

Ból w chorobie Parkinsona: podłoża mechanistyczne, główne systemy klasyfikacji i jak z nich korzystać

Pain in Parkinson disease: mechanistic substrates, main classification systems, and how to make sense out of them

Daniel Ciampi de Andrade¹, Veit Mylius^{2,3,4}, Santiago Perez-Lloret^{5,6,7}, Rubens G. Cury⁸, Kirsty Bannister⁹, Xavier Moisset¹⁰, Gabriel Taricani Kubota^{2,11,12}, Nanna B. Finnerup^{13,14}, Didier Bouhassira¹⁵, Kallol Ray Chaudhuri^{16,17}, Thomas Graven-Nielsen¹, Rolf-Detlef Treede¹⁸

¹Center for Neuroplasticity and Pain (CNAP), Department of Health Science and Technology, Faculty of Medicine, Aalborg University, Aalborg, Denmark

²Department of Neurology, Centre for Neurorehabilitation, Valens, Switzerland

³Department of Neurology, Philipps University, Marburg, Germany

⁴Department of Neurology, Kantonsspital, St. Gallen, Switzerland

⁵Observatorio de Salud Publica, Universidad Catolica Argentina, Consejo de Investigaciones Cientificas y Tecnicas (UCA-CONICET), Buenos Aires, Argentina

⁶Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Catolica Argentina, Buenos Aires, Argentina

⁷Departamento de Fisiologia, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

⁸Movement Disorders Center, Department of Neurology, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

⁹Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, United Kingdom

¹⁰Universite Clermont Auvergne, CHU de Clermont-Ferrand, Inserm, Neuro-Dol, Clermont-Ferrand, France

¹¹Pain Center, University of Sao Paulo Clinics Hospital, Sao Paulo, Brazil

¹²Center for Pain Treatment, Institute of Cancer of the State of Sao Paulo, University of Sao Paulo Clinics Hospital, Sao Paulo, Brazil

¹³Danish Pain Research Center, Department of Clinical Medicine, Aarhus University, Aarhus, Denmark

¹⁴Department of Neurology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark

¹⁵Inserm U987, APHP, UVSQ, Paris-Saclay University, Ambroise Pare Hospital, Boulogne-Billancourt, France

¹⁶Division of Neuroscience, Department of Basic and Clinical Neuroscience, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, United Kingdom

¹⁷Parkinson Foundation Centre of Excellence in Care and Research, King's College Hospital NHS Foundation Trust, London, United Kingdom

¹⁸Department of Neurophysiology, Mannheim Center for Translational Neurosciences, Heidelberg University, Mannheim, Germany

PAIN 164 (2023): 2425–2434

STRESZCZENIE

Choroba Parkinsona (*Parkinson disease*, PD) dotyka do 2% populacji ogólnej w wieku powyżej 65 lat i jest główną przyczyną utraty sprawności funkcjonalnej. Przewlekły ból jest częstym objawem pozaruchowym, który występuje

u nawet 80% pacjentów z PD zarówno w fazach prodromalnych, jak i w kolejnych stadiach choroby, negatywnie wpływając na jakość życia i funkcjonowanie pacjenta. W PD ból ma podłoże heterogenne i może powstawać w wyniku działania wielu mechanizmów. Ukierunkowanie na objawy ruchowe poprzez substytucję dopaminy lub neuromodulację może zapewniać tylko częściową kontrolę bólu związanego z PD. U pacjentów PD ból klasyfikuje się w zależności od objawów ruchowych, aspektów bólu lub jego podtypów. W ostatnim czasie wprowadzono nowe ramy klasyfikacji, skupiające się na bólu przewlekłym, aby pogrupować różne rodzaje bólu w PD zgodnie z deskryptorami mechanistycznymi: ból nocyceptywny, neuropatyczny lub ani nocyceptywny, ani neuropatyczny. Jest to również zgodne z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób ICD-11, która uznaje możliwość występowania przewlekłego wtórnego bólu mięśniowo-szkieletowego lub bólu nocyceptywnego z powodu choroby OUN. W tym artykule przeglądowym i opiniotwórczym grupa naukowców zajmujących się naukami podstawowymi i klinicznymi dokonuje przeglądu mechanizmu bólu w PD i wyzwań w jego klasyfikacji, aby przedstawić zintegrowany pogląd na obecne metody klasyfikacji i sposób, w jaki mogą one wpływać na praktykę kliniczną. Wskazano luki w wiedzy, które powinny zostać uzupełnione w nadchodzącej klasyfikacji, wysiłki terapeutyczne, a także pomysły umożliwiające rozwiązanie tych problemów w sposób zorientowany na pacjenta.

SŁOWA KLUCZOWE: ból mięśniowo-szkieletowy, ból neuropatyczny, ból przewlekły, ból wtórny, choroba Parkinsona, dopamina, głęboka stymulacja mózgu, sztywność

ABSTRACT

Parkinson disease (PD) affects up to 2% of the general population older than 65 years and is a major cause of functional loss. Chronic pain is a common nonmotor symptom that affects up to 80% of patients with (Pw) PD both in prodromal phases and during the subsequent stages of the disease, negatively affecting patient's quality of life and function. Pain in PwPD is rather heterogeneous and may occur because of different mechanisms. Targeting motor symptoms by dopamine replacement or with neuromodulatory approaches may only partially control PD-related pain. Pain in general has been classified in PwPD according to the motor signs, pain dimensions, or pain subtypes. Recently, a new classification framework focusing on chronic pain was introduced to group different types of PD pains according to mechanistic descriptors: nociceptive, neuropathic, or neither nociceptive nor neuropathic. This is also in line with the International Classification of Disease-11, which acknowledges the possibility of chronic secondary musculoskeletal or nociceptive pain due to disease of the CNS. In this narrative review and opinion article, a group of basic and clinical scientists revise the mechanism of pain in PD and the challenges faced when classifying it as a stepping stone to discuss an integrative view of the current classification approaches and how clinical practice can be influenced by them. Knowledge gaps to be tackled by coming classification and therapeutic efforts are presented, as well as a potential framework to address them in a patient oriented manner.

KEYWORDS: chronic pain, deep brain stimulation, dopamine, musculoskeletal pain, neuropathic pain, parkinson disease, rigidity, secondary pain

WSTĘP

Ostatnie postępy w klasyfikacji zaburzeń bólowych

Z medycznego i pragmatycznego punktu widzenia klasyfikacja mechanizmów, zespołów, fenotypów lub chorób służy grupowaniu osób o podobnych profilach prognostycznych lub odpowiedzi na leczenie. W ten sposób można określić oczekiwany przebieg naturalny i progresję choroby, co umożliwi bardziej asertywne i bezpośrednie postępowanie. W ostatnich latach podjęto kilka nowych ważnych kroków w celu poprawy klasyfikacji przewlekłych zaburzeń bólowych (tj. bólu występującego przez większość dni przez ponad 3 miesiące) [100, 125].

Z jednej strony, grupy robocze Międzynarodowego Towarzystwa Badania Bólu (*International Association for the Study of Pain*, IASP) i Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (*International*

Classification of Diseases-11, ICD-11) podjęły ogromny wysiłek w sprawie taksonomii, dając podstawy do podziału zaburzeń bólowych na kategorie pierwotne i wtórne wraz z dalszymi podklasyfikacjami wprowadzającymi pojęcie pierwotnych zespołów bólowych [70, 90, 94, 116]. Potwierdzono również możliwość wystąpienia bólu o charakterze nieneuropatycznym w związku z chorobami neurologicznymi (np. przewlekły wtórny ból mięśniowo-szkieletowy spowodowany chorobą OUN – MG30.32). Ponadto w ICD-11 wprowadzono możliwość zindywidualizowania oceny bólu dzięki kodom rozszerzającym, pozwalającym na określenie nasilenia bólu, związanego z bólem cierpienia oraz występowania różnych czynników psychospołecznych, takich jak katastrofizacja, strach, gniew, unikanie oraz negatywny wpływ bólu na pracę i relacje międzyludzkie.

Z drugiej strony, zaktualizowano klasyfikację bólu na podstawie deskryptorów mechanistycznych poprzez dodanie

do tradycyjnych podtypów (ból nocyceptywnego i neuropatycznego) trzeciego deskryptora [40, 62] – zaproponowano wprowadzenie terminu „ból nocyplastyczny” wraz z systemem stopniowania w zamian za określenie „ból idiopatyczny” w przypadkach, w których ból nie jest ani nocyceptywny, ani neuropatyczny [61]. Zatem możliwe jest obecnie sklasyfikowanie bólu pacjenta zgodnie z ICD-11, przy jednoczesnym uwzględnieniu prawdopodobnych mechanizmów bólu. Jednak poprawa w zakresie klasyfikacji i komunikacji na temat zaburzeń bólowych, związana z nową taksonomią, nadal stanowi wyzwanie, szczególnie w sytuacjach, gdy ból i objawy sensoryczne mogą nasilać się z czasem z powodu neurodegeneracji lub być uzależnione od leczenia, tak jak w przypadku choroby Parkinsona (*Parkinson disease*, PD) [84]. Obserwuje się to również w dystonii i stwardnieniu zanikowym bocznym – choroba narządu ruchu może powodować bóle, które powstają nie tylko na drodze mechanizmów mięśniowo-szkieletowych, ponieważ procesy chorobowe prowadzące do upośledzenia sprawności ruchowej mogą również wpływać na integrację bólu lub sieci modulujące ból [68, 71]. Dotyczy to również chorób ogólnoustrojowych, które w różnym stopniu mogą wpływać na układ ruchowy i somatosensoryczny, prowadząc do różnego rodzaju zespołów bólowych [5, 63, 80, 82, 101, 118].

Ból jako pozaruchowy objaw choroby Parkinsona

Parkinsonizm ruchowy (znany również jako zespół akinetyczny sztywny) definiuje się jako obecność bradykinezji (tj. spowolnienia i zmniejszenia amplitudy lub prędkości ruchu) w połączeniu ze sztywnością (tj. zwiększonym napięciem mięśni podczas powolnego biernego ruchu dużych stawów), drżeniem spoczynkowym (tj. drżeniem o częstotliwości 4–6 Hz w kończynie będącej w całkowitym spoczynku, często tłumionym podczas inicjacji ruchu) lub obydwoma tymi objawami. Istnieje kilka przyczyn parkinsonizmu, m.in. związanych ze stosowaniem niektórych leków, neurodegeneracją oraz przebyciem urazowego uszkodzenia mózgu i neuroinfekcji. Najczęstszą przyczyną parkinsonizmu jest neurodegeneracja, na czele z PD jako jedną z jej kilku etiologii. Objawy ruchowe w PD są asymetryczne i zwykle dobrze odpowiadają na dopaminową terapię zastępczą (przynajmniej początkowo).

