

# Multipl Skleroz Hastalarında Ağrı ve İlişkili Klinik Özellikler

## Pain in Patients with Multiple Sclerosis and Associated Clinical Characteristics

© Eylem Sayılğan<sup>1</sup>, © Fatma Avşar Ertürk<sup>2</sup>, © Bülent Güven<sup>2</sup>, © Hayat Güven<sup>2</sup>

<sup>1</sup>KKTC Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Multipl skleroz (MS) ağrılı bir hastalık olarak kabul edilmemekle birlikte, MS hastalarında ağrılı semptomlarla sık olarak karşılaşılır. Bu çalışmada MS hastalarında çeşitli tipteki ağrıların ve bu ağrılarla ilişkili klinik özelliklerin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Tekrarlayan-düzeltilen MS (RRMS) tanısıyla izlenmekte olan 70 ardışık hasta çalışmaya alındı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, genişletilmiş özürüllük durum ölçeği (EDSS) puanları, beyin ve spinal kort demyelinizan plakları kaydedildi. Çalışmaya alınan hastalarda migren, gerilim tipi baş ağrısı (GTBA), tedaviyle ilişkili baş ağrısı, Lhermitte bulgusu, nöropatik ekstremitte ağrısı, ağrılı tonik spazmlar, bel ağrısı ve mekanik nedenli ekstremitte ağrıları araştırıldı. Ayrıca hastalar yorgunluk, depresyon ve anksiyete semptomları açısından değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 70 hastanın (54 kadın, 16 erkek; yaş ortalaması 36,2±7,9) 64'ünün (%91,4) bir veya daha fazla ağrılı duruma sahip oldukları saptandı. Bel ağrısı en sık görülen ağrılı semptom olarak bulundu (%48,6). Bunu sırasıyla migren (%38,6), tedavi ile ilişkili baş ağrısı (%31,1) izliyordu. Migreni olan MS hastalarında, migreni olmayanlara göre yorgunluk, depresyon ve anksiyete semptomlarının daha sık olduğu saptandı (sırasıyla, p=0,027, p=0,01 ve p=0,016). Nöropatik ekstremitte ağrısı olanlarda MS hastalık süresi daha uzun idi (p=0,018). Nöropatik ekstremitte ağrısı, Lhermitte bulgusu ve bel ağrısı olan hastaların daha yüksek EDSS puanlarına sahip oldukları bulundu (sırasıyla, p<0,001, p=0,007 ve p=0,035). Nöropatik ekstremitte ağrısı olan hastalarda depresyon semptomları daha sık (p=0,005) iken; bel ağrısı olan hastalarda anksiyete semptomlarının daha sık olduğu saptandı (p=0,03). GTBA olan hastalarda internal kapsül demyelinizan lezyonları (p=0,05); nöropatik ekstremitte ağrısı olanlarda internal kapsül ve servikal spinal kort lezyonları (sırasıyla, p=0,033 ve p=0,019); Lhermitte bulgusu olanlarda ise pons ve servikal spinal kort lezyonları daha sık (sırasıyla, p=0,031 ve p<0,001) idi.

**Sonuç:** Çalışmamızın sonuçları ağrının, MS hastalarında oldukça sık görülen bir semptom olduğunu göstermiş; MS hastalarının nörojenik ya da nosiseptif mekanizmaların rol oynadığı geniş bir ağrı çeşitliliğine sahip olabileceğine işaret etmiştir. MS hastalarının ağrı açısından sorgulanması ve ağrıya yönelik tedavilerin uygulanması, hastaların yaşam kaliteleri üzerinde sağlayacağı olumlu katkı nedeniyle önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Multipl Skleroz, Ağrı, Baş ağrısı, Migren, Nöropatik ağrı

### Abstract

**Objectives:** Even though multiple sclerosis (MS) is not considered to be a painful disease, painful symptoms are frequently encountered in patients with MS. The objective of this study was to investigate various types of pain and clinical features associated with these pains in patients with MS.

**Materials and Methods:** Seventy consecutive patients followed up with relapsing remitting MS were included in the study. Besides demographic and clinical characteristics of patients, expanded disability status scale (EDSS) scores, cranial and spinal demyelinating lesions were recorded. Patients were investigated for migraine, tension-type headache (TTH), treatment-related headache, Lhermitte sign, neuropathic limb pain, painful tonic spasms, low back pain, and mechanical limb pain, and also evaluated for associated fatigue, depression and anxiety symptoms.

**Results:** Of the 70 patients (54 females, 16 males, mean age 36.2±7.9) 64 had one or more painful disorders (91.4%). Low back pain was the most common painful symptom (48.6%) followed by migraine (38.6%) and treatment-related headache (31.1%). Fatigue, depression and anxiety were found to be more frequently in patients with migraine than in those without migraine (p=0.027, p=0.01 and p=0.016, respectively). The duration of MS was longer in patients with neuropathic pain (p=0.018). Patients with neuropathic limb pain, Lhermitte sign, and low back pain had higher EDSS scores (p<0.001, p=0.007 and p=0.035, respectively). It was found that depression was more frequent in patients with neuropathic limb pain (p=0.005) and anxiety was more frequent in patients with low back pain (p=0.03). Demyelinating lesions were found to be more frequent in internal

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uzm. Dr. Bülent Güven,  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye  
Tel.: +90 532 385 87 36 E-posta: bulentcanguven@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0002-4816-9257  
Geliş/Received: 20.02.2020 Kabul/Accepted: 14.04.2020

©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.  
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



capsule in patients with TTH ( $p=0.05$ ); in internal capsule and cervical spinal cord in patients with neuropathic limb pain ( $p=0.033$  and  $p=0.019$ , respectively); and in pons and cervical spinal cord in patients with Lhermitte sign ( $p=0.031$  and  $p<0.001$ , respectively).

