

## SANTRAL NÖROPATİK AĞRI TANI VE TEDAVİSİ

### CENTRAL NEUROPATHIC PAIN: DIAGNOSIS AND TREATMENT

Jale İrdesel\*

#### FTR AD

Nöropatik Ağrı (NA); IASP (International Association for the Study of Pain) tarafından "sinir sisteminde primer bir lezyon ya da fonksiyon bozukluğunun başlattığı ya da neden olduğu ağrı olarak tanımlanır<sup>1</sup>. Değişik etyoloji ve anatomik nedenli kronik bir ağrı sendromu grubudur<sup>2</sup>. Periferik, santral ve sempatik sinir sisteminin bozukluğuna bağlı olarak gelişen ağrılı bir duruma neden olabilir. Bunlar içinde santral nöropatik ağrı (SNA) merkezi sinir sistemi'nde (MSS) uyuma yaratmaya yetmeyen ama santral sensitizasyona neden olabilecek düzeydeki hasar varlığında ortaya çıkan bir ağrı sendromudur<sup>3</sup>.

Hasarlanan motor sinir, daha az ileti taşıırken ağrı taşıyan duyu sinirleri hasarlandığında, onun tam tersi davranarak taşıdıkları sinyali artırır. Ayrıca hasarlanmamış komşu sinirlerin bile otonom ateşleyebilir hale gelmesini sağlar<sup>4</sup>.

Beynin ağrı merkezi olan talamus bu hasarlı sinirlerden uyarıları alır. Talamusta nöronal ölümü tetiklemeye yetecek kadar uyarı bombardımanı olduğu anda talamus devreleri kapanır. Santral ağrı da bu noktada ortaya çıkar.

Santral yolaklarda oluşan lezyona bağlı beyin ve omurilikteki nöronlarına normal uyarı girişinde kayıp gelişir. Bu da hipereksitabilitenin ortaya çıkışına neden olur<sup>5</sup>.

SNA, periferik nöropatik ağrıdan daha az sıklıkla karşılaştığımız ama daha karmaşık özellikleri olan bir durumdur. Hastalar uygun olmayan ya da yetersiz tedavi nedeniyle yıllarca birçok semptomdan biri ya da birkaçından yakınır. Diğer kronik ağrı tiplerindeki gibi hastanın psikolojik sağlığı, sosyal işlevleri ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerine son derece olumsuz bir etkiye sahiptir.

NA'lı hastalarda pozitif ve negatif duysal, motor ve otonomik belirti ve bulgular olabilir. Pozitif duysal belirtiler ağrı, parestezi, dizestezi ve allodinidir. Negatif duysal belirtiler hipoestezi ve hipoaljezidir.

SNA sendromları veya ağrılı olmayabilen rahatsız edici somatik duyumlar biçimindeki dizestezi periferik uyarıyla veya uyarıdan bağımsız olmasına göre iki geniş kategoriye ayrılabilir<sup>6</sup>.

1) **Spontan ağrı:** periferik uyarıdan bağımsız olur, sürekli, intermittant olarak artma ve azalmalar gösterir. Hasta ağrı karakterini şok benzeri, kramp gibi, acıma, yanma, sıkma biçiminde veya vurucu özellikte tanımlayabilir. Epizodik, paroksizmal tipteki ağrılar; sıkma, elektrik çarpar gibi, şok benzeri veya bıçak saplanır tarzda olup saniyeler sürer. Tabes dorsalisteki vurucu ağrı bacaklarda, özellikle emosyonel stresle ortaya çıkan şimşek çakar tarzdadır<sup>7</sup>.

#### Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Dr. Jale İrdesel; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
e-mail: jale@uludag.edu.tr

\* *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi*

**Tablo-1**  
SNA'nın ortaya çıktığı klinik durumlar

| Spinal hasara bağlı ağrılar | Beyin hasarına bağlı ağrılar |
|-----------------------------|------------------------------|
| Multipl skleroz             | Multipl skleroz              |
| Omurilik yaralanması        | İnme                         |
| Myelopatiler                | Syringobulbi                 |
| İskemik lezyonlar           | Parkinson hastalığı          |
| Syringomyeli                | Epilepsi (?)                 |
| Kordotomi                   |                              |
| Tümöral kompresyon          |                              |

2) **Uyarıyla ortaya çıkan ağrı:** zararlı ya da zararsız olan uyarıya yanıt olarak oluşur. Ortaya çıkaran uyarının tipine göre isimlendirilir. Sıklıkla kısa süreli ve uyarın verildiği sürece ortaya çıkan ama bazen uyarın ortadan kalktıktan sonra da dakikalar, saatler veya günlerce sürebilen niteliktedir.

Pek çok değişik uyarın vardır. Bu nedenle bir sürü uyarın ağrıya neden olup olmadığı konusunda araştırılmalıdır. En sık karşılaşılan uyarınlar mekanik, termal ve kimyasal uyarınlardır. Bazı hastalarda farklı uyarınlarla hiperaljezi ortaya çıkarken bazılarında sadece bir tip uyarın hiperaljeziye yol açar<sup>3</sup>. Ek olarak bazı kronik OY'lı hastalar duyu kaybının olduğu düzeyde hiperpati ve/veya allodini bandı veya kuşağından yakınır.

Bazı olgularda bu iki tip ağrının ayırımını yapmak zor olabilir.

SNA'nın ortaya çıktığı klinik durumlar Tablo 1'de gösterilmiştir<sup>3</sup>.

### 1-Omurilik Yaralanması

SNA omurilik yaralanma'lı (OY) hastaların yaşam kalitesini ciddi biçimde etkilemesi nedeniyle OY'sını takiben gelişen önemli bir problemdir.

Travmatik OY iki zaman diliminde gelişen patofizyolojik değişikliklerle sonuçlanır: sekonder doku kaybını içeren akut evre 8, 9 ve kronik evre 10,11. İlk birkaç günü aşan akut evrede mekanik lezyonlar nöronal kanalda acil hasar oluşturur, serbest radikallerin üretimini artırması ve eksitator nörotransmitterlerin aşırı salınımını izleyen yaralanmış omurilikte büyük ölçüde iskemik gelişir ve kan akımı kesintiye uğrar. Ek olarak nötrofiller (6-24 saat), makrofajlar

(24 saat-2 hafta) ve T hücreleri gibi periferik olarak üretilen immün hücrelerin yeniden yaratılması ile paralel olarak astrosit ve mikroglialın da aktivasyonu akut evrede ve sekonder hasar sırasında zamanlaması, süresi ve şiddetine bağlı olarak ya yararlı ya da zararlı olabilen güçlü bir nöroimmün yanıt oluşturur. Bu süreçlerin tümü ekseri yaralanmayı takibeden aylar içinde kronik SNA gelişimine katkıda bulunabilen ağrı yollarında hipereksitabilite ve ileti defisitlerine neden olur<sup>11</sup>. Ağrı yaşam kalitesini öyle etkiler ki bazen depresyon ve intiharla sonuçlanabilir<sup>12</sup>.

NA; omurilik içindeki ağrı oluşturan nöronlardaki değişikliklerden kaynaklanır<sup>13</sup>. Geçmiş dekada glial hücrelerin (primer olarak astrosit ve mikroglia) patolojik ağrı gelişimine katkıda bulunabildiği büyük ölçüde kanıtlanmıştır<sup>14</sup>. Örneğin periferik sinir yaralanmasından sonra patolojik ağrı astrosit ve mikroglialın aktivasyonu ile regüle edilir. OY, periferik sinir yaralanması için raporlanandan daha güçlü glial aktivasyona neden olduğu için OY'ndan sonra glial aktivasyonun ağrıya büyük ölçüde katkıda bulunduğu düşünülmektedir<sup>6</sup>.