Przez wiele dziesięcioleci objawom pozaruchowym w PD poświęcano mniej uwagi niż objawom ruchowym, pomimo zauważenia tych pierwszych przez Jamesa Parkinsona i innych [47, 49, 65, 96, 108, 126]. Początkowo uważano, że są one tożsame z objawami niedopaminergicznymi oraz, że są obecne tylko w początkowych fazach choroby. Wkrótce jednak stało się jasne, że objawy pozaruchowe są powszechne we wszystkich stadiach PD i mogą mieć charakter dopaminergiczny lub niedopaminergiczny. Uznaje się, że objawy pozaruchowe mają istotny, negatywny wpływ na jakość życia pacjenta. Należą do nich m.in.: przewlekły ból, zaburzenia snu i kontroli impulsów, zaburzenia nastroju, zaburzenia funkcji poznawczych i wykonawczych, utrata wężu, zaparcia i nagłe nietrzymanie moczu. Co istotne, objawy pozaruchowe są

spowodowane wpływem choroby na wiele narządów oraz układów i nie wszystkie są zależne od modulacji dopaminergicznej [15, 28, 29, 33, 79, 109, 130, 132, 133].

Ogólne założenie jest takie, że jedna choroba (PD) może powodować różne rodzaje objawów, ponieważ może zakłócać różne rodzaje funkcji fizjologicznych lub sieci u różnych pacjentów, w zależności od indywidualnego profilu wrażliwości [9, 32, 53, 81]. Przykładowo u niektórych pacjentów z PD może występować drżenie jako dominujący objaw choroby, podczas gdy u około jednej trzeciej pacjentów nie pojawi się obezwładniające drżenie spoczynkowe [2, 81, 97] w przebiegu choroby. W obu przypadkach jest to ta sama choroba, ale jej oddziaływanie na jednostkę wiąże się z unikalnym wpływem na różne sieci lub funkcje neuronalne i występowaniem wielu nieprawidłowości mechanicznych, które prowadzą do pojawienia się różnorodnych objawów klinicznych. To samo dotyczy objawów pozaruchowych, takich jak ból [103]. Choroba Parkinsona może powodować ból poprzez różne mechanizmy u różnych pacjentów. Mechanizmy te mogą (ale nie muszą) być związane ze 1) zmienioną kontrolą motoryczną (np. sztywność) i 2) zmienioną sygnalizacją dopaminergiczną.

Właściwa klasyfikacja diagnostyczna tych rodzajów bólu w PD może wydawać się zadaniem akademickim, ale będzie bardzo istotna, gdy ocena kliniczna i badania pomocnicze pozwolą na identyfikację rodzaju bólu i wdrożenie konkretnego leczenia.

Wykazano, że ból w PD może z jednej strony być mięśniowo-szkieletowy (tj. nocyceptywny), a z drugiej strony mieć cechy ośrodkowego bólu neuropatycznego lub zostać skategoryzowany jako „inny przewlekły ból” („nieokreślony” w ICD-11 i posiadający „nocyplastyczne” cechy według mechanistycznych deskryptorów IASP). Takie rozróżnienie może być kluczowe dla określenia rokowania i opcji leczenia [40, 41, 55, 88, 99]. Jednocześnie ból można klasyfikować w zależności od stanu motorycznego pacjentów i efektu dopaminowej terapii zastępczej w momencie oceny bólu [99] lub według „domen bólu w PD” [16]. Wszystkie wspomniane przypadki oraz liczne mechanizmy powstawania bólu mogą razem wywołać różnorodne objawy ruchowe i bólowe, obserwowane w praktyce klinicznej [4, 24, 73, 74]. Aby uwzględnić te różnorodne aspekty, dotychczas zaproponowano wiele kwestionariuszy, skal, klasyfikacji i systemów. Celem niniejszej pracy jest krytyczny przegląd i zaproponowanie zintegrowanego podejścia do dostępnych schematów klasyfikacji bólu u pacjentów z PD. Ten wspólny pogląd może pomóc naukowcom zajmującym się naukami podstawowymi i klinicznymi jak najlepiej wykorzystywać dostępne dowody oraz poprawić sposób projektowania badań i opieki nad pacjentem.

METODY

Strategia wyszukiwania obejmowała przegląd bazy danych MEDLINE (poprzez PubMed), Web of Science i EMBASE w okresie od początku do marca 2023 r. Nie uwzględniono materiałów konferencyjnych. Brano pod uwagę istotne historycznie

książki i raporty oraz sprawdzano i, w razie potrzeby, korzystano z bibliografii dużych artykułów badawczych i przeglądowych. Korzystano także z wyszukiwarki ICD-11 oraz listy definicji i klasyfikacji wg IASP. Wyszukiwano i łączono hasła, takie jak choroba Parkinsona i ból oraz powiązane terminy, np.: parkinsonizm, nocycepcja, leczenie, analgezja, ból przewlekły, kwestionariusz i skala. Uwzględniono oryginalne badania, przeglądy i *white papers*, jeśli dostarczały istotnych informacji na temat definicji bólu przewlekłego, mechanizmów określonych etiologii bólu przewlekłego (np. ból mięśniowo-szkieletowy) oraz deskryptorów mechanistycznych bólu przewlekłego. Do analizy włączono także badania dotyczące somatosensoryki, badania gęstości śródnaskórkowych włókien nerwowych lub progów bólu w przewlekłym bólu u pacjentów z PD. Uwzględniono badania oceniające wpływ leczenia ruchowego opartego na substytucji dopaminy (np. lewodopą lub apomorfina) i głębokiej stymulacji mózgu na ból i progi czuciowe u pacjentów z PD, a także próby mające na celu ocenę i walidację ogólnych narzędzi do oceny bólu w PD oraz stworzenie nowej klasyfikacji bólu, skal i kwestionariuszy w PD. Analizowano istotne informacje dotyczące wzajemnego oddziaływania układu somatosensorycznego i jąder podstawnych, a także związku między jądrami podstawnymi a nocycepcją i przetwarzaniem bólu. W pierwszej kolejności odnoszono się do oficjalnych źródeł danych i definicji, takich jak publikacje IASP i Towarzystwa Zaburzeń Ruchowych (*Movement Disorders Society*) oraz te związane z ICD. Pierwszy przegląd literatury przeprowadzili D.C.A. i V.M., a wszyscy autorzy brali udział w aktualizacji i rozwoju pracy. V.M. i D.C.A. przygotowali pierwszą wersję manuskryptu. Ze wszystkimi autorami prowadzono elektroniczną korespondencję w celu omówienia i opracowania jego ostatecznej wersji.

WYNIKI

Pionierskie próby klasyfikacji bólu w chorobie Parkinsona

Podjęmowano próby klasyfikacji bólu w PD, które dały istotne podstawy i wgląd w fizjologię PD. Quinn i wsp. [99] byli jednymi z pierwszych, którzy stworzyli szczegółowy schemat klasyfikacji bólu w PD, zgodnie ze stanem sprawności ruchowej pacjentów. Opisali oni 4 scenariusze w postaci przypadków klinicznych i byli jednymi z pierwszych, którzy uznali bardzo ważny aspekt bólu w PD: przyjmowanie lewodopy przynajmniej częściowo zmniejszało ból związany z pozaruchowymi objawami w fazie „wyłączenia” (takimi jak niepokój lub napady depresji), niezależnie od stanu sprawności ruchowej pacjenta. Potwierdza to obecnie rozwijającą się koncepcję, że konieczne może być zastosowanie różnych dawek lewodopy dla kontroli objawów ruchowych i różnych objawów pozaruchowych reagujących na dopaminę. Dlatego pacjenci ze zmiennym bólem mogą odnieść korzyści z dostosowywania dawki lewodopy, nawet w przypadku optymalizacji kontroli objawów ruchowych [56, 109, 127–129]. Kilka argumentów przemawia za tym, że w ramach opieki nad pacjentem z PD

i objawami pozaruchowymi w pierwszej kolejności należy spróbować dostosować dawkę dopaminowej terapii zastępczej. Chociaż strategia ta nie jest poparta silnymi dowodami klinicznymi, przemawiają za nią długoterminowe doświadczenia kliniczne i dane eksperymentalne [6, 7, 12, 15, 21, 27, 45, 124].

Później Ford [42, 43] zaproponował podział bólu w PD na 5 kategorii: 1) ból mięśniowo-szkieletowy, 2) ból korzeniowy lub neuropatyczny, 3) dystonia, 4) ból ośrodkowy lub pierwotny oraz 5) ból w przebiegu akatyzy. Takie podejście może stanowić wyzwanie dla osób niespecjalizujących się w tematyce bólu i zaburzeń ruchowych, ponieważ obejmuje zespoły bólowe sklasyfikowane według chorób lub etiologii (ból pierwotny, ból mięśniowo-szkieletowy lub radikulopatia), na podstawie zespołów (ból neuropatyczny) i wyników motorycznych (dystonia lub akatyzya). Co więcej, użycie słowa „ośrodkowy”, jako synonimu „pierwotny”, jest mylące – ośrodkowy powinien odnosić się do chorób OUN, podczas gdy w bólu pierwotnym nie ma choroby podstawowej, a sam ból przewlekły jest chorobą [90]. Dziś wiadomo, że te przypadki bólu nie wykluczają się wzajemnie i że różne etiologie bólu mogą mieć to samo podłoże mechanistyczne. Ponadto podejście to dotyczy obecnego bólu i nie podano żadnych informacji na temat nawrotów lub przewlekłości bólu. Jednak Ford wyraźnie przyznał, że jeśli ból mięśniowo-szkieletowy nie ma wyraźnej przyczyny, należy spróbować dostosować leczenie PD oparte na dopaminie, zgodnie z poglądami, że ból jest objawem pozaruchowym, który może zmieniać się niezależnie od objawów ruchowych i że dopamina działa jak potencjalny modulator przetwarzania nocyceptywnego u pacjentów z PD. Zaproponował również, że u pacjentów z PD może występować ból neuropatyczny, który nazwał „ból korzeniowym i neurytycznym”. Chociaż nie zawsze radikulopatii towarzyszy ból i chociaż w PD mogą występować inne etiologie bólu neuropatycznego poza zaburzeniami korzeni nerwowych, wykrycie bólu neuropatycznego w PD ma implikacje terapeutyczne.

