 (163)	- sudionici koji su bili podvrgnuti postupku između 30 i 180 dana nakon pojave zostera	- trigeminalni živac zahvaćen zosterom - prestanak praćenja u roku od 6 mjeseci nakon zahvata	PRF skupina: - 11 muškaraca, 9 žena

		- sudionici koji nisu dobili odgovarajuće antivirusno liječenje tijekom akutne faze herpes zoster - slučajevi u kojima su oba postupka izvedena između 30 i 180 dana od pojave zoster	- srednja dob: 68,10 ± 7,99 godina - dani od početka zoster: 68,20 ± 40,53 Kontinuirana epiduralna blokada: - 6 muškaraca, 16 žena - srednja dob: 70,41 ± 10,25 godina - dani od početka zoster: 74,09 ± 44,50
Cervikogena glavobolja			
van Zundert 2003 (176)	- 18 godina ili više - kronična bol u cervikalnoj regiji tijekom > 6 mjeseci - neuspjela farmakoterapija, fizikalna terapija, TENS i / ili program rehabilitacije - privremeno ublažavanje boli od najmanje 50% na Likertovoj ljestvici od 7 stupnjeva nakon dijagnostičke segmentne blokade živca - sposobnost razumijevanja pruženih informacija - informirani pristanak	- sistemska bolest - tumor - klinički dokazivi neurološki deficit - znakovi radikularne kompresije	- 5 muškaraca, 13 žena - raspon dobi: 27 – 77 godina - trajanje boli prije liječenja: < 1 – 40 godina - tretirani DRG: C2: 4, C3: 2, C4: 2, C5: 4, C6: 3, C7: 3
Zhang 2011 (177)	- početna selektivna dijagnostika blokada okcipitalnog živca s 1,5% lidokaina - ublažavanje boli od 90% ili više u trajanju od najmanje 30 min nakon injekcije	Nije primjenjivo	Pacijent 1: - 40-godišnja žena - bol u trajanju od 5 godina Pacijent 2: - 66-godišnja žena - bol u trajanju od 1 godine
Kompleksni regionalni bolni sindrom			
Albayrak 2016 (178)	- bez poboljšanja kombiniranom primjenom medicinske terapije, fizikalne terapije i programa rehabilitacije	Nije primjenjivo	Pacijent 1: - 69-godišnja žena - bol u trajanju od 9 mjeseci Pacijent 2: - 48-godišnja žena
Apiliogullari 2015 (179)	Nije primjenjivo	Nije primjenjivo	16-godišnja djevojka
Nelječiva vertebralna metastatska bol			
Arai 2015 (180)	- potvrđene vertebralne metastaze scintigrafijom kostiju, računalnom tomografijom i magnetskom rezonancom - nedovoljno smanjenje boli korištenjem sistemski analgetika	- neurološki deficit - koagulopatija - značajna kardiovaskularna bolest	- 9 muškaraca, 6 žena - raspon dobi: 34 – 82 godina
Skrotalna i preponska bol			
Hofmeester 2013 (181)	- izvedena orhidopeksija - testna blokada odgovarajućeg DRG s 1 ml 0,25% levobupivakaina	Nije primjenjivo	- 13-godišnji dječak

Ocipitalna zračeca bol kod reumatoidnog artritisa			
Lee 2015 (182)	- blokada desne 3. okcipitalni i desni 4., 5. i 6. cervikalni grane s levobupivakainom (0,3 ml; 0,75%) i triamcinolonom (1 mg) ubrizgani na svaku razinu	Nije primjenjivo	- 74-godišnja žena - bol u trajanju između 2-3 godine
Kronična migrena			
Li 2018 (183)	- - neuspjeh farmakološke terapije i blokade zvjezdastog ganglija - dijagnostička blokada C2 s 1 ml 2% lidokaina sa 75 - 100% ublažavanja boli tijekom samo 4 dana	Nije primjenjivo	- 34-godišnja žena - 10 godina kronične migrene

Kratice: DRG = spinalni ganglij (eng. *dorsal root ganglion*); PaMNI system = navigacijska intervencija na pacijentu (eng. *patient-mount navigated intervention*); PRF = pulsna radiofrekvencija (eng. *pulsed radiofrequency*); RF = radiofrekvencija (eng. *radiofrequency*); TENS = transkutana električna stimulacija živaca (eng. *transcutaneous electrical nerve stimulation*); TFESI = transforaminalna epiduralna steroidna injekcija (eng. *transforaminal epidural steroid injection*); VAS = vizualno-analogni ljestvica (eng. *visual analogue scale*).

4.4.11. Parametri stimulacije

Križobolja je bolno stanje koje je imalo najrazličitije parametre stimulacije među uključenim istraživanjima, s nizom različitih vrijednosti za amplitudu (45 i 100 V), frekvenciju (2 i 50 Hz) i trajanje tretmana (120, 240 i 300 s). Trajanje pulsa zabilježena je samo u jednom istraživanju (168). U ostalim istraživanjima parametri su bili slični, većina je imala trajanje pulsa od 20 ms, amplitudu od 45 V, frekvenciju od 2 Hz i trajanje od 120 s. Temperatura na vrhu elektrode bila je konstantan parametar, jednak u svim istraživanjima, i iznosila je 42°C kako bi se izbjeglo oštećenje tkiva (Tablica 12).

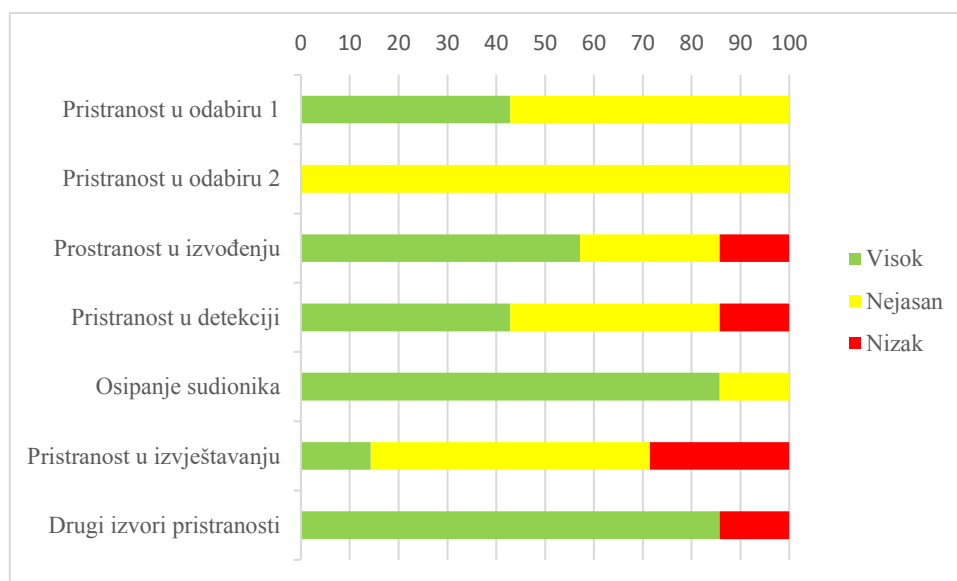
4.4.12. Kriteriji uključanja

Više od polovice uključenih istraživanja imalo je ustroj usporedbi prije-i-poslije, serije slučajeva ili prikaza slučaja gdje su sudionici bili uključeni i indicirani za PRF liječenje nakon neuspjeha drugih oblika liječenja i kao posljednja opcija liječenja. S druge strane, istraživanja veće metodološke kvalitete poput RCT-a i kohortnih istraživanja, imala su jasno definirane kriterije uključanja i isključenja te opisane osnovne karakteristike sudionika (Tablica 13).

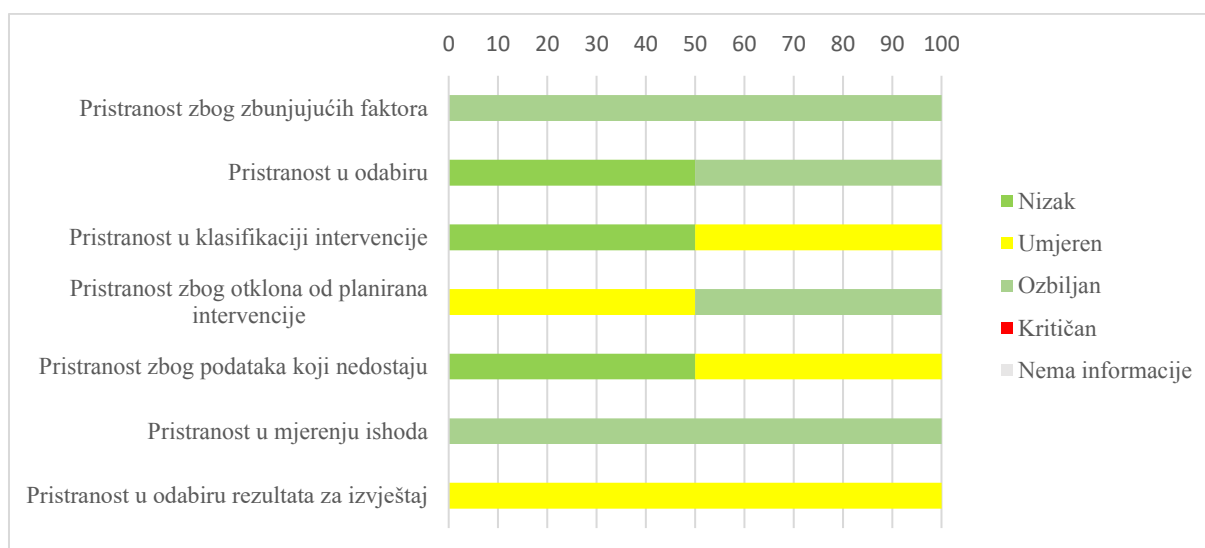
4.4.13. Rizik pristranosti

Analiza dvaju uključenih RCT-a korištenjem Cochraneovog RoB alata, pokazala je da većina domena ima nejasan RoB zbog nedovoljnih informacija o korištenoj metodologiji (Prilog 17, Slika 10). Četiri nerandomizirana istraživanja bila su prihvatljiva za analizu korištenjem ROBINS-I alata. Najčešća prosudba za analizirane domene (12 domena od 28 domena prosuđenih za ova četiri istraživanja) bila je ozbiljan rizik pristranosti. Deset domena ocijenjeno je s umjerenim rizikom, a samo šest domena s niskim rizikom pristranosti (Prilog 18, Slika 10).

A)



B)



Slika 10. A) Rizik pristranosti za uključena randomizirana kontrolirana istraživanja korištenjem Cochraneovog RoB alata. Procjena autora za svaku od domena prikazana je kao postotak. B) Rizik pristranosti za nerandomizirana istraživanja korištenjem ROBINS-I alata. Procjena autora za svaku od domena prikazana je kao postotak.

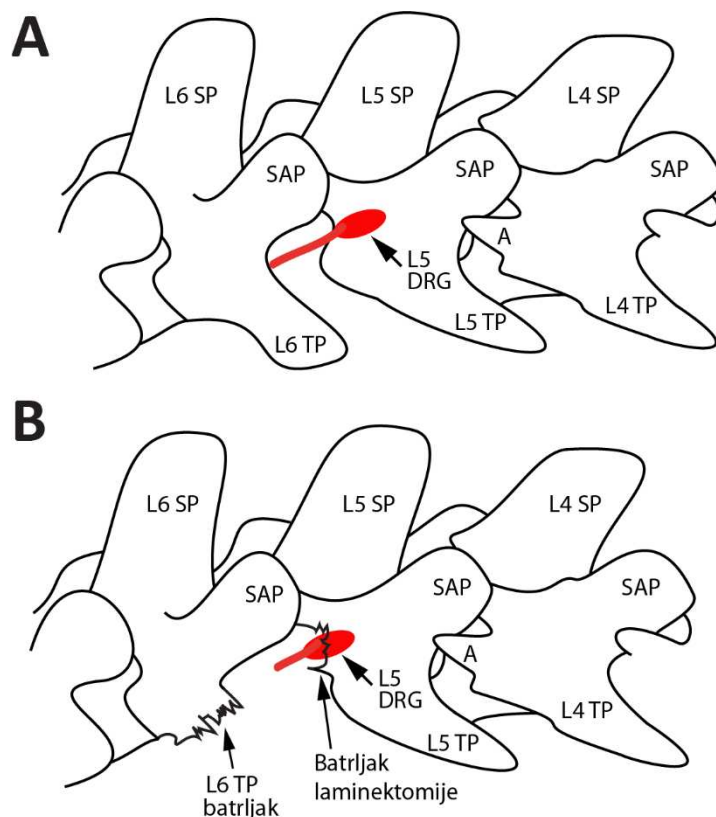
4.5. Rezultati eksperimentalnog istraživanja

4.5.1. Ugradnja stimulatora

Postupak ugradnje stimulatora započeo je uspavljivanjem štakora korištenjem 5 % izoflurana (Forane, Abbott laboratories Ltd., Queenborough, Velika Britanija) u kisiku, dok se u nastavku zahvata koristio 2% izofluran u kisiku. Za početak je napravljen rez na sagitalnoj liniji lumbosakralne regije te je pomoću škarića s tupim vrhom napravljen kožni džep za smještaj stimulatora. Desna paravertebralna regija je izložena na način da je napravljen rez kroz mišiće u razini L5 spinalnog ganglija s posebnom pozornošću, kako bi se oštetilo što manje okolnog mišićnog tkiva. Vezivno tkivo i preostali mišići uklonjeni su škarićama nakon čega su se jasno mogle vidjeti koštane strukture.

Radi optimalnog postavljanja elektroda uklonjen je L6 transversalni nastavak, a pomoću malih rongeur škarića uklonjeni su mali dijelovi lamine na desnoj kaudalnoj strani L5 spinalnog ganglija kako bi se izložio kaudalni dio L5 (Slika 12). Za ograničavanje krvarenja tijekom laminektomije i nakon uklanjanja ruba lamela korišten je Surgicel Fibrillar (Absorbable Hemostat-oxidized regenerated cellulose, Ethicon, SAD) koji je uklonjen odmah nakon prestanka krvarenja.

Nakon što je kaudalni dio ganglija izložen, elektroda je umetnuta u foramen. Obzirom da je vrh elektrode savitljiv i nedovoljne čvrstoće, umetanje elektrode napravljeno je vrlo oprezno kako bi se osiguralo što preciznije smještanje u području spinalnog ganglija. Elektroda je fiksirana na način da je pomoću kirurškog konca povezana na spinalni živac. Žice elektrode tunelirane su prema kranijalnom kožnom džepu gdje je stimulator ugrađen na ipsilateralnoj strani. Da bi se minimizirao rizik od infekcije prije implantacije, stimulatori su uronjeni u 70% etanol. Nakon završetka zahvata mišićno tkivo je povezano kirurškim koncem, a koža je spojena pomoću klamerice za kožu spojnicama od nehrđajućeg čelika. Stimulator je u štakorima bio implantiran tjedan dana.



Slika 11. Shematski crteži koji prikazuju položaj L5 spinalnog ganglija i kritičnu lateralnu orijentaciju na lumbosakralni kralješnički stup štakora potrebnu za precizno pozicioniranje stimulacijske elektrode. Prije uklanjanja ruba lamele, L5 spinalni ganglij prekriven je laminama i nije vidljiv (A). Nakon uklanjanja L6 transverznog procesa i minimalne laminektomije kaudalni dio L5 je vidljiv i spreman za postavljanje elektrode.

Kratice: DRG = spinalni ganglij, SP = trnasti nastavak, TP = transverzalni nastavak, SAP = gornji zglobni nastavak i A = anapofiza.

4.5.2. Određivanje parametara i protokol stimulacije

Postoperativno testiranje ponašanja povezanog s boli provedeno je tri puta: 1., 3. i 7. dan nakon postupka. Stimulacija je provedena tijekom 5 dana, od 3. do 7. dana postoperativno. Nakon 60 minuta aklimatizacije aktiviran je stimulator korištenjem protokola u trajanju od 20 minuta. Nakon završetka stimulacijske sesije napravljeni su testovi ponašanja nakon dodatnih 60 minuta aklimatizacije.

Za skupinu životinja kojima je implantiran aktivni stimulator, stimulacijske struje postavljene su na 80% motoričkog praga (eng. *motorical threshold*, MT), Korištena je jakost struje od 0,2 mA s trajanjem impulsa od 0,2 ms i frekvencijom od 20 Hz. Motorički prag je procijenjen u pilot istraživanju koje je prethodilo eksperimentu, koristeći protokol s postupnim povećanjem amplitude struje pri sljedećim postavkama stimulatora: frekvencija 20 Hz, trajanje impulsa 0,2

ms. Trzaji mišića bili su znak da je dosegnut motorički prag te je u tom trenu zapisana jakost struje. Kako bismo uravnotežili naboj i spriječili neto protok iona između elektroda, koji može izazvati toksičnu reakciju u tkivu, koristili smo bipolarne impulse. Kako bi se uravnotežio naboj i spriječio neto protok iona između elektroda, što može izazvati toksičnu reakciju u tkivu, korišteni su bipolarni impulsi. Neto protok struje izračunat je s bipolarnim impulsima u kojima pozitivni i negativni impuls imaju jednaku površinu ispod impulsa.

4.5.3. *Držanje i hod*

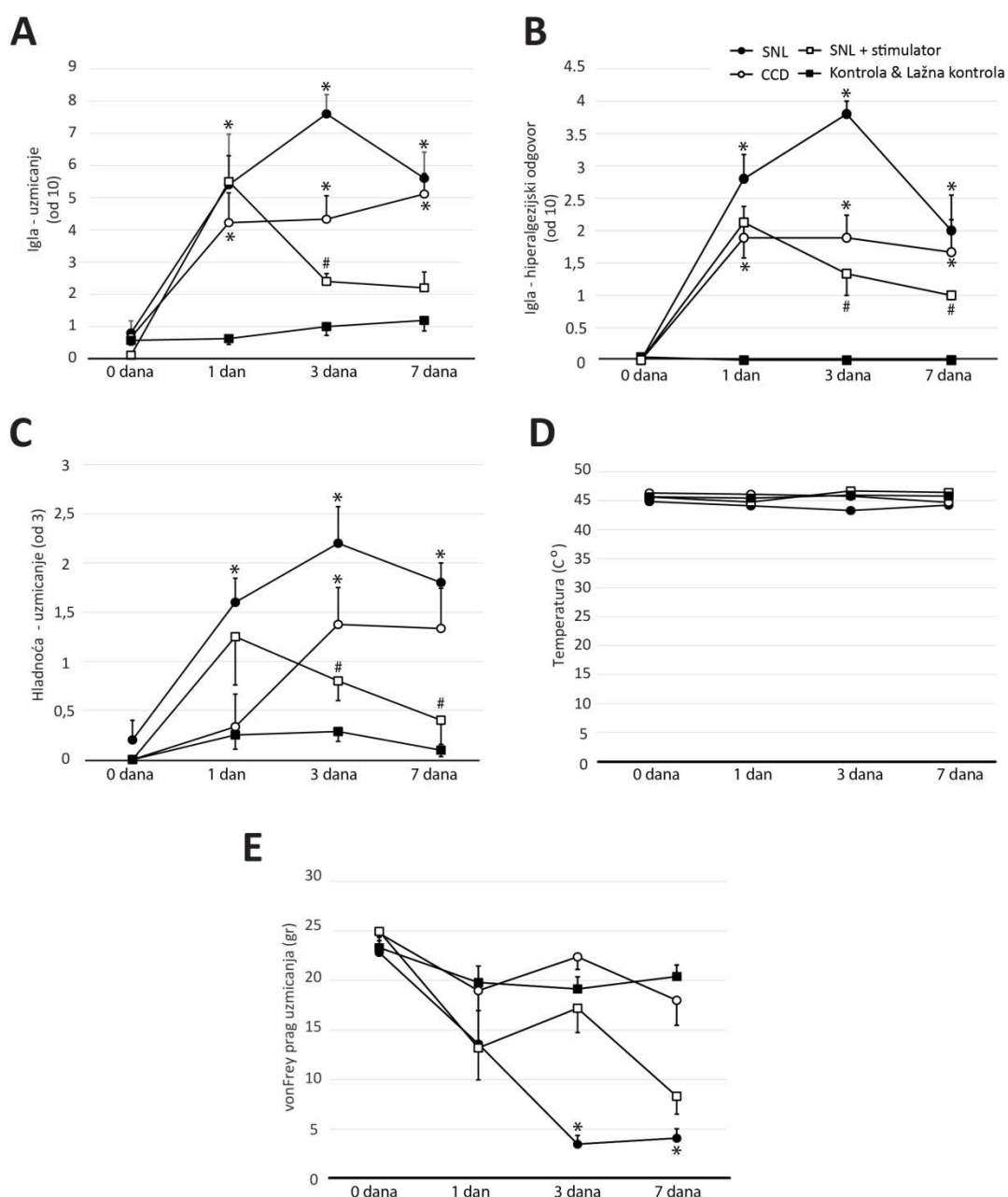
Nakon implantacije životinje su dobro podnosile stimulator. Nisu uočene smetnje u kretanju životinja te su životinje smještene u nastambu za eksperimentalne životinje. Kod jedne životinje kojoj je napravljena CCD šapa je nakon prvog post-operativnog dana (eng. *postoperative day one*, POD1) bila u podignutom položaju, ali je to ponašanje prestalo do POD2. Niti jedan od štakora nije pokazivao znakove autotomije ili promjene na noktima.

4.5.4. *Ponašanje povezano s boli*

Kako bi se testiralo utječu li postavljanje elektrode i implantacija stimulatora na ponašanje povezano s boli u 7 životinja postavljena je samo elektroda, a u 8 životinja lažni stimulator, ali bez učinjene ozljede živca. Kako u obje skupine nisu zabilježene nikakve promjene u ponašanju tijekom postoperativnog razdoblja u testiranim modalitetima u usporedbi s kontrolnom skupinom, lažne skupine spojene su s kontrolnom skupinom.

Očekivani proalgetički učinak SNL-a i CCD-a potvrđen je testovima ponašanja. Slika 12 A i B pokazuje da su SNL i CCD modeli rezultirali očekivanim povećanjem ponašanja povezanog s boli testiranog ubodom igle. SNL model utjecao je na sve testirane modalitete, osim na reakcije topline (Slika 12D). U CCD modelu zabilježeno je ponašanje povezano s boli i to hiperalgezija nakon uboda iglom i odgovora na uzmicanje nakon uboda igle te preosjetljivost na hladno nakon testa acetonom (Slika 12A-C). *Post-hoc* analiza pokazala je značajne razlike u vrijednosti hiperalgezije nakon uboda igle i odgovora na uzmicanje nakon uboda igle izmjerenih 1., 3. i 7. dana nakon indukcije SNL ili CCD modela u usporedbi s odgovarajućim kontrolnim vrijednostima. Isti obrazac primijećen je i kod preosjetljivosti na hladno kod štakora kojima je učinjen SNL, dok su za von Frey prag uzmicanja značajne promjene primijećene tek 3. i 7. dan. Rezultat CCD modela nije utjecao na von Frey prag uzmicanja i rezultate testa vrućom pločom, već samo na hladnoću 3. dan (Slika 12C).

Stimulacija spinalnog ganglija dovela je do smanjenja ponašanja povezanog s boli u SNL štakora. Analgetski učinak učinak zabilježen je odmah nakon primjene protokola stimulacije, a trajanje analgetskog učinka prikazano je na Slici 12. Smanjenje ponašanja povezanog s boli zabilježeno je 3. i 7. postoperativni dan i to za hiperalgeziju nakon uboda igle, odgovor na uzmicanje nakon uboda igle te test acetonom, dok za rezultate testa vrućom pločom (Slika 12D) i von Freyevog praga (Slika 12E) nije bilo razlike.



Slika 12. Podvezivanje spinalnog živca (SNL) i kronična kompresijska ozljeda DRG-a (CCD) proizvele su značajne promjene nakon uboda igle u A) hiperalgeziji, B) uzmicanju, C) u reakciji na podražaj hladnoćom (acetom). Ozljede nisu imale utjecaj na test D) povišenom temperaturom

(vruća ploča), dok je smanjenje E) von Frey praga uzmicanja zabilježeno samo u SNL skupini. Stimulacija DRG-a dovela je do značajnog smanjenja A) hiperalgezije nakon uboda igle i B) odgovora na uzmicanje nakon uboda igle, C) preosjetljivosti na hladnoću (aceton) u usporedbi sa SNL odgovarajućeg dana. Stimulacija nije dovela do smanjenja von Frey praga za uzmicanje. Podaci su prikazani kao srednja vrijednost $\pm$ SEM. Zvezdica (*) označava značajnu razliku od kontrolne / lažne skupine odgovarajućeg dana, dok ljestvice (#) označavaju razliku između stimulacijske skupine i SNL skupine odgovarajućeg dana.

4.5.5. Obdukcija

Akumulacija serosanguinozne tekućine (seroma) unutar kirurški stvorenog džepa primijećena je tijekom obdukcije kod tri štakora (jedan s lažnim i dva s aktivnim stimulatorom). Ostali znakovi upale ili poremećaji ponašanja nisu primijećeni kod štakora s ugrađenim stimulatorima.

Izvlačenje stimulatora tijekom obdukcije bilo je vrlo jednostavno. Međutim, izvlačenje elektroda bilo je otežano zbog vezivnog tkiva koje je uraslo elektrode. Zbog problematičnog vađenja spašena je samo polovica elektroda. Elektrode nisu pokazale vidljivu koroziju nakon jednog tjedna upotrebe.

U prva dva štakora kojima je učinjen SNL i ugrađen stimulator primijetili smo ulazak tekućine unutar elastomerskog omotača stimulatora. Propuštanje je ometalo rad elektronike i stimulatore učinilo ih neupotrebljivima nakon prvog stimulacijskog ciklusa. Nakon analize pod stereomikroskopom kako bi se otkrio izvor propuštanja utvrđeno je da je jedini mogući izvor propuštanja bio spoj elektrode i stimulatora i put duž ovojnice elektrode. Ti su štakori isključeni iz daljnje analize.

5. Rasprava

U ovu doktorsku disertaciju uključena su četiri sustavna pregleda o učinku neurostimulacije na liječenje kronične boli te eksperimentalno istraživanje o učinku neurostimulacije u životinjskim modelima neuropatske boli korištenjem posebno dizajniranog neurostimulatora. Jedan sustavni pregled analizirao je upotrebu električne stimulacije spinalnog ganglija u kontekstu boli u istraživanjima na životinjama. Ostali provedeni sustavni pregledi analizirali su utjecaj neurostimulacije na liječenje kronične boli u ljudi i to utjecaj električne stimulacije na liječenje neuropatske boli te utjecaj PRF stimulacije na liječenje bolnih stanja neuropatskog porijekla kao i kroničnih bolnih stanja koja nisu neuropatska.

Iako zbog velike heterogenosti u uključenim istraživanjima nije bilo moguće provesti meta-analizu rezultati ukazuju da i električna i PRF stimulacija imaju pozitivne učinke na analizirane ishode povezane s boli u životinjskim modelima te na liječenje kronične boli u ljudi.

U provedenom eksperimentalnom istraživanju korištena su dva životinjska modela neuropatske boli: podvezivanje spinalnog živca i kronična kompresijska ozljeda. Rezultati ukazuju da korištenje neurostimulatora u životinjskim modelima boli ima pozitivne učinke na ponašanje povezano s boli, dok sama elektroda ne uzrokuje kompresijsku ozljedu. Ovi rezultati temelj su za nastavak translacijskih istraživanja i korištenja neurostimulatora u životinjskim modelima kako bi se u budućim istraživanjima dodatno proučili mehanizmi na koje neurostimulacija postiže analgetski učinak i te kako bi se optimizirali protokoli stimulacije za različita bolna stanja.

5.1. Sustavni pregled o učinku neurostimulacije u životinjskim modelima boli

Ovo je prvi sustavni pregled o upotrebi električne stimulacije spinalnog ganglija u kontekstu boli u istraživanjima na životinjama. Svih 14 uključenih istraživanja ukazuju na pozitivne učinke intervencije. Za *in vitro* istraživanja pozitivan učinak postoji u smislu ishoda povezanih s boli i koncentracija različitih čimbenika povezanih s boli, dok se za *in vivo* istraživanja pozitivan učinak očituje ponašanjem povezanim s boli, bez izazivanja upale ili oštećenja tkiva spinalnog ganglija. Kao što je navedeno, zbog velike heterogenosti uključenih istraživanja i dijela podataka koji su nedostajali, a koje autori istraživanja nisu dostavili niti nakon pisane zamolbe, nije bilo moguće provesti meta-analizu. Nadalje, uključena istraživanja imala su

mnoge metodološke nedostatke koje je potrebno izbjeći kako bi se postigla veća kvaliteta budućih istraživanja na životinjama u ovom području.

Povoljni učinci na ishode povezane s boli u istraživanjima na životinjama u skladu su s rezultatima preliminarnih istraživanja na ljudima, koje su ukazale da bi neurostimulacija spinalnog ganglija mogla biti obećavajuća terapija za različite vrste kliničke boli (112,116,135). Stimulacija spinalnog ganglija ima mnoge prednosti u odnosu na tradicionalnu SCS tijekom koje su stimulacijom zahvaćena i vlakna i strukture koje možda nisu dio bolnih regija. Uz to, stimulacija leđne moždine može regrutirati mnoštvo vlakana u više struktura koje možda nisu dio bolnih regija. Stimulacijom spinalnog ganglija može se precizno ciljati određeno bolno područje, a elektrode se mogu postaviti bliže cilju i omogućiti stimulaciju koja će biti bolje usmjerena uz nižu energiju stimulacije. Također, kod stimulacije spinalnog ganglija vjerojatnost pomicanja elektrode zbog promjene položaja je znatno manja u odnosu na leđnu moždinu (112,113,123).

5.1.1. Financiranje uključenih istraživanja

Izvor financiranja nije bio naveden u pet uključenih istraživanja. Tri istraživanja financirana su potporama tvrtki, dok je pet istraživanja dobilo državne ili sveučilišne potpore te donacije za provođenje istraživanja. Jedno istraživanje financirano je iz sveučilišne potpore, a materijale za istraživanje je osigurala tvrtka. Iako je u istraživanjima bilo navedeno, moguće je da financiranje od strane tvrtki koje su proizvele uređaje za neurostimulaciju može dovesti do visokog rizika pristranosti.

5.1.2. Kvaliteta i ograničenja obuhvaćenih istraživanja

Ukupna kvaliteta uključenih istraživanja nije bila optimalna, a samo jedno istraživanje bilo je bez visokog rizika pristranosti u svim domenama (106). Izostanak randomizacije životinja u skupinu koja je primila intervenciju i kontrolnu skupinu bilo je ograničenje većine istraživanja, iako je u pet od osam navedeno da su životinje randomizirane, ali bez objašnjenja kako je postignuta randomizacija (106–110). Sva istraživanja imala su nejasan rizik od pristranosti vezano za prikriivanje raspodjele, nasumično čuvanje životinja i slučajni odabir za procjenu. Ovaj nejasan rizik pristranosti može se pripisati lošem izvještavanju, kako podatci nisu bili navedeni u radu nije bilo moguće napraviti adekvatnu prosudbu. Sljedeći važan aspekt kvalitete obuhvaćenih istraživanja je što izračun veličine uzorka i analiza snage nisu bili navedeni u niti jednom od uključenih istraživanja, što također može dovesti do pristranosti, posebno u pogledu

procjenjivanja učinaka intervencije. Osim navedenog, u nekim istraživanjima nedostajali su važni podatci koji onemogućuju kvalitetno ponavljanja pokusa poput težine životinje (104) te tipa, veličine i materijala elektrode (107–109).

5.1.3. Preporuke za buduća istraživanja

Za procjenu rizika pristranosti korišten je SRYCLE RoB alat (88). Iako su istraživanja na životinjama u mnogim aspektima slična RCT-ima, postoje i neke razlike koje treba uzeti u obzir i usvojiti prilikom provođenja sustavnog pregleda na životinjama. Sustavni pregled koji su proveli Krauth i sur. pronašao je 30 instrumenata za procjenu metodoloških aspekata istraživanja na životinjama. Neki od njih dizajnirani su na temelju prethodno provedenih procjena metodologije istraživanja na životinjama, a neki ažuriranjem RoB alata korištenih u istraživanjima na ljudima. Međutim, većina ih je dizajnirana za određene modele bolesti, poput moždanog udara, ili za predkliničke studije lijekova i toksikološku analizu okoliša. Samo je jedan od ponuđenih alata testiran na valjanost i još jedan na pouzdanost, čime je naglašena potreba za razvojem standardiziranog alata za procjenu rizika pristranosti koji se može koristiti na više životinjskih modela (184). Uzimajući sve navedeno u obzir, korišten je SRYCLE RoB alat jer se temelji na Cochraneovom RoB alatu i posebno je osmišljen za provođenje sustavnih pregleda na životinjskim modelima, uzimajući u obzir razlike između RCT-a na ljudima i intervencije na životinjama.

Iako se neke od kategorija procjene RoB-a korištene u RCT-ima mogu činiti nevažnima za pokuse na životinjama, one ipak mogu imati važan utjecaj na rezultate pokusa na životinjama. Prikrivanje raspodjele važna je kategorija koja ne samo da se mora generirati na odgovarajući način već i primijeniti. Važno je znati je li bolest ili životinjski model induciran prije randomizacije, kao i je li raspodjela u skupine bila nasumična. Također je važno zaslijepljivanje osoblja uključenog u eksperiment unatoč činjenici da životinje ne trebaju biti zaslijepljene zbog intervencije. Ako osoba koja se brine o životinjama zna koje životinje pripadaju pojedinoj eksperimentalnoj skupini mogli bi se prema životinjama ponašati drugačije, uzrokujući promjene u ponašanju koje mogu utjecati na rezultate (88).

Rezultati vezani uz kvalitetu istraživanja na životinjama slažu se s drugim sustavnim pregledima na životinjama u kojima je također pronađen nedostatak randomizacije, zaslijepljivanja, nedovoljan broj dokaza o načinu smještanja životinja u nastambi te neprikladna

statistička analiza koji su ujedno glavni čimbenici koji uzrokuju pristranost i lažno pozitivne rezultate (185–188).

Buduća istraživanja trebala bi navesti izračun veličine uzorka i koristiti ih kako bi pružili pouzdanije objašnjenje varijabilnosti prijavljenih razlika. Bilo bi korisno upotrijebiti smjernice za izvještavanje o istraživanjima na životinjama poput ARRIVE-a (eng. *Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments*) (189) prilikom provođenja istraživanja na životinjama kako bi se izbjegla moguća pristranost i metodološki nedostaci tih istraživanja.

5.2. Sustavni pregled o učinku električne stimulacije za liječenje kronične boli u ljudi

Ovaj sustavni pregled obuhvatio je 29 malih istraživanja o primjeni električne stimulacije spinalnog ganglija kao neuromodulacijske metode za liječenje boli. Rezultati su pokazali da je električna stimulacija korištena za liječenje bolnih stanja različite etiologije, ali uglavnom kod pacijenata kod kojih je liječenje ostalim dostupnim terapijama bilo neuspješno, a bilo je i pacijenata koji nakon stimulacije nisu osjećali nikakvo olakšanje boli. Većina uključenih istraživanja koja su u sažetcima imali zaključak o djelotvornosti ukazala su da postoje pozitivni, ali neuvjerljivi dokazi o učinkovitosti neuromodulacije spinalnog ganglija električnom stimulacijom. U ovom sustavnom pregledu meta-analiza nije bila moguća zbog pretjerane kliničke heterogenosti (87).

Na ovu temu objavljeno je nekoliko sustavnih pregleda, ali sa znatno užim fokusom i brojnim metodološkim ograničenjima. Harrison i sur. su objavili sustavni pregled literature o učinkovitosti i sigurnosti stimulacije spinalnog ganglija kao metode za liječenje neuropatske boli (190). Chang Chien i sur. su također objavili sustavni pregled o alternativnim intraspinalnim strukturama za stimulaciju leđne moždine. Ovaj je rad obuhvatio vrlo širok raspon tema, a stimulacija spinalnog ganglija bila je samo jedna od analiziranih intervencija (191). Za analizu je pretražena samo PubMed bibliografska baza iako Cochraneov priručnik i smjernice CRD-a ukazuju da sustavni pregled zahtijeva pretraživanje najmanje dvije bibliografske baze podataka (85,87). Ova su istraživanja imala i nekoliko dodatnih metodoloških ograničenja: autori su koristili vrlo jednostavne strategije pretraživanja, nisu naveli datume pretraživanja niti isključena istraživanja s razlozima isključenja, za uključena istraživanja nije bilo analize rizika pristranosti, a nije navedena niti namjera kvantitativne analize kao ni potencijalni sukobi interesi autora uključenih istraživanja. Osim toga, u niti jednom istraživanju nisu analizirani odabir i kriteriji uključenja sudionika niti parametri

stimulacije (190,191). Najnovija analiza koju je objavio Odbor za konsenzus o prikladnosti za neuromodulaciju (eng. *Neurostimulation Appropriateness Consensus Committee*, NACC) sadržavala je neke elemente metodologije sustavnog pregleda, uključujući strategiju pretraživanja i analizu kvalitete obuhvaćenih istraživanja, te je dala vrlo sveobuhvatan pregled teme s dijelovima o anatomiji i fiziologiji spinalnog ganglija s glavnim fokusom na uređaje za stimulaciju spinalnog ganglija i postupak implantacije. Međutim, zadnji datum pretraživanja za NACC-ovo istraživanje bio je u lipnju 2017., što je starije od pretraživanja u ovom sustavnom pregledu. Nadalje, autori su vrlo kratko spomenuli odabir sudionika, a parametri stimulacije bili su navedeni samo za ACCURATE kliničko istraživanje. Također, konsenzus i dane preporuke djelomično se temelje na objavljenim sažetcima bez uključivanja cjelovitih istraživanja (192).

Od svih kroničnih bolnih stanja uključenih u ovaj sustavni pregled, kompleksni regionalni sindrom boli bio je zastupljen u 10 od 29 uključenih istraživanja i s najvećim ukupnim brojem sudionika, te jedino bolno stanje za koje su dokazi o učinkovitosti i sigurnosti dostupni u jednom provedenom RCT-u. Rizik pristranosti za ovo bolno stanje ocijenjen je nejasnim za više domena zbog nedostatka podataka u objavljenom članku (116). U analizi koju je proveo NACC za ocjenu kvalitete korišteni su modificirani kriteriji koje su predložili *Pain Physician* (139) i Američka radna skupina za prevenciju bolesti (eng. *US Preventive Services Task Force*, USPSTF) (193) za konačnu ocjenu. Skupina je ACCURATE istraživanje ocijenila razinom 2 prema modificiranim kriterijima *Pain Physician* i razinom I prema USPSTF kriterijima te su općenito preporučili stimulaciju spinalnog ganglija kao učinkovitu terapiju za liječenje CRPS-a donjih ekstremiteta tipa I, dok je za CRPS-a tipa I ili II za gornje ekstremitete za donošenje zaključka potrebno više istraživanja (192).

