

Inme Sonrası Santral Ağrı: Klinik Özellikler ve Patofizyoloji

Central Post-stroke Pain: Clinical Characteristics and Pathophysiology

Aslıhan Seyrek, Sacide Nur Saraçgil Coşar

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

İnme sonrası santral ağrı (İSSA) nöropatik bir ağrı sendromudur ve inme sonrası santral sinir sistemindeki primer lezyondan kaynaklanan ağrı kastedilir. Vücut bölümlerinde ağrı ve duyu anormallikleri ile karakterizedir. İnme sonrası santral ağrının patogenezi bilinmemesine rağmen, hasarlanmış duyu yollarındaki hipereksitasyon, santral inhibisyon bozukluğu veya her ikisini içeren mekanizmalar öne sürülmüştür. Kesin kabul edilmiş standardize tanı kriteri yoktur. Bununla birlikte İSSA tanısı medikal öykü ve ağrı anamnezi, fizik muayene, duyu muayenesi, lezyonun görüntülenmesi ve diğer klinik ölçülere dayanmalıdır. (*FTR Bil Der 2012;15: 27-30*)

Anahtar kelimeler: İnme, ağrı, inme sonrası santral ağrı, rehabilitasyon

ABSTRACT

Central post-stroke pain (CPSP) is a neuropathic pain syndrome and refers to pain resulting from a primary lesion of the central nervous system after a stroke. It is characterised by pain and sensory abnormalities in the body parts. Although the pathogenesis of CPSP is not known, it has been suggested mechanisms including hyperexcitation in the damaged sensory pathways, damaged to the central inhibitory pathways, or a combination of the two. There are no standardised accepted diagnostic criteria, however the diagnosis of CPSP must be based on medical and pain history, clinical examination, sensory examination, imaging of lesion, and other clinical measures. (*J PMR Sci 2012;15: 27-30*)

Keywords: Stroke, pain, central post-stroke pain, rehabilitation

Yazışma Adresi Corresponding Author

Sacide Nur Coşar Saraçgil
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim
Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 212 29 12

E-posta: cosar.nur@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 11.08.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 14.03.2012

Giriş

İnme sonrası santral ağrı (İSSA) kronik ağrı bozukluğu grubu içinde yer alır ve santral sinir sisteminin primer lezyonu ya da disfonksiyonundan kaynaklanan santral nöropatik ağrı olarak tanımlanmıştır. 1906 yılında talamik inme sonrası tanımlanan talamik ağrı ifadesi zaman zaman İSSA yerine kullanılmaktadır. Fakat daha sonra araştırmacılar ekstratalamik lezyonlardan kaynaklı ağrının özelliklerini de kapsamlı olarak tariflemişlerdir. Daha sonra İSSA'nın santral sinir sistemi bozuklukları ile ilişkili diğer ağrılı durumlardan ayırımındaki güçlüklerden dolayı, santral somatosensorial sistemi etkileyen lezyon ya da

hastalıkların direkt sonucu olarak ortaya çıkan santral nöropatik ağrı olarak tanımlanmıştır (1-7).

Literatürde İSSA ile ilgili epidemiyolojik çalışma sayısı sınırlıdır. Yapılan bu çalışmalarda inmeli hastalar arasında İSSA prevalansı çalışmalardaki heterojeniteye bağlı olarak %1-35 gibi geniş bir aralıkta değişmektedir (8-13). Çalışmalarda İSSA'nın daha genç yaş grubunda ve erkeklerde daha sık görüldüğü yönündedir. Fakat bu veriler tam olarak doğrulanmamıştır (14-16,1). İnme sonrası santral ağrı semptomlarının başlangıcının lezyon yerine göre değişik zamanlarda ortaya çıktığı gösterilmiştir (1,14,17-20). Genellikle hastaların çoğunda inme sonrası semptomlar 6 ay içinde gelişir

(16,21,3).