Po Souquesie, który opisał przypadki rozproszonego, migrującego bólu nieznanego pochodzenia u pacjentów z PD jako wpływającego na obszary, które nie są powszechnie dotknięte bólem mięśniowo-szkieletowym lub dystonicznym (np. brzuch lub narządy płciowe) [108], Ford zaproponował, że pacjenci z PD mogą doświadczać „ból ośrodkowego lub pierwotnego”. Przyznał, że pacjenci ci często odczuwają ból w okresach niepokoju, obsesji i nerwowości, związanych ze zmianami autonomicznymi i uczuciem trzewnym, które często przyćmiewały klasyczne dolegliwości ruchowe. Stwierdził, że bóle te mogą nie reagować na wzrost stężenia lewodopy i że ich kontrola farmakoterapią stanowiła wyzwanie. To, czy ten ból powinien być nazywany „pierwotnym”, jest wątpliwe, ponieważ jest on związany z PD. Uznano, że u większości pacjentów z PD występuje ból mięśniowo-szkieletowy, ale istnieją też inne rodzaje bólu, prawdopodobnie związane z zespołem dysregulacji dopaminowej. Określano je w różny sposób, często nawiązując do pewnych „ośrodkowych” mechanizmów [24].

Nie każdy ból spowodowany chorobą ośrodkowego układu nerwowego to ośrodkowy ból neuropatyczny

Nie ma wątpliwości, że „ośrodkowe” zmiany w przetwarzaniu nocycyptywnym występują w pewnym stopniu u wszystkich osób z ostrym lub przewlekłym bólem [112, 113]. Tak więc przy „ośrodkowych” zmianach plastycznych mogą pojawić się różne rodzaje bólu [24, 26]. Istnieje jednak jasna definicja ośrodkowego bólu neuropatycznego. Międzynarodowe Towarzystwo Badania Bólu i Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zdefiniowały ból neuropatyczny jako ból spowodowany uszkodzeniem lub chorobą somatosensorycznej części układu nerwowego, a dla ośrodkowego bólu neuropatycznego takie uszkodzenia lub choroby wpływają na elementy układu somatosensorycznego w rdzeniu kręgowym, pniu mózgu, wzgórzu lub korze mózgu. Chociaż prążkowie i gałka biała są częścią pozapiramidowego układu ruchowego, istnieją dowody na to, że niektóre z ich pętli funkcjonalnych spełniają funkcje pozaruchowe, w tym przetwarzanie sygnału nocycyptywnego w skorupie w badaniach eksperymentalnych na zwierzętach i ludziach [10, 17–19, 57, 68, 122]. Zatem teoretycznie można uznać, że pacjenci z PD cierpią na ośrodkowy ból neuropatyczny. Zgodnie z systemem klasyfikacji [39, 70, 115] następnym pytaniem jest, czy rozkład bólu jest zgodny z polami recepcyjnymi struktury układu somatosensorycznego. W odróżnieniu od udarów korowych, trudno jest odpowiedzieć na to pytanie w przypadku jąder podstawnych; w zasadzie ból obejmujący połowę ciała lub kwadrant kwalifikowałby się jako „możliwy ból neuropatyczny”. Aby osiągnąć poziom „prawdopodobnego bólu neuropatycznego”, w bolesnym regionie muszą występować niektóre objawy sensoryczne. Zmiany w jądrach podstawnych nie korelują często z nieprawidłowościami w klinicznym badaniu sensorycznym, ponieważ nie prowadzą wyraźnie do deficytów sensorycznych. Ponadto dane pacjentów z dystonią pokazują, że głęboka stymulacja gałki błędnej nie wpływała na progi sensoryczne [68, 69]. Oznacza to, że kliniczny obraz zmian lub zaburzeń tych struktur może nie prowadzić do pojawienia się rodzaju bólu, w przypadku którego występują takie objawy czuciowe jak w innym bólu neuropatycznym. Zatem, czy w klasyfikacji Forda określenie „ośrodkowy” może oznaczać „ośrodkowy ból neuropatyczny”, jest nadal wątpliwe i kwestionowane. Prawdopodobnie należałoby (zre)definiować, czym jest objaw sensoryczny w PD; być może analogicznie do redefinicji ataków wyzwalanych jako objawy czuciowe neuralgii nerwu trójdzielnego, którą tradycyjnie uważano za neuropatyczną, chociaż u większości pacjentów nie obserwuje się ani deficytów czuciowych, ani wzmocnień [5, 26]. Chociaż ból może mieć różne określenia, takie jak „mrowiący” lub „piekący” [38, 39, 59], to w „ośrodkowym bólu w PD” w badaniu sensorycznym nie obserwuje się objawów, które potwierdziłyby miejsce uszkodzenia w układzie somatosensorycznym (tj. jąder podstawnych). Właściwie stwierdzono, że ból w PD występuje częściej osiowo, w dolnej części pleców, w barkach i szyi, a jego ustąpienie nie korelowało ze zmianami motorycznymi lub somatosensorycznymi po leczeniu [20, 24].

W klasyfikacji Forda pacjenci z bólem ośrodkowym mieli złożone objawy neuropsychiatryczne i często skarżyli się na ból, który dziś byłby sklasyfikowany jako zespół dysregulacji dopaminowej, zespół odstawienia agonisty dopaminy lub wyłączenia pozaruchowe, a więc ból w tej sytuacji jest tylko jednym z kilku objawów dominujących w obrazie klinicznym. Zatem termin „ośrodkowy” w klasyfikacji Forda może być interpretowany w odniesieniu do pojęć „ból wywołany ośrodkową sensytyzacją” [91] lub „ból nocycyptywny” [62]. Chociaż ośrodkowa sensytyzacja zwykle dotyczy przetwarzania sygnałów w rdzeniu kręgowym, sensytyzacja na poziomie korowym wyjaśniałaby współwystępowanie przewlekłego bólu z lękiem i depresją [113]. Na dalsze poparcie idei Forda, że „ośrodkowy ból nie jest ośrodkowym bólem neuropatycznym”, Marques i wsp. [73, 75] zasugerowali, że ten ból spełniałby definicję bólu nocycyptywnego w kontekście bycia nienocycyptywnym i nieneuropatycznym.

Zwalidowane narzędzia oceny bólu u pacjentów z chorobą Parkinsona

W pierwszym systematycznym przeglądzie na temat stosowania ogólnych skal i kwestionariuszy oceny bólu u pacjentów z PD Perez-Lloret i wsp. [98] znaleźli kilka badań opisujących stosowanie klasycznych kwestionariuszy oceny bólu (m.in. *Douleur Neuropathique-4* (DN-4), *Brief Pain Inventory* oraz *Short-Form McGill Pain Questionnaire*) [36] w celu określenia bólu w PD. W tamtym czasie narzędzia te nie były jeszcze w pełni zwalidowane w PD i w związku z tym Komisja ds. Skal Ratingowych Towarzystwa Zaburzeń Ruchowych zaleciła ich ostrożne stosowanie. W kolejnych latach większość z tych narzędzi została ostatecznie przetestowana u osób z PD, potwierdzając ich właściwości klinimetryczne w tej grupie pacjentów. Ponadto opracowano specjalne narzędzie do oceny bólu, umożliwiające scharakteryzowanie bólu występującego w ciągu poprzedniego miesiąca bez wyraźnej przyczyny i uznanego przez klinicystę za spowodowany PD. Skala Bólu w Chorobie Parkinsona Kinga (*Kings Parkinson Disease Pain Scale*, KPPS) [16] dzieli ból w PD na 7 „domen”: ból mięśniowo-szkieletowy, ból ośrodkowy, ból związany z fluktuacjami, ból nocny, ból w obrębie twarzoczaszki, piekący ból w kończynach z obrzękiem i opuchlizną oraz ból korzeniowy. Pozostaje ustalić, czy 7 domen KPPS reprezentuje określone jednostki chorobowe czy markery pewnych mechanizmów bólowych. Prowadzone są aktywne badania nad stworzeniem strategii leczenia ukierunkowanych na te domeny, co doprowadziłoby do powstania nowych, spersonalizowanych terapii dla określonych subdomen bólu w PD [64]. Klasyfikacje Quinna i Forda dotyczyły każdego zdarzenia bólowego u pacjentów z PD (niekoniecznie bólu przewlekłego), natomiast skala Kinga dotyczy bólu bezpośrednio związanego z PD (brak wytłumaczalnej przyczyny innej niż PD), trwającego dłużej niż miesiąc. U nawet 60% pacjentów z PD ból będzie występować przez większość dni przez ponad 3 miesiące (tj. ból przewlekły), co może wpływać na jakość życia tak samo jak objawy ruchowe i jest główną niezaspokojoną potrzebą w leczeniu PD.

Aby wypełnić tę lukę, kilka grup zaproponowało sklasyfikowanie przewlekłego bólu bezpośredniego związanego z PD zgodnie z mechanistycznymi deskryptorami bólu IASP. Twierdzono, że taki system klasyfikacji mógłby być stosowany wraz z innymi systemami klasyfikacji sprawności ruchowej lub systemami opartymi na domenach lub chorobach (np. ICD-11). U pacjentów z PD ból przewlekły klasyfikowano jako nocyceptywny, neuropatyczny lub nocyplastyczny. W bólu nocyceptywnym nocyceptory są aktywowane przez bodźce mechaniczne, termiczne lub zapalne w związku z rzeczywistymi lub potencjalnymi uszkodzeniami tkanek nieneuronalnych. Ten typ bólu obejmuje zespoły bólowe mięśniowo-szkieletowe, takie jak choroba zwyrodnieniowa stawów i inne choroby przewlekłe, w których przeważają uszkodzenia tkanek lub stan zapalny. Ból neuropatyczny definiuje się jako bezpośrednio spowodowany uszkodzeniem lub chorobą obwodowego lub ośrodkowego układu somatosensorycznego [115]. W systemie klasyfikacji bólu neuropatycznego wywiad i badanie fizykalne umożliwiają rozpoznanie „możliwego bólu neuropatycznego”, podczas gdy określenia „prawdopodobny” i „pewny” wymagają dowodów na lokalizację (neurologicznie wiarygodne objawy sensoryczne) i charakter uszkodzenia [39]. Deskryptory mechanistyczne bólu „nocyplastycznego” obejmują przypadki, w których układ nocyceptywny jest nadaktywny bez żadnych oznak zmian w układzie somatosensorycznym lub obwodowej aktywacji nocyceptorów [62]. Chociaż nie został jeszcze zastosowany w PD, ostatni system klasyfikacji zawierał algorytm proponowania pozytywnych dowodów na nadaktywność układu nocyceptywnego w potencjalnie nocyplastycznym bólu [61].