NACC je također sugerirao korištenje stimulacije spinalnog ganglija za bol u preponama, ocjenjujući sveukupne dokaze razinom II-2 (192). Ovo se slaže s rezultatima analize provedene u ovom sustavnom pregledu jer su, zajedno s bolovima u križima, to bila bolna stanja za koja je uključen veći broj nerandomiziranih prije-i-poslije istraživanja koja su imali dobru kvalitetu te su imali veći broj uključenih sudionika nego serije slučajeva i prikazi slučaja koji su dominirali među uključenim istraživanjima za ostala bolna stanja. Potrebna su daljnja istraživanja s dokazima više razine o učinkovitosti i sigurnosti električne stimulacije spinalnog ganglija za liječenje tih bolnih stanja.

U ovaj sustavni pregled nisu uključena istraživanja objavljena samo kao sažetci na konferencijama jer se pokazalo da takve informacije nisu nužno pouzdane, jer autori mogu promijeniti rezultate, bilo kvalitativno ili kvantitativno, do trenutka objavljivanja podataka iz

sažetaka u recenziranim časopisima (194). Pretraga je učinjena u rujnu 2018. te je uključeno i nekoliko bolnih stanja za koja je električna stimulacija spinalnog ganglija korištena prvi put poput kronične neizlječive boli u trtičnoj kosti (136), sindroma uklještenja prednjeg kožnog živca (ACNES) (138) i sindrom LPHS (140). Uključeno je i malo pilot istraživanje i prikaz slučaja koji su koristili nove visokofrekventne parametre stimulacije (124,125).

Ovi su dokazi niske kvalitete, zastupljeni samo kod nekolicine sudionika kojima je neuromodulacija spinalnog ganglija bila posljednja opcija liječenja nakon neuspjeha drugih oblika liječenja. Srednji broj sudionika u ovim istraživanjima bio je 6. Temeljem tih rezultata buduća, veća istraživanja, također bi trebala razmotriti uključivanje sudionika kojima su dijagnosticirana ova stanja kako bi se potvrdila sigurnost i djelotvornost terapije, kao i upotreba novih parametara stimulacije koji bi mogli poboljšati ishode liječenja .

5.2.1. Nedostatci dostupnih dokaza

Analizom je utvrđeno da izvor financiranja nije naveden u većini uključeni istraživanja. Istraživanja koja su primila financijsku potporu uglavnom su financirale tvrtke s komercijalnim interesom za neuromodulaciju spinalnog ganglija što nalaže oprezno tumačenje rezultata. Nadalje, pojedina istraživanja su navela potencijalni sukob interesa jer su autori bili ili savjetnici u tvrtkama koje proizvode korišteni uređaj ili su imali kapital u tim tvrtkama. Iako je potencijalni sukob interesa naveden, u tim istraživanjima izvor financiranja nije naveden zbog čega je bilo nemoguće povezati eventualni izvor financiranja i pozitivne zaključke vezane uz intervenciju. Nedavno objavljeni sustavni pregled o sponzoriranju istraživanja o lijekovima i medicinskim proizvodima pokazao je da istraživanja koja sponzorira industrija češće izvještavaju o povoljnim rezultatima o učinkovitosti i povoljnim zaključcima za testiranu intervenciju u usporedbi s istraživanjima s neprofitnim financiranjem. Autori nisu pronašli nikakvu razliku za većinu stavki RoB-a između komercijalnih i neprofitnih studija, sugerirajući da se postojanje "pristranosti u industrijskim istraživanjima" ne može objasniti standardnim RoB domenama (195).

Amiri i suradnici 2014. su pronašli slične rezultate analizom više od 1300 objavljenih publikacija u području istraživanja kralježnice uključujući i neurokirurške metode. Otkrili su značajnu povezanost između izvora financiranja, ishoda istraživanja i razine dokaza. Naime, istraživanja bez navedenog izvora i industrijski financirana istraživanja imala su najveći udio dokaza razine IV kao i veći udio povoljnih ishoda, dok su istraživanja financirana javnim

izvorima ili financijskim sredstvima koja nisu industrijska imala veći udio najviše razine dokaza (196). Budući da izvor financiranja može utjecati na ishode, navođenje izvora financiranja i sukoba interesa trebalo bi biti obavezan dio svakog članka. Istraživači bi se trebali pridržavati etičkih načela i transparentnosti prilikom izvještavanja o rezultatima istraživanja dok bi kliničari trebali kritički procijeniti svako istraživanje koje čitaju ne oslanjajući se isključivo na zaključke autora.

Analiza literature je pokazala da postoji ograničeni broj RCT-a o istraživanoj temi, kao i da nerandomizirana istraživanja imaju lošiju metodološku kvalitetu, manje pouzdane rezultate i na taj način pružaju nižu razinu dokaza o određenom liječenju (87). Međutim, NRSD mogu biti dragocjen izvor informacija, s duljim vremenom praćenja, posebno u vezi sa sigurnošću intervencije, što je bio jedan od analiziranih ishoda u ovom sustavnom pregledu stoga su i NRSD uključeni u analizu.

Pronađeni dokazi temelje se na istraživanjima s malim brojem sudionika s velikim udjelom serija slučajeva i prikaza slučajeva te samo jednim RCT-om. Potrebni su dokazi veće kvalitete kako bi se donio pouzdan zaključak o učinkovitosti i sigurnosti proučavane intervencije.

5.3. Sustavni pregled o učinku PRF stimulacije za liječenje kronične neuropatske boli u ljudi

U ovaj sustavni pregled uključeno je 28 istraživanja o PRF postupku za liječenje neuropatske boli različite etiologije. Samo pet istraživanja je imalo RCT ustroj, iako su imala mali broj sudionika sa srednjim brojem od samo 19 sudionika u intervencijskoj skupini te su imala nejasan ili visok rizik pristranosti za mnoge analizirane RoB domene.

Bolno stanje zastupljeno s najvećim brojem uključenih istraživanja (16/28) i ukupnim brojem uključenih sudionika (606/937) bilo je lumbalna ili lumbosakralna radikularna bol. Iako su u ovoj skupini uključena 4 RCT-a, meta-analiza nije bila moguća jer su sva istraživanja imali različite usporedne skupine kao i razlike u korištenju dijagnostičkih blokada ili injekcija steroida prije liječenja (87). Za ostala bolna stanja uključena istraživanja imala su pretežno nerandomizirani ustroj s malo sudionika i bila su niske kvalitete. Ovaj sustavni pregled također je obuhvatio nekoliko bolnih stanja u kojima je PRF prvi put korišten kao posljednja opcija liječenja nakon neuspjeha ostalih intervencija, a njegova sigurnost i djelotvornost prikazani su samo u pojedinačnim serijama slučajeva ili u prikazima slučaja s vrlo malo sudionika.

Jedan od ciljeva ovog sustavnog pregleda bio je analizirati parametre stimulacije s obzirom na različita liječena stanja boli. Iako je korišten raspon različitih parametara, nisu pronađene nikakve posebne razlike koje bi mogle biti povezane sa specifičnim stanjem. Nadalje, u uključenim istraživanjima liječenje PRF-om obično se koristilo nakon neuspjeha drugih vrsta liječenja, uglavnom farmakološkog liječenja i fizikalne terapije te, u većini slučajeva, kada je ublažavanje boli nakon dijagnostičkih blokova ili injekcije epiduralnih steroida bilo više od 50% u usporedbi na početne vrijednosti. Slični rezultati pronađeni su i u sustavnom pregledu o učinku električne stimulacije spinalnog ganglija u koji je bilo uključeno 29 istraživanja, ali samo je jedno bilo RCT s većinom uključenih serija slučajeva i prikaza slučaja. Dokazi o učinku električne stimulacije spinalnog ganglija temeljili su se na istraživanjima s malo sudionika (medijan: 6; raspon 1 do 152), s različitim bolnim stanjima. Baš kao i u slučaju PRF-a usmjerenog na spinalni ganglij, otkriveno je da se neuromodulacija spinalnog ganglija obično izvodila kod sudionika za koje ostali načini liječenja nisu bili uspješni (197).

Objavljene su dva pregledna istraživanja o sigurnosti i djelotvornosti PRF-a u liječenju kronične bolove (50,198). U istraživanju Facchini i sur. uključeni su svi ustroji istraživanja o PRF-u za liječenje boli povezane s različitim bolnim stanjima kralježnice. PRF spinalnog ganglija bila je samo jedna od analiziranih intervencija te su spomenuta samo neka od dostupnih istraživanja, a uključeno je nekoliko drugih bolnih stanja s različitim anatomskim strukturama na kojima je primijenjena neurostimulacija. U ovom istraživanju pretražena je samo bibliografska baza MEDLINE i nije bilo metodoloških elemenata sustavnog pregleda. Međutim, na temelju dostupne literature i objavljenih rezultata istraživanja, koji su bili uključeni i u ovaj sustavni pregled, autori su zaključili da se PRF može sigurno i učinkovito koristiti kao konzervativni metoda za liječenje cervikalne radikularne boli (198).

Vanneste i sur. analizirali su sigurnost i djelotvornost PRF-a za pet najčešće istraživanih indikacija uključujući i radikularnu bol, ali i trigeminalnu neuralgiju, okcipitalnu neuralgiju i bolove u ramenima i koljenima. Za liječenje radikularne boli korištena je PRF stimulacija spinalnog ganglija dok su za ostala bolna stanja stimulirane i druge anatomske strukture. Autori su za pretraživanje koristili samo MEDLINE, a metodologija istraživanja je bila nedovoljno opisana. U skupinu radikularne boli autori su uključili istraživanja koja su analizirana i u ovom sustavnom pregledu, sa sudionicima koji su imali cervikalnu, lumbalnu ili lumbosakralnu radikularnu bol. Zaključak autora za sve analizirane intervencije u skladu je s zaključkom ovog sustavnog pregleda kako je za davanje konačne prosudbe o učinkovitosti i sigurnosti potrebno provesti više visokokvalitetnih RCT-ova (50).

5.3.1. Upotreba dijagnostičkih blokova i injekcija TFESI

Neka obuhvaćena istraživanja koristila su injekcije TFESI i/ili lokalne anestetike zajedno s PRF-om. Ova dodatna intervencija može otežati donošenje zaključaka o sigurnosti i djelotvornosti liječenja PRF-om. Korištenje dijagnostičkih blokova i TFESI injekcija kao prognostičkog alata prije liječenja PRF-om bilo je predmet nekoliko istraživanja u kojima su osim spinalnog ganglija stimulirane i druge anatomske strukture, s rezultatima koji su uglavnom u korist primjeni tih intervencija. Usporedno randomizirano istraživanje Wang i sur. uspoređivalo je kombinaciju PRF-a s blokadom korijena cervikalnog živca i samog PRF-a u pacijenata s kroničnom cervikalnom radikularnom boli. Otkrili su da se kombiniranom terapijom postiže bolje ublažavanje boli i ukupni opaženi učinak u odnosu na primjenu samo PRF-a (199). Leung i sur. proveli su istraživanje za analizu dijagnostičke, terapijske i prognostičke vrijednosti TFESI injekcija u sudionika s lumbalnom radikulopatijom. Obuhvatili su 232 sudionika i izmjerili su njihov neposredni odgovor, trajanje odgovora, udio sudionika zakazan za operativni zahvat i čimbenike rizika koji se odnose na odgovor na liječenje. Otprilike 80% sudionika imalo je neposredan odgovor, ali gotovo 46% ih je na kraju imalo operativni zahvat. Autori su zaključili da su injekcije TFESI korisno dijagnostičko, prognostičko i kratkotrajno terapijsko sredstvo koje ne može spriječiti ili odgoditi potrebu za operacijom, ali se može koristiti kao alat za predoperacijsku procjenu (63).

5.3.2. Kvaliteta uključenih istraživanja

Rizik pristranosti analiziran je u 6 od 28 uključenih istraživanja koristeći Cochraneov RoB alat i ROBINS-I. Ako se razmatraju RoB domene o randomizaciji, prikrivanju raspodjele i zasljepljivanju kao ključne domene, svi uključeni RCT-ovi imali su barem neke od tih domena s nejasnim rizikom pristranosti zbog lošeg izvještavanja ili visokim rizikom pristranosti zbog nedostatka zasljepljivanja. Samo je jedno istraživanje analizirano korištenjem ROBINS-I alata i ocijenjeno je da ukupno ima ozbiljan rizik pristranosti, što ukazuje na više metodoloških problema i zbunjujuće čimbenike u vezi s ustrojem istraživanja. Međutim, velik dio obuhvaćenih istraživanja imali su ustroj usporedbi prije-i-poslije, serije slučajeva ili prikaza slučajeva te nisu procijenjeni na RoB, što ograničava ukupnu prosudbu o kvaliteti dokaza i zaključke o učinkovitosti i sigurnosti. Unatoč nedostatku procjena rizika pristranosti za takav ustroj istraživanja važno je naglasiti da se takva opažajna istraživanja u hijerarhiji dokaza u

medicini smatraju nižom razinom, a time i kao nepouzdana izvori informacija u usporedbi s RCT-ima (50).

Sinteza dokaza potvrdila je nisku razinu dokaza za većinu uključenih neuropatskih stanja boli, jer je većina istraživanja imala razinu dokaza 4 ili 5. Nadalje, istraživanja su uključivala mali broj sudionika i imala su nisku metodološku kvalitetu. GRADE procjena pokazala je da je kvaliteta dokaza za sva uključena bolna stanja vrlo niska.

U 2019. objavljeno je ažuriranje sustavnog pregleda o intervencijskom liječenju Huygena i sur. u kojem je analiziran niz intervencija za liječenje različitih stanja kronične boli, a kvaliteta dokaza procijenjena je korištenjem sustava GRADE (200). Za lumbosakralnu radikularnu bol i cervikalnu radikularnu bol, procjena Huygena i sur. bila je umjerena kvaliteta dokaza, što nije u skladu s našom prosudbom, koja je bila vrlo niska. Međutim, u njihovu analizu uključen je manji broj istraživanja što bi mogao biti razlog razlike u GRADE ocjeni i ukupnoj razini dokaza (200).

U slučaju cervikalne radikularne boli, Huygen i sur. uključili su ista istraživanja koja su uključena u ovaj sustavni pregled, osim jedne serije slučajeva i jednog prikaza slučaja. Autori su definirali uključena istraživanja kao seriju slučajeva i dali umjerenu ukupnu ocjenu (200). Za lumbosakralnu radikularnu bol Huygen i sur. dali su umjerenu preporuku na temelju jednog sustavnog pregleda objavljenog 2013. godine (201) i dva dodatna istraživanja, od kojih je jedno bilo RCT autora Shanthanna i sur. (koje je također uključeno u ovaj sustavni pregled), a drugo je bilo japansko istraživanje dostupno samo kao sažetak s konferencije (200). Međutim, sustavni pregled Pope i sur. na koju se autori pozivaju u procjeni imao je samo jedan element metodologije sustavnog pregleda (strategija pretraživanja) bez procjene kvalitete. Nadalje, nisu sve obuhvaćena istraživanja povezana s lumbosakralnom radikularnom boli (201).

Huygen i sur. dali su slabu ocjenu dokazima za torakalnu radikularnu bol (200), što je podudarno s vrlo niskom ocjenom koja je dana u ovom sustavnom pregledu. Za sindrom karpalnog kanala i nerješivu neuropatsku bol u kosti u mirovanju, Huygen i sur. nisu dali ocjenu kvalitete niti preporuku. Ta bolna stanja su u ovom sustavnom pregledu ocijenjena vrlo niskom razinom dokaza jer su jedini dostupni dokazi bili prikazi slučaja u kojima su sudjelovali probrani sudionici. Iako su za neke sindrome boli bili dostupni RCT-ovi, obzirom na procjenu rizika pristranosti i druge metodološke aspekte i mali broj ispitanika ukupna ocjena je smanjenja. Nakon procjene dokaza za bolna stanja kod kojih su bila dostupna samo nerandomizirana istraživanja nisu pronađeni razlozi za poboljšanje kvalitete tih dokaza.

5.3.3. Ograničenja sustavnog pregleda

Provedeni sustavni pregled imao je vrlo širok opseg i uključena je heterogena skupina bolnih stanja neuropatskog porijekla. Sustavni pregled usmjeren samo na jedno od tih stanja nije napravljen jer je očekivan ograničen broj takvih istraživanja koje su provedene na ljudima za pojedine sindrome boli. Također, namjera je bila usporediti parametre liječenja PRF-om u svim istraživanjima kako bi analizirali razlike ili sličnosti u korištenju ove intervencije za različita bolna stanja. Drugi pristup bio bi provođenje niza malih sustavnih pregleda, posvećenih pojedinačnim sindromima boli, koji bi dali nepotpunu ukupnu sliku o trenutnom statusu dokaza o učincima PRF-a na pojedince koji pate od neuropatske boli.

Sljedeće ograničenje je da je procjena rizika pristranosti provedena za samo trećinu obuhvaćenih istraživanja i da meta-analiza nije provedena. Što se tiče RoB analize obuhvaćenih istraživanja, jer je ROBINS-I relativno nov alat, a njegova je upotreba još uvijek u preliminarnoj fazi za usporedbe prije-i-poslije, ta istraživanja nisu procijenjena, kao ni serije slučajeva i prikazi slučaja. Kako bi dobili bolji pregled kvalitete i razine dokaza, iz toga razloga je uključena standardizirana metoda ocjenjivanja razine dokaza.

5.4. Sustavni pregled o učinku PRF stimulacije za liječenje kronične boli koja nije neuropatskog porijekla u ljudi

U ovaj sustavni pregled uključeno je 17 istraživanja o liječenju nekoliko stanja kronične boli koji nisu neuropatskog porijekla PRF tretmanom usmjerenim na spinalni ganglij. Sva istraživanja imala su pozitivne (uvjerljive i neuvjerljive) zaključke o učinkovitosti liječenja. Međutim, istraživanja su uglavnom bila nerandomizirana, s malim veličinama uzoraka i nedostacima povezanim s rizikom pristranosti, stoga bi se njihovi rezultati trebali smatrati samo preliminarnima.

PRF je razvijen kao manje destruktivna, alternativna metoda konvencionalnoj radiofrekvenciji koja može selektivno blokirati delta i C vlakna (202). Prvo izvješće o kliničkim učincima PRF-a na spinalni ganglij objavljeno je relativno nedavno, 1998. godine. Zbog svoje teorijske koristi, pretpostavljalo se da PRF može biti posebno koristan u neuropatskoj boli (203). Međutim, pregledom literature utvrđeno je da kliničari i istraživači primjenjuju PRF i za kronična bolna stanja koja nisu neuropatskog porijekla.

Unatoč nizu istraživanja koja su u literaturi pronađena o korištenju PRF-a za liječenje ne-neuropatske kronične boli, rezultati se ne mogu generalizirati budući se PRF obično koristi nakon što druge mogućnosti liječenja ne daju zadovoljavajuće rezultate. Slično je pronađeno i u istraživanju o učinku električne i PRF stimulacije spinalnog ganglija za liječenje kronične neuropatske boli (197,204). Mali broj velikih i visokokvalitetnih istraživanja u području neuromodulacije DRG-a može se dijelom objasniti time što je ovaj pristup u liječenju ipak relativno nov. Samo dva od uključenih 17 istraživanja u ovom sustavnom pregledu bili su RCT-ovi, a RoB analiza je pokazala da je većina domena imala nejasan rizik od pristranosti ukazujući na metodološke nedostatke u istraživanju. Slično je pronađeno i za nerandomizirana istraživanja u kojima je za RoB analizu korišten ROBINS-I alat gdje je zaključak da u svim istraživanjima postoji ozbiljan rizik pristranosti. Uz loše opisivanje metodologije, analizirana istraživanja su imala mali broj uključenih sudionika. Čak su i dva uključena RCT-a bila relativno mala; jedan je obuhvaćao ukupno 28 ispitanika u 3 skupine, a drugi 60 ispitanika u dvije skupine. Najveći broj istraživanja pronađen je za križobolju iako zbog kliničke heterogenosti meta-analizu ni u ovom slučaju nije bilo moguće provesti. Istraživanja su imala različite usporedne skupine i parametre stimulacije, a poznato je da razlike u pristupima liječenju mogu uzrokovati različite kliničke ishode.

5.4.1. Ograničenja istraživanja

Iako je razina dokaza bila niska sva uključena istraživanja imala su pozitivne zaključke o učinkovitosti u svojim sažetcima. Većina ovih zaključaka bila je konačna, odnosno nije spominjana potreba provođenja daljnjih istraživanja o ovoj temi. Zbog nedostatka visokokvalitetnih istraživanja i dokaza visoke razine ipak je potreban oprez pri savjetovanju PRF-a spinalnog ganglija pacijentima s kroničnom boli. Intervenciju je potrebno istražiti provođenjem velikih i kvalitetnih RCT-ova, a postojeća istraživanja smatrati preliminarnim dokazima.

Široki fokus ovog sustavnog pregleda mogao bi se smatrati ograničenjem budući je uključeno bilo koje bolno stanje koje odgovara IASP-ovim kriterijima ne-neuropatske boli. Međutim, kako se to jasno može vidjeti iz rezultata, bilo je vrlo malo istraživanja za svaku od indikacija s najviše pet uključenih istraživanja za križobolju. Zasebna analiza za svaku pojedinu indikaciju u zasebnom sustavnom pregledu zahtijevala bi izradu velikog broja odvojenih sustavnih pregleda s minimalnim rezultatima. Nadalje, ovim pristupom dobivena je vrlo široka i

informativna slika o svim ne-neuropatskim stanjima boli koja su liječena analiziranim intervencijama, i koja su zabilježena u literaturi.

Za klasifikaciju bolnih stanja koji nisu neuropatskog porijekla korištena je najnovija verzija IASP-ove klasifikacije koja se kao i sve ostale klasifikacije stalno razvija i mijenja. Moguće je da se uključena stanja mogu različito kategorizirati, ovisno o vremenu kategorizacije i korištenoj referentnoj klasifikaciji. Prethodne verzije IASP-ove klasifikacije kronične boli bile su donekle manjkave za stanja kronične neuropatske boli jer neka stanja nisu bila ispravno definirana ili su nedostajala. U odnosu na ranije klasifikacije u novoj verziji (ICD-11) neka bolna stanja, koja su u prethodnim verzijama klasifikacije bila svrstana u skupinu neuropatske ili mješovite bol, sada se smatraju boli koja nije neuropatskog porijekla. Primjeri takvih uključenih istraživanja su CRPS tipa 1 (179), herpes zoster nakon akutne faze (167), ali prije nego što je PHN bila potpuno uspostavljena (od 30 dana do 180 dana nakon pojave zostera). U istraživanju van Zundert i sur. isključeni su "znakovi radikularne kompresije" čime ni ovo bolno stanje nije imalo elemente neuropatske boli (176).

Nadalje, može se postaviti pitanje vrijednosti sustavnih pregleda koji uključuju lošu kvalitetu dokaza i mala istraživanja. Ranije (205) je pokazano da su takvi sustavni pregledi vrijedni za praksu i razvoj budućih istraživanja jer ističu nedostatke u trenutno dostupnim dokazima i nisku kvalitetu dostupnih informacija (206). Ovaj sustavni pregled je takav primjer. Pokazujući da su mnogi kliničari i istraživači objavili mala istraživanja s dokazima loše kvalitete namjera je potaknuti znanstvenike da istraže ovu intervenciju provodeći istraživanja čiji ustroj daje veću kvalitetu dokaza.

5.5. Mehanizmi stimulacije spinalnog ganglija

Iako se stimulacija spinalnog ganglija već neko vrijeme intenzivno koristi kod ljudi, tome su prethodila istraživanja na životinjskim modelima. Mehanizam kojim stimulacija spinalnog ganglija postiže svoj terapijski učinak nije još uvijek razjašnjen, iako postoji nekoliko obećavajućih hipoteza koje je potrebno potvrditi novim istraživanjima na životinjskim modelima.

Ablativne intervencije kao što su ganglijektomija ili rizotomija svoj terapijski učinak postižu sprječavanjem prenošenja hiperekscitabilne periferne aktivnosti u leđnu moždinu i supraspinalne razine. Prema teoriji, neurostimulacija učinak postiže na sličan način, smanjenjem ukupnog ulaska nociceptivnih informacija u kralježničnu moždinu. Stimulacija

spinalnog ganglija vraća sposobnost filtriranja spinalnog ganglija koja se gubi nakon periferne ozljede (103,172). Ako se električna stimulacija usporedi s nekim drugim oblicima stimulacije, npr. magnetskom stimulacijom, obje metode imaju sličan učinak, protokom struje u tkivu postiže se modulacija različitih regija koje su uključene u proces ili kontrolu nocicepcije. Glavna razlika je u načinu na koju struju potičemo i dostavljamo u tkivo, magnetska stimulacija je neinvazivna metoda, dok električna stimulacija spinalnog ganglija podrazumijeva kirurški postupak (36,37,103).

Analgetski učinak električne stimulacije spinalnog ganglija može biti rezultat obnavljanja funkcije filtriranja T-spoja nakon ozljede živaca (103,110). Dodatni ili alternativni mehanizam analgetskog djelovanja stimulacije spinalnog ganglija je smanjenje stvaranja ektopičnih pražnjenja i podražljivosti nociceptivnih neurona (103).

Teorija nadziranog ulaza jedan je od mehanizama kojim se objašnjava terapijski učinak SCS-a. Prema teoriji, aktivacija osjetilnih vlakana velikog promjera blokira prijenos nociceptivnih signala u vlaknima malog promjera (207–209). Sama teorija nadziranog ulaza ipak nije u potpunosti dovoljna da se objasni mehanizam djelovanja stimulacije spinalnog ganglija koji unatoč velikom broju provedenih istraživanja još uvijek nije potpuno razjašnjen. Razlog tomu je da stimulacija spinalnog ganglija na neki način „normalizira“ ulaz informacija s periferije prije nego dođu do leđne moždine. Moguće je da vremenom stimulacija spinalnog ganglija smanjuje središnju patološku plastičnost kao i centralnu senzitivizaciju. Također, ukoliko se stimulacija primijeni dovoljno rano u kaskadi nastanka neuropatske boli možda je moguće spriječiti nastanak maladaptivnih plastičnih promjena (58).

I u budućnosti istraživanja na životinjskim modelima mogu pružiti dragocjene informacije u mehanizme djelovanja te pomoći u optimizaciji parametara stimulacije u ljudi. Osim toga, istraživanja na životinjskim modelima mogu pružiti uvid u patofiziološke promjene koje mogu biti uzrokovane različitim vrstama stimulacije kao i potencijalna oštećenja tkiva i štetne učinke. S ciljem dobivanja više informacija iz životinjskih modela na analiziranu temu, i u ovom doktoratu provedeno je eksperimentalno istraživanje na životinjskim modelima.

5.6. Eksperimentalno istraživanje

Eksperimentalno istraživanje bila je provjera inovativnog koncepta (eng. *proof of concept*) kojom su potvrđene softverske i hardverske karakteristike malog, višekратно upotrebljivog i lako programibilnog implantabilnog neurostimulatora za korištenje kod malih eksperimentalnih

životinja. Predstavljeni implantabilni neurostimulator rješava nekoliko tehničkih ograničenja prethodno opisanih sustava koji su se koristili za stimulaciju DRG-a ili sličnih uređaja za SCS-a (110,210,211). Uređaji koji su se ranije koristili nisu bili potpuno neovisni jer su imali vanjske žice i komponente koje su ograničavale kretanje i higijenu pokusnih životinja ili su imale ograničenja u pogledu vrste i parametara stimulacije. Nadalje, ti su uređaji bili skloni oštećenjima i povećavali su mogućnost infekcije (110,211–213).

Glavna prednost neurostimulatora s ugrađenom baterijom je što se nakon implantacije nalaze u potpunosti unutar tijela eksperimentalnih životinja, ne ometaju ponašanje životinja koje se mogu čuvati na uobičajeni način. Nadalje, protokol stimulacije je moguće mijenjati tijekom eksperimenta. Programibilnost omogućuje implantiranom stimulatoru da generira prilagođene, složene protokole za eksperimente koji se koriste za optimizaciju frekvencije. Ova razina fleksibilnosti je presudna, jer niti jedan protokol stimulacije nije optimalan za sve situacije. Prvi potpuno implantabilni uređaj za male i velike glodavce razvili su Huang i sur. i korišten je za stimulaciju slušnog živca kod gluhih glodavaca (214). Taj stimulator napajao se impulsnim magnetskim poljem generiranim žicom namotanom oko vanjskog dijela kaveza za životinje (211). Iako vrlo male veličine i prilagodljiv za različitu uporabu, ovaj uređaj zahtijeva poseban kavez za životinje koji na sebi ima zavojnicu, a smještanje životinja unutar njih za vrijeme stimulacije može utjecati na ponašanje povezano s boli (211,215).

Qian i sur. razvili su sličan uređaj kojeg je moguće implantirati subkutano za SCS ili fiksirati izvan lubanje za duboku stimulaciju mozga (210). Stimulator je također korišten za stimulaciju spinalnog ganglija u animalnom modelu za prevenciju i liječenje gubitka koštane mase nakon 14 dana (216) i nakon 6 tjedana (217). Karakteristike tog stimulatora bile su u nekoj mjeri slične ovdje opisanima. Glavna razlika je u rasponu parametara: Neuromod ima širi raspon amplitude stimulacije, trajanja pulsa i učestalosti, što omogućuje veću mogućnost ispitivanja različitih parametara liječenja ovisno o stanju boli. Nadalje, Neuromod ima bipolarnu elektrodu posebno dizajniranu za stimulaciju spinalnog ganglija, a stimulator je testiran za uporabu u zdravih životinja i za liječenje neuropatske boli nakon podvezivanja spinalnog živca.

Nedavno objavljeni članak Pan i sur. koristio je implantabilni neurostimulator za liječenje kronične neuropatske boli u modelu ozljede tibijalnog živca kod štakora. Uređaj nije bio potpuno implantabilan jer su elektrode smještene u plastične cijevi i tunelirane do glave gdje su pričvršćene za lubanju zubnim cementom i vijcima. Za pokretanje stimulacije potrebno je povezati spoj na lubanji štakora s vanjskim generatorom impulsa čime se onemogućava slobodno kretanje životinja tijekom stimulacije, a sami dizajn uzrokovao je pucanje jednog

dijela žica tijekom eksperimenta. Elektroda za stimulaciju građena je od dvije platina-iridijske žice kako bi se osigurao bipolarni kontakt za stimulaciju spinalnog ganglija. Autori su otkrili da umetanje elektrode nije prouzročilo ponašanje povezano s boli, dok je stimulacija spinalnog ganglija rezultirala smanjenjem bihevioralnih dokaza boli što se slaže s rezultatima ovog istraživanja (110). Elektrode i uređaji korišteni su u nekoliko eksperimenata koji su istraživali različite parametre i oblike neurostimulacije za liječenje dijabetičke periferne neuropatije (218,219).

5.6.1. Korištenje implantabilnih uređaja

Iako se vrijednost ovog životinjskog modela i uređaja može dovesti u pitanje zbog već uspostavljene kliničke prakse stimulacije spinalnog ganglija, istraživanje fizioloških mehanizama neuromodulacije teško se može provesti u kliničkom okruženju. Vrijednost predloženog životinjskog modela može se dodatno opravdati kada se uzmu u obzir rezultati sustavnih pregleda o učinku neuromodulacije na ishode povezane s boli u životinjskim modelima kao i o učinku neuromodulacije za liječenje boli u ljudi (90,197).

Način na koji stimulacija spinalnog ganglija ublažava kroničnu bol još uvijek nije u potpunosti razumljiv. Zabilježeno je da simulacija spinalnog ganglija rezultira smanjenom podražljivošću neurona spinalnog ganglija. Kao predloženi mehanizam izvjesno je da stimulacija spinalnog ganglija pojačava sposobnost filtriranja na T-spoju spinalnog ganglija i ograničava širenje akcijskih potencijala (103,220). Neuromod stimulator može se u budućim istraživanjima na životinjskim modelima lako koristiti u istraživanju i razjašnjavanju mehanizama stimulacije DRG-a.

Nadalje, istraživanja na životinjskim modelima mogu poslužiti kao izvrsna polazna točka u optimizaciji parametara stimulacije za postizanje boljih ishoda za različita stanja boli ili isprobavanje novih modaliteta liječenja poput visokofrekventne stimulacije (218,219).

6. Zaključak

Glavni zaključci nakon provedbe četiri sustavna pregleda i eksperimentalnog istraživanja na životinjskim modelima boli su:

- električna i PRF stimulacija spinalnog ganglija široko su korištene neuromodulacijske intervencije za liječenje kroničnih bolnih stanja različite etiologije uključujući neuropatsku bol kao i bol koja nema neuropatsko porijeklo,
- do sada objavljena istraživanja pokazuju da intervencije mogu pomoći pacijentima koji nisu postigli odgovarajuće smanjenje boli drugim farmakološkim i nefarmakološkim metodama,
- dostupni dokazi o učinkovitosti i sigurnosti električne i PRF stimulacije za liječenje kronične boli trebaju se smatrati preliminarnim i potrebno ih je potvrditi provođenjem visokokvalitetnih randomiziranih kontroliranih ispitivanja s dovoljnim brojem sudionika
- provedena istraživanja imala su lošu kvalitetu, a u svim provedenim sustavnim pregledima bio je uključen vrlo mali broj RCT-ova dok su ostala istraživanja bila nerandomiziranog ustroja,
- u provedena istraživanja uključen je vrlo mali broj sudionika, visoko odabrana populacija pacijenata što onemogućava generaliziranje rezultata,
- jedan dio istraživanja sponzorirale su tvrtke koje proizvode uređaju korištene u istraživanjima, a postojao je i mogući sukob interesa autora istraživanja koji su ili imali udjele u tim tvrtkama ili su bili konzultanti,
- daljnja pretklinička istraživanja na životinjama, bez obzira na mjerene ishode, trebala bi koristiti standardizirani metodološki pristup i smjernice prilikom izvještavanja o ustroju istraživanja,
- autori i urednici časopisa trebali bi inzistirati na poboljšanju provođenja i izvještavanja o istraživanjima na životinjama; primjena takvih metoda pružit će korisne informacije o učinku liječenja i omogućiti bolju translaciju predkliničkih istraživanja u klinička ispitivanja,
- u eksperimentalnom istraživanju razvijen je funkcionalni stimulator za korištenje u životinjskim modelima boli čija je funkcionalnost potvrđena u zdravih i ozlijeđenih životinja

- korištenje Neuromod stimulatora u životinja sa izazvanom ozljedom spinalnog živca pokazalo je da neurostimulacija utječe na smanjenje ponašanja povezanog s boli, dok postavljena elektroda ne uzrokuje kompresiju spinalnog ganglija,
- razvijeni stimulator omogućava širok spektar istraživačkih primjena od prilagođavanja parametara stimulacije različitim uvjetima boli, proučavanja novih načina stimulacije poput visokofrekventne stimulacije do dobivanja odgovora o analgetskim mehanizmima stimulacije spinalnog ganglija.

7. Popis literature

1. IASP. IASP Announces Revised Definition of Pain - IASP [Internet]. Pain. 2018. p. 1. Available from: <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/NewsDetail.aspx?ItemNumber=9218>
2. Gatchel RJ, McGeary DD, McGeary CA, Lippe B. Interdisciplinary chronic pain management. *Am Psychol*. 2014;69(2):119–30.
3. Erdtmann F. Improving Diagnosis in Health Care. Vol. 181, *Military Medicine*. 2016. 397–399 p.
4. Leadley RM, Armstrong N, Lee YC, Allen A, Kleijnen J. Chronic diseases in the European Union: The prevalence and health cost implications of chronic pain. Vol. 26, *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy*. 2012. p. 310–25.
5. Vos T, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abate KH, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211–59.
6. Chenaf C, Delorme J, Delage N, Ardid D, Eschalier A, Authier N. Prevalence of chronic pain with or without neuropathic characteristics in France using the capture-recapture method: A populationbased study. *Pain*. 2018;159(11):2394–402.
7. Inoue S, Taguchi T, Yamashita T, Nakamura M, Ushida T. The prevalence and impact of chronic neuropathic pain on daily and social life: A nationwide study in a Japanese population. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2017;21(4):727–37.
8. Fayaz A, Croft P, Langford RM, Donaldson LJ, Jones GT. Prevalence of chronic pain in the UK: A systematic review and meta-analysis of population studies. *BMJ Open*. 2016 May 1;6(6).
9. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287.
10. Loeser JD, Melzack R. Pain: An overview. Vol. 353, *Lancet*. 1999. p. 1607–9.
11. Jukić M, Majerić Kogler, V. FM. Bol - uzroci i liječenje. Medicinska naklada; 2011. p 1-5.

12. IASP. International Association for the Study of Pain Taxonomy. [Internet]. Available from: www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698&navItemNumber=576#Pain2019
13. Gierthmühlen J, Baron R. Neuropathic Pain. *Semin Neurol*. 2016 Oct 1;36(5):462–8.
14. Khonsary S. Guyton and Hall: Textbook of Medical Physiology. In: Andreis I, Kukolja Taradi S, Taradi M, editors. *Surgical Neurology International*. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. p. 275.
15. Purves DA, Fitzpatrick D, Hall W, LaMantia A, White L. Neuroznanost. In: Heffer MP, Kostić S, editors. *Neuroznanost*. Zagreb: Medicinska naklada; 2016. p. 209–29.
16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. Vol. 151, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2009. p. 264–9.
17. Craig AD. Pain mechanisms: Labeled lines versus convergence in central processing. Vol. 26, *Annual Review of Neuroscience*. 2003. p. 1–30.
18. Henningsen P, Zipfel S, Herzog W. Management of functional somatic syndromes. *Lancet*. 2007;369(9565):946–55.
19. Gallagher RM. Pain management in America: Where do we go from here? Vol. 15, *Explore*. 2019. p. 400–3.
20. Ventafridda V, Saita L, Ripamonti C, De Conno F. WHO guidelines for the use of analgesics in cancer pain. *Int J Tissue React*. 1985;7(1):93–6.
21. Argoff CE. Recent Management Advances in Acute Postoperative Pain. *Pain Pract*. 2014;14(5):477–87.
22. Nalamachu S. An overview of pain management: The clinical efficacy and value of treatment. *Am J Manag Care*. 2013;19(14 SUPPL.).
23. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: Systematic review, meta-analysis and updated NeuPSig recommendations. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162–73.
24. De Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, et al.

- Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag.* 2014;19(6):328–35.
25. Mcnicol ED, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2017(4).
 26. I. G, R. B, T. J. Neuropathic pain: Principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2015;
 27. Dharmshaktu P, Tayal V, Kalra BS. Efficacy of antidepressants as analgesics: A review. *J Clin Pharmacol.* 2012;52(1):6–17.
 28. Hylands-White N, Duarte R V., Raphael JH. An overview of treatment approaches for chronic pain management. *Rheumatol Int.* 2017;37(1):29–42.
 29. Morley S, Eccleston C, Williams A. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive behaviour therapy and behaviour therapy for chronic pain in adults, excluding headache. *Pain.* 1999;80(1–2):1–13.
 30. Geneen L, Smith B, Clarke C, Martin D, Colvin LA, Moore RA. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: An overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(8).
 31. Hatch MN, Cushing TR, Carlson GD, Chang EY. Neuropathic pain and SCI: Identification and treatment strategies in the 21st century. *J Neurol Sci.* 2018;384:75–83.
 32. Grider J, Manchikanti L, Carayannopoulos A, Sharma ML, Balog CC, Harned ME, et al. Effectiveness of spinal cord stimulation in chronic spinal pain: A systematic review. Vol. 19, *Pain Physician.* 2016. p. E33–54.
 33. Hofmeister M, Memedovich A, Brown S, Saini M, Dowsett LE, Lorenzetti DL, et al. Effectiveness of Neurostimulation Technologies for the Management of Chronic Pain: A Systematic Review. Vol. 23, *Neuromodulation.* 2020. p. 150–7.
 34. Arienti C. Is transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) effective in adults with fibromyalgia? A cochrane review summary with commentary. Vol. 19, *Journal of Musculoskeletal Neuronal Interactions.* 2019. p. 250–2.
 35. Vance CGT, Dailey DL, Rakel BA, Sluka KA. Using TENS for pain control: the state

- of the evidence. *Pain Manag.* 2014;4(3):197–209.
36. Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur JP, et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol.* 2007;14(9):952–70.
 37. Marlow NM, Bonilha HS, Short EB. Efficacy of Transcranial Direct Current Stimulation and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treating Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review. *Pain Pract.* 2013;13(2):131–45.
 38. Cruccu G, Garcia-Larrea L, Hansson P, Keindl M, Lefaucheur JP, Paulus W, et al. EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. *Eur J Neurol.* 2016;23(10):1489–99.
 39. Linderorth B, Foreman RD. Physiology of spinal cord stimulation: Review and update. *Neuromodulation.* 1999;2(3):150–64.
 40. Kramer J, Liem L, Russo M, Smet I, Van Buyten JP, Huygen F. Lack of body positional effects on paresthesias when stimulating the dorsal root ganglion (DRG) in the treatment of chronic pain. *Neuromodulation.* 2015;18(1):50–7.
 41. Van Buyten JP, Smet I, Liem L, Russo M, Huygen F. Stimulation of Dorsal Root Ganglia for the Management of Complex Regional Pain Syndrome: A Prospective Case Series. *Pain Pract.* 2015;15(3):208–16.
 42. Abejón D, Garcia-del-Valle S, Garcia-del-valle S, Fuentes ML, Gómez-Arnau JI, Reig E, et al. Pulsed radiofrequency in lumbar radicular pain: Clinical effects in various etiological groups. *Pain Pract.* 2007;7(1):21–6.
 43. Esposito MF, Malayil R, Hanes M, Deer T. Unique Characteristics of the Dorsal Root Ganglion as a Target for Neuromodulation. *Pain Med (United States).* 2019;20:S23–30.
 44. Sluijter ME, Cosman ER, Rittman WB, Van Kleef M. The effects of pulsed radiofrequency fields applied to the dorsal root ganglion: A preliminary report. *Pain Clin.* 1998;11(2):109–17.
 45. Cosman ER, Cosman ER. Electric and thermal field effects in tissue around radiofrequency electrodes. *Pain Med.* 2005;6(6):405–24.
 46. Erdine S, Yucel A, Cimen A, Aydin 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.
47. Podhajsky RJ, Sekiguchi Y, Kikuchi S, Myers RR. The histologic effects of pulsed and continuous radiofrequency lesions at 42°C to rat dorsal root ganglion and sciatic nerve. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005;30(9):1008–13.
 48. Protasoni M, Reguzzoni M, Sangiorgi S, Reverberi C, Borsani E, Rodella LF, et al. Pulsed radiofrequency effects on the lumbar ganglion of the rat dorsal root: A morphological light and transmission electron microscopy study at acute stage. *Eur Spine J*. 2009;18(4):473–8.
 49. Cahana A, Vutskits L, Muller D. Acute differential modulation of synaptic transmission and cell survival during exposure to pulsed and continuous radiofrequency energy. *J Pain*. 2003;4(4):197–202.
 50. Vanneste T, Van Lantschoot A, Van Boxem K, Van Zundert J. Pulsed radiofrequency in chronic pain. Vol. 30, *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2017. p. 577–82.
 51. NICE. Deep brain stimulation for refractory chronic pain syndromes (excluding headache). NICE Interv Proced Guid [Internet]. 2011;382:2–7. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/ipg382>
 52. Boccard SGJ, Pereira EAC, Moir L, Aziz TZ, Green AL. Long-term outcomes of deep brain stimulation for neuropathic pain. *Neurosurgery*. 2013;72(2):221–30.
 53. Hogan QH. Labat lecture: The primary sensory neuron: Where it is, what it does, and why it matters. *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35(3):306–11.
 54. Liem L, Van Dongen E, Huygen FJ, Staats P, Kramer J. The dorsal root ganglion as a therapeutic target for chronic pain. Vol. 41, *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2016. p. 511–9.
 55. Gemes G, Koopmeiners A, Rigaud M, Lirk P, Sapunar D, Bangaru ML, et al. Failure of action potential propagation in sensory neurons: Mechanisms and loss of afferent filtering in C-type units after painful nerve injury. *J Physiol*. 2013;591(4):1111–31.
 56. Sundt D, Gamper N, Jaffe DB. Spike propagation through the dorsal root ganglia in an unmyelinated sensory neuron: A modeling study. *J Neurophysiol*. 2015;114(6):3140–53.

57. Hanani M. Satellite glial cells in sensory ganglia: From form to function. Vol. 48, Brain Research Reviews. 2005. p. 457–76.
58. Liem AL, Krabbenbos IP, Kramer J. Dorsal Root Ganglion Stimulation: A Target for Neuromodulation Therapies. In: Textbook of Neuromodulation. 2015. p. 53–9.
59. Abram SE, Yi J, Fuchs A, Hogan QH. Permeability of injured and intact peripheral nerves and dorsal root ganglia. Anesthesiology. 2006;105(1):146–53.
60. Hjerling-Leffler J, Marmigère F, Heglind M, Cederberg A, Koltzenburg M, Enerbäck S, et al. The boundary cap: A source of neural crest stem cells that generate multiple sensory neuron subtypes. Development. 2005;132(11):2623–32.
61. Kalcheim C, Le Douarin NM. Requirement of a neural tube signal for the differentiation of neural crest cells into dorsal root ganglia. Dev Biol. 1986;116(2):451–66.
62. Sapunar D, Kostic S, Banozic A, Puljak L. Dorsal root ganglion - A potential new therapeutic target for neuropathic pain. J Pain Res. 2012;5:31–8.
63. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. Vol. 413, Nature. 2001. p. 203–10.
64. Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: Neurons, immune cells and glia. Vol. 10, Nature Neuroscience. 2007. p. 1361–8.
65. Woolf CJ. Phenotypic modification of primary sensory neurons: The role of nerve growth factor in the production of persistent pain. Philos Trans R Soc B Biol Sci. 1996;351(1338):441–8.
66. Xiao HS, Huang QH, Zhang FX, Bao L, Lu YJ, Guo C, et al. Identification of gene expression profile of dorsal root ganglion in the rat peripheral axotomy model of neuropathic pain. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99(12):8360–5.
67. Burma NE, Leduc-Pessah H, Fan CY, Trang T. Animal models of chronic pain: Advances and challenges for clinical translation. Vol. 95, Journal of Neuroscience Research. 2017. p. 1242–56.
68. Gregory NS, Harris AL, Robinson CR, Dougherty PM, Fuchs PN, Sluka KA. An overview of animal models of pain: Disease models and outcome measures. J Pain.

- 2013;14(11):1255–69.
69. Dib-Hajj SD, Tyrrell L, Black JA, Waxman SG. Na_vN, a novel voltage-gated Na channel, is expressed preferentially in peripheral sensory neurons and down-regulated after axotomy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(15):8963–8.
 70. Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain*. 1988;33(1):87–107.
 71. Seltzer Z, Dubner R, Shir Y. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain*. 1990;43(2):205–18.
 72. Ho Kim S, Mo Chung J. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain*. 1992;50(3):355–63.
 73. Decosterd I, Woolf CJ. Spared nerve injury: An animal model of persistent peripheral neuropathic pain. *Pain*. 2000;87(2):149–58.
 74. Hu SJ, Xing JL. An experimental model for chronic compression of dorsal root ganglion produced by intervertebral foramen stenosis in the rat. *Pain*. 1998;77(1):15–23.
 - 75.Coderre TJ, Grimes RW, Melzack R. Deafferentation and chronic pain in animals: An evaluation of evidence suggesting autotomy is related to pain. *Pain*. 1986;26(1):61–84.
 76. Mogil JS, Crager SE. What should we be measuring in behavioral studies of chronic pain in animals? *Pain*. 2004;112(1–2):12–5.
 77. Guyatt G. Evidence-based medicine. *ACP J Club*. 1991;114:A.16.
 78. Sur RL, Dahm P. History of evidence-based medicine. In: *Indian Journal of Urology*. 2011. p. 487–9.
 79. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg*. 2011;128(1):305–10.
 80. Medical milestones [Internet]. Available from:
https://www.bmj.com/content/suppl/2007/01/18/334.suppl_1.DC3
 81. Spitzer WO, Bayne JRD, Charron KC, Fletcher SW, Al E. The periodic health examination. *Can Med Assoc J*. 1979;121(9):1193–254.

82. Sackett DL. Rules of Evidence and Clinical Recommendations on the Use of Antithrombotic Agents. *Chest*. 1989;95(2):2S-4S.
83. Systematic review history [Internet]. Available from: <https://eppi.ioe.ac.uk/cms/Resources/EvidenceInformedPolicyandPractice/HistoryofSystematicReviews/tabid/68/Default.aspx>
84. Glass G V. Primary, Secondary, and Meta-Analysis of Research. *Educ Res*. 1976;5(10):3–8.
85. Centre for Reviews and Dissemination. Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care. Vol. 10, *The Lancet Infectious Diseases*. 2009.
86. Uman LS. Systematic reviews and meta-analyses. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;20(1):57–9.
87. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. 2019.
88. Hooijmans CR, Rovers MM, De Vries RBM, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC Med Res Methodol*. 2014 Mar 26;14(1).
89. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355.
90. Vuka I, Vučić K, Repić T, Ferhatović Hamzić L, Sapunar D, Puljak L. Electrical Stimulation of Dorsal Root Ganglion in the Context of Pain: A Systematic Review of In Vitro and In Vivo Animal Model Studies. Vol. 21, *Neuromodulation*. Blackwell Publishing Inc.; 2018. p. 213–24.
91. Košta V, Kojundžić SL, Sapunar LC, Sapunar D. The extent of laminectomy affects pain-related behavior in a rat model of neuropathic pain. *Eur J Pain*. 2009;13(3):243–8.
92. Basic Z, Kostic S, Kosta V, Carija R, Puljak L, Sapunar D. Postlaminectomy stabilization of the spine in a rat model of neuropathic pain reduces pain-related behavior. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012;37(22):1874–82.
93. Song XJ, Hu SJ, Greenquist KW, Zhang JM, Lamotte RH. Mechanical and thermal

- hyperalgesia and ectopic neuronal discharge after chronic compression of dorsal root ganglia. *J Neurophysiol.* 1999;82(6):3347–58.
94. Zhang JM, Song XJ, Lamotte RH. Enhanced excitability of sensory neurons in rats with cutaneous hyperalgesia produced by chronic compression of the dorsal root ganglion. *J Neurophysiol.* 1999;82(6):3359–66.
 95. Yao H, Donnelly DF, Ma C, LaMotte RH. Upregulation of the hyperpolarization-activated cation current after chronic compression of the dorsal root ganglion. *J Neurosci.* 2003;23(6):2069–74.
 96. Hogan Q, Sapunar D, Modric-Jednacak K, McCallum JB. Detection of neuropathic pain in a rat model of peripheral nerve injury. *Anesthesiology.* 2004;101(2):476–87.
 97. Yoon C, Young Wook Y, Heung Sik N, Sun Ho K, Jin Mo C. Behavioral signs of ongoing pain and cold allodynia in a rat model of neuropathic pain. *Pain.* 1994;59(3):369–76.
 98. Chang HM, Berde CB, Holz IV GG, Steward GF, Kream RM. Sufentanil, morphine, met-enkephalin, and κ -agonist (U-50,488H) inhibit substance P release from primary sensory neurons: A model for presynaptic spinal opioid actions. *Anesthesiology.* 1989;70(4):672–7.
 99. Chang HM, Wang L, Zhang XP, Kream RM, Yeh ETH. Modulation of substance p release in primary sensory neurons by misoprostol and prostaglandins. *Am J Ther.* 1996;3(4):276–9.
 100. Eisenach JC, Zhang Y, Duflo F. α 2-adrenoceptors inhibit the intracellular Ca^{2+} response to electrical stimulation in normal and injured sensory neurons, with increased inhibition of calcitonin gene-related peptide expressing neurons after injury. *Neuroscience.* 2005;131(1):189–97.
 101. Ma W, Zhang Y, Bantel C, Eisenach JC. Medium and large injured dorsal root ganglion cells increase TRPV-1, accompanied by increased α 2C-adrenoceptor co-expression and functional inhibition by clonidine. *Pain.* 2005;113(3):386–94.
 102. Duflo F, Zhang Y, Eisenach JC. Electrical Field Stimulation to Study Inhibitory Mechanisms in Individual Sensory Neurons in Culture. *Anesthesiology.* 2004;100(3):740–3.

103. Koopmeiners AS, Mueller S, Kramer J, Hogan QH. Effect of electrical field stimulation on dorsal root ganglion neuronal function. *Neuromodulation*. 2013;16(4):304–11.
104. Chiu HW, Chuang JM, Lu CC, Lin WT, Lin CW, Lin ML. In situ measurement of tissue impedance using an inductive coupling interface circuit. *IEEE Trans Biomed Circuits Syst*. 2013;7(3):225–35.
105. Laboureyras E, Rivat C, Cahana A, Richebé P. Pulsed radiofrequency enhances morphine analgesia in neuropathic rats. *Neuroreport*. 2012;23(9):535–9.
106. Lin ML, Lin WT, Huang RY, Chen TC, Huang SH, Chang CH, et al. Pulsed radiofrequency inhibited activation of spinal mitogen-activated protein kinases and ameliorated early neuropathic pain in rats. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2014;18(5):659–70.
107. Park HW, Ahn SH, Son JY, Kim SJ, Hwang SJ, Cho YW, et al. Pulsed Radiofrequency Application Reduced Mechanical Hypersensitivity and Microglial Expression in Neuropathic Pain Model. *Pain Med (United States)*. 2012;13(9):1227–34.
108. Perret DM, Kim DS, Li KW, Sinavsky K, Newcomb RL, Miller JM, et al. Application of pulsed radiofrequency currents to rat dorsal root ganglia modulates nerve injury-induced tactile allodynia. *Anesth Analg*. 2011;113(3):610–6.
109. Wu B, Ni J, Zhang C, Fu P, Yue J, Yang L. Changes in spinal cord met-enkephalin levels and mechanical threshold values of pain after pulsed radio frequency in a spared nerve injury rat model. *Neurol Res*. 2012;34(4):408–14.
110. Pan B, Yu H, Fischer GJ, Kramer JM, Hogan QH. Dorsal Root Ganglionic Field Stimulation Relieves Spontaneous and Induced Neuropathic Pain in Rats. *J Pain*. 2016;17(12):1349–58.
111. Pawela CP, Kramer JM, Hogan QH. Dorsal root ganglion stimulation attenuates the BOLD signal response to noxious sensory input in specific brain regions: Insights into a possible mechanism for analgesia. *Neuroimage*. 2017;147:10–8.
112. Liem L, Russo M, Huygen FJPM, Van Buyten JP, Smet I, Verrills P, et al. A multicenter, prospective trial to assess the safety and performance of the spinal modulation dorsal root ganglion neurostimulator system in the treatment of chronic

- pain. *Neuromodulation*. 2013;16(5):471–82.
113. Liem L, Russo M, Huygen FJPM, Van Buyten JP, Smet I, Verrills P, et al. One-year outcomes of spinal cord stimulation of the dorsal root ganglion in the treatment of chronic neuropathic pain. *Neuromodulation*. 2015;18(1):41–9.
 114. van Velsen V, van Helmond N, Levine ME, Chapman KB. Single-Incision Approach to Implantation of the Pulse Generator and Leads for Dorsal Root Ganglion Stimulation. *A A Case Reports*. 2018;10(1):23–7.
 115. van Velsen V, van Helmond N, Chapman KB. Creating a Strain Relief Loop during S1 Transforaminal Lead Placement for Dorsal Root Ganglion Stimulation for Foot Pain: A Technical Note. *Pain Pract*. 2018;18(4):539–43.
 116. Deer TR, Levy RM, Kramer J, Poree L, Amirdelfan K, Grigsby E, et al. 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*. 2017;158(4):669–81.
 117. Van Bussel CM, Stronks DL, Huygen FJPM. Successful treatment of intractable complex regional pain syndrome type I of the knee with dorsal root ganglion stimulation: A case report. *Neuromodulation*. 2015;18(1):58–61.
 118. van Bussel CM, Stronks DL, Huygen FJPM. Dorsal Column Stimulation vs. Dorsal Root Ganglion Stimulation for Complex Regional Pain Syndrome Confined to the Knee: Patients' Preference Following the Trial Period. *Pain Pract*. 2018;18(1):87–93.
 119. Yang A, Hunter CW. Dorsal Root Ganglion Stimulation as a Salvage Treatment for Complex Regional Pain Syndrome Refractory to Dorsal Column Spinal Cord Stimulation: A Case Series. *Neuromodulation*. 2017;20(7):703–7.
 120. Goebel A, Lewis S, Phillip R, Sharma M. Dorsal Root Ganglion Stimulation for Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) Recurrence after Amputation for CRPS, and Failure of Conventional Spinal Cord Stimulation. *Pain Pract*. 2018;18(1):104–8.
 121. Skaribas IM, Peccora C, Skaribas E. Single S1 Dorsal Root Ganglia Stimulation for Intractable Complex Regional Pain Syndrome Foot Pain After Lumbar Spine Surgery: A Case Series. *Neuromodulation*. 2019;22(1):101–7.
 122. Weiner RL, Yeung A, Garcia CM, Perryman LT, Speck B. Treatment of FBSS low

- back pain with a novel percutaneous DRG wireless stimulator: Pilot and feasibility study. *Pain Med (United States)*. 2016;17(10):1911–6.
123. Deer TR, Grigsby E, Weiner RL, Wilcosky B, Kramer JM. A prospective study of dorsal root ganglion stimulation for the relief of chronic pain. *Neuromodulation*. 2013;16(1):67–72.
 124. Billet B, Wynendaele R, Vanquathem NE. Wireless neuromodulation for chronic back pain: Delivery of high-frequency dorsal root ganglion stimulation by a minimally invasive technique. *Case Rep Med*. 2017;2017.
 125. Billet B, Hanssens K, De Coster O, Nagels W, Weiner RL, Wynendaele R, et al. Wireless high-frequency dorsal root ganglion stimulation for chronic low back pain: A pilot study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2018;62(8):1133–8.
 126. Huygen F, Liem L, Cusack W, Kramer J. Stimulation of the L2–L3 Dorsal Root Ganglia Induces Effective Pain Relief in the Low Back. *Pain Pract*. 2018;18(2):205–13.
 127. Huygen FJPM, Liem L, Nijhuis H, Cusack W, Kramer J. Evaluating Dorsal Root Ganglion Stimulation in a Prospective Dutch Cohort. *Neuromodulation*. 2019;22(1):80–6.
 128. Zuidema X, Breel J, Wille F. Paresthesia mapping: A practical workup for successful implantation of the dorsal root ganglion stimulator in refractory groin pain. Vol. 17, *Neuromodulation*. 2014. p. 665–9.
 129. Schu S, Gulve A, Eldabe S, Baranidharan G, Wolf K, Demmel W, et al. Spinal Cord Stimulation of the Dorsal Root Ganglion for Groin Pain-A Retrospective Review. *Pain Pract*. 2015;15(4):293–9.
 130. Morgalla MH, Fortunato M, Lepski G, Chander BS. Dorsal root ganglion stimulation (DRGS) for the treatment of chronic neuropathic pain: A single-center study with long-term prospective results in 62 cases. *Pain Physician*. 2018;21(4):E377–87.
 131. Hunter CW, Yang A. Dorsal Root Ganglion Stimulation for Chronic Pelvic Pain: A Case Series and Technical Report on a Novel Lead Configuration. *Neuromodulation*. 2019;22(1):87–95.
 132. Rowland DCL, Wright D, Moir L, FitzGerald JJ, Green AL. Successful treatment of pelvic girdle pain with dorsal root ganglion stimulation. *Br J Neurosurg*.

- 2016;30(6):685–6.
133. Maino P, Koetsier E, Kaelin-Lang A, Gobbi C, Perez R. Dorsal root ganglion stimulation for painful small fiber neuropathy: A case report. *Pain Physician*. 2017;20(3):E459–63.
 134. Eldabe S, Espinet A, Wahlstedt A, Kang P, Liem L, Patel NK, et al. Retrospective Case Series on the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy With Dorsal Root Ganglion Stimulation. *Neuromodulation*. 2018;21(8):787–92.
 135. Eldabe S, Burger K, Moser H, Klase D, Schu S, Wahlstedt A, et al. Dorsal root ganglion (DRG) stimulation in the treatment of phantom limb pain (PLP). *Neuromodulation*. 2015;18(7):610–6.
 136. Giordano NL, van Helmond N, Chapman KB. Coccydynia Treated with Dorsal Root Ganglion Stimulation. *Case Rep Anesthesiol*. 2018;2018:1–4.
 137. Hassanain M, Murphy P. Dorsal Root Ganglion Stimulation for the Treatment of Bilateral Intractable Chronic Testicular Pain. Vol. 22, *Neuromodulation*. 2019. p. 115–6.
 138. Mol FMU, Roumen RM, Scheltinga MR. Comparing the efficacy of targeted spinal cord stimulation (SCS) of the dorsal root ganglion with conventional medical management (CMM) in patients with chronic post-surgical inguinal pain: The SMASHING trial. *BMC Surg*. 2018;18(1).
 139. Manchikanti L, Hirsch JA, Cohen SP, Heavner JE, Falco FJE, Diwan S, et al. Assessment of methodologic quality of randomized trials of interventional techniques: Development of an interventional pain management specific instrument. *Pain Physician*. 2014;17(3):263–90.
 140. Zuidema X, Schapendonk JWLC. Dorsal Root Ganglion Stimulation: A Treatment Option for Chronic Pain Due to Refractory Loin Pain Haematuria Syndrome. *Neuromodulation*. 2017;20(8):841–3.
 141. Chang MC. Effect of bipolar pulsed radiofrequency on refractory chronic cervical radicular pain. *Med (United States)*. 2017;96(15).
 142. Lee DG, Ahn SH, Lee J. Comparative effectiveness of pulsed radiofrequency and transforaminal steroid injection for radicular pain due to disc herniation: A prospective

- randomized trial. *J Korean Med Sci*. 2016;31(8):1324–30.
143. Shanthanna H, Chan P, McChesney J, Thabane L, Paul J. Pulsed radiofrequency treatment of the lumbar dorsal root ganglion in patients with chronic lumbar radicular pain: A randomized, placebo-controlled pilot study. *J Pain Res*. 2014;7:47–55.
 144. Koh W, Choi SS, Karm MH, Suh JH, Leem JG, Lee J Do, et al. Treatment of chronic lumbosacral radicular pain using adjuvant pulsed radiofrequency: A randomized controlled study. *Pain Med (United States)*. 2015;16(3):432–41.
 145. Das B, Conroy M, Moore D, Lysaght J, McCrory C. Human dorsal root ganglion pulsed radiofrequency treatment modulates cerebrospinal fluid lymphocytes and neuroinflammatory markers in chronic radicular pain. *Brain Behav Immun*. 2018;70:157–65.
 146. Gabrhelík T, Michálek P, Berta E, Adamus M, Pieran M, Doleček L. Pulsed radiofrequency of radicular pain | Pulzní radiofrekvenční terapie radikulární bolesti. *Ces a Slov Neurol a Neurochir [Internet]*. 2007; Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-55049102403&partnerID=MN8TOARS>
 147. Lee DG, Cho YW, Ahn SH, Chang MC. The effect of bipolar pulsed radiofrequency treatment on chronic lumbosacral radicular pain refractory to monopolar pulsed radiofrequency treatment. *Pain Physician*. 2018;21(2):E97–103.
 148. Mehta V, Snidvongs S, Ghai B, Langford R, Wodehouse T. Characterization of peripheral and central sensitization after dorsal root ganglion intervention in patients with unilateral lumbosacral radicular pain: A prospective pilot study. *Br J Anaesth*. 2017;118(6):924–31.
 149. Van Boxem K, Van Bilsen J, De Meij N, Herrler A, kessels F, Van Zundert J, et al. Pulsed Radiofrequency Treatment Adjacent to the Lumbar Dorsal Root Ganglion for the Management of Lumbosacral Radicular Syndrome: A Clinical Audit. *Pain Med*. 2011;12(9):1322–30.
 150. Van Boxem K, de Meij N, Kessels A, Van Kleef M, Van Zundert J. Pulsed Radiofrequency for Chronic Intractable Lumbosacral Radicular Pain: A Six-Month Cohort Study. *Pain Med (United States)*. 2015;16(6):1155–62.

151. Kim SJ, Park SJ, Yoon DM, Yoon KB, Kim SH. Predictors of the analgesic efficacy of pulsed radiofrequency treatment in patients with chronic lumbosacral radicular pain: A retrospective observational study. *J Pain Res.* 2018;11:1223–30.
152. Vigneri S, Sindaco G, Gallo G, Zanella M, Paci V, La Grua M, et al. Effectiveness of pulsed radiofrequency with multifunctional epidural electrode in chronic lumbosacral radicular pain with neuropathic features. *Pain Physician.* 2014;17(6):477–86.
153. Egorov OE, Evzikov GY. Repeated Radiofrequency Dorsal Root Ganglion Neurotomy in a Patient With Painful Radiculopathy. a Case Report and Literature Review. *Neurol J.* 2015;20(1):28.
154. Surbano M, Castroman Espasandín PJ, Cristiani F, Ayala S, Schwartzmann A, Varaldi G. Radiofrecuencia pulsada del ganglio de la raíz dorsal en el síndrome radicular lumbosacro crónico refractario a los esteroides epidurales. *Rev la Soc Española del Dolor.* 2019;
155. Chang MC, Cho YW, Ahn SH. Comparison between bipolar pulsed radiofrequency and monopolar pulsed radiofrequency in chronic lumbosacral radicular pain: A randomized controlled trial. *Med (United States).* 2017;96(9).
156. Choi G-S, Ahn S-H, Cho Y-W, Lee D-K. Short-Term Effects of Pulsed Radiofrequency on Chronic Refractory Cervical Radicular Pain. *Ann Rehabil Med.* 2011;35(6):826.
157. Kim YH, Lee CJ, Lee SC, Huh J, Nahm FS, Kim HZ, et al. Effect of pulsed radiofrequency for postherpetic neuralgia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008;52(8):1140–3.
158. Van Zundert J, Patijn J, Kessels A, Lamé I, van Suijlekom H, van Kleef M. Pulsed radiofrequency adjacent to the cervical dorsal root ganglion in chronic cervical radicular pain: A double blind sham controlled randomized clinical trial. *Pain.* 2007;127(1–2):173–82.
159. Choi GS, Ahn SH, Cho YW, Lee DG. Long-Term Effect of Pulsed Radiofrequency on Chronic Cervical Radicular Pain Refractory to Repeated Transforaminal Epidural Steroid Injections. *Pain Med.* 2012;13(3):368–75.
160. Yoon YM, Han SR, Lee SJ, Choi CY, Sohn MJ, Lee CH. The Efficacy of Pulsed

Radiofrequency Treatment of Cervical Radicular Pain Patients. *Korean J Spine*. 2014;11(3):109.

161. Chao SC, Lee HT, Kao TH, Yang MY, Tsuei YS, Shen CC, et al. Percutaneous pulsed radiofrequency in the treatment of cervical and lumbar radicular pain. *Surg Neurol*. 2008;70(1):59–65.
162. Wan CF, Liu Y, Dong DS, Zhao L, Xi Q, Yu X, et al. Bipolar high-voltage, long-duration pulsed radiofrequency improves pain relief in postherpetic neuralgia. *Pain Physician*. 2016;19(5):E721–8.
163. Kim KH, Jo DH, Kim ED. Pulsed radiofrequency to the dorsal root ganglion in acute herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Pain Physician*. 2017;20(3):E411–8.
164. Lin WL, Lin BF, Cherng CH, Huh BK, Ma HI, Lin SL, et al. Pulsed radiofrequency therapy for relieving neuropathic bone pain in cancer patients. *J Med Sci*. 2014;34(2):84–7.
165. Esparza-Miñana JM, Mazzinari G, Belaouchi M, Cort-Martínez L, Robert-Sánchez L, Lillo RV. Pulsed radiofrequency of the thoracic dorsal root ganglion with epidural catheter-electrode. A new approach for an effective treatment. *Rev la Soc Esp del Dolor*. 2018;25(1):45–50.
166. Vigneri S, Sindaco G, Zanella M, Sette E, Tugnoli V, Pari G. Interventional treatment for neuropathic pain due to combined cervical radiculopathy and carpal tunnel syndrome: a case report. *Clin Case Reports*. 2017;5(4):414–8.
167. Kim ED, Lee YI, Park HJ. Comparison of efficacy of continuous epidural block and pulsed radiofrequency to the dorsal root ganglion for management of pain persisting beyond the acute phase of herpes zoster. *PLoS One*. 2017;12(8).
168. Holanda VM, Chavantes MC, Silva DFT, de Holanda CVM, de Oliveira JO, Wu X, et al. Photobiomodulation of the dorsal root ganglion for the treatment of low back pain: A pilot study. *Lasers Surg Med*. 2016;48(7):653–9.
169. Lee CC, Chen CJ, Chou CC, Wang HY, Chung WY, Peng GS, et al. Lumbar Dorsal Root Ganglion Block as a Prognostic Tool Before Pulsed Radiofrequency: A Randomized, Prospective, and Comparative Study on Cost-Effectiveness. *World Neurosurg*. 2018;112:e157–64.

170. Yang CL, Yang B Der, Lin ML, Wang YH, Wang JL. A patient-mount navigated intervention system for spinal diseases and its clinical trial on percutaneous pulsed radiofrequency stimulation of dorsal root ganglion. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(21).
171. Hsu HT, Chang SJ, Huang KF, Tai PA, Li TC, Huang CJ. Correlation between lumbar lordosis and the treatment of chronic low back pain with pulsed radiofrequency applied to the L2 dorsal root ganglion. *Formos J Surg*. 2017;50(4):125–30.
172. Tsou HK, Chao SC, Wang CJ, Chen H Te, Shen CC, Lee HT, et al. Percutaneous pulsed radiofrequency applied to the L-2 dorsal root ganglion for treatment of chronic low-back pain: 3-Year experience - Clinical article. *J Neurosurg Spine*. 2010;12(2):190–6.
173. Albayrak I, Apiliogullari S, Dal CN, Levendoglu F, Ozerbil OM. Efficacy of Pulsed Radiofrequency Therapy to Dorsal Root Ganglion Adding to TENS and Exercise for Persistent Pain after Total Knee Arthroplasty. *J Knee Surg*. 2017;30(2):134–42.
174. Cohen SP, Sireci A, Wu CL, Larkin TM, Williams KA, Hurley RW. Pulsed radiofrequency of the dorsal root ganglia is superior to pharmacotherapy or pulsed radiofrequency of the intercostal nerves in the treatment of chronic postsurgical thoracic pain. *Pain Physician*. 2006;9(3):227–36.
175. Fam BN, El-Sayed GGED, Reyad RM, Mansour I. Efficacy and safety of pulsed radiofrequency and steroid injection for intercostobrachial neuralgia in postmastectomy pain syndrome - A clinical trial. *Saudi J Anaesth*. 2018;12(2):227–34.
176. Van Zundert J, Lamé IE, De Louw A, Jansen J, Kessels F, Patijn J, et al. Percutaneous pulsed radiofrequency treatment of the cervical dorsal root ganglion in the treatment of chronic cervical pain syndromes: A clinical audit. *Neuromodulation*. 2003;6(1):6–14.
177. Zhang J, Shi DS, Wang R. Pulsed radiofrequency of the second cervical ganglion (C2) for the treatment of cervicogenic headache. *J Headache Pain*. 2011;12(5):569–71.
178. Albayrak I, Apiliogullari S, Onal O, Gungor C, Saltali A, Levendoglu F. Pulsed radiofrequency applied to the dorsal root ganglia for treatment of post-stroke complex regional pain syndrome: A case series. *J Clin Anesth*. 2016;33:192–7.
179. Apiliogullari S, Aydin BK, Onal O, Kirac Y, Celik JB. Pulsed Radiofrequency of Dorsal Root Ganglia for the Treatment of Complex Regional Pain Syndrome in an

Adolescent with Poliomyelitis Sequel: A Case Report. *Pain Med (United States)*. 2015;16(7):1369–72.

180. Arai YCP, Nishihara M, Yamamoto Y, Arakawa M, Kondo M, Suzuki C, et al. Dorsal Root Ganglion Pulsed Radiofrequency for the Management of Intractable Vertebral Metastatic Pain: A Case Series. *Pain Med (United States)*. 2015;16(5):1007–12.
181. Hofmeester I, Steffens MG, Brinkert W. Chronic scrotal and inguinal pain after orchidopexy in a 13-year-old boy, treated by pulsed radiofrequency of the dorsal ganglia. *J Pediatr Urol*. 2013;9(6 PART B).
182. Lee SY, Jang D Il, Noh C, Ko YK. Successful treatment of occipital radiating headache using pulsed radiofrequency therapy. *J Korean Neurosurg Soc*. 2015;58(1):89–92.
183. Li J, Yin Y, Ye L, Zuo Y. Pulsed radiofrequency of C2 dorsal root ganglion under ultrasound guidance for chronic migraine: A case report. *J Pain Res*. 2018;11:1915–9.
184. Krauth D, Woodruff TJ, Bero L. Instruments for assessing risk of bias and other methodological criteria of published animal studies: A systematic review. Vol. 121, *Environmental Health Perspectives*. 2013. p. 985–92.
185. Moja L, Pecoraro V, Ciccolallo L, Dall’Olmo L, Virgili G, Garattini S. Flaws in animal studies exploring statins and impact on meta-analysis. Vol. 44, *European Journal of Clinical Investigation*. 2014. p. 597–612.
186. Farrell KE, Keely S, Graham BA, Callister R, Callister RJ. A systematic review of the evidence for central nervous system plasticity in animal models of inflammatory-mediated gastrointestinal pain. Vol. 20, *Inflammatory Bowel Diseases*. 2014. p. 176–95.
187. Kilkenny C, Parsons N, Kadyszewski E, Festing MFW, Cuthill IC, Fry D, et al. Survey of the Quality of Experimental Design, Statistical Analysis and Reporting of Research Using Animals. *PLoS One*. 2009;4(11).
188. Liebert A, Krause A, Goonetilleke N, Bicknell B, Kiat H. A Role for Photobiomodulation in the Prevention of Myocardial Ischemic Reperfusion Injury: A Systematic Review and Potential Molecular Mechanisms. *Sci Rep*. 2017;7.
189. Drummond GB, Paterson DJ, McGrath JC. Animal research: Reporting in vivo experiments: The ARRIVE guidelines. *Exp Physiol*. 2010;95(8):842–4.

190. Harrison C, Epton S, Bojanic S, Green AL, FitzGerald JJ. The Efficacy and Safety of Dorsal Root Ganglion Stimulation as a Treatment for Neuropathic Pain: A Literature Review. Vol. 21, *Neuromodulation*. 2018. p. 225–33.
191. Chang Chien GC, Mekhail N. Alternate Intraspinal Targets for Spinal Cord Stimulation: A Systematic Review. Vol. 20, *Neuromodulation*. 2017. p. 629–41.
192. Deer TR, Pope JE, Lamer TJ, Grider JS, Provenzano D, Lubenow TR, et al. The Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee on Best Practices for Dorsal Root Ganglion Stimulation. *Neuromodulation*. 2019;22(1):1–35.
193. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, et al. Current methods of the U.S. preventive services task force: A review of the process. *Am J Prev Med*. 2001;20(3 SUPPL.):21–35.
194. Saric L, Vucic K, Dragicevic K, Vrdoljak M, Jakus D, Vuka I, et al. Comparison of conference abstracts and full-text publications of randomized controlled trials presented at four consecutive World Congresses of Pain: Reporting quality and agreement of results. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2019;23(1):107–16.
195. Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, Schroll JB, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane database Syst Rev*. 2017;2:MR000033.
196. Amiri AR, Kanesalingam K, Cro S, Casey ATH. Does source of funding and conflict of interest influence the outcome and quality of spinal research? *Spine J*. 2014;14(2):308–14.
197. Vuka I, Marcius T, Došenović S, Hamzić LF, Vučić K, Sapunar D, et al. Neuromodulation with electrical field stimulation of dorsal root ganglion in various pain syndromes: A systematic review with focus on participant selection. *J Pain Res*. 2019;12:803–30.
198. Facchini G, Spinnato P, Guglielmi G, Albisinni U, Bazzocchi A. A comprehensive review of pulsed radiofrequency in the treatment of pain associated with different spinal conditions. *Br J Radiol*. 2017;90(1073).
199. Wang F, Zhou Q, Xiao L, Yang J, Xong D, Li D, et al. A Randomized Comparative Study of Pulsed Radiofrequency Treatment With or Without Selective Nerve Root Block for Chronic Cervical Radicular Pain. *Pain Pract*. 2017;17(5):589–95.

