

İnme Sonrası Santral Ağrı: Tanı ve Tedavisi

Central Post-Stroke Pain: Diagnosis and Treatment

Jale İRDESEL

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Bursa

Özet

İnme sonrası santral ağrı (İSSA) duyuşsal bozukluklar ve nöropatik ağrı ile karakterize bir sendromdur. Kronik ağrıya ek olarak, İSSA'nın en önemli tanısıl göstergesi somatosensoryal normal dışı bulguların varlığıdır. İSSA'nın patofizyolojisi bilinmemektedir fakat, genellikle spinotalamik duyuşsal yollardaki hasarın, İSSA patogeneğinde önemli bir rol oynadığı kabul edilir. Bu ağrılı durumun inme sonrası, hastaların %8 kadarında geliştiği saptanmıştır. Sorunlar sıklıkla ciddi ve inatçı özelliktedir ve tedavisi tipik biçimde güçtür. Hastaların çoğunluğunda ağrı inme sonrası birinci ayda gelişir ancak, bazı hastalarda inmeden 6 ay ve daha sonrasında da gelişebilir. Depresyon, anksiyete ve uyku bozuklukları gibi fonksiyonel bozukluklar İSSA'ya eşlik eden önemli komorbid durumlardır. Tanı konulduktan sonraki klinik aşama etkili tedaviyi seçmektir. Ancak, doğru ve zamanında tanı konya bile tedavi seçenekleri sınırlıdır. Günümüzde, amitriptilin ilk seçenek ilaçtır. Antidepresanlar, antikonvülsanlar, antiaritmikler, opioidler ve N-metil-d-aspartat antagonistleri dahil diğer ilaçlar amitriptiline yanıt vermeyen bazı hastalarda yarar sağlayabilir. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2005;51(Özel Ek B):B38-B41*

Anahtar Kelimeler: İnme sonrası santral ağrı, talamik ağrı, tedavi

Summary

Post-stroke central pain (PSCP) is a syndrome characterized by sensory disturbances and neuropathic pain. In addition to chronic pain, the presence of somatosensory abnormal findings is the most important diagnostic indicator of PSCP. The pathophysiology of PSCP remains unknown, but it is generally accepted that damage to the spinothalamic sensory pathways plays a significant role in the pathogenesis of PSCP. This painful state has been estimated to occur in up to 8% of patients after stroke. In most of the patients pain develops in the first month after stroke, but in some patients pain may develop during the six months post-stroke or even later. Problems encountered are often severe and intractable, and treatment is typically difficult. Functional disturbances such as depression, anxiety and sleep disturbances are significant comorbid conditions associated with PSCP. After diagnosis has been made the next clinical stage should be choosing the effective treatment. However, treatment options are limited despite accurately and timely diagnosis. At present, amitriptyline is the drug of first choice. Other drugs including antidepressants, anticonvulsants, antiarrhythmics, opioids and N-methyl-d-aspartate antagonists may provide relief for some patients not responding to amitriptyline. *Turk J Phys Med Rehab 2005;51(Suppl B):B38-B41*

Key Words: Poststroke central pain, thalamic pain, treatment

İnme batı dünyasında en sık yeti yitimi nedeni ve 3. en sık ölüm nedenidir. Ani başlangıçlı hemiparezi, duyuşsal defisitler ve konuşma bozuklukları gibi sık karşılaşılan semptomların yanı sıra ağrı; inme sonucu olarak sık karşılaşılan ve rehabilitasyonda problemler yaratan bir yakınmadır (1,2). İnme sonrası hastalarda çeşitli tip ağrılar gelişir. Bunlardan biri duyuşsal defisiti olan beyinde spinotalamik yolları etkileyen bir lezyonun neden olduğu nörojenik ağrıdır. İnme sonrası santral ağrı (İSSA), talamik ağrı, dizestetik ağrı olarak da isimlendirilir ve hastaların %2-8'inde görülür (1-3). Bir diğer ağrı tipi nosiseptif

ağrı olup çoğunlukla etkilenen omuzda gelişir ve etkilenen taraftaki parezi veya güçsüzlüğe bağlı dinamiklerin değişimiyle ilişkili olup inmeli olguların %5-84'ünde bildirilmektedir (4-6). Omuz kuşağı kaslarının spastisitesi ve uygun olmayan fiziksel egzersizler sonucu gelişen glenohumeral eklem subluksasyonu, rotator kılıf yırtıkları ve yumuşak doku yaralanmaları sonucu ortaya çıkar. İnmeyi takiben gelişen bir başka ağrı tipi ise baş ağrısıdır (7-9).

