

Multiple Sklerozda Nöropatik Ekstremitte Ağrısının Değerlendirilmesi

Evaluation of Neuropathic Extremity Pain in Patients with Multiple Sclerosis

Emre ATA¹, Tuğba ÖZSOY ÜNÜBOL¹, Serkan DEMİR²

¹Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Nöropatik ekstremitte ağrısı Multiple sklerozda (MS) en sık görülen semptomlardan biridir. Bu çalışmada MS alt tiplerinde görülen nöropatik ağrının sıklığı ve şiddetini değerlendirip karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Yöntem: MS tanısı ile başvuran hastalar ardışık olarak çalışmaya dâhil edilmiştir. Klinik ve demografik verileri kayıt edilmiştir. Ağrıyı değerlendirmek için Vizuel Analog Skala (VAS) kullanılmıştır. Nöropatik ağrının değerlendirilmesi için hastalara LANSS ağrı skalası ile 4 soru nöropatik ağrı anketi (DN4) uygulanmıştır. Genişletilmiş özürüllük durumu ölçeği ile dizabilite değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 103 hasta dahil edilmiş olup bunların %82, 5'inde relapsing-remitting (RR) tip MS mevcuttu. LANSS ve DN4'e göre

hastaların %47,6'sında nöropatik ağrı mevcuttu. Kadın hastaların ağrı skorları anlamlı derecede yüksekti. MS alt tipleri arasında nöropatik ağrı varlığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Sekonder progresif (SP) MS alt tipinde hastaların EDSS skroları anlamlı derecede yüksekti. EDSS skoru ile hastalık süresi arasında anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu.

Sonuç: MS alt tipi fark etmeksizin MS'de nöropatik ağrı sıklıkla görülmektedir. SP MS'li hastaların EDSS skorları ve hastalık süreleri daha yüksektir ve bu iki parametre birbiri ile korelidir. MS tanısı alan tüm hastalar nöropatik ağrı açısından değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz, nöropatik ağrı, dizabilite

ABSTRACT

Introduction: Neuropathic extremity pain is one of the most common symptoms of multiple sclerosis (MS). This study was aimed to evaluate and compare the frequency and severity of neuropathic extremity pain in subtypes of MS.

Methods: Patients with the diagnosis of MS were included in the study, consecutively. Patients' demographic and clinical data were recorded. Patients' pain severity was assessed with visual analog scale (VAS). For the evaluation of neuropathic pain Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs (LANSS) and douleur neuropathique 4 questions (DN4) were used. Disability was assessed with the Extended Disability Status Scale (EDSS).

Results: One hundred and three patients were included and 82.5% of

them had relapsing-remitting (RR) MS. According to LANSS and DN4, 47.6% of patients had neuropathic pain. Female patients had significantly higher pain scores. There was no significant difference between the subtypes of MS based on having neuropathic pain. Patients with seconder progressive (SP) MS had significantly higher EDSS. A significant positive correlation was detected between EDSS score and duration of disease.

Conclusion: Regardless of the MS subtype patients had neuropathic pain. Patients with SP had significantly higher disease duration and EDSS which were correlated with each other. All patients with the diagnosis of MS should be evaluated for neuropathic pain.

Keywords: Multiple sclerosis, neuropathic pain, disability

Cite this article as: Ata E, Özsoy-Ünüböl T, Demir S. Multiple Sklerozda Nöropatik Ekstremitte Ağrısının Değerlendirilmesi. Arch Neuropsychiatry 2021;58:213-216.

GİRİŞ

Multipl skleroz (MS) santral sinir sisteminin otoimmün inflamatuvar demiyelinizan bir hastalığı olup, genç erişkinlerde özürüllüğün önemli nedenlerinden biridir (1). MS fenotipleri esas olarak relapsing-remitting veya progresif seyreden olmak üzere iki gruba ayrılır. MS alt tipleri ayrıca klinik olarak izole edilmiş sendrom, ataklarla seyreden relapsing remitting (RR), sekonder progresif (SP) ve primer progresif MS olarak 4 gruba ayrılır (2). MS belirti ve semptomları yüz veya ekstremitelerde duyuşal semptomlar, tek taraflı görme kaybı, akut veya subakut motor güçsüzlük, diplopi, yürüme bozuklukları, denge problemleri, Lhermitte bulgusu, vertigo, mesane problemleri ve ağrıyı içerir (1).