200. Huygen F, Kallewaard JW, van Tulder M, Van Boxem K, Vissers K, van Kleef M, et al. "Evidence-Based Interventional Pain Medicine According to Clinical Diagnoses": Update 2018. *Pain Pract.* 2019;19(6):664–75.
201. Pope JE, Deer TR, Kramer J. A Systematic Review: Current and Future Directions of Dorsal Root Ganglion Therapeutics to Treat Chronic Pain. Vol. 14, *Pain Medicine* (United States). 2013. p. 1477–96.
202. Letcher FS, Goldring S. The effect of radiofrequency current and heat on peripheral nerve action potential in the cat. *J Neurosurg.* 1968;29(1):42–7.
203. Byrd D, Mackey S. Pulsed radiofrequency for chronic pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2008;12(1):37–41.
204. Vuka I, Marciuš T, Došenović S, Ferhatović Hamzić L, Vučić K, Sapunar D, et al. Efficacy and Safety of Pulsed Radiofrequency as a Method of Dorsal Root Ganglia Stimulation in Patients with Neuropathic Pain: A Systematic Review. *Pain Med.* 2020;
205. Roberts I, Ker K. How systematic reviews cause research waste. *Lancet.* 2015;386(10003):1536.
206. Handoll HHG, Langhorne P. In defence of reviews of small trials: underpinning the generation of evidence to inform practice. *Cochrane database Syst Rev.* 2015;11:ED000106.
207. Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg.* 1967;46(4):489–91.
208. Stojanovic MP, Abdi S. Spinal cord stimulation. *Pain Physician.* 2002;5(2):156–66.
209. Parker JL, Karantonis DM, Single PS, Obradovic M, Cousins MJ. Compound action potentials recorded in the human spinal cord during neurostimulation for pain relief. *Pain.* 2012;153(3):593–601.
210. Qian X, Hao HW, Ma BZ, Wen XW, Hu CH, Li LM, et al. Programmable and implantable neurostimulator with novel stimulus waveforms for rat models. *Electron Lett.* 2012;48(17):1035–6.
211. Millard RE, Shepherd RK. A fully implantable stimulator for use in small laboratory animals. *J Neurosci Methods.* 2007;166(2):168–77.

212. Linderöth B, Gazelius B, Franck J, Brodin E. Dorsal column stimulation induces release of serotonin and substance p in the cat dorsal horn. *Neurosurgery*. 1992;31(2):289–97.
213. Tilley DM, Vallejo R, Kelley CA, Benyamin R, Cedeño DL. A continuous spinal cord stimulation model attenuates pain-related behavior in vivo following induction of a peripheral nerve injury. *Neuromodulation*. 2015;18(3):171–6.
214. Huang CQ, Shepherd RK, Carter PM, Seligman PM, Tabor B. Electrical stimulation of the auditory nerve: Direct current measurement in vivo. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1999;46(4):461–70.
215. Hooijmans CR, Rovers MM, De Vries RBM, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW. SYRCLE’s risk of bias tool for animal studies. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14(1).
216. Lau YC, Qian X, Po KT, Li LM, Guo X. Electrical stimulation at the dorsal root ganglion preserves trabecular bone mass and microarchitecture of the tibia in hindlimb-unloaded rats. *Osteoporos Int*. 2014;26(2):481–8.
217. Yuen-Chi Lau R, Qian X, Po KT, Li LM, Guo X. Response of Rat Tibia to Prolonged Unloading Under the Influence of Electrical Stimulation at the Dorsal Root Ganglion. *Neuromodulation*. 2017;20(3):284–9.
218. Koetsier E, Franken G, Debets J, van Kuijk SMJ, Linderöth B, Joosten EA, et al. Dorsal Root Ganglion Stimulation in Experimental Painful Diabetic Polyneuropathy: Delayed Wash-Out of Pain Relief After Low-Frequency (1Hz) Stimulation. *Neuromodulation*. 2020;23(2):177–84.
219. Pluijms WA, Van Kleef M, Honig WM, Janssen SP, Joosten EA. The effect of spinal cord stimulation frequency in experimental painful diabetic polyneuropathy. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2013;17(9):1338–46.
220. Krames ES. The dorsal root ganglion in chronic pain and as a target for neuromodulation: A review. *Neuromodulation*. 2015;18(1):24–32.
221. Bogduk N. Pulsed radiofrequency. *Pain Med*. 2006;7(5):396–407.
222. Brushart TM, Jari R, Verge V, Rohde C, Gordon T. Electrical stimulation restores the specificity of sensory axon regeneration. *Exp Neurol*. 2005;194(1):221–9.

223. Chen KH, Yang CH, Juang SE, Huang HW, Cheng JK, Sheen-Chen SM, et al. Pulsed radiofrequency reduced complete Freund's adjuvant-induced mechanical hyperalgesia via the spinal c-Jun N-terminal kinase pathway. *Cell Mol Neurobiol.* 2014;34(2):195–203.
224. Cho HK, Kang JH, Kim SY, Choi MJ, Hwang SJ, Cho YW, et al. Changes in neuroglial activity in multiple spinal segments after caudal epidural pulsed radiofrequency in a rat model of lumbar disc herniation. *Pain Physician.* 2016;19(8):E1197–209.
225. Cobianchi S, Casals-Diaz L, Jaramillo J, Navarro X. Differential effects of activity dependent treatments on axonal regeneration and neuropathic pain after peripheral nerve injury. *Exp Neurol.* 2013;240(1):157–67.
226. Colak T, Liu L, Mehta KR, Shenoy MM, Pai R, Zou B, et al. 869 TGFβ Induces Sensory Neuronal Hyperexcitability, Pancreatic Pain and Hyperalgesia in Rats With Chronic Pancreatitis Along With Downregulation of Kv1.4 Channels. *Gastroenterology.* 2012;142(5):S-150.
227. Dai Y, Iwata K, Fukuoka T, Kondo E, Tokunaga A, Yamanaka H, et al. Phosphorylation of extracellular signal-regulated kinase in primary afferent neurons by noxious stimuli and its involvement in peripheral sensitization. *J Neurosci.* 2002;22(17):7737–45.
228. D'Arco M, Margas W, Cassidy JS, Dolphin AC. The upregulation of α2δ-1 subunit modulates activity-dependent Ca²⁺ signals in sensory neurons. *J Neurosci.* 2015;35(15):5891–903.
229. De Louw AJA, Vles HSH, Freling G, Herpers MJHM, Arends JW, Van Kleef M. The morphological effects of a radio frequency lesion adjacent to the dorsal root ganglion (RF-DRG) - An experimental study in the goat. *Eur J Pain.* 2001;5(2):169–74.
230. Devor M, Wall PD. Cross-excitation in dorsal root ganglia of nerve-injured and intact rats. *J Neurophysiol.* 1990;64(6):1733–46.
231. Devor M, Wall PD, Catalan N. Systemic lidocaine silences ectopic neuroma and DRG discharge without blocking nerve conduction. *Pain.* 1992;48(2):261–8.
232. Dichter MA, Fischbach GD. The action potential of chick dorsal root ganglion

- neurones maintained in cell culture. *J Physiol.* 1977;267(2):281–98.
233. Djouhri L, Bleazard L, Lawson SN. Association of somatic action potential shape with sensory receptive properties in guinea-pig dorsal root ganglion neurones. *J Physiol.* 1998;513(3):857–72.
234. Djouhri L, Lawson SN. Differences in the size of the somatic action potential overshoot between nociceptive and non-nociceptive dorsal root ganglion neurones in the guinea-pig. *Neuroscience.* 2001;108(3):479–91.
235. Fisher LE, Ayers CA, Ciollaro M, Ventura V, Weber DJ, Gaunt RA. Chronic recruitment of primary afferent neurons by microstimulation in the feline dorsal root ganglia. *J Neural Eng.* 2014;11(3).
236. Geremia NM, Gordon T, Brushart TM, Al-Majed AA, Verge VMK. Electrical stimulation promotes sensory neuron regeneration and growth-associated gene expression. *Exp Neurol.* 2007;205(2):347–59.
237. Liu H, Gong H, Liu Z, Yang X, Liu G, Li Z. Effects of acute exposure of alpha 1- and alpha 2-adrenoreceptor agonist or antagonist on capsaicin-evoked substance P release from dorsal root ganglion neurons in vitro. *Pharmazie.* 2010;
238. Hamann W, Abou-Sherif S, Thompson S, Hall S. Pulsed radiofrequency applied to dorsal root ganglia causes a selective increase in ATF3 in small neurons. *Eur J Pain.* 2006;10(2):171.
239. Hathway GJ, Vega-Avelaira D, Moss A, Ingram R, Fitzgerald M. Brief, low frequency stimulation of rat peripheral C-fibres evokes prolonged microglial-induced central sensitization in adults but not in neonates. *Pain.* 2009;144(1–2):110–8.
240. Higuchi Y, Nashold BS, Sluijter M, Cosman E, Pearlstein RD, Kanpolat Y, et al. Exposure of the dorsal root ganglion in rats to pulsed radiofrequency currents activates dorsal horn lamina I and II neurons. *Neurosurgery.* 2002;50(4):850–6.
241. Holz IV GG, Dunlap K, Kream RM. Characterization of the electrically evoked release of substance P from dorsal root ganglion neurons: Methods and dihydropyridine sensitivity. *J Neurosci.* 1988;8(2):463–71.
242. Huang YH, Hou SY, Cheng JK, Wu CH, Lin CR. Pulsed radiofrequency attenuates diabetic neuropathic pain and suppresses formalin-evoked spinal glutamate release in

- rats. *Int J Med Sci.* 2016;13(12):984–91.
243. Jia Z, Ren H, Li Q, Ji N, Luo F. Pulsed radiofrequency reduced neuropathic pain behavior in rats associated with upregulation of GDNF expression. *Pain Physician.* 2016;19(2):49–58.
 244. Jonas R, Klusch A, Schmelz M, Petersen M, Carr RW. Assessment of TTX-s and TTX-r action potential conduction along neurites of NGF and GDNF cultured porcine DRG somata. *PLoS One.* 2015;10(9).
 245. Kadota T, Kadota K. Rapid structural remodeling of shaft synapses associated with long-term potentiation in the cat superior cervical ganglion in situ. *Neurosci Res.* 2002;43(2):135–46.
 246. Kato G, Furue H, Katafuchi T, Yasaka T, Iwamoto Y. Electrophysiological mapping of the nociceptive inputs to the substantia gelatinosa in rat horizontal spinal cord slices. *J Physiol.* 2004;560(1):303–15.
 247. Laird JMA, Bennett GJ. An electrophysiological study of dorsal horn neurons in the spinal cord of rats with an experimental peripheral neuropathy. *J Neurophysiol.* 1993;69(6):2072–85.
 248. Lever I, Cunningham J, Grist J, Yip PK, Malcangio M. Release of BDNF and GABA in the dorsal horn of neuropathic rats. *Eur J Neurosci.* 2003;18(5):1169–74.
 249. M.-L. L, C.-H. C, C.-W. L, H.-W. C, W. Y-R. Implantable pulsed-RF on dorsal root ganglion for treatment of neuropathic pain-animal study [Internet]. Vol. 9, *Pain Practice.* 2009. p. 39–40. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=70207020>
 250. Liu Y, Feng Y, Zhang T. Pulsed Radiofrequency Treatment Enhances Dorsal Root Ganglion Expression of Hyperpolarization-Activated Cyclic Nucleotide-Gated Channels in a Rat Model of Neuropathic Pain. *J Mol Neurosci.* 2015;57(1):97–105.
 251. Lu GW, Miletic V. Responses of type a cat spinal ganglion neurons to repetitive stimulation of their central and peripheral processes. *Neuroscience.* 1990;39(1):259–70.
 252. Malcangio M, Ramer MS, Jones MG, McMahon SB. Abnormal substance P release from the spinal cord following injury to primary sensory neurons. *Eur J Neurosci.*

- 2000;12(1):397–9.
253. Matsumoto M, Xie W, Ma L, Ueda H. Pharmacological switch in A β -fiber stimulation-induced spinal transmission in mice with partial sciatic nerve injury. *Mol Pain*. 2008;4.
 254. Mearow KM. The effects of NGF and sensory nerve stimulation on collateral sprouting and gene expression in adult sensory neurons. *Exp Neurol*. 1998;151(1):14–25.
 255. Mense S. Pathophysiologie des r ckenschmerzes und seine chronifizierung: Tierexperimentelle daten und neue konzepte. *Schmerz*. 2001;15(6):413–7.
 256. Meyerson BA, Ren B, Herregodts P, Linderöth B. Spinal cord stimulation in animal models of mononeuropathy: effects on the withdrawal response and the flexor reflex. *Pain*. 1995;61(2):229–43.
 257. Montagne-Clavel J, Oliveras JL, Martin G. Single-unit recordings at dorsal raphe nucleus in the awake-anesthetized rat: spontaneous activity and responses to cutaneous innocuous and noxious stimulations. *Pain*. 1995;60(3):303–10.
 258. Nishioka K, Harada Y, Kitahata LM, Tsukahara S, Collins JG. Role of wdr neurons in a hind limb noxious heat evoked flexion withdrawal reflex. *Life Sci*. 1995;56(7):485–9.
 259. Passmore GM, Selyanko AA, Mistry M, Al-Qatari M, Marsh SJ, Matthews EA, et al. KCNQ/M currents in sensory neurons: Significance for pain therapy. *J Neurosci*. 2003;23(18):7227–36.
 260. Perret D, Kim DS, Li KW, Luo ZD. Exposure of the dorsal root ganglion to pulsed radiofrequency current in a neuropathic pain model of peripheral nerve injury. *Methods Mol Biol*. 2012;851:275–84.
 261. Rees H, Terenzi MG, Roberts MH. Anterior pretectal nucleus facilitation of superficial dorsal horn neurones and modulation of deafferentation pain in the rat. *J Physiol*. 1995;489(1):159–69.
 262. Rozanski GM, Kim H, Li Q, Wong FK, Stanley EF. Slow chemical transmission between dorsal root ganglion neuron somata. *Eur J Neurosci*. 2012;36(10):3314–21.
 263. Saji M, Obata K. Stimulus-dependent labeling of cultured ganglionic cell with [14C]2-deoxyglucose. *Brain Res*. 1981;212(2):435–46.
 264. Shutov LP, Kim MS, Houlihan PR, Medvedeva Y V., Usachev YM. Mitochondria and

- plasma membrane Ca^{2+} -ATPase control presynaptic Ca^{2+} clearance in capsaicin-sensitive rat sensory neurons. *J Physiol*. 2013;591(10):2443–62.
265. Sluijter M, Racz G. Technical Aspects of Radiofrequency. *Pain Pract*. 2002;2(3):195–200.
 266. Song Y, Li HM, Xie RG, Yue ZF, Song XJ, Hu SJ, et al. Evoked bursting in injured $\text{A}\beta$ dorsal root ganglion neurons: A mechanism underlying tactile allodynia. *Pain*. 2012;153(3):657–65.
 267. Song DD, Li Y, Tang D, Huang LY, Yuan YZ. Neuron-glia communication mediated by $\text{TNF-}\alpha$ and glial activation in dorsal root ganglia in visceral inflammatory hypersensitivity. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. 2014;306(9).
 268. Streit J, Spenger C, Lüscher H -R. An Organotypic Spinal Cord-Dorsal Root Ganglion-Skeletal Muscle Coculture of Embryonic Rat. II. Functional Evidence for the Formation of Spinal Reflex Arcs In Vitro. *Eur J Neurosci*. 1991;3(11):1054–68.
 269. Theriault E, Otsuka M, Jessell T. Capsaicin-evoked release of substance P from primary sensory neurons. *Brain Res*. 1979;170(1):209–13.
 270. Van Boxem K, Van Zundert J, Honig W, van Kleef M, Joosten E. Pp112 Pulsed Radiofrequency Treatment of the Lumbar Dorsal Root Ganglion Prevents the Development of Experimental Radicular Pain in the Rat. *Pain Pract*. 2012;12:32.
 271. Van Boxem K, Huntoon M, Van Zundert J, Patijn J, Van Kleef M, Joosten EA. Pulsed radiofrequency: A review of the basic science as applied to the pathophysiology of radicular pain: A call for clinical translation. Vol. 39, *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2014. p. 149–59.
 272. Van Zundert J, De Louw AJA, Joosten EAJ, Kessels AGH, Honig W, Dederen PJWC, et al. Pulsed and continuous radiofrequency current adjacent to the cervical dorsal root ganglion of the rat induces late cellular activity in the dorsal horn. *Anesthesiology*. 2005;102(1):125–31.
 273. Vivó M, Puigdemasa A, Casals L, Asensio E, Udina E, Navarro X. Immediate electrical stimulation enhances regeneration and reinnervation and modulates spinal plastic changes after sciatic nerve injury and repair. *Exp Neurol*. 2008;211(1):180–93.
 274. Wang XC, Wang S, Zhang M, Gao F, Yin C, Li H, et al. A-Dendrotoxin-Sensitive Kv1

- Channels Contribute To Conduction Failure of Polymodal Nociceptive C-Fibers From Rat Coccygeal Nerve. *J Neurophysiol.* 2016;115(2):947–57.
275. Xie W, Strong JA, Zhang JM. Increased excitability and spontaneous activity of rat sensory neurons following in vitro stimulation of sympathetic fiber sprouts in the isolated dorsal root ganglion. *Pain.* 2010;151(2):447–59.
276. Xu X, Wang P, Zou X, Li D, Fang L, Lin Q. Increases in transient receptor potential vanilloid-1 mRNA and protein in primary afferent neurons stimulated by protein kinase C and their possible role in neurogenic inflammation. *J Neurosci Res.* 2009;87(2):482–94.
277. Yeh CC, Wu ZF, Chen JC, Wong CS, Huang CJ, Wang JS, et al. Association between extracellular signal-regulated kinase expression and the anti-allodynic effect in rats with spared nerve injury by applying immediate pulsed radiofrequency. *BMC Anesthesiol.* 2015;15(1).
278. Zhang X, Chen Y, Wang C, Huang LYM. Neuronal somatic ATP release triggers neuron-satellite glial cell communication in dorsal root ganglia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(23):9864–9.
279. Zhu YF, Henry JL. Excitability of A β sensory neurons is altered in an animal model of peripheral neuropathy. *BMC Neurosci.* 2012;13(1).
280. Zuo C, Yang X, Wang Y, Hagains CE, Li AL, Peng YB, et al. A digital wireless system for closed-loop inhibition of nociceptive signals. *J Neural Eng.* 2012;9(5).
281. Garg A, Danesh H. Neuromodulation of the Cervical Dorsal Root Ganglion for Upper Extremity Complex Regional Pain Syndrome - Case Report. *Neuromodulation.* 2015;18(8):765–8.
282. Haque R, Winfree CJ. Transforaminal nerve root stimulation: A technical report. *Neuromodulation.* 2009;12(3):254–7.
283. Herschkowitz D, Kubias J. Wireless peripheral nerve stimulation for complex regional pain syndrome type i of the upper extremity: A case illustration introducing a novel technology. *Scand J Pain.* 2018;18(3):555–60.
284. Hunter CW, Sayed D, Lubenow T, Davis T, Carlson J, Rowe J, et al. DRG FOCUS: A Multicenter Study Evaluating Dorsal Root Ganglion Stimulation and Predictors for

- Trial Success. *Neuromodulation*. 2019;22(1):61–79.
285. Kent AR, Min X, Hogan QH, Kramer JM. Mechanisms of Dorsal Root Ganglion Stimulation in Pain Suppression: A Computational Modeling Analysis. Vol. 21, *Neuromodulation*. 2018. p. 234–46.
 286. Kohli G, Amin S, Herschman Y, Mammis A. Retained catheter during placement of dorsal root ganglion stimulator: a case report. *Br J Pain*. 2019;13(1):32–4.
 287. Lynch PJ, McJunkin T, Eross E, Gooch S, Maloney J. Case report: Successful epidural peripheral nerve stimulation of the C2 dorsal root Ganglion for postherpetic neuralgia. *Neuromodulation*. 2011;14(1):58–61.
 288. Vancamp T, Levy RM, Peña I, Pajuelo A. Relevant Anatomy, Morphology, and Implantation Techniques of the Dorsal Root Ganglia at the Lumbar Levels. *Neuromodulation*. 2017;20(7):690–702.
 289. Zuidema X, Breel J, Wille F. S3 Dorsal Root Ganglion/Nerve Root Stimulation for Refractory Postsurgical Perineal Pain: Technical Aspects of Anchorless Sacral Transforaminal Lead Placement. *Case Rep Neurol Med*. 2016;2016:1–3.
 290. Halim W, van der Weegen W, Lim T, Wullems JA, Vissers KC. Percutaneous Cervical Nucleoplasty vs. Pulsed Radio Frequency of the Dorsal Root Ganglion in Patients with Contained Cervical Disk Herniation; A Prospective, Randomized Controlled Trial. *Pain Pract*. 2017;17(6):729–37.
 291. Hunter CW, Yang A, Davis T. Selective Radiofrequency Stimulation of the Dorsal Root Ganglion (DRG) as a Method for Predicting Targets for Neuromodulation in Patients With Post Amputation Pain: A Case Series. *Neuromodulation*. 2017;20(7):708–18.
 292. Ke M, Yinghui F, Yi J, Xuehua H, Xiaoming L, Zhijun C, et al. Efficacy of pulsed radiofrequency in the treatment of thoracic postherpetic neuralgia from the angulus costae: A randomized, double-blinded, controlled trial. *Pain Physician*. 2013;16(1):15–25.
 293. Lee JS, Yoon KB, Kim IK, Yoon DM. Pulsed radiofrequency treatment of pain relieving point in a soft tissue. *Korean J Pain*. 2011;24(1):57–9.
 294. Lindquist J, Bäckryd E. Pulsed radiofrequency in clinical practice - A retrospective

- analysis of 238 patients with chronic non-cancer pain treated at an academic tertiary pain centre. *Scand J Pain*. 2016;12:68–73.
295. Makharita MY, Amr YM. Pulsed radiofrequency for chronic inguinal neuralgia. *Pain Physician*. 2015;18(2):E147–55.
 296. Martin DC, Willis ML, Mullinax LA, Clarke NL, Homburger JA, Berger IH. Pulsed radiofrequency application in the treatment of chronic pain. *Pain Pract*. 2007;7(1):31–5.
 297. Munglani R. The longer term effect of pulsed radiofrequency for neuropathic pain. *Pain*. 1999;80(1–2):437–9.
 298. Simopoulos TT, Kraemer J, Nagda J V., Aner M, Bajwa ZH. Response to pulsed and continuous radiofrequency lesioning of the dorsal root ganglion and segmental nerves in patients with chronic lumbar radicular pain. *Pain Physician*. 2008;11(2):137–44.
 299. Teixeira A, Grandinson M, Sluijter ME. Pulsed radiofrequency for radicular pain due to a herniated intervertebral disc - An initial report. *Pain Pract*. 2005;5(2):111–5.
 300. Trinidad JM, Carnota AI, Failde I, Torres LM. Radiofrequency for the treatment of lumbar radicular pain: Impact on surgical indications. *Pain Res Treat*. 2015;2015.
 301. Van Boxem K, De Meij N, Patijn J, Wilmink J, Van Kleef M, Van Zundert J, et al. Predictive factors for successful outcome of pulsed radiofrequency treatment in patients with intractable lumbosacral radicular pain. *Pain Med (United States)*. 2016;17(7):1233–40.
 302. Van Wijk RMAW, Geurts JWM, Buijs EJ. Criteria for electrical nerve stimulation and outcome of radiofrequency treatment of the dorsal root ganglion in the lower back for chronic pain. *Pain Clin*. 2000;12(4):281–6.
 303. Wan CF, Zhang L, Xi Q, Song T. Clinical Efficacy of the Pulsed Radiofrequency on Primary Glossopharyngeal Neuralgia. *J China Med Univ*. 2015;44(9):780–2.
 304. Xiao L, Li J, Li D, Yan D, Yang J, Wang D, et al. A posterior approach to cervical nerve root block and pulsed radiofrequency treatment for cervical radicular pain: A retrospective study. *J Clin Anesth*. 2015;27(6):486–91.
 305. Xie GL, Guo DP, Li ZG, Liu C, Zhang W. Application of radiofrequency thermocoagulation combined with adriamycin injection in dorsal root ganglia for

- controlling refractory pain induced by rib metastasis of lung cancer (a STROBE-compliant article). *Med (United States)*. 2016;95(40).
306. Zeldin A, Ioscovich A. Pulsed radiofrequency for metastatic pain treatment. *Pain Physician*. 2008;11(6):921–2.

8. Sažetak

Cilj: •

Na sustavan način prikupiti dokaze i sintezom dokaza analizirati učinkovitost neurostimulacije na parametre i ishode povezane s boli u životinjskim modelima boli te učinkovitost i sigurnost primjene električne stimulacije i pulsne radiofrekvencije za liječenje različitih bolnih stanja u ljudi. Temeljem rezultata dobivenih provedbom sustavnih pregleda razviti neurostimulator i metodologiju koja se može korigirati u translacijskim istraživanjima posebno otkrivanju mehanizma neuromodulacije i testiranja novih modaliteta liječenja.

Metode:

Za svaki od sustavnih pregleda pretražene su najmanje tri bibliografske baze podataka, a za sustavni pregled o intervenciji u ljudi dodatno i registri kliničkih istraživanja. Kvaliteta uključenih istraživanja analizirana je korištenjem Cochraneovog alata za procjenu rizika pristranosti za randomizirana kontrolirana istraživanja i ROBINS-I alata za rizik pristranosti u nerandomiziranim istraživanjima. U eksperimentalnom istraživanju posebno dizajniran Neuromod stimulator korišten je za implantraciju u Sprague-Dawley (SD) štakorje težine 300-400 g. Ukupno je korišteno 45 životinja raspoređenih u jednu od skupina: skupina s podvezanim spinalnim živcem (SNL) (N=6), skupina s kroničnom kompresijskom ozljedom spinalnog ganglija (CCD) (N=9), SNL skupina s ugrađenim stimulatorom (N=11), netaknuta kontrolna skupina (N=6), skupina s ugrađenim lažnim stimulatorom (N=8) i lažnom elektrodom (N=7).

Rezultati:

U tri provedena sustavna pregleda o učinkovitosti i sigurnosti neurostimulacije u ljudi ukupno su uključena 74 istraživanja. Iako su imala generalno pozitivne zaključke o učinku neurostimulacije za različita bolna stanja, istraživanja su bila loše kvalitete s malim brojem uključenih ispitanika dok meta-analiza nije bila moguća zbog velike heterogenosti. U sustavni pregled na životinjskim modelima uključeno je 14 istraživanja koja su također pokazala pozitivan učinak neurostimulacije na koncentracije parametara i ponašanje povezano s boli, ali su bili loše metodološke kvalitete. U eksperimentalnom istraživanju razvijen je funkcionalni stimulator za korištenje u životinjskim modelima boli čija je funkcionalnost potvrđena u zdravih i ozlijeđenih životinja. U životinja sa izazvanom ozljedom spinalnog živca pokazano je da neurostimulacija utječe na smanjenje ponašanja povezanog s boli, dok postavljena elektroda ne uzrokuje kompresiju spinalnog ganglija.

Zaključak:

Do sada objavljena istraživanja pokazuju da neurostimulacija spinalnog ganglija može pomoći pacijentima koji nisu postigli odgovarajuće smanjenje boli drugim farmakološkim i nefarmakološkim metodama. Dostupni dokazi o učinkovitosti i sigurnosti električne i PRF stimulacije za liječenje kronične boli trebaju se smatrati preliminarnim i potrebno ih je potvrditi provođenjem visokokvalitetnih randomiziranih kontroliranih ispitivanja s dovoljnim brojem sudionika. Eksperimentalno razvijeni stimulator omogućava širok spektar istraživačkih primjena od prilagođavanja parametara stimulacije različitim uvjetima boli, proučavanja novih načina stimulacije poput visokofrekventne stimulacije do dobivanja odgovora o analgetskim mehanizmima stimulacije spinalnog ganglija.

9. Summary

Title: Efficacy and safety of dorsal root ganglion stimulation for treatment of different pain conditions in humans and in animal pain models

Objectives:

Collect evidence about efficacy of neurostimulation in a systematic way for the parameters and outcomes associated with pain in animal models of pain and the efficacy and safety of electrical stimulation and pulsed radiofrequency for the treatment of various painful conditions in humans. Based on the results obtained by conducting systematic reviews, develop a neurostimulator and a methodology that can be used in translational research, especially for the discovery of the mechanism of neuromodulation and testing of new treatment modalities.

Methods:

At least three bibliographic databases were searched for each of the systematic reviews, and clinical trials registers were additionally searched for the systematic reviews of the intervention in humans. The quality of the included studies was analyzed using the Cochrane risk of bias tool for randomized controlled trials and the ROBINS-I risk of bias tool in nonrandomized trials. In the experimental study, a specially designed Neuromod stimulator was used for implantation in Sprague-Dawley (SD) rats weighing 300-400 g. A total of 45 animals were used divided into one of the groups: the group with spinal nerve ligation (SNL) (N=6), the group with chronic compression injury (CCI) (N=9), the SNL group with implanted stimulator (N=11), intact control group (N=6), group with implanted false stimulator (N=8) and false electrode (N=7).

Results:

A total of 74 studies were included in three systematic reviews of the efficacy and safety of neurostimulation in humans. Although they had generally positive conclusions about the effect of neurostimulation for different painful conditions, the studies were of poor quality with a small number of participants involved while meta-analysis was not possible due to high heterogeneity. A systematic review in animal models included 14 studies that also showed a positive effect of neurostimulation on pain-related parameters and pain-related behavior, but were of poor methodological quality. In an experimental study, a functional stimulator was developed for use in animal models of pain whose functionality was confirmed in healthy and injured animals. In animals with spinal nerve ligation, neurostimulation has been shown to

reduce pain-related behavior, while the electrode does not cause dorsal root ganglion compression.

Conclusion:

Research published so far shows that neurostimulation of the spinal ganglion can help patients who have not achieved adequate pain reduction by other pharmacological and nonpharmacological methods. Available evidence on the efficacy and safety of electrical and PRF stimulation for the treatment of chronic pain should be considered preliminary and should be confirmed by conducting high-quality randomized controlled trials with a sufficient number of participants. The experimentally developed stimulator enables a wide range of research applications from adjusting stimulation parameters to different pain conditions, studying new stimulation methods such as high-frequency stimulation to obtaining answers about analgesic mechanisms of dorsal root ganglion stimulation.

10. Dodatni materijal

Prilog 1. Strategija pretraživanja za MEDLINE (OVID) za sustavni pregled o učinku neuromodulacije spinalnog ganglija u animalnim modelima

Intervencija

- 1) exp Electric Stimulation Therapy/
- 2) exp Electric Stimulation/
- 3) exp Electrodes, Implanted/
- 4) neuromodulat\$.ti,ab.
- 5) neurostimulat\$.ti,ab.
- 6) electrostimulat\$.ti,ab.
- 7) electric\$ stimulat\$.ti,ab.
- 8) OR/1-7

Lokacija/struktura

- 9) Ganglia, spinal/
- 10) spinal gangli\$.ti,ab.
- 11) dorsal root gangli\$.ti,ab.
- 12) Nociceptors/
- 13) nocicept\$.ti,ab.
- 14) sensory neuron\$.ti,ab.
- 15) (gangli\$ field stimulat\$.ti,ab.
- 16) (neuromodulat\$ adj5 (spinal gangli\$ or dorsal root gangli\$)).ti,ab.
- 17) (neurostimulat\$ adj5 (spinal gangli\$ or dorsal root gangli\$)).ti,ab.
- 18) (stimulati\$ adj5 (spinal gangli\$ or dorsal root gangli\$)).ti,ab.
- 19) OR/9-18
- 20) 8 AND 19

Bolno stanje

- 21) Chronic Pain/
- 22) (chronic\$ adj10 pain\$).ti,ab
- 23) neuropath\$ pain\$.ti,ab.
- 24) Pain Measurement/
- 25) (pain\$ measurement\$).ti,ab.
- 26) Neuralgia/
- 27) neuralgi\$.ti,ab.
- 28) nocicepti\$.ti,ab.
- 29) exp Analgesia/
- 30) analgesi\$.ti,ab.
- 31) Hyperalgesia/
- 32) hyperalgesi\$.ti,ab.
- 33) antihyperalgesi\$.ti,ab.
- 34) allodyni\$.ti,ab.
- 35) Paresthesia/
- 36) paresthesi\$.ti,ab.
- 37) dysthesi\$.ti,ab.
- 38) Pain Treshold/
- 39) Action potentials/

- 40) (action potenti\$).ti,ab.
- 41) (pain\$ adj3 model\$).ti,ab.
- 42) OR/21-41
- 43) 20 AND 42

Populacija

- 44) exp Animal Experimentation/
- 45) exp Disease Model, Animal/
- 46) (animal\$ experiment\$).ti,ab.
- 47) (animal\$ research\$).ti,ab.
- 48) (animal\$ model\$).ti,ab.
- 49) OR/45-48
- 50) 44 AND 50

Prilog 2. Strategija pretraživanja za MEDLINE (OVID) za sustavni pregled o učinku električne i PRF stimulacije u ljudi Intervencija

- 1) exp Electric Stimulation Therapy/
- 2) neurostimulat\$.ti,ab.
- 3) neuromodulat\$.ti,ab.
- 4) stimulat\$.ti,ab.
- 5) Electrodes, Implanted/
- 6) electrod\$ implant\$.ti,ab.
- 7) Implantable Neurostimulator/
- 8) OR/1-7

Lokacija/struktura

- 9) exp Ganglia, sensory/
- 10) Sensory gangli\$.ti,ab,kw.
- 11) spinal gangli\$.ti,ab,kw.
- 12) dorsal root gangli\$.ti,ab,kw.
- 13) DRG\$.ti,ab,kw.
- 14) OR/9-13
- 15) 8 AND 14

Stanje

- 16) exp Pain/
- 17) pain\$.ti,ab,kw.
- 18) exp Analgesia/
- 19) analgesi\$.ti,ab,kw.
- 20) OR/16-19
- 21) 15 AND 20

Prilog 3. Popis isključenih istraživanja s razlozima isključenja za sustavni pregled o učinku neurostimulacije spinalnog ganglija u animalnim modelima

Istraživanje	Razlozi isključenja
Bogduk 2006 (221)	Pregledni članak
Brushart 2005 (222)	Nije stimuliran DRG već bedreni živac
Chen 2014 (223)	Nije stimuliran DRG, stimulacija u blizini DRG-a
Cho 2016 (224)	Nije stimuliran DRG
Cobianchi 2013 (225)	Nije stimuliran DRG već živac
Colak 2012 (226)	Kongresni sažetak
Dai 2002 (227)	Nije stimuliran DRG već scijatični živac
D'Arco 2015 (228)	Električna stimulacija nije korištena u kontekstu boli
de Louw 2001 (229)	PRF na visokim temperaturama
Devor 1990 (230)	Električna stimulacija nije korištena u kontekstu boli
Devor 1992 (231)	Nije stimuliran DRG već dorzalni korijeni
Dichter 1977 (232)	Nije stimuliran DRG, članak o fiziologiji
Djoughri 1998 (233)	Nije stimuliran DRG već dorzalni korijeni
Djoughri 2001 (234)	Nije stimuliran DRG već dorzalni korijeni
Erdine 2005 (46)	Mjereni ishodi nisu od interesa za sustavni pregled
Fisher 2014 (235)	Električna stimulacija nije korištena u kontekstu boli
Gemes 2013 (55)	Nije stimuliran DRG već dorzalni korijeni i scijatični živac
Geremia 2007 (236)	Nije stimuliran DRG već bedreni živac
Gong 2010 (237)	Nije stimuliran DRG već dorzalni korijeni
Hamman 2006 (238)	Nije stimuliran DRG već scijatični živac i primarni prednji ram
Hathway 2009 (239)	Nije stimuliran DRG već scijatični živac
Higuchi 2002 (240)	Mjereni ishodi nisu od interesa za sustavni pregled
Holz 1988 (241)	Električna stimulacija nije korištena u kontekstu boli
Huang 2016 (242)	Nije stimuliran DRG već živac
Jia 2016 (243)	Nije stimuliran DRG već scijatični živac
Jonas 2015 (244)	Električna stimulacija nije korištena u kontekstu boli
Kadota 2002 (245)	Nije stimuliran DRG već predganglijski živci
Kato 2004 (246)	Nije stimuliran DRG već dorzalni korijeni
Kramer 2015 (40)	RCT na ljudima
Laird 1993 (247)	Nije stimuliran DRG već scijatični živac
Lever 2003 (248)	Nije stimuliran DRG već dorzalni korijeni
Liem 2013 (112)	RCT na ljudima
Lin 2009 (249)	Kongresni sažetak
Linderroth 1992 (212)	Nije stimuliran DRG već dorzalni korijeni i dorzalne kolumne
Liu 2015 (250)	Nije stimuliran DRG, PRF na scijatičnom živcu
Lu 1990 (251)	Nije stimuliran DRG već dorzalni korijeni i scijatični živac

Malcangio 2000 (252)	Nije stimuliran DRG već dorzalni korijeni
Matsumoto 2008 (253)	Nije stimuliran DRG već živac
Mearow 1998 (254)	Nije stimuliran DRG već torakalni živci
Mense 2001 (255)	Nije stimuliran DRG
Meyerson 1995 (256)	Nije stimuliran DRG već leđna moždina
Montagne-Clavel 1995 (257)	Nije stimuliran DRG
Nishioka 1995 (258)	Nije stimuliran DRG
Passmore 2003 (259)	Nije stimuliran DRG, transkutana električna stimulacija
Perret 2012 (260)	Poglavlje u knjzi
Podhajsky 2005 (47)	Mjereni ishodi nisu od interesa za sustavni pregled
Protasoni 2009 (48)	Mjereni ishodi nisu od interesa za sustavni pregled
Rees 1995 (261)	Nije stimuliran DRG, stimulacija prednjih pretekalnih jezgri
Rowland 2016 (132)	Prikaz slučaja na ljudima
Rozanski 2012 (262)	Električna stimulacija nije korištena u kontekstu boli
Saji 1981 (263)	Električna stimulacija nije korištena u kontekstu boli
Shutov 2013 (264)	Električna stimulacija nije korištena u kontekstu boli
Sluijter 2002 (265)	Pregledni članak
Song 2012 (266)	Nije stimuliran DRG već scijatični živac
Song 2014 (267)	Nije stimuliran DRG već tetanični (eng. <i>tetanic</i>) živac
Streit 1991 (268)	Nije stimuliran DRG već leđna moždina i mišićna vlakna
Theriault 1979 (269)	Nije stimuliran DRG već dorzalni korijeni
Van Boxem 2012 (270)	Kongresno plenarno predavanje
Van Boxem 2014 (271)	Pregledni članak
Van Zundert 2005 (272)	Pregledni članak
Vivo 2008 (273)	Nije stimuliran DRG
Wang 2016 (274)	Nije stimuliran DRG već zdjelični živac (eng. <i>coccygeal nerve</i>)
Xie 2010 (275)	Nije stimuliran DRG, dorsal ramus was stimulated
Xu 2009 (276)	Nije bilo električne stimulacije (sindrom iritabilnog crijeva i viscelarna bol)
Yang 2014 (223)	Nije stimuliran DRG
Yeh 2015 (277)	Nije stimuliran DRG već scijatični živac
Zhang 2007 (278)	Električna stimulacija nije korištena u kontekstu boli
Zhu 2012 (279)	Nije stimuliran DRG već dorzalni korijeni
Zuo 2012 (280)	Nije stimuliran DRG već periakveduktalna siva tvar

