

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНА

Ръководител катедра: Проф. д-р Юлия Йорданова Петрова, д.м.н.

КАТЕДРА НЕВРОЛОГИЯ

Д-р Галина Огнянова Стоянова-Пирот

**ПРОУЧВАНИЯ НА БОЛКАТА ПРИ ИДИОПАТИЧНА ПАРКИНСОНОВА
БОЛЕСТ**

Научна специалност

030119 НЕВРОЛОГИЯ

*ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И
НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“*

Научен ръководител: Акад. Проф. д-р Иван Миланов, д.м.н.

София, 2024

СЪДЪРЖАНИЕ

СЪДЪРЖАНИЕ	2
ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	6
I. Литературен обзор	9
I.1. Паркинсонова болест – въведение	9
I.1.1. Епидемиология.....	9
I.1.2. Етиология, патогенеза, патоморфология	10
I.1.2.1. Етиология.....	10
I.1.2.2. Патоморфология, патогенеза.....	11
I.1.3. Класификация на ПБ.....	12
I.1.4. Клинична картина	13
I.1.4.1. Двигателни симптоми.....	13
I.1.4.1.1. Ранна ПБ	13
I.1.4.1.2. Късна ПБ	13
I.1.4.2. Немоторни симптоми - общи данни, класификация.....	16
I.2. Болка.....	19
I.2.1. Дефиниция и функция на болката	19
I.2.2. Ноцицептивна аферентация и модулация на болката.....	20
I.2.2.1. Десцендиращ контрол.....	25
I.2.2.2. Опиоидна система	26
I.2.2.3. Роля на базалните ганглии в модулацията на болката	27
I.2.3. Основни понятия.....	29
I.3. Болка при ПБ	29
I.3.1. Общи данни	29
I.3.2. Класификация на болката при ПБ	31
I.3.2.1. ПБ-свързана болка.....	33
I.3.2.1.1. Ноцицептивна болка	33
I.3.2.1.2. Невропатна болка	36
I.3.2.1.3. Ноципластична болка	40
I.3.3. Патофизиология на болката при ПБ.....	40
I.3.3.1. Централни и периферни механизми.....	40
I.3.3.2. Невромедиаторна основа на болката при ПБ	42
I.3.3.3. Експериментални проучвания	44
I.3.4. Диагностика на болката при ПБ	49
I.3.4.1. Скали и въпросници.....	51

I.3.4.1.1.	Еднодименционални скали.....	51
I.3.4.1.2.	Мултидименционални скали.....	52
I.3.4.1.3.	Специфични скали за оценка на болката при ПБ.....	53
I.3.4.2.	Инструментални методики.....	54
I.3.4.2.1.	QST.....	55
I.3.4.2.2.	Ноцицептивен флексорен рефлекс (НФР).....	55
I.3.4.2.3.	Мозъчно-стволови рефлексии.....	57
I.3.4.2.4.	Лазер-евокирани потенциали.....	58
I.3.4.2.5.	Невроизобразяващи методики.....	59
I.3.4.2.6.	Кожна биопсия.....	59
I.3.5.	Лечение на болката при ПБ.....	59
I.3.5.1.	Фармакологични подходи.....	59
I.3.5.1.1.	Антипаркинсонова терапия.....	59
3.5.1.1.1	Леводопа.....	59
3.5.1.1.2	Допаминови агонисти.....	63
3.5.1.1.3	СОМТ-инхибитори.....	65
3.5.1.1.4	Monoamine oxidase (MAO)-B.....	65
3.5.1.1.5	Глутаматни антагонисти.....	66
I.3.5.1.2.	Недопаминергична фармакотерапия на болката при ПБ.....	66
3.5.1.2.1	Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), неопиоидни и опиоидни аналгетици.....	66
3.5.1.2.2	Антидепресанти.....	69
3.5.1.2.3	Антиконвулсанти.....	70
3.5.1.2.4	Канабиноиди.....	71
3.5.1.2.5	Botulinum toxin - ВТХ.....	71
I.3.5.2.	Нефармакологични подходи.....	72
I.3.5.2.1.	Стереотаксично хирургично лечение.....	72
I.3.5.2.2.	Електростимулация на гръбначния мозък.....	75
I.3.5.2.3.	Транскраниална магнитна стимулация.....	75
I.3.5.2.4.	Рехабилитация и физиотерапия.....	76
I.3.5.3.	Терапевтичен подход при пациенти с ПБ и болка.....	77
I.4.	Изводи от литературния обзор.....	78
II.	Цел и задачи.....	81
II.1.	Цел.....	81
II.2.	Задачи.....	81
III.	Клиничен контингент и методи.....	82
III.1.	Клиничен контингент.....	82

III.2.	Методи	82
III.2.1.	Клиничен метод.....	83
III.2.2.	Документален метод	83
III.2.3.	Неврофизиологични методики	83
III.2.3.1.	Електромиография (ЕМГ)	83
III.2.3.2.	QST	84
III.2.3.3.	QSART.....	85
III.2.4.	Скали и въпросници.....	86
III.2.4.1.	Валидирана и специфично народностно адаптирана скала KPPS-BG и въпросник KPPQ-BG.	86
III.2.4.2.	BDI скала за оценка на депресия	86
III.2.4.3.	MMSE.....	86
III.2.4.4.	PDQ-39	86
III.2.4.5.	NMSQ	87
III.2.5.	Статистически методи	87
IV.	Резултати	89
IV.1.	Демографски показатели.....	89
IV.2.	Валидиране и адаптация на оригиналната скала за болка KPPS на български език (KPPS-BG).....	95
IV.3.	Зависимост на бала по домейни и общият скор на KPPS-BG от стойността на RIII компонентата на ноцицептивния флексорен рефлекс	106
IV.4.	Локализация на мускулно-скелетните болки сред пациентите от българската популация.....	110
IV.5.	Влияние на болката, оценена с KPPS-BG върху качеството на живот.....	111
IV.6.	Лечение на болката при пациентите с ПБ в българската извадка.....	111
IV.7.	Оценка на QST и QSART при пациенти с ПБ	112
IV.7.1.	Подгрупи според MDS-UPDRS III “off”	115
IV.7.1.1.	Сравнение на подгрупите	116
IV.7.1.2.	Подгрупа MDS-UPDRS III 45-	118
IV.7.1.3.	Подгрупа MDS-UPDRS III 45+	119
IV.7.2.	NMSQ	120
IV.7.3.	Влияние на леводопа върху НРТ и СРТ	121
V.	Обсъждане	122
V.1.	Демографски данни.....	122
V.2.	Превод и крос-културална адаптация на скалата за болка (KPPS-BG)	123
V.3.	Корелация между RIII прага и KPPS-BG - домейн и общ скор.....	127

V.4.	Локализация на мускулно-скелетните болки сред пациентите от българската популация.....	130
V.5.	Влияние на болката върху качеството на живот.....	131
V.6.	Корелационен анализ между QST и QSART в популацията немски пациенти	131
V.6.1.	Подгрупа MDS-UPDRS III 45-	133
V.6.2.	Подгрупа MDS-UPDRS III 45+	134
V.6.3.	NMSQ	135
V.7.	Терапевтични стратегии при ПБ-свързана болка	135
VI.	Изводи	141
VII.	Приноси.....	142
VIII.	Публикации и участия в научни форуми, свързани с дисертационния труд ..	143
IX.	Библиография.....	144
X.	Приложения	173

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

БГ - базални ганглии

ГАМК - гама-аминомаслена киселина

ДНИК - дифузен ноцицептивен инхибиторен контрол

КБД - кортикобазална дегенерация

ЛКИГ - леводопа/карбидопа интестинален гел

ЛС - лимбична система

МСА - мултисистемна атрофия

НФР - ноцицептивен флексорен рефлекс

НМФ - немоторни флукуации

НМС - немоторни симптоми

НСПВС - нестероидни противовъзпалителни средства

ПБ - Паркинсоновата болест

ПНС - периферна нервна система

ПСП - прогресивна супрануклеарна парализа

ПФК - префронтален кортекс

рТМС - репетитивна транскраниална магнитна стимулация

РФ - ретикуларна формация

ТНФ - тумор некротизиращ фактор

УМБАЛНП - Университетска Многопрофилна Болница за Активно Лечение по Неврология и

Психиатрия

ЦНС - централна нервна система

BDI - въпросник на Бек за депресия

BMS - синдром на парещата уста

BPI - кратък опис на болката

BTX - ботулинов токсин

CDT - праг на усет към студ

CPT - праг на болка към студ

COMT - катехол-орто-метилтрансфераза

COX - циклооксигеназа

DBS - дълбока мозъчна стимулация

DN4 - Douleur Neuropathique en 4 Questions

DoPaMiP - Douleur et maladie de Parkinson in Midi-Pyrénées
DST - динамичен потен тест
DTI - дифузионно тензорно изобразяване
EQ-5D - European Quality of Life 5 Dimensions
fMRI - функционален ядрено-магнитен резонанс
GBD - глобална тежест на заболяванията
НРТ – праг на болка към топлина
H&Y scale - Hoehn and Yahr scale
IASP - Международна асоциация за изучаване на болката
ICC - коефициент на вътрешнокласова корелация
IL - интерлевкин
IQR - интерквартилен диапазон
IRBD – идиопатично REM поведенческо разстройство на съня
KPPS - King's Parkinson's Disease Pain Scale
KPPQ - King's Parkinson's Disease Pain Quest
LANSS - Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs
LEDD - леводопа еквивалентна дневна доза
MAO - моноаминооксидаза
MDS - Дружество по двигателни нарушения
MMSE - Mini-Mental State Exam
MPTP - 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрахидропиридин
NMSS - Non-Motor Symptoms Scale
NMSQ - Non-motor Symptoms Questionnaire
Non-REM - небързи очни движения
NRS - цифрова скала за оценка
PAG - периакведуктално сиво вещество
PDQ - Parkinson's Disease Questionnaire
PET - позитронно-емисионна томография
PLM - периодични движения на крайниците
QUADAS - Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studiestool
QSART - количествен судомоторен аксон рефлекс тест
QST - количествено сетивно тестване
REM – бързи очни движения

RLS - синдром на неспокойните крака

SD - стандартно отклонение

SSRI - селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина

SN - субстанция nigra

STN – субталамично ядро

TNF - тумор некротизиращ фактор

UPDRS - Unified Parkinson's Disease Rating Scale

VAS – визуална аналогова скала

VPL - вентропостеролатерално

VPM - вентропостеромедиално

VTA - вентрална тегментна област

WDR - широк динамичен диапазон

WDT - праг на усет към топлина

I. Литературен обзор

I.1. Паркинсонова болест – въведение

Паркинсоновата болест (ПБ) е второто по честота невродегенеративно заболяване, след болестта на Алцхаймер (130) и най-честото невродегенеративно-обусловено двигателно нарушение (258). Характеризира се с прогресивно, мултисистемно засягане, включващо централната, периферната и ентралната нервна система (60). Кардиналните за болестта симптоми - тремор в покой, брадикинезия и мускулна ригидност, към които по-късно се добавят и постурални нарушения - са резултат от дегенерация на допаминергичните неврони в субстанция нигра (substantia nigra - SN) pars compacta и намалените нива на допамин в нигростриарните пътища (5). Невродегенеративният процес обхваща също холинергични, норадренергични и серотонинергични структури. Това обуславя изявата на широк спектър от немоторни симптоми (НМС) (61) като автономни, невропсихиатрични, сетивни и нарушения на съня (91).

През 1862 г. Charcot и Vulpian наричат заболяването на името на английския общопрактикуващ лекар James Parkinson (155). Преди повече от 200 години той прави първото подробно описание на болестта, посочвайки в своя труд „Essay of the shaking palsy“ моторни и ключови немоторни симптоми, като запек, сиалорея, делир, безсъние и болка (354). Самият Charcot посочва съвсем точно няколко типични немоторни прояви на заболяването, сред които и мускулна болка (90).

I.1.1.Епидемиология

В световен мащаб се наблюдава нарастване на честотата и разпространението на ПБ, заедно с променящите се демографски характеристики на населението (377). В систематичен анализ на епидемиологични проучвания, Dorsey и съавтори посочват, че през 1990-а година в света от ПБ са боледували 2,5 милиона души, а към 2016-а година броят им нараства до 6,1 милиона (147). Болестта на Паркинсон е с най-бързо растящата честота, с удвояване на случаите между 1995-2015 г. и още едно удвояване, прогнозирано до 2040 г. (148). Заболяването засяга около 3% от населението до 65-годишна възраст и до 5% от хората над 85-годишна възраст (85).

По данни от 2001 г. честотата на ПБ в България се движи в диапазона 164.2-169.8 на 100 000 души в различни райони на страната (308). Публикуваните през 2018-а година данни от екипа на GBD (глобална тежест на заболяванията - Global Burden of Disease) 2016 Parkinson's

Disease Collaborators сочат, че за нашата страна броят на пациентите се движи между 13 099 и 21 383 (147).

Рискът от развитие на ПБ е около 1,5 пъти по-висок при мъжете, отколкото при жените (27), но честотата на заболяването нараства и за двата пола (216). Епидемиологични изследвания разкриват и преобладаващата честота на спорадичните, спрямо наследствените форми на болестта (416).

I.1.2. Етиология, патогенеза, патоморфология

I.1.2.1. Етиология

Въпреки че етиологията остава неясна, известно е, че както генетични, така и фактори на околната среда допринасят за развитието на ПБ (417).

Мутациите на един или повече гени могат да засилят невротоксичния ефект на фактори от околната среда (109, 417), посредством нарушаване на убиквитин-протеозомния биохимичен път на разграждане на нежеланите клетъчни протеини. В различни хромозоми са установени генни локуса, които имат автозомно-доминантен или автозомно-рецесивен тип на унаследяване (5).

Токсични агенти като веществото 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin - МРТР, съдържащо се в синтетичния хероин, както и други аналогични съединения, проявяват своята невротоксичност чрез селективна деструкция на допаминергичните меланин-съдържащи клетки в SN pars compacta (116).

Известна е ролята на митохондриалната дисфункция, оксидативния стрес, нарушенията в нагъването на протеините, възпалителните промени в клетките и други. Всички тези фактори биха могли да доведат до клетъчна дисфункция и смърт чрез апоптоза или автофагия (215, 417). Някои автори предполагат също, че промени в човешкия микробиом могат да повишат риска от развитие на ПБ (408).

Паркинсонов синдром може да се развие и в рамките на други невродегенеративни заболявания като мултисистемна атрофия (МСА), прогресивна супрануклеарна парализа (ПСП), кортикобазална дегенерация (КБД), болест с дифузни телца на Lewy (5), а също и вторично - като резултат от различни възпалителни и други заболявания.

I.1.2.2. Патоморфология, патогенеза

Патоанатомичният субстрат, ключов за заболяването, са имунореактивни цитозолни филаментозни включвания в телата на засегнатите неврони, съставени от агрегати на протеина α -синуклеин. Вътреклетъчните включвания в аксоните на нервните клетки се означават като неврити на Lewy (60).

Синуклеинопатията се разпространява към различни мозъчни региони засягайки както нервни допаминергични, холинергични, серотонинергични, норадренергични клетки, така и клетки като астроцити, микроглия, лимфоцити. Допуска се, че невродегенерацията е възможна и чрез специфични интраневронни връзки (215).

През последните години е актуална теорията за прионова генеза на ПБ поради разпространението на невродегенеративния процес от заразени към здрави неврони по съседство, т. е. по прионо-подобен механизъм (60, 343). Освен това, първи от невропатологичния процес се засягат предното олфакторно ядро, гастроинтестиналният тракт и дорзалното моторно ядро на *n. vagus*, което показва, че е възможно неизвестен причинител да прониква от външната среда в организма, с последваща каудално-рострална прогресия в централната нервна система (ЦНС) (343, 373). По този начин представя разпространението на α -синуклеинопатията немският невроанатом проф. Heiko Braak. Според хипотезата на Braak, включваща шест стадия, телцата на Lewy се появяват първо в олфакторния булб и предното обонятелно ядро, което съответства на стадий 1. В последващия втори стадий се задълбочава тежестта на увреда на дорзалното вагусово ядро, въвличат се ядрата на *raphe*, *locus ceruleus*, ретикуларната формация (РФ). През трети и четвърти стадий се засягат SN, вентралната тегментна област (VTA - *ventral tegmental area*) и темпоралния мезокортекс. За пети и шести стадий на заболяването е характерно наличието на телца на Lewy в първичните сензорни и моторни полета, в премоторните и асоциативни неокортикални полета (60, 63). Фазата, когато се проявяват двигателните симптоми и клинично може да бъде поставена диагнозата ПБ, съответства на трети и четвърти стадии. Това стадиране е приложимо не само за моторните, но и за НМС, напр. болката.

