

신경병통증 양상

조 정 희

국민건강보험 일산병원 신경과

Sensory Phenotype of Neuropathic Pain

Jeong Hee Cho, MD, PhD

Department of Neurology, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, Goyang, Korea

ABSTRACT

Common neuropathic pain descriptors include burning, tingling, prickling, pins-and-needles and electric shocks. Allodynia and hyperalgesia are characteristic finding of neuropathic pain. The symptoms and signs in neuropathic pain can be assessed with Neuropathic Pain Symptom Inventory, PainDETECT or quantitative sensory testing. Substantial numbers of patients do not experience sufficient pain relief from current treatment of neuropathic pain. Specific pain symptoms or signs may reflect underlying pain mechanisms and grouping patients by these sensory profiles can improve response to pain therapy.

(J Pain Auton Disord 2016;5:31-36)

KEYWORDS

Neuropathic pain, Allodynia, Hyperalgesia, Pain measurement

서 론

신경병통증의 유무를 통증 양상으로 판별하려는 여러 설문지들이 개발되었고, 이 중 한글로 유용성을 확인한 설문지로 LANSS¹, PainDETECT² 등이 있고 신경병통증에서 보이는 한글 통증 표현의 특징에 대한 연구도 있다.³ 신경병통증의 특징은 타는 듯하거나 화끈거리거나 쓰라리거나, 저리거나 따끔거리거나 콕콕 찌르거나, 갑자기 극심한 통증이나 전기 충격이 오는 것 같은 느낌으로, 스치거나 누르거나 차거나 뜨거운 자극으로 유발되거나 심해진다.

많은 환자들이 신경병통증으로 고통 받고 있으나 약물 치료 효과는 높지 않고, 많은 임상 약물 연구들이 실패했다. 신경병통증은 다양한 원인에 의해 발생하고, 기존의 연

구들은 대부분 원인에 따라 신경병통증을 분류하여 연구를 진행하였다. 약물의 효과를 입증하지 못한 여러 이유가 있을 수 있으나, 가설 중 하나는 같은 질환 내에서 신경병통증이 일어나는 기전이 다양하고 이로 인해 약에 대한 반응도 다를 수 있다는 것이다.

아직 신경병통증의 치료반응을 예측하는 인자나 생물표지자(biomarker)는 밝혀지지 않았다. 그러나 신경병통증의 특정 증상과 징후가 통증의 병태생리와 연관되어 있다는 것이 점차 밝혀지고, 신경병통증을 치료할 때 원인이 아닌 증상과 징후에 기초하여 병태생리에 따라 치료제를 선택하려는 노력으로 연결되고 있다.

본문에서는 신경병통증 양상의 세분화와 이를 치료에 적용한 연구들에 대해 살펴보고자 한다.

Received: December 5, 2016 / Revised: December 12, 2016 / Accepted: December 12, 2016

Address for correspondence: Jeong Hee Cho, MD, PhD

Department of Neurology, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, 100 Ilsan-ro, Ilsan-donggu, Goyang 10444, Korea
Tel: +82-31-900-3026, Fax: +82-31-900-0343, E-mail: jhcho@nhimc.or.kr

본 론

1. 신경병통증 양상의 세분화에 사용되는 척도

신경병통증은 크게 통증을 유발하는 자극 없이 발생하는 자발통증(spontaneous pain)과 자극에 의해 발생하는 유발통증(evoked pain)으로 나눌 수 있고, 설문지나 검사를 통해 세분화된 항목을 측정할 수 있다. 신경병통증증상목록(Neuropathic Pain Symptom Inventory, NPSI), PainDETECT 등의 설문지는 자발통증을 평가할 수 있으나 환자의 주관적인 판단에 의존함으로써 기대, 심리적 변수, 동반질환 등의 개인적인 요소들에 의해 영향을 받고, 유발통증과 감각저하를 정확히 평가할 수 없다는 단점이 있다. 정량적감각검사(Quantitative Sensory Testing, QST)는 유발통증과 감각저하를 표준화된 방법으로 객관적으로 평가할 수 있지만, 자발통증을 평가할 수 없고 몸의 국한된 부위에서만 시행하며 심리요인에 의해 영향을 받는다. 이 세가지 척도를 자세히 살펴보고자 한다.