Kratice: DRG = spinalni ganglij (eng. *dorsal root ganglion*); PRF = pulsna radiofrekvencija (eng. *pulsed radiofrequency*); RCT = randomizirano kontrolirano istraživanje (eng. *randomized controlled trial*)

Prilog 4. Individualna SYRCLE procjena rizika pristranosti s objašnjenjima procjene za *in vivo* istraživanja o učinku neuromodulacije spinalnog ganglija u animalnim modelima

Istraživa nje	Generiranje sekvence (pristranost u odabiru)	Početne karakteristike (pristranost u odabiru)	Prikrivanje alokacije (pristranost u odabiru)	Nasumični smještaj (pristranost u izvođenju)	Zasljepljivanj e (pristranost u izvođenju)	Nasumično mjerenje ishoda (pristranost u mjeranju)	Zasljepljivanj e (pristranost u mjeranju)	Nepotpuni podatci o ishodima (eng. <i>attrition bias</i>)	Selektivno izvještavanje o ishodima (pristranost u izvještavanju)	Drugi izvori pristranosti (eng. <i>other</i>)
Chiu 2013 (104)	Visoki rizik Randomizacija nije navedena u istraživanju.	Nejasan rizik Naveden je samo spol životinja. Na slici 3. navedene su početne vrijednosti za prag mehaničke podražljivosti.	Nejasan rizik Prikrivanje alokacije nije navedeno u istraživanju	Nejasan rizik Nije navedeno kako su životinje smještene.	Nejasan rizik Zasljepljivanje osoba koje brinu o životinjama i znanstvenika nije navedeno u istraživanju.	Nejasan rizik Nasumičan odabir pri mjeranju ishoda nije naveden u istraživanju.	Nejasan rizik Zasljepljivanje osobe koja mjeri ishode nije navedeno u istraživanju.	Nejasan rizik Nema informacije jesu li sve životinje uključene u završnu analizu.	Nizak rizik Nije bilo protokola istraživanja, ali usporedbom metoda i rezultata utvrđeno je da su navedene sve mjere ishoda.	Visoki rizik Samo jedna životinja u kontrolnoj skupini. Statistika nije opisana.
Laboure yras 2012 (105)	Visoki rizik Randomizacija nije navedena u istraživanju.	Nizak rizik Navedeni su spol, starost i težina životinja i navedene početne karakteristike za prag boli za sve životinje.	Nejasan rizik Prikrivanje alokacije nije navedeno u istraživanju.	Nejasan rizik Sve životinje smještene su u jednakim uvjetima, ali nema informacije o nasumičnom smještaju u nastambi.	Nizak rizik Navedeno je da je istraživač bio zaslijepljen i da nije bio upoznat s intervencijom za pojedinu skupinu.	Nizak rizik Nasumičan odabir pri mjeranju ishoda nije naveden u istraživanju.	Nejasan rizik Zasljepljivanje osobe koja mjeri ishode nije navedeno u istraživanju.	Nizak rizik Sve životinje uključene su u završnu analizu.	Nizak rizik Nije bilo protokola istraživanja, ali usporedbom metoda i rezultata utvrđeno je da su navedene sve mjere ishoda.	Visoki rizik “Materijale za istraživanje osigurano je NeuroTherm” – potencijalni utjecaj sponzora.
L in 2013 (106)	Nejasan rizik Randomizacija navedena, ali bez detalja.	Nizak rizik Početne vrijednosti za mehanički i toplinski prag osjetljivosti navedene su na slici 2.	Nejasan rizik Prikrivanje alokacije nije navedeno u istraživanju.	Nejasan rizik Sve životinje smještene su u jednakim uvjetima, ali nema informacije o nasumičnom	Nejasan rizik Zasljepljivanje osoba koje brinu o životinjama i znanstvenika nije navedeno u istraživanju.	Nejasan rizik Nasumičan odabir pri mjeranju ishoda nije naveden u istraživanju.	Nizak rizik Navedeno je da je istraživač koji je provodio testiranje bio zaslijepljen i da nije znao	Nejasan rizik Nema informacije jesu li sve životinje uključene u završnu analizu.	Nizak rizik Nije bilo protokola istraživanja, ali usporedbom metoda i rezultata utvrđeno je da	Nizak rizik Nije bilo drugih izvora pristranosti.

		osjetljivosti navedene su u Tablici 2.		informacije o nasumičnom smještaju u nastambi.	nije navedeno u istraživanju.	naveden u istraživanju.	ponašanja bio zaslijepljen.	završnu analizu. Podatci dostupni samo za razinu met-enkefalina.	rezultata utvrđeno je da su navedene sve mjere ishoda	moglo je utjecati na upalni odgovor, a posljedično i na rezultate testiranja poveznog s boli
Pan 2016 (110)	<u>Nejasan rizik</u> Životinje randomizirane u skupine alterirajućim redoslijedom, nije navedeno više detalja ni pojašnjenja.	<u>Nizak rizik</u> Detalji o spolu i dobi. Početne vrijednosti za mehanički i toplinski prag osjetljivosti navedene su na slici 3B i 4.	<u>Nejasan rizik</u> Prikriivanje alokacije nije navedeno u istraživanju.	<u>Nejasan rizik</u> Sve životinje smještene su u jednakim uvjetima, ali nema informacije o nasumičnom smještaju u nastambi.	<u>Nejasan rizik</u> Zaslijepljivanje osoba koje brinu o životinjama i znanstvenika nije navedeno u istraživanju.	<u>Nejasan rizik</u> Nasumičan odabir pri mjerenju ishoda nije naveden u istraživanju.	<u>Nizak rizik</u> Navedeno je da je istraživač koji je provodio testove ponašanja bio zaslijepljen.	<u>Nizak rizik</u> Razlozi isključenja 3 životinje iz istraživanja i završne analize navedeni i objašnjeni u članku.	<u>Nizak rizik</u> Nije bilo protokola istraživanja, ali usporedbom metoda i rezultata utvrđeno je da su navedene sve mjere ishoda	<u>Visoki rizik</u> Mogući utjecaj sponzora – Istraživanje je financirano od strane tvrtke Spinal Modulation Inc.
Pawela 2017 (111)	<u>Visoki rizik</u> Randomizacija nije navedena u istraživanju.	<u>Nizak rizik</u> Detalji o spolu i dobi. Početne vrijednosti za navedene su na slici 3.	<u>Nejasan rizik</u> Prikriivanje alokacije nije navedeno u istraživanju.	<u>Nejasan rizik</u> Sve životinje smještene su u jednakim uvjetima, ali nema informacije o nasumičnom smještaju u nastambi.	<u>Nejasan rizik</u> Zaslijepljivanje osoba koje brinu o životinjama i znanstvenika nije navedeno u istraživanju.	<u>Nejasan rizik</u> Nasumičan odabir pri mjerenju ishoda nije naveden u istraživanju.	<u>Nejasan rizik</u> Zaslijepljivanje osobe koja mjeri ishode nije navedeno u istraživanju.	<u>Nejasan rizik</u> Nema informacije jesu li sve životinje uključene u završnu analizu..	<u>Nizak rizik</u> Nije bilo protokola istraživanja, ali usporedbom metoda i rezultata utvrđeno je da su navedene sve mjere ishoda	<u>Visoki rizik</u> Mogući utjecaj sponzora – Istraživanje je financirano od strane tvrtke Spinal Modulation Inc.

Prilog 5. Isključena istraživanja s razlozima isključenja za sustavni pregled o učinku neurostimulacije spinalnog ganglija u ljudi

Istraživanje	Razlozi isključenja
Garg 2015 (281)	Slučajna stimulacija spinalnog ganglija zbog migracije 2 od 16 kontakata žice tijekom stimulacije leđne moždine
Haque 2009 (282)	Stimulacija korijena transforaminalnog živca
Herschkowitz 2018 (283)	Stimulacija perifernih živaca
Hunter 2019 (284)	Ispitanici su dio većeg kliničkog istraživanja kojeg su rezultati već objavljeni
Kent 2018 (285)	Računalni model stimulacije spinalnog ganglija
Kohli 2019 (286)	Mjere ishoda nisu od interesa za sustavni pregled
Kramer 2015 (40)	Mjere ishoda nisu od interesa za sustavni pregled
Lynch 2011 (287)	Stimulacija perifernih živaca
Vancamp 2018 (288)	Opis tehnike implantacije
Zuidema 2016 (289)	Kombinacija stimulacije S3 spinalnog ganglija i korijena živaca

Prilog 6. Karakteristike randomiziranih kontroliranih istraživanja koji čekaju klasifikaciju za sustavni pregled o učinku neurostimulacije za liječenje boli u ljudi

Registracijski broj istraživanja	Kliničko stanje	Intervencija	Komparator	Broj ispitanika	Vrijeme praćenja	Mjere ishoda	Status
NCT02169401	Kronična bol	Implantacija komercijalno dostupnim Axium neurostimulatorom	Početne vrijednosti	135	1 tjedan i 1, 3, 6, 12 i 24 mjeseca	Smanjenje boli mjerene kao promjena u intenzitetu boli u odnosu na vrijednosti prije tretmana	Završen
NCT02553876	Bol ruku i gornjih udova	DRG stimulacija	Početne vrijednosti	20	5 godina	Primarne: 1. Bol mjerena na 10 cm VAS ljestvici Sekundarne: 1. Udobnost stimulacije korištenjem novog upitnika o osjećaju parestezije u različitim dijelovima tijela 2. Zdravstvena kvaliteta života mjerena EQ-5D, SF-36 upitnikom 3. Kvaliteta sna korištenjem Amsterdamskog upitnika o kvaliteti sna 4. Zadovoljstvo terapijom mjereno GPE 5. Korištenje lijekova 6. Neželjeni učinci	U postupku uključivanja sudionika
NCT02800863	CRPS	Axium neurostimulator	Početne vrijednosti	376	1, 3, 6 i 12 mjeseci nakon trajne implantacije	Primarne: 1. Ozbiljni neželjeni učinci Sekundarne: 1. Postotna promjena za ukupni intenzitet boli tijekom 12 mjeseci u odnosu na početne vrijednosti mjereno VAS ljestvicom 2. Promjene u fizičkom funkcioniranju mjerene tijekom 12 mjeseci mjereno PROMIS ljestvicom fizičkog funkcioniranja 3. Promjene u kvaliteti života tijekom 12 mjeseci nakon implantacije mjereno PROMIS ljestvicom globalnog zdravlja (PROMIS Global Health Scale)	U postupku uključivanja sudionika

NCT03285113	CRPS i FBSS	GiMer Medical MN 1000 vanjski stimulator	Početne vrijednosti	10	5 dana	Primarne: 1. Ozbiljni neželjeni učinci Sekundarne: 1. Promjene u intenzitetu boli mjereno VAS-om 2. Učestalost parestezije 3. Promjene u korištenju lijekova Promjena u intenzitetu boli mjereno NRS-om	U postupku uključivanja sudionika
NCT02435004	Neuropatija malih živčanih vlakana	Axiom neurostimulator	Početne vrijednosti	31	2 tjedna, 6 i 12 mjeseci	Promjena u intenzitetu boli mjereno NRS-om	U postupku uključivanja sudionika
NCT03417973	Kronična neizlječiva bol zdjelice i donjih ekstremiteta	DRG stimulacija	Početne vrijednosti	500	12 mjeseci	Primarne: 1. Promjene u intenzitetu boli mjereno VAS-om Sekundarne: 1. Promjene u kvaliteti života mjereno NIH PROMIS ljestvicom globalnog zdravlja 2. Promjena u fizičkom zdravlju mjereno upitnikom o obliku boli i bolnom ponašanju (eng. <i>Pain Behavior and Pain Interference</i>) Other: 1. Promjene u korištenju lijekova Promjena u intenzitetu boli mjereno NRS-om	U postupku uključivanja sudionika slanjem pozivnica
NCT02587637	Diskogena križobolja	DRG stimulacija	Početne vrijednosti	15	6 i 12 mjeseci	Promjena u intenzitetu boli mjereno NRS-om	Aktivno, ali još nije započeo postupak uključivanja
NCT03318250	Neuropatska bol	Stimulacija DRG visokim frekvencijama	Stimulacija DRG niskim frekvencijama	24	1, 3, 6 i 12 mjeseci	Primarne: 1. Promjene u intenzitetu boli mjereno VAS-om Sekundarne: 1. Podatci o korištenju zdravstvene skrbi 2. Upitnik o preferencijama 3. DN4 upitnik 4. SF-36 upitnik o zdravlju 5. EQ-5D upitnik 6. ODI 7. Pacijentov ukupni dojam o promjeni 8. Mapa parestezije 9. Mapa boli	Aktivno, ali još nije započeo postupak uključivanja

[illegible]

Kratice: CRPS = kompleksni regionalni bolni sindrom (eng. *complex regional pain syndrome*); DN4 = upitnik o neuropatskoj boli (eng. *Douleur Neuropathique 4 questionnaire*); DRG = spinalni ganglij (eng. *dorsal root ganglion*); EFS = električna stimulacija (eng. *electric field stimulation*); EQ-5D = pet-dimenzijski EuroQol upitnik (eng. *EuroQol five-dimensions questionnaire*); EORTC = Europska organizacija za istraživanje i liječenje karcinoma (eng. *The European Organisation for Research and Treatment of Cancer*); FBSS = sindrom neuspjele operacije leđa (eng. *failed back surgery syndrome*); GPE = ukupni ošaoženi učinak (eng. *Global Perceived Effect*); LBP = križobolja (eng. *low back pain*); NRS = numerička ljestvica ocjenjivanja boli (eng. *numeric rating scale*); ODI = Oswestry indeks invalidnosti (eng. *Oswestry Disability Index*); QLQ-BM22 = ORTC upitnik o kvaliteti života bolesnika s koštanim metastazama (eng. *EORTC quality of life questionnaire in patients with bone metastases*); QLQ-C30 = EORTC izvorni upitnik o kvaliteti života (eng. *EORTC quality of life core questionnaire*); SF-36 = kratki upitnik o zdravlju (eng. *36-items short form health survey*); VAS = vizualno-analogni ljestvica boli (eng. *visual analog scale*).

Prilog 7. Individualna procjena Cochrane rizika pristranosti s objašnjenjima odluke za randomizirana kontrolirana istraživanja o učinku neurostimulacije spinalnog ganglija na liječenje boli u ljudi

Istraživanje	Nasumično generiranje sekvence (pristranost u odabiru)	Prikrivanje alokacije (pristranost u odabiru)	Zasljepljivanje sudionika i osoblja (pristranost u izvodenju)	Zasljepljivanje mjerenja ishoda (pristranost u detekciji)	Nepotpuni podaci o mjerama ishoda (attrition bias)	Selektivno izvještavanje (pristranost u izvještavanju)	Ostale pristranosti
Deer 2017 (116)	<u>Nejasan rizik</u> Randomizacija ne napravljena nasumičnim permutiranim blokovima i stratificirana prema centru. Sudionici su randomizirani 1:1 Komentar: metoda randomizacije nije navedena.	<u>Nejasan rizik</u> Navod: “Centralizirani sustav za prikupljanje podataka dodijelio je nasumičnu skupinu svakom ispitaniku nakon uključivanja” Komentar: nedovoljno informacija o prikrivanju alokacije.	<u>Visok rizik</u> Nije bilo zasljepjivanja	<u>Visok rizik</u> Nije bilo zasljepjivanja	<u>Nizak rizik</u> Modificirana ITT analiza napravljena je za primarnu, sekundarnu i tercijarnu analizu učinkovitosti i uključeni su svi randomizirani sudionici koji su uključeni u istraživanje. Navedeni su razlozi za isključenje i neuspjeh tretmana za većinu sudionika. Od 76 sudionika u svakoj skupini, 55 ispitanika iz DRG skupine i 50 iz SCS skupine je bilo na zadnjem mjerenju nakon 12 mjeseci.	<u>Nejasan rizik</u> U protokolu su navedene samo primarne mjere ishoda i one su iste kao o u članku. U protokolu nisu navedene sekundarne mjere ishoda.	<u>Nizak rizik</u> U istraživanju nema drugi mogućih izvora pristranosti.

Kratice: ITT = analiza prema namjeri liječenja (eng. *intention to treat analysis*); ODI = Oswestry indeks invalidnosti (eng. *Oswestry Disability Index*); PRF = (eng. *pulsed radiofrequency*); T0 -T3 = različita vremena praćenja; VAS = vizualno-analogni ljestvica boli (eng. *visual analog scale*).

Prilog 8. Zaključne izjave u sažetcima uključenih istraživanja o učinkovitosti i sigurnosti neurostimulacije spinalnog ganglija na liječenje boli u ljudi

Istraživanje	Ustroj istraživanja	Bolno stanje	Zaključna izjava o učinkovitosti	Kategorija za učinkovitost	Zaključna izjava o sigurnosti	Kategorija za sigurnost
Billet 2017 (124)	Prikaz slučaja	Kronična bol u leđima i nogama	“Minimalno invazivni, bežični pristup za pružanje visokofrekventne stimulacije DRG-om bez parestezije za liječenje kroničnih bolova u leđima i nogama povezanim s FBSS-om bio je učinkovit i ohrabrujući.”	Pozitivno uvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno
Billet 2018 (125)	Prikaz slučaja	Kronična križobolja	“Bežična visokofrekventna stimulacija DRG-a održava je opcija za liječenje kronične boli u križima.”	Pozitivno neuvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno
Deer 2013 (123)	Usporedba prije i poslije	Kronična neizlječiva bol trupa i ekstremiteta	“Ovi početni rezultati sugeriraju da stimulacija DRG-om može smanjiti bol kod pacijenata koji pate od kronične boli.”	Pozitivno uvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno
Deer 2017 (116)	RCT	CRPS i kausalgija	“Rezultati pokazuju da je stimulacija DRG-om omogućila veću stopu uspješnosti liječenja s manje posturalnih varijacija u intenzitetu parestezije u odnosu na SCS”	Pozitivno uvjerljiv	“Ozbiljni štetni događaji povezani s uređajem nisu se razlikovali između ove dvije skupine”	Pozitivno uvjerljiv
Eldabe 2015 (135)	Prikaz slučaja	Fantomaska bol ekstremiteta	“DRG neuromodulacija može biti učinkovit alat u liječenju ove etiologije boli”	Pozitivno neuvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno
Eldabe 2018 (134)	serija slučajeva	Bolna dijabetička periferna neuropatija	“Rani nalazi iz ove male retrospektivne serije slučajeva sugeriraju da je DRG siguran i učinkovit modul neuromodulacije	Pozitivno uvjerljiv	“Rani nalazi iz ove male retrospektivne serije slučajeva sugeriraju da je DRG siguran i učinkovit modul neuromodulacije	Pozitivno uvjerljiv

			za poboljšanje bolnih simptoma kod pacijenata s PDPN-om .”			za poboljšanje bolnih simptoma kod pacijenata s PDPN-om .”	
Giordano 2018 (136)	Prikaz slučaja	Kronična neizlječiva bol u trtičnoj kosti	“DRG stimulacija može biti način liječenja za kokcidiniju otporna na druge pristupe .”	Pozitivno neuvjerljiv	“Tijekom dugotrajnog praćenja, pacijent je doživio smanjenje intenziteta boli i poboljšanje funkcije, bez ikakvih komplikacija.”	Pozitivno neuvjerljiv	
Goebel 2018 (120)	Prikaz slučaja	CRPS	“Trenutni dokazi ne podržavaju upotrebu amputacije za poboljšanje boli ili funkcije CRPS-a. Stimulaciju spinalnog ganglija treba razmotriti u onim iznimnim slučajevima koji se pregledavaju radi upućivanja na razmatranje amputacije, prije upućivanja, i u onih bolesnika s recidivom CRPS-a u bataljku nakon amputacije.”	Pozitivno neuvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno	
Hassanain 2018 (137)	Prikaz slučaja	Kronična bol testisa	Nije navedeno	Nije navedeno	Nije navedeno	Nije navedeno	
Hunter 2019 (131)	Prikaz slučaja	Kronična bol u zdjelici	“Naša serija slučajeva ne pokazuje samo da je DRGS potencijalno učinkovit, dugotrajan tretman za CPP, nego i da je postavljanje elektrode na L1 / S2 prikladna konfiguracija unatoč različitim razlikama u etiologiji boli i mjestu.”	Pozitivno uvjerljiv	“Do danas nema eksplantata ili slučajeva gubitka djelotvornosti (> 1 godina od implantacije).”	Pozitivno neuvjerljiv	
Huygen 2019 a (126)	Usporedba prije i poslije	LBP zbog FBSS-a	“DRG stimulacija na razinama L2-L3 bila je učinkovita u ublažavanju križobolje ” „DRG stimulacija na ovim razinama može biti učinkovita za bolove u križima angažiranjem i	Pozitivno neuvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno	

			segmentnih i nesegmentarnih živčanih putova koji inače nisu dostupni putem tradicionalnog SCS-a"				
Huygen 2019 b (127)	Serijski slučajevi	Kronična neizlječiva bol trupa i ekstremiteta	"DRG stimulacija značajno je smanjila ozbiljnost boli ispitnika i omogućila participativne promjene koje su poboljšale kvalitetu života kroz 12 mjeseci nakon implantacije."	Pozitivno uvjerljiv	"Nisu primijećene potvrđene migracije elektroda i uočena je niska stopa zaraze."	Pozitivno neuvjerljiv	
Liem 2013 (112)	Usporedba prije i poslije	CRPS i FBSS	"Rezultati ovog kliničkog ispitivanja pokazuju da je neurostimulacija DRG održiva neuromodulatorna tehnika za liječenje kronične boli."	Pozitivno uvjerljiv	"Uz to, obuhvaćanje diskretnih bolnih područja kao što su stopala u kombinaciji sa stabilnim intenzitetom parestezije kroz položaje tijela sugerira da ovaj način stimulacije može omogućiti selektivnije ciljanje bolnih područja i smanjiti neželjene nuspojave uočene u tradicionalnoj stimulaciji leđne moždine (SCS)."	Pozitivno uvjerljiv	
Liem 2015 (113)	Usporedba prije i poslije	CRPS i FBSS	"Unatoč metodološkim razlikama u literaturi, čini se da je DRG-SCS usporediv s tradicionalnim SCS-om u smislu ublažavanja boli i povezanih blagodati u raspoloženju i kvaliteti života. Njegove prednosti mogu uključivati sposobnost postizanja precizne podudarnosti boli i parestezije, uključujući u regijama koje je obično teško ciljati SCS-om, i	Pozitivno neuvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno	

Maino 2017 (133)	Prikaz slučaja	Neuropatija malih vlakana stopala	dosljedno održavanje te pokrivenosti tijekom vremena.” “ Rezultati iz slučaja pokazuju da je spinalni ganglij občavajuća meta neuronske stimulacije za liječenje neuropatske boli uslijed neizlječive neuropatije malih vlakana. Prospektivne kontrolirane studije nužne su kako bi se potvrdila učinkovitost ovog liječenja kao opcija za gore spomenuto stanje.”	Pozitivno neuvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno
Mol 2018 (138)	Prikaz slučaja	ACNES	“ Ova serija slučajeva sugerira da DRG može biti sigurna i učinkovita za neke pacijente s trajnim bolovima zbog sindroma ACNES.”	Pozitivno neuvjerljiv	“Četiri pacijenta doživjela su komplikacije povezane s uređajima, poput dislokacije elektrode, loma mjestu baterije i prekomjerne stimulacije”	Navedene specifične nuspojave, ali ne i ukupni zaključak
Morgalla 2018 (130)	Case series	Bol u preponama	“U ovoj studiji DRGS se pokazao učinkovitim dugotrajnom metodom za liječenje kronične neuropatske boli u preponama i toplo preporučujemo njegovu primjenu.”	Pozitivno uvjerljiv	“Pet pacijenata imalo je komplikacije (16.7%)”	Naveden broj nuspojava bez ukupnog zaključka
Rowland 2016 (132)	Prikaz slučaja	Bol u zdjelčnom pojasu	Nije navedeno	Nije navedeno	Nije navedeno	Nije navedeno
Schu 2015 (129)	Serijski slučajevi	Bol u preponama različite etiologije	“Rani rezultati sugeriraju da neuromodulacija DRG-a može biti učinkovit tretman za kronične neuropatske bolove u regiji prepona.”	Pozitivno neuvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno

Skaribas 2018 (121)	Prikaz slučaja	CRPS	“Jedna S1 DRG elektroda kod pacijenata kojima je dijagnosticiran CRPS stopala i koji su imali Operaciju leđa je terapeutski učinkovita i može smanjiti rizik od duralne traume i curenja likvora.”	Pozitivno uvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno
Van Bussel 2015 (117)	Prikaz slučaja	CRPS tip 1 u koljenu	“Postavljanje tri elektrode za stimulaciju DRG na razinama L2, L3 i L4 kod pacijenta s neizlječivim CRPS-om tipa I u koljenu rezultiralo je velikim ublažavanjem boli. Preporučujemo daljnje istraživanje učinka stimulacije DRG-om na bol zbog CRPS-a u koljenu.”	Pozitivno neuvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno
Van Bussel 2018 (118)	Usporedba prije i poslije na koljeno	CRPS ograničen na koljeno	“Rezultati pokazuju da vjerojatnost davanja prednosti bilo kojem liječenju neurostimulacijom značajno odstupa od slučajnosti u korist stimulacije DRG-om.”	Pozitivno uvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno
Van Buyten 2015 (41)	Prikaz slučaja	CRPS	“Neuromodulacija DRG-a izgleda kao obećavajuća opcija za ublažavanje kronične boli i drugih simptoma povezanih s CRPS-om. Obuhvaćanje diskretnih bolnih područja poput stopala, u kombinaciji sa stabilnim intenzitetom parestezije neovisno o položaju tijela, sugerira da ovaj način stimulacije može omogućiti selektivnije i dosljednije ciljanje bolnih područja od tradicionalnog SCS-a.”	Pozitivno neuvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno

Van Velsen 2017 (115)	Prikaz slučaja	Neizlječiva bol u stopalu	“The patient experienced a decrease in visual analogue pain score (85%), and improvement in function during the trial period, and proceeded with permanent implantation.”	Pozitivno neuvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno
Van Velsen 2018 (114)	Prikaz slučaja	Neizlječiva bol u stopalu	“Tijekom dugotrajnog praćenja, pacijent je opisao smanjenje intenziteta boli i poboljšanje funkcije, bez ikakvih komplikacija”	Pozitivno uvjerljiv	“Tehnika implantacije jednim rezom za implantaciju stimulatora DRG može pojednostaviti implantaciju i smanjiti rizik od komplikacija.”	Pozitivno uvjerljiv
Weiner 2016 (122)	Usporedba prije i poslije	FBSS križbolja	“ezultati smanjenja boli ukazuju da je bežični sustav stimulacije kralježnice Freedom-4 (SCS) održiv tretman bolova u križima stimulacijom DRG-a, a sveukupno bolje smanjenje boli može se postići ugrađivanjem više uređaja.”	Pozitivno uvjerljiv	“S kratkim perkutanim vremenom implantacije i izvršnim sigurnosnim profilom, ovaj novi sustav može ponuditi uštede zdravlju.”	Pozitivno uvjerljiv
Yang 2017 (119)	Prikaz slučaja	CRPS donjih ekstremiteta	“Stoga se DRG-SCS može smatrati razumnim sljedećim korakom za spašavanje pacijenata s CRPS-om kod kojih nisu uspjeli drugi SCS tretmani.”	Pozitivno neuvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno
Zuidema 2014 (128)	Prikaz slučaja	Refraktorna bol u preponama	Nije navedeno	Nije navedeno	Nije navedeno	Nije navedeno
Zuidema 2017 (140)	Prikaz slučaja	LPHS	Nije navedeno	Nije navedeno	Nije navedeno	Nije navedeno

Kratice: ACNES = sindrom uklještenja prednjeg kožnog živca (eng. *Anterior Cutaneous Nerve Entrapment Syndrome*); CRPS = kompleksni regionalni bolni sindrom (eng. *complex regional pain syndrome*); DRG = spinalni ganglij (eng. *dorsal root ganglion*); EFS = električna stimulacija (eng. *electric field stimulation*); FBSS = sindrom neuspjele operacije leđa (eng. *failed back surgery syndrome*); HD = hernija diska (eng. *herniated disc*); LBP = križbolja (eng. *low back pain*); LPHS = sindrom boli u leđima i hematurije (eng. *loin pain haematuria syndrome*); LL = lumbalna lordoza (eng. *lumbar lordosis*); LRS = lumbosakralni radikularni sindrom (eng. *lumbosacral radicular syndrome*); PHN = postherpetička neuralgija (eng. *postherpetic neuralgia*); PPSP = dugotrajna postoperativna bol (eng. *persistent postsurgical pain*); PRF = pulsna radiofrekvencija (eng. *pulsed radiofrequency*); RCT = randomizirano kontrolirano istraživanje (eng. *randomized controlled trial*); RF = radiofrekvencija (eng. *radiofrequency*);

SCS = stimulacija leđne moždine (eng. *spinal cord stimulation*); SS = spinalna stenoza (eng. *spinal stenosis*); TENS = transkutana električna stimulacija (eng. *transcutaneous electrical nerve stimulation*); TFEI = transforaminalna epiduralna injekcija (eng. *transforaminal epidural injection*); TFESI = transforaminalna epiduralna steroidna injekcija (eng. *transforaminal epidural steroid injection*); ZAP = bol povezana s herpesom zosterom (eng. *zoster-related pain*).

Prilog 9. Razlozi isključenja istraživanja o PRF tretmanu za liječenje neuropatske boli u ljudi

Istraživanje	Razlog isključenja
Halim 2017 (290)	PRF korišten za korijen živaca
Hunter 2017 (291)	PRF nije korišten kao terapijska metoda za liječenje kronične boli
Ke 2013 (292)	PRF elektroda postavljena na interkostalni živac
Lee 2011 (293)	PRF mekog neživčanog tkiva koje nije DRG
Lindquist 2016 (294)	PRF korišten za tretman DRG ili perifernog živca bez odvojenih detalja za svaku od struktura
Makharita 2015 (295)	PRF korišten za korijen živaca
Martin 2007 (296)	PRF različitih anatomske struktura: sakroilijski i rameni zglobovi, DRG i trbušni rami i zvjezdasti ganglij (nema zasebnih rezultata intenziteta boli za DRG)
Munglani 1999 (297)	Tretman PRF-om korišten za korijene živaca i/ili DRG bez odvojenih detalja za svaku od strukturu
Simopoulos 2008 (298)	Stimulacija segmentalnog živca, bez odvojenih podataka o intenzitetu boli za svaku od struktura
Teixeira 2005 (299)	Stimulacija segmentalnog živca, bez odvojenih podataka o intenzitetu boli za svaku od struktura
Trinidad 2015 (300)	Kombinirana intervencija bez odvojenih rezultata za PRF tretman
Van Boxtel 2016 (301)	Paralelno korištenje dijagnostičke blokade (lidokain) i PRF tretmana, uključujući i razinu S1, ali bez odvojenih podataka o intenzitetu boli
Van Wijk 2000 (302)	PRF na visokoj temperaturi
Wan 2015 (303)	PRF korišten za korijen živaca
Wang 2017 (199)	PRF korišten za korijen živaca
Xiao 2015 (304)	Kombinirani PRF i selektivna blokada korijena cervikalnog živca
Xie 2016 (305)	PRF na visokoj temperaturi
Zeldin 2008 (306)	Poster prezentacija

Abbreviations: DRG = spinalni ganglij (eng. *dorsal root ganglion*); PRF = pulsna radiofrekvencija (eng. *pulsed radiofrequency*)

Prilog 10. Karakteristike istraživanja koja još nisu klasificirana za učinak pulsne radiofrekvencije spinalnog ganglija za liječenje neuropatske boli u ljudi

Registracijski broj istraživanja	Kliničko stanje	Komparator	Broj sudionika	Vrijeme praćenja	Mjere ishoda	Status
NCT00991237	Lumbosakralni radikularni sindrom	Bez tretmana	45	2 mjeseca	Primarni: 1. Smanjenje boli Sekundarni: 1. Kvaliteta života	Završena 24. listopada 2013.
NCT03185442	Lumbarna radikulopatija	Bez tretmana	25	6 tjedana	Primarni: 1. fMRI-BOLD Sekundarni: 1. Intenzitet boli (NRS) 2. DNQ 4	Uključivanje sudionika
NCT02930057	Lumbosakralna radikularna bol	Transforaminalna epiduralna steroidna injekcija	120		Primarni: 1. Intenzitet boli (NRS) 2. Kvaliteta života (ODI i Rolandov indeks invaliditeta) Sekundarni: 1. Nuspojave	Nepoznat; autori istraživanja nisu promijenili status od 11. listopada 2016. kada je status bio 'Nije započelo uključivanje sudionika'

Kratice: DNQ = upitnik o neuropatskoj boli (eng. *douleur neuropathique questionnaire*); fMRI = funkcionalna magnetska rezonancija (eng. *functional magnetic resonance imaging*); NRS = numerička ljestvica boli (eng. *numeric rating scale*); ODI = Oswestryev indeks invalidnosti (eng. *Oswestry disability index*).