Функционалната организация на базалните ганглии (БГ) се характеризира с няколко взаимосвързани анатомични структури и множество паралелни мрежи (149). Тези ядра от сивото мозъчно вещество включват дорзалния (*nucleus caudatus* и *putamen*) и вентралния (лимбичен) стриатум (*nucleus caudatus*, *putamen* и *nucleus accumbens*), *globus pallidus*, SN и *nucleus subthalamicus*. Стриатумът и *nucleus subthalamicus* са основните аферентни центрове на БГ, а *globus pallidus internus* и SN (*pars reticulata*) представляват основни еферентни центрове

(195). Стриатумът се свързва с еферентните ядра посредством директен и индиректен моторен път. Богатият на D1-допаминови рецептори директен (стрионигрален) път започва от putamen към globus pallidus internis и SN pars reticulata, които изпращат (инхибиторни) гама-аминомаслена киселина (ГАМК)-ергични импулси към вентролатералния таламус. При индиректния (стриопалидарен) път, инхибиторните проекции започват също от putamen, но преминават през globus pallidus externus и оттам се насочват към nucleus subthalamicus. STN изпраща глутаматергични възбудни импулси към globus pallidus internis и SN pars reticulata. Стриарните неврони, образуващи индиректния път са богати на D2-допаминови рецептори. Globus pallidus internis и SN pars reticulata са източник на потискащи ГАМК-ергични влакна към таламуса, които инхибират възбудните глутаматергични пътища от таламуса към мозъчната кора (508).

Намаленото съдържание на допамин в нигростриарните пътища в резултат на дегенерацията на неврони в SN pars compacta, нарушава баланса между потискащия невромедиатор допамин и възбудните невромедиатори ацетилхолин и глутамат на ниво допаминергични стриарни рецептори. Нарушава се балансът между директния и индиректен път, като намалява стимулирането на D1-рецепторите и активността на директния потискащ път и съответно намалява нормалното потискане на D2-рецепторите и на индиректния път (506). Резултатът е повишена активност на изхода на БГ (globus pallidus internus и SN pars reticulata), свръхподтискане на таламуса и намалена корова активност, което предизвиква основните паркинсоновите симптоми (228).

I.1.3. Класификация на ПБ

- Според възрастта на изява на заболяването: ювенилна - под 20-годишна възраст; с ранно начало - от 21 до 40-годишна възраст; с късно начало - след 40-годишна възраст;
- Според наличието на наследственост: спорадични и наследствени форми;
- Според доминиращите двигателни симптоми: предимно треморна, ригидно-хипобрадикинетична и смесена форма;
- Според наличието на деменция: с и без деменция;
- Според клиничното развитие: бавно и бързо прогресираща.

I.1.4. Клинична картина

I.1.4.1. Двигателни симптоми

I.1.4.1.1. Ранна ПБ

В премоторната фаза може да се появи общо неразположение, слабост, бърза уморяемост, намалено обоняние, запек, нарушение на съня, личностови промени. Много от пациентите споделят за неясна болка в рамото, предшестваща (с около 12 месеца) изявата на тремор или ригидност в същата ръка, болка в гърба, мускулите, чувство на стегнатост в крайниците. След различно дълъг период от време, който може да достигне до 20 години се проявяват основните симптоми на болестта - тремор в покой, брадикинезия и мускулна ригидност (514).

Треморът в покой започва асиметрично от единия крайник, постепенно засяга ипсилатералния крайник и по-късно се прехвърля в контралатералната телесна половина. Характерно за паркинсоновия тремор е, че е статичен, ритмичен, с честота около 4-5Hz и поради комбинирането на флексия-екстензия и пронация-супинация, наподобява „броене на пари“.

Брадикинезията е един от първите симптоми и клинично се манифестира със забавяне на движенията и нарушение на походката, позата, фините движения на ръцете, мимиката и речта.

Ригидността се дължи на повишен мускулен тонус, който първоначално обхваща проксималните мускулни групи на раменната и тазовата област, а по-късно засяга и мускулатурата на малките стави. В по-напредналите стадии на заболяването се откриват и постурални нарушения (6).

I.1.4.1.2. Късна ПБ

В първите 2-5 години след започване на леводопа терапията се появяват двигателни усложнения, които според различни проучвания засягат от 20% до повече от 50% от болните с ПБ (368, 424). Според Ahlskog и съавтори, около 40-50% от пациентите развиват след 4-6 годишно лечение с леводопа двигателни усложнения (14), а по данни на Obeso и съавтори, след 10-годишно приложение на леводопа до 80% от пациентите страдат от двигателни усложнения (340), които поставят началото на втори стадий - късна (усложнена) ПБ. Този период зависи от формата, продължителността на заболяването и приложеното лечение. Продължителната леводопа терапия и по-високите дози от медикамента определят времето за възникване и тежестта на двигателни усложнения (14, 424). С напредване на заболяването се проявяват също

и немоторни флукуации, наблюдава се стесняване на терапевтичния прозорец на леводопа, влошава се качеството на живот на пациентите (107).

Хетерогенността на двигателните усложнения показва, че патологичните механизми, които стоят в основата им са мултифакторни (12). Двигателните флукуации са свързани с прогресията (продължителността) на заболяването и дозата на прилаганата леводопа, а дискинезиите зависят предимно от продължителността на лечение и пулсионната стимулация на допаминергичните рецептори от медикаменти с кратък плазмен полуживот (341, 369). Двигателните усложнения са значим източник на болка за пациентите.

Една от първите прояви на **двигателни флукуации** е предвидимият „ефект на изчерпване“ (wearing-off), който се дължи на изчерпване на ефекта на леводопа, преди приемане на следващата доза. Проявява се в сутрешните (сутрешна акинезия, преди първата доза леводопа) или следобедни часове, през нощта (нощна акинезия) или след нахранване (постпрандиална акинезия) (5). Фазата, когато ефектът на медикамента е слаб се означава, като “off”, а подобряването на симптомите след приложение на леводопа се означава, като “on” фаза (291).

Постепенно започва да се наблюдава забавен - “delayed on“ или дори липсващ - “no on”, „dose-failure“ клиничен ефект след прием на единичната доза леводопа (296). Тези колебания обикновено се дължат на забавеното стомашно изпразване и наличие на храна, което нарушава стомашно-чревната абсорбция на медикамента, както и на нарушеното преминаване през кръвно-мозъчната бариера, поради конкуренция с основни аминокиселинни преносители (26). Различни фактори като интеркурентно заболяване, спиране на лечението и други, могат да доведат до акинетична криза, при която пациента остава по-дълго време в “off” период (5).

При някои пациенти може да се наблюдава и преходно влошаване на симптомите в началото на леводопа-дозата (“beginning of dose worsening”), като например усилване на тремора (303). В по-редки случаи се среща засилване или възстановяване на симптоматиката в края на дозата (“end of dose rebound”) (338).

“On-off” флукуациите представляват внезапно и непредсказуемо превключване от “on” фаза, когато пациентът е подвижен, но често с изразени дискинезии в “off” фаза за секунди или минути, като не се наблюдава връзка с времето на прием на медикамента. Рядко в тежки случаи е възможно да се получи и т. нар. „yo-yoing“ ефект, при който пациентът многократно преминава от “on” период с дискинезия в “off” период и след това отново в “on” (291).

Феноменът на замръзване („freezing“) е преходен, продължаващ няколко секунди до минути, засяга основно походката, може да се наблюдава в “on”- и “off”- фазата и понякога

може да не е свързан с леводопа. При него пациентът внезапно е неспособен да повдигне краката си от земята при ходене. Среща се при около 16–29% от пациентите с ПБ и достига до 80% при 15-20 годишна давност на заболяването. Това е една от най-честите причини за падания и фрактури в напредналите стадии на болестта (211, 212).

Дискинезиите представляват абнормни неволеви движения. Най-честите леводопа-индуцирани дискинезии при пациенти с ПБ са хореиформените и дистоничните, по-рядко могат да се проявят като бализъм, миоклонии, акатизия, тикове (77, 225). Те възникват при максимални плазмени концентрации на леводопа и допамин в мозъка, които са над прага на подобрение на двигателната активност. Това е и причината те да се означават като дискинезии на пиковата доза (“peak of dose”) (158). Обикновено се състоят от стереотипни, хореични или балистични движения, включващи главата, тялото и крайниците, а понякога и дихателните мускули (225). Много често засягат лицевите мускули, челюстта, езика и шията. Състоят се от неправилни бързи и бавни движения, които могат да бъдат определени като комбинация от хореиформени движения, атетоза и дистония. Когато дискинезиите водят до неудобство в ежедневните дейности се означават като обезпокоителни (troublesome) за пациента. На по-късен етап могат да се превърнат в значим източник на болка и причина за тежка инвалидност (77).

Друга форма на леводопа-свързана дискинезия, възникваща при приблизително 15 до 20% от пациентите лекувани продължително с медикамента, е така наречената двуфазна (“diphasic” или още “beginning- and end-of-dose”) дискинезия (225). Тя възниква в началото и в края на “on” фазата, когато плазмените концентрации на леводопа се повишават и намаляват. С достигане на пикова плазмена концентрация, дискинезията намалява или изчезва. Тази дискинезия е характерна за по-късните стадии на заболяването и засяга предимно долните крайници, може да има хореичен или дистоничен характер и е по-тежка, и по-обезпокоителна за пациентите от дискинезията на пиковата доза. Характеризира се с типичен патерн, при който преобладават балистични или стереотипни, неволеви, повтарящи се движения (158). Двуфазните дискинезии са особено болезнени за пациентите (503).

Когато концентрацията на леводопа е много ниска може да възникне т.нар. дистония в периода на изчерпване - "off" дистония. Тя може да се наблюдава в хода на деня, през нощта или в сутрешните часове („early morning“), преди пациентът да е приел първата доза леводопа за деня. Клинично протича с болезнена, неволева супинация и плантарна флексия на ходилото, дорзална екстензия на палеца и стягане на подбедрицата, като засяга асиметрично страната с по-изразена паркинсонова симптоматика. В някои случаи дистонията (особено на стъпалото)

може да бъде първи симптом на ПБ, по-често при пациенти с начало на болестта в ранна възраст (423). По-редки форми са блефароспазъм, оромандибуларна и цервикална дистония, както и дистонии на крайниците (226, 367). “Off” дистонията е често докладвана причина за болка.

Продължителността на късната фаза е индивидуална при всеки пациент. Приблизително след около 15-годишен ход на развитие на болестта, пациентите навлизат в терминална фаза на ПБ (211). Резултати от лонгитодинални проучвания показват, че като причини за инвалидизация доминират двигателни и немоторни симптоми (напр. деменция), които са резистентни на лечение с леводопа (33, 211, 391). Болните имат изразена брадикинезия и ригидност, непостоянен и ограничен отговор към терапията, висок риск от падания, водещи до наранявания и фрактури, и стават силно зависими в ежедневните си дейности от помощта на околните (211, 212). По-голямата част от пациентите се приковават към легло или инвалидна количка, което води до залежаване и соматични усложнения. При пациенти в тази фаза, палиативните грижи изискват фокусиран подход не само към двигателните усложнения на болестта, но също така към неврологичните усложнения, както и към редица немоторни прояви, особено болката (186).

I.1.4.2. Немоторни симптоми - общи данни, класификация

Резултатите от едно голямо, мултицентрово проучване - PRIAMO показват, че 98.6 % от пациентите с ПБ (n=1072) съобщават за НМС (33). Освен това, някои НМС, сред които и болката, могат да оказват по-голямо влияние върху качеството на живот, отколкото моторните симптоми. Няколко независими проучвания потвърждават, че НМС се проявяват със значителна тежест както сред нелекувани пациенти (т.нар. drug-naïve) в ранен стадий и могат дори да преобладават в клиничната картина (211), така и в напреднал етап. Сетивните симптоми и болката са сред най-честите НМС, докладвани като първи оплаквания от пациентите с ПБ (349).

Проведеното преди няколко години популационно-базирано проучване PARKWEST демонстрира, че автономните и сетивните симптоми са значително по-чести сред нелекувани пациенти с ранна ПБ, в сравнение с контролите ($p < 0.001$) (514). С прогресията на заболяването НМС оказват все по-голямо влияние за инвалидизиране на пациентите (Cury, 2015) и дори се явяват фактор, определящ продължителността на живота (210, 212, 312).

Нарастващият научен интерес към НМС през последните 20 години, доведе до натрупването на доказателства, че ПБ се характеризира не само с клиничните ефекти на

допаминовия дефицит, а и с дефицити на други невротрансмитери (94). От една страна за това говорят данните, които сочат, че невродегенерацията е много по-широкообхватна и засяга структури извън нигростриарната система (63, 99, 271), а от друга - всеобщото клинично схващане, че някои от НМС имат относително слаб отговор към допаминергична терапия и следователно в патофизиологията им са включени недопаминергични механизми (9). За развитието на някои НМС значение имат и допаминергичните медикаменти.

Както беше споменато в изложеното по-горе, според теорията на Braak, образуването на Lewy-телца започва от олфакторния булб и предното обонятелно ядро, което съответства на стадий 1, докато стадий 2 отразява прогресията на патологичния процес към каудалната част на мозъчния ствол (63). Някои автори считат, че именно тези структури са ключови в патофизиологията на НМС като нарушение в обонянето, в сънната хомеостаза, в когницията; депресия, болка, запек, което може да обясни и премоторната им изява (98, 210). Важно е да се отбележи обаче, че постановката на Braak се отнася до отлагането на телца на Lewy, а не до разпространението на невронната дегенерация, както и невъзможността да се обясни ранната поява на когнитивни нарушения при някои случаи на ПБ (94).

Наред с останалите НМС, при пациентите с ПБ се откриват нарушения в сензомоторната интеграция, промени в сетивните прагове, както и редица отклонения в соматосензорното възприятие, като нарушение в дискриминационния усет, двумерно-пространствения усет, усета за локализация, стереоестезия, които обаче могат да останат клинично неизявени. Предполага се, че промените в перцепцията за болка и температура се причиняват от механизми, различни от тези, отговорни за тактилните и проприоцептивни дефицити (113).

В табл. 1 е представен широкият спектър от НМС при ПБ.

Таблица 1. Модифицирана класификация на НМС (94, 113, 514).

Немоторни симптоми при ПБ	
Невропсихиатрични симптоми	<p>Депресия; Тревожност; Апатия; Халюцинации, заблуди, илюзии, психоза (възможен лекарствено-индуциран механизъм); Делир (възможен лекарствено-индуциран механизъм); Когнитивно увреждане (минимално когнитивно увреждане, деменция); Синдром на допаминова дисрегулация (обикновено свързан с леводопа); Нарушения на импулсия контрол (свързани с допаминергичното лечение); Паник атаки; Анхедония.</p>
Нарушения на съня	<p>REM (rapid eye movement – бързи очни движения) - поведенческо нарушение на съня (възможен премооторен признак); Прекомерна дневна сънливост, нарколепсия; Синдром на неспокойните крака (Restless Legs-Syndrom - RLS), периодични движения на крайниците (periodic limb movement - PLM); Инсомния, ярки сънища; Сънна апнея; Non-REM (сън без бързи очни движения - non-rapid eye movement) парасомнии (двигателни нарушения, свързани с Non-REM).</p>
Автономни дисфункции	<p>Кардиоваскуларни нарушения: ортостатичен интолеранс, ортостатична хипотония, постпрандиална хипотония, постурална ортостатична тахикардия - рядка; Гастро-интестинални симптоми: сиалорея (нарушения в слюноотделянето), агеузия (липса на вкус), дисфагия, гастропареза, констипация, дефекторна дисфункция; Уровезикални нарушения: никтурия, полакиурия, инконтиненция, ретенция, императивни позиви; Сексуална дисфункция (възможна лекарствена индукция): загуба на либидо, еректилна дисфункция, хиперсексуалност, вторична дизпареуния, вагинална сухота, парафилии; Терморегулаторни и судомоторни нарушения: хипотермия, хипертермия, топлинен интолеранс, хиперхидроза, анхидроза. Себорея, себорейен дерматит.</p>
Сензорни симптоми	<p>Болка; Обонятелни нарушения: хипосмия, anosmia; Зрителни нарушения: замъглено зрение, диплопия, нарушена контрастна чувствителност; Тактилни, проприоцептивни и други соматосензорни нарушения, като парестезии, дизестезии (усещане за студ или парене, изтръпване).</p>
Други симптоми	<p>Умора: централна умора (може би свързана с дизавтономия) и периферна умора; Загуба на телесно тегло; Увеличаване на телесното тегло (може да бъде свързано с нарушения на импулсия контрол); Възможен лекарствено-индуциран механизъм: - Оток на глезените; - Диспнея; - Серотонинов синдром; - Малигна хипертермия; - Кожни реакции.</p>
Немоторни флукуации	<p>Автономни: тахикардия, хиперхидроза, хиперпирексия, хиперсаливация; Когнитивни, психиатрични; Сензорни: зрителни; болка.</p>

I.1.1.1.1. Немоторни флукуации

По-голяма част от пациентите с ПБ и двигателни флукуации страдат и от немоторни флукуации (НМФ) (451). Според някои автори, сетивните нарушения и болката са едни от най-инвалидиращите НМФ и са по-чести при пациенти с двигателни флукуации (69). Част от сетивните нарушения, свързани с "off"-фазата могат да бъдат повлияни от допаминергичната стимулация (160). Но, както съобщават някои пациенти, болковата симптоматика може да се прояви и през "on" фазата (452). Интензивността на болката също може да флукуира през деня, но без това да корелира с моторния статус. Вероятно тези колебания са свързани с флукуирането на допаминовите нива в немоторните мозъчни кръгове и могат да бъдат повлияни чрез приложение на леводопа, дори това да не води до значително подобрене на моторните функции (468, 270). Всъщност, тази теория е била потвърдена за някои НМС, като тревожност и депресия (452). Все още въпросът за това кой вид болка флукуира и как болковите флукуации са свързани с моторните флукуации, остава неизяснен.