Klinik Özellikler

Klinik tanı için bu sendromda patognomonik özellikler yoktur, benzer ağrıya yol açacak multiple skleroz, spinal kord yaralanması, syringomiyeli, vasküler malformasyonlar, enfeksiyonlar, travmatik beyin yaralanması gibi santral ağrı nedenleri ve diğer periferik nöropatik ağrı sendromları dışlanarak tanı konur (21-23). Semptomlar hemen daima ilk duyuşsal bozukluk alanı içinde gelişir (24) ve en sık inmenin etkilemiş olduğu vücut yarısında ortaya çıkar, fakat el, ayak gibi vücudun distalinde veya daha az sıklıkla uyluk, omuz gibi proksimal vücut parçasıyla da sınırlı olabilir (25-27,15.). Ağrı spontan (devamli-intermittant) veya uyarılma sonucu ortaya çıkabilir. Spontan dizestezi sıktır ve %85 hastada bildirilmiştir (15,27). İnme sonrası santral ağrısı olan hastaların %35-51'inde dokunma, soğuk veya hareketle ortaya çıkan allodini vardır (3,28). Ağrı yoğunluğu beyin sapı ve talamus lezyonlarında daha fazladır (15,29). Ağrı yoğunluğu sıklıkla fluktuasyon gösterir, stres ve soğuk gibi internal ve eksternal uyarılarla artar, istirahat ve dikkatini başka yere çekme ile azalır (15, 24,30). Spontan devam eden ağrı; yanıcı, sızlayıcı, delici, batıcı, dondurucu ve sıkıştırıcı olarak tariflenirken, daha az sıklıkta rastlanan spontan intermittant ağrı koparıcı ve öldürücü diye tanımlanır ve daha şiddetlidir (15,16,24,31).

Nedeni bilinmemekle birlikte İSSA, hem talamik hem de kortikal lezyon için de geçerli olan sağ tarafa lokalize olmuş lezyon varlığında daha yaygındır (14).

Tanı

Değişik klinik özelliklerinin olması, aynı anda sıklıkla diğer ağrı tiplerinin olması ve tanı kriterlerinin bariz olmaması nedeniyle kesin İSSA tanısını koymak zordur. Tanı da öykü, klinik ve duyu muayenesi (kantitatif duyu testleri), görüntüleme (bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme) ve diğer klinik ölçümlerin birlikte de değerlendirilmesi gerekmektedir (5-7).

Somatosensorial uyarılmış potansiyeller ve lazer uyarılmış potansiyellerdeki anormallikler İSSA sendromunda yaygındır, fakat limitli diagnostik değere sahiptirler (3,32,33). Hem kantitatif duyuşsal testler hem de nörofizyolojik değerlendirmeler, yatak başı duyuşsal muayenede saptanamayan ince duyuşsal defisitler varlığında görüntüleme ile lezyonunun doğrulanmasının zor olacağı İSSA'sı olan hastalarda, diğer ağrı nedenlerini dışlamak için yararlı olabilir (34,35).

Literatürde duyuşsal muayenenin ağrı tiplerinin alt sınıflaması için esas olduğu vurgulanmıştır (36). Vizüel analog skalası ve numerik skorlama skalası gibi ağrı skalaları ağrı yoğunluğunu belirlemek için yararlıdır, fakat özellikle İSSAS için özel bir skala geliştirilmemiştir (37).

Patofizyoloji

Günümüzde ağrı mekanizmaları, lezyon lokalizasyonu ve patolojisi, klinik manifestasyonlar ve tedavi yanıtı arasındaki ilişkiyi gösteren çok az kanıt vardır (38). Literatürde altta yatan mekanizmaların açıklanmasının duyu kaybı (deafferentasyon), hipersensitivite (sensitizasyon ve disinhibisyon), azalmış ve artmış sıcaklık duyusu ve ağrı (anormal spinotalamik fonksiyon) gibi hastalığın klinik özelliklerine dayandırılması gerektiği belirtilmiştir (26,33,39-48).