Ağrı, Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP) tarafından gerçek veya potansiyel doku hasarı ile ilgili hoş olmayan, duyuşal ve duyuşal deneyim şeklinde tanımlanmıştır. (3). Nosisseptif ve nöropatik olmak üzere iki ana ağrı türü vardır. Nosisseptif ağrı, somatik veya viseral doku hasarından kaynaklanır. Nöropatik ağrı ise, somatosensoryel sinir sistemindeki bir lezyon veya hastalıktan kaynaklanır (4)

MS'de nöropatik ağrı prevalansı% 31 olup, yaşam boyu nöropatik ekstremitte ağrısı prevalansı % 12-28 arasında değişmektedir (5).

Bu çalışmanın amacı MS alt tiplerinin nöropatik ekstremitte ağrısının sıklığı ve şiddeti açısından değerlendirilmesi ve karşılaştırılmasıdır.

YÖNTEM

Çalışma Acıbadem Üniversitesi yerel etik komitesi tarafından onaylandı (17.05.2018 / ATADEK-2018 7/28). Çalışma, Temmuz 2018 ile Ocak 2019 arasında üçüncü basamak bir hastanede gerçekleştirildi. Çalışmaya McDonald kriterlerine göre MS tanısı alan 18-75 yaş arası hastalar ardışık olarak dahil edildi (6). Diğer nörolojik hastalıkları olan hastalar, kafa travması, diabetes mellitus ve kraniyal veya spinal cerrahi öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların demografik ve klinik verileri kaydedildi. Duyusal ve motor muayeneyi içeren detaylı fizik muayene yapıldı. MS' te engelliliği değerlendirmek için Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği (EDSS) kullanıldı (7). Hastaların ağrı şiddeti Görsel Analog Ölçeği (VAS) ile değerlendirildi. Nöropatik ağrının değerlendirilmesi için, Leeds nöropatik semptom ve bulguların değerlendirilmesi (LANSS) ve douleur neuropathique 4 soru (DN4) ölçeği kullanıldı. LANSS, ağrı anketi ve duyuşal test olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. LANSS ölçeğinde 12 ve üzeri puan nöropatik ağrı olarak sınıflandırılmaktadır (8, 9). DN4 soruları hastayla hem görüşmeyi hem de hastanın muayenesini içeriyordu. Nöropatik ağrı tanısı için kestirim değeri 4/10'dur (10).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics 22 (SPSS IBM, Türkiye) programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistiksel analizlerde ortalama, ortanca, standart sapma, minimum, maksimum ve frekans değerleri kullanıldı. Normal dağılan verilerin karşılaştırılmasında Student t testi ve normal dağılmayan parametrelerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare

testi uygulandı. Parametreler arasındaki korelasyonun analizi için Pearson testi yapıldı. Veriler % 95 güven aralığında ve anlamlılık düzeyi p <0,05 kabul edilerek değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 103 hastanın 29'u erkek, 74'ü kadındı. Ortalama MS süresi 83,66 ± 80,99 aydı. Hastaların% 82,5'inde RR MS varken % 17,5'inde SP MS mevcuttu. Hastaların% 85'i nöropatik ağrıdan şikayet ediyordu ve hastaların% 42'sinde unilateral (unilateral üst ekstremitte, unilateral alt ekstremitte ile unilateral alt ve üst ekstremitte) nöropatik ağrı vardı. LANSS (≥12) ve DN4'e (> 4) göre hastaların% 47,6'sında nöropatik ağrı saptandı (Tablo 1). Nöropatik ağrı varlığı açısından RR MS ve SP MS değerlendirildiğinde, RR MS'li hastaların % 44,7'sinde ve SP MS'li hastaların % 61,1'inde nöropatik ağrı vardı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (0,205) (Tablo 1).