Prilog 11. Zaključci o učinkovitosti i sigurnosti u sažetcima uključenih istraživanja o učinku PRF tretmana za liječenje neuropatske boli u ljudi

ID istraživanja	Ustroj istraživanja	Zaključna izjava o učinkovitosti	Kategorija za učinkovitost	Zaključna izjava o sigurnosti	Kategorija za sigurnost
Chang 2017a (155)	RCT	"Korištenje bipolarnog PRF spinalnog ganglija može biti učinkovita i sigurna intervencija za kroničnu ponavljajuću lumbosakralnu radikulopatiju .."	Pozitivno neuvjerljiv	"Korištenje bipolarnog PRF spinalnog ganglija može biti učinkovita i sigurna intervencija za kroničnu ponavljajuću lumbosakralnu radikulopatiju ..."	Pozitivno neuvjerljiv
Koh 2015 (144)	RCT	"TFEI je pružio značajno kratkotrajno ublažavanje boli, a PRF se može primijeniti zajedno s TFEI kako bi se postigla veća učinkovitost liječenja u usporedbi sa samo TFEI."	Pozitivno uvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno
Lee 2016 (142)	RCT	"PRF primijenjen na DRG mogao bi biti jednako učinkovit kao TFESI u smislu ublažavanja radikularne boli uzrokovane hernijom diska, a njegovim bi se korištenjem izbjegli štetni učinci steroida."	Pozitivno neuvjerljiv	"PRF primijenjen na DRG mogao bi biti jednako učinkovit kao TFESI u smislu ublažavanja radikularne boli uzrokovane hernijom diska, a njegovim bi se korištenjem izbjegli štetni učinci steroida."	Positive inconclusive
Shanthanna 2014 (143)	RCT	"Stopa uključivanja u istraživanje bila je djelomično uspješna. Nakon tri mjeseca relativni uspjeh PRF na spinalnom gangliju bio je mali. Opsežno istraživanje za utvrđivanje učinkovitosti praktički nije izvedivo s obzirom na malu veličinu učinka, što bi zahtijevalo uključivanje velikog broja sudionika tijekom niza godina. Dok se ne utvrde jasni parametri za primjenu PRF-a, kliničari će morati koristiti svoju individualnu prosudbu u pogledu njegove kliničke primjenjivosti, s obzirom na sadašnje dokaze."	Neegativno neuvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno
Sluiter 1998 (only study 1) (44)	Retrospektivno kohortno istraživanje	"Utvrđeno je da je klinički učinak pulsne RF bio superiorniji: 56% pacijenata imalo je ukupni opaženi učinak veći od 75% u usporedbi s 4% kada se koristi kontinuirana RF."	Pozitivno uvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno

Abejon 2007 (42)	Usporedba prije i poslije	„PRF DRG-a bio je znatno učinkovitiji u HD i SS nego u bolesnika s FBSS-om. Primjena PRF-a nije bila učinkovita kod FBSS-a.“	Pozitivno uvjerljiv HD i SS Negativno uvjerljiv for FBSS	Nije navedeno	Nije navedeno
Das 2018 (145)	Usporedba prije i poslije	"Devet od deset pacijenata (90%) pokazalo je značajno smanjenje težine boli (eng. <i>pain severity</i>) ($p = 0,0007$) i smanjenje smetnji povezanih s boli ($p = 0,0015$) tri mjeseca nakon tretmana."	Pozitivno uvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno
Gabrhelik 2007 (146)	Usporedba prije i poslije	„Značajno smanjenje od najmanje 30 bodova na vizualnoj analognj skali zabilježeno je i 30, i 180 dana nakon terapije u 74 (73,3%) i 61 (60,4%) bolesnika.	Pozitivno uvjerljiv	"Jedina ozbiljna komplikacija bila je mehanička ozljeda korijena živca kod pacijenta s teškom skoliozom."	Specific adverse events mention, no overall conclusion about safety
Kim 2018 (151)	Usporedba prije i poslije	"Čini se da komorbidna mišićno-koštana bol i prethodni odgovor na epiduralnu injekciju utječu na ishod liječenja pulsnom RF DRG u bolesnika s kroničnom lumbosakralnom radikularnom boli."	Pozitivno neuvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno
Lee 2018 a (147)	Usporedba prije i poslije	„Korištenje bipolarne PRF DRG-a može biti učinkovita i sigurna intervencijska tehnika za kroničnu lumbosakralnu radikulopatiju. Čini se da je to potencijalna opcija koju je moguće isprobati prije nego se prijedete na operaciju kralježnice."	Pozitivno neuvjerljiv	„Korištenje bipolarne PRF DRG-a može biti učinkovita i sigurna intervencijska tehnika za kroničnu lumbosakralnu radikulopatiju. Čini se da je to potencijalna opcija koju je moguće isprobati prije nego se prijedete na operaciju kralježnice."	Pozitivno neuvjerljiv
Mehta 2017 (148)	Usporedba prije i poslije	"Istraživanje pokazuje da pacijenti s jednostranom radikularnom križoboljom koji primaju intervencije na spinalnom gangliju pokazuju promjene u pragovima boli pod pritiskom i uvjetovanu modulaciju boli koje su u skladu s "normalizacijom" periferne i središnje senzitivacije."	Pozitivno uvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno
van Boxem 2011 (149)	Usporedba prije i poslije	"Liječenje PRF-om može se razmotriti za liječenje LRS pacijenata. Te rezultate treba potvrditi u randomiziranom kliničkom ispitivanju."	Pozitivno neuvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno

van Boxem 2015 (150)	Usporedba prije i poslije	"PRF tretman DRG-a može se razmotriti za pacijente s kroničnom, jakom lumbosakralnom radikularnom boli koja je otporna na uobičajeno medicinsko liječenje."	Pozitivno neuvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno
Vigneri 2014 (152)	Prikaz slučaja	„Čini se da je PRF spinalnog ganglija izveden multifunkcionalnom elektrodom duljom od 240 sekundi sigurna metoda i možda učinkovitiji od klasičnog 120-sekundnog pristupa posredovanog iglom. Stoga se može smatrati vrijednim alatom za liječenje lumbosakralne radikularne boli s neuropatskim značajkama. "	Pozitivno neuvjerljiv	„Čini se da je PRF spinalnog ganglija izveden multifunkcionalnom elektrodom duljom od 240 sekundi sigurna metoda i možda učinkovitiji od klasičnog 120-sekundnog pristupa posredovanog iglom. Stoga se može smatrati vrijednim alatom za liječenje lumbosakralne radikularne boli s neuropatskim značajkama. "	Pozitivno neuvjerljiv
Egorov 2015 (153)	Prikaz slučaja	„Stoga se RRN (ponovljena radiofrekvencijska neurotomija spinalnog ganglija) može koristiti u liječenju kronične radikularne lumbalne boli. Postupak povećava kvalitetu života i izuzima potrebu za dugotrajnim uzimanjem lijekova. "	Pozitivno neuvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno
Surbano 2016 (154)	Prikaz slučaja	"Prikazali smo klinički slučaj lumbosakralnog radikularnog sindroma, otpornog na injekcije epiduralnih steroida, koji se uspješno liječi pulsnom radiofrekvencijom lumbalnog spinalnog ganglija."	Pozitivno uvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno
Cervikalna radikularna bol					
van Zundert 2007 (158)	RCT	„Rezultati ovog istraživanja se slažu s nalazima našeg prethodnog kliničkog ispitivanja da pulsna radiofrekvencija cervikalnog spinalnog ganglija može pružiti ublažavanje boli ograničenom broju pažljivo odabranih bolesnika s kroničnom cervikalnom radikularnom boli, što je procijenjeno kliničkim i neurološkim pregledom. "	Pozitivno neuvjerljiv	"Tijekom razdoblja istraživanja nisu primijećene nikakve komplikacije."	Pozitivno uvjerljiv
Choi 2011 (156)	Usporedba prije i poslije	"Primjena pulsne radiofrekvencije na DRG mogla bi biti učinkovita kratkoročna intervencija za kroničnu ponavljajuću cervikalnu radikularnu bol."	Pozitivno neuvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno
Choi 2012 (159)	Usporedba prije i poslije	"Čini se da je primjena PRF-a na DRG učinkovita i relativno sigurna intervencijska tehnika za kroničnu cervikalnu radikularnu bol otpornu na ponovljene TFESI."	Pozitivno neuvjerljiv	"Čini se da je primjena PRF-a na DRG učinkovita i relativno sigurna intervencijska tehnika za kroničnu cervikalnu radikularnu bol otpornu na ponovljene TFESI."	Pozitivno neuvjerljiv

Yoon 2014 (160)	Usporedba prije i poslije	„PRF u blizini cervikalnog DRG-a učinkovita je i sigurna opcija liječenja radikularnom boli. Međutim, potrebno je dulje vrijeme praćenja i uključenje većeg broja pacijenata kako bi se utvrdila učinkovitost PRF liječenje kod pacijenata s cervikalnom radikularnom boli.“	Pozitivno neuvjerljiv	„PRF u blizini cervikalnog DRG-a učinkovita je i sigurna opcija liječenja za pacijente s cervikalnom radikularnom boli.“	Pozitivno uvjerljiv
Chao 2008 (161) (uključeni samo pacijenti iz grupe cervikalne radikularne boli)	Prikaz slučaja	"primjena pulsne radiofrekvencije sigurna je i korisna intervencija kod cervikalne i lumbalne radikularne boli"	Pozitivno uvjerljiv	"primjena pulsne radiofrekvencije sigurna je i korisna intervencija kod cervikalne i lumbalne radikularne boli"	Pozitivno uvjerljiv
Chang 2017b (141)	Prikaz slučaja	"Čini se da je primjena bipolarnog PRF-a na DRG učinkovita i sigurna tehnika za liječenje ponavljajuće kronične cervikalne radikularne boli."	Pozitivno neuvjerljiv	"Čini se da je primjena bipolarnog PRF-a na DRG učinkovita i sigurna tehnika za liječenje ponavljajuće kronične cervikalne radikularne boli."	Pozitivno neuvjerljiv
Postherpetična neuralgija					
Kim 2008 (157)	Usporedba prije i poslije	"PRF lesioning of DRG showed significant pain relief compared with the conventional treatments in patients with intractable PHN"	Pozitivno uvjerljiv	"There were no procedure related complications."	Pozitivno uvjerljiv
Kim 2017 b (163)	Usporedba prije i poslije	"PRF DRG-a koristan je tretman za slučajeve herpes zoster i PHN otporne na liječenje."	Pozitivno uvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno
Wan 2016 (162)	Usporedba prije i poslije	„Bipolarna dugotrajna PRF visokog napona na DRG-u učinkovita je i sigurna terapijska alternativa za PHN pacijente. Ovaj bi tretman mogao poboljšati kvalitetu života PHN pacijenata.“	Pozitivno uvjerljiv	„Bipolarna dugotrajna PRF visokog napona na DRG-u učinkovita je i sigurna terapijska alternativa za PHN pacijente.“	Pozitivno uvjerljiv
Karcinomska neuropska bol kostiju					
Lin 2014 (164)	Prikaz slučaja	"PRF se može smatrati potencijalnom intervencijom u liječenju određenih neuropskih stanja boli kod karcinoma"	Pozitivno neuvjerljiv	"Nisu zabilježene komplikacije ili štetni učinci u ovom minimalno invazivnom postupku."	Pozitivno uvjerljiv
Torakalna radikularna bol					
Esparza- Minana 2018 (165)	Prikaz slučaja	"Pokazalo se da je liječenje DRG-a pomoću PRF-a s epiduralnim pristupom provedeno u opisanim slučajevima učinkovito"	Pozitivno uvjerljiv	"Pokazalo se da je liječenje DRG-a pomoću PRF-a s epiduralnim pristupom provedeno u opisanim slučajevima učinkovito"	Pozitivno uvjerljiv

Prilog 12. Pojedinačna objašnjenja za ocjenu o riziku pristranosti korištenjem za randomizirana kontrolirana istraživanja o učinkovitosti PRF tretmana za liječenje neuropatske boli u ljudi

Istraživanje	Nasumično generiranje sekvence (pristranost u odabiru)	Prikrivanje alokacije (pristranost u odabiru)	Zasljepljivanje sudionika i osoblja (pristranost u izvođenju)	Zasljepljivanje mjerenja ishoda (pristranost u detekciji)	Nepotpuni podatci o mjerama ishoda (attrition bias)	Selektivno izvještavanje (pristranost u izvještavanju)	Ostale pristranosti
Chang 2017a (155)	<u>Nizak rizik</u> Randomizacija je provedena korištenjem tablice slučajnog odabira.	<u>Nejasan rizik</u> Nije navedeno	<u>Nizak rizik</u> PRF postupak za obje skupine: monopolarnu i bipolarnu PRF izveden je identično ukazujući na to da sudionici nisu bili upoznati s liječenjem koje primaju. Osoblje koje je davalo intervenciju nije bilo zaslijepljeno, ali je vjerojatno da na ishod ne utječe nedostatak zaslijepljivanja osoblja uključenog u istraživanje.	<u>Nizak rizik</u> Jedan je istraživač izvršio procjenu ishoda u predtretmanu i za sva vremena praćenja te nije bio upoznat s grupiranjem pacijenata.	<u>Nizak rizik</u> Svi sudionici završili su istraživanje.	<u>Nejasan rizik</u> Nedovoljno podataka za donošenje procijene, nema podataka o registraciji istraživanja u registru kliničkih ispitivanja.	<u>Nizak rizik</u> Čini se da u istraživanju nema drugih mogućih rizika pristranosti.
Koh 2015 (144)	<u>Nizak rizik</u> Randomizacija je izvršena pomoću računalno generiranog programa za randomizaciju.	<u>Nejasan rizik</u> It is said that "patient's randomization number was concealed until the end of the study" but the method is not reported.	<u>Nizak rizik</u> Navedno je da "randomizacijski broj pacijenta bio skriven do kraja studije", ali metoda prikrivanja nije navedena. I lažna i aktivna skupina prošle su identičan postupak.	<u>Nizak rizik</u> Navedeno je da procjenitelj ishoda nije bio svjestan randomizacijskog broja pacijenta.	<u>Nejasan rizik</u> 7/31 (23%) sudionika izgubljeno je u jednoj skupini, 6/31 (19%) sudionika u drugoj skupini. Primijenjena je ITT analiza bez obzira na gubitak tijekom praćenja ili povlačenje iz istraživanja; izvršene	<u>Visok rizik</u> Primarna mjera ishoda ista je kao što je navedeno u registriranom protokolu, ali za sekundarnu mjeru ishoda nedostaje 6 mjeseci vremena praćenja.	<u>Nizak rizik</u> Čini se da u istraživanju nema drugih mogućih rizika pristranosti.

				Sudionici i liječnik koji je izvodio zahvate bili su zaslijepljeni jer je generatorom pulsa upravljala medicinska sestra u operacijskoj sali.			su prilagodbe za početne vrijednosti. Razlozi zbog kojih je došlo do prestanka praćenje nisu navedeni.		
Lee 2016 (142)	<u>Nejasan rizik</u> Metoda randomizacije nije navedena; iako je navedeno da su pacijenti bili randomizirani.	<u>Nejasan rizik</u> Nije navedeno	<u>Nejasan rizik</u> Iz rada nije jasno jesu li sudionici i osoblje koje pruža njegu bili zaslijepljeni.	<u>Nejasan rizik</u> Nije navedeno	<u>Nizak rizik</u> 6 od 44 pacijenta koji su bili uključeni i randomizirani bili su izgubljeni tijekom vremena praćenja (14%). Međutim, navedeni su razlozi zbog kojih više nisu praćeni, a broj analiziranih bolesnika je jednak u obje skupine.	<u>Nejasan rizik</u> Protokol istraživanja odobrila je sveučilišna bolnica, ali nije dostupan na webu, pa nema dovoljno podataka da bi se donijela procjena.	<u>Nizak rizik</u> Čini se da u istraživanju nema drugih mogućih rizika pristranosti.		

Shanthanna 2014 (143)	<u>Nizak rizik</u> Citat: "Randomizacija je izvedena u omjeru 1: 1, koristeći blokove za raspodjelu veličine 2,4,6." Komentar: Metoda randomizacije nije opisana.	<u>Nejasan rizik</u> Citat: "Raspodjela je dana u zatvorenoj neprozirnoj omotnici." Komentar: Nejasno je jesu li omotnice sekvencijalno numerirane.	<u>Nizak rizik</u> I placebo i aktivna skupina primile su identičan postupak. Sudionici i liječnik koji je izvodio zahvate bili su zaslijepljeni, a samo je medicinska sestra imala uvid u detalje vezane uz generator PRF-a.	<u>Nizak rizik</u> Navedeno je da procjenitelj ishoda nije bio svjestan randomizacijskog broja pacijenta.	<u>Nizak rizik</u> Primijenjena je ITT analiza, „nedostajući ishodi imputirani su korištenjem višestrukih imputacija za ishode promjene VAS vrijednosti i ODI, te smanjenje boli za 50%. Stopa gubitka nakon 3 mjeseca praćenja bila je 10%. Navedeni su razlozi prestanka praćenja.	<u>Nizak rizik</u> Primarne i sekundarne mjere ishoda jednake su u registriranom protokolu i u radu.	<u>Visok rizik</u> Citat: „Dva pacijenta u skupini s PRF-om i jedan u skupini koja je primala placebo prekinuli su upotrebu protuupalnih analgetskih lijekova ... Nije bilo nuspojava niti većih promjena u korištenju analgetika...” Komentar: Nije jasno koriste li svi ili samo neki pacijenti analgetike; nema podataka o tome koje analgetike koriste; može biti da upotreba analgetika uzrokuje malu razliku između placebo i PRF skupine.
Van Zundert 2007 (158)	<u>Nizak rizik</u> Randomizacija je izvedena pomoću "računalno generiranog popisa za randomizaciju i stratificirana prema centru s promjenjivom veličini bloka (2 do 4 pacijenta)".	<u>Nejasan rizik</u> Raspodjela je dana u zatvorenoj omotnici numeriranoj unaprijed prema popisu za randomizaciju. Komentar: nejasno je jesu li omotnice neprozirne.	<u>Nizak rizik</u> I placebo i aktivna skupina primile su identičan postupak. Neovisni promatrač, osoba zadužena za podatke i neurolog nisu bili svjesni prirode izvedene intervencije.	<u>Nejasan rizik</u> Citat: „Evaluaciju je izvršio neovisni promatrač, zaslijepljen o stanju i liječenju ispitanika, u četiri vremenske točke: neposredno prije intervencije (T0), nakon 4 tjedna (T1) i nakon 3 mjeseca (T2). Nakon	<u>Nizak rizik</u> Samo je jedan sudionik u skupini lažnog tretmana izgubljen tijekom praćenje (bez navedenog razloga), ostali sudionici koji su bili randomizirani također su analizirani za primarni ishod.	<u>Nejasan rizik</u> Nema referenci o registraciji istraživanja, tako da nema dovoljno podataka da bi se procijenilo je li postojalo selektivno izvješćavanje	<u>Nizak rizik</u> Čini se da u istraživanju nema drugih mogućih rizika pristranosti.

					toga, pacijenti s povoljnim ishodom u T2 procijenjeni su i 6 mjeseci (T3) nakon intervencije. "				
--	--	--	--	--	---	--	--	--	--

Kratice: ITT = analiza prema namjeri liječenja (eng. *intention to treat analysis*); ODI = Oswestryev indeks invalidnosti (eng. *Oswestry disability index*); PRF = pulsna radiofrekvencija (eng. *pulsed radiofrequency*); T0 -T3 = različita vremena praćenja; VAS = vizualno-analogni ljestvica (eng. *visual analogue scale*).

Prilog 13. Pojedinačna procjena rizika pristranosti korištenjem ROBINS-I alata za kohortna istraživanja o učinkovitosti pulsne radiofrekvencije spinalnog ganglija za liječenje boli u ljudi

Study ID	Bias due to confounding	Bias in selection of participants into study	Bias in classification of interventions	Bias due to deviations from intended intervention	Bias due to missing data	Bias in measurement of outcomes	Bias in selection of the reported result
Sluijter 1998 (44)	Ozbiljan Početne karakteristike nisu navedene, za jednu skupinu istraživanje je prekinuto.	Ozbiljan Istraživanje prekinuto za jednu skupinu s lošim objašnjenjem vezano uz nezadovoljavajuće rezultate.	Umjeren Rezultati u RF skupini nisu bili zadovoljavajući zbog čega je istraživanje za tu skupinu prekinuto.	Ozbiljan Zbog nezadovoljavajućih rezultata u skupini kontinuirane RF istraživanje je prekinuto, a nisu navedene statističke metode kontroliranja tijekom analize.	Ozbiljan Ukupan broj sudionika koje je bila namjera analizirati nije jasan jer nema podataka o tome koliko je sudionika planirano biti uključeno u svaku od skupina, analizirani su samo konačni brojevi.	Ozbiljan Ispitanici su bili procjenitelji mjera ishoda i bili su svjesni intervencije koju su primili.	Ozbiljan Mjere ishodi se definiraju na različite načine u odjelcima metode i rezultati. GPE na skali 1-7 naveden u metodama, a u rezultatima je zabilježeno da je GPE <50%, 50-75% i <75%.

Kratice: GPE = ukupni opaženi učinak (eng. *global perceived effect*); RF = radiofrekvencija (eng. *radiofrequency*).

Prilog 14. karakteristike isključenih istraživanja s razlozima isključenja za istraživanja o učinku PRF tretmana na liječenje boli koja nije neuropatskog porijekla u ljudi

Istraživanje	Razlog isključenja
Halim 2017 (290)	PRF korišten za korijen živaca
Hunter 2017 (291)	PRF nije korišten kao terapijska metoda za liječenje kronične boli
Ke 2013 (292)	PRF elektroda postavljena na interkostalni živac
Lee 2011 (293)	PRF mekog neživčanog tkiva koje nije DRG
Lindquist 2016 (294)	PRF korišten za tretman DRG ili perifernog živca bez odvojenih detalja za svaku od struktura
Makharita 2015 (295)	PRF korišten za korijen živaca
Martin 2007 (296)	PRF različitih anatomske struktura: sakroilijski i rameni zglobovi, DRG i trbušni rami i zvjezdasti gangliji (nema zasebnih rezultata intenziteta boli za DRG)
Munglani 1999 (297)	Tretman PRF-om korišten za korijene živaca i/ili DRG bez odvojenih detalja za svaku strukturu
Simopoulos 2008 (298)	Stimulacija segmentalnog živca, bez odvojenih podataka o intenzitetu boli za svaku od struktura
Teixeira 2005 (299)	Stimulacija segmentalnog živca, bez odvojenih podataka o intenzitetu boli za svaku od struktura
Trinidad 2015 (300)	Kombinirana intervencija bez odvojenih rezultata za PRF tretman
Van Boxtel 2016 (301)	Paralelno korištenje dijagnostičke blokade (lidokain) i PRF tretmana, uključujući i razinu S1, ali bez odvojenih podataka o intenzitetu boli
Van Wijk 2000 (302)	PRF na visokoj temperaturi
Wan 2015 (303)	PRF korišten za korijen živaca
Wang 2017 (199)	PRF korišten za korijen živaca
Xiao 2015 (304)	Kombinirani PRF i selektivna blokada korijena cervikalnog živca
Xie 2016 (305)	PRF na visokoj temperaturi
Zeldin 2008 (306)	Poster prezentacija

Kratice: DRG = spinalni ganglij (eng. *dorsal root ganglion*); PRF = pulsna radiofrekvencija (eng. *pulsed radiofrequency*)

Prilog 15. Karakteristike istraživanja koja još nisu klasificirana za učinak pulsne radiofrekvencije spinalnog ganglija za liječenje boli koja nije neuropatskog porijekla u ljudi

Registracijski broj	Kliničko stanje	Komparator	Broj sudionika	Vrijeme praćenja	Mjere ishoda	Status
NCT03204942	Neizlječiva metastatska bol	Termalna radiofrekvencija DRG-a	69		Primarne: 1. EORTC QLQ-C30 za mjerenje promjene u intenzitetu boli 2. EORTC QLQ-BM22 3. VAS za evaluaciju boli 4. ODI Sekundarne: 1. Komplikacije bilo kojeg tipa 2. Promjena u korištenju analgetika 3. Zadovoljstvo pacijenta na deskriptivnoj skali	Završen 30.07.2018.
NCT03228316	Kronična zdjelčna karcinomska bol	Blokada hipogastričnog pleksusa	40		Primarni: 1. Intenzitet boli mjeren VAS-om	Još ne uključuje pacijente

Kratice: DNQ = Upitnik o neuropatskoj boli (eng. *douleur neuropathique questionnaire*); DRG = spinalni ganglij (eng. *dorsal root ganglion*); EQ-5D = Pet-dimenzijski EuroQol upitnik (eng. *EuroQol five-dimensions questionnaire*); EORTC = Europska organizacija za istraživanje i liječenje karcinoma (eng. *The European organisation for research and treatment of cancer*); fMRI = slika funkcionalne magnetske rezonancije (eng. *functional magnetic resonance imaging*); NRS = numerička ljestvica ocjenjivanja boli (eng. *numeric rating scale*); ODI = Oswestry indeks invalidnosti (eng. *Oswestry disability index*); QLQ-BM22 = EORTC upitnik o kvaliteti života pacijenata s koštanim metastazama (eng. *EORTC quality of life questionnaire in patients with bone metastases*); QLQ-C30 = EORTC izvorni upitnik o kvaliteti života (eng. *EORTC quality of life core questionnaire*); VAS = vizualno-analogni ljestvica boli (eng. *visual analog scale*).

Prilog 16. Zaključne izjave o učinkovitosti i sigurnosti iz sažetaka uključenih istraživanja o učinku PRF stimulacije za liječenje boli koja nije neuropatskog porijekla u ljudi

ID istraživanja	Ustroj istraživanja	Bolno stanje	Zaključna izjava o učinkovitosti	Kategorija za učinkovitost	Zaključna izjava o sigurnosti	Kategorija za sigurnost
Arai 2015 (180)	Serijska slučajeva	Vertebralna metastatska bol	"Postupak PRF DRG-a je pružio značajno ublažavanje boli kod pacijenata s neizlječivom vertebralnom metastatskom boli"	Pozitivno uvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno
Albayrak 2016 (178)	Prikaz slučaja	CRPS nakon moždanog udara	"Pulsna radiofrekvencija primijenjena na cervikalnom spinalnom gangliju mogla bi igrati značajnu ulogu u multimodalnom pristupu liječenju složenog regionalnog sindroma boli tipa 1 nakon moždanog udara"	Pozitivno neuvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno
Albayrak 2017 (173)	Prospektivno kohortno istraživanje	Bol nakon potpune artroplastike koljena	"Dodavanje PRF-a TENS-u i terapiji vježbanjem korisno je za smanjenje stupnja boli i neuropatske komponente PPSP-a u bolesnika s PPSP-om"	Pozitivno uvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno
Apiliogullari 2015 (179)	Prikaz slučaja	CRPS	"Ovaj slučaj ilustrira da PRF primijenjen na lumbalni 4 i lumbalni 5 DRG može igrati značajnu ulogu u upravljanju CRPS-om tipa 1 nakon kirurškog liječenja posljedica poliomijske u adolescentnih pacijenata"	Pozitivno neuvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno
Fam 2018 (175)	BA	Interkostobrahijalna neuralgija nakon mastektomije	"PRF i steroidne injekcije na T2 i T3 DRG su učinkovite i sigurna metoda za liječenje ICBN nakon mastektomije."	Pozitivno neuvjerljiv	"PRF i steroidne injekcije na T2 i T3 DRG su učinkovite i sigurna metoda za liječenje ICBN nakon mastektomije."	Pozitivno neuvjerljiv
Hofmeester 2013 (181)	Prikaz slučaja	Kronična skrotalna i preponska bol	"Nakon neuspjeha mnogih terapija 12 torakalni, te 1 i 2 lumbalni spinalni ganglij liječili smo pulsnom	Pozitivno uvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno

Holanda 2016 (168)	RCT	Križobolja	radiofrekvencijom, što je rezultiralo ublažavanjem boli."	radiofrekvencijom, što je rezultiralo ublažavanjem boli."	Pozitivno uvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno
Hsu 2017 (171)	BA	Križobolja	"PRF primijenjen na L2 DRG alternativni je postupak za liječenje bolesnika s kroničnom križoboljom, bez obzira na to koji tip LL pacijenti imaju."	"PRF primijenjen na L2 DRG alternativni je postupak za liječenje bolesnika s kroničnom križoboljom, bez obzira na to koji tip LL pacijenti imaju."	Pozitivno uvjerljiv	"Dvoje pacijenata doživjelo je istjecanje cerebrospinalne tekućine kada je igla pomaknuta prema L2 DRG, ali niti jedan pacijent nije doživio neurološki deficit."	Navedene specifične nuspojave bez ukupnog zaključka
Kim 2017 (167)	BA	Herpes zoster i postherpetička neuralgija	"PRF primijenjen na DRG-u koristan je oblik liječenja za slučajeve herpes zoster i PHN otporne na liječenje."	"PRF primijenjen na DRG-u koristan je oblik liječenja za slučajeve herpes zoster i PHN otporne na liječenje."	Pozitivno uvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno
Lee 2015 (182)	Prikaz slučaja	Okcipitalna zračeća bol kod reumatoidnog artrisa	"Ovdje izvištavamo o uspješnom liječenju RA bolesnika s okcipitalnom zračećom glavoboljom koristeći pulsnu radiofrekvencijsku terapiju na C2 spinalnom gangliju"	"Ovdje izvištavamo o uspješnom liječenju RA bolesnika s okcipitalnom zračećom glavoboljom koristeći pulsnu radiofrekvencijsku terapiju na C2 spinalnom gangliju"	Pozitivno neuvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno
Lee 2018 (169)	RCT	Križobolja	"U ovom usporednom istraživanju o isplativosti, primjena dijagnostičke DRG blokade prije PRF-a na DRG-u nije imala značajnog utjecaja na zadovoljstvo pacijenta, rezultat indeksa boli ili na smanjenje uzimalnija lijekova za liječenje boli."	"U ovom usporednom istraživanju o isplativosti, primjena dijagnostičke DRG blokade prije PRF-a na DRG-u nije imala značajnog utjecaja na zadovoljstvo pacijenta, rezultat indeksa boli ili na smanjenje uzimalnija lijekova za liječenje boli."	Pozitivno neuvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno
Li 2018 (183)	Prikaz slučaja	Kronična migrena	"To sugerira da bi se PRF na C2 DRG-u mogla smatrati alternativnim liječenjem kronične migrene s okcipitalnom boli."	"To sugerira da bi se PRF na C2 DRG-u mogla smatrati alternativnim liječenjem kronične migrene s okcipitalnom boli."	Pozitivno uvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno
Tsou 2010 (172)	BA	Križobolja	"Rezultati ove prospektivne analize pokazali su da je liječenje pulsnom radiofrekvencijom primijenjeno na	"Rezultati ove prospektivne analize pokazali su da je	Pozitivno uvjerljiv	"Rezultati ove prospektivne analize pokazali su da je	Pozitivno uvjerljiv

			L-2 DRG-u sigurno i učinkovito za liječenje kronične križobolje."		liječenje pulsnom radiofrekvencijom primijenjeno na L-2 DRG-u sigurno i učinkovito za liječenje kronične križobolje."	
van Zundert 2003 (176)	BA	Cervikogena glavobolja	„Zadovoljavajuće smanjenje boli od najmanje 50% postignuto je u 13 od 18 (72%) pacijenata u 8 tjedana. Više od godinu dana nakon liječenja, šest pacijenata (33%) ocijenilo je ishod liječenja kao dobar ili vrlo dobar."	Pozitivno uvjerljiv	"Niti jedan od pacijenata nije prijavio neuritis nakon tretmana ili druge štetne događaje." "Nisu zabilježene nuspojave."	Pozitivno uvjerljiv
Zhang 2011 (177)	Prikaz slučaja	Cervikogena glavobolja	„Ovaj prikaz slučaja pokazuje učinkovitost PRF-a u liječenju cervikogene glavobolje koja potječe od C2 živca. Međutim, moramo dodatno procijeniti rezultate na većem uzorku."	Pozitivno neuvjerljiv	Nije navedeno	Nije navedeno

Kratice: BA = usporedba prije-i-poslije (eng. *before and after comparison*), CRPS = kompleksni regionalni bolni sindrom (eng. *complex regional pain syndrome*), DRG = spinalni ganglij (eng. *dorsal root ganglion*), ICBN = interkostobrahijalna neuralgija (eng. *intercostobrachial neuralgia*), LL = lumbalna lordoza (eng. *lumbal lordosis*), PHN = postherpetična neuralgija (eng. *postherpetic neuralgia*) PRF = pulsna radiofrekvencija (eng. *pulsed radiofrequency*); RF = radiofrekvencija (eng. *radiofrequency*), TENS = transkutana električna stimulacija (eng. *transcutaneous electrical nerve stimulation*)

Prilog 17. Individualalna Cochrenova procjena rizika pristranosti s pojašnjenjima vezanim za procjenu za randomizirana kontrolirana istraživanja o učinku pulsn radiofrekvencije na liječenje boli koja nije neuropatskog porijekla u ljudi

Istraživanje	Nasumično generiranje sekvence (pristranost u odabiru)	Prikrivanje alokacije (pristranost u odabiru)	Zaslijepljivanje sudionika i osoblja (pristranost u izvođenju)	Zaslijepljivanje mjerenja ishoda (pristranost u detekciji)	Nepotpuni podatci o mjerama ishoda (attrition bias)	Selektivno izvještavanje (pristranost u izvještavanju)	Ostale pristranosti
Holanda 2016 (168)	<u>Nizak rizik</u> Navedeno je samo da su pacijenti randomizirani u tri skupine. Metoda randomizacije nije navedena.	<u>Nizak rizik</u> Nije navedeno u radu	<u>Nizak rizik</u> Iz rada nije jasno jesu li sudionici bili zaslijepljeni iako je postupak za sve skupine napravljen na isti način. U registriranom protokolu je navedeno da je istraživanje trostruko zaslijepljeno (ispitanici, njegovatelji i osoba koja mjeri ishode).	<u>Nizak rizik</u> Nije navedeno je li osoba koja je mjerila ishode bila zaslijepljena.	<u>Nizak rizik</u> Rezultati za sve uključene ispitanike su analizirani nakon mjesec dana.	<u>Visok rizik</u> Primarne i sekundarne mjere ishoda nisu iste u registriranom protokolu i objavljenom radu. Za primarne ishode nema ishoda nakon 6 mjeseci. Imunohistokemija koja je navedena kao sekundarna mjera ishoda u protokolu nije spomenuta u objavljenom radu. Također korištenje ljestvice smanjenja boli nije navedeno u protokolu, ali je u radu.	<u>Nizak rizik</u> U istraživanju nije bilo drugih izvora pristranosti.

Lee 2018 (147)	<u>Nejasan rizik</u> Metoda randomizacije nije navedena iako je navedeno da su pacijenti bili randomizirani.	<u>Nejasan rizik</u> Nije navedeno	<u>Nejasan rizik</u> Zaslijepljivanje osoblja nije navedeno iako je spomenuto da ispitanici nisu znali u koju su skupinu uključeni.	<u>Nejasan rizik</u> Uputnike za mjerenje ishoda podijelila je medicinska sestra koja nije bila uključena u odabir ili brigu o pacijentima. Nije bilo drugih detalja o zaslijepljivanju osobe koja je mjerila ishode	<u>Nizak rizik</u> Svi ispitanici su završili istraživanje	<u>Nejasan rizik</u> Nedovoljno informacija za prosudbu, nije bilo protokola u registru kliničkih istraživanja	<u>Nizak rizik</u> U istraživanju nije bilo drugih izvora pristranosti
--------------------------	---	---------------------------------------	--	---	---	---	---

Kratice: ITT = analiza prema namjeri liječenja (eng. *intention to treat analysis*); ODI = Oswestry indeks invalidnosti (eng. *Oswestry disability index*); PRF = pulsna radiofrekvencija (eng. *pulsed radiofrequency*); VAS = vizualno-analogna ljestvica boli (eng. *visual analogue scale*).

Prilog 18. Individual ROBINS-I Risk of Bias assessment with explanations justifying judgment for cohort design included studies

Study ID	Bias due to confounding	Bias in selection of participants into study	Bias in classification of interventions	Bias due to deviations from intended intervention	Bias due to missing data	Bias in measurement of outcomes	Bias in selection of the reported result
Albayrak 2016 (178)	Ozbiljan Barem jedna važna domena (ukupni WOMAC, depresija i ostali komorbiditeti) nisu mjereni na pravi način niti kontrolirani.	Ozbiljan Odabir za uključivanje nije bio povezan s intervencijom i mjerama ishoda već s vremenom intervencije i vremenom praćenja koje nije bilo isto za sve ispitanike. Ispitanici koji nisu praćeni ukupni period istraživanja bili su isključeni.	Nizak Status intervencije bio je dobro definiran i baziran samo na podacima koji su prikupljeni tijekom intervencije.	Umjeren Važne kointervencije bile su balansirane između intervencijskih skupina. Nije bilo devijacija od namjeravane intervencije tijekom boravka u bolnici koje bi mogle utjecati na ishode. Ispak pridržavanje programa vježbanja kod kuće nije bilo navedeno.	Umjeren Nije bilo informacije o tome koliko je ispitanika bilo uključeno u svaku skupinu na početku istraživanja, Iako su svi ispitanici za koje nisu postojali potpuni podaci isključeni iz istraživanja nije vjerojatno da je to uzrokovalo pristrasnost.	Ozbiljan Mjere ishoda bile su subjektivne odnosno podložne utjecaju ukoliko ispitanici znaju koju su intervenciju dobili. Također, sve mjere ishoda prikupljala je osoba koja je znala koju su intervenciju primili ispitanici.	Umjeren (i) Mjere ishoda analiza su jasno definirane te konzistentne; (ii) Nije bilo naznaka da su rezultati analize u objavljenom radu bili odabrani između više analiza; (iii) Nije bilo naznaka da je kohorta ili skupina odabrana za analizu temeljem rezultata.
Cohen 2006 (174)	Ozbiljan Barem jedna važna domena (početni intenzitet boli, depresija i ostali komorbiditeti) nisu mjereni na pravi način niti kontrolirani.	Nizak Svi ispitanici koji su udovoljavali kriterijima uključivanja bili su uključeni u istraživanje.	Umjeren Obje PRF tehnike su dobro definirane, ali neki aspekti vezani uz dodjelu intervencije određeni su retrospektivno.	Ozbiljan Odstupanja od intervencije nisu navedena, ali je značajno veći broj ispitanika iz dvije PRF skupine primio opioide u usporedbi sa skupinom koja je primila lijekove.	Nizak Prema podacima navedenim u radu nije bilo smanjenja broja ispitanika	Ozbiljan Mjere ishoda bile su subjektivne odnosno podložne utjecaju ukoliko ispitanici znaju koju su intervenciju dobili. Također, sve mjere ishoda prikupljala je osoba koja je znala koju su intervenciju primili ispitanici (nije navedena namjera zaslijepljivanja osobe koja mjeri ishode).	Umjeren (i) Mjere ishoda analiza su jasno definirane te konzistentne; (ii) Nije bilo naznaka da su rezultati analize u objavljenom radu bili odabrani između više analiza; (iii) Nije bilo naznaka da je kohorta ili skupina odabrana za analizu temeljem rezultata.

Kim 2017 (167)	<u>Ozbiljan</u> Korištenje lijekova nakon PRF tretmana nije bilo kontrolirano i doza koju su ispitanici uzimali može biti različita od propisane. Moguće je da je došlo do statističke pogreške u usporedbi doze lijekova između skupina. Skupine nisu ujednačene po spolu i prethodnoj kateterizaciji tijekom akutne faze.	<u>Ozbiljan</u> Da bi bili uključeni u analizu pacijenti su trebali biti prisutni na pregledu nakon 6 mjeseci praćenja.	<u>Umieren</u> Oba postupka su bila dobro opisana i definirana u objavljenom radu: (i) status intervencije je dobro definiran; i (ii) Neki aspekti vezani uz dodjelu intervencije određeni su retrospektivno.	<u>Ozbiljan</u> Ko-intervencije (korištenje lijekova nakon postupka) vjerojatno nisu bile ujednačene između skupina.	<u>Umieren</u> Za dio ispitanika koji nije uključen u završnu analizu navedeni su broj i razlozi gubitka, a brojevi su bili slični za obje skupine.	<u>Ozbiljan</u> O ishodima su izvještavali pacijenti koji nisu bili zasljepljeni. Medicinska dokumentacija je bila nepotpuna.	<u>Umieren</u> (i) Mjere ishoda i analiza su jasno definirane te konzistentne; (ii) Nije bilo naznaka da su rezultati analize u objavljenom radu bili odabrani između više analiza; (iii) Nije bilo naznaka da je kohorta ili skupina odabrana za analizu temeljem rezultata; ali nije bilo registriranog protokola
Yang 2010 (170)	<u>Ozbiljan</u> Nije bilo podataka o tome jesu li podatci prilagođeni vezano uz prethodno korištenje lijekova ili prethodne intervencije, a nema niti podataka o uzimanju lijekova ili drugih terapija nakon intervencije.	<u>Nizak</u> Nije bilo indikacija za ozbiljne probleme vezano uz ovu domenu.	<u>Nizak</u> Intervencija je dobro definirani kirurški postupak	<u>Umieren</u> Nedovoljno informacija o potencijalnim ko-intervencijama	<u>Nizak</u> Nije bilo odustajanja sudionika tijekom vremena praćenja.	<u>Ozbiljan</u> Subjektivno izvještavanje o mjerama ishoda sudionika koji nisu bili zasljepljeni.	<u>Umieren</u> VAS je dobro definirana mjera ishoda za smanjenje boli

Kratice: GPE = ukupni opaženi učinak (eng. *global perceived effect*); PRF = pulsna radiofrekvencija (eng. *pulsed radiofrequency*); RF = radiofrekvencija (eng. *radiofrequency*); VAS = vizualno-analogni ljestvica (eng. *visual analog scale*); WOMAC = funkcionalni status prema indeksu za osteoartritis Sveučilišta Western Ontario i McMaster (eng. functional status by Western Ontario and McMaster universities osteoarthritis index).