OY'dan kaynaklanan 3 ağrı kategorisi tanımlanmıştır:

- 1) Yaralanmayı takiben normal duyunun olduğu alanlardaki dermatomlarda oluşan düzey üzerindeki ağrı.
- 2) OY'ndan kısa süre sonra gelişen OY'nın olduğu dermatomlarda oluşan düzey ağrısı. Bu ağrı; allodininin eşlik ettiği kesici (bıçaklanma biçimi) ağrı ya da uyarıdan bağımsız ağrı olarak tanımlanır. Genellikle iki tiptir

Birinci tipte hasta genellikle yaralanmanın olduğu sinir kökü dağılımında batıcı kesici ağrı duyar. Ağrının sinir kökünün tuzaklanmasından kaynaklandığı düşünülmektedir ve bazen dekompresyonu yararlı olabilir. İkinci tip ağrı geçiş bölgesinin 2-4 segmentinde tek veya iki taraflı bir kuşak tarzında hissedilir. Ağrı uyarıdan bağımsızdır ve sıklıkla şiddetli allodini veya hiperaljezi eşlik eder<sup>15</sup>. Bu bilateral ağrının segmental deafferantasyondan kaynaklandığı düşünülür. Störmer ve ark.nın araştırmasında 591 hastanın %17'si yalnızca lezyon düzeyinde ağrı duyduğu belirlenmiştir<sup>16</sup>.

3) Yaralanma düzeyinin distalindeki dermatomlarda lokalize edilen düzeyin altında ağrı. Bu ağrı tipi düzeyin altında daha yavaş yavaş gelişir ve çoğunlukla santral dizestezi sendromunu gösterir. Çoğunlukla uyarıdan bağımsız, yanıcı, sürekli ağrı olarak tanımlanır. Ağrılı vücut bölümlerinde tam anestezi vardır fakat bazen mekanik ve/veya termal allodini gözlenebilir<sup>15</sup>.

OY'nda lezyon düzeyindeki ağrı hemikord yaralanmalarda en sık gözlenir. Anterior kord yaralanmalarında yoktur. Anterior kord yaralanmasında en sık olarak lezyonun altında NA görülür<sup>17</sup>. Ağrı hastanın global sağlık değerlendirmesini olumsuz etkileyebilir<sup>18</sup>. GYA'ni kısıtladığı gibi yüksek stress düzeylerine de yol açabilir<sup>16</sup> ve bu nedenle yaşam kalitesini kısıtlar<sup>19</sup>.

OY'nda ağrı prevalansı %70 olup bu olguların üçte birinde de şiddetli ağrı görülür. OY'nda hem duyu kaybı şeklinde negatif belirtiler ve hem de yanıcı, batıcı, keskin, sızlama, iğnelenme veya karıncalanma şeklinde ağrı, parestezi veya dizesteziler pozitif bulgular olarak ortaya çıkabilir<sup>3</sup>.

Uyarının ortaya çıkardığı ağrı lezyon düzeyinde veya lezyon düzeyinin altında belli bir vücut alanında hissedilir. Klinik olarak lezyonla aynı düzeydeki ağrı, duysal anormallik görülen bir alanla sınırlı iken; lezyon düzeyinin altındaki ağrı, anestetik alanda fantom ağrısı veya parsiyel anestetik alanda ağrı şeklinde karşımıza çıkabilir.

Farklı düzeylerdeki görülen ağrının mekanizmalarının farklı olduğu öne sürülmüştür. Lezyon düzeyinin altındaki ağrı OY'nın neden olduğu santral ağrı olarak kabul edilirken lezyon düzeyinde oluşan ağrı hem periferik hem santral kaynaklı olabilir. Lezyon düzeyinde ortaya çıkan ağrı olay sonrası erken evrede başlarken lezyon düzeyinin altında ortaya çıkan ağrı aylar hatta yıllar sonra ortaya çıkabilir. Her iki tip ağrının da tedaviye rağmen remisyona girme eğilimi düşüktür<sup>20</sup>.