Hastaların demografik ve klinik verileri MS alt tipine göre karşılaştırıldığında, SP MS'li hastalarda ortalama yaş ve MS tanı süresinin RR MS'ye göre daha yüksek olduğu görüldü. Ancak ağrı skorlarında VAS, DN4 ve LANSS'a göre istatistiksel anlamlılık yoktu. Yine nöropatik ağrı anamnezi açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 1). Öte yandan, ağrı skorları cinsiyete göre incelendiğinde; kadın hastalar anlamlı olarak daha yüksek VAS, LANSS ve DN4 skorlarına sahipti (Tablo 2).

EDSS skorları değerlendirildiğinde, ortanca RR MS'de 2 ve SP MS'de 6,5 idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. EDSS skorları, LANSS ve DN4'e göre nöropatik ağrı varlığıyla karşılaştırıldı ve nöropatik ağrılı hastaların EDSS skorları daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 3). Bir alt grup olarak RR ve SP MS için aynı analiz yapıldığında, yine önemli bir fark yoktu (Tablo 3). Korelasyon analizi LANSS, DN4, hastalık süresi ve EDSS arasında yapıldı ve sadece EDSS skoru ile hastalık süresi arasında orta derecede anlamlı korelasyon olduğu saptandı (p = 0,0001, r = 0,486) (Tablo 4).

Tablo 1. Hastaların klinik ve demografik verileri

	Tüm hastalar (n=103)	RR MS (n=85)	SP MS (n=18)	p
Yaş (Ort± SS) (yıl)	37,52 ± 10,80	35,41 ± 10,06	47,50 ± 8,50	0,0001 ¹
Cinsiyet, E/K (%)	28,2/71,8	29,4/70,6	22,2/77,8	0,380 ²
Hastalık süresi Ort± SS (min-maks) (ay)	83,66 ± 80,99 (1-360)	65,54 ± 65,58 (16-60)	169,27 ± 93,30 (1-360)	0,0001 ³
VAS Ort± SS (ortanca)	4,31 ± 2,62 (5)	4,16 ± 2,56 (4)	5,0 ± 2,86 (5)	0,242 ³
LANSS Ort± SS (ortanca)	8,92 ± 6,44 (8)	8,43 ± 6,23 (8)	11,22 ± 7,09 (11.5)	0,133 ³
DN4 Ort± SS (ortanca)	3,88 ± 2,75 (4)	3,74 ± 2,81 (4)	4,5 ± 2,43 (5)	0,205 ³
Neuropatik ağrı anamnezde (Evet/Hayır) (%)	85,4 / 15,6	83,5 / 16,5	94,4 / 5,6	0,233 ²
Nöropatik ağrı LANSS ve DN4'e göre (Yes/No) (%)	47,6 / 52,4	44,7 / 55,3	61,1 / 38,9	0,205 ²
EDSS Ort± SS (ortanca)	2,90 ± 1,96 (2,5)	2,30 ± 1,41 (2)	5,72 ± 1,71 (6,5)	0,0001 ³
Nöropatik ağrı lokalizasyonu (%) (n)	Unilateral üst ekstremitte	16,5 (17)	18,8 (16)	5,6 (1)
	Bilateral üst ekstremiteler	9,7 (10)	10,6 (9)	5,6 (1)
	Unilateral alt ekstremitte	9,7 (10)	9,4 (8)	11,1 (2)
	Bilateral alt ekstremiteler	22,3 (23)	20 (17)	33,3 (6)
	Tüm ekstremiteler	12,6 (13)	9,4 (8)	27,8 (5)
	Unilateral üst ve alt ekstremitte	14,6 (15)	15,3 (13)	11,1 (2)

¹Student t test.

²Ki-kare testi.

³Mann Whitney U test.