Ağrı tipleri içinde tedavisi en zor olan santral ağrı; rehabilitasyonu güçleştiren bir komplikasyondur (3,10). İlk olarak

1906 yılında Dejerine ve Roussy tarafından talamik inme sonrası spontan ortaya çıkan ağrı olarak tanımlanmıştır (10). Uzun zaman "talamik ağrı" olarak bilinmiştir ve tedavisi halen bir sorundur.

Patofizyoloji

İSSA patofizyolojisi hala bilinmemekle birlikte en önemli mekanizmaların başında hasarlı sensoryal yollardaki anormal eksitasyon gelir (11). Santral somatosensoryal yolların herhangi birinin etkilenmesi ağrının oluşmasına neden olur (12). İSSA'lı hastaların talamik somatosensoryal yan nöronlarında anormal uyarılmış patlayıcı aktivite gözlenmiştir ve altta yatan mekanizmalar arasında deafferantasyon fenomeni de düşünülmüştür (13). Son zamanlarda düşük eşikli kalsiyum akışına yol açan düşük voltaj kapılı kalsiyum kanallarının talamo-kortikal yan nöronlarının eksitabilitesine spesifik katkısının olduğu bildirilmiştir (14). Bu yüzden bu kanalların blokajı talamik nöronların anormal eksitasyonunu baskılayabilir ve İSSA'da tedavi seçeneklerinden biri olabilir (11).

Olası bir diğer mekanizma; hasar sonucu talamusa inhibitör ileti akışında azalma olmasıdır ve santral inhibitör yolları artırmaya yönelik yaklaşımlar ayrı bir tedavi stratejisi oluşturur (15).

Klinik

Bu ağrı tipi herhangi bir tedaviye yanıt vermeyen, hemiplejik tarafta keskin, uzun süren, paroksizmal ve inatçı bir ağrıdır (15). Kronik ağrıya ek olarak İSSA'nın en önemli tanısız göstergesi somatosensoryal bozuklukların varlığıdır. İSSA'nın inme sonrası olguların %8'inde olduğu saptanmıştır (16). İnmenin yerleştiği tarafta anormal ısı ve ağrı ile karakterizedir (17-19). Hastalar ağrılarını çoğunlukla yanma, haşlanma veya yanma ve donma olarak tanımlarlar (17). Orta-şiddetli ağrıya ek olarak çoğu hastada hem uyarıyla hem spontan ortaya çıkan dizestezi, hiperaljezi ve allodini (soğuk ve dokunma) vardır (18,19). Bunların tersine İSSA'lı hastaların yaklaşık %40'ında hipoaljezi gözlenir ve çoğunda vibrasyon, dokunma, proprioepsiyon ve iki nokta ayırımı bozulur. Bu hastaların temperatür ve ağrı algılamasında sorun olması spinotalamik yolların etkilendiğini destekler (18).

Tanı

İSSA'lı hastaların tanısı, değerlendirme ve tedavisini etkileyen etmenler; tedavi seçeneklerinin azlığı ve inme ve ağrı başlangıcı arasındaki zamansal ilişkidir (17). Hastaların çoğunluğunda ağrı inme sonrası birinci ayda gelişir ancak bazı hastalarda inmeden 6 ay ve daha sonra da gelişebilir (19). İnme ve ağrının ortaya çıkışı arasındaki zaman aralığı tanıyı güçleştirebilir. Bu nedenle ağrı tanısı gecikir (17). İnme sonucu oluşan bilişsel ve konuşma problemleri de hastaların kendilerini ifade etmelerini zorlaştırır. Hastanın ifade etmesi güç ve doğası değişik olan ağrı ve diğer semptomları; hastanın tanısını daha da karmaşık hale getirebilir. Birçok durumda diyabetik periferik nöropati veya osteoartrit gibi eşlik eden hastalıklar yanlış tanıya götürebilir. Tedavi başlamadan önce duyu defisitleri olan olgunun kapsamlı değerlendirilmesi gereklidir. Depresyon, anksiyete ve uyku bozuklukları gibi fonksiyonel bozukluklar İSSA'ya eşlik eden önemli komorbid durumlardır ve hekimin bu potansiyel komorbid durumların değerlendirmesini muayeneye katması gerekmektedir (16).