### İnme sonrası santral ağrı

İnme sonrası santral ağrı (İSSA) beyinde vasküler lezyonla hasarlanan vücut bölgesinde duysal bozukluklar ve nöropatik ağrı ile karakterize bir sendromdur. Omurilikten serebral kortekse kadar olan MSS'nde oluşan vasküler lezyona bağlı olarak gelişir.

Santral ağrının klasik örneği daha önce talamik ağrı olarak bilinen inme sonrası ağrıdır. Beynin herhangi bir yerine lokalize bir lezyonun, duysal vücut fonksiyonlarından sorumlu, normal işleyen asendan somatosensoryel trafiğin bozulmasına neden olabileceği gösterilmiştir<sup>21</sup>.

İSSA'nın patofizyolojisi bilinmemektedir fakat genellikle spinotalamik duysal yollardaki hasarın, İSSA patogenezinde önemli bir rol oynadığı kabul edilir. Hastaların çoğunluğunda ağrı inme sonrası birinci ayda gelişir ancak bazı hastalarda inmeden 6 ay ve daha sonra da gelişebilir<sup>22</sup>. İnme ve ağrının ortaya çıkışı arasındaki zaman aralığı tanıyı güçleştirebilir. Depresyon, anksiyete ve uyku bozuklukları gibi fonksiyonel bozukluklar İSSA'ya eşlik eden anlamlı komorbid durumlardır.

Bu ağrı tipi herhangi bir tedaviye yanıt vermeyen, hemiplejik tarafta keskin, uzun süren, paroksizmal ve inatçı bir ağrıdır<sup>23</sup>. İSSA'nın inme sonrası olguların %8'inde olduğu saptanmıştır<sup>24</sup>. İnmenin yerleştiği tarafta anormal ısı ve ağrı ile karakterizedir<sup>25-27</sup>. Hastalar ağrılarını çoğunlukla yanma, haşlanma veya yanma-ve-donma olarak tanımlarlar<sup>25</sup>. Orta-şiddetli ağrıya ek olarak çoğu hastada hem uyarıyla hem spontan ortaya çıkan dizestezi, hiperaleji ve allodini (soğuk ve dokunma) vardır<sup>26,27</sup>. İSSA'lı hastaların yaklaşık %40'ında ise hipoaleji gözlenir ve çoğunda vibrasyon, dokunma, proprioepsiyon ve iki nokta ayırımı bozulur. Bu hastaların temperatür ve ağrı algılamasında sorun olması spinotalamik yolların etkilendiğini destekler<sup>26</sup>. Klinik muayenede hem hipo hemde hipersensitivite ile beraber duysal anormallik saptanabilir. Hipersensitivite lezyonun neden olduğu deafferentasyonu, hipersensitivite alanları ise deafferentasyon nedeniyle oluşmuş olması muhtemel nöronal hiperekstibilitateyi yansıtmaktadır<sup>7,28</sup>. Ağrı duysal anormallik bulunan alanda ancak bu alanın yalnızca bir bölümündedir.

İnme sonrası ağrı yalnızca yüzeysel yapılarla sınırlı kalmayabilir. Hasta derin dokularda örneğin dirsek, omuz veya baldırda lokalize ağrı bildirebilir.

Gerek karotid gerekse vertebrobaziler alanda lokalize inmeler santral ağrı nedeni olabilir. MSS'nde beyin sapı, talamus ve supratentoryel ekstratalamik yapılar ağrı kaynağı olabilir. Özellikle talamus ve alt beyin sapının kanlanması sağlayan talamostriat ve

posterior inferior arter tutulumu önemlidir. Lateral medulla oblangata, talamus, kapsüla internanın arka bacağı, birinci ve ikinci somatosensoryel alanlarda lokalize lezyonlarda santral ağrı gelişebilir<sup>29</sup>.

### Multiple Skleroz

Multiple skleroz'da (MS) ağrı prevalansı kesin olarak bilinmemektedir. Hastalığın başlangıç bulgusu olarak ağrı %7.5-25 arasında değişirken MS'in seyri sırasında ağrı prevalansı %42-86 arasında bildirilmiştir<sup>30</sup>.