**Conclusion:** The results of our study have shown that pain is a very common symptom in patients with MS and have pointed out that patients with MS may have a wide variety of pain in which neurogenic or nociceptive mechanisms play a role. Identification of pain will be helpful to initiate appropriate treatment and to improve the quality of life in patients with MS.

**Key Words:** Multiple Sclerosis, Pain, Headache, Migraine, Neuropathic Pain

## Giriş

Multipl skleroz (MS) ağrılı bir hastalık olarak kabul edilmese de MS hastalarında ağrılı semptomlarla sık olarak karşılaşılır. MS'de ağrı prevalansı %29-86 arasında değişmektedir (1-8). Ağrı hastalığın her evresinde görülebilir, ancak hastalık ilerledikçe sıklığı artar. Yeni tanı konulan hastaların %11-23'ünde ağrı bulunurken, hastaların %1-20'sinde ilk semptom olarak ortaya çıkar (2-4,6-9). Hastaların %60-69'unda kronik ağrı gelişebilir (6,10,11).

MS'de ağrı sıklıkla santral nöropatik tiptedir, periferik veya nosiseptif ağrılar daha az sıklıkta görülür (2-5,7,11,12). Santral nöropatik ağrı sıklıkla spino-talamo-kortikal yolağın demyelinizan lezyonlarına ya da aksonal hasarına bağlı olarak gelişir (7,12). Periaquaduktal gri madde (PAG), spinotalamik traktus gibi belirli yerleşimlerdeki demyelinizan lezyonlar ağrı ile ilişkilendirilmiştir (13-16).

Çalışmaların sonuçları çelişkiler içerse de sıklıkla ileri yaş, kadın cinsiyet, uzun hastalık süresi, özürüllüğün fazla olması, progresif hastalık formları, depresyon, anksiyete ve bilişsel etkilenmenin hastalığa eşlik etmesi, spinal kord tutulumu MS hastalarında ağrı gelişimi için risk faktörleri olarak bulunmuştur (1,2,4,5,10,16-18).

Bu çalışmada MS hastalarında görülmesi olası, çeşitli tipteki ağrıların ve bu ağrılarla ilişkili klinik ve görüntüleme özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Tekrarlayan-düzelen MS (RRMS) tanısıyla izlenmekte olan 70 ardı sıra hasta çalışmaya alındı. On sekiz yaşından küçük ve 60 yaşından büyük, MS tanısı kesin olmayan, hastalık süresi 1 yıldan kısa olan, baş ağrısı ve nöropatik ağrıya neden olabilecek başka bir nörolojik veya sistemik hastalığı bulunan hastalar çalışmadan dışlandı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, genişletilmiş özürüllük durum ölçeği (EDSS) puanları, beyin-omurilik sıvısı, oligoklonal bant pozitifliği, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) beyin ve spinal kord demyelinizan plaklarının yerleşimleri kaydedildi.

Çalışmaya alınan hastalarda migren, gerilim tipi baş ağrısı (GTBA), tedaviyle ilişkili baş ağrısı, Lhermitte bulgusu, nöropatik ekstremitte ağrısı, ağrılı tonik spazmlar, bel ağrısı ve mekanik

nedenli ekstremitte ağrıları araştırıldı. Ayrıca hastalar yorgunluk, depresyon ve anksiyete semptomları açısından değerlendirildi.

Migren ve GTBA tanısı ICHD III-beta kriterlerine göre konuldu. Migren ile ilişkili özellikler kaydedildi. Nöropatik ekstremitte ağrısı 4 soru nöropatik ağrı anketi (Douleur Neuropathique 4 questionnaire-DN4) ve LANNS ağrı ölçeği (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs pain scale), bel ağrısı Oswestry sorgulama formu ile değerlendirildi. Depresyon ve anksiyete semptomlarının değerlendirilmesinde Beck depresyon ve Beck anksiyete ölçekleri kullanıldı. Yorgunluk tanısının konulmasında Yorgunluk Şiddeti ölçeği kullanıldı.

Çalışma Helsinki Bildirisine uygun olarak ve hastanemiz; Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alınarak yürütüldü (karar no: 08/19). Çalışmaya katılan tüm hastalardan yazılı onam formu alındı.

## İstatistiksel Analiz

Analizlerde SPSS 23.0 programı kullanıldı (Statistical Package for the Social Sciences, version 23.0 for Windows, SPSS Inc., Chicago, IL). Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama  $\pm$  Standart sapma ya da ortanca (minimum-maksimum) şeklinde ve kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde belirtildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Student t testi; normal dağılım göstermeyenlerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler Pearson ki-kare testi ile değerlendirildi. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya alınan 70 hastanın (54 kadın, 16 erkek; yaş ortalaması  $36,2\pm 7,9$ ), 64'ünün (%91,4); bir veya daha fazla ağrılı duruma sahip oldukları saptandı. Bel ağrısı MS hastalarında en sık görülen ağrılı semptom olarak bulundu (%48,6). Bunu sırasıyla migren (%38,6), tedavi ile ilişkili baş ağrısı (%31,1), nöropatik ekstremitte ağrısı (%24,3), Lhermitte bulgusu (%24,3), mekanik kaynaklı ekstremitte ağrısı (%22,9), gerilim tipi baş ağrısı (%20) ve ağrılı tonik spazmlar (%11,4) izliyordu (Tablo 1).