1) NPSI

NPSI는 신경병통증의 치료효과를 평가하기 위하여 개발

되었다.⁴ NPSI는 10개의 항목으로 통증양상을 세분화하고 각 증상들은 5개의 그룹으로 묶을 수 있다. 표재성 자발통증(타는 듯한 통증), 심부 자발통증(압박하거나 쥐어짜는 통증), 발작성 통증(전기충격이나 칼로 찌르는 것 같은 통증), 유발통증(스치거나 누르거나 차가운 물건이 닿으면 유발되거나 심해지는 통증), 이상감각/불쾌감각(꼭꼭 찌르거나 저림)이 이에 해당된다. 지난 24시간 동안 느낀 평균 통증강도를 통증이 없는 0에서 상상할 수 있는 최악의 통증 10까지 숫자척도로 나타내고, 총점은 각 증상에 따른 통증강도의 합이다(Table 1).

2) PainDETECT

PainDETECT는 요통 환자에게 신경병통증의 요소를 알아내기 위해 개발된 설문지다.⁵ PainDETECT는 7개 항목의 감각증상, 통증경과의 양상, 방사통증 유무로 구성된다. 신경병통증 증상들은 자발통증 3항목(타는 듯한 통증, 저리거나 따끔거림, 갑작스럽게 극심한 통증)과 유발통증 3항목(스치거나 누르거나 차거나 뜨거운 자극에 의해 유발되거나 심해지는 통증)으로 이루어져 있고 통증의 정도에 따라 통증이 없는 0에서 아주 심한 통증인 5까지 점수를 준다 (Table 2).

Table 1. Neuropathic Pain Symptom Inventory⁴

| Item | Score ^a |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Q1 Does your pain feel like burning? | 0-10 |
| Q2 Does your pain feel like squeezing? | 0-10 |
| Q3 Does your pain feel like pressure? | 0-10 |
| Q4 During the past 24h, your spontaneous pain has been present Permanently 8-12 h 4-7 h 1-3 h < 1h | |
| Q5 Does your pain feel like electric shocks? | 0-10 |
| Q6 Does your pain feel like stabbing? | 0-10 |
| Q7 During the past 24h, how many of these pain attacks have you had? > 20 11-20 6-10 1-5 No pain attack | |
| Q8 Is your pain provoked or increased by brushing on the painful area? | 0-10 |
| Q9 Is your pain provoked or increased by pressure on the painful area? | 0-10 |
| Q10 Is your pain provoked or increased by contact with something cold on the painful area? | 0-10 |
| Q11 Do you feel pins and needles? | 0-10 |
| Q12 Do you feel tingling? | 0-10 |

^aNo 0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10 worst imaginable.

Subscores

- 1. Burning (superficial) spontaneous pain : Q1= /10
- 2. Pressing (deep) spontaneous pain : (Q2+Q3)/2= /10
- 3. Paroxysmal pain : (Q5+Q6)/2 = /10
- 4. Evoked pain : (Q8+Q9+Q10)/3= /10
- 5. Paresthesia/dysesthesia : (Q11+Q12)/2= /10

Total intensity score

Q1+Q2+Q3+Q5+Q6+Q8+Q9+Q10+Q11+Q12= /100

Table 2. PainDETECT questionnaire⁸

| Item | Score |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Gradation of pain symptoms ^a | |
| Q1 Do you suffer from a burning sensation (e.g., stinging nettles) in the marked areas? | 0-5 |
| Q2 Do you have a tingling or prickling sensations in the area of your pain (like crawling ants or electrical tingling)? | 0-5 |
| Q3 Is light touching (clothing, a blanket) in this area painful? | 0-5 |
| Q4 Do you have sudden pain attacks in the area of your pain, like electric shocks? | 0-5 |
| Q5 Is cold or heat (bath water) in this area occasionally painful? | 0-5 |
| Q6 Do you suffer from a sensation of numbness in the areas that you marked? | 0-5 |
| Q7 Does slight pressure in this area, e.g., with a finger, trigger pain? | 0-5 |
| Pain course pattern | |
| Persistent pain with slight fluctuations | 0 |
| Persistent pain with pain attacks | -1 |
| Pain attacks without pain between them | +1 |
| Pain attacks with pain between them | +1 |
| Radiating pain | |
| Does your pain radiate to other regions of your body? | +2 |

^aFor each question: never, 0; hardly noticed, 1; slightly, 2; moderately, 3; strongly, 4; and very strongly, 5.