*İstatistiksel analizler RR MS ve SP MS grupları arasında yapılmıştır

E: Erkek, K: Kadın, DN4: Douleur Neuropathique 4, EDSS: Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği, LANSS: Leeds nöropatik semptom ve bulguların değerlendirilmesi, MS: Multiple Skleroz, RR: Relapsing Remitting, SP: Sekonder Progresif, VAS: Görsel Analog Ölçek

Tablo 2. Cinsiyete göre ağrı ve dizabilite karşılaştırılması

	Kadın (n=74)	Erkek (n=29)	p
VAS Ort± SS (ortanca)	4,85 ±2,47 (5)	2,93 ± 2,53 (4)	0,001*
LANSS Ort± SS (ortanca)	9,95 ± 6,15(9)	6,27 ± 6,52(5)	0,006*
DN4 Ort± SS (ortanca)	4,21 ± 2,75 (4)	3,03 ± 2,63 (3)	0,048*
EDSS Ort± SS (ortanca)	2,90 ± 2,07 (2,5)	2,89 ± 1,68 (2,5)	0,773*

*Mann Whitney U test

DN4: Douleur Neuropathique 4, EDSS: Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği, LANSS: Leeds nöropatik semptom ve bulguların değerlendirilmesi, VAS: Görsel Analog Ölçek

Tablo 3. Nöropatik ağrı varlığına göre MS tiplerinin EDSS verileri

	Nöropatik ağrı var (n=49)	Neuropatik ağrı yok (n=54)	p
EDSS - RR MS	2,48±1,64	2,15±1,20	0,298*
EDSS - SP MS	6,28±0,90	5,36±2,03	0,459*
EDSS - all MS	3,13±2,10	2,69±1,81	0,216*

*Mann Whitney U

EDSS: Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği, MS: Multiple Skleroz, RR: Relapsing Remitting, SP: Sekonder Progresif

Tablo 4. Ağrı skorları ile hastalık süresi ve dizabilite korelasyonu

		Hastalık süresi	EDSS
VAS	r	0,143	0,122
	p	0,151	0,220
LANSS	r	0,073	0,078
	p	0,463	0,431
DN4	r	-0,045	0,048
	p	0,651	0,632
EDSS	r	0,486	-
	p	0,0001	-

*Pearson testi

DN4: Douleur Neuropathique 4, EDSS: Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği, LANSS: Leeds nöropatik semptom ve bulguların değerlendirilmesi, VAS: Görsel Analog Ölçek

TARTIŞMA

Yüz üç hastanın %82,5'inde RR MS mevcuttu ve tüm hastaların %47,6'sında LANSS ve DN4'e göre nöropatik ağrı mevcuttu. MS alt tipine göre nöropatik ağrı sıklıkları arasında anlamlı bir fark yoktu. SP MS'li hastalarda ortalama yaş, MS tanı süresi, nöropatik ağrı süresi ve EDSS skoru daha yüksekti. EDSS skoru ile MS süresi arasında orta derecede anlamlı bir korelasyon vardı.

MS'te ağrı, 1) dizestetik ekstremitte ağrısı, trigeminal nevralji, Lhermitte bulgusunu içeren santral nöropatik ağrı 2) ağırlı tonik spazmlar, 3) sırt ağrısı ve 4) baş ağrısı olarak sınıflandırılabilir (11). Daha yeni bir sınıflandırmada nöropatik ağrılar, nosiseptif ağrılar, mikst ağrılar ve diğer ağrılar olmak üzere 4 grupta incelenmiştir. Nöropatik ağrılar, disestetik ekstremitte ağrısı, trigeminal nevralji ve Lhermitte fenomenini içermektedir. Disestetik ekstremitte ağrısı, spino-talamokortikal yolaklardaki lezyonlara sekonder deafferentasyon ağrısı olarak tanımlanmaktadır (5). Somatosensoryel beyin bölgelerinin veya bunların bağlantı yollarında gelişen bir lezyon, MS'teki nöropatik ağrının nedenidir (12). MS'de ağrı prevalansı % 63 civarındadır ve nöropatik ekstremitte ağrısı dahil çeşitli ağrı sendromlarından oluşur (13). Nöropatik ekstremitte ağrısı prevalansı % 12 ile 28 arasında değişmektedir ve bu tip ağrı, primer progresif veya progresif relaps gösteren MS tiplerinde daha