Migreni olan 27 MS hastasının 24'ü kadın (%88,9), üçü erkek (%11,1), yaş ortalaması  $37,3\pm 6,1$  idi. Migren hastalık süresi 5

**Tablo 1: Multipl skleroz hastalarında görülen ağrı tipleri**

Ağrı tipi	Hasta sayısı (%)
Bel ağrısı	34 (48,6)
Migren	27 (38,6)
Tedavi ile ilişkili baş ağrısı	14 (31,1)
Nöropatik ekstremitte ağrısı	17 (24,3)
Lhermitte bulgusu	17 (24,3)
Mekanik kaynaklı ekstremitte ağrısı	16 (22,9)
Gerilim tipi baş ağrısı	14 (20)
Ağrılı tonik spazmlar	8 (11,4)

Tedavi ile ilişkili baş ağrısı, interferon beta-1a, interferon beta-1b, glatimer asetat ve fingolimod kullanan toplam 45 hastada değerlendirilmiştir

(1-22) yıl, migren başlangıç yaşı  $27,7 \pm 7,8$  olarak bulundu. On hastada (%37) migren auralı tipteydi. Migren ile MS hastalık özellikleri arasında ilişki saptanmazken; yorgunluk, depresyon ve anksiyete semptomlarının migreni olan MS hastalarında, migreni olmayanlara göre daha sık olduğu saptandı (sırasıyla  $p=0,027$ ,  $p=0,010$  ve  $p=0,016$ ) (Tablo 2).

Tedavi alan 45 MS hastasının 14'ünde (%31,1), interferon beta-1a veya -1b tedavisi alan 39 hastanın 14'ünde (%35,9) tedavi ile ilişkili baş ağrısı saptandı. Tedavi ile ilişkili baş ağrısı olan hastaların tümü interferon beta-1a veya -1b kullanıyordu.

GTBA, nöropatik ekstremitte ağrısı, Lhermitte bulgusu ve bel ağrısı olan MS hastalarının klinik ve görüntüleme özellikleri Tablo 3, 4, 5 ve 6'da gösterilmiştir.

Nöropatik ekstremitte ağrısı olanlarda MS hastalık süresi daha uzun idi ( $p=0,018$ ). Nöropatik ekstremitte ağrısı, Lhermitte bulgusu ve bel ağrısı olan hastaların daha yüksek EDSS puanlarına sahip oldukları bulundu ( $p<0,001$ ,  $p=0,007$  ve  $p=0,035$ , sırasıyla) (Tablo 4 ve 5).

Nöropatik ekstremitte ağrısı olan hastalarda depresyon semptomları daha sık ( $p=0,005$ ) iken; bel ağrısı olan hastalarda anksiyete semptomlarının daha sık olduğu saptandı ( $p=0,030$ ) (Tablo 4).

GTBA olan hastalarda internal kapsül demyelinizan lezyonları ( $p=0,05$ ); nöropatik ekstremitte ağrısı olanlarda internal kapsül ve servikal spinal kord lezyonları ( $p=0,033$  ve  $p=0,019$ , sırasıyla); Lhermitte bulgusu olanlarda ise pons ve servikal spinal kord lezyonları daha sık ( $p=0,031$  ve  $p<0,001$ , sırasıyla) idi (Tablo 3, 4, 5).

## Tartışma

Çalışmamızda en sık bel ağrısı (%48,6), ikinci sıklıkta ise migren (%38,6) olmak üzere; hastaların %91'inde bir veya daha fazla ağrılı durumun bulunduğu saptandı. MS hastalarında bildirilen ağrı sıklığı %29-86 arasında değişmektedir (2-5). Sonuçların geniş bir aralığı kapsamaması; çalışmalarda farklı ağrı

**Tablo 2: Migreni olan multipl skleroz hastalarının klinik ve görüntüleme özellikleri**

	Migreni olan MS hastaları (n=27)	Migreni olmayan MS hastaları (n=43)	p
Yaş (yıl)	$37,3 \pm 6,1$	$35,4 \pm 8,9$	0,336
Cinsiyet			
Kadın/erkek	24 (88,9)/3 (11,1)	30 (69,8)/13 (30,2)	0,064
MS hastalık süresi (yıl)	5 (1-22)	5 (1-24)	0,932
MS başlangıç yaşı (yıl)	$31 \pm 6,2$	$29,8 \pm 8,8$	0,514
Yıllık atak oranı (n/yıl)	1 (0-3)	1 (0-4)	0,813
EDSS puanı	1 (0-3)	1 (0-4)	0,457
BOS OKB*	16 (80)	30 (90,9)	0,405
MS aile öyküsü	2 (7,4)	5 (11,6)	0,699
Migren hastalık süresi (yıl)	6 (1-30)	-	-
Migren başlangıç yaşı (yıl)	$27,7 \pm 7,8$	-	-
Auralı/aurasız migren	10 (37)/17 (63)	-	-
Ağrı sıklığı (n/ay)	3 (1-15)	-	-
Beck depresyon ölçeği puanı (0-63)	12 (0-32)	7 (0-43)	0,007
Depresyon semptomları	18 (66,7)	15 (34,9)	0,010
Beck anksiyete ölçeği puanı (0-63)	15 (0-37)	7 (0-53)	0,017
Anksiyete semptomları	21 (77,8)	21 (48,8)	0,016
Yorgunluk	24 (88,9)	28 (65,1)	0,027
MRG lezyon yerleşimleri <sup>†</sup>			
Periventriküler beyaz madde	27 (100)	42 (97,7)	1,000
Subkortikal beyaz madde	17 (63)	31 (72,1)	0,423
İnternal kapsül	3 (11,1)	6 (14)	0,729
Lentiform nükleus	1 (3,7)	6 (14)	0,164
Talamus	5 (18,5)	8 (18,6)	0,993
Mezensefalon	4 (14,8)	2 (4,7)	0,139
Pons	3 (11,1)	11 (25,6)	0,141
Bulbus	3 (11,1)	2 (4,7)	0,307
Serebellum	4 (14,8)	7 (16,3)	0,870
Servikal spinal kord	14 (51,9)	30 (69,8)	0,131
Torakal spinal kord	6 (22,2)	9 (20,9)	0,898