Table 3. Quantitative sensory testing⁶

| Variable | Modality | Control area | Test area |
|----------|------------------------------------------------------------------|--------------|-----------|
| 1 | CDT: cold detection threshold (difference from baseline) | °C | °C |
| 2 | WDT: warm detection threshold (difference from baseline) | °C | °C |
| 3 | TSL: thermal sensory limen | °C | °C |
| 4 | PHS: paradoxical heat sensations | /3 | /3 |
| 5 | CPT: cold pain threshold | °C | °C |
| 6 | HPT: heat pain threshold | °C | °C |
| 7 | MDT: mechanical detection threshold | mN | mN |
| 8 | MPT: mechanical pain threshold | mN | mN |
| 9 | MPS: mechanical pain sensitivity (mean pain rating) | | |
| 10 | DMA: dynamic mechanical allodynia (mean pain rating) | | |
| 11 | WUR: windup ratio (ratio of pain ratings series/single stimulus) | | |
| 12 | VDT: vibration detection threshold | /8 | /8 |
| 13 | PPT: pressure pain threshold | kPa | kPa |

3) QST

QST는 감각기능을 세분화하여 평가하는 검사로, 진단과 치료의 모니터링에 활용될 수 있다. 온도와 기계자극을 이용해서 감각저하, 통각저하와 같은 음성증상과 이질통증과 통각과민과 같은 양성증상을 모두 평가할 수 있다.⁶ 13개의 지표를 측정할 수 있고 검사는 1시간 정도 소요된다. 감지역치(detection thresholds) 검사로 냉감지역치(cold detection threshold, CDT), 온감지역치(warm detection threshold, WDT), von Frey filament로 시행하는 기계감지역치(mechanical detection threshold, MDT), 진동감지역치(vibration detection threshold, VDT)가 있다. 냉자극과 온자극을 번갈아 준 후, 온도감각변별(thermal sensory limen, TSL)과 냉자극을 타는

듯한 뜨거운 통증으로 느끼는 모순열감각(paradoxical heat sensation, PHS)을 확인한다. 통증역치(pain thresholds) 검사로 냉통증역치(cold pain threshold, CPT), 열통증역치(heat pain threshold, HPT), 압력통증역치(pressure pain threshold, PPT), 침자극기(pinprick stimulator)로 시행하는 기계통증역치(mechanical pain threshold, MPT)가 있다. 자극반응기능(stimulus-response function) 검사로 MPT에서와 같이 침자극기로 시행하는 기계통증민감도(mechanical pain sensitivity, MPS)와 cotton wisp, cotton wool tip, brush를 이용한 역동기계이질통증(dynamic mechanical allodynia, DMA)과 반복적인 침자극(pinprick)에 대한 시간적 가중(temporal summation)을 평가하는 증폭비(wind-up ratio, WUR)가 있다(Table 3).

2. 신경병통증 양상과 원인질환과의 관계

NPSI, PainDETECT, QST를 이용해서 신경병통증의 원인에 따라 통증의 양상이 차이가 있는지를 평가한 연구들이 있다.

1) NPSI를 이용한 연구

신경병통증 환자 482명을 대상으로 NPSI로 신경병통증 양상을 세분화한 연구에서⁷ 다중일치분석을 통해 통증 양상과 원인질환, 병변의 종류나 위치, 통증의 위치 사이에 연관성이 없음을 확인하였다. 예외적으로 대상포진후신경통은 이상감각과 심부 자발통증이 없으며 안면이나 목 부위의 통증과 연관되고, 삼차신경통은 표재성 자발통증과 이상감각이 없고 안면이나 목 부위의 통증과 연관되었다. 다양한 원인에 의한 신경병통증의 증상이 원인과 무관하게 비슷한 양상을 보였다.

2) PainDETECT를 이용한 연구

대상포진 후 신경통과 통증성 당뇨병성 신경병 환자 2100명을 대상으로 PainDETECT로 신경병통증 양상을 세분화한 연구에서⁸ 대상포진후신경통 환자는 스치는 자극과 온도 자극에 대한 이질통증이 더 심하고, 통증성 당뇨병성 신경병 환자는 감각저하가 더 현저하였다.