MS'lilerde hem santral hem periferik hem nosiseptif ağrı tipleri tek başına veya birlikte bulunabilir. Ağrı tipleri kas-iskelet, ağrılı spazmlar, trigeminal nevralsi ve MSS'ni etkileyen sklerotik plaklara bağlı santral ağrılardır. Tüm ağrı tipleri düşünüldüğünde MS'lilerin %28'inde ağrının santral orijinli olduğu ve mekanik veya termal hiperaljezi ile ilişkisi bilinmektedir<sup>31</sup>.

MS'te akut ve kronik tipte ağrı görülebilir. Akut tip ağrılara trigeminal nevralsi, ağrılı tonik kasılmalar, optik nöritteki ağrı ve L'hermitte belirtisi örnektir. Kronik tipteki ağrılar santral ağrı, ağrılı ekstremitte spazmları ve sırt ağrısıdır.

MS'de santral ağrının sorumlusu MSS'nde somatosensoryel girdinin kısmi deafferentasyonuna neden olan demyelinizan lezyonlardır. Dolayısıyla hastaların kısmi ya da tam duyu kaybı tanımladıkları alanlarda ağrıları olur<sup>31</sup>.

### Kanser Hastalarında Santral Ağrı

Sistemik kanserli hastaların %15'inden fazlasında beyin ya da omurilik metastazı vardır. Kansere bağlı santral ağrı talamik tümör, menenjiom ve leptomeningeal hastalıklı olgularda bildirilmiştir. Kanserli hastalarda santral ağrının nedeni primer ve metastatik tümörlerin kendileri, cerrahi, radyoterapi veya kemoterapi biçimindeki tedavi yöntemleridir<sup>3,32</sup>.

### Santral Nöropatik Ağrılı Hastaya Yaklaşım

Öyküde ağrının tipi ayrıntılı sorgulanır. Özellikle nosiseptif ağrıdan ayırımı yapılmalıdır. Ancak santral ağrılı hastanın öyküsünü almak zordur. Öncelikle ağrının başlangıçta nasıl olduğu anlaşılmalı çalışılma-

lı, hastalık ilerledikçe yanıcı dizestezinin varlığı ve bunu artırıcı faktörler öğrenilmeye çalışılmalıdır.

Santral ağrı, hastanın daha önce yaşamadığı bir deneyim olduğu için hasta bunu ifade ederken zorlanabilir. Ciltteki yanma duyusundan söz ederken kas kramplarını aktarmayı unutabilir. Bu nedenle hekim hastasını yeterince dinlemelidir.

Hasta yüzeysel dokunma ile ortaya çıkan ağrı, soğuk temas ya da elbisesinin dokunması veya sürtünmesi ile artan ağrı ile karşımıza çıkabilir<sup>3</sup>.

### Tedavi Yaklaşımları

#### Farmakolojik Tedavi

OY'na bağlı SNA'da anektodal deneyime dayanarak lezyonun aşağısındaki NA'da amitriptilin, meksitilin, klonidin, gabapentin ve lamotrijin sıklıkla kullanılmıştır. Son zamanlarda lokal anesteziik solüsyonla karıştırılmış intratekal opiat infüzyonları uygulanmaktadır. Ancak günümüze değin lezyon düzeyi ve aşağısındaki NA'da yalnızca 8 randomize kontrollü çalışmada farmakolojik tedaviler uygulanmıştır. Serotonin geri alım inhibitörleri, intratekal Na kanal blokerleri (lidokain, tetrakain), GABA reseptör agonisti baklofen (bir çalışma) ve NMDA reseptör antagonisti ketamin ve iv opioid alfentanille kontrollü çalışmalarda analjezik etkinin sınırlı olduğu görülmüştür<sup>15</sup>.

Gabapentinin OY'nı takiben gelişen NA'nın azaltılmasında etkin bir terapötik alternatif sunduğu hasta verilerinin retrospektif incelendiği bir derlemede belirlenmiştir. Ancak bu gözlemleri desteklemek için kontrollü klinik çalışmalara gereksinim vardır<sup>33</sup>.