Tedavi

Tanı konulunca, klinik aşama etkili tedaviyi seçmektir. Ancak doğru ve zamanında tanı konya bile tedavi seçenekleri sınırlıdır. Tedavinin amacı; ağrıyı tam kesmekten ziyade azaltmaktır (20). İSSA tedavisi ile ilgili klinik çalışmalar küçük ve herhangi bir tedaviyi kesin destekleyecek geniş klinik veriler yoktur. Yeterli miktarda ağrı iyileşmesi sağlayan bir ilacı ya da ilaç kombinasyonunu bulmak için birçok tedaviyi denemek gerekebilir. Az sayıda randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışma yayınlanmıştır. Fakat küçük çalışmalarda (Nfi30) antikonvülzanlar ve trisiklik antidepresanlarla (TSA) bir miktar başarı elde edilmiştir. Günümüz tedavileri TSA, karbamazepin, lamotrijin, gabapentin, ablatif ve stimülasyon yöntemleridir (11,21-23). Ancak çoğu hastanın bu tedavilere rağmen hala şiddetli ağrısı sürebilmektedir.

Antidepresanlar

Mekanizmaları hala tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte sinaptik serotonin konsantrasyonunu artıran antidepresanlar ve özellikle TSA'lar İSSA tedavisinde ilk seçeneklerdir (24,25). Öne sürülen hipotez; TSA'nın omurilik arka boynuzunu etkileyen ve beyin sapından orjin alan inen sistemler yoluyla klinik analjeziye arabuluculuk ettiği'dir (25).

TSA'dan amitriptilin ilk seçeneği ilaç olmasına karşın bilinen ve bazen ciddi olan yan etkiler nedeniyle kullanımı kısıtlıdır. İSSA'da karbamazepinle karşılaştırmalı bir çalışmada test edilen ilk TSA'dır ve plasebo kontrollü bir çalışmada etkinliği gösterilen ilk ajandır (17,26). Bu çalışmada amitriptilin tedaviyi kesen bir hasta hariç genelde iyi tolere edilmiştir (26).

Lampl ve ark. (21) talamik inme sonrası santral ağrılı 39 hastalık plasebo kontrollü bir çalışmada ise profilaktik olarak uygulanan amitriptilinin plaseboya istatistiksel bir üstünlüğünün olmadığını saptamışlardır.

Selektif serotonin reseptör inhibitörleri (SSRI) ise antikolinerjik etkilerinin olmaması nedeniyle mükemmel tolerabilite ve güvenliğe sahiptirler. Ancak santral ağrıdaki etkinlikleri üzerine çok fazla çalışma yoktur. Bir SSRI olan fluvokzaminle yapılan bir çalışmada düşük doz fluvokzamin ile özellikle inme sonrası 1 yıldan az süre geçen hastalarda 2-4 haftada VAS'a göre ağrı anlamlı biçimde azalmıştır (27).

Dam ve ark. (28) SSRI'ların inme rehabilitasyonunda daha iyi fonksiyonel sonuç sağladığını bildirmişlerdir. Santral ağrı ve depresyon inme hastalarında çoğunlukla birlikte görülür. Fluvokzamin'in depresyonda olduğu kadar İSSA tedavisinde de yararlı olduğu sonucuna varılmıştır (27).

Antikonvülzanlar

İSSA tedavisinde antikonvülzan ilaçlar kullanılmıştır, fakat yukarıda belirtilen karbamazepin-amitriptilin çalışması dışında son zamanlara kadar pek az kontrollü çalışma yapılmıştır (26). Karbamazepin, amitriptilinden belirgin olarak az etkili bulunmasına rağmen bazı hastalar karbamazepinden yararlanmışlardır. Leijon ve Boivie (26) 800 mg/gün maksimum doz karbamazepinin yalnızca bir zaman noktasında (3. hafta, p<0,05) İSSA'yı iyileştirmede plasebodan daha etkili olduğunu bulmuşlardır. Tüm çalışma süreci boyunca karbamazepin ağrıyı azaltmada plasebodan daha etkili bulunmamıştır. Bu çalışmada 75 mg/gün dozda amitriptilin ise ağrıyı azaltmada plasebodan anlamlı olarak daha üstün bulunmuştur (p<0,05). Çalışmanın amitriptilin fazı sırasında en sıklıkla ağız kuruluğu ve yorgunluk hissi saptanmıştır.