계층적 군집분석(hierarchical cluster analysis)이라는 통계 방법을 사용하여 7개의 감각증상 항목의 상대적인 점수에 따라 특징적인 통증 양상을 가지는 5개의 군집을 찾았고, 대상포진 후 신경통과 통증성 당뇨병성 신경병에서 각 군집의 빈도 차이는 있지만 두 군에서 모든 군집이 관찰되었다. 군집1은 중등도 이상의 타는 듯한 통증과 경미하거나 중등도의 스치는 자극에 대한 이질통증이 있고 감각저하는 거의 없고, 군집2는 갑작스럽게 심한 통증이 주를 이룬다. 군집3은 전체 환자의 1/3이 해당되며 모든 신경병통증 증상이 비슷한 점수를 보이는 데, 환자들이 모든 질문에 대해 비슷하게 답하려는 성향이 있거나 어떠한 이유에서든 각각의 통증 양상을 구별하지 못할 수도 있으므로, 특정 증상에 대한 약물의 효과를 평가하기 위한 임상연구에서 제외되어야 한다. 군집4는 스치는 자극과 압력에 대한 유발통증이 심하고, 군집5는 타는 듯한 통증과 이상감각은 상당히 있으나 유발통증과 갑작스럽게 심한 통증이 없고 감각저하가 현저하다. 저자들은 PainDETECT로 신경병통증 양상을 분류하여 약제에 대한 치료반응이 높을 것으로 예

상되는 환자군을 선택할 수 있을 것으로 전망하였다.

3) QST를 이용한 연구

여러 원인에 의한 신경병통증 환자 1236명을 대상으로 QST로 신경병통증 양상을 세분화한 연구에서⁹ 원인에 따라 통증 양상의 빈도는 차이가 있지만 다양한 통증 양상이 하나의 원인 내에 존재하였다. 저자들은 신경병통증을 유발하는 원인질환 내에 다양한 통증 양상이 혼재되어 있음을 강조하였다.

4) NPSI와 QST를 이용한 연구

Pregabalin에 대한 4개의 임상시험(뇌졸중 후 중추신경통, 외상 후 말초신경통, 통증성 HIV신경병, 통증성 당뇨병성 신경병)에 참여한 1231명의 환자들의 임상자료를 바탕으로 한 연구¹⁰에서 NPSI로 구분한 통증 양상들과 질병들 사이에 연관성이 없었고, QST 항목들을 분석한 결과에서도 유발통증 항목들과 질병들 사이에 연관성이 없었다.

주성분 분석(principal component factor analysis, PCA)은 데이터 가변성을 설명하는 주성분을 찾는 통계방법으로 NPSI와 QST의 항목들에서 주성분을 찾고, 계층적 군집분석을 통해 NPSI, QST에서 각각 특징적인 통증 양상을 가지는 군집을 분류하였다. NPSI의 주성분은 뽀족한(pin-pointed) 통증(타는 듯한 통증, 전기 충격, 칼로 찌르는 것 같은 통증, 콧속 찌름, 저림), 심부 통증(압박하는 통증, 쥐어짜는 통증), 유발통증(스치거나 누르거나 차가운 물건이 닿으면 유발되거나 심해지는 통증)이다. NPSI에서 주성분의 상대점수에 따라 특징적인 통증 양상을 보이는 3개의 군집이 있고, 군집1은 뽀족한 통증이 심하고 평균 통증점수가 가장 높고, 군집2는 뽀족한 통증이 심하고 중등도의 유발통증이 있고 평균 통증점수가 가장 낮으며 군집3은 심부통증이 심하고 중등도의 유발통증이 있다. 원인별로 각 군집의 빈도는 다르다.

QST 검사는 von Frey filament을 이용한 정적기계이질통증(static mechanical allodynia), brush를 이용한 동적기계이질통증, 침자극을 이용한 점통각과민(punctate hyperalgesia), 침자극의 반복자극을 통한 시간적 가중, 냉이질통증(cold allodynia), 냉통각과민(cold hyperalgesia) 6가지 항목을 측정하였고 주성분은 촉각에 의한 유발통증(정적기계이질통증, 동적기계이질통증, 점통각과민, 시간적 가중)과 냉자극에 의한 유발통증(냉이질통증, 냉통각과민)이다. QST에서 주성분의 상대점수에 따라 특징적인 통증 양상을 보이는 4개

의 군집이 있고, 군집1은 촉각에 의한 유발통증이 낮고 냉 자극에 의한 유발통증이 심하고 군집2는 점통각과민과 시간적 가중이 높고 냉자극에 의한 유발통증이 낮고, 군집3은 시간적 가중과 평균 QST 점수가 가장 높고 군집4는 모든 QST 항목이 영점이다.