Sıcaklık duyusu ve iğne batması süreci talamus üzerinden spinotalamik yollar ve talamusa projekte olan spinotrigeminalamik yollar vasıtasıyla meydana gelir. Beyin sapındaki ağrı sistemi lateral ve medial olarak 2'ye ayrılır. Lateral talamusun ventral kaudal duyu nükleusu lateral ağrı sisteminin parçasını oluşturur. Bu nükleus spinotalamik yol sonlanmalarını içerir ve primer somatosensorial kortekse, sekonder somatosensorial kortekse ve insulaya projekte eder. Pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmalarında, primer somatosensorial korteks ağrının duyuşsal diskriminasyon bölgesi, sekonder somatosensorial korteks ağrı yoğunluğu bölgesi ve insula termal ve nosiseptif bilgi işlem yeri olarak gösterilmiştir. Medial ve intralaminar talamik nükleus da spinotalamik yoldan input alır ve anterior singulat kortekse (medial ağrı sistemi) projekte eder. Anterior singulat korteks ağrının emosyonel yönü ile ilişkilidir (37).

İSSA patofizyolojisi halen tam olarak aydınlatılmamıştır ancak bir çok hipotez söz konusudur.

Santral imbalans: Dissosiyasyon duyu kaybı (anormal ısı- ağrı duyusuna karşılık normal dokunma ve vibrasyon duyusu) santral imbalans hipotezini destekleyen önemli bir fenomendir (37). Aδ liflerini değerlendiren lazer uyarılmış potansiyelli çalışmalarda nosiseptif fibrillerin anormal olduğu saptanmıştır (35,49), fakat geniş çaplı fibrilleri değerlendiren somatosensorial uyarılmış potansiyeller artmış dokunma ve vibrasyon sensitivitesi ile koreledir (50). Santral ağrı ve dizestezinin dorsal kolon/medial lemniskus aktivitesi ve hasarlı spinotalamik yoldaki integrasyon imbalansı tarafından indüklendiği düşünülmüştür, ancak santral ağrı bütün duyuşsal yolları etkileyen komplet supraspinal lezyonlardan sonra da gelişebilmektedir (51,52). Santral sinir sisteminin farklı seviyelerindeki spinotalamik modülatör deafferentasyon değişikliği ve etkilenmiş bölgedeki minimal ya da şiddetli duyu kaybından sorumludur. Ağrı yoğunluğu spinotalamik deafferentasyon derecesi ile korele değildir, fakat santral ağrı vücut yarısında ağrı algılamaya yokluğunda gelişebilir. Hasarlanmış spinotalamik yol, nosiseptif impulsların diğer yollar (multisynaptik paleo-spinotalamik yollar) aracılığı ile iletilmesi ile sonuçlanır (53,54,37). Çalışmalarda inme sonrası allodinide lateral spinotalamik sistem ve insular bölge, medial talamik sistem ve anterior singulat bölge arasında imbalansın olduğu bildirilmiştir (55).

Santral disinhibisyon (termosensorial disinhibisyon hipotezi): Özellikle talamik seviyedeki santral disinhibisyon, santral ağrı patofizyolojik teorilerinin en popüleridir (45). Bir çalışmada lateral talamustaki inmenin medial talamustaki aktiviteyi disinhibe ettiği ve ağrıya sebep olduğu öne sürülmüştür (39). Talamik retiküler nükleus vasıtasıyla indirekt böyle bir disinhibisyonun inhibitör internöronlar içerdiğini düşündürmektedir (56). Hem santral hem dorsolateral talamus; ventral posterolateral (VPL) talamik nükleustaki birbirine yakın intensek GABA'erjik nöron ağlarıyla birlikte tüm modalitelerden afferentler alırlar. Medial talamus lateral talamus üzerinde bir miktar modülatör etkilidir (57). Erken nonspesifik deafferentasyondan kaynaklanan GABA'erjik nöronlardaki kaybın, VPL'deki intensek inhibisyonla sonuçlandığı öne sürülmüştür (58). Termal duyu kaybı (termosensorial disinhibisyon) santral ağrının ana özelliğidir. İnme sonrası santral ağrıda, özellikle yanıcı ağrı ve soğuk allodiniyanın, nosiseptif

nöronlardaki termal (soğuk) sistemin fizyolojik inhibisyonundaki azalmaya bağlı olabileceği öne sürülmüştür (59).