MS: Multipl skleroz, EDSS: Genişletilmiş Özürlülük Durum ölçeği, BOS: Beyin omurilik sıvısı, OKB: Oligoklonal bant, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, SS: Standart sapma, n: Sayı, <sup>†</sup>Belirtilen yerleşimlerde demyelinizan lezyonu olan hasta sayıları Veriler ortalama  $\pm$  SS, ortanca (minimum-maksimum) veya n (%) olarak verilmiştir. \*BOS OKB incelemesi 53 hastada yapılmıştır

**Tablo 3: Gerilim tipi baş ağrısı olan multipl skleroz hastalarının klinik ve görüntüleme özellikleri**

	GTBA olan MS hastaları (n=14)	GTBA olmayan MS hastaları (n=56)	p
Yaş (yıl)	37,8±9,3	35,8±7,6	0,400
Cinsiyet			
Kadın/erkek	12 (85,7)/2 (14,3)	42 (75)/14 (25)	0,497
MS hastalık süresi (yıl)	6 (1-21)	5 (1-24)	0,376
Hastalık başlangıç yaşı (yıl)	30,4±10	30,2±7,3	0,958
Yıllık atak oranı (n/yıl)	1 (0-3)	1 (0-4)	0,626
EDSS puanı	1 (0-4)	1 (0-4)	0,177
BOS OKB*	10 (90,9)	36 (85,7)	1,000
MS aile öyküsü	2 (14,3)	5 (8,9)	0,621
Beck depresyon ölçeği puanı (0-63)	9 (0-53)	9 (0-43)	0,467
Depresyon semptomları	6 (42,9)	27 (48,2)	0,772
Beck anksiyete ölçeği puanı (0-63)	8,5 (1-48)	7,5 (0-29)	0,941
Anksiyete semptomları	6 (42,9)	22 (39,3)	1,000
Yorgunluk	8 (57,1)	44 (78,6)	0,168
MRG lezyon yerleşimleri†			
Periventriküler beyaz madde	14 (100)	55 (98,2)	1,000
Subkortikal beyaz madde	11 (78,6)	37 (66,1)	0,368
İnternal kapsül	4 (28,6)	5 (8,9)	0,050
Lentiform nukleus	2 (14,3)	5 (8,9)	0,550
Talamus	5 (35,7)	8 (14,3)	0,065
Mezensefalon	1 (7,1)	5 (8,9)	0,831
Pons	4 (28,6)	10 (17,9)	0,370
Bulbus	0 (0)	5 (8,9)	0,246
Serebellum	2 (14,3)	9 (16,1)	0,870
Servikal spinal kord	9 (64,3)	35 (62,5)	0,902
Torakal spinal kord	3 (21,4)	12 (21,4)	1,000

GTBA: Gerilim tipi baş ağrısı, MS: Multipl skleroz, EDSS: Genişletilmiş Özürüllük Durum ölçeği, BOS: Beyin omurilik sıvısı, OKB: Oligoklonal bant, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, SS: Standart sapma, †Belirtilen yerleşimlerde demyelinizan lezyonu olan hasta sayıları

\*BOS OKB incelemesi 53 hastada yapılmıştır,

Veriler ortalama ± SS, ortanca (minimum-maksimum) veya n (%) olarak verilmiştir  
Önemli p değerleri kalın olarak yazılmıştır

tiplerinin araştırılmış olmasından, ağrının farklı yöntemlerle değerlendirilmesinden, hastaların farklı progresyon ve özürüllük evrelerinde olmasından kaynaklanabilir. Çalışmamızda hastalar RR tipte hastalığa ve çok da ağır olmayan özürüllüğe sahip olmalarına karşın ağrı sıklığı yüksek bulunmuştur, bu yükseklik çok sayıda farklı ağrı tipinin değerlendirilmiş olması ile ilişkili olabilir.

MS hastalarında baş ağrısının normal popülasyona göre daha sık olduğu ve hastaların %13-68'inde baş ağrısı

**Tablo 4: Nöropatik ekstremitte ağrısı olan multipl skleroz hastalarının klinik ve görüntüleme özellikleri**

	Nöropatik ekstremitte ağrısı olan MS hastaları (n=17)	Nöropatik ekstremitte ağrısı olmayan MS hastaları (n=53)	P
Yaş (yıl)	37,6±6	35,7±8,5	0,403
Cinsiyet			
Kadın/erkek	13 (76,5)/4 (23,5)	41 (77,4)/12 (22,6)	1,000
MS hastalık süresi (yıl)	6 (3-24)	4 (1-22)	0,018
Hastalık başlangıç yaşı (yıl)	28,8±7,7	30,7±7,9	0,391
Yıllık atak oranı (n/yıl)	0,6 (0,2-2,6)	0,8 (0,2-4)	0,397
EDSS puanı	2 (0-4)	1 (0-3)	<0,001
BOS OKB*	12 (85,7)	34 (87,2)	1,000
Beck depresyon ölçeği puanı (0-63)	20 (3-43)	8 (0-32)	0,001
Depresyon semptomları	13 (76,5)	20 (37,7)	0,005
Beck anksiyete ölçeği puanı (0-63)	17 (1-53)	8 (0-24)	0,006
Anksiyete semptomları	13 (76,5)	29 (54,7)	0,157
Yorgunluk	16 (94,1)	36 (67,9)	0,052
MRG lezyon yerleşimleri†			
Periventriküler beyaz madde	17 (100)	52 (98,1)	1,000
Subkortikal beyaz madde	10 (58,8)	38 (71,7)	0,374
İnternal kapsül	5 (29,4)	4 (7,5)	0,033
Lentiform nukleus	2 (11,8)	5 (9,4)	1,000
Talamus	6 (35,3)	7 (13,2)	0,069
Mezensefalon	2 (11,8)	4 (7,5)	0,628
Pons	3 (17,6)	11 (20,8)	1,000
Bulbus	0	5 (9,4)	0,325
Serebellum	4 (23,5)	7 (13,2)	0,443
Servikal spinal kord	15 (88,2)	29 (54,7)	0,019
Torakal spinal kord	6 (35,3)	9 (17)	0,171

MS: Multipl Skleroz, EDSS: Genişletilmiş Özürüllük Durum ölçeği, BOS: Beyin omurilik sıvısı, OKB: Oligoklonal bant, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, SS: Standart sapma, †Belirtilen yerleşimlerde demyelinizan lezyonu olan hasta sayıları

\*BOS OKB incelemesi 53 hastada yapılmıştır.