Popis literature:

1. IASP. IASP Announces Revised Definition of Pain - IASP [Internet]. Pain. 2018. p. 1. Available from: <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/NewsDetail.aspx?ItemNumber=9218>
2. Gatchel RJ, McGeary DD, McGeary CA, Lippe B. Interdisciplinary chronic pain management. *Am Psychol*. 2014;69(2):119–30.
3. Erdtmann F. Improving Diagnosis in Health Care. Vol. 181, *Military Medicine*. 2016. 397–399 p.
4. Leadley RM, Armstrong N, Lee YC, Allen A, Kleijnen J. Chronic diseases in the European Union: The prevalence and health cost implications of chronic pain. Vol. 26, *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy*. 2012. p. 310–25.
5. Vos T, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abate KH, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211–59.
6. Chenaf C, Delorme J, Delage N, Ardid D, Eschalier A, Authier N. Prevalence of chronic pain with or without neuropathic characteristics in France using the capture-recapture method: A populationbased study. *Pain*. 2018;159(11):2394–402.
7. Inoue S, Taguchi T, Yamashita T, Nakamura M, Ushida T. The prevalence and impact of chronic neuropathic pain on daily and social life: A nationwide study in a Japanese population. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2017;21(4):727–37.
8. Fayaz A, Croft P, Langford RM, Donaldson LJ, Jones GT. Prevalence of chronic pain in the UK: A systematic review and meta-analysis of population studies. *BMJ Open*. 2016 May 1;6(6).
9. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287.
10. Loeser JD, Melzack R. Pain: An overview. Vol. 353, *Lancet*. 1999. p. 1607–9.
11. Jukić M, Majerić Kogler, V. FM. Bol - uzroci i liječenje. *Medicinska naklada*; 2011. p 1-5.
12. IASP. International Association for the Study of Pain Taxonomy. [Internet]. Available from: www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698&navItemNumber=576#Pain2019
13. Gierthmühlen J, Baron R. Neuropathic Pain. *Semin Neurol*. 2016 Oct 1;36(5):462–8.
14. Khonsary S. Guyton and Hall: Textbook of Medical Physiology. In: Andreis I, Kukolja Taradi S, Taradi M, editors. *Surgical Neurology International*. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. p. 275.
15. Purves DA, Fitzpatrick D, Hall W, LaMantia A, White L. Neuroznanost. In: Heffer MP, Kostić S, editors. *Neuroznanost*. Zagreb: Medicinska naklada; 2016. p. 209–29.

16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. Vol. 151, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2009. p. 264–9.
17. Craig AD. Pain mechanisms: Labeled lines versus convergence in central processing. Vol. 26, *Annual Review of Neuroscience*. 2003. p. 1–30.
18. Henningsen P, Zipfel S, Herzog W. Management of functional somatic syndromes. *Lancet*. 2007;369(9565):946–55.
19. Gallagher RM. Pain management in America: Where do we go from here? Vol. 15, *Explore*. 2019. p. 400–3.
20. Ventafridda V, Saita L, Ripamonti C, De Conno F. WHO guidelines for the use of analgesics in cancer pain. *Int J Tissue React*. 1985;7(1):93–6.
21. Argoff CE. Recent Management Advances in Acute Postoperative Pain. *Pain Pract*. 2014;14(5):477–87.
22. Nalamachu S. An overview of pain management: The clinical efficacy and value of treatment. *Am J Manag Care*. 2013;19(14 SUPPL.).
23. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: Systematic review, meta-analysis and updated NeuPSig recommendations. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162–73.
24. De Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*. 2014;19(6):328–35.
25. Mcnicol ED, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2017(4).
26. I. G, R. B, T. J. Neuropathic pain: Principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2015;
27. Dharmshaktu P, Tayal V, Kalra BS. Efficacy of antidepressants as analgesics: A review. *J Clin Pharmacol*. 2012;52(1):6–17.
28. Hylands-White N, Duarte R V., Raphael JH. An overview of treatment approaches for chronic pain management. *Rheumatol Int*. 2017;37(1):29–42.
29. Morley S, Eccleston C, Williams A. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive behaviour therapy and behaviour therapy for chronic pain in adults, excluding headache. *Pain*. 1999;80(1–2):1–13.
30. Geneen L, Smith B, Clarke C, Martin D, Colvin LA, Moore RA. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: An overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(8).
31. Hatch MN, Cushing TR, Carlson GD, Chang EY. Neuropathic pain and SCI: Identification and treatment strategies in the 21st century. *J Neurol Sci*. 2018;384:75–83.

32. Grider J, Manchikanti L, Carayannopoulos A, Sharma ML, Balog CC, Harned ME, et al. Effectiveness of spinal cord stimulation in chronic spinal pain: A systematic review. Vol. 19, *Pain Physician*. 2016. p. E33–54.
33. Hofmeister M, Memedovich A, Brown S, Saini M, Dowsett LE, Lorenzetti DL, et al. Effectiveness of Neurostimulation Technologies for the Management of Chronic Pain: A Systematic Review. Vol. 23, *Neuromodulation*. 2020. p. 150–7.
34. Arienti C. Is transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) effective in adults with fibromyalgia? A cochrane review summary with commentary. Vol. 19, *Journal of Musculoskeletal Neuronal Interactions*. 2019. p. 250–2.
35. Vance CGT, Dailey DL, Rakel BA, Sluka KA. Using TENS for pain control: the state of the evidence. *Pain Manag*. 2014;4(3):197–209.
36. Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur JP, et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol*. 2007;14(9):952–70.
37. Marlow NM, Bonilha HS, Short EB. Efficacy of Transcranial Direct Current Stimulation and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treating Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review. *Pain Pract*. 2013;13(2):131–45.
38. Cruccu G, Garcia-Larrea L, Hansson P, Keindl M, Lefaucheur JP, Paulus W, et al. EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. *Eur J Neurol*. 2016;23(10):1489–99.
39. Linderorth B, Foreman RD. Physiology of spinal cord stimulation: Review and update. *Neuromodulation*. 1999;2(3):150–64.
40. Kramer J, Liem L, Russo M, Smet I, Van Buyten JP, Huygen F. Lack of body positional effects on paresthesias when stimulating the dorsal root ganglion (DRG) in the treatment of chronic pain. *Neuromodulation*. 2015;18(1):50–7.
41. Van Buyten JP, Smet I, Liem L, Russo M, Huygen F. Stimulation of Dorsal Root Ganglia for the Management of Complex Regional Pain Syndrome: A Prospective Case Series. *Pain Pract*. 2015;15(3):208–16.
42. Abejón D, Garcia-del-Valle S, Garcia-del-valle S, Fuentes ML, Gómez-Arnau JI, Reig E, et al. Pulsed radiofrequency in lumbar radicular pain: Clinical effects in various etiological groups. *Pain Pract*. 2007;7(1):21–6.
43. Esposito MF, Malayil R, Hanes M, Deer T. Unique Characteristics of the Dorsal Root Ganglion as a Target for Neuromodulation. *Pain Med (United States)*. 2019;20:S23–30.
44. Sluijter ME, Cosman ER, Rittman WB, Van Kleef M. The effects of pulsed radiofrequency fields applied to the dorsal root ganglion: A preliminary report. *Pain Clin*. 1998;11(2):109–17.
45. Cosman ER, Cosman ER. Electric and thermal field effects in tissue around radiofrequency electrodes. *Pain Med*. 2005;6(6):405–24.

46. Erdine S, Yucel A, Cimen A, Aydin 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.
47. Podhajsky RJ, Sekiguchi Y, Kikuchi S, Myers RR. The histologic effects of pulsed and continuous radiofrequency lesions at 42°C to rat dorsal root ganglion and sciatic nerve. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005;30(9):1008–13.
48. Protasoni M, Reguzzoni M, Sangiorgi S, Reverberi C, Borsani E, Rodella LF, et al. Pulsed radiofrequency effects on the lumbar ganglion of the rat dorsal root: A morphological light and transmission electron microscopy study at acute stage. *Eur Spine J*. 2009;18(4):473–8.
49. Cahana A, Vutskits L, Muller D. Acute differential modulation of synaptic transmission and cell survival during exposure to pulsed and continuous radiofrequency energy. *J Pain*. 2003;4(4):197–202.
50. Vanneste T, Van Lantschoot A, Van Boxem K, Van Zundert J. Pulsed radiofrequency in chronic pain. Vol. 30, *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2017. p. 577–82.
51. NICE. Deep brain stimulation for refractory chronic pain syndromes (excluding headache). NICE Interv Proced Guid [Internet]. 2011;382:2–7. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/ipg382>
52. Boccard SGJ, Pereira EAC, Moir L, Aziz TZ, Green AL. Long-term outcomes of deep brain stimulation for neuropathic pain. *Neurosurgery*. 2013;72(2):221–30.
53. Hogan QH. Labat lecture: The primary sensory neuron: Where it is, what it does, and why it matters. *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35(3):306–11.
54. Liem L, Van Dongen E, Huygen FJ, Staats P, Kramer J. The dorsal root ganglion as a therapeutic target for chronic pain. Vol. 41, *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2016. p. 511–9.
55. Gemes G, Koopmeiners A, Rigaud M, Lirk P, Sapunar D, Bangaru ML, et al. Failure of action potential propagation in sensory neurons: Mechanisms and loss of afferent filtering in C-type units after painful nerve injury. *J Physiol*. 2013;591(4):1111–31.
56. Sundt D, Gamper N, Jaffe DB. Spike propagation through the dorsal root ganglia in an unmyelinated sensory neuron: A modeling study. *J Neurophysiol*. 2015;114(6):3140–53.
57. Hanani M. Satellite glial cells in sensory ganglia: From form to function. Vol. 48, *Brain Research Reviews*. 2005. p. 457–76.
58. Liem AL, Krabbenbos IP, Kramer J. Dorsal Root Ganglion Stimulation: A Target for Neuromodulation Therapies. In: *Textbook of Neuromodulation*. 2015. p. 53–9.
59. Abram SE, Yi J, Fuchs A, Hogan QH. Permeability of injured and intact peripheral nerves and dorsal root ganglia. *Anesthesiology*. 2006;105(1):146–53.
60. Hjerling-Leffler J, Marmigère F, Heglind M, Cederberg A, Koltzenburg M, Enerbäck S, et al. The boundary cap: A source of neural crest stem cells that generate multiple sensory

- neuron subtypes. *Development*. 2005;132(11):2623–32.
61. Kalcheim C, Le Douarin NM. Requirement of a neural tube signal for the differentiation of neural crest cells into dorsal root ganglia. *Dev Biol*. 1986;116(2):451–66.
 62. Sapunar D, Kostic S, Banozic A, Puljak L. Dorsal root ganglion - A potential new therapeutic target for neuropathic pain. *J Pain Res*. 2012;5:31–8.
 63. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. Vol. 413, *Nature*. 2001. p. 203–10.
 64. Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: Neurons, immune cells and glia. Vol. 10, *Nature Neuroscience*. 2007. p. 1361–8.
 65. Woolf CJ. Phenotypic modification of primary sensory neurons: The role of nerve growth factor in the production of persistent pain. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 1996;351(1338):441–8.
 66. Xiao HS, Huang QH, Zhang FX, Bao L, Lu YJ, Guo C, et al. Identification of gene expression profile of dorsal root ganglion in the rat peripheral axotomy model of neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(12):8360–5.
 67. Burma NE, Leduc-Pessah H, Fan CY, Trang T. Animal models of chronic pain: Advances and challenges for clinical translation. Vol. 95, *Journal of Neuroscience Research*. 2017. p. 1242–56.
 68. Gregory NS, Harris AL, Robinson CR, Dougherty PM, Fuchs PN, Sluka KA. An overview of animal models of pain: Disease models and outcome measures. *J Pain*. 2013;14(11):1255–69.
 69. Dib-Hajj SD, Tyrrell L, Black JA, Waxman SG. Na_v1.9, a novel voltage-gated Na channel, is expressed preferentially in peripheral sensory neurons and down-regulated after axotomy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(15):8963–8.
 70. Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain*. 1988;33(1):87–107.
 71. Seltzer Z, Dubner R, Shir Y. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain*. 1990;43(2):205–18.
 72. Ho Kim S, Mo Chung J. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain*. 1992;50(3):355–63.
 73. Decosterd I, Woolf CJ. Spared nerve injury: An animal model of persistent peripheral neuropathic pain. *Pain*. 2000;87(2):149–58.
 74. Hu SJ, Xing JL. An experimental model for chronic compression of dorsal root ganglion produced by intervertebral foramen stenosis in the rat. *Pain*. 1998;77(1):15–23.
 - 75.Coderre TJ, Grimes RW, Melzack R. Deafferentation and chronic pain in animals: An evaluation of evidence suggesting autotomy is related to pain. *Pain*. 1986;26(1):61–84.
 76. Mogil JS, Cragger SE. What should we be measuring in behavioral studies of chronic pain

- in animals? *Pain*. 2004;112(1–2):12–5.
77. Guyatt G. Evidence-based medicine. *ACP J Club*. 1991;114:A.16.
 78. Sur RL, Dahm P. History of evidence-based medicine. In: *Indian Journal of Urology*. 2011. p. 487–9.
 79. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg*. 2011;128(1):305–10.
 80. Medical milestones [Internet]. Available from: https://www.bmj.com/content/suppl/2007/01/18/334.suppl_1.DC3
 81. Spitzer WO, Bayne JRD, Charron KC, Fletcher SW, Al E. The periodic health examination. *Can Med Assoc J*. 1979;121(9):1193–254.
 82. Sackett DL. Rules of Evidence and Clinical Recommendations on the Use of Antithrombotic Agents. *Chest*. 1989;95(2):2S-4S.
 83. Systematic review history [Internet]. Available from: <https://eppi.ioe.ac.uk/cms/Resources/EvidenceInformedPolicyandPractice/HistoryofSystematicReviews/tabid/68/Default.aspx>
 84. Glass G V. Primary, Secondary, and Meta-Analysis of Research. *Educ Res*. 1976;5(10):3–8.
 85. Centre for Reviews and Dissemination. Systematic reviews: CRD’s guidance for undertaking reviews in health care. Vol. 10, *The Lancet Infectious Diseases*. 2009.
 86. Uman LS. Systematic reviews and meta-analyses. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;20(1):57–9.
 87. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. 2019.
 88. Hooijmans CR, Rovers MM, De Vries RBM, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW. SYRCLE’s risk of bias tool for animal studies. *BMC Med Res Methodol*. 2014 Mar 26;14(1).
 89. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355.
 90. Vuka I, Vučić K, Repić T, Ferhatović Hamzić L, Sapunar D, Puljak L. Electrical Stimulation of Dorsal Root Ganglion in the Context of Pain: A Systematic Review of In Vitro and In Vivo Animal Model Studies. Vol. 21, *Neuromodulation*. Blackwell Publishing Inc.; 2018. p. 213–24.
 91. Košta V, Kojundžić SL, Sapunar LC, Sapunar D. The extent of laminectomy affects pain-related behavior in a rat model of neuropathic pain. *Eur J Pain*. 2009;13(3):243–8.
 92. Busic Z, Kostic S, Kosta V, Carija R, Puljak L, Sapunar D. Postlaminectomy stabilization of the spine in a rat model of neuropathic pain reduces pain-related behavior. *Spine (Phila*

- Pa 1976). 2012;37(22):1874–82.
93. Song XJ, Hu SJ, Greenquist KW, Zhang JM, Lamotte RH. Mechanical and thermal hyperalgesia and ectopic neuronal discharge after chronic compression of dorsal root ganglia. *J Neurophysiol.* 1999;82(6):3347–58.
 94. Zhang JM, Song XJ, Lamotte RH. Enhanced excitability of sensory neurons in rats with cutaneous hyperalgesia produced by chronic compression of the dorsal root ganglion. *J Neurophysiol.* 1999;82(6):3359–66.
 95. Yao H, Donnelly DF, Ma C, LaMotte RH. Upregulation of the hyperpolarization-activated cation current after chronic compression of the dorsal root ganglion. *J Neurosci.* 2003;23(6):2069–74.
 96. Hogan Q, Sapunar D, Modric-Jednacak K, McCallum JB. Detection of neuropathic pain in a rat model of peripheral nerve injury. *Anesthesiology.* 2004;101(2):476–87.
 97. Yoon C, Young Wook Y, Heung Sik N, Sun Ho K, Jin Mo C. Behavioral signs of ongoing pain and cold allodynia in a rat model of neuropathic pain. *Pain.* 1994;59(3):369–76.
 98. Chang HM, Berde CB, Holz IV GG, Steward GF, Kream RM. Sufentanil, morphine, met-enkephalin, and κ -agonist (U-50,488H) inhibit substance P release from primary sensory neurons: A model for presynaptic spinal opioid actions. *Anesthesiology.* 1989;70(4):672–7.
 99. Chang HM, Wang L, Zhang XP, Kream RM, Yeh ETH. Modulation of substance p release in primary sensory neurons by misoprostol and prostaglandins. *Am J Ther.* 1996;3(4):276–9.
 100. Eisenach JC, Zhang Y, Duflo F. α 2-adrenoceptors inhibit the intracellular Ca^{2+} response to electrical stimulation in normal and injured sensory neurons, with increased inhibition of calcitonin gene-related peptide expressing neurons after injury. *Neuroscience.* 2005;131(1):189–97.
 101. Ma W, Zhang Y, Bantel C, Eisenach JC. Medium and large injured dorsal root ganglion cells increase TRPV-1, accompanied by increased α 2C-adrenoceptor co-expression and functional inhibition by clonidine. *Pain.* 2005;113(3):386–94.
 102. Duflo F, Zhang Y, Eisenach JC. Electrical Field Stimulation to Study Inhibitory Mechanisms in Individual Sensory Neurons in Culture. *Anesthesiology.* 2004;100(3):740–3.
 103. Koopmeiners AS, Mueller S, Kramer J, Hogan QH. Effect of electrical field stimulation on dorsal root ganglion neuronal function. *Neuromodulation.* 2013;16(4):304–11.
 104. Chiu HW, Chuang JM, Lu CC, Lin WT, Lin CW, Lin ML. In situ measurement of tissue impedance using an inductive coupling interface circuit. *IEEE Trans Biomed Circuits Syst.* 2013;7(3):225–35.
 105. Laboureyras E, Rivat C, Cahana A, Richebé P. Pulsed radiofrequency enhances morphine analgesia in neuropathic rats. *Neuroreport.* 2012;23(9):535–9.

106. Lin ML, Lin WT, Huang RY, Chen TC, Huang SH, Chang CH, et al. Pulsed radiofrequency inhibited activation of spinal mitogen-activated protein kinases and ameliorated early neuropathic pain in rats. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2014;18(5):659–70.
107. Park HW, Ahn SH, Son JY, Kim SJ, Hwang SJ, Cho YW, et al. Pulsed Radiofrequency Application Reduced Mechanical Hypersensitivity and Microglial Expression in Neuropathic Pain Model. *Pain Med (United States)*. 2012;13(9):1227–34.
108. Perret DM, Kim DS, Li KW, Sinavsky K, Newcomb RL, Miller JM, et al. Application of pulsed radiofrequency currents to rat dorsal root ganglia modulates nerve injury-induced tactile allodynia. *Anesth Analg*. 2011;113(3):610–6.
109. Wu B, Ni J, Zhang C, Fu P, Yue J, Yang L. Changes in spinal cord met-enkephalin levels and mechanical threshold values of pain after pulsed radio frequency in a spared nerve injury rat model. *Neurol Res*. 2012;34(4):408–14.
110. Pan B, Yu H, Fischer GJ, Kramer JM, Hogan QH. Dorsal Root Ganglionic Field Stimulation Relieves Spontaneous and Induced Neuropathic Pain in Rats. *J Pain*. 2016;17(12):1349–58.
111. Pawela CP, Kramer JM, Hogan QH. Dorsal root ganglion stimulation attenuates the BOLD signal response to noxious sensory input in specific brain regions: Insights into a possible mechanism for analgesia. *Neuroimage*. 2017;147:10–8.
112. Liem L, Russo M, Huygen FJPM, Van Buyten JP, Smet I, Verrills P, et al. A multicenter, prospective trial to assess the safety and performance of the spinal modulation dorsal root ganglion neurostimulator system in the treatment of chronic pain. *Neuromodulation*. 2013;16(5):471–82.
113. Liem L, Russo M, Huygen FJPM, Van Buyten JP, Smet I, Verrills P, et al. One-year outcomes of spinal cord stimulation of the dorsal root ganglion in the treatment of chronic neuropathic pain. *Neuromodulation*. 2015;18(1):41–9.
114. van Velsen V, van Helmond N, Levine ME, Chapman KB. Single-Incision Approach to Implantation of the Pulse Generator and Leads for Dorsal Root Ganglion Stimulation. *A A Case Reports*. 2018;10(1):23–7.
115. van Velsen V, van Helmond N, Chapman KB. Creating a Strain Relief Loop during S1 Transforaminal Lead Placement for Dorsal Root Ganglion Stimulation for Foot Pain: A Technical Note. *Pain Pract*. 2018;18(4):539–43.
116. Deer TR, Levy RM, Kramer J, Poree L, Amirdelfan K, Grigsby E, et al. 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*. 2017;158(4):669–81.
117. Van Bussel CM, Stronks DL, Huygen FJPM. Successful treatment of intractable complex regional pain syndrome type I of the knee with dorsal root ganglion stimulation: A case report. *Neuromodulation*. 2015;18(1):58–61.
118. van Bussel CM, Stronks DL, Huygen FJPM. Dorsal Column Stimulation vs. Dorsal Root

- Ganglion Stimulation for Complex Regional Pain Syndrome Confined to the Knee: Patients' Preference Following the Trial Period. *Pain Pract.* 2018;18(1):87–93.
119. Yang A, Hunter CW. Dorsal Root Ganglion Stimulation as a Salvage Treatment for Complex Regional Pain Syndrome Refractory to Dorsal Column Spinal Cord Stimulation: A Case Series. *Neuromodulation.* 2017;20(7):703–7.
 120. Goebel A, Lewis S, Phillip R, Sharma M. Dorsal Root Ganglion Stimulation for Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) Recurrence after Amputation for CRPS, and Failure of Conventional Spinal Cord Stimulation. *Pain Pract.* 2018;18(1):104–8.
 121. Skaribas IM, Peccora C, Skaribas E. Single S1 Dorsal Root Ganglia Stimulation for Intractable Complex Regional Pain Syndrome Foot Pain After Lumbar Spine Surgery: A Case Series. *Neuromodulation.* 2019;22(1):101–7.
 122. Weiner RL, Yeung A, Garcia CM, Perryman LT, Speck B. Treatment of FBSS low back pain with a novel percutaneous DRG wireless stimulator: Pilot and feasibility study. *Pain Med (United States).* 2016;17(10):1911–6.
 123. Deer TR, Grigsby E, Weiner RL, Wilcosky B, Kramer JM. A prospective study of dorsal root ganglion stimulation for the relief of chronic pain. *Neuromodulation.* 2013;16(1):67–72.
 124. Billet B, Wynendaele R, Vanquathem NE. Wireless neuromodulation for chronic back pain: Delivery of high-frequency dorsal root ganglion stimulation by a minimally invasive technique. *Case Rep Med.* 2017;2017.
 125. Billet B, Hanssens K, De Coster O, Nagels W, Weiner RL, Wynendaele R, et al. Wireless high-frequency dorsal root ganglion stimulation for chronic low back pain: A pilot study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2018;62(8):1133–8.
 126. Huygen F, Liem L, Cusack W, Kramer J. Stimulation of the L2–L3 Dorsal Root Ganglia Induces Effective Pain Relief in the Low Back. *Pain Pract.* 2018;18(2):205–13.
 127. Huygen FJPM, Liem L, Nijhuis H, Cusack W, Kramer J. Evaluating Dorsal Root Ganglion Stimulation in a Prospective Dutch Cohort. *Neuromodulation.* 2019;22(1):80–6.
 128. Zuidema X, Breel J, Wille F. Paresthesia mapping: A practical workup for successful implantation of the dorsal root ganglion stimulator in refractory groin pain. Vol. 17, *Neuromodulation.* 2014. p. 665–9.
 129. Schu S, Gulve A, Eldabe S, Baranidharan G, Wolf K, Demmel W, et al. Spinal Cord Stimulation of the Dorsal Root Ganglion for Groin Pain-A Retrospective Review. *Pain Pract.* 2015;15(4):293–9.
 130. Morgalla MH, Fortunato M, Lepski G, Chander BS. Dorsal root ganglion stimulation (DRGS) for the treatment of chronic neuropathic pain: A single-center study with long-term prospective results in 62 cases. *Pain Physician.* 2018;21(4):E377–87.
 131. Hunter CW, Yang A. Dorsal Root Ganglion Stimulation for Chronic Pelvic Pain: A Case Series and Technical Report on a Novel Lead Configuration. *Neuromodulation.* 2019;22(1):87–95.

132. Rowland DCL, Wright D, Moir L, FitzGerald JJ, Green AL. Successful treatment of pelvic girdle pain with dorsal root ganglion stimulation. *Br J Neurosurg.* 2016;30(6):685–6.
133. Maino P, Koetsier E, Kaelin-Lang A, Gobbi C, Perez R. Dorsal root ganglion stimulation for painful small fiber neuropathy: A case report. *Pain Physician.* 2017;20(3):E459–63.
134. Eldabe S, Espinet A, Wahlstedt A, Kang P, Liem L, Patel NK, et al. Retrospective Case Series on the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy With Dorsal Root Ganglion Stimulation. *Neuromodulation.* 2018;21(8):787–92.
135. Eldabe S, Burger K, Moser H, Klase D, Schu S, Wahlstedt A, et al. Dorsal root ganglion (DRG) stimulation in the treatment of phantom limb pain (PLP). *Neuromodulation.* 2015;18(7):610–6.
136. Giordano NL, van Helmond N, Chapman KB. Coccydynia Treated with Dorsal Root Ganglion Stimulation. *Case Rep Anesthesiol.* 2018;2018:1–4.
137. Hassanain M, Murphy P. Dorsal Root Ganglion Stimulation for the Treatment of Bilateral Intractable Chronic Testicular Pain. Vol. 22, *Neuromodulation.* 2019. p. 115–6.
138. Mol FMU, Roumen RM, Scheltinga MR. Comparing the efficacy of targeted spinal cord stimulation (SCS) of the dorsal root ganglion with conventional medical management (CMM) in patients with chronic post-surgical inguinal pain: The SMASHING trial. *BMC Surg.* 2018;18(1).
139. Manchikanti L, Hirsch JA, Cohen SP, Heavner JE, Falco FJE, Diwan S, et al. Assessment of methodologic quality of randomized trials of interventional techniques: Development of an interventional pain management specific instrument. *Pain Physician.* 2014;17(3):263–90.
140. Zuidema X, Schapendonk JWLC. Dorsal Root Ganglion Stimulation: A Treatment Option for Chronic Pain Due to Refractory Loin Pain Haematuria Syndrome. *Neuromodulation.* 2017;20(8):841–3.
141. Chang MC. Effect of bipolar pulsed radiofrequency on refractory chronic cervical radicular pain. *Med (United States).* 2017;96(15).
142. Lee DG, Ahn SH, Lee J. Comparative effectiveness of pulsed radiofrequency and transforaminal steroid injection for radicular pain due to disc herniation: A prospective randomized trial. *J Korean Med Sci.* 2016;31(8):1324–30.
143. Shanthanna H, Chan P, McChesney J, Thabane L, Paul J. Pulsed radiofrequency treatment of the lumbar dorsal root ganglion in patients with chronic lumbar radicular pain: A randomized, placebo-controlled pilot study. *J Pain Res.* 2014;7:47–55.
144. Koh W, Choi SS, Karm MH, Suh JH, Leem JG, Lee J Do, et al. Treatment of chronic lumbosacral radicular pain using adjuvant pulsed radiofrequency: A randomized controlled study. *Pain Med (United States).* 2015;16(3):432–41.
145. Das B, Conroy M, Moore D, Lysaght J, McCrory C. Human dorsal root ganglion pulsed radiofrequency treatment modulates cerebrospinal fluid lymphocytes and

- neuroinflammatory markers in chronic radicular pain. *Brain Behav Immun*. 2018;70:157–65.
146. Gabrhelík T, Michálek P, Berta E, Adamus M, Pieran M, Doleček L. Pulsed radiofrequency of radicular pain | Pulzní radiofrekvenční terapie radikulární bolesti. *Ces a Slov Neurol a Neurochir* [Internet]. 2007; Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-55049102403&partnerID=MN8TOARS>
 147. Lee DG, Cho YW, Ahn SH, Chang MC. The effect of bipolar pulsed radiofrequency treatment on chronic lumbosacral radicular pain refractory to monopolar pulsed radiofrequency treatment. *Pain Physician*. 2018;21(2):E97–103.
 148. Mehta V, Snidvongs S, Ghai B, Langford R, Wodehouse T. Characterization of peripheral and central sensitization after dorsal root ganglion intervention in patients with unilateral lumbosacral radicular pain: A prospective pilot study. *Br J Anaesth*. 2017;118(6):924–31.
 149. Van Boxem K, Van Bilsen J, De Meij N, Herrler A, Kessels F, Van Zundert J, et al. Pulsed Radiofrequency Treatment Adjacent to the Lumbar Dorsal Root Ganglion for the Management of Lumbosacral Radicular Syndrome: A Clinical Audit. *Pain Med*. 2011;12(9):1322–30.
 150. Van Boxem K, de Meij N, Kessels A, Van Kleef M, Van Zundert J. Pulsed Radiofrequency for Chronic Intractable Lumbosacral Radicular Pain: A Six-Month Cohort Study. *Pain Med (United States)*. 2015;16(6):1155–62.
 151. Kim SJ, Park SJ, Yoon DM, Yoon KB, Kim SH. Predictors of the analgesic efficacy of pulsed radiofrequency treatment in patients with chronic lumbosacral radicular pain: A retrospective observational study. *J Pain Res*. 2018;11:1223–30.
 152. Vigneri S, Sindaco G, Gallo G, Zanella M, Paci V, La Grua M, et al. Effectiveness of pulsed radiofrequency with multifunctional epidural electrode in chronic lumbosacral radicular pain with neuropathic features. *Pain Physician*. 2014;17(6):477–86.
 153. Egorov OE, Evzikov GY. Repeated Radiofrequency Dorsal Root Ganglion Neurotomy in a Patient With Painful Radiculopathy. a Case Report and Literature Review. *Neurol J*. 2015;20(1):28.
 154. Surbano M, Castroman Espasandín PJ, Cristiani F, Ayala S, Schwartzmann A, Varaldi G. Radiofrecuencia pulsada del ganglio de la raíz dorsal en el síndrome radicular lumbosacro crónico refractario a los esteroides epidurales. *Rev la Soc Española del Dolor*. 2019;
 155. Chang MC, Cho YW, Ahn SH. Comparison between bipolar pulsed radiofrequency and monopolar pulsed radiofrequency in chronic lumbosacral radicular pain: A randomized controlled trial. *Med (United States)*. 2017;96(9).
 156. Choi G-S, Ahn S-H, Cho Y-W, Lee D-K. Short-Term Effects of Pulsed Radiofrequency on Chronic Refractory Cervical Radicular Pain. *Ann Rehabil Med*. 2011;35(6):826.
 157. Kim YH, Lee CJ, Lee SC, Huh J, Nahm FS, Kim HZ, et al. Effect of pulsed radiofrequency for postherpetic neuralgia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008;52(8):1140–3.

158. Van Zundert J, Patijn J, Kessels A, Lamé I, van Suijlekom H, van Kleef M. Pulsed radiofrequency adjacent to the cervical dorsal root ganglion in chronic cervical radicular pain: A double blind sham controlled randomized clinical trial. *Pain*. 2007;127(1–2):173–82.
159. Choi GS, Ahn SH, Cho YW, Lee DG. Long-Term Effect of Pulsed Radiofrequency on Chronic Cervical Radicular Pain Refractory to Repeated Transforaminal Epidural Steroid Injections. *Pain Med*. 2012;13(3):368–75.
160. Yoon YM, Han SR, Lee SJ, Choi CY, Sohn MJ, Lee CH. The Efficacy of Pulsed Radiofrequency Treatment of Cervical Radicular Pain Patients. *Korean J Spine*. 2014;11(3):109.
161. Chao SC, Lee HT, Kao TH, Yang MY, Tsuei YS, Shen CC, et al. Percutaneous pulsed radiofrequency in the treatment of cervical and lumbar radicular pain. *Surg Neurol*. 2008;70(1):59–65.
162. Wan CF, Liu Y, Dong DS, Zhao L, Xi Q, Yu X, et al. Bipolar high-voltage, long-duration pulsed radiofrequency improves pain relief in postherpetic neuralgia. *Pain Physician*. 2016;19(5):E721–8.
163. Kim KH, Jo DH, Kim ED. Pulsed radiofrequency to the dorsal root ganglion in acute herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Pain Physician*. 2017;20(3):E411–8.
164. Lin WL, Lin BF, Chheng CH, Huh BK, Ma HI, Lin SL, et al. Pulsed radiofrequency therapy for relieving neuropathic bone pain in cancer patients. *J Med Sci*. 2014;34(2):84–7.
165. Esparza-Miñana JM, Mazzinari G, Belaouchi M, Cort-Martínez L, Robert-Sánchez L, Lillo RV. Pulsed radiofrequency of the thoracic dorsal root ganglion with epidural catheter-electrode. A new approach for an effective treatment. *Rev la Soc Esp del Dolor*. 2018;25(1):45–50.
166. Vigneri S, Sindaco G, Zanella M, Sette E, Tugnoli V, Pari G. Interventional treatment for neuropathic pain due to combined cervical radiculopathy and carpal tunnel syndrome: a case report. *Clin Case Reports*. 2017;5(4):414–8.
167. Kim ED, Lee YI, Park HJ. Comparison of efficacy of continuous epidural block and pulsed radiofrequency to the dorsal root ganglion for management of pain persisting beyond the acute phase of herpes zoster. *PLoS One*. 2017;12(8).
168. Holanda VM, Chavantes MC, Silva DFT, de Holanda CVM, de Oliveira JO, Wu X, et al. Photobiomodulation of the dorsal root ganglion for the treatment of low back pain: A pilot study. *Lasers Surg Med*. 2016;48(7):653–9.
169. Lee CC, Chen CJ, Chou CC, Wang HY, Chung WY, Peng GS, et al. Lumbar Dorsal Root Ganglion Block as a Prognostic Tool Before Pulsed Radiofrequency: A Randomized, Prospective, and Comparative Study on Cost-Effectiveness. *World Neurosurg*. 2018;112:e157–64.
170. Yang CL, Yang B Der, Lin ML, Wang YH, Wang JL. A patient-mount navigated intervention system for spinal diseases and its clinical trial on percutaneous pulsed

- radiofrequency stimulation of dorsal root ganglion. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(21).
171. Hsu HT, Chang SJ, Huang KF, Tai PA, Li TC, Huang CJ. Correlation between lumbar lordosis and the treatment of chronic low back pain with pulsed radiofrequency applied to the L2 dorsal root ganglion. *Formos J Surg*. 2017;50(4):125–30.
 172. Tsou HK, Chao SC, Wang CJ, Chen H Te, Shen CC, Lee HT, et al. Percutaneous pulsed radiofrequency applied to the L-2 dorsal root ganglion for treatment of chronic low-back pain: 3-Year experience - Clinical article. *J Neurosurg Spine*. 2010;12(2):190–6.
 173. Albayrak I, Apiliogullari S, Dal CN, Levendoglu F, Ozerbil OM. Efficacy of Pulsed Radiofrequency Therapy to Dorsal Root Ganglion Adding to TENS and Exercise for Persistent Pain after Total Knee Arthroplasty. *J Knee Surg*. 2017;30(2):134–42.
 174. Cohen SP, Sireci A, Wu CL, Larkin TM, Williams KA, Hurley RW. Pulsed radiofrequency of the dorsal root ganglia is superior to pharmacotherapy or pulsed radiofrequency of the intercostal nerves in the treatment of chronic postsurgical thoracic pain. *Pain Physician*. 2006;9(3):227–36.
 175. Fam BN, El-Sayed GGED, Reyad RM, Mansour I. Efficacy and safety of pulsed radiofrequency and steroid injection for intercostobrachial neuralgia in postmastectomy pain syndrome - A clinical trial. *Saudi J Anaesth*. 2018;12(2):227–34.
 176. Van Zundert J, Lamé IE, De Louw A, Jansen J, Kessels F, Patijn J, et al. Percutaneous pulsed radiofrequency treatment of the cervical dorsal root ganglion in the treatment of chronic cervical pain syndromes: A clinical audit. *Neuromodulation*. 2003;6(1):6–14.
 177. Zhang J, Shi DS, Wang R. Pulsed radiofrequency of the second cervical ganglion (C2) for the treatment of cervicogenic headache. *J Headache Pain*. 2011;12(5):569–71.
 178. Albayrak I, Apiliogullari S, Onal O, Gungor C, Saltali A, Levendoglu F. Pulsed radiofrequency applied to the dorsal root ganglia for treatment of post-stroke complex regional pain syndrome: A case series. *J Clin Anesth*. 2016;33:192–7.
 179. Apiliogullari S, Aydin BK, Onal O, Kirac Y, Celik JB. Pulsed Radiofrequency of Dorsal Root Ganglia for the Treatment of Complex Regional Pain Syndrome in an Adolescent with Poliomyelitis Sequel: A Case Report. *Pain Med (United States)*. 2015;16(7):1369–72.
 180. Arai YCP, Nishihara M, Yamamoto Y, Arakawa M, Kondo M, Suzuki C, et al. Dorsal Root Ganglion Pulsed Radiofrequency for the Management of Intractable Vertebral Metastatic Pain: A Case Series. *Pain Med (United States)*. 2015;16(5):1007–12.
 181. Hofmeester I, Steffens MG, Brinkert W. Chronic scrotal and inguinal pain after orchidopexy in a 13-year-old boy, treated by pulsed radiofrequency of the dorsal ganglia. *J Pediatr Urol*. 2013;9(6 PART B).
 182. Lee SY, Jang D Il, Noh C, Ko YK. Successful treatment of occipital radiating headache using pulsed radiofrequency therapy. *J Korean Neurosurg Soc*. 2015;58(1):89–92.
 183. Li J, Yin Y, Ye L, Zuo Y. Pulsed radiofrequency of C2 dorsal root ganglion under ultrasound guidance for chronic migraine: A case report. *J Pain Res*. 2018;11:1915–9.