I.2. Болка

I.2.1. Дефиниция и функция на болката

Комитетът по таксономия към Международната асоциация за изучаване на болката (International Association for the Study of Pain - IASP) определя болката като неприятно сетивно и емоционално преживяване, което е свързано с актуално или потенциално увреждане на тъканите (509). Тя представлява комплексен и мултидименционален перцептуален феномен (482). През 1968 г. Melzack и Casey описват три компонента на болката: сензорно-дискриминативен (ноцицепция), афективно-мотивационен (болка) и когнитивно-оценителен (страдание) (298). Впоследствие се добавят още двигателно-интегративни и поведенчески процеси. Освен помежду си, всички тези компоненти взаимодействат и с обкръжението на човека (254, 277, 482).

Сензорно-дискриминативната компонента (ноцицепция) е свързана с обективното усещане за болка, с дискриминация на качеството, интензивността, локализацията и продължителността на стимулите (476). Честотата на аферентните импулси кодира интензивността на болката. Анатомичен субстрат на тази компонента е латералната ноцицептивна система (475).

Афективно-мотивационната компонента е свързана със субективното усещане за болка. Тук се отнасят емоциите, както и страданието, което тя предизвиква (399). Тази компонента е функция на медиалната ноцицептивна система. Към нея се включват аферентни (сензорни) и еферентни (двигателни) процеси.

Негативният ефективен отговор, който болката генерира в мозъка, се определя като страдание (277). Важно значение за възникването му имат и **психологичните аспекти** на болката. Те повлияват ноцицепцията чрез повишаване на симпатиковата активност, мускулния тонус и отделяне на ендорфини (482).

Чрез **поведението** си, човек изразява наличието на болка и причиненото му от нея страдание. Поведенческите реакции са зависими от лимбичната система (ЛС) и се реализират с участието на кардиоваскуларната, дихателната и двигателната системи (394).

Когнитивно-оценяващата компонента свързва споменатите по-горе компоненти с миналия опит, основава се на убежденията на пациента (176) и оценява ситуацията. Наред с това, осъществява контрол върху латералната и медиална ноцицептивна система. По този начин вниманието, когнитивните и емоционалните процеси модулират аферентацията (254). Предната цингуларна кора има решаваща роля в обработката на когнитивно-оценъчните характеристики на болката (418).

I.2.2. Ноцицептивна аферентация и модулация на болката

Процесът, водещ до усещане за болка, започва с активиране на рецепторите на ноцицептивната система. Рецепторен потенциал могат да генерират болкови стимули, които увреждат или заплашват с увреждане тъканите и към които ноцицептивните влакна са чувствителни (475). Charles Sherrington нарича тези стимули ноцицептивни, т.е. вредни (от лат. дума *posere* - увреждам). Освен болка те предизвикват още рефлексни на отдръпване и автономни реакции (205). В резултат на увреда на ПНС и ЦНС също може да възникне болка. В този случай обаче липсва ноцицепция (277).

Познати са два основни класа ноцицептори. Първият включва миелинизирани аференти със среден диаметър (А δ), които медиират острата, добре локализирана, бърза болка. Вторият клас ноцицептори включва немиелинизираните, с малък диаметър С- влакна, които предават слабо локализирана, бавна болка (306).

Ноцицепторите на слабо миелинизираните А δ -влакна отговарят на механични и топлинни стимули, докато полимодалните ноцицептори на немиелинизираните С-влакна реагират на болезнени механични стимули, топлина, студ (205) и др. А δ - и С-влакната

представяват периферните аференти на **първия ноцицептивен неврон**, разположен в заднокоренчевите спинални ганглии (съответно ганглиите на краниалните нерви). Централната част на аксона навлиза в гръбначния мозък и провежда импулсите от ноцицепторите до невроните в задния рог, в който се различават няколко цитоархитектурни слоя (от I. до VI.). Преди да се свържат с втория неврон, влакната на аксона изграждат тракта на Lissauer, който асцендира два сегмента. Това е и причината болката да се усеща на по-високо ниво от това, на което се намира увредения спинален нерв (203).

Някои от дебело миелинизираните Аβ-влакна също вземат участие в ноцицепцията (4). Първичните ноцицептивни аференти използват като трансмитер глутамат, а някои също аспартат, субстанция Р и други неuropeптиди (181, 309).

Специфични ноцицептивни неврони в ламина I кодират интензивността на болковата, термична и механична стимулация, постъпваща от Аδ- и С- влакната. За разлика от тях, невроните с широк динамичен диапазон (wide dynamic range – WDR) се активират от болкови и неболкови стимули по Аβ-, Аδ- и С- влакната (86). WDR-невроните играят важна роля в хронифицирането на острата болка (260). Наред с тези неврони, в гръбначния мозък се намират и редица други клетки - възбуждащи и потискащи неврони, интерневрони, не-невронни клетки, участващи в обработката на ноцицептивната информация (86).

Разположения в гръбначния мозък **втори ноцицептивен неврон** дава началото на аферентни влакна, формиращи пет главни асцендентни пътя: спиноталамичния, спиноретикуларния, спиномезенцефалния, спинохипоталамичния и цервикоталамичния (36). Влакната на втория неврон преминават от един до три сегмента по-високо от мястото на навлизане в задните коренчета, пресичат контралатерално гръбначния мозък през commissura anterior и асцендират в преднолатералния гръбначномозъчен сноп по спиноталамичния път. На ниво продълговат мозък влакната му се разделят на два снопа - латерален и вентрален спиноталамичен път (203).

Латералният спиноталамичен път (неоспиноталамичен) провежда болковата аферентация по Аδ-влакната и завършва във вентропостеролатералното (ventroposterolateral - VPL) ядро на таламуса, където е разположен третият ноцицептивен неврон. Сетивността за болка и температура от областта на лицето се предава чрез n. trigeminus през тригеминалния сетивен ствол комплекс по неотригеминалния и палеотригеминалния път към вентропостеромедиалното (ventroposteromedial - VPM) таламично ядро. N. facialis, n. glossopharyngeus, n. vagus и първите три цервикални спинални нерва също вземат участие в ноцицепцията от краниофациалната област (75).

Вентралният спиноталамичен път (палеоспиноталамичен) провежда болковата аферентация по С-влакната и завършва в медиалната група ядра на таламуса (медиодорзалното, центролатералното, субмедиалното ядро и интраламинарния ядрен комплекс). Освен това, влакната му дават множество колатерали към РФ (n. gigantocellularis, n. reticularis lateralis, парабрахиалното ядро, locus caeruleus), мезенцефалона, ЛС (37, 510). Аналогичен за ноцицептивната аферентация от областта на лицето е палеотригеминоталамичния път (75).

От ламина VII и VIII на задния рог започва **спиноклетулоталамичния** път, чиито влакна предоставят асендентна информация, свързана с емоционалните и мотивационни аспекти на болката, а също участват в автономните и двигателни отговори към ноцицептивните дразнения. Той завършва в РФ и се проектира към интраламинарните таламични ядра (37, 203).

РФ може да модулира болковите импулси като усилва или потиска стимулите. Редица ретикуларни ядра играят важна роля в ноцицепцията. Локализираното в моста nucleus medianus raphe може да потиска болковата трансмисия в ламина II-V на задния рог. Ретикуларните ядра на ниво среден мозък потискат невронната активност по двата спиноталамични пътя. Освен че изпращат проекции към различни таламични ядра, като по този начин модулират активността им, те на свой ред получават импулси по кортикоталамични влакна. Така мозъчната кора мониторира информацията, която постъпва от ретикуларните ядра и таламуса (203).

Спиномезенцефалоталамичния път започва от неврони в ламина I и V на задния рог и достига до мезенцефалната РФ и периакведукталните сиви ядра (37). Освен спинална, периакведукталните сиви ядра получават и тригеминална ноцицептивна аферентация. Те изпращат проекции както към по-каудални стволни области, така и към медиалния таламус и хипоталамуса.

Асендентни влакна от задния рог достигат и до парабрахиалните ядра, както и до амигдалата по **спиноклетулоталамичния** път. От парабрахиалната област влакната се насочват към РФ, таламус, хипоталамус, амигдала и други области, свързани с автономната, невроендокринната, емоционалната активност и мускулните рефлексии (37).

Заднороговите неврони в ламина I, V и VIII дават началото и на **спиноклетулоталамичния** път, който посредством хипоталамуса реализира автономните и ендокринни отговори към ноцицептивните стимули (37).

От ноцицептивни неврони в ламина III и IV започват аферентации, които достигат до латералното цервикално ядро, разположено в горните два цервикални гръбначномозъчни

сегмента. Това ядро дава началото на **спиноцervикоталамичния** път, който асцендира към стволни ядра, VPL и задномедиалното ядро на таламуса, а някои аксони дават проекции към ядра в задните колони (37).

Таламусът е отговорен за синхронизирането и подредбата на сензорната информация (37). Той играе важна роля в медирането на централната невропатна болка (4).

От латералната и медиалната таламична група ядра (в които се локализира **третият ноцицептивен неврон**) започват таламокортикални проекции. VPL ядрото отдава проекции към първичната соматосензорна кора (37). Влакната на VPM ядро завършват в лицевото представителство на gyrus postcentralis в париеталния лоб и отдават проекции към ЛС, чрез които се реализират афективните аспекти на болката от краниофациалната област (75). Медиалната група ядра на таламуса получава аферентна информация предимно от РФ, периакведукталните сиви ядра, а отдава проекции към БГ и редица корови области като предната цингуларна кора, вентролатералната орбитофронтална кора. Функцията им е свързана с афективно-мотивационните аспекти на болката и с обработка на ноцицептивна информация, която активира неспецифичната възбудна (arousal) система (37). Аферентации от стволната РФ, както и директни от задния рог се насочват и към интраламинарните таламични ядра, които посредством проекциите си към gyrus cinguli, амигдала и хипоталамус реализират афективните и автономни аспекти на болката. Интраламинарните таламични ядра получават двустранна допаминергична инервация от средния мозък, периакведукталното сиво вещество (periaqueductal gray - PAG) и от хипоталамусни клетъчни групи. Тези ядра са силно засегнати при ПБ (402).

В обработката на болковата аферентация на подкорово ниво, участие взимат още части от ЛС и БГ.

Различни корови (gyrus cingularis, gyrus parahippocampalis, медиалната орбитофронтална и предната инсуларна кора) и подкорови структури (хипоталамус, преден и дорзомедиален таламус, амигдала, хипокампус, базални мезенцефални структури) изграждат ЛС. Функциите ѝ са свързани със запаметяване, емоционално-мотивационното поведение, механизмите на възнаграждение и хомеостазата (328).

Амигдалата е свързана с двигателната реакция към болката след интеграция на ноцицептивната с афективната информация. Амигдалата получава сензорна информация за всички сетивни модалности от таламуса и мозъчната кора, както и специфична болкова аферентация от мозъчния ствол и гръбначния мозък. Латералните и базолатералните ядра на амигдалата играят основна роля в афективните състояния, свързани със страх и тревожност.

Централните ядра участват в регулацията на автономните, соматомоторните и други функции, свързани с емоционалното поведение. Амигдалата засилва усещането за болка посредством активиране на десцендиращите възбуждащи пътища и създаване на централна сензитизация на ниво гръбначен мозък (328).

Предната част на **инсуларната кора** получава аферентации от енториналната, а изпраща проекции към енториналната, периамигдалоидната и предната цингуларна кора. Участва в медирането на ранните аспекти на болковата перцепция и очакването за болка (81). Средната и задна инсуларна кора отговарят за разпознаването на интензитета, биологичните и афективни свойства на болковия стимул. Инсуларната кора интегрира сензорните, афективните и когнитивни аспекти на болката (37).

Както вече беше споменато, *gyrus singularis* е структура на ЛС. Предната **цингуларна кора** участва в натрупването на заучени отговори към ноцицептивни стимули и свързването на тези стимули с афективни компоненти. Посредством директните ѝ връзки с предните рога на гръбначния мозък, тя модулира и волевите двигателни отговори към болкови стимули. Задната цингуларна кора участва както в сетивните, така и в поведенческите аспекти на обработката на болката; изпълнява оценителни функции във връзка с пространствената ориентация и паметта (81).

През *corona radiata* болковите импулси достигат до различни корови области. **Първичната соматосензорна кора (S1)** съдържа два типа неврони: 1) WDR-неврони, които реагират на неболкови стимули, но показват активност и при болкова стимулация; вероятно кодират болковия интензитет (104); 2) специфични ноцицептивни неврони, способни да определят локализацията, интензивността и времевите характеристики на болковия стимул. Невроните на S1 имат двустранна връзка с таламичните ядра. **Вторичната соматосензорна кора (S2)** получава аферентации по спиноталамичния път, а отдава проекции към инсула, цингуларната, медиалната префронтална и орбиталната фронтална кора. Реципрочно свързана е и със S1 (486). Установени са топографски връзки с *nucleus caudatus* и *putamen*, при което се предполага, че стриатумът получава ноцицептивна информация директно от S2 (104). Функциите на S2 са свързани с ранна идентификация на болката и комбиниране на тази информация с информацията, получена от S1, относно болковата локализация (81, 254).

Префронталният кортекс (ПФК) се дели на медиален, вентролатерален, дорзолатерален, каудален и орбитофронтална кора. Проекциите на медиалния ПФК към PAG играят роля в модулирането на автономните отговори към болката. Тя участва също в модулиране на болковата катастрофалност, както и в редуциране на болково-индуцираната

симпатикова активност. Функцията на орбитофронталната кора е свързана с придаване на афективна окраска на болката и с поведенческите отговори към болката. В тясна връзка с фронталната кора са хипокамът и неговия главен изход - енториналната кора. Хипокамът кодира, запазва и обработва полимодалната сензорна информация, постъпваща от париеалните асоциативни области. Въз основа на емоционалното състояние, очакванията и миналия опит, тези структури на медиалния темпорален лоб участват в изработването на свързания с болката опит (81).

Премоторната кора участва в разпознаването и идентифицирането на болковите стимули, както и в двигателния отговор към тях. Долният париеален дял участва в механизмите на внимание към увреждащи стимули (81).

Резултатите от проведен през 2013-а година метаанализ на няколко невро-изобразяващи проучвания предполагат, че моторната кора, малкия и средния мозък също показват функционална активност при експериментална болкова стимулация (150).

Неоспиноталамичния и неотригеминоталамичния път, заедно с латералната група ядра на таламуса (соматотопично организираното VPL ядро, VPM ядро и задните ядра), инсулата, париеалния оперкулум, първичното и вторично соматосензорни полета (476) формират латералната болкова система, свързана със сензорно-дискриминативните компоненти на болката, болковата локализация и продължителност (163).

Бавно провеждащия палеоспонталамичен, спиномезенфалния, спиноретикларния и спинопарабрахиалния хипоталамичен път, медиалния таламус, заедно с инсулата (предна), париеалния оперкулум, вторичната соматосензорна кора, предния цингуларен кортекс, амигдалата, хипокампа и хипоталамуса изграждат медиалната ноцицептивна система. Тази система участва в мотивационно-афективните и когнитивно-оценителните компоненти на болката, болковата памет (още минал опит) и автономните реакции, предизвикани от болката. (418).

I.2.2.1. Десцендиращ контрол

От фронталната моторна и сензомоторна кора, супраспиналните ядра и хипоталамуса към периакведукталните сиви ядра започват десцендиращи пътища, които осъществяват централен контрол на болковата аферентация (86). Те имат първостепенно значение за интеграцията и модулацията на ноцицептивната информация в задния рог и посредством серотонинергични, норадренергични и допаминергични проекции могат да засилят или потиснат чувствителността на заднороговите неврони (45).

Периакведукталните сиви ядра са разположени в мезенцефалона. Те получават информация от таламуса, хипоталамуса, мозъчната кора, както и колатерали от спиноталамичния път, а потискат болковата аферентация посредством десцендиращи пътища към гръбначния мозък, които се превключват в роstralната вентромедиална част на продълговатия мозък. В тази част на продълговатия мозък сензорната модулация се координира с хомеостазата, като регулира симпатиковата и парасимпатикова активност. Съдържа два вида клетки: off-клетки с инхибиращ ефект върху аферентната ноцицептивна трансмисия и on-клетки, които засилват ноцицепцията. До роstralната вентромедиална част на продълговатия мозък достигат директни проекции от задния гръбначно-мозъчен рог, а чрез nucleus raphe magnus и nucleus reticularis magnocellularis тя изпраща **серотонинергични** десцендиращи проекции към заднороговите неврони (45). Този серотонинергичен път се явява основна болкова модулираща система, която може да реагира на асцендентната ноцицептивна трансмисия с възбудни, потискащи или вариабилни отговори. Посредством потискане на заднороговите WDR-неврони (363), системата за дифузен ноцицептивен инхибиторен контрол (ДНИК) реализира контрола на болката на ниво заден рог.

Основен източник на десцендираща **норадренергична** инервация за невроните и интерневроните в задния рог са locus ceruleus и норадренергичните клетъчни групи в тегментума на моста (45). Той получава проекции от периакведукталното сиво ядро, централните ядра на амигдала, преоптичната област, хипоталамични ядра. Норадренергичната система участва в регулирането предимно на хроничната болка (363).

Невроните в перивентрикулната част на задния хипоталамус са основен източник на десцендираща **допаминергична** инервация. В областта на първичните аферентни и заднороговите неврони се намират D1- и D2- рецептори. Стимулирането на D1-рецепторите има про-ноцицептивен ефект, а активирането на D2-рецепторите потиска болковите поведенчески реакции. Ефектите на допамина върху спиналната ноцицепция са зависими от неговата локална концентрация. По-конкретно, ниските нива водят до активиране на антиноцицептивните D2-рецептори, докато високите нива активират про-ноцицептивните D1-рецептори (45).