NPSI, PainDETECT, QST를 이용한 신경병통증의 증상과 징후들을 세분화한 4개의 연구를 종합하면, 신경병통증을 유발하는 특정 원인질환에서 특징적인 통증 양상은 거의 없고, 같은 질환 내에서도 다양한 통증 양상을 보이고, 서로 다른 질환에서 비슷한 양상의 통증의 증상이나 징후를 보여 신경병통증은 다차원적이라는 것을 보여준다. 신경병통증의 양상이 통증발생 기전을 반영한다면, 원인이 아닌 통증 양상에 따라 환자군을 나눈다면 통증치료에 대한 반응을 향상시킬 수 있을 것으로 기대된다.

3. 신경병통증 양상에 따른 치료효과

최근 신경병통증 양상에 따라 치료제에 대한 반응이 다르다는 것을 보여준 연구들이 있다.

1) 통증성 당뇨병 신경병 환자에서 duloxetine과 pregabalin

통증성 당뇨병 신경병 환자 804명을 대상으로 duloxetine과 pregabalin 병용요법과 고용량의 단일요법을 비교한 COMBO-DN 연구는 병용요법의 우월성을 입증하는 데 실패하였다.¹¹ 치료에 반응하는 환자군을 찾아 NPSI를 이용해서 특징을 파악하기 위해 COMBO-DN 연구의 사후검증(post-hoc analysis)를 시행한 연구에 따르면¹² 초기 duloxetine 투약 후 병용요법을 시행한 환자군은 심부 자발통증과 유발통증에 특히 효과를 보이고, 고용량 duloxetine을 투약한 환자군은 이상감각/불쾌감각에 더 효과적이었다. 초기 pregabalin 투약 후 병용요법을 시행한 환자군은 고용량 pregabalin을 투약한 환자군에 비해 모든 NPSI 항목에서 효과가 더 좋았다. 계층적 군집분석을 통해 특징적인 통증양상을 보이는 3개의 군집을 확인하였고 모든 군집에서 병용요법과 고용량 단독요법이 의미있는 통증완화를 보였다.

2) 말초신경병통증에서 oxcarbazepine

말초신경병통증 환자 97명을 대상으로 QST로 환자군을 나누고 oxcarbazepine의 무작위 배정, 이중맹검, 위약 대조 시험을 시행하였다.¹³ QST 결과에 따라 환자들을 온도감각저하(thermal hypoesthesia)가 없고 온도나 기계 통각과민

(thermal or mechanical hyperalgesia)이 있는 과민성 통각수용기(irritable nociceptor, 이하 IN) 표현형과 통각과민이 없는 비과민성 통각수용기(nonirritable nociceptor, 이하 NIN) 표현형으로 나누었다. Oxcarbazepine은 작지만 의미있는 통증 감소효과를 보였고, 전체 환자에서 NRS(numeric rating scale) 0.7점의 완화를 보이고 IN 군이 NIN 군보다 0.7점 더 큰 효과를 보였다. 통증이 50% 이상 호전되는 한 명의 환자를 위해 치료해야 할 환자수는 6.9명이고 IN 표현형은 3.9명, NIN 표현형은 13명이었다.

3) 말초신경병통증에서 botulinum toxin A

66명의 말초신경병통증 환자에서 botulinum toxin A을 12주 간격으로 2차례 주사 후 24주에 치료효과를 본 연구에서¹⁴ 두 차례 주사가 위약에 비해 의미있는 통증 호전을 보였고 첫 번째 치료에서 효과가 거의 없던 환자들도 1/4 정도가 두 번째 주사로 효과를 보였다.

NPSI상 유발통증이 있는 환자들에서 치료효과가 크고, NPSI 항목 중 발작성 통증과 유발통증만 통계적으로 유의한 호전을 보였다. QST상 이질통증이 있는 환자들에서 치료효과가 더 크고, 온도감각저하가 덜하고 기계이질통증이 클수록 효과가 컸다. 그리고 피부편치성검에서 표피신경섬유밀도(intra-epidermal nerve fiber density, IENFD)가 클수록 치료효과가 컸다. 이러한 소견은 botulinum toxin A가 소신경섬유의 기능은 보존되어 있고 통각과민이 있는 환자군에서 효과가 더 크다는 것을 의미하고, oxcarbazepine에 대한 연구의¹³ IN 표현형과 유사하다.

4) 통증성 HIV 신경병에서 pregabalin

302명의 통증성 HIV 신경병 환자에서 12주간 pregabalin에 대한 무작위 배정, 이중맹검, 위약 대조 시험을 시행하였다.¹⁵ Pregabalin 투약군에서 수치통증평가척도(Numeric pain rating scale, 이하 NPRS), 환자의 전반적인 변화인상(patient global impression of change, PGIC), 수면장애점수, NPSI 모두 위약군에 비해 의미있는 차이를 보이지 못했다.