Önemli p değerleri kalın olarak yazılmıştır

Veriler ortalama ± SS, ortanca (minimum-maksimum) veya n (%) olarak verilmiştir

bulunduğu bildirilmiştir (2,19-22). MS hastalarında baş ağrısının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %20'sinde GTBA, %9'unda migren, %29'unda migren benzeri baş ağrısı saptanmış; MS'in seyri ile baş ağrısının tipi ilişkili bulunmuştur. Baş ağrısı olan hastaların daha genç, kadın oranının daha fazla, hastalık sürelerinin daha kısa, EDSS puanlarının daha düşük, depresyon ve bilişsel yorgunluk yakınmalarının daha sık olduğu bildirilmiştir (21).

**Tablo 5: Lhermitte bulgusu olan multipl skleroz hastalarının klinik ve görüntüleme özellikleri**

	Lhermitte bulgusu olan MS hastaları (n=17)	Lhermitte bulgusu olmayan MS hastaları (n=53)	p
Yaş (yıl)	34,2±8,3	36,8±7,8	0,252
<b>Cinsiyet</b>			
Kadın/erkek	12 (70,6)/5 (29,4)	42 (79,2)/11 (20,8)	0,513
MS hastalık süresi (yıl)	5 (1-24)	5 (1-22)	0,635
Hastalık başlangıç yaşı (yıl)	27,1±9,4	31,3±7,1	0,053
Yıllık atak oranı (n/yıl)	1 (0,2-3)	0,7 (0,2-4)	0,286
EDSS puanı	2 (0-4)	1 (0-4)	<b>0,007</b>
BOS OKB*	13 (92,9)	33 (84,6)	0,660
Yorgunluk	15 (88,2)	37 (69,8)	0,203
<b>MRG lezyon yerleşimleri<sup>†</sup></b>			
Periventriküler beyaz madde	17 (100)	52 (98,1)	1,000
Subkortikal beyaz madde	12 (70,6)	36 (67,9)	1,000
İnternal kapsül	2 (11,8)	7 (13,2)	1,000
Lentiform nukleus	2 (11,8)	5 (9,4)	1,000
Talamus	5 (29,4)	8 (15,1)	0,280
Mezensefalon	0	6 (11,3)	0,324
Pons	7 (41,2)	7 (13,2)	<b>0,031</b>
Bulbus	1 (5,9)	4 (7,5)	1,000
Serebellum	4 (23,5)	7 (13,2)	0,443
Servikal spinal kord	17 (100)	27 (50,9)	<b>&lt;0,001</b>
Torakal spinal kord	4 (23,5)	11 (20,8)	1,000

MS: Multipl Skleroz, EDSS: Genişletilmiş Özürlülük Durum ölçeği, BOS: Beyin omurilik sıvısı, OKB: Oligoklonal bant, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, \*Belirtilen yerleşimlerde demyelinizan lezyonu olan hasta sayıları

<sup>†</sup>BOS OKB incelemesi 53 hastada yapılmıştır.

Veriler ortalama ± SS, ortanca (minimum-maksimum) veya n (%) olarak verilmiştir. Önemli p değerleri kalın olarak gösterilmiştir

## Migren

Çalışmamızda MS hastalarının %38,5'inde migren tipinde baş ağrısı saptandı. MS hastalarında migren prevalansı %20-82 olarak bildirilmiş ve sıklıkla toplumdaki migren prevalansına göre yüksek bulunmuştur (20,22-25). Çalışmamızda, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da migreni olan MS hastalarında kadın oranı daha fazla idi. MS hastalarında migrenin kadınlarda erkeklere göre daha sık olduğu bildirilmiştir (20,26). Bu sonucun hem MS'in hem de migrenin kadınlarda daha sık görülen hastalıklar olmasından, ya da cinsiyetle ilişkili farklı patogenetik mekanizmaların etkisinden kaynaklanabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda migren başlangıcının MS başlangıcından daha önce olduğu saptandı. Migreni olan MS hastalarının %77,6'sında baş ağrılarının MS öncesinde başladığı bildirilmiştir (17). Klinik

**Tablo 6: Bel ağrısı olan multipl skleroz hastalarının klinik özellikleri**

	Bel ağrısı olan MS hastaları (n=34)	Bel ağrısı olmayan MS hastaları (n=36)	p
Yaş (yıl)	38±6,2	34,4±9	0,055
<b>Cinsiyet</b>			
Kadın/erkek	29 (85,3)/5 (14,7)	25 (69,4)/11 (30,6)	0,157
MS hastalık süresi (yıl)	5,5 (1-22)	5 (1-24)	0,270
Hastalık başlangıç yaşı (yıl)	31±7,5	29,5 ±8,2	0,428
Yıllık atak oranı (n/yıl)	0,7 (0,2-3)	1 (0,2-4)	0,301
EDSS puanı	1 (0-4)	0,75 (0-3)	<b>0,035</b>
BOS OKB*	23 (85,2)	23 (88,5)	1,000
Beck depresyon ölçeği puanı (0-63)	10,5 (0-43)	7,5 (0-31)	<b>0,046</b>
Depresyon semptomları	19 (55,9)	14 (38,9)	0,231
Beck anksiyete ölçeği puanı (0-63)	14 (0-53)	7 (0-37)	<b>0,024</b>
Anksiyete semptomları	25 (73,2)	17 (47,2)	<b>0,030</b>
Yorgunluk	28 (82,4)	24 (66,7)	0,133

MS: Multipl Skleroz, EDSS: Expanded disability status scale, BOS: Beyin omurilik sıvısı, OKB: Oligoklonal bant, SS: Standart sapma, n: Sayı

Veriler ortalama ± SS, ortanca (minimum-maksimum) veya n (%) olarak verilmiştir.