W ostatnim czasie u pacjentów z PD badano stosowanie mechanistycznego systemu klasyfikacji wg IASP [88]. Ból uznawano za związany z PD, jeśli 1) wystąpił lub stał się bardziej nasilony po pojawieniu się objawów ruchowych PD, 2) nasilił się przez spowolnienie ruchowe lub sztywność, 3) był związany z nadmiernymi ruchami mimowolnymi lub 4) zmniejszył się po podaniu leków dopaminergicznych [85, 123]. Ból związany z PD (nasilony przez PD lub bezpośrednio związany z PD) stwierdzono u 77% pacjentów z PD i bólem przewlekłym [85, 123]. Po określeniu bólu związanego z PD pacjenci wypełnili kwestionariusz DN-4 [84], w tym pytania na temat badania pacjenta. Pacjentów z dodatnim wynikiem DN-4 uznawano za pozytywnie przebadanych przesiewowo pod kątem bólu neuropatycznego, który występował u 16% pacjentów z bólem w przebiegu PD. Jeśli wynik był negatywny, to ból w okresie wyłączenia, ból towarzyszący dystonii lub ból szczytowej dawki z bólem mięśni i regionalną lub miejscową tkliwością palpacyjną ścięgien lub powięzi, mógł być sklasyfikowany jako ból nocyceptywny. Był to najczęstszy mechanizm bólu występujący u 55% badanych. Uznawano, że u osób, które nie miały dodatniego wyniku testu DN-4 i nie spełniały kryteriów bólu nocyceptywnego, występował ból „nocyplastyczny” (tj. nienocyceptywny i nieneuropatyczny). W tych przypadkach dominowały cechy dysautonomii, lęk i dysforia, pozaruchowe fluktuacje i oscylacje nastroju behawioralnego. Taki „nocyplastyczny” ból stwierdzono u 22% badanych. Po tej publikacji zaproponowano system klasyfikacji nocyplastycznego bólu

mięśniowo-szkieletowego, który oczekuje na walidację [61]. Stosując ten system, większość pacjentów nie osiągnęłaby poziomu „możliwego bólu nocyplastycznego”, ponieważ wymaga to występowania udokumentowanych objawów czuciowych.

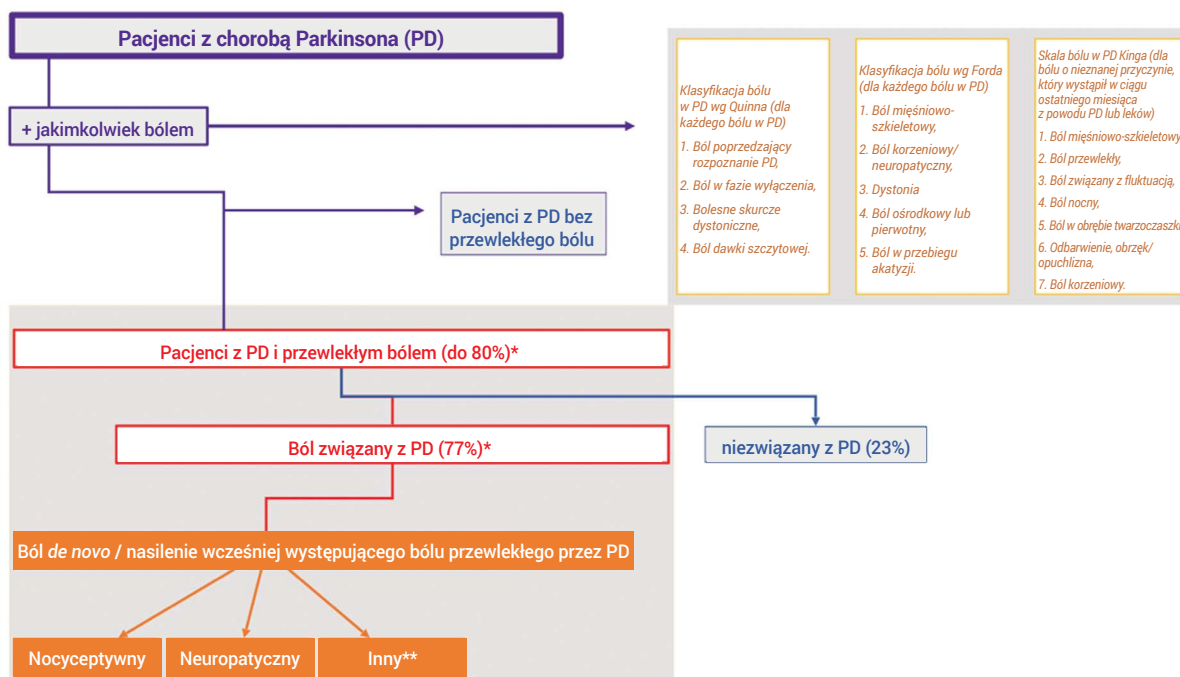
Fenotypy bólu w chorobie Parkinsona

Prosta klasyfikacja mechanistyczna wykorzystująca wcześniej zaproponowane definicje umożliwiała rozróżnienie pacjentów o różnych profilach klinicznych, chociaż nie była oparta na systemie klasyfikacji bólu neuropatycznego lub nocyplastycznego. Przykładowo, ból „nocyplastyczny” był związany z bólem uogólnionym, odczuwanym w średnio 10 miejscach ciała (jest to właściwie kryterium z systemu klasyfikacji bólu nocyplastycznego), w przeciwieństwie do bólu nocyceptywnego, który był bardziej zlokalizowany, z tendencją do oddziaływania w obrębie tułowia [66], występując średnio w 4,8 miejscach ciała [88]. Ból o możliwym charakterze neuropatycznym w badaniu przesiewowym był bardziej nasilony w porównaniu z pozostałymi 2 mechanizmami, natomiast ból „nocyplastyczny” był związany bardziej z sensorycznymi i afektywnymi deskryptorami bólu i rzadszym występowaniem dyskinez wywołanych lewodopą. Ponadto analiza głównych składowych potwierdziła, że 3 różne mechanizmy bólu miały wyraźny rozkład w ramach czynników.

W tych systemach klasyfikacji operacyjna definicja bólu z neuropatycznymi deskryptorami bólu opierała się na dodatnim wyniku kwestionariusza przesiewowego, który pozwala jedynie na rozpoznanie „możliwego” bólu neuropatycznego w PD. W jednym z nielicznych badań wykorzystujących zweryfikowane osobiście kryteria bólu neuropatycznego stwierdzono, że u 6,9% pacjentów z PD występowanie bólu neuropatycznego określono jako pewne [24,39] (podobnie jak w populacji ogólnej). Co więcej, ból neuropatyczny wyraźnie nie reagował na głęboką stymulację mózgu i u wszystkich pacjentów z bólem neuropatycznym stwierdzono chorobę układu somatosensorycznego inną niż PD [24, 39].

Podobnie jak w klasyfikacji bólu wg IASP/ICD-11, mechanistyczna klasyfikacja bólu w PD może być przeprowadzana jednocześnie z innymi klasyfikacjami opartymi na etiologii, sytuacji lub domenie, m.in. Kwestionariuszem Oceny Bólu w Chorobie Parkinsona Kinga [16] oraz klasyfikacjami bólu wg Forda [42] lub Quinna [99] (ryc. 1).

Jedną z rozwijających się metod klasyfikacji objawów pozaruchowych w PD jest endofenotypowanie. Chociaż wykazano, że klasyfikacja podtypu ruchowego PD jest zmienna w czasie, ostatnie prace skupiające się na endofenotypowaniu pozaruchowym wydają się obiecujące. Początkowo ból w PD traktowano jako określony podtyp, który obejmował zespoły bólowe kończyn dolnych o nieznannej przyczynie, powszechnie obserwowane w średnio zaawansowanej postaci PD [46, 76, 102, 121]. Dalsze prace sugerują, że ból w PD dzieli się na noradrenergiczny podtyp PD, co może mieć również wpływ na spersonalizowaną medycynę i specyficzne dla podtypu strategię leczenia bólu w PD [77].



Ryc. 1. Podsumowanie głównych aktualnych systemów klasyfikacji i punktacji bólu u pacjentów z chorobą Parkinsona (*Parkinson disease*, PD). Ból związany z PD obejmuje ból *de novo* i nasilenie wcześniej występującego bólu przez PD. Ponieważ ból może poprzedzać objawy ruchowe o kilka lat, ustalenie, czy ból pojawia się *de novo* w momencie pojawienia się objawów ruchowych, czy też jest to ból wcześniejszy, który nasilił się przez PD, może stanowić wyzwanie kliniczne. Pragmatyczne podejście polega na połączeniu tych 2 przypadków w ramach bólu związanego z PD. Taka strategia została zwalidowana [88] (Mylus 2021) i wykazano, że umożliwia klasyfikację bólu na podstawie mechanistycznych deskryptorów. Aby uznać ból za związany z PD, ból przewlekły musiał spełniać co najmniej jedno z następujących kryteriów: 1) ból wystąpił lub stał się bardziej nasilony po pojawieniu się innych objawów PD; 2) ból nasila się wraz z nasileniem sztywności, drżeń lub spowolnienia ruchowego; 3) ból jest związany z nadmiernymi, nieprawidłowymi ruchami (dyskineza płaśawicza) oraz 4) ból w jakimś stopniu zmniejszył się przy przyjmowaniu leków na PD (na podstawie Quinn 1986 [99], Wasner i Deuschl 2012 [123] oraz Mylius 2015) [85].

*Dane odnoszą się do ogólnej częstości występowania przewlekłego bólu w PD (do 80%) [8, 13] oraz do częstości występowania bólu związanego z PD u pacjentów z bólem przewlekłym [88].