TSA ilaçlar gibi karbamazepinin de kullanımı yan etki profili nedeniyle kısıtlıdır ve özellikle yaşlılarda çok yavaş doz yükseltilmesi gerekir (26).

Vestergaard ve ark. (22) randomize, crossover bir çalışmada 200 mg/gün lamotrijinin etkinliğini araştırmışlar ve lamotrijinle tedavi edilen hastalar 8. haftada plasebo alan hastalardan anlamlı olarak daha düşük ağrı skorlarına ulaşmışlardır. Bu çalışmada lamotrijin iyi tolere edilmiş ve yan etkileri geçici olmasına rağmen 3 hastada raş ve ciddi başağrısı nedeniyle ilaç kesilmiştir.

Zonisamid sodyum ve kalsiyum kanal blokajı yoluyla etki eden geniş spektrumlu sülfonamid grubu yeni bir antikonvülzan ajandır (29). Sağ posterolateral talamik infarkt nedeniyle İSSA gelişen iki olgunun sunulduğu bir çalışmada zonisamide ile olumlu yanıt alındığı ifade edilmiştir (15).

Bazı kanıtlar gabapentinin İSSA'lı olgularda bir seçenek olabileceği fikrini vermektedir. Chen ve ark. (30) inme sonrası 5. ayda başlayan İSSA'lı 45 yaşında bir olguda gabapentinin olumlu sonuçlarını bildirmişlerdir. Sağ bacağında paroksizmal, patlayıcı ağrı ile birlikte sağ tarafında yanıcı bir ağrı tanımlayan olgunun fizik muayenesi sırasında iğne ile azalmış duyu ve aynı alanda allodinisi saptanmış ve inme sonrası nöbetleri kontrol etmek için profilaktik olarak başlanan fenitoin, karbamazepin ve valproik asit ağrıyı kontrol etmede başarısız olmuş, ibuprofen, oksikodon, hidroklorid/asetaminofen, kontrollü salınımlı oksikodon ve selekoksib dahil çeşitli ilaçlar denenmiş, ancak hiçbirisi etkili olmamıştır. Gabapentin 100 mg 3x1 başlanıp giderek 300 mg 3x1'e artırılmış, 2 hafta sonra hastanın ağrısı 9'dan 4'e azalmış ve bu iyileşme düzeyi 1 yıl sonra da devam etmiştir. Ciddi biçimde dirençli semptomları olan bu olgu raporu gabapentinin etkinliği üzerine daha büyük bir çalışmaya gerek olduğunu düşündürür. Diğer nöropatik ağrı sendromlarında (NA) etkinliği kanıtlandığı ve iyi tolere edildiği, güvenilirliği ve diğer ilaçlarla etkileşiminin olmaması nedeniyle daha bilinen tedavilere yanıtız olgularda gabapentinin kullanımı uygun olabilir.

Antiaritmikler

Küçük çift kör plasebo kontrollü 16 olguluk bir çalışmada (6'sı İSSA'lı) hem spontan hem uyarılmış ağrıda (30 dak.'da 5 mg/kg) iv lidokainin etkinliği araştırılmış, enjeksiyon sonrası 45 dakikada spontan ağrı yoğunluğunda plaseboya göre anlamlı olarak azalma saptanmıştır. Bu çalışmada lidokain temas ile oluşan allodini ve mekanik hiperaljeziyi azaltmada plasebo-dan üstün bulunmuş, fakat termal allodini ve hiperaljezide etkisiz bulunmuştur (31). 9 hastalık küçük serili bir çalışmada ise oral meksiletin %89'luk yanıt göstermiştir (32).

Opioidler

Morfin ve diğer opioidlerin kullanımı tekrarlayan hayal kırıcı sonuçlar vermiştir ve İSSA'da kullanımı ile ilgili olarak tartışmayı artırmıştır (33,34). Attal ve ark. (33) uzun süreli oral morfine iyi yanıt veren küçük bir İSSA'lı olgu popülasyonu olduğunu göstermişlerdir. İSSA veya omurilik yaralanmalı 15 hastalık tüm grup değerlendirildiğinde ise ağrıyı azaltmada morfinin anlamlı etkisi saptanmamıştır.