\*BOS OKB incelemesi 53 hastada yapılmıştır.

Önemli p değerleri kalın olarak yazılmıştır

izole sendromlu hastaların %78'inde baş ağrısının bulunduğu saptanmış ve baş ağrısının MS'in önemli bir erken semptomu olabileceği ileri sürülmüştür (21).

Çalışmamızda migren hastaların %37'sinde auralı, %63'ünde ise aurasızdı ve MS-migren birlikteliğinin araştırıldığı diğer çalışmalara göre auralı migrenin daha sık olduğu görüldü. MS'li hastaların %9,2'sinde migrenin auralı, %90,8'inde ise aurasız tipte olduğu bildirilmiştir (17). Bir meta-analizde MS'li hastalarda aurasız migrenin daha fazla olduğu saptanmıştır (27).

Çalışmamızda migreni olan hastalarda olmayanlara göre yorgunluk semptomunun yanı sıra depresyon ve anksiyete semptomlarının da daha sık görüldüğü saptandı. Yorgunluk ve bu semptomla olası ilişkiye sahip depresyon, anksiyete gibi faktörlerin aynı zamanda migren ağrılarının ortaya çıkmasında da etkili olabileceği düşünülebilir. MS'li hastalarda migren ataklarının uzunluğu ve sıklığı, depresyon ve anksiyete ile ilişkili bulunmuştur (28).

Çalışmamızda diğer MS hastalık özellikleri açısından migreni olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. RRMS hastalarında migrenin daha sık olduğu bildirilmiştir (8,19,25,26). Uzun hastalık süresi ve özürlülüğün fazla olması, MS'in erken yaşta başlaması ve yüksek atak sıklığı

migren ile ilişkili bulunmuştur (8,20,22). Öte yandan, migreni olan ve olmayan MS hastalarında MS başlangıç yaşı, hastalık süresi ve özürüllük açısından fark bulunmadığı da bildirilmiştir ((19,23,29).

MS ve migren ortak bazı predispozan faktörleri paylaşan komorbid durumlar olabileceği gibi; migren MS lezyonlarına bağlı olarak da gelişebilir (13). Her iki hastalığın da patogenezinde enflamatuvar olayların önemli bir rol oynuyor olmasının birlikteliklerinden sorumlu olabileceği, özellikle MS'in başlangıç döneminde enflamatuvar demyelinizan lezyonlar ve meningeal enflamasyonun baş ağrısı gelişmesini uyarabileceği ileri sürülmüştür (30-32). Migren ataklarının MS semptomlarının eksaserebasyonları sırasında ve hatta relaps başlangıcının öncüsü olarak ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (2). Beyin sapını veya servikal kord C2 dorsal hornunu etkileyen lezyonların migren benzeri baş ağrılarını neden olabileceği ileri sürülmüştür (14). Özellikle migren patofizyolojisinde yer alan ve ağrının modülasyonunda rol oynayan mezensefalon/PAG yerleşimli plakları olan MS hastalarında migren özelliğinde baş ağrısı gelişme olasılığı yüksek olarak bulunmuştur (15,16,33). Bir çalışmada ise migrenli ve migrensiz MS hastaları arasında T2 lezyonları ve kontrastlanan lezyonlar açısından fark bulunmadığı bildirilmiştir (19). Çalışmamızda migreni olan ve olmayan hastalarda MRG lezyonlarının yerleşimi açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı.

### Gerilim Tipi Baş Ağrısı

Çalışmamızda hastaların %20'sinde GTBA saptandı. MS hastalarının %12-55'inde GTBA bulunduğu, GTBA'nın progressif MS'de daha sık olduğu bildirilmiştir (8,21-23). Bazı çalışmalarda ise MS ve kontrol grubunda GTBA prevalansı benzer bulunmuştur (25,26).

Çalışmamızda GTBA olan ve olmayan hastalar arasında MS klinik özellikleri açısından farklılık saptanmadı. MS hastalarında GTBA'nın olasılıkla eşlik eden duygu durumu bozukluklarına bağlı olarak geliştiğinin düşünülmesine karşın (13), çalışmamızda depresyon ve anksiyete semptomları açısından iki grup arasında fark bulunmamış olması ilgi çekici bulundu.

### Tedavi ile ilişkili Baş Ağrısı

Çalışmamızda tedavi alan MS hastalarının %31,1'inde, interferon beta-1a ve -1b tedavisi alanların %35,9'unda tedavi ile ilişkili baş ağrısı saptandı. MS tedavisine ikincil olarak nosiseptif ağrılar gelişebilir (2). Beta interferonların baş ağrısına neden olabileceği, baş ağrısı sıklığı ve şiddetini artırabileceği belirtilmiştir (13,17,22,25,26,34-36). MS hastalarının %40 dan fazlasında beta interferon tedavisinden sonra de novo baş ağrısı geliştiği bildirilmiştir (23).

### Nöropatik Ağrı

Çalışmamızda hastaların %24,3'ünde nöropatik ekstremitte ağrısı saptandı. Çoğu çalışmada disestezi ekstremitte ağrıları

MS hastalarında en sık karşılaşılan ağrılı semptom olarak bulunmuştur (4,6,9). MS hastalarında nöropatik ağrı prevalansı %7-53 arasında değişmektedir (2-6,37,38).