**Przypisy dotyczące podtypów: z klasyfikacji ICD-11. MG30.32: przewlekły wtórny ból mięśniowo-szkieletowy spowodowany chorobą układu nerwowego (2). MG30.50: przewlekły ośrodkowy ból neuropatyczny lub (3). MG30.Z: „przewlekły ból, nieokreślony”. Postępując się deskryptorami mechanistycznymi (1) to ból nocyceptywny, (2) neuropatyczny, a (3) „inny”, ponieważ dotyczy bólu, który nie spełniał kryteriów bólu nocyceptywnego ani neuropatycznego wg Mylius i wsp. (2021) [87, 88]. W oryginalnej publikacji określono go „nocyplastycznym” jako synonim nienocyceptywnego lub nieneuropatycznego, ponieważ opublikowany system klasyfikacji [61] nie jest odpowiedni do ich identyfikacji. ICD-11 – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (ICD-11).

DYSKUSJA

„Wzmocnienie” somatosensoryczne w chorobie Parkinsona i jego wpływ na klasyfikację bólu

Badania eksperymentalne wykazały, że receptory dopaminowe D2 uczestniczą w modulacji sygnałów nocyceptywnych centralnie zarówno w prążkowiu, jak i w rdzeniu kręgowym poprzez podwzgórzowe projekcje zstępujące A11 do rdzenia kręgowego. Wykazano również, że od tych receptorów zależą neuromodulujące interwencje ruchowe i zapewnienie ulgi w bólu w modelach bólu neuropatycznego [1, 54, 120]. U zdrowych osób niska gęstość receptorów D2 wiąże się z podwyższeniem progu bólu na zimno i nieprawidłową modulacją zstępującą bólu [78, 111]. Wstępne badania opisujące wykorzystanie ilościowych testów sensorycznych sugerują, że pacjenci z PD mieli niższe [89, 93] i wyższe progi bólu [20, 93], w porównaniu z dopasowanymi wiekowo zdrowymi osobami. Te sprzeczne wyniki mogą wynikać z faktu, że stosowanie metod opartych na czasie reakcji w celu określenia progów w chorobie z asymetrycznymi objawami ruchowymi może być obciążone

błędem. Ponadto jedną z wyraźnych cech szczególnych PD jest to, że na kilka kanałów somatosensorycznych ma wpływ status leczenia w momencie zbierania danych, czy to leczenia farmakologicznego (lewodopa lub agoniści dopaminy), czy głęboką stymulacją mózgu, co wymaga standaryzacji i raportów na temat tego, czy pacjenci byli w fazie włączenia czy wyłączenia, gdy dokonywano oceny. Późniejsze badania na większej próbie, w których kontrolowano przyjmowanie leków i wykorzystano ilościowe testy sensoryczne niezależne od czasu reakcji, sugerują, że ból mechaniczny oraz ból na zimno/ciepło jest w rzeczywistości mniejszy niż oczekiwano u pacjentów z PD w danym wieku [12, 20, 25, 52, 67, 106, 119]. Dlatego uważa się, że niezależnie od występowania przewlekłego bólu pacjenci z PD mają niższy próg bólu zarówno w stanach wyłączenia, jak i włączenia (tj. gdy efekt dopaminowej terapii zastępczej słabnie lub gdy jest odpowiedni), w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną dopasowaną do wieku i płci [11, 20, 25, 26, 84, 86]. Wykazano również, że zaburzenia sensoryczne mogą występować u pacjentów z idiopatycznym zaburzeniem snu z szybkimi ruchami gałek

ocznych, uważanym za potencjalny objaw prodromalny PD [60, 110] w znacznej części przypadków, a także u pacjentów we wczesnych stadiach PD (przed rozpoczęciem leczenia lewodopą), u których dodatkowo sugeruje się progresję w miarę postępu choroby [58, 84]. Zgłaszano, że na ból *de novo* w PD częściowo wpływa podawanie lewodopy, która generalnie nie wpływa na bóle niezwiązane z PD [27, 99]. Ponadto bóle związane z PD występują częściej podczas epizodów wyłączenia (tj. gdy pacjenci przerywają leczenie farmakologiczne lub leczenie neuromodulujące). Podobnie jak inne objawy pozaruchowe, ból związany z PD może się nasilać lub pojawić u pacjentów w fazie wyłączenia pozaruchowego, często prowadząc do wystąpienia towarzyszących im zaburzeń nastroju i zachowania [48].

W przeszłości uważano, że ból mięśniowo-szkieletowy u pacjentów z PD jest spowodowany sztywnością mięśni. Teoria muskulogenna początkowo rzeczywiście sugerowała, że ból w PD był głównie spowodowany obecnością zwiększonego napięcia ruchowego [107], co prowadziło do przykurczów mięśni i bólu. Teorię tę jako jedyne wyjaśnienie bólu w PD podważono, stwierdzając, że przewlekły ból jest powszechny we wczesnych stadiach choroby [34] (gdy objawy ruchowe są nadal początkowe) i chociaż poprawa w zakresie bólu może nastąpić w wyniku leczenia lewodopą lub głęboką stymulacją mózgu, ich późniejsze działanie przeciwbólne nie jest skorelowane z poprawą sprawności ruchowej [24, 72]. Wykazano również, że objawy „wzmocnienia” w przetwarzaniu sensorycznym będą widoczne ilościowo, nawet u pacjentów nieodczuwających bólu [131]. Ponadto ból może również wystąpić przy nadmiernym ruchu jak w przypadku dyskinezy płasawiczej, gdzie uważa się, że stężenie lewodopy jest wysokie [23, 99]. Te wszystkie dane sugerują, że u pacjentów z PD ból może wynikać nie tylko z obecności obwodowych generatorów bólu (np. sztywność ruchowa), lecz może mieć na niego wpływ także wewnętrzny stan allodyni i hiperalgezji, potencjalnie utrzymywany przez dysfunkcyjne przetwarzanie somatosensoryczne, prawdopodobnie w jądrach podstawnych [14, 26].

U pacjentów z PD w fazie umiarkowanej lub zaawansowanej występuje znaczne zwyrodnienie nigrostriatalne, co prowadzi do mniejszej zdolności magazynowania dopaminy w zakończeniach aksonów rozciągających się od istoty czarnej do prążkowie [50]. Po rozpoczęciu dopaminowej terapii zastępczej magazynowanie dopaminy zmienia się w zależności od stężenia leku we krwi, co prowadzi do zmian w kontroli motorycznej – w kilka minut może dojść do wzrostu z niskich (sztywność lub spowolnienie ruchowe) do nadmiernych ilości dopaminy w synapsie (hiperkinetyczne, dyskinezy płasawicze). Takie zaburzenia ruchowe to znak rozpoznawczy umiarkowanej lub zaawansowanej postaci choroby, a jeśli są one odporne na leczenie, to konieczne jest zastosowanie określonych leków lub interwencji neuromodulujących. Stwierdzono, że objawy pozaruchowe, które są częściowo zależne od dopaminy (np. nastrój i ból), są również zmienne w zależności od ilości zmagazynowanej dopaminy

w prążkowie. Późniejsze pozaruchowe fazy włączenia i wyłączenia niekoniecznie korelują z zaburzeniami ruchowymi. Oznacza to, że pacjenci z względnie stabilnymi i kontrolowanymi objawami motorycznymi mogą doświadczać zmienności objawów pozaruchowych ze względu na różne potrzeby i wrażliwość na zmiany stężenia dopaminy w pozaruchowych pętach korowo-prążkowie-wzgórzowo-korowych. Pośrednie dowody sugerują, że z powodu pozaruchowych wyłączeń może dochodzić do zmian w odczuwaniu bólu związanego z PD. Potwierdzają to doświadczenia kliniczne oraz badania wykazujące, że kontrola motoryczna po leczeniu farmakologicznym lub neuromodulującym nie odnosi się do łagodzenia bólu. Zmienność sensoryczną można zaobserwować dzięki zastosowaniu kwestionariuszy dotyczących objawów pozaruchowych w warunkach klinicznych i badawczych [15]. Doniesienia sugerują, że pacjenci odczuwający ból powinni poprosić o dostosowanie dawek dopaminowej terapii zastępczej, tak aby były nieco wyższe niż dawki niezbędne do złagodzenia objawów ruchowych [35, 81, 109, 129]. Koncepcję tę dodatkowo wspiera fakt występowania zespołu odstawienia agonisty dopaminy, który polega na pojawieniu się zmęczenia, trudności poznawczych i rozproszonego uogólnionego bólu u pacjentów, którzy uzyskali dobrą kontrolę motoryczną i u których próbuje się zmniejszyć dawkę agonistów dopaminy [92, 99]. Pacjenci tolerują zmniejszenie dawki ze względów motorycznych, ale nie mogą znieść pojawienia się nowych objawów w związku ze stopniowym zmniejszaniem dawki leku dopaminergicznego.

Praktyczne kwestie związane z oceną i leczeniem bólu u pacjentów z chorobą Parkinsona

U pacjentów z PD, sztywnością i bólem często stwierdza się bolesność stawów, wrażliwość powięzi i przyczepów ścięgniastych oraz ból mięśni w delikatnym badaniu palpacyjnym, które w innym przypadku nie powinno sprawić bólu [24]. Oznaczałoby to, że ból związany ze sztywnością ma charakter nocycyptywny oraz wyraźnie wywołuje uszkodzenia tkanek miękkich [66, 83, 88]. Później stwierdzono, że pacjenci we wczesnym stadium choroby odczuwają intensywny ból, pomimo sztywności o małym nasileniu [34]. Ponadto interwencje, o których wiadomo, że prowadzą do złagodzenia objawów ruchowych (m.in. sztywności), mogą również zmniejszyć ból. Jednak w tych przypadkach efekt ten niekoniecznie jest skorelowany z kontrolą sztywności [24, 33, 133]. Oznacza to, że u pacjentów ze sztywnością i bólem zwykle nie jest możliwe ustalenie, czy ból jest spowodowany sztywnością, a nie innym obwodowym czynnikiem nocycyptywnym, wzmacnianym ośrodkowo. Zatem w podejściu pragmatycznym stwierdzenie sztywności i bólu mogłoby doprowadzić do klasyfikacji bólu jako nocycyptywnego, uznając tym samym, że układ mięśniowo-szkieletowy w pewnym stopniu przyczynia się do występowania bólu, ponieważ obwodowy generator bólu jest nadmiernie wzmacniany ośrodkowo [66, 114].