I.2.2.2. Опиоидна система

Важна роля в механизмите на супраспинална, спинална и периферна аналгезия играе опиоидната система. Добре проучени са следните три групи ендогенни опиоиди: морфиноподобните субстанции β -ендорфин, левцин- и метионин-енкефалин, динорфини

(динорфини А, В и неоендорфини). Невроните, синтезиращи β -ендорфин са локализирани в nucleus arcuatus на хипоталамуса и nucleus tractus solitarius в дорзалната медула. β -ендорфин действа предимно върху μ - и δ - рецепторите. Структури, в които са локализирани неврони, съдържащи енкефалин, динорфин, а също и ноцицептин са неокортекса, хипоталамуса, хипокампа (предимно динорфин), таламуса (предимно енкефалин), БГ, PAG, вентрален тегментум, повърхностните слоеве на задния рог и други. Енкефалините въздействат върху δ -рецепторите, а динорфините селективно върху κ -рецепторите (46). Активността на десцендиращите от мозъчно-стволовите ядра пътища, активира потискащите морфинергични интерневрони в задния рог. Така се контролира постъпващата към тях ноцицептивна аферентация (410).

В БГ са представени всички субтипове опиоидни пептидни рецептори, които участват в регулирането на допаминовите функции (406). В разгледания вече директен допаминергичен път преобладава динорфинът, а в индиректния - енкефалините. Опиоидните пептидни рецептори (μ , δ и κ) имат инхибиторен ефект в мозъка. Въпреки това, техният сумарен ефект зависи от пре- или постсинаптичната им локализация в различни структури (46).

I.2.2.3. Роля на базалните ганглии в модуляцията на болката

БГ имат ключово значение в реализирането на двигателните функции, но участват и в осъществяването на сетивните, когнитивни и афективни функции. Striatum, globus pallidus, SN и nucleus accumbens, които са част от мезолимбичната допаминергична система за възнаграждане, участват и в модуляцията на болката (328).

Източници на сензорна и болкова аферентация към БГ са мозъчната кора (соматосензорна, префронтална и цингуларна), таламуса (центромедианни, вентрални и задни ядра), амигдалата, някои стволни области (парабрахиалната и nuclei dorsales raphe), както и директни проекции от гръбначния мозък. От своя страна те изпращат еферентации към таламуса и от него към моторната, префронталната и предната цингуларна кора, централните ядра на амигдалата и дори към неврони в гръбначния мозък (503).

Връзките на БГ с лимбичните структури им осигуряват участие в афективните компоненти на болката. Реципрочните връзки между вентралния стриатум и SN с предната цингуларна кора, амигдалата и ПФК изграждат невронна мрежа (известна в англоезичната литература, като „salience network“), която позволява на БГ да модулират поведението при болка (301). Няколко проучвания доказват, че хроничната болка променя активността в тази

невронна мрежа (25, 301). При ПБ активността ѝ се повлиява от двигателната и когнитивна дисфункция (460).

В SN, nucleus caudatus, putamen и globus pallidus има много специфични ноцицептивни неврони, които се активират само от болкови стимули. За разлика от тях, WDR-невроните се активират както от болкови, така и от неболкови стимули. Характерно за невроните на БГ е, че те могат да кодират интензитета на стимулите, но не и да ги локализируют, което се дължи на големите им и билатерални рецептивни полета. Все пак, някои нигрални ноцицептивни неврони е възможно да играят важна роля в сензорната дискриминация, например като функционират съвместно с коактивиращи се соматотопично организирани области, които предоставят точна пространствена информация към следващото ниво на интеграция (104). Стриарните неврони, които отговарят на ниско-прагова соматосензорна стимулация, също имат големи кожни рецептивни полета и могат да участват в локализацията на стимули от ограничени области, както и в отговора към тях (163).

БГ модулират поведението при болка. При повишени нива на опиоиди, допамин, соматостатин, глутамат, ГАМК в SN, striatum и globus pallidus, както и при ендогенно активиране на опиоидните, неопиоидните невропептидни рецептори, допаминовите D1- и холинергичните рецептори в nucleus accumbens, се наблюдава антиноцицептивен ефект (328).

Обработката на болковата информация при ПБ е обект на интерес в проучвания върху животински модели от десетилетия. През 1986 г. Carey и съавтори установяват, че едностранната лезия на SN, посредством 6-хидроксидопамин при плъхове води до развитие на хронична контралатерална хипоалгезия, предшествана от остра фаза на ипсилатерална хипералгезия (80). Освен развитието на паркинсонов синдром след приложение на невротоксина MPTP при мишки, Rosland и съавтори наблюдават и хипералгезия в отговор на топлинни и механични стимули (400).

Нигростриарният допаминергичен път има ключово патофизиологично значение при ПБ и участва в сензомоторната интеграция и контрол. D2-рецепторите в дорзолатералния стриатум имат антиноцицептивен ефект. Мезокортиколимбичния допаминергичен път включва невронни проекции от вентралния тегментум (на средния мозък) към подкоровите (nucleus accumbens, таламус и амигдала) (125) и корови структури (моторни зони, ПФК и преден цингуларен кортекс). Ноцицептивните стимули засилват активността на мезокортикалните и мезолимбичните неврони и предизвикват локално освобождаване на допамин (53).

През последните години функционални невроизобразяващи техники допринесоха за разширяване на познанията, свързани с невронната основа на болката. Обширни проучвания сочат, че не съществува единна структура в мозъка, която функционира като център на болката, а е по-приемливо да се говори за комплекс, сложна мрежа от мозъчни региони, често обозначавани в английската литература като „rain matrix“ – “матрица на болката” (36, 313). Тази матрица е съставена от няколко взаимодействащи помежду си мрежи, в които различните нервни центрове са йерархично представени (179). Мозъчните области, които я изграждат не са свързани само със сетивността за болка, а участват и в други сетивни, двигателни и когнитивни функции (313). Именно поради припокриването между допаминергичната система и мозъчните региони, участващи в ноцицептивната обработка, нарушения във функциите на допаминергичните пътища могат да доведат както до двигателни, така и до сетивни абнормности.

I.2.3. Основни понятия

Парестезии - абнормни, неболезнени усещания на мравучкане или „боцкане с иглички“, които рядко са неприятни за пациента;

Дизестезии - неприятни за пациента, абнормни усещания като болезнено мравучкане;

Хипералгезия - повишена болкова чувствителност с намален праг на болката. Според мястото на възникване може да бъде първична и вторична, а според предизвикващият я стимул - механична, топлинна, студова и химична;

Хипоалгезия - намалена болкова чувствителност с повишен праг за болка;

Хиперпатия - хипоалгезия, с повишена реакция към болкови стимули;

Алодиния - болково усещане от стимули, които нормално не предизвикват болка, напр. докосване.

I.3. Болка при ПБ

I.3.1. Общи данни

Въпреки че J. Parkinson в своето есе (1817 г.) подробно описва симптомите на ПБ и изявата на „ревматична болка“ при някои от пациентите си, Charcot е първият, който забелязва връзка между ПБ и болката (220, 354). В научните трудове на Gowers, Oppenheim, Wilson също се споменава за болка при ПБ. Oppenheim посвещава цяла глава на paralysis agitans в учебника, който публикува в първите години на XX век, където коментира и болезнените усещания.

Въпреки това, болката дълго време остава недостатъчно оценен симптом (180). Понастоящем вече се разглежда като НМС на болестта, оказващ негативно влияние върху качеството на живот на пациентите (380).

Проучвания, в които - според възприятията на пациента се оценяват най-неприятните симптоми на ПБ, определят висок процент за болката, като дори в ранната фаза на болестта, тя е оценена като един от най-обезпокояващите НМС (96, 370, 483). Болката може да се изяви във всеки един етап от заболяването (23), често години преди изявата на моторните симптоми (471). O'Sullivan и съавтори изследват 433 пациента с ПБ и откриват, че 21% от тях са имали НМС по време на продромалната фаза, като най-често докладвана е била болката (349). В свое проучване от 2015-а година (ONSET), Pont-Sunyer и съавтори установяват необяснима болка при 20% от изследваните пациенти за период от 2 до 10 години преди появата на двигателните симптоми (372). Друго проспективно проучване, основано на проследяване на тайванска кохорта от пациенти, съобщава, че тези от тях, които страдат от умерена до силна болка са изложени на по-висок риск в бъдеще да развият ПБ, като коефициентът на риск е оценен на 2,88 (273). Т.е. в посоченото изследване болката също се разглежда като премоторен симптом.

Хроничната болка преобладава и сред общата популация с напредването на възрастта (66), но редица епидемиологични проучвания сочат, че сред пациентите с ПБ тя възниква два или три пъти по-често (43, 74, 327). Болката при ПБ е и по-честа при сравняване с атипичните паркинсонови синдроми като МСА, ПСП и КБД (111).

Честотата на болката при ПБ, докладвана в литературни източници, се движи в широки граници – 30-95% (43, 57, 74). Този широк диапазон се дължи на разлики в дизайна и методологията на проучванията, изследващи болката.

Broen и съавтори публикуват първия систематичен преглед на разпространението на болката при ПБ. В него те анализират съществуващите литературни данни за периода от 1996 г. до 2011 г., като използват модифицирани критерии за оценка на качеството на диагностичната точност - Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies tool (QUADAS). Според авторите честотата на болката при ПБ варира от 40% до 85%, със средна стойност 67.6% (standard deviation - SD=11.5) (67).

Все повече данни се натрупват по отношение на факторите-предиктори на болка при ПБ. В свое обзорно проучване Lee и съавтори посочват, че болката не корелира с възрастта, стадия или продължителността на заболяването, както и с депресията (262). Според Buhmann и Beiske, наличието на болка не е свързано и с оценената - чрез Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) III или Hoehn and Yahr (H&Y) скала - тежест на заболяването (74, 43), което е в

съответствие с описаната от Mylius и съавтори повишена болкова чувствителност (намален ноцицептивен спинален праг) дори при пациенти в ранните стадии на заболяването (320). Пряка връзка е установена между болката при ПБ и двигателните усложнения (двигателни флукутации, дистония и дискинезия), които се измерват чрез “off” периодите и UPDRS IV (193, 327, 468). Според други автори обаче, женският пол (43, 127), по-младата възраст (193, 327), по-голямата давност на заболяването (489), влошаването на паркинсоновите симптоми, наличието на постурални нарушения, двигателни усложнения, дискинезии (128, 327), депресия (153, 327, 447, 503), както и съпътстващи заболявания като диабет, остеопороза, ревматологични състояния, артрит са сигнификантни предиктори (185, 503). Данните от едно мултицентрово, срезово проучване в Италия също показват, че болката при ПБ се асоциира с други НМС като нарушения на съня и настроението (депресивно настроение) (127). Ghosh и съавтори също откриват силна връзка между болката и нарушенията на съня, както и по-слаба между болката и депресията, стомашно-чревните и сърдечно-съдовите нарушения (187). Varone и съавтори не намират пряка зависимост между по-ниския скор на Mini mental state examination (MMSE) и болката (33).

Според два авторски колектива, определени гени могат да повишат риска от развитие на болка при ПБ. Към тази група се отнасят варианти на SCN9A- и FAAH- гените, както и полиморфизми на катехол-орто-метилтрансфераза (catechol-O-methyltransferase - COMT)-гена (199, 268).

Пациентите с ПБ по-често се оплакват от болка в телесната половина, която първоначално или по-тежко е засегната от двигателните симптоми (361). Обикновено болката се локализира в рамото или в долната част на гърба (282), често засяга и долните крайници (67).

I.3.2. Класификация на болката при ПБ

През последните години усилията на редица експерти в областта на НМС са насочени към определяне на клиничните характеристики и таксономията на болката при ПБ, предвид нейната хетерогенност (163, 167, 503). Патофизиологичните механизми на болката са важен критерий, залегнал в съществуващите класификации. Но има и редица други класификации, в които болката се дели на свързана с ПБ (включително болка, свързана с флукутации, с дискинезия и централна болка) и болка - несвързана с ПБ (168, 193, 327); първична (произхождаща от ЦНС) и вторична (с произход от опорно-двигателната система) (441); ноцицептивна (мускулно-скелетна, дистонна болка и акатизия) и невропатна; хронична и

остра, както и болка в различни части на тялото (168, 503). Клинично болката при ПБ, свързана с моторни симптоми често може да бъде разграничена от тази, която не е свързана с двигателната симптоматика (405), но понякога това разграничаване може да създава затруднения. Въпреки всички тези изложени класификации, универсална категоризация все още не е налична (73).

През 80-е години на миналия век автори като Quinn са класифицирали болката, изхождайки от хипотезата, че тя се дължи на двигателни флукуации или на допаминергичното лечение и поради тази причина е изявена предимно през “off” фазите, докато през “on” периодите настъпва подобрене (378). Години по-късно, Ford създава най-често използваната клинична класификация, базирана на етиологията, която разделя болката на мускулно-скелетна, радикулерна, централна, дистонична болка и акатизия (168, 167). Последната се изключва от повечето нови проучвания, тъй като пациентите рядко докладват акатизия като вид болка. През 2009-а година Chaudhuri и Scharira (98) комбинират елементи от двете класификации, разграничавайки болката, свързана с ПБ (при двигателна флукуация, дискинезия и централна болка) и вторичните форми на болката, които не са пряко свързани с ПБ (напр. мускулно-скелетна болка или болка в крайниците), с възможно припокриване на двете категории. Според Negre-Pages, ПБ-болка може да бъде пряко свързана с болестта (когато не са налице други съпътстващи заболявания) и непряко свързана с ПБ в случаите, когато болестта влошава интензитета на болката (при ригидност, нарушение на позата, неволеви движения), но са налице и придружаващи заболявания, напр. остеоартрит (327).

Четиристепенната таксономия на болката, създадена през 2012-а година от Wasner и Deuschl, съчетава аспекти от няколко класификационни системи (503), но на преден план изпъкват критериите на Ford (168). Авторите разделят болката при ПБ на:

1. Болка, свързана с ПБ:

1.1 Ноцицептивна:

- Мускулно-скелетна (ставна болка; „frozen shoulder“ синдром; болка свързана с ригидност, акинезия, постурални нарушения, скърцане със зъби - бруксизъм, моторни флукуации - дистонична и недистонична болка; болки в гърба; болка свързана с автотонични нарушения - напр. ортостатична хипотония);

- Висцерална (болка при констипация; болка, свързана с неволева, дистонична контракция на аналния сфинктер);

- Кожна.

1.2 Невропатна:

- Периферна (радикуларна);
- Централна (централна Паркинсонова болка).

1.3 Други - болка, предшестваща ПБ; болка, свързана с RLS, акатизия и депресия.

2. Болка, несвързана с ПБ:

2.1 Ноцицептивна и невропатна (мускулно-скелетна - напр. при остеоартрит; висцерална; кожна; главоболие; периферна и централна).

Общоприето е разделянето на болката на ноцицептивна и невропатна (29), въпреки че някои видове болки трудно могат да бъдат отнесени към една от двете групи. Така например силните болки, често локализиращи се в рамото или бедрото, които предхождат с месеци или години изявата на двигателните симптоми, с голяма вероятност са ноцицептивни, имат мускулно-скелетен произход и се дължат на ригидност и акинезия, но се предполага, че в нея участват и патофизиологични механизми на ниво БГ (503). Друг пример за такава комбинирана болка е болката при RLS или акатизия, както и болката асоциирана с депресия.

Неотдавна Muñiz и съавтори публикуват система за класификация на болката при ПБ, която позволява разграничаването на свързаната (ноцицептивна, невропатна или ноципластична) от несвързаната с ПБ болка (319).

От 30% (43) до 71% (489) от паркинсонците съобщават за повече от един вид болка.

I.3.2.1. ПБ-свързана болка

I.3.2.1.1. Ноцицептивна болка

Ноцицептивна болка възниква при патологично активиране или сенситизация на ноцицепторите и интактни соматосензорните пътища. Типични примери за ноцицептивна болка при ПБ са мускулно-скелетната и висцералната (503).

Най-често докладваният вид болка, свързана с ПБ е мускулно-скелетната (40-90%) (43, 103, 128, 168, 246, 380, 489). Според автори като Суото и съавтори, честотата ѝ варира от 10.6% до 69.8% (123).

Според Vroegh и съавтори, 47.2% (SD=21.5) от паркинсонците докладват болка в долните крайници, следвана по честота от болката в гърба – 14.3% (SD=2.0), горните крайници – 13.8% (SD=7.4) и болка в областта на шията/рамото – 12.4% (SD=3.9) (67). Оплакванията си пациентите описват като мускулни крампи или чувство на стегнатост в мускулите на врата, ръката, параспиналната мускулатура или мускулите на прасеца (193, 262), по-силни на страната с изразена двигателната симптоматика. Тук се включват и болките в различни стави, които най-вероятно се дължат на ригидност, брадикинезия, ограничена подвижност, промяна в позата (например камптокормия), дистония, както и на тенденцията за влошаване на

паркинсоновата симптоматика по време на “off” периодите (126, 191, 197). Честотата им достига 52.4% (74). От една страна симптоми като мускулна ригидност могат да засилят болката във вече артрозно-променените стави, а от друга, самите постурални нарушения и скелетни деформации (антероколис, сколиоза, камптокормия) могат да са източник на болка. Бурситът като последствие от намалена подвижност също се отнася към тази група (262, 428). С напредването на ПБ, мускулно-скелетните проблеми се увеличават, което води до повишена честота и тежест на болката (446).