Rowbotham ve ark. (35) ise çeşitli nedenlere bağlı NA'lı 81 olguluk bir çalışmada yüksek doz (0,75 mg) ve düşük doz (0,15 mg) levorfanol'un analjezik etkisini karşılaştırmışlardır. Bu gruptaki olgulardan 10'u İSSA'lı olup 8 haftalık tedavi boyunca İSSA'lı olgularda VAS'a göre %11'lik ağrı iyileşmesi olmuştur. Tedavi sırasında ağız kuruluğu, kaşıntı, terleme ve uyku hali gibi yan etkiler gelişmiş, yüksek doz alan grupta kızgınlık, huzursuzluk ve duyu durumu ve kişilik değişiklikleri gözlenmiştir.

N-metil-d-aspartat (NMDA) antagonistleri

Bu ilaçlar santral sensitizasyondan sorumlu olduğu düşünülen eksitör reseptörleri bloke ederler. NMDA-reseptörleri bloke etme özellikleri olan maddeler ketamin, dekstrometorfan, memantin ve amantidindir. Bir yayında çeşitli tedavilere

yanıt vermeyen ve iv ketaminden sonra anlamlı düzelme gösteren İSSA'lı bir olgu sunulmuştur. Günde 3 kez 50 mg oral ketamin ve oral ketamine bağlı disforiyi azaltmak için oral diazepam (5 mg 3x1) kombinasyonu uygulanmış, en az 9 ay süre ile ağrı düzeyleri azalmış, olgunun fonksiyonelliği artmıştır (36). Ancak bu ilacın terapötik alanının dar olması klinik rutin uygulamasını engellemektedir.

Motor korteks stimülasyonu

Santral ağrılı olgularda motor korteks stimülasyonu (MKS)'nin sonuçları değişiktir. 1991'de Tsubokawa ve ark. (37) elektriksel MKS'nin İSSA'lı olgularda ağrıyı azalttığını göstermiştir. Katayama ve ark. (38) MKS ile yaklaşık %50 mükemmel veya iyi derecede ağrı kontrolü sağlanmışlardır. Nguyen ve ark. (39) ise %77 yanıt elde etmişlerdir.

Fizik tedavi modaliteleri

İSSA'nın tedavisinde fizik tedavi modaliteleri ile yapılmış çalışma son derece azdır. Ancak diğer NA tiplerinde olduğu gibi transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) ile birlikte masaj, sıcak ve soğuk dahil olmak üzere fizik tedavi seçenekleri kullanılabilir (40). TENS'in nosiseptif ve NA'da terapötik etkileri olduğu gösterilmiştir (41). İSSA'lı 15 olguda yüksek (konvansiyonel) ve düşük frekanslı (akupunktur benzeri) TENS'in etkinliği test edilmiştir. Ağrının ipsilateral ve kontralateral stimülasyonu ile 4 olguda iyileşme sağlanmıştır. Bunların 3'ü ipsilateral yüksek ve düşük frekanslı TENS'ten yarar sağlamıştır. Olguların üçte birinde ise TENS geçici olarak ağrıyı artırmıştır (42).

Kaynaklar

1. Leijon G, Boivie J, Johansson I. Central post-stroke pain-neurological symptoms and pain characteristics. *Pain* 1989;36:13-25.
2. Bowsher D. The management of central post-stroke pain. *Postgrad Med* 1995;71:598-604.
3. Andersen G, Vestergaard K, Ingeman-Nielsen M, Jensen TS. Incidence of central post-stroke pain. *Pain* 1995;61:187-93.
4. Gilmore PE, Spaulding SJ, Vandervoort AA. Hemiplegic shoulder pain: implications for occupational therapy treatment. *Can J Occup Ther* 2004;71:36-46.
5. Yoynt RL. The source of shoulder pain in hemiplegia. *Arch Phys Med Rehabil* 1992;73:409-13.
6. Jespersen HF, Jorgensen HS, Nakayama H, Olsen TS. Shoulder pain after a stroke. *Int J Rehabil Res* 1995;18:273-6.
7. Mitsias P, Ramadan NM. Headache in ischemic cerebrovascular disease. Part I: Clinical features. *Cephalalgia* 1992;12:269-74.
8. Vestergaard K, Andersen G, Nielsen MI, Jensen TS. Headache in stroke. *Stroke* 1993;24:1621-4.
9. Goddard MJ, Dean BZ, King JC. Pain rehabilitation. 1. Basic science, acute pain, and neuropathic pain. *Arch Phys Med Rehabil* 1994;75(5 Spect No):4-8.
10. Boivie J. Central poststroke pain. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of Pain*. 4th. ed. London: Churchill Livingstone; 1999. p. 901-4.
11. Schott G.D. From thalamic syndrome to central poststroke pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:560-4.
12. Bowsher D, Leijon G, Thuomas KA. Central poststroke pain: correlation of MRI with clinical pain characteristics and sensory abnormalities. *Neurology* 1998;51:1352-8.
13. Jensen TS, Lenz FA. Central post-stroke pain: a challenge for the scientist and the clinician. *Pain* 1995;61:161-4.
14. Chemin J, Monteil A, Perez-Reyes E, Bourinet E, Nargeot J, Lory P. Specific contribution of human T-type calcium channel isoforms (alpha(1G), alpha(1H) and alpha(1I)) to neuronal excitability. *J Physiol* 2002;540:3-14.
15. Takahashi Y, Hashimoto K, Tsuji S. Successful use of zonisamide for central poststroke pain. *J Pain* 2004;5(3):192-4.
16. Hansson P. Post-stroke pain case study: clinical characteristics, therapeutic options and long-term follow-up. *Eur J Neurol* 2004;11(Suppl 1):S22-30.