Jak wspomniano powyżej, w procesie diagnozowania bólu neuropatycznego u pacjentów z PD częstym wyzwaniem

jest stwierdzenie uszkodzenia układu somatosensorycznego. Badania oceniające gęstość śródnaskórkowych włókien nerwowych za pomocą barwienia PGP9.5 wykazały, że PD prowadzi do znacznego odnerwienia małych włókien [30, 93]. Później opisano również, że poza neuronami w istocie czarnej i głowie odkładanie się ciał Lewy'ego [93], można wykryć w czuciowych nerwach doprowadzających w skórze. Jednakże zmniejszenie gęstości śródnaskórkowych małych włókien, zwane także patologią małych włókien, również znajduje się na długiej liście innych chorób neurologicznych o dyskusyjnym znaczeniu funkcjonalnym. Do tej pory nie wykazano, aby zmiany te były obecne u pacjentów z PD w obszarach, w których występuje ból. Co więcej, na wzmocnienie sensoryczne i utratę sprawności funkcjonalnej w PD może mieć znaczny wpływ stosowanie lewodopy lub głębokiej stymulacji mózgu, co sugeruje, że zmiany są dość dynamiczne. Na zmiany we wzmocnieniu somatosensorycznym prawdopodobnie będzie miała wpływ funkcjonalna aktywność oscylacyjna na poziomie sieci, a nie wyłącznie strukturalna neurodegeneracja [3, 26, 37, 95]. Stwarza to sytuację, w której ból neuropatyczny byłby rozpoznawany jako „pewny”, zgodnie ze zaktualizowanymi systemami klasyfikacji, tylko wtedy, gdy można byłoby zidentyfikować i scharakteryzować wyraźne objawy sensoryczne, podobne do wywołanych ataków w neuralgii nerwu trójdzielnego [22, 117]. Z drugiej strony, jeśli ból nie występuje zgodnie ze zmianami w klasycznych strukturach układu somatosensorycznego, ból neuropatyczny bezpośrednio związany z PD (jeśli potwierdzony) mógłby tylko osiągnąć „możliwy” stopień pewności diagnostycznej. Niektórzy zdecydowali się wykorzystywać dodatnie wyniki badań przesiewowych bólu neuropatycznym (np. DN4) do identyfikacji pacjentów z PD i komponentami bólu neuropatycznego [44]. Okazuje się, że dodatni wynik uzyskuje około 1 na 5 pacjentów z PD i przewlekłym bólem. Chociaż tych pacjentów nie należy nazywać pacjentami z „pewnym” bólem neuropatycznym, spełniają oni kryteria rozpoznania możliwego bólu neuropatycznego. Wykazano, że klasyfikacja oparta na kwestionariuszu przesiewowym pozwala na klasyfikację pacjentów z PD i bólem o klinicznie odmiennym profilu i cechach, które prawdopodobnie są związane z różnymi mechanizmami choroby i różnie reagują na leczenie [88]. Podejmowanie prób kompleksowego scharakteryzowania rozległości układu somatosensorycznego i tego, czym jest neuroanatomicznie wiarygodny objaw sensoryczny, może pomóc wyjaśnić te przypadki.

Piśmiennictwo

- [1] Ansah O.B., Leite-Almeida H., Wei H., Pertovaara A.: Striatal dopamine D2 receptors attenuate neuropathic hypersensitivity in the rat. *Exp Neurol* 2007; 205: 536–546.
- [2] Asch N., Herschman Y., Maoz R. et al.: Independently together: subthalamic theta and beta opposite roles in predicting Parkinson's tremor. *Brain Commun* 2020; 2: fcaa074.
- [3] Ballarini T., Ruzicka F., Bezdicek O. et al.: Unraveling connectivity changes due to dopaminergic therapy in chronically treated Parkinson's disease patients. *Sci Rep* 2018; 8: 14328.
- [4] Bannister K., Smith R.V., Wilkins P., Cummins T.M.: Towards optimising experimental quantification of persistent pain in Parkinson's disease using psychophysical testing. *NPJ Parkinsons Dis* 2021; 7: 28.
- [5] Barbosa L.M., da Valerio F., Pereira S.L.A. et al.: Site matters: central neuropathic pain characteristics and somatosensory findings after brain and spinal cord lesions. *Eur J Neurol* 2023; 30: 1443–1452.
- [6] Battista A.F., Wolff B.B.: Levodopa and induced-pain response: a study of patients with parkinsonian and pain syndromes. *Arch Intern Med* 1973; 132: 70–74.

Aktualny stan wiedzy i implikacje dla opieki nad pacjentami z chorobą Parkinsona i bólem

U pacjentów z PD ból jest na ogół „złowieszczy”. Może być klasyfikowany w zależności od stanu ruchowego, jak zaproponował Quinn, zgodnie z klasyfikacją Forda lub według podtypów bólu, stosując KPPS (ryc. 1). Ból przewlekły powszechnie występuje u pacjentów z PD i może nie odpowiadać na leczenie ukierunkowane na uzyskanie kontroli motorycznej. Choroba może nie mieć na niego wpływu i być z nim niezwiązana (tj. ból niezwiązany z PD) lub mieć wpływ i być związana (tj. ból związany z PD). Chociaż systemy klasyfikacji nie umożliwiały rozróżnienia między bólem nocyplastycznym a neuropatycznym, wstępna klasyfikacja mechanistyczna pozwoliła na podział pacjentów z różnym charakterem bólu i związanymi z nim objawami oraz identyfikację osób odpowiadających na określone leczenie [64, 66]. Do tej pory brakuje solidnych, opartych na dowodach naukowych metod leczenia przewlekłego bólu w PD [87, 104, 105] lub są one niewystarczające. Jeśli jest to klinicznie możliwe i bezpieczne, istnieje ogólna zgoda co do tego, by spróbować nieznacznie zwiększyć dawkę dopaminowej terapii zastępczej w ramach testu terapeutycznego, w przypadku wystąpienia bólu bezpośrednio związanego z PD, nawet jeśli kontrola motoryczna jest optymalna. Ostatnie badania, mające na celu uwzględnienie selekcji pacjentów na podstawie różnych rodzajów bólu lub odrębnych endofenotypów w badaniach klinicznych w celu leczenia bólu przewlekłego u pacjentów z PD, są obiecujące [64]. Przedstawione w tej pracy postępy w klasyfikacji prawdopodobnie umożliwią w przyszłości poprawę sposobu leczenia różnych rodzajów bólu w PD, jednak ukazują również pewne ogólne luki klasyfikacyjne i mechanistyczne, które należy uwzględnić w najbliższych multidyscyplinarnych badaniach translacyjnych.

DEKLARACJA KONFLIKTU INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PODZIĘKOWANIA

Centrum Neuroplastyczności i Bólu (CNAP) jest wspierane przez Duńską Narodową Fundację (DNRF121). D. Ciampi de Andrade otrzymał grant od firmy NovoNordisk (NNF210C0072828). Badania N.B. Finnerup w obszarze bólu neuropatycznego wspiera Fundacja Lundbeck (R359-2020-2620).