Kim и съавтори намират значително по-висока честота на мускулно-скелетните проблеми в група от 400 пациента с ПБ при сравняване с контролната група от 138 свързани по възраст и пол здрави лица (66.3% срещу 45.7%). Най-честата локализация е долната част на гърба, коленните и раменни стави (246).

Едно популационно-базирано, ретроспективно, кохортно проучване проведено в Тайван показва, че мъже на средна възраст, диагностицирани с ПБ са изложени на значително по-висок риск от развитие на мускулно-скелетна болка, отколкото контролната група здрави лица (269).

Някои пациенти споделят за необяснима, нетравматична болка в рамото на ипсилатералната ръка години преди клиничната изява на двигателните симптоми. В проучване на Stamey и съавтори, 11% от пациентите съобщават, че са изпитвали болка в рамото преди поставяне на диагнозата ПБ (446). Подобно на тях, друго проучване установява, че 12% от изследваните лица имат болка в рамото като първи симптом на ПБ и че страната на болката е тази, в която се проявяват първите, типични за болестта симптоми (106). В хода на ПБ, честотата на болките в рамото (вкл. синдром на замръзналото рамо) може да достигне до 80% (89). Madden и съавтори докладват 21 пъти по-висок риск от поява на болки в рамото при паркинсонци, в сравнение със здрави лица (283). Koh и съавтори изследват 33 лица, страдащи от ПБ, 30 от които съобщават за болка в рамото (252). Най-чест е синдромът на замръзналото рамо, известен също като адхезивен капсулит, който представлява спонтанно възникнало, болезнено и прогресивно, силно ограничаване на подвижността в раменната става при отсъствие на видими вътреставни промени (89). Дали тези оплаквания са директно следствие от ПБ или свързано с болестта засилване изявата на други съпътстващи заболявания на опорно-двигателната система (съществуващи преди това изменения в раменната става), не би могло да се каже, но тежестта на акинезия има значение (89, 393). Болките в рамото са все още клинично недостатъчно разпознаваем симптом на премоторния стадий на заболяването, което излага пациентите на ненужни хирургични интервенции, без постигане на желаното подобрене

(123). Paralia и съавтори представят в своят обзор хипотезата, че постуралните промени, наблюдавани при ПБ, са основополагащи за развитие на патологията в рамото, тъй като предният наклон на скапулата, който се появява с нарастването на гръдната кифоза, предизвиква субакромиално притискане. Ригидността от своя страна предизвиква допълнителна промяна в позата, което засилва компресията и така се затваря един патофизиологичен кръг (352).

Чести са и болките в коленните и глезенните стави. Понякога се наблюдават деформации на ръцете или краката, известни като стриарна ръка или крак. Така наречената стриарна ръка представлява флексия на метакарпофалангиалните стави, екстензия на проксималните интерфалангеални стави и улнарна девиация, но за разлика от ревматоидния артрит, настъпва едностранно и без локално възпаление (28).

В различни проучвания, честотата на болките в гърба варира от 59% до 74%, но остава значително по-висока от тази в общата популация (25%) (68, 156). Промени в позата на тялото, ригидно повишения мускулен тонус и намалената подвижност на гръбначния стълб се смята, че са причина за произхождащите от мускулите, меките тъкани и скелетните структури болки (503).

Двигателните флукуации и дискинезиите също могат да бъдат източник на болка. Тя може да се прояви в ранните сутрешни часове, преди приема на първата доза медикамент, да придружава двуфазните флукуации - в началото и края на действие на допаминергичната терапия, както и да се прояви по време на феномена на изчерпване - wearing-off или - като болезнена дискинезия в пиковата доза на леводопа (peak of dose).

Дискинетичната болка може да бъде фокална и генерализирана (94, 98) и да настъпи преди, по време и след дискинезиите.

Дистонията представлява двигателно нарушение, при което в резултат на повишена екстрапирамидна активност се наблюдават продължителни, преходни и повтарящи се неволеви мускулни контракции на мускулите антагонисти в различни части на тялото. Болезнеността произхожда от едновременната контракция на мускул агонист и антагонист (4). Това води до абнормни пози и деформации. Дистонната болка при ПБ може да бъде пароксизмална, спонтанна или провокирана чрез движение или активност. Тя може да варира по отношение на продължителност, интензивност и отговор към лечение (168). Болезнената дистония се среща често при пациенти с начало на заболяването в ранна възраст и понякога може да бъде асоциирана с мутации в гените Parkin или PINK1 (507). Честотата ѝ варира в различните проучвания (43, 168, 262, 489), като средно засяга около 40% от паркинсонците с болка.

Най-честата клинична изява на болезнена дистония е сутрешната дистония, когато допаминовата концентрация е ниска и са налице акинезия и ригидност. Според Cibo и съавтори честотата ѝ сред пациентите с ПБ е 15% (122). Тази фокална дистония засяга предилекционно долния крайник и се проявява като неволева плантарна флексия с извиване в ходилото и екстензия в коляното (503). Двухазната дистония и дистонията през “off” периодите също са болезнени. Някои автори са на мнение, че пациентите с ПБ се различават от свързаните по възраст здрави контроли само по дистоничната и централната болка (128). От клинична гледна точка е важно разграничаването на дистоничната болка от болката, локализирана в части на тялото, незасегнати от дистония.

Болка във врата и окципитално главоболие (т. нар. coat-hanger болка) като резултат от ортостатична хипотония, причинена от недостатъчна симпатикова вазоконстрикция в изправено положение е пример за болка при автономна недостатъчност (54). Състоянието се среща при пациенти с ПБ, но е по-често при МСА.

Висцерална болка: Коремната болка, както и други видове стомашно-чревни оплаквания като дисфагия са чести при ПБ (152, 501). По-рядко може да настъпи болезнен анизъм след неволева дистонична контракция на аналния сфинктер (230). Тези оплаквания са свързани с нарушено функциониране на стомашно-чревния тракт, включително автономна недостатъчност на ентэралната нервна система (152, 230), което може да забави мотилитета и да причини болезнен запек.

По литературни данни синдромът на парещата уста (burning mouth syndrome - BMS) е рядко срещан при ПБ, с честота от почти 4%, която е сравнима с тази в общата популация. Появата му не корелира с продължителността, тежестта на заболяването или с еквивалентната дневна доза леводопа (L-dopa equivalent daily dose - LEDD) (57).

Болковите синдроми, локализирани в главата, лицето, фаринкса, корема, епигастриума, таза, ректума и гениталиите са по-редки и засягат около 5.7% от паркинсонците (33, 43, 163). Честотата на първичното главоболие е дори по-ниска, в сравнение с тази при здрави лица (335). Проучване сред 223 пациента с ПБ открива честота на мигрената 19% (279), а друго със 71 пациента - 11% (223). При пациентите с ПБ мигрената често е асоциирана с депресия и нарушения на съня (457).

I.3.2.1.2. Невропатна болка

Международната асоциация за изучаване на болката (International Association for the Study of Pain – IASP) дефинира невропатната болка като хронична болка, причинена от първична лезия или дисфункция на периферната, или ЦНС (477). За разлика от

ноцицептивната, невропатната болка се дължи на увреда на нервни структури (поради болест или травма), участващи в ноцицепцията. Клинично се проявява като независеща от физическата активност постоянна болка, с изгарящ или стрелкащ характер (32). Наблюдават се алодиния и хипералгезия към механични и термични стимули. Според локализацията на увреда бива периферна (при увреда на периферен нерв, плексус, дорзални коренчеви ганглии или коренче) и централна болка (287).

Периферна невропатна болка

Радикулерната болка обикновено се дължи на увреждане на спинални дискови структури (68) и се ограничава в територията около нерв или нервно коренче. Според няколко авторски колектива, тя съставлява 5-20% от болковите синдроми при ПБ-болка (43, 128, 204). За разлика от тях, Broetz и съавтори (68) установяват, че радикулерната болка има по-висока честота и засяга 38% от пациентите с ПБ, като при 27.7% авторите са наблюдавали неврологичен дефицит в засегнатите нервни коренчета. Резултати от по-ново проучване показват малко по-висока честота за радикулерната (27%) в сравнение с централната невропатна болка (22%) (489). За сравнение, невропатната болка, с предимно радикулерен произход се приема, че засяга около 7-10% от общата популация (110).

Треморът и ригидността могат да влошат нервната проводимост и да допринесат за развитие на компресионна невропатия. В скорошно проучване, Yardimci и съавтори (520) откриват, че демиелинизация на n. medianus и n. ulnaris може да възникне преди развитието на тежки деформации на крайниците.

Висока честота на невропатия е описана при пациенти лекувани дълго време с перорална леводопа (30%) или леводопа/карбидопа интестинален гел (ЛКИГ) (42%) (398), въпреки че фокусът на тези проучвания не е конкретно върху пациентите с болка (473, 474). Патогенезата на тази невропатия е комплексна и включва дефицит на витамини (ниски серумни нива на витамин В12) и възпалително увреждане. Като причини за развитието на невропатия са посочени продължителността на експозиция на леводопа и високите нива на хомоцистеин и метилмалонова киселина (484). Предполага се, че тези промени допринасят за развитието на периферна невропатия при ПБ и вероятно са отговорни за невропатната болка в крайниците (473, 474).

Неволево ускоряване на походката със ситни крачки (т.нар. в англ. литература *festination*), изместването на тежестта на тялото напред при ходене, кифозата и дистонията натоварват вентралните части на лумбалните дискови структури и допринасят за херниране

на дисковете (68). Освен радикулерната болка, данните от литературните източници не установяват завишена честота на компресия на периферните нерви сред пациенти с ПБ (300).

Централна невропатна болка

Приема се, че централната паркинсонова болка е директна последица от променената централна ноцицептивна обработка в резултат от дисфункция на БГ, а не резултат от дистония, ригидност или мускулно-скелетни промени (79). Тя засяга между 4.5% и 22% от пациентите (43, 74, 128, 168, 489).

Още през 1921 г. централната паркинсонова болка е приета като самостоятелна единица (442). Критерии за нейното оценяване (167) са: поява на болка преди началото на двигателните симптоми; първа изява на болката от страната на двигателните симптоми; необяснима орална (169), коремна или генитална болка; болка, необяснима с други причини, свързани или не с ПБ (артрит, мускулно-скелетна или дистонна болка) (167).

Някои пациенти описват болката като двустранна, предимно локализирана в крайниците и често по-интензивна в телесната половина, в която двигателните симптоми са се появили по-рано или са по-изразени (140, 168). При други пациенти обаче е възможно да не се открива връзка между болката и двигателната симптоматика. И при двата случая не се установяват други причини, различни от ПБ за болковата симптоматика. Така например, специфични за ПБ са необяснимите болки в долните крайници, предимно проксимално, в предната част на бедрата, описвани като „дълбоки болки“, неповлияващи се от физиотерапия и допаминергична медикация, но с ефект от опиати. Тези болки не са свързани с давността или тежестта на заболяването, както и с двигателните флукуации (499)

Централната паркинсонова болка бива интермитираща или персистираща, с характер на дифузна, пареща, или спазматична болка (503), понякога придружена и от усещания за пробождане, изгаряне, изтръпване (168, 201). Не е свързана с лезия на периферната нервна система (ПНС). Блокадата на периферните нерви не премахва болката, което подкрепя тезата, че тя възниква в ЦНС (168). Този вид болка може да засегне различни области на тялото, включително лицето (прозопалгия), главата, фаринкса, епигастриума, корема, таза, ректума и гениталиите (167, 169, 532). Оралната болка с парещ характер е подобна на тази при BMS, но трябва да се разграничава от ноцицептивните болки, дължащи се на бруксизъм (169, 422). Рядко описваната генитална болка корелира по сила с тежестта на двигателните симптоми (169).

В клиничната практика е важно отдиференцирането на централната паркинсонова болка от „класическата“ централна невропатна болка, като например централната болка след инсулт. В почти всички случаи, класическата централна болка се дължи на лезия или заболяване, засягащо централната соматосензорна система, поради което и симптоматиката се извява в област на тялото, която е топографски свързана със страната на централна лезия (477, 503).

Акатизията се описва като субективно вътрешно безпокойство и необходимост от непрекъснато движение (91, 168). Симптомите могат да бъдат толкова тежки, че да се възприемат от пациента, като болезнени. Акатизията се асоциира и с прием на някои медикаменти, включително блокери на допаминовите рецептори, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (selective serotonin reuptake inhibitors - SSRI) (356). Според едно проучване, проведено още през 1994-а година, честотата ѝ сред пациенти с ПБ е 45% (112).

Синдромът на неспокойните крака (RLS) засяга около 20% от болните с ПБ, по-често се среща при нелекувани пациенти и като симптом при изчерпване на дозата (346). Интересно обаче, ново проучване показва, че повишена честота на синдрома се отчита и при пациенти с ПБ, които получават нарастващи дози допаминергични медикаменти в хода на заболяването (478). RLS представлява сензомоторно нарушение, дължащо се на допаминергична дисфункция в нигростриарната система и намален свързващ капацитет на D2-рецепторите (5). Важна роля играят и промени в метаболизма на желязото (514). RLS има хронично-прогресиращ ход на протичане с флукутации и понякога ремисии. Пациентите споделят за неприятни усещания в долните крайници при покой, които се влошават нощем. Парестезиите, дизестезиите, болките и мускулните крампи карат болния да движи краката си, за да получи облекчение (5). При пациенти с напреднала ПБ, RLS често е свързан с “on”-“off” флукутации, причиняващи нощна болка, която е важно да бъде отдиференцирана от свързаната с акинезия нощна болка (98).

Паркинсонците със сънни нарушения също са изложени на по-висок риск от развитие на болкови синдроми (173). Covassin и съавтори в свое клинично проучване изследват 45 пациента с ПБ и установяват, че малко над 50% страдат от периодични движения на крайниците по време на сън (PLM) (118). Това са ритмични и стереотипни движения, които наподобяват рефлекса на Babinski с флексия в глезенната, колянната, а понякога и в тазобедрената става, и продължават около 6 секунди, като се появяват на всеки 20-40 секунди, винаги само във фазите на non-REM съня (5). Обикновено се дължат на недостатъчност на антипаркинсоновата терапия (6).

При пациенти с ПБ депресията е често срещан симптом (249) и е важен фактор, асоцииран с болката (262, 327, 503). Силна правопрпорционална връзка е установена между депресията и болката при паркинсонци (153). Доказано е, че пациентите с ПБ и депресия изпитват по-често и с по-висок интензитет болка, в сравнение с пациентите без депресия (447), което се обяснява с по-ниския болков праг и толерантност към болка на тези болни (304).

Според Vila-Chã и съавтори, пациентите с централна паркинсонова болка са по-склонни да проявяват компулсивно или пристрастяващо поведение, въпреки че имат по-запазени когнитивни способности. Пациентите с централна паркинсонова болка изглежда имат различен фенотип на ПБ (496), който авторите свързват с Park pain фенотипа.

I.3.2.1.3. Ноципластична болка

Таксономията на IASP разграничава ноципластичната болка от останалите два вида болка. Ноципластична е болката, която е резултат от нарушена ноцицепция, въпреки липсата на действително или потенциално тъканно увреждане, причиняващо активиране на периферните ноцицептори и при отсъствие на заболяване или лезия на соматосензорната система (289). Промените в ноцицептивната обработка най-вероятно са на ниво ЦНС и включват повишена централна възбудимост и/или намалено централно инхибиране, обозначавани като централна сенситизация.

I.3.3. Патофизиология на болката при ПБ

Докато една част от болковите синдроми при пациентите с ПБ могат да бъдат обяснени с двигателните симптоми и усложнения (43), то друга част възникнат независимо от тях (262). Още 1986 г. Goetz и колегите му (193) откриват, че тежестта на паркинсоновите симптоми не се различава между паркинсонците с и без болка. Част от пациентите имат болка преди изявата на двигателните симптоми (282). Също така, подобрението на кардиналните симптоми като ригидност не винаги е съпътствано с промяна в изявата на болковата симптоматика (218).

I.3.3.1. Централни и периферни механизми

Счита се, че различни централни и периферни патофизиологични механизми са отговорни за появата на болка при ПБ.

Централните механизми се отнасят до промени на ниво гръбначен мозък и редица централно-мозъчни структури (63), сред които се откроява ролята на БГ в ноцицепцията (104).

Според Braak и съавтори (63) през всички шест стадия на болестта могат да се открият патологични промени в анатомични структури, участващи в ноцицепцията. През първите два стадия (премоторен период) се засяга *bulbus olfactorius* и процесът прогресира към *medulla oblongata* и понтинния тегментум, *nucleus raphe magnus*, *nucleus reticularis gigantocellularis* и десцендиращите инхибиторни пътища (134, 181). Още преди въвличането на SN е възможно разпространение на процеса по ростокаудален градиент към гръбначния мозък (134). Синуклеин-имунореактивни включвания могат да бъдат открити в ноцицептивни, средни мултиполарни неврони в ламина 1 на задния рог, симпатикови и парасимпатикови преганглионарни неврони в ламина 7 и мотоневрони в ламина 9. Основните кожни аферентации към невроните на ламина 1 - немиелинизираните С-влакна и слабо миелинизираните А δ -влакна също са засегнати от невродегенеративния процес още в ранните етапи (235, 331, 332). Именно това е дало основание да се предполага, че невродегенерацията на първичните аференти играе ключова роля в патогенезата на болката при ПБ (386). Посредством кожна биопсия е доказана кожна денервация (144, 331), невродегенерация на ноцицепторите (386), както и намалена плътност на немиелинизираните нервни влакна (21%) при пациенти с ПБ (235). В действителност, тази периферна невродегенерация би могла да повлияе допаминергичните проекции към мозъчната кора, предразполагайки към централна сенситизация, въпреки че последователна връзка между засягането на периферните нерви (237) и болката все още не е намерена. Нещо повече, публикуваните през 2017-а година резултати от Zambito-Marsala и съавтори доказват първостепенното значение на централните механизми (525).