QST 검사는 von Frey filament을 이용한 정적기계이질통증, brush를 이용한 동적기계이질통증, 침자극을 이용한 점통각과민, 침자극의 반복자극을 통한 시간적 가중, 냉이질통증, 냉통각과민 6가지 항목을 측정하였고, 치료효과가 있는 환자군을 알아내고자 사후검정인 가설생성탐색분석(hypothesis-generating exploratory analysis)을 시행한 결과 점통각과민이 8점이상으로 침자극에 대한 민감도가 큰 환자

들에서 치료효과가 크게 나타났다. 침자극에 대한 민감도가 큰 환자들의 NPRS 차이는 2.14이고 점통각과민이 7점 이하인 침자극에 대한 중등도 이하의 민감도를 가진 환자들의 NPRS 차이는 0.06이었다.

결론

신경병통증을 유발하는 원인에 따라 특징적인 통증 양상을 보이기도 하는 같은 질환 내에서도 다양한 통증 양상을 보이고, 서로 다른 질환에서 비슷한 양상의 통증의 증상이나 징후를 보인다는 연구들과 신경병통증 양상에 따라 치료제에 대한 반응이 다르다는 것을 보여준 연구들은 신경병통증의 치료연구에서 원인이 아닌 증상과 징후에 기초한 분류가 필요하다는 근거를 제시한다. 실제 임상에서 신경병통증 환자의 통증 양상에 따른 환자맞춤치료가 이루어질 수 있기를 기대한다.

REFERENCES

1. Park C, Lee YW, Yoon DM, Kim DW, Nam DJ, Kim DH. Cross-cultural adaptation and linguistic validation of the Korean version of the leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale. *J Korean Med Sci* 2015;30:1334-1339.
2. Sung JK, Choi JH, Jeong J, Kim WJ, Lee DJ, Lee SC, et al. Korean version of the painDETECT questionnaire: a study for cultural adaptation and validation. *Pain Pract* 2016 [Epub ahead of print].
3. Seung-Hoon Song, So-Hee Park, Jeonghee Kim, Moon-Young Jeong, Jeeyoung Oh. Korean verbal pain description in diverse neuropathic pain. *J Pain Auton Disord* 2014;3:78-82.
4. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, et al. Development and validation of the neuropathic pain symptom inventory. *Pain* 2004;108:248-257.
5. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1911-1920.
6. Rolke R, Magerl W, Campbell KA, Schalber C, Caspari S, Birklein F, et al. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain* 2006;10:77-88.
7. 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;138:343-353.
8. Baron R, Tölle TR, Gockel U, Brosz M, Freynhagen R. A cross-sectional cohort survey in 2100 patients with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: differences in demographic data and sensory symptoms. *Pain* 2009;146:34-40.
9. Maier C, Baron R, Tölle TR, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, et al. Quantitative sensory testing in the german research network on neuropathic pain (DFNS): Somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain* 2010;132:573-581.
10. Freeman R, Baron R, Bouhassira D, Cabrera J, Emir B. Sensory profiles of patients with neuropathic pain based on the neuropathic pain symptoms and signs. *Pain* 2014;155:367-376.
11. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, Schacht A, Tölle T, Bouhassira D, et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study"-a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 2013;154:2616-2625.
12. Bouhassira D, Wilhelm S, Schacht A, Perrot S, Kosek E, Cruccu G, et al. Neuropathic pain phenotyping as a predictor of treatment response in painful diabetic neuropathy: data from the randomized, double-blind, COMBO-DN study. *Pain* 2014;155:2171-2179.
13. Demant DT, Lund K, Vollert J, Maier C, Segerdahl M, Finnerup NB, et al. The effect of oxcarbazepine in peripheral neuropathic pain depends on pain phenotype: a randomised, double-blind, placebo-controlled phenotype-stratified study. *Pain* 2014;155:2263-2273.
14. Attal N, de Andrade DC, Adam F, Ranoux D, Teixeira MJ, Galhardoni R, et al. Safety and efficacy of repeated injections of botulinum toxin A in peripheral neuropathic pain (BOTNEP): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2016;15:555-565.
15. Simpson DM, Schifitto G, Clifford DB, Murphy TK, Durso-De Cruz E, Glue P, et al. Pregabalin for painful HIV neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2010;74:413-420.