Tüm çalışmalar az sayıda hastada yapılmıştır. Çalışmaların hiçbirinde lezyon yerinde ve aşağısındaki NA ayırımı yapılmamıştır. Halbuki bunlar olasılıkla farklı mekanizmalara bağlıdır<sup>15</sup>.

#### Fizik tedaviler

Farmakolojik olmayan tedavilerle ilgili olarak yalnızca açık çalışmalar yayımlanmıştır. Özellikle omurilikte posttravmatik kistlerin (siringomyeli) cerrahi tedavisi çok yararlı olabilir. Bu tedavi yalnızca nörolojik ilerlemeyi durdurmaz ağrının azaltılmasına da yardımcı olur<sup>34</sup>. Elektrokoagülasyon ile dorsal kök lezyonu ve dorsal kök entry zon(DREZ) lezyonları

bazı çalışmalarda lezyon yerindeki NA'da etkili bulunmuştur. Stimülasyon tekniklerinden TENS; küçük bir olgu grubunda lezyon yerindeki NA'da yararlı bulunmuştur<sup>35</sup> ancak omurilik stimülasyonu ve talamik veya frontal kortikal düzeylerde stimülasyon yalnızca anektodal destek kazanmıştır.

Sonuç olarak amitriptilin ve gabapentinle iyileşme sağlanmazsa morfin/lidokain/klonidinin intratekal infüzyonlarına tek başına veya karışım biçiminde başvurmak gerekir<sup>36</sup>. Ayrıca bilişsel davranışsal rehabilitasyonla başa çıkma teknikleri klinik sonuç için yararlı olabilir<sup>37</sup>. Bu nedenle altta yatan mekanizmaların giderek anlaşılması son derece önemlidir çünkü daha etkin tedaviler gündeme gelebilir. Bu yönde önemli bir adım; OY ağrısı ile ilgili hayvan modellerini geliştirmektir<sup>38</sup>.

İSSA'da da doğru ve zamanında tanı konya bile tedavi seçenekleri sınırlıdır. Tedavinin amacı; ağrıyı tam kesmekten ziyade azaltmaktır. Tedavi ile ilgili klinik çalışmalar küçüktür ve herhangi bir tedaviyi kesin destekleyecek geniş klinik veriler yoktur. Yeterli miktarda ağrı iyileştirmesi sağlayan bir ilacı ya da ilaç kombinasyonunu bulmak için birçok tedaviyi denemek gerekebilir<sup>22</sup>. Az sayıda randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışma yayınlanmıştır. Fakat küçük çalışmalarda (N?30) antikonvülzanlar ve TSA'larla kısmen başarı sağlanmıştır. Günümüz tedavileri trisiklik antidepressanlar(TSA), karbamazepin, lamotrijin, gabapentin, ablativ ve stimülasyon yöntemleridir<sup>39-42</sup>. Ancak çoğu hastanın bu tedavilere rağmen hala şiddetli ağrısı sürebilmektedir.

İSSA'da motor korteks stimülasyonu (MKS)'nin sonuçları değişiktir. Tsubokawa ve ark. elektriksel MKS'nun İSSA'lı olgularda ağrıyı azalttığını göstermiştir<sup>43</sup>. Nyugen ve ark<sup>44</sup>. %77, Katayama ve ark.<sup>45</sup> yaklaşık %50 oranında mükemmel veya iyi derecede ağrı kontrolü sağlamışlardır.

İSSA'nın tedavisinde fizik tedavi modaliteleri ile yapılmış çalışma son derece azdır. Ancak diğer nöropatik ağrı tiplerinde olduğu gibi TENS ile birlikte masaj, sıcak ve soğuk dahil olmak üzere fizik tedavi seçenekleri kullanılabilir<sup>46</sup>.