184. Krauth D, Woodruff TJ, Bero L. Instruments for assessing risk of bias and other methodological criteria of published animal studies: A systematic review. Vol. 121, *Environmental Health Perspectives*. 2013. p. 985–92.
185. Moja L, Pecoraro V, Ciccolallo L, Dall’Olmo L, Virgili G, Garattini S. Flaws in animal studies exploring statins and impact on meta-analysis. Vol. 44, *European Journal of Clinical Investigation*. 2014. p. 597–612.
186. Farrell KE, Keely S, Graham BA, Callister R, Callister RJ. A systematic review of the evidence for central nervous system plasticity in animal models of inflammatory-mediated gastrointestinal pain. Vol. 20, *Inflammatory Bowel Diseases*. 2014. p. 176–95.
187. Kilkenny C, Parsons N, Kadyszewski E, Festing MFW, Cuthill IC, Fry D, et al. Survey of the Quality of Experimental Design, Statistical Analysis and Reporting of Research Using Animals. *PLoS One*. 2009;4(11).
188. Liebert A, Krause A, Goonetilleke N, Bicknell B, Kiat H. A Role for Photobiomodulation in the Prevention of Myocardial Ischemic Reperfusion Injury: A Systematic Review and Potential Molecular Mechanisms. *Sci Rep*. 2017;7.
189. Drummond GB, Paterson DJ, McGrath JC. Animal research: Reporting in vivo experiments: The ARRIVE guidelines. *Exp Physiol*. 2010;95(8):842–4.
190. Harrison C, Epton S, Bojanic S, Green AL, FitzGerald JJ. The Efficacy and Safety of Dorsal Root Ganglion Stimulation as a Treatment for Neuropathic Pain: A Literature Review. Vol. 21, *Neuromodulation*. 2018. p. 225–33.
191. Chang Chien GC, Mekhail N. Alternate Intraspinal Targets for Spinal Cord Stimulation: A Systematic Review. Vol. 20, *Neuromodulation*. 2017. p. 629–41.
192. Deer TR, Pope JE, Lamer TJ, Grider JS, Provenzano D, Lubenow TR, et al. The Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee on Best Practices for Dorsal Root Ganglion Stimulation. *Neuromodulation*. 2019;22(1):1–35.
193. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, et al. Current methods of the U.S. preventive services task force: A review of the process. *Am J Prev Med*. 2001;20(3 SUPPL.):21–35.
194. Saric L, Vucic K, Dragicevic K, Vrdoljak M, Jakus D, Vuka I, et al. Comparison of conference abstracts and full-text publications of randomized controlled trials presented at four consecutive World Congresses of Pain: Reporting quality and agreement of results. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2019;23(1):107–16.
195. Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, Schroll JB, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane database Syst Rev*. 2017;2:MR000033.
196. Amiri AR, Kanesalingam K, Cro S, Casey ATH. Does source of funding and conflict of interest influence the outcome and quality of spinal research? *Spine J*. 2014;14(2):308–14.
197. Vuka I, Marcius T, Došenović S, Hamzić LF, Vučić K, Sapunar D, et al. Neuromodulation with electrical field stimulation of dorsal root ganglion in various pain syndromes: A systematic review with focus on participant selection. *J Pain Res*.

2019;12:803–30.

198. Facchini G, Spinnato P, Guglielmi G, Albisinni U, Bazzocchi A. A comprehensive review of pulsed radiofrequency in the treatment of pain associated with different spinal conditions. *Br J Radiol.* 2017;90(1073).
199. Wang F, Zhou Q, Xiao L, Yang J, Xong D, Li D, et al. A Randomized Comparative Study of Pulsed Radiofrequency Treatment With or Without Selective Nerve Root Block for Chronic Cervical Radicular Pain. *Pain Pract.* 2017;17(5):589–95.
200. Huygen F, Kallewaard JW, van Tulder M, Van Boxem K, Vissers K, van Kleef M, et al. “Evidence-Based Interventional Pain Medicine According to Clinical Diagnoses”: Update 2018. *Pain Pract.* 2019;19(6):664–75.
201. Pope JE, Deer TR, Kramer J. A Systematic Review: Current and Future Directions of Dorsal Root Ganglion Therapeutics to Treat Chronic Pain. Vol. 14, *Pain Medicine (United States)*. 2013. p. 1477–96.
202. Letcher FS, Goldring S. The effect of radiofrequency current and heat on peripheral nerve action potential in the cat. *J Neurosurg.* 1968;29(1):42–7.
203. Byrd D, Mackey S. Pulsed radiofrequency for chronic pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2008;12(1):37–41.
204. Vuka I, Marciuš T, Došenović S, Ferhatović Hamzić L, Vučić K, Sapunar D, et al. Efficacy and Safety of Pulsed Radiofrequency as a Method of Dorsal Root Ganglia Stimulation in Patients with Neuropathic Pain: A Systematic Review. *Pain Med.* 2020;
205. Roberts I, Ker K. How systematic reviews cause research waste. *Lancet.* 2015;386(10003):1536.
206. Handoll HHG, Langhorne P. In defence of reviews of small trials: underpinning the generation of evidence to inform practice. *Cochrane database Syst Rev.* 2015;11:ED000106.
207. Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg.* 1967;46(4):489–91.
208. Stojanovic MP, Abdi S. Spinal cord stimulation. *Pain Physician.* 2002;5(2):156–66.
209. Parker JL, Karantonis DM, Single PS, Obradovic M, Cousins MJ. Compound action potentials recorded in the human spinal cord during neurostimulation for pain relief. *Pain.* 2012;153(3):593–601.
210. Qian X, Hao HW, Ma BZ, Wen XW, Hu CH, Li LM, et al. Programmable and implantable neurostimulator with novel stimulus waveforms for rat models. *Electron Lett.* 2012;48(17):1035–6.
211. Millard RE, Shepherd RK. A fully implantable stimulator for use in small laboratory animals. *J Neurosci Methods.* 2007;166(2):168–77.
212. Linderöth B, Gazelius B, Franck J, Brodin E. Dorsal column stimulation induces release of serotonin and substance p in the cat dorsal horn. *Neurosurgery.* 1992;31(2):289–97.

213. Tilley DM, Vallejo R, Kelley CA, Benyamin R, Cedeño DL. A continuous spinal cord stimulation model attenuates pain-related behavior in vivo following induction of a peripheral nerve injury. *Neuromodulation*. 2015;18(3):171–6.
214. Huang CQ, Shepherd RK, Carter PM, Seligman PM, Tabor B. Electrical stimulation of the auditory nerve: Direct current measurement in vivo. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1999;46(4):461–70.
215. Hooijmans CR, Rovers MM, De Vries RBM, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14(1).
216. Lau YC, Qian X, Po KT, Li LM, Guo X. Electrical stimulation at the dorsal root ganglion preserves trabecular bone mass and microarchitecture of the tibia in hindlimb-unloaded rats. *Osteoporos Int*. 2014;26(2):481–8.
217. Yuen-Chi Lau R, Qian X, Po KT, Li LM, Guo X. Response of Rat Tibia to Prolonged Unloading Under the Influence of Electrical Stimulation at the Dorsal Root Ganglion. *Neuromodulation*. 2017;20(3):284–9.
218. Koetsier E, Franken G, Debets J, van Kuijk SMJ, Linderöth B, Joosten EA, et al. Dorsal Root Ganglion Stimulation in Experimental Painful Diabetic Polyneuropathy: Delayed Wash-Out of Pain Relief After Low-Frequency (1Hz) Stimulation. *Neuromodulation*. 2020;23(2):177–84.
219. Pluijms WA, Van Kleef M, Honig WM, Janssen SP, Joosten EA. The effect of spinal cord stimulation frequency in experimental painful diabetic polyneuropathy. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2013;17(9):1338–46.
220. Krames ES. The dorsal root ganglion in chronic pain and as a target for neuromodulation: A review. *Neuromodulation*. 2015;18(1):24–32.
221. Bogduk N. Pulsed radiofrequency. *Pain Med*. 2006;7(5):396–407.
222. Brushart TM, Jari R, Verge V, Rohde C, Gordon T. Electrical stimulation restores the specificity of sensory axon regeneration. *Exp Neurol*. 2005;194(1):221–9.
223. Chen KH, Yang CH, Juang SE, Huang HW, Cheng JK, Sheen-Chen SM, et al. Pulsed radiofrequency reduced complete Freund's adjuvant-induced mechanical hyperalgesia via the spinal c-Jun N-terminal kinase pathway. *Cell Mol Neurobiol*. 2014;34(2):195–203.
224. Cho HK, Kang JH, Kim SY, Choi MJ, Hwang SJ, Cho YW, et al. Changes in neuroglial activity in multiple spinal segments after caudal epidural pulsed radiofrequency in a rat model of lumbar disc herniation. *Pain Physician*. 2016;19(8):E1197–209.
225. Cobianchi S, Casals-Diaz L, Jaramillo J, Navarro X. Differential effects of activity dependent treatments on axonal regeneration and neuropathic pain after peripheral nerve injury. *Exp Neurol*. 2013;240(1):157–67.
226. Colak T, Liu L, Mehta KR, Shenoy MM, Pai R, Zou B, et al. 869 TGF β Induces Sensory Neuronal Hyperexcitability, Pancreatic Pain and Hyperalgesia in Rats With Chronic Pancreatitis Along With Downregulation of Kv1.4 Channels. *Gastroenterology*.

2012;142(5):S-150.

227. Dai Y, Iwata K, Fukuoka T, Kondo E, Tokunaga A, Yamanaka H, et al. Phosphorylation of extracellular signal-regulated kinase in primary afferent neurons by noxious stimuli and its involvement in peripheral sensitization. *J Neurosci.* 2002;22(17):7737–45.
228. D'Arco M, Margas W, Cassidy JS, Dolphin AC. The upregulation of $\alpha 2\delta$ -1 subunit modulates activity-dependent Ca^{2+} signals in sensory neurons. *J Neurosci.* 2015;35(15):5891–903.
229. De Louw AJA, Vles HSH, Freling G, Herpers MJHM, Arends JW, Van Kleef M. The morphological effects of a radio frequency lesion adjacent to the dorsal root ganglion (RF-DRG) - An experimental study in the goat. *Eur J Pain.* 2001;5(2):169–74.
230. Devor M, Wall PD. Cross-excitation in dorsal root ganglia of nerve-injured and intact rats. *J Neurophysiol.* 1990;64(6):1733–46.
231. Devor M, Wall PD, Catalan N. Systemic lidocaine silences ectopic neuroma and DRG discharge without blocking nerve conduction. *Pain.* 1992;48(2):261–8.
232. Dichter MA, Fischbach GD. The action potential of chick dorsal root ganglion neurones maintained in cell culture. *J Physiol.* 1977;267(2):281–98.
233. Djouhri L, Bleazard L, Lawson SN. Association of somatic action potential shape with sensory receptive properties in guinea-pig dorsal root ganglion neurones. *J Physiol.* 1998;513(3):857–72.
234. Djouhri L, Lawson SN. Differences in the size of the somatic action potential overshoot between nociceptive and non-nociceptive dorsal root ganglion neurones in the guinea-pig. *Neuroscience.* 2001;108(3):479–91.
235. Fisher LE, Ayers CA, Ciollaro M, Ventura V, Weber DJ, Gaunt RA. Chronic recruitment of primary afferent neurons by microstimulation in the feline dorsal root ganglia. *J Neural Eng.* 2014;11(3).
236. Geremia NM, Gordon T, Brushart TM, Al-Majed AA, Verge VMK. Electrical stimulation promotes sensory neuron regeneration and growth-associated gene expression. *Exp Neurol.* 2007;205(2):347–59.
237. Liu H, Gong H, Liu Z, Yang X, Liu G, Li Z. Effects of acute exposure of alpha 1- and alpha 2-adrenoreceptor agonist or antagonist on capsaicin-evoked substance P release from dorsal root ganglion neurons in vitro. *Pharmazie.* 2010;
238. Hamann W, Abou-Sherif S, Thompson S, Hall S. Pulsed radiofrequency applied to dorsal root ganglia causes a selective increase in ATF3 in small neurons. *Eur J Pain.* 2006;10(2):171.
239. Hathway GJ, Vega-Avelaira D, Moss A, Ingram R, Fitzgerald M. Brief, low frequency stimulation of rat peripheral C-fibres evokes prolonged microglial-induced central sensitization in adults but not in neonates. *Pain.* 2009;144(1–2):110–8.
240. Higuchi Y, Nashold BS, Sluijter M, Cosman E, Pearlstein RD, Kanpolat Y, et al.

- Exposure of the dorsal root ganglion in rats to pulsed radiofrequency currents activates dorsal horn lamina I and II neurons. *Neurosurgery*. 2002;50(4):850–6.
241. Holz IV GG, Dunlap K, Kream RM. Characterization of the electrically evoked release of substance P from dorsal root ganglion neurons: Methods and dihydropyridine sensitivity. *J Neurosci*. 1988;8(2):463–71.
 242. Huang YH, Hou SY, Cheng JK, Wu CH, Lin CR. Pulsed radiofrequency attenuates diabetic neuropathic pain and suppresses formalin-evoked spinal glutamate release in rats. *Int J Med Sci*. 2016;13(12):984–91.
 243. Jia Z, Ren H, Li Q, Ji N, Luo F. Pulsed radiofrequency reduced neuropathic pain behavior in rats associated with upregulation of GDNF expression. *Pain Physician*. 2016;19(2):49–58.
 244. Jonas R, Klusch A, Schmelz M, Petersen M, Carr RW. Assessment of TTX-s and TTX-r action potential conduction along neurites of NGF and GDNF cultured porcine DRG somata. *PLoS One*. 2015;10(9).
 245. Kadota T, Kadota K. Rapid structural remodeling of shaft synapses associated with long-term potentiation in the cat superior cervical ganglion in situ. *Neurosci Res*. 2002;43(2):135–46.
 246. Kato G, Furue H, Katafuchi T, Yasaka T, Iwamoto Y. Electrophysiological mapping of the nociceptive inputs to the substantia gelatinosa in rat horizontal spinal cord slices. *J Physiol*. 2004;560(1):303–15.
 247. Laird JMA, Bennett GJ. An electrophysiological study of dorsal horn neurons in the spinal cord of rats with an experimental peripheral neuropathy. *J Neurophysiol*. 1993;69(6):2072–85.
 248. Lever I, Cunningham J, Grist J, Yip PK, Malcangio M. Release of BDNF and GABA in the dorsal horn of neuropathic rats. *Eur J Neurosci*. 2003;18(5):1169–74.
 249. M.-L. L, C.-H. C, C.-W. L, H.-W. C, W. Y-R. Implantable pulsed-RF on dorsal root ganglion for treatment of neuropathic pain-animal study [Internet]. Vol. 9, *Pain Practice*. 2009. p. 39–40. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=70207020>
 250. Liu Y, Feng Y, Zhang T. Pulsed Radiofrequency Treatment Enhances Dorsal Root Ganglion Expression of Hyperpolarization-Activated Cyclic Nucleotide-Gated Channels in a Rat Model of Neuropathic Pain. *J Mol Neurosci*. 2015;57(1):97–105.
 251. Lu GW, Miletic V. Responses of type a cat spinal ganglion neurons to repetitive stimulation of their central and peripheral processes. *Neuroscience*. 1990;39(1):259–70.
 252. Malcangio M, Ramer MS, Jones MG, McMahon SB. Abnormal substance P release from the spinal cord following injury to primary sensory neurons. *Eur J Neurosci*. 2000;12(1):397–9.
 253. Matsumoto M, Xie W, Ma L, Ueda H. Pharmacological switch in A β -fiber stimulation-

- induced spinal transmission in mice with partial sciatic nerve injury. *Mol Pain*. 2008;4.
254. Mearow KM. The effects of NGF and sensory nerve stimulation on collateral sprouting and gene expression in adult sensory neurons. *Exp Neurol*. 1998;151(1):14–25.
 255. Mense S. Pathophysiologie des rüchenschmerzes und seine chronifizierung: Tierexperimentelle daten und neue konzepte. *Schmerz*. 2001;15(6):413–7.
 256. Meyerson BA, Ren B, Herregodts P, Linderöth B. Spinal cord stimulation in animal models of mononeuropathy: effects on the withdrawal response and the flexor reflex. *Pain*. 1995;61(2):229–43.
 257. Montagne-Clavel J, Oliveras JL, Martin G. Single-unit recordings at dorsal raphe nucleus in the awake-anesthetized rat: spontaneous activity and responses to cutaneous innocuous and noxious stimulations. *Pain*. 1995;60(3):303–10.
 258. Nishioka K, Harada Y, Kitahata LM, Tsukahara S, Collins JG. Role of wdr neurons in a hind limb noxious heat evoked flexion withdrawal reflex. *Life Sci*. 1995;56(7):485–9.
 259. Passmore GM, Selyanko AA, Mistry M, Al-Qatari M, Marsh SJ, Matthews EA, et al. KCNQ/M currents in sensory neurons: Significance for pain therapy. *J Neurosci*. 2003;23(18):7227–36.
 260. Perret D, Kim DS, Li KW, Luo ZD. Exposure of the dorsal root ganglion to pulsed radiofrequency current in a neuropathic pain model of peripheral nerve injury. *Methods Mol Biol*. 2012;851:275–84.
 261. Rees H, Terenzi MG, Roberts MH. Anterior pretectal nucleus facilitation of superficial dorsal horn neurones and modulation of deafferentation pain in the rat. *J Physiol*. 1995;489(1):159–69.
 262. Rozanski GM, Kim H, Li Q, Wong FK, Stanley EF. Slow chemical transmission between dorsal root ganglion neuron somata. *Eur J Neurosci*. 2012;36(10):3314–21.
 263. Saji M, Obata K. Stimulus-dependent labeling of cultured ganglionic cell with [14C]2-deoxyglucose. *Brain Res*. 1981;212(2):435–46.
 264. Shutov LP, Kim MS, Houlihan PR, Medvedeva Y V., Usachev YM. Mitochondria and plasma membrane Ca²⁺-ATPase control presynaptic Ca²⁺ clearance in capsaicin-sensitive rat sensory neurons. *J Physiol*. 2013;591(10):2443–62.
 265. Sluijter M, Racz G. Technical Aspects of Radiofrequency. *Pain Pract*. 2002;2(3):195–200.
 266. Song Y, Li HM, Xie RG, Yue ZF, Song XJ, Hu SJ, et al. Evoked bursting in injured A β dorsal root ganglion neurons: A mechanism underlying tactile allodynia. *Pain*. 2012;153(3):657–65.
 267. Song DD, Li Y, Tang D, Huang LY, Yuan YZ. Neuron-glia communication mediated by TNF- α and glial activation in dorsal root ganglia in visceral inflammatory hypersensitivity. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. 2014;306(9).
 268. Streit J, Spenger C, Lüscher H -R. An Organotypic Spinal Cord-Dorsal Root Ganglion-Skeletal Muscle Coculture of Embryonic Rat. II. Functional Evidence for the Formation of

- Spinal Reflex Arcs In Vitro. *Eur J Neurosci*. 1991;3(11):1054–68.
269. Theriault E, Otsuka M, Jessell T. Capsaicin-evoked release of substance P from primary sensory neurons. *Brain Res*. 1979;170(1):209–13.
 270. Van Boxem K, Van Zundert J, Honig W, van Kleef M, Joosten E. Pp112 Pulsed Radiofrequency Treatment of the Lumbar Dorsal Root Ganglion Prevents the Development of Experimental Radicular Pain in the Rat. *Pain Pract*. 2012;12:32.
 271. Van Boxem K, Huntoon M, Van Zundert J, Patijn J, Van Kleef M, Joosten EA. Pulsed radiofrequency: A review of the basic science as applied to the pathophysiology of radicular pain: A call for clinical translation. Vol. 39, *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2014. p. 149–59.
 272. Van Zundert J, De Louw AJA, Joosten EAJ, Kessels AGH, Honig W, Dederen PJWC, et al. Pulsed and continuous radiofrequency current adjacent to the cervical dorsal root ganglion of the rat induces late cellular activity in the dorsal horn. *Anesthesiology*. 2005;102(1):125–31.
 273. Vivó M, Puigdemasa A, Casals L, Asensio E, Udina E, Navarro X. Immediate electrical stimulation enhances regeneration and reinnervation and modulates spinal plastic changes after sciatic nerve injury and repair. *Exp Neurol*. 2008;211(1):180–93.
 274. Wang XC, Wang S, Zhang M, Gao F, Yin C, Li H, et al. A-Dendrotoxin-Sensitive Kv1 Channels Contribute To Conduction Failure of Polymodal Nociceptive C-Fibers From Rat Coccygeal Nerve. *J Neurophysiol*. 2016;115(2):947–57.
 275. Xie W, Strong JA, Zhang JM. Increased excitability and spontaneous activity of rat sensory neurons following in vitro stimulation of sympathetic fiber sprouts in the isolated dorsal root ganglion. *Pain*. 2010;151(2):447–59.
 276. Xu X, Wang P, Zou X, Li D, Fang L, Lin Q. Increases in transient receptor potential vanilloid-1 mRNA and protein in primary afferent neurons stimulated by protein kinase C and their possible role in neurogenic inflammation. *J Neurosci Res*. 2009;87(2):482–94.
 277. Yeh CC, Wu ZF, Chen JC, Wong CS, Huang CJ, Wang JS, et al. Association between extracellular signal-regulated kinase expression and the anti-allodynic effect in rats with spared nerve injury by applying immediate pulsed radiofrequency. *BMC Anesthesiol*. 2015;15(1).
 278. Zhang X, Chen Y, Wang C, Huang LYM. Neuronal somatic ATP release triggers neuron-satellite glial cell communication in dorsal root ganglia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(23):9864–9.
 279. Zhu YF, Henry JL. Excitability of A β sensory neurons is altered in an animal model of peripheral neuropathy. *BMC Neurosci*. 2012;13(1).
 280. Zuo C, Yang X, Wang Y, Hagains CE, Li AL, Peng YB, et al. A digital wireless system for closed-loop inhibition of nociceptive signals. *J Neural Eng*. 2012;9(5).
 281. Garg A, Danesh H. Neuromodulation of the Cervical Dorsal Root Ganglion for Upper Extremity Complex Regional Pain Syndrome - Case Report. *Neuromodulation*.

- 2015;18(8):765–8.
282. Haque R, Winfree CJ. Transforaminal nerve root stimulation: A technical report. *Neuromodulation*. 2009;12(3):254–7.
 283. Herschkowitz D, Kubias J. Wireless peripheral nerve stimulation for complex regional pain syndrome type i of the upper extremity: A case illustration introducing a novel technology. *Scand J Pain*. 2018;18(3):555–60.
 284. Hunter CW, Sayed D, Lubenow T, Davis T, Carlson J, Rowe J, et al. DRG FOCUS: A Multicenter Study Evaluating Dorsal Root Ganglion Stimulation and Predictors for Trial Success. *Neuromodulation*. 2019;22(1):61–79.
 285. Kent AR, Min X, Hogan QH, Kramer JM. Mechanisms of Dorsal Root Ganglion Stimulation in Pain Suppression: A Computational Modeling Analysis. Vol. 21, *Neuromodulation*. 2018. p. 234–46.
 286. Kohli G, Amin S, Herschman Y, Mammis A. Retained catheter during placement of dorsal root ganglion stimulator: a case report. *Br J Pain*. 2019;13(1):32–4.
 287. Lynch PJ, McJunkin T, Eross E, Gooch S, Maloney J. Case report: Successful epidural peripheral nerve stimulation of the C2 dorsal root Ganglion for postherpetic neuralgia. *Neuromodulation*. 2011;14(1):58–61.
 288. Vancamp T, Levy RM, Peña I, Pajuelo A. Relevant Anatomy, Morphology, and Implantation Techniques of the Dorsal Root Ganglia at the Lumbar Levels. *Neuromodulation*. 2017;20(7):690–702.
 289. Zuidema X, Breel J, Wille F. S3 Dorsal Root Ganglion/Nerve Root Stimulation for Refractory Postsurgical Perineal Pain: Technical Aspects of Anchorless Sacral Transforaminal Lead Placement. *Case Rep Neurol Med*. 2016;2016:1–3.
 290. Halim W, van der Weegen W, Lim T, Wullems JA, Vissers KC. Percutaneous Cervical Nucleoplasty vs. Pulsed Radio Frequency of the Dorsal Root Ganglion in Patients with Contained Cervical Disk Herniation; A Prospective, Randomized Controlled Trial. *Pain Pract*. 2017;17(6):729–37.
 291. Hunter CW, Yang A, Davis T. Selective Radiofrequency Stimulation of the Dorsal Root Ganglion (DRG) as a Method for Predicting Targets for Neuromodulation in Patients With Post Amputation Pain: A Case Series. *Neuromodulation*. 2017;20(7):708–18.
 292. Ke M, Yinghui F, Yi J, Xuehua H, Xiaoming L, Zhijun C, et al. Efficacy of pulsed radiofrequency in the treatment of thoracic postherpetic neuralgia from the angulus costae: A randomized, double-blinded, controlled trial. *Pain Physician*. 2013;16(1):15–25.
 293. Lee JS, Yoon KB, Kim IK, Yoon DM. Pulsed radiofrequency treatment of pain relieving point in a soft tissue. *Korean J Pain*. 2011;24(1):57–9.
 294. Lindquist J, Bäckryd E. Pulsed radiofrequency in clinical practice - A retrospective analysis of 238 patients with chronic non-cancer pain treated at an academic tertiary pain centre. *Scand J Pain*. 2016;12:68–73.

295. Makharita MY, Amr YM. Pulsed radiofrequency for chronic inguinal neuralgia. *Pain Physician*. 2015;18(2):E147–55.
296. Martin DC, Willis ML, Mullinax LA, Clarke NL, Homburger JA, Berger IH. Pulsed radiofrequency application in the treatment of chronic pain. *Pain Pract*. 2007;7(1):31–5.
297. Munglani R. The longer term effect of pulsed radiofrequency for neuropathic pain. *Pain*. 1999;80(1–2):437–9.
298. Simopoulos TT, Kraemer J, Nagda J V., Aner M, Bajwa ZH. Response to pulsed and continuous radiofrequency lesioning of the dorsal root ganglion and segmental nerves in patients with chronic lumbar radicular pain. *Pain Physician*. 2008;11(2):137–44.
299. Teixeira A, Grandinson M, Sluijter ME. Pulsed radiofrequency for radicular pain due to a herniated intervertebral disc - An initial report. *Pain Pract*. 2005;5(2):111–5.
300. Trinidad JM, Carnota AI, Failde I, Torres LM. Radiofrequency for the treatment of lumbar radicular pain: Impact on surgical indications. *Pain Res Treat*. 2015;2015.
301. Van Boxem K, De Meij N, Patijn J, Wilmink J, Van Kleef M, Van Zundert J, et al. Predictive factors for successful outcome of pulsed radiofrequency treatment in patients with intractable lumbosacral radicular pain. *Pain Med (United States)*. 2016;17(7):1233–40.
302. Van Wijk RMAW, Geurts JWM, Buijs EJ. Criteria for electrical nerve stimulation and outcome of radiofrequency treatment of the dorsal root ganglion in the lower back for chronic pain. *Pain Clin*. 2000;12(4):281–6.
303. Wan CF, Zhang L, Xi Q, Song T. Clinical Efficacy of the Pulsed Radiofrequency on Primary Glossopharyngeal Neuralgia. *J China Med Univ*. 2015;44(9):780–2.
304. Xiao L, Li J, Li D, Yan D, Yang J, Wang D, et al. A posterior approach to cervical nerve root block and pulsed radiofrequency treatment for cervical radicular pain: A retrospective study. *J Clin Anesth*. 2015;27(6):486–91.
305. Xie GL, Guo DP, Li ZG, Liu C, Zhang W. Application of radiofrequency thermocoagulation combined with adriamycin injection in dorsal root ganglia for controlling refractory pain induced by rib metastasis of lung cancer (a STROBE-compliant article). *Med (United States)*. 2016;95(40).
306. Zeldin A, Ioscovich A. Pulsed radiofrequency for metastatic pain treatment. *Pain Physician*. 2008;11(6):921–2.

11. Životopis

Ime i prezime: Ivana Vuka

Datum i mjesto rođenja: 23. svibnja 1989., Split, Hrvatska

Adresa i kontakt: Ivana Pavla II 70, Prugovo, ivana.vuka@unist.hr

Obrazovanje:

- | | |
|------------------------------|--|
| listopad 2016. – danas | Poslijediplomski studij TRIBE – Translacijska istraživanja u biomedicini, Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Split |
| listopad 2010. – rujan 2012. | Magistra biologije i ekologije mora, Sveučilište u Splitu, Sveučilišni odjel za studije mora, Split |

Radno iskustvo:

- | | |
|---------------------------------|---|
| Listopad 2019. – danas | Voditeljica Ureda za transfer tehnologije, Sveučilište u Splitu |
| listopad 2016. – listopad 2019. | Doktorand, Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu, Split
HRZZ projekt: Liječenje neuropatske boli stimulacijom ganglija (NeuroMod), voditelj: prof. Damir Sapunar |
| listopad 2012. – listopad 2016. | Stručni suradnik za transfer tehnologije, Ured za transfer tehnologije, Sveučilište u Splitu, Split |

Akadska i znanstvena postignuća:

2011. Nagrada Rektora prof. dr. sc. Ivana Pavića sa Sveučilišta u Splitu za akademsku godinu 2010./2011., za izvanredne rezultate postignute tijekom studija

Usavršavanja:

- | | |
|---------------------------|---|
| 30.06.2020. – 1.07.2020. | Design Thinking for Better Innovation Management, IMP ³ rove European Innovation Management Academy EWIV, online |
| 18.-19.06.2020. | Introduction to Innovation Strategy Development, IMP ³ rove European Innovation Management Academy EWIV, online |
| 7. – 8-05.2020. | Introduction to IMP3ROVE Approach, IMP ³ rove European Innovation Management Academy EWIV, online |
| 02.10.2017. – 07.10.2017. | Tečaj za osposobljavanje osoba koje rade s pokusnim životinjama (Kategorija 3), Split, Hrvatska |
| Veljača 2017. | CroLassa radionica „Kako prijaviti pokus na životinjama?“, Split |
| 04.06.2017. – 11.06.2017. | Europska škola boli, Međunarodna organizacija za istraživanje boli, Siena, Italija |

23.03.2015. – 27.03.2015.	PJR akademija - provedba projekata financiranih iz Europskih strukturnih fondova, Projekt jednako razvoj d.o.o., Split, Hrvatska
09.09.2013. – 13.09.2013.	TII Summer School, TII - The European Association for the Transfer of Technologies, Innovation and Industrial Information, Split, Hrvatska
23.09.2013. – 25.09.2013.	Patent valuation, including the use of IPscore European Patent Office (EPO), Beč, Austrija
ožujak 2012. – srpanj 2012.	Erasmus stručna praksa, Sveučilište Algarve, Faro, Portugal

Publikacije:

1. Došenović S, Dujmic A, Nujic D, **Vuka I**, Tintor G, Jelacic Kadic A, Puljak L. Reasons and factors associated with inconclusiveness of systematic reviews about interventions for neuropathic pain. *Journal of comparative effectiveness research*: ahead of print, doi: 10.2217/ce-2020-0165
2. Bračot O, Borić M, Došenović S, Čavar M, Jeličić Kadić A, Poklepović Perčić T, Vukičević I, **Vuka I**, Puljak L. Adequacy of risk of bias assessment in surgical vs non-surgical trials in Cochrane reviews: a methodological study. *BMC medical research methodology* 2020; 20(1): 1-11. doi: 10.1186/s12874-020-01123-7
3. **Vuka I**, Marciuš T, Došenović S, Ferhatović Hamzić Lejla, Vučić K, Sapunar D, Puljak L. Efficacy and Safety of Pulsed Radiofrequency as a Method of Dorsal Root Ganglia Stimulation in Patients with Neuropathic Pain: A Systematic Review. *Pain Medicine* 2020; 0, 1–24. doi: 10.1093/pm/pnaa141
4. **Vuka I**, Došenović S, Marciuš T, Ferhatović Hamzić Lejla, Vučić K, Sapunar D, Puljak L. Efficacy and safety of pulsed radiofrequency as a method of dorsal root ganglia stimulation for treatment of nonneuropathic pain: a systematic review. *BMC anesthesiology* 2020; 20, 1-21doi: 10.1186/s12871-020-01023-9
5. Babic A, **Vuka I**, Saric F, Prolosic I, Slapnicar E, Cavar J, Poklepovic Percic T, Pieper D, Puljak L. Overall bias methods and their use in sensitivity analysis of Cochrane reviews were not consistent. *Journal of clinical epidemiology*. 2020; 119: 57-64. doi: 10.1016/j.jclinepi.2019.11.008
6. Barcot O, Boric M, Poklepovic Pericic T, Cavar M, Dosenovic S, **Vuka I**, Puljak L. Risk of bias judgments for random sequence generation in Cochrane systematic reviews were frequently not in line with Cochrane Handbook. *BMC Medical Research Methodology*. 2019; 19 (1): 170. doi: 10.1186/s12874-019-0804-y.
7. Babic A, Tokalic R, Cunha JAS, Novak I, Suto J, Vidak M, Miosic I, **Vuka I**, Poklepovic Pericic T, Puljak L. Assessments of attrition bias in Cochrane systematic reviews are highly inconsistent and thus hindering trial comparability. *BMC Medical Research Methodology*. 2019; 19: . doi: 10.1186/s12874-019-0717-9
8. **Vuka I**, Marciuš T, Došenović S, Ferhatović Hamzić L, Vučić K, Sapunar D, Puljak L. Neuromodulation with electrical field stimulation of dorsal root ganglion in various pain syndromes: a systematic review with focus on participant selection. *Journal of Pain Research*. 2019; 12: 803—830. doi: 10.2147/JPR.S168814

9. Propadalo I, Tranfic M, **Vuka I**, Barcot O, Pericic TP, Puljak L. In Cochrane reviews, risk of bias assessments for allocation concealment were frequently not in line with Cochrane's Handbook guidance. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2019; 106:10-17. doi:10.1016/j.jclinepi.2018.10.002.
10. Šarić L, Vučić K, Dragičević K, Vrdoljak M, Jakus D, **Vuka I**, Jeličić Kadić A, Saldanha JI, Puljak L. Comparison of conference abstracts and full-text publications of randomized controlled trials presented at four consecutive World Congresses of Pain: Reporting quality and agreement of results. *European Journal of Pain*. 2019; 23: 107-116. doi:10.1002/ejp.1289
11. **Vuka I**, Vucic K, Repic T, Ferhatovic Hamzic L, Sapunar D, Puljak L. Electrical stimulation of dorsal root ganglion in the context of pain: a systematic review of *in vitro* and *in vivo* animal model studies. *Neuromodulation*. 2018; 21(3):213-224. doi: 10.1111/ner.12722.
12. Puljas S, Peharda M, Morton B, Štambuk Giljanović N, **Jurić I**. Growth and longevity of the "living fossil" *Congerius Kuscieri* (Bivalvia: Dreissenidae) from the subterranean Dinaric karst of Croatia. *Malacologia*. 2014; 57(2): 353-364.
13. **Jurić I**, Bušelić I, Ezgeta-Balić D, Vrgoč N, Peharda M. Age, Growth and Condition Index of *Venerupis decussata* (Linnaeus, 1758) in the Eastern Adriatic Sea. *Turkish Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*. 2012; 12: 431-436. doi: 10.4194/1303-2712-v12_3_08

Sudjelovanje na kongresima i prezentacije:

1. Banić A, Fidahić M, Šuto J, Ščepanović R, **Vuka I**, Puljak L, Buljan I. Readability, linguistic characteristics and conclusiveness of Cochrane plain language summaries: a cross-sectional study. 27. Cochrane simpozij. Online. Oralna prezentacija
2. Barcot O, Boric M, Dosenovic S, Poklepovic Pericic T, Cavar M, **Vuka I**, Puljak L. 'Risk of bias' assessments for random sequence generation and blinding of participants and personnel in Cochrane Systematic Reviews were frequently inadequate. 26. Cochrane simpozij, 2.-6.12.2019. Online. Oralna prezentacija
3. **Vuka I**, Vucic K, Repic T, Ferhatovic Hamzic L, Sapunar D, Puljak L. Electrical stimulation of dorsal root ganglia (DRG) in animal models: a systematic review. Europska škola boli, 4.-10.6.2017. Siena, Italija. Oralna prezentacija
4. **Vuka I**, Vucic K, Repic T, Ferhatovic Hamzic L, Sapunar D, Puljak L. Electrical stimulation of dorsal root ganglion – a new therapeutic approach for neuropathic pain. 21st Young Neuroscientist Meeting, 27.6.2017. Zagreb, Hrvatska. Oralna prezentacija
5. **Vuka I**, Vucic K, Repic T, Ferhatovic Hamzic L, Sapunar D, Puljak L. Electrical stimulation of dorsal root ganglion in the context of pain: a systematic review of *in vitro* and *in vivo* animal model studies. 6. Hrvatski kongres neuroznanosti, 16.-18.9.2017. Osijek, Hrvatska. Poster prezentacija.
6. **Vuka I**, Repic T, Vucic K, Dosenovic S, Ferhatovic Hamzic L, Sapunar D, Puljak L. Electrical stimulation of dorsal root ganglion in the context of pain: systematic reviews of animal and human studies. COST EMF-MED radionica i sastanak radne skupine, 26.-27.10.2017. Beč, Austrija. Oralna prezentacija.

7. **Jurić I**, Bušelić I, Bukša F, Čalić A, Vilibić I, Ezgeta-Balić D, Peharda M. Sklerokronološko istraživanje školjkaša *Glycymeris bimaculata* (Poli, 1795). 11. Hrvatski biološki kongres: zbornik sažetaka / Jelaska, Sven D.; Klobučar, Goran I.V.; Šerić Jelaska, Lucija; Leljak Levanić, Dunja; Lukša, Žaklin (ur.). Zagreb: Hrvatsko biološko društvo 1885, 2012. 241-242. Poster prezentacija.
8. Bušelić I, **Jurić I**, Ezgeta-Balić D, Mudnić V, Vrgoč N, Peharda M. Age, growth and condition index of *Ruditapes decussatus* (Linnaeus, 1758) in the eastern Adriatic Sea. Book of abstracts from 46th European marine Biology Symposium / Travizi, Ana; Iveša, Ljiljana; Fafandel, Maja (ur.). Rovinj: Institut Ruđer Bošković, 2011. 72. Poster prezentacija

Sudjelovanje u projektima:

NeuroMod - Liječenje neuropatske boli stimulacijom ganglija, financiran od Hrvatske zaklade za znanost (listopad 2016 - danas). Pozicija: doktorand

Nacionalno studentsko startup natjecanje financiran iz Europskog socijalnog fonda (kolovoz 2015. - ožujak 2016.). Pozicija: administrator projekta na Sveučilištu u Splitu i evaluator studentskih ideja

Jadranska mreža za transfer tehnologije financiran iz Europskog fonda za regionalni razvoj (travanj 2013. - kolovoz 2015.). Pozicija: stručni suradnik za transfer tehnologije

Europska poduzetnička mreža "SSBI-CRO-". Financiran iz Programa COSME (European Investment Fund). Pozicija: projektni partner na Sveučilištu u Splitu

Akustični čuvar školjkaša, BICRO PoC projekt. Pozicija: volonter u laboratorijskom dijelu izvođenja projekta

Ostale aktivnosti:

Cochrane Hrvatska, prevođenje laičkih sažetaka, pomoć u organizaciji aktivnosti

Predstavnik TRIBE studenata generacija 2016/2017

Član udruženja International Association for the Study of Pain (IASP)