В последващите симптоматични стадии, патологични промени се наблюдават в средния мозък, включително SN (период 3), мезокортексът (период 4) и накрая неокортексът (периоди 5-6) (63).

Преди да бъде проведена от гръбначния мозък до по-високите центрове, ноцицептивната информация се модулира от десцендиращи пътища, включващи различни мозъчно-стволови ядра (65, 104). Някои от тези ядра се засягат рано в хода на болестта (309).

Ростромедиалната медула, в която се намират *nucleus raphe magnus* и *nucleus reticularis gigantocellularis* се засяга от патологичния процес още във втори стадий на болестта. Тази област участва активно в десцендиращата регулация на болката (181) както посредством потискащи (инхибиращи), така и посредством възбудни отговори към болковите стимули (309).

Наличието на телца и неврити на Lewy в locus ceruleus, както и в интраламинарните и медиални таламични ядра, може да повлияе автономната, мотивационно-емоционалната и когнитивно-оценителната компонента на болката (104, 309, 331, 363, 510).

Заедно с locus coeruleus, nucleus reticularis gigantocellularis и булбарните nuclei raphe, PAG и парабрахиаалните ядра играят съществена роля в модулацията на спиналната ноцицептивна трансмисия, напр. инхибиране на ноцицептивните аферентации, идващи от неврони на дорзалния рог. Нарушения в тези структури могат да доведат до абнормно засилване на болковата чувствителност (419).

Денервацията на нигростриатума повишава активността на n. subthalamicus, globus pallidus internus и SN pars reticulata, което води до силно инхибиране на латералния таламус. Резултатът е дизинхибиция на медиалните спино-таламо-кортикални пътища към предния цингуларен кортекс (119) и потискане на латералните таламични структури с последващо намаляване на способността за локализиране на стимулите - един от сензорно-дискриминативните елементи на болката. Настъпват промени и в други аспекти на сензорната дискриминация като понижаване на термичните и пресорни (налягане) прагове, което повишава чувствителността на пациентите към сензорна стимулация (419).

С прогресирането на болестта към стадии 5-6 се въвличат и много кортикални зони, включително тези, чиито функции са свързани с обработка на ноцицептивната информация (210). Значително кортикално изтъняване при пациенти с ПБ и персистираща болка е намерено в няколко области, свързани с десцендиращата модулация на болката, емоционалната оценка на болковите стимули, както и в латералната болкова система, включително дорзолатералната ПФК, орбитофронталната кора и задната цингулатна кора (371).

I.3.3.2. Невромедиаторна основа на болката при ПБ

От невробиологична гледна точка, болката при ПБ има комплексен механизъм. Предполага се, че е засегната както допаминергичната, така и серотонинергичната, норадренергичната, глутаматергичната и ГАМК-ергичната невротрансмисия (35, 113, 268). Съществуват редица предклинични и клинични данни, подкрепящи централната роля на **допаминергичната** невротрансмисия в директната и индиректна модулация на болката (227).

Допаминът може да модулира болката на ниво гръбначен мозък, PAG, БГ, таламус и gyrus cinguli. Аксонни проекции от различни допаминергични структури като SN pars compacta, VTA и хипоталамуса изграждат мезокортикални, мезолимбични, нигростриарни и тубероинфундибуларни пътища, които медиират както болката, така и други НМС, напр.

когниция, сън (98). Редукцията в допаминовите нива може да наруши естествената аналгезия чрез намалено активиране на допамин-медираните пътища за инхибиране на болката. Допаминаргичният дефицит, също така, може да намали аналгезията, индуцирана от опиоидната система (53).

Допаминовата дисрегулация може директно да засили или намали предаването на ноцицептивните импулси и косвено да повлияе афективните и когнитивни процеси (227). Последните участват в интерпретацията на ноцицептивните импулси и миналия опит. Becker и съавтори през 2013-а година представят в своето изследване именно концепцията за ролята на допамина върху мотивацията да се изтърпи или избегне болковия стимул (мозъчна система за възнаграждения) (41). Ето защо, по отношение на общата хронична болка, някои автори предполагат, че не сетивното възприятие е променено при ПБ, а мотивацията (165). Тази концепция произтича от проучвания, които показват, че допаминът участва по-скоро в емоционално-мотивационния аспект на болката, отколкото в сетивно-дискриминационния (462).

Въпреки че съществуват редица доказателства за ролята на гръбначномозъчния допамин (125), много изследвания показват, че супраспиналните допаминови пътища имат основно значение за контрола на болката. И това зависи от мозъчната система за възнаграждение (reward system). Проучвания с позитронно-емисионна томография (positron emission tomography - PET) при здрави лица установяват, че прилагането на термично и химично индуцирана болкова стимулация увеличава допаминово освобождаване. Данните сочат, че намалената допаминова активност се асоциира с по-силна субективна болка (202, 425). Wood и съавтори дори предполагат, че допамина играе роля в патофизиологията на комплексния регионален болков синдром (516).

Серотонинът също е от съществено значение за сетивните и емоционални компоненти на болката. Същевременно обаче, серотониновата секреция в мозъка зависи от интактната локална допаминергична невротрансмисия. Ролята на централните серотонинергични неврони в модуляцията на болката е двойствена: в отговор на механична стимулация те засилват ноцицептивната трансмисия, но потискат отговора на първичните аференти към химичната активация и неврогенното възпаление (45). Десцендиращият серотонинергичен път, произхождащ от ростралната вентромедиална медула, усилва ноцицепцията при хронична болка (247).

През 2017-а година Wang и колегите му откриват, че намаленото съдържание на серотонин в ростралната вентромедиална медула и гръбначния мозък корелира с

наблюдаваната след топлинна и механична стимулация хипералгезия (500). Според авторите, това би предоставило нови хоризонти за развитие на терапевтични стратегии за повлияване на болката при ПБ. Mendlin и съавтори наблюдават отпадане на серотониновата секреция след блокиране на постсинаптичните D2- рецептори при плъхове (299).

Норадреналинът е ключов невротрансмитер в ендогенната опиоидна система (35), но норадренергичната система има малко влияние върху фоновата болкова чувствителност (363). Ролята ѝ нараства при хронична болка. Предполага се, че ниските нива на норадреналин, в резултат от засягането на норадренергични клетъчни популации при ПБ, също допринася за изявата на по-изразени болкови симптоми. По аналогичен начин, промените в аденозин- и ГАМК-медираната невротрансмисия повлияват ноцицепцията (35).

ПБ води до промени в богатата експресия на канабиноидни рецептори в БГ (162). Експериментални проучвания с паркинсонови модели при гризачи показват, че намаляването на плътността на ендоканабиноидните рецептори в области, модулиращи болката като предния цингуларен кортекс, както и промените в ендогенната опиоидна невротрансмисия в дорзалния рог, са свързани с повишена чувствителност към болка (52, 142).

Внимателната оценка на характеристиките на болковия синдром по отношение на сензорните, моторните, когнитивните и автономните му компоненти, индивидуално при всеки пациент, може да предостави допълнителна информация върху патофизиологичния механизъм (317).

I.3.3.3. Експериментални проучвания

Докато някои автори намират повишена чувствителност към експериментално-индуцирани болкови стимули при пациенти с ПБ в сравнение със здрави контроли (100, 270, 318), други - като Masetani, Vela и Granovsky не намират такава (197, 295, 492). В противовес на резултатите от по-новите проучвания, Schneider, Sathian, Prätorius и Zia, независимо един от друг (374, 413, 421, 533), откриват по-високи тактилни и болкови прагове при пациентите, страдащи от ПБ. Тези несъответствия може би произхождат от методологични различия в изследванията, като например вариации в размера на извадките, включването на пациенти с различни болкови синдроми, съпътстваща допаминергична и/или аналгетична терапия, продължителност и тежест на заболяването и др. (163, 503).

Zambito Marsala и съавтори докладват намалена толерантност към болка след електрическа стимулация сред паркинсонци с (мускулно-скелетна и невропатна) и без болка в сравнение със здрави индивиди; но разлика не се установява при сравняване на болните с и

без болка. Освен това, авторите не откриват връзка между болковия праг и интензитета или вида на болката (526).

Данните от много проучвания сочат, че чувствителността към ноцицептивни стимули е повишена по време на “off” фазата (65, 140, 183, 318) и намалява по време на “on” фазата (331). Пациентите в ранен стадий на заболяването също показват тенденция към засилен отговор към ноцицептивни стимули (напр. засилени спинални ноцицептивни рефлексии), но непроменена сензорна болкова дискриминация (например, субективна оценка на провокираната болка) (316).

Намален ноцицептивен праг е описан и при експериментално индуциран паркинсонизъм (138, 239, 353).

Повишената чувствителност към ноцицептивни стимули се обяснява с функционални промени на спинално ниво (62), както и промени във вече споменатата „матрица на болката”. Автори като Scherder и съавтори, отдават основно значение за тези промени на повишената активност в медиалния и латералния ноцицептивен път (419).

Tinazzi и съавтори са първите, които търсят промени в централната обработка на ноцицептивната аферентация при ПБ. Посредством CO₂ лазер-евокирани потенциали авторите установяват по-нисък праг на болката при пациенти с ПБ без болка, в сравнение със здрави индивиди (467, 469). Понижаване на N2/P2 амплитудите на лазер-евокираните потенциали авторите намират при пациенти с мускулно-скелетна болка в сравнение с пациентите без болка и здравите лица (470), както и при пациенти без болка, в сравнение със здравите лица (467, 469). Авторите не откриват сигнификантни промени при изследване в “on” и “off” фазата. Тези резултати предполагат, че паркинсонците без болка имат нарушена обработка на ноцицептивната аферентация, която изглежда е независима от двигателните симптоми и допаминергичната стимулация, въпреки че промените са по-изразени при наличие на мускулно-скелетна болка (467, 469, 470). Авторите интерпретират резултатите като израз на намален инхибиторен контрол (467).

В предходно проучване с тази техника обаче, Shestatsky и съавтори (2007) установяват хипералгезия в отговор на топлинни и лазерни стимули, както и увеличени амплитуди на лазер-евокираните потенциали при всички 9 изследвани пациента с ПБ (в “off” фаза) и централна паркинсонова болка, в сравнение с пациентите без болка и здравите лица (420). След прилагане на леводопа, авторите отчитат редукция на амплитудите и отслабване на хипералгезията, което подкрепя хипотезата, че именно допамин-зависими пътища участват в патологично-променената ноцицептивна обработка при ПБ.

Според Mylius и съавтори (316, 318), за разлика от допаминергичните механизми, пациентите с ПБ не се различават от контролите по отношение на модулирането на експериментално провокираната болка чрез опиоидергични, серотонинергични и адренергични механизми, участващи в десцендиращия ноцицептивен инхибитен контрол (318). По този начин, обратно на Tinazzi и съавтори (467), авторите предполагат, че вероятни механизми, в които участва дифузния ноцицептивен инхибиторен контрол не допринасят значително за възникването на клинично-изявената болка при ПБ (316).

Zambito-Marsala и съавтори в своето наскоро публикувано проучване, подобно на Tinazzi, откриват съпоставими N1, N2 и P2 латенции при пациенти с ПБ и здрави лица. Паркинсонците без болка показват значително по-ниска N2/P2 амплитуда в телесната половина с по-изразена симптоматика при сравняване със здравите контроли, докато N1/P1 амплитудата не се различава при двете групи. Според екипа, тези резултати насочват по-скоро към централна генеза на нарушенията в ноцицепцията при ПБ (525).

Grashorn и съавтори използват парадигма на кондиционирана болкова модуляция (тест за условна модуляция на болката), при която комбинират тест стимули с кондициониращи стимули за откриване на дефицит в едностранната болкова инхибиция. Немският екип не открива разлика между паркинсонците и здравите лица, както и между "on" и "off" периодите. От тези резултати произтичат два извода: първо, ПБ не е свързана с допълнителен дефицит на десцендиращата болкова инхибиция, освен възрастово-обусловеният и, второ, леводопа не променя ендогенната болкова инхибиция (198).

Brefel-Courbon и съавтори използват PET за да изследват мозъчната активност по време на експериментално-индуцирана ноцицептивна стимуляция. Авторите установяват значително по-нисък СРТ при пациенти в „off“, в сравнение с контролната група и съществено повишаване на прага след приложение на леводопа. Освен това, "off" фазата се свързва с относително повишена болково-индуцирана активност (изразяваща се в повишен регионален мозъчен кръвоток) в ипсилатералната инсула, ипсилатералния ПФК и контралатералния преден цингуларен кортекс, която обаче отслабва след приложение на леводопа. Тези наблюдения предполагат абнормна болково-индуцирана активация, засягаща сензорно-дискриминативната и афективно-мотивационната компонента на болката (65). Въпреки ограниченията на проучването (сравнително малка кохорта и др.), получените резултати предоставят интересен поглед върху функцията на леводопа - като модулатор на болковите прагове и реакции към ноцицептивните стимули. Последващата работа на същия авторски колектив разкрива през 2013-а година различни профили на активиране при пациенти с ПБ и централна болка спрямо

паркинсонците без болка. При първата група авторите наблюдават повишена активност на медиалната болкова система, докато при втората - активирание предимно на латералната болкова система. Леводопа подобрява профилиите на активирание и в двете групи (64).

Обратно на това, при пациентите с ПБ и мускуло-скелетна болка, Mylius и съавтори установяват болков праг подобен на този при здравите лица (318).

Dellapina и съавтори използват емисионна компютърна томография (SPECT) с [123 I]-FP-CIT (Datscan), за да проучат връзката между стриаталната и екстрастриалната допаминергична система и прага на болка. Авторите не откриват корелация между поглъщането на [123I]-FP-CIT в стриатума и субективния праг на термично-индуцирана болка. В контраст, екипът описва значителна, позитивна корелация между поглъщането на [123I]-FP-CIT в екстрастриални структури (левия заден цингуларен кортекс, част от медиалната болкова система) и прага на субективна топлинна болка. Също така се докладва сигнификантна негативна корелация между поглъщането на ioflupane в лявата задна инсула, която е свързана със сензорно-дискриминативните аспекти на болката (латерален път) и топлинния болков праг. Представените по този начин данни предполагат възможен дисбаланс между медиалните и латерални ноцицептивни пътища при пациенти с ПБ и централна невропатна болка, с преобладаване на допаминергичната денервация в медиалния път (133). Резултатите са в съответствие с тези, докладвани от Brefel-Courbon (64).

Изложените дотук резултати потвърждават ролята на инсулата, предната цингуларна кора, както и на префронталните и соматосензорните корови структури в развитието на болка при ПБ (65, 132).

Използвайки функционален ядрено-магнитен резонанс (functional magnetic resonance imaging – fMRI) с дифузионно тензорно изобразяване (diffusion tensor imaging – DTI), Polli и съавтори установяват, че персистиращата болка при ПБ е свързана с относително изтъняване в дорзо-латералния ПФК, орбито-фронталния кортекс, задния инсуларен кортекс, задния цингуларен кортекс, както и с локални функционални промени в орбитофронталния кортекс и церебелума. Подобни структурни промени са описани и при други хронични болкови състояния (84). Проучването на Polli и съавтори изтъква приноса на фронтални, префронтални и инсуларни структури в ноцицептивната модулация, както и акумбенс-хипокампална дисконекция при паркинсонци с болка (371). Данните подкрепят хипотезата, че нарушенията в болковата перцепция при ПБ вероятно не са директно свързани със стриатната, а с екстрастриална допаминергична дисфункция, с дисбаланс между сетивните и афективни церебрални ноцицептивни пътища (357).

Проучването на Tessitore и съавтори доказва, че централната ноцицептивна обработка при нелекувани, асимптомни за болка пациенти с ранна ПБ, също може да бъде нарушена (464). Доказателство за прогресивно отслабване на десцендиращата ноцицептивна модулация при “drug-naïve” пациенти, което в по-късните етапи на болестта може да се свърже с по-висока честота на болковите синдроми, предоставя и проучването на Forkmann и съавтори (170).

През 2015-а година Tap и съавтори, използвайки fMRI търсят промени във функционалната конективност (свързаност) в и между различни невронни мрежи. По време на предизвикана болка (51°C топлинна болкова стимулация) пациентите с ПБ, за разлика от здравите лица, показват намалена функционална конективност между базалните ганглии и salience network (включваща главно инсулата и предната цингуларна кора, двустранно). Обобщено, резултатите предполагат, че БГ играят роля в патофизиологичните механизми на болката при ПБ (460).

Друго проучване, използващо DTI сред група нелекувани пациенти с ПБ, също показва намалена конективност между моторни (БГ) и немоторни (лимбични и олфакторни) кръгове (330).