## KAYNAKLAR

1. International Association for the Study of Pain. IASP pain terminology. In: Merskey H, Bogduk N, eds. Classification of chronic pain. Seattle: IASP Press; 1994.p. 209-14.
2. Teng J, Mekhail N. Neuropathic pain:mechanisms and treatment options. Pain Practice. 2003;3(1):8-21.
3. Taşkapılıoğlu Ö, Zarifoğlu M. Santral nöropatik ağrı Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006;2(5)58-63.
4. Devor M. Neuropathic pain:what do we do with all these theories? Acta Anaesthesiol Scand 2001;45:1121-7.
5. Vierck CJ, Cannon RL, Stevens KA, Acosta-Rua AJ, Wirth ED. Mechanisms of increased pain sensitivity within dermatomes remote from an injured segment of the spinal cord. In: Yeziarski RP, Burchiel KJ, eds. Spinal Cord Injury Pain: Assessment, mechanisms, management. Progress in pain research and management. Seattle:IASP Press. 2002. p.155-73.
6. Nestic O, Lee J, Johnson KM, Ye Z, Xu G-T. Transcriptional profiling of spinal cord injury-induced central neuropathic pain., J Neurochemistry 2005;95(4):998-
7. Boivie J. Central pain. In:Wall PD, Melzack R.eds. Textbook of pain. 3rd. Ed. Edinburgh:Churchill Livingstone; 1999. p.871-902.
8. Tator CH. Update on the pathophysiology and pathology of acute spinal cord injury. Brain Pathol. 1995;5: 407-13.
9. Bareyre FM, Schwab ME. Inflammation, degeneration and regeneration in the injured spinal cord: insights from DNA microarrays. Trends Neurosci. 2003;26:555-63.
10. Hulsebosch CE. Pharmacology of chronic pain after spinal cord injury: novel acute and chronic intervention strategies, In: Yeziarski RP, Burchiel KJ. Eds. Spinal Cord Injury Pain: Assessment, Mechanisms, Management. Progress in Pain Research and Management, Seattle:IASP Press., 2002; p.189-204.
11. Richards JS, Meredith RL, Nepomuceno C, Fine PR, Bennett G. Psycho-social aspects of chronic pain in spinal cord injury. Pain 1980;8:355-66.
12. Segatore M. Understanding chronic pain after spinal cord injury. J. Neurosci Nurs 1994;26:230-6.
13. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. Science 2000;288:1765-9.
14. Ji RR, Strichartz G. Cell signaling and the genesis of neuropathic pain. Sci STKE. 2004;252:reE14.
15. Sjölund BH. Pain and rehabilitation after spinal cord injury: the case of sensory spasticity? Review. Brain Res Brain Res Rev 2002;40:250-6.
16. Störmer S, Gerner HJ, Gruninger W, Metzmaker K, Follinger S. et al. Chronic pain/dysaesthesiae in spinal cord injury patients: results of a multicentre study. Spinal Cord 1997;35:446-55.
17. Siddall PJ, Taylor DA, McClelland JM, Rutkowski SB, Cousins MJ. Pain report and the relationship of pain to physical factors in the first 6 months following spinal cord injury. Pain 1999;81:187-97.