Santral sensitizasyon: Santral nosiseptif nöronlardaki hipereksitabilite spontan ağrı ve allodiniden sorumlu olabilir. Çalışmalarda lateral ve medial talamik nükleusların deafferente bölgelerinde anormal spontan uyarılmış batlayıcı aktiviteler santral ağrısı olan hastalarda gösterilmiştir (56,60). Santral ağrıda nosiseptif nöronların hiperaktivitesi onların elektrofizyolojik özelliklerinin (santral sensitizasyon) direk modifikasyonundan kaynaklanır. Bu NMDA reseptör aktivasyonu ile ilişkili eksituar aminoasitlerin santral nöronları hasarlamasını gerektirebilir. Santral ağrıda santral sensitizasyonun indirek kanıtlanmış rolü NMDA antagonistlerin ve sodyum kanal blokerlerinin hayvan modellerindeki yararlı etkisidir (61).

İnme Sonrası Santral Ağrı ile Sonuçlanabilen Lezyonlar

Talamik inme

Talamus, İSSA ile en yakın ilişkili beyin bölgesidir (3,62). Ventroposterolateral (VPL) talamik iskemik lezyonlar, özellikle de ventrokaudal nükleus İSSA ile sonuçlanabilir, sağa lokalize (nondominant) talamik lezyonlarda daha sık İSSA görülür (63).

Talamik inmede, İSSA sıklıkla koreoateotik ekstremitte hareketleri ile birlikte prezente olur (2). Fakat İSSA, daha çok spinotalamik duysal defisitlerle ilişkilidir. Bu durum; istemsiz hareketlere yol açan talamik lezyonların, İSSA'ya neden olan lezyonlardan daha geniş olmasına (intraserebral hemorajilerde infarktından daha sık) bağlanmıştır (64).

Lentikülokapsüler inme

Lentikülokapsüler inmeler bazen İSSA'ya yol açan predominant duysal disfonksiyona sebep olurlar (3,65). Kapsüla internanın posterior ayağını içerecek şekilde posterolateral yerleşimli lentikülokapsüler intrakraniyal hemorajisi olan hastalarda İSSA'nın bacaklarda, kol veya yüze göre daha ağır olma eğiliminde olduğu bulunmuştur (65).

Kortikal inme

Talamik inmelerden daha az yaygın olmasına rağmen, parietal, insülar veya operküler alanlarda gelişen inmeler İSSA'ya neden olabilirler (16,66,67).

Beyin sapı tutulumu

Asendan duysal fibrilleri içeren dorsal yerleşimli bir pontin inme önemli sensorial disfonksiyona sebep olabilir ve İSSA'ya yol açabilir (68). Duysal defisitler lateral medullar inmeli (LMI) hastalarda en önemli klinik özelliklerden biridir ve hastaların %90'ından fazlasında görülür (69). Medial medüller inmede ise duysal defisit motor defisit sonrası en önemli ikinci semptomdur (70).