Çalışmamızda nöropatik ekstremitte ağrısı olan hastalarda MS hastalık süresinin daha uzun, EDSS puanlarının daha yüksek bulunmuş olması; nöropatik ağrının gelişmesinde özürüllük artışının ve hastalığın progresyonunun rol oynayabileceğini düşündürdü. Nöropatik ekstremitte ağrısının sıklıkla progressif MS tiplerinde izlendiği, RRMS tipinde ise daha az sıklıkta görüldüğü, nöropatik ekstremitte ağrısı olan MS hastalarının bu tür ağrısı olmayanlara göre daha fazla özürüllüğe sahip oldukları bildirilmiştir (7,13,17,38). Çalışmamızda nöropatik ağrılı hastaların daha fazla depresyon semptomlarına sahip oldukları saptandı. Yine bu grupta yorgunluk semptomu daha sıklıkla, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmamızda nöropatik ekstremitte ağrısı olan hastalarda olmayanlara göre servikal spinal kord ve internal kapsül demyelinizan lezyonları daha fazla bulundu. Ayrıca talamik lezyonlar da istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da daha sıklıkla. Nöropatik ekstremitte ağrısının spino-talamo-kortikal yolaktaki lezyonlara ikincil olarak ortaya çıkan deafferentasyona bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir (13). MRG çalışmaları sıklıkla servikal ve torakal spinal kordda plakların varlığını göstermiştir (13).

### Lhermitte Bulgusu

Çalışmamızda hastaların %24,3'ünde Lhermitte bulgusu saptandı. Lhermitte bulgusunun MS hastalarının %9,7-26'sında görüldüğü, atak sırasında prevalansının %40'a kadar ulaştığı bildirilmiştir (2,9,12,37).

Çalışmamızda Lhermitte bulgusu olan hastaların daha fazla özürüllüğe sahip oldukları saptandı. Lhermitte bulgusunun spinal kord etkilenmesinin bir yansıması olduğu düşünüldüğünde, bu olası bir sonuç olarak değerlendirildi. Paroksizmal nöropatik bir ağrı olan Lhermitte bulgusuna, dorsal kolon primer afferentlerinin demyelinizasyona bağlı olarak üretilen yüksek frekanslı ektopik impulsların neden olduğu kabul edilir, Lhermitte bulgusu servikal kord C1-C2 düzeyi lezyonları ile ilişkili bulunmuştur (13). Çalışmamızda Lhermitte bulgusu olan hastalarda, servikal kord lezyonlarının yanı sıra pons demyelinizan lezyonları da daha sık bulundu.

### Bel Ağrısı

Çalışmamızda MS hastalarının %48,6'sında bel ağrısı bulunduğu ve bel ağrısının en sık görülen ağrılı semptom olduğu saptandı. MS, hastaları özellikle bel ağrısına karşı duyarlı hale getirir. MS hastalarında bel ağrısı prevalansı %10-34 olarak bulunmuş ve ileri yaşlarda sıklığının artış gösterdiği bildirilmiştir (2,4,6,9,10). Bu ağrıya MS'le ilişkili fizyopatolojik mekanizmaların katkısı açık olmamakla birlikte; bel ağrısının santral enflamatuvar

sürece bağlı olmayıp, genellikle kas-iskelet sistemiyle ilişkili problemlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (38).

Çalışmamızda bel ağrısı olan hastalar daha yüksek EDSS puanlarına sahip olmakla birlikte, hastaların çoğunda postür ve hareket bozukluklarına neden olacak kadar ileri derecede özürülülük bulunmuyordu. Bu nedenle bel ağrısının bu kadar yüksek sıklıkta bulunmuş olması ilginç bulundu. Çalışmamızda bel ağrısı olan hastaların yaş ortalaması, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksekti ve bel ağrısının gelişmesinde katkısının olabileceği düşünüldü. Ayrıca bel ağrısı olan hastalarda anksiyete semptomlarının daha sık olduğu saptandı.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda MS hastalarında görülmesi olası ağrılar geniş bir yelpazede değerlendirilmeye çalışılmıştır. Ancak daha fazla sayıda hastayı içeren çalışmalar, MS'de ağrı sıklığının belirlenmesinde daha güvenilir sonuçlar verecektir. Çalışmamızda çeşitli sorgulama formları ve ölçekler kullanılmakla birlikte, ağrının hastaların kendi ifadelerine dayanılarak değerlendirilmiş olması kaçınılmaz bir özneliliği beraberinde getirmiştir. Ayrıca, MRG'deki lezyon yerleşimi ile ağrı gelişimi ve patofizyolojisi arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması açısından uzun-sürelili, ağrı ve MRG izlemli çalışmalar aydınlatıcı olacaktır.

### Sonuç

Çalışmamızın sonuçları özellikle bel ağrısı ve migren olmak üzere ağrının, MS hastalarında oldukça sık görülen bir semptom olduğunu göstermiş; MS hastalarının nörojenik ya da nosiseptif mekanizmaların rol oynadığı geniş bir ağrı çeşitliliğine sahip olabileceğine işaret etmiştir. Nöropatik ağrı, Lhermitte bulgusu ve bel ağrısı artmış özürülülükte ile ilişkili bulunmuştur. MS hastalarının ağrı açısından sorgulanması ve ağrıya yönelik tedavilerin uygulanması, hastaların yaşam kaliteleri üzerinde sağlayacağı olumlu katkı nedeniyle önemlidir.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma için Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar no: 08/19).