Проучването ICICLE-PD предоставя лонгитудинални данни, според които болката преобладава дори в ранните стадии на ПБ, но честотата и видът ѝ варират с напредване на симптомите (322). В ранния етап на ПБ, PAG е единственото докладвано ядро, засегнато от заболяването, което съдържа допаминергични антиноцицептивни кръгове. Загубата на допаминергични клетки във вентролатералния слой на PAG се оказва важна патологична характеристика на ПБ, която може да предизвика свръхчувствителност в тези ранни стадии на ПБ. В комбинация с намаляването на мет-енкефалин в гръбначния мозък, това може да доведе до субклинична проява на повишена чувствителност към ноцицептивни стимули, която, в крайна сметка води до дълготрайни промени в пластичността на ноцицептивните невронни вериги. Тези изменения могат да бъдат допълнително усложнени от невровъзпалителен компонент, който е свързан с образуването на олигомери от α -синуклеин в гръбначния мозък, което според Vuhidma и съавтори може да доведе до докладвана от някои пациенти спонтанна болка, свързана с ПБ (72).

Като пример за периферна деаферентация Nolano и съавтори установяват при 18 пациента с ПБ, значително повишаване на тактилните и термичните прагове, както и значително намаляване на механичната болкова перцепция. Посредством пънч биопсия, авторите откриват сигнификантна загуба на епидермални нервни влакна и телца на Meissner. При 10 от пациентите, при които биопсиите са извършени билатерално, нарушената болкова

перцепция и загубата на епидермални нервни влакна са били по-изразени в по-засегнатата от заболяването половина на тялото. Както и други автори, екипът не намира корелация между морфологичните, функционални промени и възрастта или продължителността на заболяването. Тежестта на заболяването корелира със загубата на телца на Meissner и редукцията на болковата перцепция и перцепцията за студено (331). Освен това, резултатите от биопсиите показват патологично натрупване на фосфорилиран α -синуклеин, корелиращо със загубата на тънки нервни влакна. Авторите предполагат, че описаната периферната деаферентация може да бъде поне частично свързана с нарушенията на сетивната функция.

Актуален е въпросът за асоциацията между някои маркери на възпалението и развитието на ПБ-свързаната болка. Li и съавтори откриват връзка между болката при ПБ и възпалението, като сравняват нивата на някои плазмени интерлевкини и тумор некротизиращ фактор алфа (tumor necrosis factor – TNF- α) сред две групи пациенти с ПБ (с и без болка) и здрави лица. Те откриват повишено ниво на IL-1 и понижено ниво на IL-10 при пациентите с ПБ-свързана болка (265).

I.3.4. Диагностика на болката при ПБ

Болката е субективен симптом и като такъв, трудно може да бъде измерена обективно (48). Тази субективност затруднява пациентите при нейното описание (448), което още повече превръща диагностиката ѝ в предизвикателство.

Клиничната оценка на болката е важна както с оглед изготвяне на индивидуален план за лечение, така и с изследователски цели (185). Но към днешна дата все още не е разработен стандартизиран протокол за оценка на болката при ПБ.

Диагностиката на болката започва с анамнезата и неврологичното изследване. Анамнезата има за цел да изясни началото на болката, нейната локализация, продължителност, характер, степен на тежест и факторите, които я провокират и облекчават. Например, за отдиференцирането на невропатната от ноцицептивната болка спомагат придружаващите я възбудни и отпадни неврологични симптоми (286), както и използваните понякога от пациентите специфични определения при описание на болката. Много важно е също да се изясни дали приеманите от пациента медикаменти провокират, засилват или облекчават болката.

Щателеният соматичен и неврологичен преглед позволява да се изключат други причини, различни от ПБ за наличие на болкова симптоматика. Неврологичното изследване може да установи евентуална неврологична лезия, сетивни нарушения в областта на болката,

трофични промени по кожата, автономни или други неврологични симптоми (например двигателни), както и симптоми, произхождащи от вътрешните органи (4). За определяне на локализацията на увреда помагат и данните за разпространението на болката.

Предвид високата честота на хронична болка сред общото население (66), проучването DoPaMiP (Douleur et maladie de Parkinson in Midi-Pyrénées) предлага през 2008-а година, оценката на болката при ПБ да започва с нейното първоначално разграничаване на свързана с ПБ и болка, която не е свързана с болестта. Това разграничаване е направено от експертна група, въз основа на връзката между болката и ПБ, докладвана от самите пациенти. За тази цел са важни клиничните характеристики на болката (локализация, продължителност и честота), утежняващи болката фактори, връзка между болката и симптомите на болестта, двигателните усложнения и антипаркинсоновата терапия.

Две ключови характеристики на болката, свързана с ПБ могат да подпомогнат клинициста при диагностицирането ѝ: 1) изява или максимална интензивност на страната, която е по-засегната от ПБ; 2) подобрене след приложение на допаминергичен медикамент.

През 2016-а година, Gegoïn и съавтори предлагат базиран на доказателства алгоритъм за диагностика и лечение на болката при пациенти с ПБ (185). Според този алгоритъм клиничната оценка от специалист-невролог при пациент с ПБ и болка трябва да даде отговор на следните въпроси: 1) Какъв вид е болката (централна, мускулно-скелетна, периферна невропатна или свързана с дистония)?; 2) Къде е локализирана болката (глава, лице, горни или долни крайници, торс, гръб)?; 3) Каква е тежестта на болката?; 4) Оценка на мултидименсионалните аспекти на болката (185).

Суото и съавтори предлагат като първа стъпка разграничаване на острата от хроничната болка, след което диференцирането ѝ на мускулно-скелетна, невропатна, централна и дистонна болка от невролог, и последващ мултидисциплинарен подход с участието на различни специалисти според вида на болката (123).

Marques и съавтори предлагат диагноза на изключването, като най-добър метод за стандартизиране на диагнозата централна паркинсонова болка. Те разделят болката при ПБ на ноцицептивна (мускулно-скелетна и дистонна), невропатна (радикулерна) и ноципластична (RLS, централна болка) (289).

През 2021-а година е публикуван най-новият подход за диагностика и лечение на болката при ПБ. В него Mylius и съавтори дефинират три стъпки в диагностиката: стъпка 1 - следва да отговори на въпросите дали има връзка между възникването/засилването на болката и появата на паркинсоновите симптоми; дали болката се засилва по време на “off” периодите; има ли

връзка между болка и хиперкинезии; отчита ли се подобрене на болката през “on” фазите. В последващата стъпка 2 болката се класифицира като свързана с ПБ (невропатна, ноцицептивна и ноципластична). В стъпка 3 се определя болковата интензивност, честота и влиянието ѝ върху ежедневието на пациента (319).

I.3.4.1. Скали и въпросници

I.3.4.1.1. Еднодименционални скали

Сред най-често използваните еднодименционални скали за оценка на болковия интензитет при паркинсонизи са визуалната аналогова скала (Visual Analogue Scale - VAS) (140, 145, 183, 262, 318, 324, 526) и цифровата скала (Numeric Rating Scale – NRS) (243, 284, 361, 456).

VAS представлява хоризонтална права линия с дължина 10 сантиметра и обозначение в началото (липса на болка) и края (възможно най-силната болка, която може да си представи пациента) (196, 521). Пациентът отбелязва своето усещане за болка, а изследващият измерва разстоянието от началото на скалата в сантиметри или милиметри, така болката придобива цифров израз. Предимството при използването на тази скала е възможността за обработка на данните чрез параметрични статистически методи. Като недостатък може да се посочи необходимостта от абстрактно мислене, което затруднява пациента да си представи възможно най-силната болка (513).

NRS е друга разновидност на скалата, при която силата на болката е изразена в цифри от 0 до 10 и пациентът сам трябва да я оцени (196, 521). Тази скала е по-лесна за пациентите, но с по-малка чувствителност. Събраните резултати изискват обработка чрез непараметрични статистически методи (521). И двете скали са широко използвани и при ПБ, отнемат по-малко от 30 секунди за отговор и могат да бъдат включени като част от други въпросници, напр. в краткия опис на болката (Brief Pain Inventory-BPI) или кратката форма на въпросника на McGill (359).

През 2016-а година Perez-Loret и съавтори публикуват обзор, в който анализират в клиничен аспект метричните данни по отношение на болкова интензивност и синдромна класификация на различни скали и въпросници, използвани при пациенти с ПБ. По-отношение на скалите, тестващи интензивността авторите посочват, че употребата на NRS се предпочита, тъй като е по-практична от VAS, по-лесна за разбиране, като цяло не изисква от пациента ясно зрение и сръчност и може да бъде оценена устно (359). Според международното дружество по двигателни нарушения (Movement Disorder Society - MDS) оценката на болковата

интензивност може да бъде направена, освен чрез NRS, още и чрез KPPS, а синдромната класификация чрез въпросника за невропатна болка (Douleur Neuropathique en 4 Questions - DN4), но липсват клинични данни при ПБ.

Скалата за оценка на катастрофалността (Pain Catastrophizing Scale) е надежден и валиден инструмент за оценка на емоционалния компонент на болката чрез количествено определяне на мислите и чувствата на пациента, оценка на когницията и психичното здраве, имащи отношение към хронифицирането на болката (307). През 2014-а година скалата е използвана от Cury и съавтори за оценка на подобрението на болковата симптоматика след дълбока мозъчна стимулация (deep brain stimulation - DBS) на субталамичното ядро (nucleus subthalamicus - STN) при пациенти с ПБ (124).

Разгледаните еднодименсионални скали намират приложение при изследването на паркинсонизи с мускулно-скелетна, радикулерна невропатна, централна и дистонна болка (185).

I.3.4.1.2. Мултидименсионални скали

Мултидименсионалните скали са по-трудни за прилагане и интерпретация (196), но често намират приложение сред пациенти с упорита на лечение хронична, мултифакторна болка. Най-широко в клиничната практика се използват PainDETECT (172), DN4 (59), Neuropathic Pain Symptom Inventory и Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS), разработени за откриване на невропатни симптоми и признаци (185). PainDETECT (191) се прилага при ПБ за изследване на мускулно-скелетна и радикулерна невропатна болка, а DN4 (124, 126), Neuropathic Pain Symptom Inventory (124, 126, 132) и LANSS (204) - за откриване на радикулерна невропатна болка. За разлика от тях, въпросникът на McGill (64, 270) - McGill-кратка форма (124, 327), BPI (43, 100, 124, 126, 262, 275, 384) и Gracely Вох-скалата (270) оценяват и други аспекти на болката като сетивни и емоционални преживявания. Сред пациентите с ПБ посочените скали намират приложение за диагностициране на мускулно-скелетна, невропатна и дистонна болка.

Освен тези специфични скали за измерване на болката, приложение намират и клинични неспецифични скали като Palliative care assessment (262), Medical Outcomes Study 36-Item-кратка форма (43), Nottingham Health Profile (395), MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) част I, оценяваща НМС - подточка 1.9 свързана с болка (194) и Non-Motor Symptoms Scale (NMSS) - въпрос 10 (92). Те не са насочени конкретно върху болката, а оценяват други аспекти на ПБ, например тежест на заболяването и включват въпроси за болка.

Скалите за болка, първоначално разработени за употреба сред общата популация, имат някои ограничения. На първо място, те не позволяват оценка едновременно на множество болкови синдроми, които са често срещани при ПБ (168, 262, 327). Второ, не разграничават директно свързаната с ПБ болка от тази, която е индиректно или несвързана със заболяването (262). И не на последно място, тези скали не допринасят за разграничаване на болковите синдроми, повлияващи се от антипаркинсоновата терапия, от тези които не се подобряват от лечението (359).

От мултидимензионалните болкови скали най-широко е приложението на VPI скалата. Прилагането на специфични за ПБ болкови скали преодолява до известна степен споменатите по-горе недостатъци.

I.3.4.1.3. Специфични скали за оценка на болката при ПБ

KPPS е създадената от Chaudhuri и съавтори (2015) и включва 14 въпроса, обобщени в 7 области (домейна): мускулно-скелетна болка; хронична болка в тялото (централна или висцерална); болка, свързана с флукуация; нощна болка; оро-фациална болка; обезцветяване, оток/подуване и радикуларна болка. Всеки от въпросите отразява специфична характеристика на болката и се оценява от 0 до 3 за сила и съответно от 0 до 4 за честотата на симптома. За всеки въпрос цифровата стойност се получава като се умножат оценките за сила и честота. Цифровият бал за всеки домейн се получава като се сумират цифровите стойности на всички въпроси, съдържащи се в него, а съответно общия бал, като сума от цифровите балове на всички домейни (0–168). При валидирането на скалата, авторите намират силна корелация между KPPS-оценката и оценките на скалите за тежест на ПБ и за качество на живот (97). Според авторския колектив, резултатът от всеки домейн трябва да се използва за определяне на вида болка, за която пациентът споделя, докато общият резултат дава представа за влиянието, което болката оказва върху живота на пациента. Класификацията, залегнала в скалата включва различни източници на хронична болка при ПБ, предложени преди това от други автори (503). Скалата не позволява патофизиологична класификация на болката. През 2016-та година MDS публикува обзор на скалите, оценяващи болката при ПБ, в който препоръчва KPPS, като инструмент за оценка на болковата интензивност. По отношение на синдромната класификация, скалата не е достатъчно утвърдена и са необходими допълнителни данни от валидиране, поради което MDS само предлага нейното използване (359). Към настоящия момент скалата е преведена и валидирана на няколко езика (42, 108, 255, 443, 458),

a Jost и съавтори (2018) публикуват немска лингвистично (езиково) адаптирана версия на скалата (232).

Mylius и съавтори (2015) разработват оригинален въпросник за оценка на болката при ПБ - Marburg-Sao Paulo-Créteil Questionnaire for Pain in Parkinson's disease, базиран на тристепенен подход, който цели следното: 1) да установи времевата връзка между появата на болката и симптомите на болестта, при изключване на други причини за болка; 2) да определи дали съществува зависимост между болката и двигателните флукутации; 3) да определи дали болката е свързана с антипаркинсоновото лечение. Целта е болката да се класифицира като свързана или несвързана с ПБ, след което се определя и видът на ПБ-свързаната болка. Недостатък на скалата е, че не включва централна болка (317).

Клиничната оценка в комбинация с прилагането на специални въпросници и/или скали, остават основен диагностичен подход в клиничната практика при изследване на пациентите с ПБ и болка (176).

I.3.4.2. Инструментални методики

Изследването на предизвикана болка, след приложение на различни стимули, позволява оценка на прага, толерантността, времевата и пространствената сума на болката. По дефиниция, прагът е минималното количество енергия, необходимо за предизвикване на усещане. Предизвикването на активност в първичните аферентни влакна определя рецепторният праг, а появата на перцепция - сетивният праг (521). Прагът за перцепция на болката се определя като стимула с най-ниска интензивност, при който изследваното лице съобщава за промяна в усещането от неболезнено до леко болезнено и оценява сензорно-дискриминативната компонента. Толерантността към болка се определя като минималната интензивност на стимулация, възприемана като непоносимо болково усещане и оценява афективното и когнитивното измерение на болката (47, 334).

От направената литературна справка става ясно, че за изследване на сетивните и ноцицептивни прагове при пациенти с ПБ се използват тестове с механични стимули: von Frey-филаменти, Semmes-Weinstein-монофиламенти (126, 140, 191, 197); вибрационни стимули: Rydel-Seiffert-камертон (126, 191); термални стимули: студена/топла вода, контактен термод (64, 126, 132, 140, 191, 197, 270, 290, 316, 331, 491); електрически стимули (100, 316, 318, 526). Приложение намира и пресорната алгометрия (290, 491, 492), която измерва прага и толеранса към натиск (263).

I.3.4.2.1. QST

За откриване на сетивните негативни и позитивни симптоми, широко се използва QST. Изследването позволява да се регистрират праговете на чувствителност и болка към механични, термални и вибрационни стимули, като параметрите са специфични за различните части на тялото и са възрастово обусловени (397).

Фактори като дефицит в когнитивните функции, дефицит на вниманието или депресия могат да повлияят на резултатите (91, 125). В допълнение, симптоми като ригидност, тремор и акинезия са източник на непрекъснати сетивни стимули, което затруднява пациента да се съсредоточи по време на изследването (125).

Количественото определяне на сетивния (праг на перцепция) и болков праг може да се извърши по няколко метода. При метода на лимитите се взема средната стойност от няколко изследвания. Стимулацията се увеличава постепенно до сила, при която пациентът усеща начало на болката. Необходимо е време за предаване на импулсите до ЦНС, поради което стимулът продължава да се увеличава и след подаването на достатъчна енергия в мястото на стимулация (521). Методът на лимитите е един от най-чести използваните. Предимствата му са, че е кратък и щадящ за пациентите. Недостатък на методиката се явява артефактът от време за реакция, като при пациенти с ПБ може да се наблюдава забавен отговор с артефактно повишаване на прага. Методиката е широко използвана сред тази пациентска популация (191, 290). Една техническа възможност за елиминиране на времето на реакция предоставя методът на стъпаловидните тестове („staircase family of tests“). При този вид тестове, след подаване на стимул с дефиниран интензитет от пациента се изисква да го опише според това дали е болезнен или не. Следва подаване на стимули с по-висок или по-нисък интензитет до намиране на болковия праг (521).

За да определят термалните прагове при пациенти с ПБ, de Andrade и съавтори използват метода на форсирания избор (forced-choice method), при който времето на моторната реакция няма влияние върху крайния резултат (126). При този метод, за всяко стъпало с различен интензитет се включва един период, през който се подава стимул и друг период, през който не се подава. Пациентът трябва да посочи в кой от двата периода усеща стимула (521).