yaygındır ve relapsing-remitting tipte en düşüktür. Bu tür ağrıları olan hastalarda dizabilite, ağrısız olanlara göre ortalama olarak daha fazla olma eğilimindedir (5). Bu çalışmada nöropatik ağrı prevalansı % 47,6 olup, yukarıda bahsedilen çalışmalara göre daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, daha yeni bir çalışmada, 426 MS hastasının % 40,3'ünde nöropatik ağrı sendromları gösterilmiştir (14). Bu fark, hastalık süresi veya tanı için kullanılan kriterlerin farklılığından kaynaklanabilir. Bu çalışmada Solaro ve arkadaşları, ağırlı hastaların daha yüksek EDSS skoruna ve daha uzun hastalık süresine sahip olduğunu bulmuşlardır (14). Çalışmamızda nöropatik ağrısı olan hastaların EDSS skoru daha yüksek olma eğilimi olmasına rağmen anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Bununla birlikte, EDSS ile hastalık süresi arasında orta derecede bir korelasyon tespit ettik. MS erken yaşlarda teşhis edildiğinden (20-40 yaş) Conradsson ve ark. özürülükteki değişiklikleri ve bunun hastalık şiddeti ile ilişkisini değerlendirmeyi 10 yıllık bir çalışma ile amaçladı. Bu çalışmada ortalama EDSS skorları ve hastaların bağımlılığının arttığı görülmüştür. Bu artışın orta / şiddetli MS hastalarında daha belirgin olduğunu bulmuşlar (15). Çalışmamızda SP MS'li hastalar daha uzun hastalık süresi ve daha yüksek EDSS'ye sahipti. SP MS'li hastaların daha yüksek nöropatik ağrı skorlarına eğilimi olmasına rağmen, fark anlamlı değildi. Polikliniğimize başvuran hastaları ardışık olarak dahil ettiğimiz için, SP MS'li hasta yüzdesi düşüktü, daha fazla hasta sayısı ile fark daha belirgin olabilir. Bununla birlikte, çalışmamızda RR MS'li hasta yüzdesi (% 82,5) literatürle uyumlu bulunmuştur (% 85) (16-18).

MS'te ağrı, ileri yaş, kadın cinsiyeti, hastalık süresi, eşlik eden ruhsal bozukluklar ve ilerleyici tip MS ile ilişkilidir (11, 19, 20). Bu verilerle tutarlı olarak, kadın hastaların önemli ölçüde daha yüksek VAS, LANSS ve DN4'e sahip olduğunu bulduk, ancak hastalık süresi ile ağrı skorları arasında bir ilişki tespit edemedik. Çalışmanın limitasyonlarından biri hastaların depresyon gibi psikiyatrik durumlarını değerlendirmemiş olmamızdır. Kesitsel bir çalışma olarak tasarlanması ve takip verisinin olmaması da bir diğer limitasyondur.

Sonuç olarak, her iki MS tipi de yüksek nöropatik ağrı oranlarına sahipti ve kadın hastalarda daha yüksek ağrı skorları mevcuttu. SP MS'li hastalar daha uzun hastalık süresine ve daha fazla dizabiliteye sahipti. MS tanısı alan tüm hastalar nöropatik ağrı açısından değerlendirilmeli ve muayene edilmelidir.

Etik Komite Onayı: Tüm prosedürler kurumsal ve / veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına ve 1964 Helsinki Deklarasyonuna ve daha sonraki değişikliklere veya karşılaştırılabilir etik standartlara uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma Acıbadem Üniversitesi yerel etik kurulu tarafından onaylandı (17.05.2018 / ATADEK-2018 7/28). Makalenin üç yazarı vardır ve her bir yazar makalenin içeriğinden ve yazılmasından sorumludur.