18. Rintala DH, P.G. Loubser PG, Castro J, Hart KA, Fuhrer MJ. Chronic pain in a community-based sample of men with spinal cord injury: prevalence, severity, and relationship with impairment, disability, handicap, and subjective well-being. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998;79:604-14.
19. Westgren N, Levi R. Quality of life and traumatic spinal cord injury. *Arch. Phys Med Rehabil*. 1998;79:1433-9.
20. Siddall PJ, Loeser JD. Pain following spinal cord injury. *Spinal Cord* 2001;39:63-73.
21. Bowsher D. Stroke and central poststroke pain in elderly population. *J Pain* 2001;2:258-61.
22. İrdesel J. İnme sonrası santral ağrı. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg*. 2005;51(Özel Ek B): B19-B22.
23. Takahashi Y, Hashimoto K, Tsuji S. Successful use of zonisomide for central poststroke pain. *J Pain* 2004; 5(3):192-4.
24. Hansson P. Post-stroke pain case study: clinical characteristics, therapeutic options and long-term follow-up. *Eur J Neurol*; 2004 (Suppl 1); 11:22-30.
25. Bowsher D. Central post-stroke ('thalamic syndrome') and other central pains. *Am J Hosp Palliat Care* 1999; 16: 593-7.
26. Boivie J, Leijon G, Johansson I. Central post-stroke pain: a study of the mechanisms through analyses of the sensory abnormalities. *Pain* 1989; 37: 173-85.
27. Andersen G, Vestergaard K, Ingeman-Nielsen M, Jensen TS. Incidence of central post-stroke pain. *Pain* 1995; 61: 187-93.
28. Jensen TS, Lenz FA. Central post-stroke pain: a challenge for the scientist and the clinician. *Pain* 1995;61:161-4.
29. Boivie J, Leijon G, Johansson I. Central post-stroke pain-a study of the mechanisms through analyses of the sensory abnormalities. *Pain* 1989;37:173-85.
30. Svendsen KB, Jensen TS, Overvad K, Hansen HJ, Koch-Henrichsen N. Pain in patients with multiple sclerosis. A population-based study. *Arch Neurol (Chic)* 2003;60:1089-94.
31. Österberg A, Boivie J, Thuomas KA. Central pain in multiple sclerosis-prevalance and clinical characteristics. *Eur J Pain* 2005;9:531-42.
32. Gonzales GR, Tuttle SL, Thaler HT, Manfredi PL. Central Pain in cancer patients. *J Pain* 2003;4:351-4.
33. To T-P, Lim TC, Hill ST, Frauman AG. Gabapentin for neuropathic pain following spinal cord injury. *Spinal Cord* 2002;40:282-5.
34. Falci SP, Lammertse DP, Best L, Starnes CA, Prenger EC. et al. Surgical treatment of posttraumatic cystic and tethered spinal cords. *J Spinal Cord Med*. 1999;22:173-81.
35. Sjölund BH. Role of transcutaneous electrical nerve stimulation, central nervous system stimulation, and ablative procedures in central pain syndromes. In: Casey KL, ed. *Pain and Central Nervous System Disease, The Central Pain Syndromes*. New York: Raven Press, 1991;pp. 267-74.
36. Fenollosa P, Pallares J, Cervera J, Pelegrin F, Inigo V et al. Chronic pain in the spinal cord injured: statistical approach and pharmacological treatment. *Paraplegia* 1993;31::722-9.
37. Mariano AJ. Chronic pain and spinal cord injury. *Clin J Pain* 1992;8:87-92.
38. Vierck CJ, Siddall P, Yezierski RP. Pain following spinal cord injury: animal models and mechanistic studies. *Pain* 2000;89:1-5.
39. Schott G.D. From thalamic syndrome to central poststroke pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61:560-4.
40. Lampl C, Yazdi K, Roper C. Amitriptyline in the prophylaxis of central poststroke pain. Preliminary results of 39 patients in a placebo-controlled, long-term study. *Stroke* 2002; 33:3030-2.
41. Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, Kristensen BT, Jensen TS. Lamotrigine for central poststroke pain: a randomized controlled trial. *Neurology* 2001; 56:184-190.
42. Yamamoto T, Katayama Y, Hirayama T, Tsubokawa T. Pharmacological classification of central post-stroke pain: comparison with the results of chronic motor cortex stimulation therapy. *Pain* 1997; 72:5-12.
43. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir Suppl(Wien)*. 1991; 52:137-9.
44. Nguyen JP, Lefaucheur JP, Decq P, Uchiyama T, Carpentier A, Fontaine D et al. Chronic motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. Correlations between clinical, electrophysiological and anatomical data. *Pain*. 1999; 82:245-51.
45. Katayama Y, Fukaya C, Yamamoto T. Poststroke pain control by chronic motor cortex stimulation: neurological characteristics predicting a favorable response. *J Neurosurg*. 1998; 89:585-91.
46. Ahmad M, Goucke CR. Management strategies for the treatment of neuropathic pain in the elderly. *Drugs Aging* 2002; 19:929-45.