17. Bowsher D. Central post-stroke (thalamic syndrome) and other central pains. *Am J Hosp Palliat Care* 1999;16:593-7.
18. 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.
19. Andersen G, Vestergaard K, Ingeman-Nielsen M, Jensen TS. Incidence of central post-stroke pain. *Pain* 1995;61:187-93.
20. Gonzales GR. Central pain: Diagnosis and treatment strategies. *Neurology* 1995;45(Suppl 9):S11-36.
21. 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.
22. Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, Kristensen BT, Jensen TS. Lamotrigine for central poststroke pain: a randomized controlled trial. *Neurology* 2001;56:184-190.
23. 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.
24. Leijon G, Boivie J. Central post-stroke pain: A controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 1989;36:27-36.
25. Watson CP, Chipman M, Reed K, Evans RJ, Birkett N. Amitriptyline versus maprotilin in postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, crossover trial. *Pain* 1992;48:29-36.
26. Leijon G, Boivie J. Central post-stroke pain-a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 1989;36:27-36.
27. Shimodozono M, Kawahira K, Kamishita T, Ogata A, Tohgo S, Tanaka N. Reduction of central poststroke pain with the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine. *Int J Neurosci* 2002;112(10):1173-81.
28. Dam M, Tonin P, De Boni A, Pizzolato G, Casson S, Ermani M, et al. Effects of fluoxetine and maprotiline on functional recovery in poststroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy. *Stroke* 1996;27:1211-4.
29. Faught E, Ayala R, Montouris GG, Leppik IE: Zonisamide 922 Trial Group. Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2001;57:1774-9.
30. Chen B, Stitik TP, Foye PM, Nadler SF, DeLisa JA. Central post-stroke pain syndrome: Yet another use for gabapentin? *Am J Phys Med Rehabil* 2002;81:718-20.
31. Attal N, Gaude V, Brasseur L, Dupuy M, Guirimand F, Parker F, et al. Intravenous lidocaine in central pain: a double-blind, placebo-controlled, psychophysical study. *Neurology* 2000;54:564-74.
32. Awerbuch GI, Sandyk R. Mexiletine for thalamic pain syndrome. *Int J Neurosci* 1990;55:129-33.
33. Attal N, Guirimand F, Brasseur L, Gaude V, Chauvin M, Bouhassira D. Effects of IV morphine in central pain: a randomized placebo-controlled study. *Neurology* 2002;58:554-63.
34. Bowsher D. The management of central post-stroke pain. *Postgrad Med* 1995;71:598-604.
35. Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, Reisner L, Taylor K, Mohr D. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003;348:1223-32.
36. Vick PG, Lamer TJ. Treatment of central post-stroke pain with oral ketamine. *Pain* 2001;92:311-3.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Ahmad M, Goucke CR. Management strategies for the treatment of neuropathic pain in the elderly. *Drugs Aging* 2002;19:929-45.
41. Hansson P, Lundeberg T. Transcutaneous electrical nerve stimulation, vibration and acupuncture as pain-relieving measures. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of pain*. 4th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999. p. 1341-51.
42. Leijon G, Boivie J. Central post-stroke pain-the effect of high and low frequency TENS. *Pain* 1989;38:187-91.