Hasta Onamı: Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - EA, TÖÜ, SD; Tasarım - EA, TÖÜ, SD; Denetleme - EA, TÖÜ, SD; Kaynaklar - EA, TÖÜ, SD; Malzemeler - EA, TÖÜ, SD; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - EA, TÖÜ, SD; Analiz ve/veya Yorum - EA, TÖÜ, SD; Literatür Taraması - EA, TÖÜ, SD; Yazıyı Yazan - EA, TÖÜ, SD; Eleştirel İnceleme - EA, TÖÜ, SD.

Çıkar Çatışması: Yazarların çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Finansal Destek: Bu çalışmanın sonucunu etkileyebilecek önemli bir finansal destek olmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG (2000) Multiple sclerosis. N Engl J Med. 343 (13):938-952. [Crossref]
2. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F (2014) Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology 83 (3):278-286. [Crossref]

3. Aydede M (2017) Defending the IASP definition of pain. *The Monist* 100 (4):439-464 [\[Crossref\]](#)
4. Kumar KH, Elavarasi P (2016) Definition of pain and classification of pain disorders. *Journal of Advanced Clinical and Research Insights* 3 (3):87-90 [\[Crossref\]](#)
5. Truini A, Barbanti P, Pozzilli C, Cruccu G (2013) A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *J Neurol*. 260 (2):351-367 [\[Crossref\]](#)
6. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L (2011) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 69 (2):292-302 [\[Crossref\]](#)
7. Kurtzke JF (1983) Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33 (11):1444-1444 [\[Crossref\]](#)
8. Bennett M (2001) The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* 92 (1-2):147-157
9. Yuçel A, Senocak M, Orhan EK, Cimen A, Ertas M (2004) Results of the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale in Turkey: a validation study. *J Pain* 5 (8):427-432. [\[Crossref\]](#)
10. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian J, Ginies P, Grun-Overdyking A (2005) Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 114 (1-2):29-36. [\[Crossref\]](#)
11. O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, Markman JD, Dworkin RH (2008) Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *Pain* 137 (1):96-111. [\[Crossref\]](#)
12. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Cruccu G, Davis KD, Evers S, First M, Giamberardino MA, Hansson P, Kaasa S, Korwisi B, Kosek E, Lavand'homme P, Nicholas M, Nurmiikko T, Perrot S, Raja SN, Rice ASC, Rowbotham MC, Schug S, Simpson DM, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JWS, Wang SJ, Barke A, Rief W, Treede RD (2019) The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain* 160 (1):53-59. [\[Crossref\]](#)
13. Foley PL, Vesterinen HM, Laird BJ, Sena ES, Colvin LA, Chandran S, MacLeod MR, Fallon MT (2013) Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Pain* 154 (5):632-642
14. Solaro C, Cella M, Signori A, Martinelli V, Radaelli M, Centonze D, Sica F, Grasso MG, Clemenzi A, Bonavita S, Esposito S, Patti F, D'Amico E, Cruccu G, Truini A (2018) Identifying neuropathic pain in patients with multiple sclerosis: a cross-sectional multicenter study using highly specific criteria. *J Neurol* 265 (4):828-835. [\[Crossref\]](#)
15. Conradsson D, Ytterberg C, von Koch L, Johansson S (2018) Changes in disability in people with multiple sclerosis: a 10-year prospective study. *J Neurol* 265 (1):119-126
16. Weinschenker BG (1994) Natural history of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 36 (S1):S6-S11
17. Noseworthy JH (1999) Progress in determining the causes and treatment of multiple sclerosis. *Nature* 399 (6738):A40 [\[Crossref\]](#)
18. Dutta R, Trapp BD (2014) Relapsing and progressive forms of multiple sclerosis—insights from pathology. *Curr Opin Neurol*. 27 (3):271 [\[Crossref\]](#)
19. Brola W, Mitosek-Szewczyk K, Opara J (2014) Symptomatology and pathogenesis of different types of pain in multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol*. 48 (4):272-279 [\[Crossref\]](#)
20. Ehde D, Osborne T, Hanley M, Jensen M, Kraft G (2006) The scope and nature of pain in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 12 (5):629-638 [\[Crossref\]](#)