**Hasta Onayı:** Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş yazılı onam formu alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: E.S., F.A.E., Konsept: H.G., Dizayn: H.G., Veri Toplama veya İşleme: E.S., F.A.E., Analiz veya Yorumlama: B.G., H.G., Literatür Arama: E.S., Yazan: E.S., B.G., H.G.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

### Kaynaklar

1. Stenager E, Knudsen L, Jensen K. Acute and chronic pain syndromes in multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. *Ital J Neurol Sci.* 1995;16:629-632.
2. O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, et al. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *Pain.* 2008;137:96-111.
3. Beiske AG, Pedersen ED, Czujko B, et al. Pain and sensory complaints in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2004;11:479-482.
4. Solaro C, Bricchetto G, Amato MP, et al. The prevalence of pain in multiple sclerosis: a multicenter cross-sectional study. *Neurology.* 2004;63:919-921.
5. Osterberg A, Boivie J, Thuomas KA. Central pain in multiple sclerosis--prevalence and clinical characteristics. *Eur J Pain.* 2005;9:531-542. [Epub 2004 Dec 22]
6. Fryze W, Zaborski J, Członkowska A. Pain in the course of multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol.* 2002;36:275-284.
7. Truini A, Galeotti F, La Cesa S, et al. Mechanisms of pain in multiple sclerosis: a combined clinical and neurophysiological study. *Pain.* 2012;153:2048-2054.
8. Moisset X, Ouchchane L, Guy N, et al. Migraine headaches and pain with neuropathic characteristics: comorbid conditions in patients with multiple sclerosis. *Pain.* 2013;154:2691-2699.
9. Hadjimichael O, Kerns RD, Rizzo MA, et al. Persistent pain and uncomfortable sensations in persons with multiple sclerosis. *Pain.* 2007;127:35-41.
10. Kalia LV, O'Connor PW. Severity of chronic pain and its relationship to quality of life in multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2005;11:322-327.
11. Khan F, Pallant J. Chronic pain in multiple sclerosis: prevalence, characteristics, and impact on quality of life in an Australian community cohort. *J Pain.* 2007;8:614-623.
12. Solaro C, Trabucco E, Messmer Uccelli M. Pain and multiple sclerosis: pathophysiology and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13:320.
13. Truini A, Barbanti P, Pozzilli C, et al. A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2013;260:351-367.
14. Haas DC, Kent PF, Friedman DI. Headache caused by a single lesion of multiple sclerosis in the periaqueductal gray area. *Headache.* 1993;33:452-454.
15. Gee JR, Chang J, Dublin AB, et al. The association of brainstem lesions with migraine-like headache: an imaging study of multiple sclerosis. *Headache.* 2005;45:670-677.
16. Mazhari A. Multiple Sclerosis-Related Pain Syndromes: An Imaging Update. *Curr Pain Headache Rep.* 2016;20:63.
17. Martinelli Boneschi F, Colombo B, Annovazzi P, et al. Lifetime and actual prevalence of pain and headache in multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2008;14:514-521.
18. Grau-López L, Sierra S, Martínez-Cáceres E, et al. Analysis of the pain in multiple sclerosis patients. *Neurologia.* 2011;26:208-213.
19. Kister I, Caminero AB, Monteith TS, et al. Migraine is comorbid with multiple sclerosis and associated with a more symptomatic MS course. *J Headache Pain.* 2010;11:417-425.
20. Sahai-Srivastava S, Wang SL, Ugurlu C, et al. Headaches in multiple sclerosis: Cross-sectional study of a multiethnic population. *Clin Neurol Neurosurg.* 2016;143:71-75.
21. Gebhardt M, Kropp P, Hoffmann F, et al. Headache in the course of multiple sclerosis: a prospective study. *J Neural Transm (Vienna).* 2019;126:131-139.
22. Beckmann Y, Türe S. Headache characteristics in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;27:112-116.

23. D'Amico D, La Mantia L, Rigamonti A, et al. Prevalence of primary headaches in people with multiple sclerosis. *Cephalalgia*. 2004;24:980-984.
24. Kister I, Caminero AB, Herbert J, et al. Tension-type headache and migraine in multiple sclerosis. *Curr Pain Headache Rep*. 2010;14:441-448.
25. Nicoletti A, Patti F, Lo Fermo S, et al. Headache and multiple sclerosis: a population-based case-control study in Catania, Sicily. *Cephalalgia*. 2008;28:1163-1169.
26. Putzki N, Pfriem A, Limmroth V, et al. Prevalence of migraine, tension-type headache and trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2009;16:262-267.
27. Pakpoor J, Handel AE, Giovannoni G, et al. Meta-analysis of the relationship between multiple sclerosis and migraine. *PLoS One*. 2012;7:e45295. [Epub 2012 Sep 14]. Erratum in: *PLoS One*. doi: 10.1371/annotation/274e5ef1-79aa-48f7-af62-0594d5c1354e.
28. Mitsikostas DD, Thomas AM. Comorbidity of headache and depressive disorders. *Cephalalgia*. 1999;19:211-217.
29. Marrie RA. Comorbidity in multiple sclerosis: implications for patient care. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:375-382.
30. Howell OW, Reeves CA, Nicholas R, et al. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. *Brain*. 2011;134:2755-2771.
31. Melo-Carrillo A, Strassman AM, Nir RR, et al. Fremezumab-A Humanized Monoclonal Anti-CGRP Antibody-Inhibits Thinly Myelinated (A $\delta$ ) But Not Unmyelinated (C) Meningeal Nociceptors. *J Neurosci*. 2017;37:10587-10596.
32. Levy D. Migraine pain, meningeal inflammation, and mast cells. *Curr Pain Headache Rep*. 2009;13:237-240.
33. Tortorella P, Rocca MA, Colombo B, et al. Assessment of MRI abnormalities of the brainstem from patients with migraine and multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2006;244:137-141.
34. La Mantia L, D'Amico D, Rigamonti A, et al. Interferon treatment may trigger primary headaches in multiple sclerosis patients. *Mult Scler J*. 2006;12:476-480.
35. Pöllmann W, Erasmus LP, Feneberg W, et al. Interferon beta but not glatiramer acetate therapy aggravates headaches in MS. *Neurology*. 2002;59:636-639.
36. Filippini G, Munari L, Incurvaia B, et al. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet*. 2003;361:545-552.
37. Foley PL, Vesterinen HM, Laird BJ, et al. Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2013;154:632-642.
38. Nurmikko TJ, Gupta S, Maclver K. Multiple sclerosis-related central pain disorders. *Curr Pain Headache Rep*. 2010;14:189-195.