- [7] Becker S., Gandhi W., Elfassy N.M., Schweinhardt P.: The role of dopamine in the perceptual modulation of nociceptive stimuli by monetary wins or losses. *Eur J Neurosci* 2013; 38: 3080–3088.
- [8] Beiske A.G., Loge J.H., Rønningen A., Svensson E.: Pain in Parkinson's disease: prevalence and characteristics. *PAIN* 2009; 141: 173–177.
- [9] Berman B.D., Smucny J., Wylie K.P. et al.: Levodopa modulates small-world architecture of functional brain networks in Parkinson disease. *Mov Disord* 2016; 31: 1676–1684.
- [10] Bernard J.F., Huang G.F., Besson J.M.: Nucleus centralis of the amygdala and the globus pallidus ventralis: electrophysiological evidence for an involvement in pain processes. *J Neurophysiol* 1992; 68: 551–569.
- [11] Boura E., Stamelou M., Vadasz D. et al.: Is increased spinal nociception another hallmark for Parkinson's disease? *J Neurol* 2017; 264: 570–575.
- [12] Brefel-Courbon C., Payoux P., Thalamas C. et al.: Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord* 2005; 20: 1557–1563.
- [13] Broen M.P.G., Braaksma M.M., Patijn J., Weber W.E.J.: Prevalence of pain in Parkinson's disease: a systematic review using the modified QUADAS tool. *Mov Disord* 2012; 27: 480–484.
- [14] Caspers J., Rubbert C., Eickhoff S.B. et al.: Within- and across-network alterations of the sensorimotor network in Parkinson's disease. *Neuroradiology* 2021; 63: 2073–2085.
- [15] Chaudhuri K.R., Healy D.G., Schapira A.H.V.: Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006; 5: 235–245.
- [16] Chaudhuri K.R., Rizos A., Trenkwalder C. et al.: King's Parkinson's disease pain scale, the first scale for pain in PD: an international validation. *Mov Disord* 2015; 30: 1623–1631.
- [17] Chudler E.H.: Response properties of neurons in the caudate-putamen and globus pallidus to noxious and non-noxious thermal stimulation in anesthetized rats. *Brain Res* 1998; 812: 283–288.
- [18] Chudler E.H., Dong W.K.: The role of the basal ganglia in nociception and pain. *PAIN* 1995; 60: 3–38.
- [19] Chudler E.H., Sugiyama K., Dong W.K.: Nociceptive responses in the neostriatum and globus pallidus of the anesthetized rat. *J Neurophysiol* 1993; 69: 1890–1903.
- [20] de Andrade D.C., Lefaucheur J.P., Galhardoni R. et al.: Subthalamic deep brain stimulation modulates small fiber-dependent sensory thresholds in Parkinson's disease. *PAIN* 2012; 153: 1107–1113.
- [21] Coffeen U., Lopez-Avila A., Ortega-Legaspi J.M. et al.: Dopamine receptors in the anterior insular cortex modulate long-term nociception in the rat. *Eur J Pain* 2008; 12: 535–543.
- [22] Cruccu G., Finnerup N.B., Jensen T.S. et al.: Trigeminal neuralgia: new classification and diagnostic grading for practice and research. *Neurology* 2016; 87: 220–228.
- [23] Cury R.G., Galhardoni R., Fonoff E.T. et al.: Sensory abnormalities and pain in Parkinson disease and its modulation by treatment of motor symptoms. *Eur J Pain* 2016; 20: 151–165.
- [24] Cury R.G., Galhardoni R., Fonoff E.T. et al.: Effects of deep brain stimulation on pain and other nonmotor symptoms in Parkinson disease. *Neurology* 2014; 83: 1403–1409.
- [25] Cury R.G., Galhardoni R., Teixeira M.J. et al.: Subthalamic deep brain stimulation modulates conscious perception of sensory function in Parkinson's disease. *PAIN* 2016; 157: 2758–2765.
- [26] Cury R.G., Teixeira M.J., Galhardoni R. et al.: Connectivity patterns of subthalamic stimulation influence pain outcomes in Parkinson's disease. *Front Neurol* 2020; 11: 9.
- [27] Dellapina E., Gerdelat-Mas A., Ory-Magne F. et al.: Apomorphine effect on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord* 2011; 26: 153–157.
- [28] Diederich N.J., Sauvageot N., Pieri V., Hipp G., Vaillant M.: The clinical nonmotor connectome in early Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2020; 10: 1797–1806.
- [29] Donadio V., Incensi A., Leta V. et al.: Skin nerve α -synuclein deposits: a biomarker for idiopathic Parkinson disease. *Neurology* 2014; 82: 1362–1369.
- [30] Doppler K.: Detection of dermal α -synuclein deposits as a biomarker for Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2021; 11: 937–947.
- [31] Doppler K., Ebert S., Uceyler N. et al.: Cutaneous neuropathy in Parkinson's disease: a window into brain pathology. *Acta Neuropathol* 2014; 128: 99–109.
- [32] Engels G., Douw L., Kerst Y. et al.: Non-motor symptoms in Parkinson's disease: an explorative network study. *Parkinsonism Relat Disord* 2019; 66: 237–240.
- [33] Erro Aguirre M.E., Moreno Garcia M., Zandio Amorena B.: Pathophysiological bases of the non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Rev Neurol* 2010; 50: 7.
- [34] Erro R., Picillo M., Vitale C. et al.: The non-motor side of the honeymoon period of Parkinson's disease and its relationship with quality of life: a 4-year longitudinal study. *Eur J Neurol* 2016; 23: 1673–1679.
- [35] Evans A.H., Lees A.J.: Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 393–398.
- [36] Ferreira K.A.S.L., de Andrade D.C., Teixeira M.J.: Development and validation of a Brazilian version of the short-form McGill pain questionnaire (SFMPQ). *Pain Manag Nurs* 2013; 14: 210–219.
- [37] Filippi M., Basaia S., Sarasso E. et al.: Longitudinal brain connectivity changes and clinical evolution in Parkinson's disease. *Mol Psychiatry* 2021; 26: 5429–5420.
- [38] Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S. et al.: Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162–173.
- [39] Finnerup N.B., Haroutounian S., Kamerman P. et al.: Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *PAIN* 2016; 157: 1599–606.
- [40] Fitzcharles M.A., Cohen S.P., Clauw D.J. et al.: Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet* 2021; 397: 2098–2110.
- [41] Fitzcharles M.A., Perrot S., Hauser W.: Comorbid fibromyalgia: a qualitative review of prevalence and importance. *Eur J Pain* 2018; 22: 1565–1576.
- [42] Ford B.: Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25(suppl 1): S98–S103.
- [43] Ford B., Louis E.D., Greene P., Fahn S.: Oral and genital pain syndromes in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996; 11: 421–426.
- [44] Freynhagen R., Parada H.A., Calderon-Ospina C.A. et al.: Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review. *Curr Med Res Opin* 2019; 35: 1011–1018.
- [45] Gerdelat-Mas A., Simonetta-Moreau M., Thalamas C. et al.: Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson's disease: a RIII reflex study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1140–1142.
- [46] Ghosh P., Imbriani P., Caputi N. et al.: A dual centre study of pain in Parkinson's disease and its relationship with other non-motor symptoms. *J Parkinsons Dis* 2020; 10: 1817–1825.
- [47] Gibb W.R.G.: Idiopathic Parkinson's disease and the Lewy body disorders. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1986; 12: 223–234.
- [48] Goetz C.G., Tanner C.M., Levy M., Wilson R.S., Garron D.C.: Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1986; 1: 45–49.
- [49] Gowers W.R.: A manual of diseases of the nervous system. 1st ed. Philadelphia: Blakinston, 1888.
- [50] Grace A.A.: Physiology of the normal and dopamine-depleted basal ganglia: insights into levodopa pharmacotherapy. *Mov Disord* 2008; 23: S560–S569.
- [51] Granovsky Y., Schlesinger I., Fadel S. et al.: Asymmetric pain processing in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013; 20: 1375–1382.
- [52] Grashorn W., Schunke O., Buhmann C. et al.: Influence of dopaminergic medication on conditioned pain modulation in Parkinson's disease patients. *PLoS One* 2015; 10: e0135287.
- [53] Gratwicke J., Jahanshahi M., Foltynie T.: Parkinson's disease dementia: a neural networks perspective. *Brain* 2015; 138: 1454–1476.
- [54] Hagelberg N., Jaaskelainen S.K., Martikainen I.K. et al.: Striatal dopamine D2 receptors in modulation of pain in humans: a review. *Eur J Pharmacol* 2004; 500: 187–192.
- [55] Hauser W., Perrot S., Sommer C., Shir Y., Fitzcharles M.A.: Diagnostic confounders of chronic widespread pain: not always fibromyalgia. *PAIN Rep* 2017; 2: e598.

- [56] Hillen M.E., Sage J.I.: Nonmotor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 47: 1180–1183.
- [57] Honey C.R., Stoessl A.J., Tsui J.K.C., Schulzer M., Calne D.B.: Unilateral pallidotomy for reduction of parkinsonian pain. *J Neurosurg* 1999; 91: 198–201.
- [58] Kaiserova M., Kastelikova A., Grambalova Z. et al.: Temperature sensation in Parkinson's disease measured by quantitative sensory testing: a single-center, case-control study. *Int J Neurosci* 2021; 1–6. doi: 10.1080/00207454.2021.1991922.
- [59] Klit H., Hansen A.P., Marcussen N.S., Finnerup N.B., Jensen T.S.: Early evoked pain or dysesthesia is a predictor of central poststroke pain. *PAIN* 2014; 155: 2699–2706.
- [60] Koch J., Willemsen K., Dogan I. et al.: Quantitative sensory testing and norepinephrine levels in REM sleep behaviour disorder – a clue to early peripheral autonomic and sensory dysfunction? *J Neurol* 2022; 269: 923–932.
- [61] Kosek E., Clauw D., Nijs J. et al.: Chronic nociplastic pain affecting the musculoskeletal system: clinical criteria and grading system. *PAIN* 2021; 162: 2629–2634.
- [62] Kosek E., Cohen M., Baron R. et al.: Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *PAIN* 2016; 157: 1382–1386.
- [63] Kubota G.T., Soares F.H.C., da Fonseca A.S. et al.: Pain paths among post-COVID-19 condition subjects: a prospective cross-sectional study with in-person evaluation. *Eur J Pain* 2023; 27: 636–650.
- [64] Lapa J.D.dS., da Cunha P.H.M., Teixeira M.J. et al.: Burst transspinal magnetic stimulation alleviates nociceptive pain in Parkinson disease – a pilot phase II double-blind, randomized study. *Neuromodulation* 2022. doi: 10.1016/J.NEUROM.2022.10.043.
- [65] Lewy F.H.: Die Lehre vom Tonus und der Bewegung: zugleich systematische Untersuchungen zur Klinik, Physiologie, Pathologie und Pathogenese der Paralysis Agitans. Berlin: Springer, 1923. Available at: https://books.google.com.br/books/about/Die_Lehre_vom_Tonus_und_der_Bewegung.html?id5IHUcAAAAIAAJ&redir_esc=y. (Accessed: December 18, 2022).
- [66] Li J., Zhu B.F., Gu Z.Q. et al.: Musculoskeletal pain in Parkinson's disease. *Front Neurol* 2022; 12: 2494.
- [67] Lim S.Y., Farrell M.J., Gibson S.J. et al.: Do dyskinesia and pain share common pathophysiological mechanisms in Parkinson's disease? *Mov Disord* 2008; 23: 1689–1695.
- [68] Listik C., Cury R.G., Silva V.A. et al.: Abnormal sensory thresholds of dystonic patients are not affected by deep brain stimulation. *Eur J Pain (United Kingdom)* 2021; 25: 1355–1366.
- [69] Listik C., Listik E., Cury R.G. et al.: Deep brain stimulation treatment in dystonia: a bibliometric analysis. *Arq Neuropsiquiatr* 2020; 78: 586–592.
- [70] Loeser J.D., Treede R.D.: The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *PAIN* 2008; 137: 473–477.
- [71] Lopes L.C.G., Galhardoni R., Silva V. et al.: Beyond weakness: characterization of pain, sensory profile and conditioned pain modulation in patients with motor neuron disease: a controlled study. *Eur J Pain* 2018; 22: 72–83.
- [72] Lozano A.M., Dostrovsky J., Chen R., Ashby P.: Deep brain stimulation for Parkinson's disease: disrupting the disruption. *Lancet Neurol* 2002; 1: 225–231.
- [73] Marques A., Attal N., Bouhassira D. et al.: How to diagnose parkinsonian central pain? *Parkinsonism Relat Disord* 2019; 64: 50–53.
- [74] Marques A., Brefel-Courbon C.: Chronic pain in Parkinson's disease: clinical and pathophysiological aspects. *Revue Neurol* 2021; 177: 394–399.
- [75] Marques A., Chassin O., Morand D. et al.: Central pain modulation after subthalamic nucleus stimulation: a crossover randomized trial. *Neurology* 2013; 81: 633–640.
- [76] Marras C., Chaudhuri K.R.: Nonmotor features of Parkinson's disease subtypes. *Mov Disord* 2016; 31: 1095–1102.
- [77] Marras C., Chaudhuri K.R., Titova N., Mestre T.A.: Therapy of Parkinson's disease subtypes. *Neurotherapeutics* 2020; 17: 1366–1377.
- [78] Martikainen I.K., Hagelberg N., Mansikka H. et al.: Association of striatal dopamine D2/D3 receptor binding potential with pain but not tactile sensitivity or placebo analgesia. *Neurosci Lett* 2005; 376: 149–153.
- [79] Martinez-Martin P., Rodriguez-Blazquez C., Kurtis M.M., Chaudhuri K.R.: The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 399–406.
- [80] Mathieu S., Couderc M., Pereira B. et al.: Prevalence of migraine and neuropathic pain in rheumatic diseases. *J Clin Med* 2020; 9: 1890.
- [81] Michely J., Volz L.J., Barbe M.T. et al.: Dopaminergic modulation of motor network dynamics in Parkinson's disease. *Brain* 2015; 138: 664–678.
- [82] 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.
- [83] Mylius V.: Exercise in Parkinson's disease: experimental-induced pain sensitivity is reduced already after short term training. *Eur J Pain* 2019; 23: 1585.
- [84] Mylius V., Brebbermann J., Dohmann H. et al.: Pain sensitivity and clinical progression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 2220–2225.
- [85] Mylius V., Ciampi de Andrade D., Cury R.G. et al.: Pain in Parkinson's disease: current concepts and a new diagnostic algorithm. *Mov Disord Clin Pract* 2015; 2: 357–364.
- [86] Mylius V., Engau I., Teepker M. et al.: Pain sensitivity and descending inhibition of pain in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 24–28.
- [87] Mylius V., Moller J.C., Bohlhalter S. et al.: Diagnosis and management of pain in Parkinson's disease: a new approach. *Drugs Aging* 2021; 38: 559–577.
- [88] Mylius V., Perez Lloret S., Cury R.G. et al.: The Parkinson disease pain classification system: results from an international mechanism-based classification approach. *PAIN* 2021; 162: 1201–1210.
- [89] Nandhagopal R., Troiano A.R., Mak E. et al.: Response to heat pain stimulation in idiopathic Parkinson's disease. *Pain Med* 2010; 11: 834–840.
- [90] Nicholas M., Vlaeyen J.W.S., Rief W. et al.: The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *PAIN* 2019; 160: 28–37.
- [91] Nijs J., Ickmans K., Polli A. et al.: Central sensitisation in chronic pain conditions: latest discoveries and their potential for precisionmedicine. *Rev Lancet Rheumatol* 2021; 3: 383–392.
- [92] Nirenberg M.J.: Dopamine agonist withdrawal syndrome: implications for patient care. *Drugs Aging* 2013; 30: 587–592.
- [93] Nolano M., Provitera V., Stancanelli A. et al.: Small fiber pathology parallels disease progression in Parkinson disease: a longitudinal study. *Acta Neuropathol* 2018; 136: 501–503.
- [94] Nugraha B., Gutenbrunner C., Barke A. et al.: The IASP classification of chronic pain for ICD-11: functioning properties of chronic pain. *PAIN* 2019; 160: 88–94.
- [95] Onu M., Badaea L., Roceanu A., Tivarus M., Bajenaru O.: Increased connectivity between sensorimotor and attentional areas in Parkinson's disease. *Neuroradiology* 2015; 57: 957–968.
- [96] Parkinson J.: An essay on the shaking palsy. *Arch Neurol* 1969; 20: 441–445.
- [97] Pasquini J., Ceravolo R., Qamhawi Z. et al.: Progression of tremor in early stages of Parkinson's disease: a clinical and neuroimaging study. *Brain* 2018; 141: 811–821.
- [98] Perez-Lloret S., Ciampi de Andrade D., Lyons K.E. et al.: Rating scales for pain in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord Clin Pract* 2016; 3: 527–537.
- [99] Quinn N.P., Lang A.E., Koller W.C., Marsden C.D.: Painful Parkinson's disease. *Lancet* 1986; 327: 1366–1369.
- [100] Raja S.N., Carr D.B., Cohen M. et al.: The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *PAIN* 2020; 161: 1976–1982.
- [101] Rifbjerg-Madsen S., Christensen A.W., Christensen R. et al.: Pain and pain mechanisms in patients with inflammatory arthritis: a Danish nationwide cross-sectional DANBIO registry survey. *PLoS One* 2017; 12: e0180014.
- [102] Sauerbier A., Qamar M.A., Rajah T., Chaudhuri K.R.: New concepts in the pathogenesis and presentation of Parkinson's disease. *Clin Med (Lond)* 2016; 16: 365–370.