Sonuçta inme sonrası lezyona bağlı santral ağrı veya inme ile ilişkili diğer ağrı tipleri hastalarda görülebilir. Günümüzde bu ağrı tiplerinin ayırımında kabul edilmiş standardize tanı kriterleri olmamakla birlikte, sıklığı göz önünde bulundurularak medikal öykü ve ağrı anamnezi, fizik muayene, duyu muayenesi, lezyonun görüntülenmesi ve diğer tanısal ölçütlere dayanarak ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Nasreddine ZS, Saver JL. Pain after thalamic stroke: right diencephalic predominance and clinical features in 180 patients. *Neurology* 1997;48(5):1196-9.
2. Dejerine J, Roussy G. Le syndrome thalamique. *Rev Neurol* 1906;12:521-32.
3. Misra UK, Kalita J, Kumar B. A study of clinical, MRI and somatosensory evoked potential in central post stroke pain. *J Pain* 2008;9(12):1116-22.
4. Hansson P. Post-stroke pain case study: clinical characteristics, therapeutic options and long-term follow-up. *Eur J Neurol* 2004;11(S1):22-30.
5. IASP Task Force on Taxonomy. Part III: Pain terms, a current list with definitions and notes on usage. In: Merskey H, Bogduk N, eds. Classification of chronic pain. 2nd edn. Seattle: IASP Press; 1994:209-14.
6. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70: 1630-35.
7. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *Pain* 2008;137: 473-37.
8. Bogousslavsky J, Regli F, Uske A. Thalamic infarcts: clinical syndromes, etiology, and prognosis. *Neurology* 1988; 38:837-48.
9. Kong KH, Woon VC, Yang SY. Prevalence of chronic pain and its impact on health-related quality of life in stroke survivors. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85: 35-40.
10. Glader EL, Stegmayr B, Johansson L, Hulter-Asberg K, Wester PO. Differences in longterm outcome between patients treated in stroke units and in general wards: a 2-year follow-up of stroke patients in Sweden. *Stroke* 2001 Sep;32(9):2124-30.
11. Sulch D, Melbourn A, Perez I, Kalra L. Integrated care pathways and quality of life on a stroke rehabilitation unit. *Stroke* 2002 Jun;33(6):1600-4.
12. Widar M, Samuelsson L, Karlsson Tevenius S, Ahlstrom G. Long term pain condition after stroke. *J Rehab Med* 2002;34:165-70.
13. Jonsson AC, Lindgren I, Hallstrom B, Norrving B, Lindgren A. Prevalence and intensity of pain after stroke: a population based study focusing on patients' perspectives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006 May;77(5):590-5.
14. Canavero S, Bonicalzi V. Central pain of brain origin: epidemiology and clinical features. Central pain syndrome: pathophysiology, diagnosis and management. 1 ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. p. 9-99.
15. Leijon G, Boivie J, Johansson I. Central post-stroke pain-neurological symptoms and pain characteristics. *Pain* 1989; 36:13-25.
16. Andersen G, Vestergaard K, Ingeman-Nielsen M, Jensen TS. Incidence of central post-stroke pain. *Pain* 1995; 61: 187-93.
17. Kumral E, Kocaer T, Ertubey NO, Kumral K. Thalamic hemorrhage. A prospective study of 100 patients. *Stroke* 1995 Jun;26(6):964-70.
18. Chung CS, Caplan LR, Han W, Pessin MS, Lee KH, Kim JM. Thalamic haemorrhage. *Brain* 1996 Dec;119(Pt 6):1873-86.
19. Kim JS, Choi-Kwon S. Sensory sequelae of medullary infarction: differences between lateral and medial medullary syndrome. *Stroke* 1999 Dec;30(12):2697-703.
20. MacGowan DJ, Janal MN, Clark WC, Wharton RN, Lazar RM, Sacco RL, et al. Central poststroke pain and Wallenberg's lateral medullary infarction: frequency, character, and determinants in 63 patients. *Neurology* Jul 1997;49(1):120-5.
21. Vestergaard K, Nielsen J, Andersen G, Ingeman-Nielsen M, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. Sensory abnormalities in consecutive, unselected patients with central post-stroke pain. *Pain* 1995; 61: 177-86.
22. Svendsen KB, Jensen TS, Hansen HJ, Bach FW. Sensory function and quality of life in patients with multiple sclerosis and pain. *Pain* 2005; 114: 473-81.
23. Attal N, Fermanian C, Fermanian J, Lanteri-Minet M, Alchaar H, Bouhassira D. Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? *Pain* 2008; 138: 343-53.
24. Bowsher D. Central pain: clinical and physiological characteristics. *J*

- Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;61:62-9.
25. Michel D, Laurent B, Convers P, Garcia-Larrea L, Le Bas JF, Maugeiere F, et al. Cortical pain. Clinical, electrophysiologic and topographic study of 12 cases. *Rev Neurol (Paris)* 1990;146(6-7):405-14.
 26. Tasker RR, de Carvalho G, Dostrovsky JO. The history of central pain syndromes, with observations concerning pathophysiology and treatment. In: Casey KL, editor. *Pain and central nervous system disease: the central pain syndromes*. New York: Raven Press; 1991. p. 31-58.
 27. 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.
 28. Bowsher D. Allodynia in relation to lesion site in central post-stroke pain. *J Pain* 2005;6:736-40.
 29. Greenspan JD, Ohara S, Sarlani E, Lenz FA. Allodynia in patients with post-stroke central pain (CPSP) studied by statistical quantitative sensory testing within individuals. *Pain* 2004; 109:357-66.
 30. Widar M, Ek AC, Ahlstrom G. Coping with long-term pain after a stroke. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27:215-25.
 31. Gonzales GR. Central pain: diagnosis and treatment strategies. *Neurology* 1995; 45 (suppl. 9):S11-S16.
 32. Holmgren H, Leijon G, Boivie J, Johansson I, Ilievskia L. Central post-stroke pain-somatosensory evoked potentials in relation to location of the lesion and sensory signs. *Pain* 1990; 40:43-52.
 33. Casey KL, Beydoun A, Boivie J, et al. Laser-evoked cerebral potentials and sensory function in patients with central pain. *Pain* 1996;64 485-91.
 34. Boivie J. Central pain and the role of quantitative sensory testing (QST) in research and diagnosis. *Eur J Pain* 2003; 7: 339-43.
 35. Garcia-Larrea L, Convers P, Magnin M, et al. Laser-evoked potential abnormalities in central pain patients: the influence of spontaneous and provoked pain. *Brain* 2002; 125: 2766-81.
 36. Scholz J, Mannion RJ, Hord DE, et al. A novel tool for the assessment of pain: validation in low back pain. *PLoS Med* 2009; Apr 7;6(4):e1000047.
 37. Henriette Klit, Nonna B Finnerup, Troeds S Jensen. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurol* 2009;8:857-68
 38. Fitzek S, Baumgartner U, Fitzek C, et al. Mechanisms and predictors of chronic facial pain in lateral medullary infarction. *Ann Neurol* 2001; 49: 493-500.
 39. Head H, Holmes G. Sensory disturbances from cerebral lesions. *Brain* 1911; 34: 102-254.
 40. Craig AD, Bushnell MC, Zhang ET, Blomqvist A. A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation. *Nature* 1994; 372: 770-73.
 41. Craig AD, Bushnell MC. The thermal grill illusion: unmasking the burn of cold pain. *Science* 1994; 265: 252-55.
 42. Craig AD, Chen K, Bandy D, Reiman EM. Thermosensory activation of insular cortex. *Nat Neurosci* 2000; 3: 184-90.
 43. Craig AD. A new version of the thalamic disinhibition hypothesis of central pain. *Pain Forum* 1998; 7: 1-14.
 44. Cesaro P, Mann MW, Moretti JL, et al. Central pain and thalamic hyperactivity: a single photon emission computerized tomographic study. *Pain* 1991;47:329-36.
 45. Pagni CA. Central pain due to spinal cord and brain stem damage. In: Wall PD, Melzack R, eds. *Textbook of pain*. 2nd edn. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1989: 634-55.
 46. Wang G, Thompson SM. Maladaptive homeostatic plasticity in a rodent model of central pain syndrome: thalamic hyperexcitability after spinothalamic tract lesions. *J Neurosci* 2008; 28:11959-69.
 47. Weng HR, Lee JI, Lenz FA, et al. Functional plasticity in primate somatosensory thalamus following chronic lesion of the ventral lateral spinal cord. *Neuroscience* 2000;101:393-401.