- [103] Sauerbier A., Rosa-Grilo M., Qamar M.A., Chaudhuri K.R.: Nonmotor subtyping in Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol* 2017; 133: 447–478.
- [104] Seppi K., Ray Chaudhuri K., Coelho M. et al.: Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease—an evidence-based medicine review. *Mov Disord* 2019; 34: 180–198.
- [105] Seppi K., Weintraub D., Coelho M. et al.: The movement disorder society evidence-based medicine review update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: S42–S80.
- [106] Slaoui T., Mas-Gerdelat A., Ory-Magne F., Rascol O., Brefel-Courbon C.: Levodopa modifies pain thresholds in Parkinson's disease patients [in French]. *Rev Neurol* 2007; 163: 66–71.
- [107] Snider S.R., Fahn S., Isgreen W.P., Cote L.J.: Primary sensory symptoms in parkinsonism. *Neurology* 1976; 26: 423–429.
- [108] Souques M.A.: Des douleurs dans la paralysie agitante. *Rev Neurol (Paris)* 1921; 37: 629–633.
- [109] Storch A., Schneider C.B., Wolz M. et al.: Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications. *Neurology* 2013; 80: 800–809.
- [110] Strobel A.V., Tankisi H., Finnerup N.B. et al.: Somatosensory function is impaired in patients with idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Sleep Med* 2018; 42: 83–89.
- [111] Thobois S., Vingerhoets F., Fraix V. et al.: Role of dopaminergic treatment in dopamine receptor down-regulation in advanced Parkinson disease: a positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 2004; 61: 1705–1709.
- [112] Treede R.D.: Gain control mechanisms in the nociceptive system. *PAIN* 2016; 157: 1199–1204.
- [113] Treede R.-D., Hoheisel U., Wang D., Magerl W.: Biennial review of pain central sensitization: clinical utility of a physiological concept for the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems and for nociplastic pain. *PAIN* 2022; 163: S99–S107.
- [114] Treede R.D., Hoheisel U., Wang D., Magerl W.: Central sensitization: clinical utility of a physiological concept for the international statistical classification of diseases and related health problems and for nociplastic pain. *PAIN* 2022; 163: S99–S107.
- [115] Treede R.D., Jensen T.S., Campbell J.N. et al.: Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70: 1630–1635.
- [116] Treede R.D., Rief W., Barke A. et al.: Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP classification of chronic pain for the international classification of diseases (ICD-11). *PAIN* 2019; 160: 19–27.
- [117] Truini A., Proserpini L., Calistri V. et al.: A dual concurrent mechanism explains trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2016; 86: 2094–2099.
- [118] Valerio F., Apostolos-Pereira S.L., Sato D.K. et al.: Characterization of pain syndromes in patients with neuromyelitis optica. *Eur J Pain (United Kingdom)* 2020; 24: 1548–1568.
- [119] Vela L., Cano-de-la-Cuerda R., Fil A. et al.: Thermal and mechanical pain thresholds in patients with fluctuating Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: 953–957.
- [120] Viisanen H., Ansah O.B., Pertovaara A.: The role of the dopamine D2 receptor in descending control of pain induced by motor cortex stimulation in the neuropathic rat. *Brain Res Bull* 2012; 89: 133–143.
- [121] Wallace V.C.J., Chaudhuri K.R.: Unexplained lower limb pain in Parkinson's disease: a phenotypic variant of "painful Parkinson's disease". *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20: 122–124.
- [122] Wang D.D., de Hemptinne C., Miocinovic S. et al.: Pallidal deep-brain stimulation disrupts pallidal beta oscillations and coherence with primary motor cortex in Parkinson's disease. *J Neurosci* 2018; 38: 4556–4568.
- [123] Wasner G., Deuschl G.: Pains in Parkinson disease—many syndromes under one umbrella. *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 284–294.
- [124] Weiss J.L., Chase T.N.: Levodopa in parkinsonism. *Drugs* 1971; 2: 257–261.
- [125] Williams A.C. de C., Craig K.D.: Updating the definition of pain. *PAIN* 2016; 157: 2420–2423.
- [126] Wilson S.A.K.: *Neurology*. New York: Hafner Publishing, 1940.
- [127] Witjas T., Kaphan E., Azulay J.P. et al.: Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology* 2002; 59: 408–413.
- [128] Witjas T., Kaphan E., Regis J. et al.: Effects of chronic subthalamic stimulation on nonmotor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1729–1734.
- [129] Wolz M., Hauschild J., Fauser M. et al.: Immediate effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: 994–997.
- [130] Yoritaka A., Shimo Y., Takashi M. et al.: Motor and non-motor symptoms of 1453 patients with Parkinson's disease: prevalence and risks. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19: 725–731.
- [131] Zambito-Marsala S., Erro R., Bacchin R. et al.: Abnormal nociceptive processing occurs centrally and not peripherally in pain-free Parkinson disease patients: a study with laser-evoked potentials. *Parkinsonism Relat Disord* 2017; 34: 43–48.
- [132] Zibetti M., Torre E., Cinquepalmi A. et al.: Motor and nonmotor symptom follow-up in parkinsonian patients after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Eur Neurol* 2007; 58: 218–223.
- [133] Zis P., Erro R., Walton C.C., Sauerbier A., Chaudhuri K.R.: The range and nature of non-motor symptoms in drug-naive Parkinson's disease patients: a state-of-the-art systematic review. *NPJ Parkinsons Dis* 2015; 1: 15013.

Liczba znaków: 69 884 Liczba stron: 12 Tabele: – Ryciny: 1 Piśmiennictwo: 133

Konflikt interesów: Informacja dotycząca konfliktu interesów dostępna w artykule na str. 27.

Prawa autorskie: Copyright © IASP. Published with permission by Index Copernicus Sp. z o.o.

Autor do korespondencji: Daniel Ciampi de Andrade, Centre for Neuroplasticity and Pain (CNAP), Department of Health Science and Technology, Faculty of Medicine, Aalborg University, Office 12.02.018, Selma Lagerlöfs Vej 249, 9260 Gistrup, Denmark; E-mail address: dca@hst.aau.dk

Tłumaczenie z języka angielskiego: Meddea Biuro tłumaczeń medycznych.