 48. Canavero S. Dynamic reverberation. A unified mechanism form central and phantom pain. *Med Hypotheses* 1994;42:203-07.
 49. Bromm B, Frieling A, Lankers J. Laser-evoked brain potentials in patients with dissociated loss of pain and temperature sensibility. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991 Jul-Aug;80(4):284-91.
 50. Maugeiere F, Desmedt JE. Thalamic pain syndrome of Dejerine-Roussy. Differentiation of four subtypes assisted by somatosensory evoked potentials data. *Arch Neurol* 1988 Dec;45(12):1312-20.
 51. Beric A. Central pain: "new" syndromes and their evaluation. *Muscle Nerve* 1993 Oct;16(10):1017-24.
 52. Beric A, Dimitrijevic MR, Lindblom U. Central dysesthesia syndrome in spinal cord injury patients. *Pain* 1988 Aug;34(2):109-16.
 53. Nauta HJ, Hewitt E, Westlund KN, Willis Jr WD. Surgical interruption of a midline dorsal column visceral pain pathway. Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 1997 Mar;86(3):538-42.
 54. Hirshberg RM, Al-Chaer ED, Lawand NB, Westlund KN, Willis WD. Is there a pathway in the posterior funiculus that signals visceral pain? *Pain* 1996 Oct;67(2-3):291-305.
 55. Peyron R, Garcia-Larrea L, Gregoire MC, Costes N, Convers P, Lavenne F, et al. Haemodynamic brain responses to acute pain in humans: sensory and attentional networks. *Brain* 1999 Sep;122(Pt 9): 1765-80.
 56. Jeanmonod D, Magnin M, Morel A. Low-threshold calcium spike bursts in the human thalamus. Common physiopathology for sensory, motor and limbic positive symptoms. *Brain* Apr 1996;119(2):363-75.
 57. Ralston 3rd HJ, Ralston DD. Medial lemniscal and spinal projections to the macaque thalamus: an electron microscopic study of differing GABAergic circuitry serving thalamic somatosensory mechanisms. *J Neurosci* 1994 May;14(5 Pt 1): 2485-502.
 58. Melzack R, Loeser JD. Phantom body pain in paraplegics: evidence for a central "pattern generating mechanism" for pain. *Pain* 1978 Feb;4(3):195-210.
 59. Craig AD. A new view of pain as a homeostatic emotion. *Trends Neurosci* 2003 Jun;26(6):303-7.
 60. Rinaldi PC, Young RF, Albe-Fessard D, Chodakiewicz J. Spontaneous neuronal hyperactivity in the medial and intralaminar thalamic nuclei of patients with deafferentation pain. *J Neurosurg* 1991 Mar;74(3):415-21.
 61. Wiesenfeld-Hallin Z, Aldskogius H, Grant G, Hao JX, Hokfelt T, Xu XJ. Central inhibitory dysfunctions: mechanisms and clinical implications. *Behav Brain Sci* 1997 Sep;20(3):420-5.
 62. Tasker RR. Microelectrode findings in the thalamus in chronic pain and other conditions. *Stereotact Funct Neurosurg* 2001;77(1-4):166-8.
 63. Kameyama M. Vascular lesions of the thalamus on the dominant and nondominant side. *Appl Neurophysiol* 1976;39(3-4):171-7.
 64. Kim JS. Delayed onset mixed involuntary movements after thalamic stroke: clinical, radiological and pathophysiological findings. *Brain* 2001; 124:299-309.
 65. Kim JS. Post-stroke central pain or paresthesia after lenticulocapsular hemorrhage. *Neurology* 2003;61:679-682.
 66. Kim JS. Patterns of sensory abnormality in cortical stroke: evidence for a dichotomized sensory system. *Neurology* 2007;68:174-180.
 67. Schmähmann JD, Leifer D. Parietal pseudothalamic pain syndrome. Clinical features and anatomic correlates. *Arch Neurol* 1992 Oct;49(10):1032-7.
 68. Kim JS, Bae YH. Pure or predominant sensory stroke due to brainstem lesion. *Stroke* 1997;28:1761-1764.
 69. Kim JS. Pure lateral medullary infarction: clinical-radiological correlation of 130 acute, consecutive patients. *Brain* 2003;126:1864-1872.
 70. Kim JS, Kim HK, Chung CS. Medial medullary syndrome: report of 18 new patients and review of the literature. *Stroke* 1995;26:1548-1552.