I.3.4.2.2. Ноцицептивен флексорен рефлекс (НФР)

При стимулация със серия от електрически импулси на стъпалото, суралният или тиббиалният нерв, електромиографска рефлексна активност може да бъде отведена от всички флексорни мускули на долния крайник. Това дава възможност за изследване на флексорния

рефлекс, което за първи път е описано от Kugelberg през 1948 г. Рефлексният отговор, който се получава има два компонента (RII и RIII), разделени с период на мълчание (253). Първият отговор съответства на тактилния усет и е функция на A β -влакната. Вторият отговор е ноцицептивен, предизвиква се от A δ -влакната и прагът му корелира добре със субективния болков праг. Това го прави ценен метод при определяне на болковия усет (511). RIII компонентата дава информация за обработката на ноцицептивната информация на ниво гръбначен мозък (411). Рефлексът присъства в методологията на няколко проучвания, които изследват ноцицепцията при пациенти с ПБ (131, 183, 316, 318).

Темпорална сумация на НФР

Полезен подход за изучаване на обработката на болката в ЦНС е изследването на темпоралната (времева) сумация на ноцицептивните стимули (309, 517). Темпоралната сумация е временна промяна във възбудимостта (феноменът на нарастване - wind-up) на сетивните WDR спинални и тригеминални неврони (375). Получава се след прилагане на серия от ноцицептивни стимули с достатъчна честота и интензивност, и може да се изследва при всички модалности на болката - механична, електрическа и термична (521).

Счита се, че темпоралната сумация на НФР е надеждна мярка за спинална ноцицепция (411) и отразява обективно темпоралната обработка на ноцицептивните сигнали в гръбначния мозък, защото не е свързана с когнитивно-афективните процеси, които повлияват болковата перцепция (523).

Perrotta и съавтори (361) използват прага на времева сумация на НФР и свързаното усещане за болка, за да оценят фацитацията в ноцицепцията на спинално ниво. Резултатите показват намален праг на темпорална сумация и засилена болкова чувствителност при пациенти с едностранна и двустранна паркинсонова симптоматика, сравнени със здравите лица, което предполага фацитация на болковата темпорална сумация. Тази фацитация е по-изразена сред пациентите с двустранна симптоматика, както и на засегнатата от заболяването страна при пациентите с едностранна паркинсонова симптоматика. След приложение на леводопа е наблюдавано леко, но не и значимо подобрене на тези неврофизиологични промени. Авторите предполагат, че промените в ноцицепцията на спинално ниво може би са свързани с дегенеративните изменения в супраспинални проекции, някои от които участват в модуляцията на ноцицептивната обработка.

I.3.4.2.3. Мозъчно-стволови рефлекс

Метод за оценка на ноцицептивната трансмисия на тригеминално-стволово ниво е изследването на мозъчно-стволовите рефлекс. Тригеминалните рефлекс намират приложение при изследване на пациенти с хронични болкови синдроми (388). Данни за тригеминална хипервъзбудимост и нарушена централна обработка на ноцицептивната информация при ПБ предоставят ограничен брой изследвания върху мозъчно-стволовите рефлекс. Най-често използвани са мигателния и масетер-инхиторния рефлекс. Те не са болкови, тъй като в рефлексната им дъга не участват селективно ноцицептивни аферентни влакна (120), но съществуват доказателства, че в тях участват ноцицептивни неврони, с голяма вероятност WRD (154).

При пациенти с ПБ, за разлика от R1 отговора, който е в норма, R2 отговорът на мигателния рефлекс има къса латенция, което се интерпретира като абнормна свръхактивност на интерневроните. Липсата на хабитуация на R2 е доказана от редица автори и се приема като типичен признак за ПБ (248, 409) Лечението с леводопа и допаминови агонисти води до нормализиране на хабитуацията (13).

През 1989-а година Massetani и съавтори не откриват разлика между пациентите с ПБ и здравите контроли по отношение на R1 и R2 отговора на мигателния рефлекс (295).

Agostino и съавтори (13) първи изследват рефлекса на *m. orbicularis oculi* след електрическа стимулация на корнеята при пациенти с ПБ в „on“ и „off“ периода и здрави лица. Въпреки че корнеалният рефлекс наподобява R2 компонентата на мигателния рефлекс, като и двата съответстват на клинично мигане, в крайна сметка те се различават (49). Корнеалният рефлекс е чисто ноцицептивен. Авторите намират, че рефлексът е с по-къса латенция при паркинсонци, в сравнение със здравите лица, но по отношение на цикъла на възстановяване (определя степента на инхибиция в стволовете интерневронни мрежи и постъпващата входяща информация от мозъчната кора и БГ) не откриват сигнификантни разлики. Това е в контраст с R2 на мигателния рефлекс, при който екипът установява ускорен цикъл на възстановяване в „off,, периода и нормализирането му в „on“. Авторите обясняват разликите с по-малкия брой интерневрони, участващи в дъгата на корнеалния рефлекс. По-късата латенция на корнеалния рефлекс, но не и на R2 както в „on“, така и в „off“ периода при пациенти се интерпретира като разлики в контрола от страна на БГ върху сензорната аферентация, предавана по A β - и A δ -влакната (13).

При пациенти с ПБ, Nakashima и съавтори откриват нормален първи (SP1) (период на мълчание) и скъсен втори (SP2) отговор на масетер-инхибиторния рефлекс като израз на

повишена възбудимост вероятно свързана с абнормна ретикуларна функция, поради нарушения в БГ (323). Използвайки конвенционална методика, Bogdanova и Milanov потвърждават тези резултати, като установяват дори, че редукцията на SP2 е по-изразена на страната с преобладаваща паркинсонова симптоматика (55).

При електростимулация на n. supraorbitalis и отвеждане на електрическа активност от m. sternocleidomastoideus, резултатите от българска извадка също показват скъсена латенция на тригемино-цервикалния рефлекс при паркинсонци, отново на по-засегнатата от заболяването страна. Промените са подобни на тези, които авторите описват при пациенти с първични главоболия, от което предполагат, че е възможно патофизиологичните механизми, променящи централната модулация на болката да са общи (55). В предходно проучване сред пациенти с ПБ обаче, Perrotta и съавтори описват удължена латенция на тригемино-цервикалния и тригемино-спиналния рефлекс, отразяваща повишен праг на болка. Това несъответствие вероятно се дължи на разлики в дизайна между двете проучвания и може би отразява темпорална дисперсия на асцендиращата информация по мозъчностволовите пътища от тригеминалните аференти до мотоневроните на шийните и спинални мускули (362).

I.3.4.2.4. Лазер-евокирани потенциали

При проучване на ноцицепцията сред пациенти с ПБ приложение намират и CO₂ лазер-евокираните потенциали (467, 469, 470, 525), които се използват за неинвазивно изследване на функционалния статус на церебрални структури в отговор на ноцицептивни стимули. Лазерните импулси възбуждат селективно A δ - и C-термоноцицепторите в кожата (488). Средно-интензитетните стимули предизвикват краткотрайна болка, която е характерна за активация на A δ -рецепторите, а коровите потенциали (негативен N2, последван от позитивен P2 потенциал) се отвеждат от vertex. Втора, по-дълготрайна, тъпа и пареща болка се усеща с усилване на интензитета на стимула. Тя е характерна за активирани на немиелинизираните C-влакна, но не се отвежда корова активност (178).

При здрави лица, активността произхожда от няколко корови структури, като най-голямо участие има предната цингуларна кора (генерира N2/P2 комплекса, като активността е свързана предимно с ориентировъчни реакции), както и инсулата и медиалните темпорални структури. N2/P2 се предхожда от малка негативна вълна - N1/P1, която се генерира в Силвиевата бразда, заобикаляйки вторичната соматосензорна кора и задната инсула. Лазерните евокирани потенциали представляват комбинация от болкови отговори и отговори, свързани с когницията и вниманието (178).

I.3.4.2.5. Невроизобразяващи методики

РЕТ позволява измерването на малки концентрации от радиоактивност в живи тъкани, чрез инхалаторно или венозно приложени (449), позитрон-емитиращи радионуклиди с кратък полуживот. Радионуклидите дават възможност за измерване на регионалния кръвен ток, глюкозният метаболизъм, поглъщането на кислород и свързването на рецепторите (254). Dellapina и съавтори използват методиката при пациенти с ПБ за изследване на мозъчната активност в ноцицептивната мрежа, включително в таламичните ядра, инсулата, соматосензорния и ПФК (131).

Базирана на МРТ, fMRI е методика, която позволява да се визуализира разпределението на протоните в тъканните течности (254). Чрез измерване на регионалния кръвен ток се получава индиректна информация за регионалната мозъчна активност (449). Редица автори прилагат методиката за изследване на ноцицепцията при ПБ (371, 460).

Натрупващите се през последните години данни от проучвания с невроизобразяващи техники потвърждават наличието на морфологични и функционални промени в редица корови зони, които в допълнение към мозъчно-стволовите и спинални механизми допринасят за развитието на хронична болка при ПБ (53).

I.3.4.2.6. Кожна биопсия

Кожната биопсия позволява да се изследва гъстотата на епидермалните нервни влакна и крайните окончания (339). При пациенти с ПБ методиката е използвана за доказване на кожна денервация (144, 331). Екипът на Donadio представя доказателства от клас III, че наличието на α -синуклеин в кожните нервни влакна отличава пациентите с идиопатична ПБ от пациентите с други форми на паркинсонизъм (143). Doppler и съавтори използват методиката като средство за откриване на описаните промени още в премоторната фаза на болестта (146).

I.3.5. Лечение на болката при ПБ

I.3.5.1. Фармакологични подходи

I.3.5.1.1. Антипаркинсонова терапия

I.3.5.1.1.1 Леводопа

На въпроса дали болковата симптоматика се повлиява от леводопа, изследователите все още се затрудняват да дадат еднозначен отговор (403). По-стари проучвания не откриват връзка

между антипаркинсоновите медикаменти и облекчаването на болката при пациенти с ПБ. В някои случаи дори е описано влошаване на болката от допаминергичните лекарства (378, 441, 485).

Въпреки че не е установена корелация между спонтанната болка и дневната доза леводопа, автори като Tinazzi и Nebe посочват, че интензивността на някои видове болка (мускулна, болка, свързана с дегенеративни костно-ставни промени и орална или генитална болка) може да флукутира по време на „on“ и „off“ периодите (326, 468), особено при наличие на дискинезии (270). Тази идея се подкрепя от резултатите на няколко неконтролирани клинични проучвания. Те показват, че спонтанната болка може да бъде редуцирана чрез стратегии като продължително допаминергично освобождаване и стимулиране (инфузия с леводопа или аромorphine, дълбока мозъчна стимулация), които обикновено подобряват леводопа-свързаните двигателни усложнения (22, 132, 191, 278). Липсата на плацебо група в тези изследвания обаче изисква те да бъдат анализирани с повишено внимание.

Silva и съавтори например отбелязват засилване на болката през „off“ фазата и значителното ѝ подобрене от антипаркинсоновото лечение ($p < 0.05$) при 28.6% от пациентите, които имат болка (435). Тези данни потвърждават резултатите на по-старо проучване, в което Waseem и Gwinn-Hardy подчертават важността от постигане на по-дълъг контрол върху болестта с цел овладяване на болковата симптоматика (501). Аналогично, Negre-Pages и колеги отбелязват влошаване на ПБ-свързаната болка по време на „off“ периодите и подобрене от антипаркинсоновите медикаменти (с преобладаващо подобрене на болката, свързана директно с ПБ, спрямо индиректно свързаната – 47.6% спрямо 12.5 %) (327).

Влияние на леводопа върху провокирана болка

В литературата се откриват противоречиви резултати по отношение на влиянието на леводопа върху провокираната болка (65, 183, 191, 361, 444, 467).

Едно проучване на Battista и съавтори, проведено преди близо половин век показва, че леводопа модулира чувствителността към топлинно-индуцирана болка (38).

Френски изследователи от Толуза - Gerdelat-Mas и съавтори през 2007-а година, прилагайки НФР, сравняват обективния болков праг между 13 пациента с ПБ без болка и 10 съответстващи по възраст здрави лица. Освен че пациентите показват по-нисък болков праг, в сравнение с контролната група, проучването предоставя за първи път и доказателства, че леводопа повлиява обективния болков праг при паркинсонци, но няма ефект сред здравите лица (183). През същата година, авторите публикуват друго проучване, в което демонстрират

ефекта на леводопа върху субективния болков праг при пациенти, страдащи от ПБ (439). В противовес, няколко години по-късно резултатите от изследването на Gerdelat-Mas и екип не са потвърдени от Perrotta и съавтори (361). Противоречивите данни в двете проучвания вероятно отразяват методологични различия, плацебо ефект или други фактори, включително наличие на леводопа-индуцирани моторни усложнения, както и предполагат участие на невротрансмитери, различни от допаминергичната система.

Изследователи като Schestatsky и съавтори също смятат, че приложението на леводопа може да повиши ноцицептивния праг посредством повишаване на допаминовите нива (420).

Gierthmühlen и съавтори не откриват промени в сетивните и болкови прагове изследвани с QST след приложение на леводопа (или STN-DBS) (191). Според екипа, значителна част от сетивните симптоми, включително болката, са независими от появата на двигателни симптоми и допаминергичен дефицит. Подобно на Gierthmühlen и съавтори Spielberger и колеги също не откриват ефект от леводопа и STN-DBS върху термалните ноцицептивни прагове при изследваните 15 пациента с ПБ (444).

Едно срезово проучване, сравняващо пациенти с ПБ без болка в „on“ и „off“ периоди и здрави контроли, след приложение на леводопа не установява разлики по отношение на VAS-скора и топлинния болков праг (НРТ) (324). Приложението на леводопа не води и до промяна в амплитудата на N2/P2 (467), както докладват Tinazzi и съавтори.

Djaldetti и съавтори констатират, че в сравнение с паркинсонците, които нямат клинично изявена болкова симптоматика, пациентите с болка имат по-нисък болков праг към термични стимули. В сравнение с контролната група здрави лица, пациентите и от двете подгрупи показват по-нисък праг. Екипът не намира разлика в топлинния болков праг между ”on” и ”off” периодите при пациентите с двигателни флукуации (140).

Vela и съавтори откриват, че пациентите с ПБ и двигателни флукуации имат по-ниски прагове на механично и термично провокирана болка в ”off” фазата, сравнени с контролите, което подкрепя ролята на БГ в модуляцията на болка. Едновременно с това обаче, приложението на леводопа при тези пациенти не повишава прага на болката, което според авторите показва, че макар допаминът да модулира болката, възможно е и други механизми да са въввлечени (491).

Lim и съавтори през 2008-а година сравняват промяната в болковата чувствителност след приложение на леводопа между няколко групи пациенти: 1) паркинсонци със стабилен отговор към медикамента (без флукуации); 2) паркинсонци с флукуации, с и без дискинезии; 3) контролна група здрави лица. Резултатите сочат, че СРТ е значително по-нисък

при пациенти с ПБ в "off", сравнени със здравите контроли (270). Освен това, след приложение на леводопа значително повишаване на прага (48%) и толерантността (66%) настъпва при пациентите с дискинезии (което не се наблюдава при пациентите без флукутации). Според авторите този ефект отразява процес на сенситизация към аналгетичните и мотивационни ефекти на леводопа и наличието на леводопа-индуцирани дискинезии е може би важен фактор, който трябва да се отчита при анализа на смесените резултати относно ефекта на леводопа върху болковия праг.

Stacy и съавтори (445) показват, че 44.7% от изследваните 216 пациента съобщават за редуциране на болката през "on", в сравнение с "off" периодите.

В своето рандомизирано, двойно-сляпо, кръстосано проучване Marques и съавтори (290) отчитат значително повишаване на механичните прагове на болка и толерантност след прилагане на леводопа, но не и промяна в температурния болков праг. Авторите изказват хипотезата, че супрасегментния контрол на болката се различава в зависимост от вида на стимулите. Подобна субмодална специфичност се предполага и от предходни проучвания (126, 288).

Съществуват обаче и интересни данни, че леводопа може да провокира болкова симптоматика. Така например Coon и съавтори публикуват клиничен случай на пациентка с ПБ, при която добавянето на levodopa/carbidopa води до развитието на BMS. След замяната на леводопа с допаминов агонист (pramipexol), авторите наблюдават обратно развитие на симптомите (114).

Zheng и съавтори използват fMRI с цел да проучват механизмите на повлияваща се и неповлияваща се от леводопа болка като сравняват невронната активност и функционалната свързаност в мозъка между паркинсонци с и без болка. Авторите откриват различия между трите групи. Пациентите с болка, която не се повлиява от леводопа, показват значително по-висока невронна активност в десния парахипокампаден регион, в сравнение с пациентите без болка. Не се откриват различия в амплитудите между групата на пациенти с болка, реагираща на леводопа и групата без болка. Също така, пациентите с неповлияваща се от леводопа болка се различават значително от пациентите без болка по отношение на функционалните връзки между gyrus temporalis superior и други области на мозъчната кора, между амигдалата и таламуса и между амигдалата и путамена. Пациентите с леводопа-респонзивна болка се различават значително от пациентите без болка във функционалната свързаност между темпоралния кортекс и малкия мозък, между gyrus precentralis и темпоралния кортекс, и между gyrus precentralis и малкия мозък. Въз основа на получените резултати, авторите предполагат,

че леводопа-чувствителната и леводопа-неповлияващата се болка може би възникват по различни механизми (531).

Леводопа/карбидопа

Международното, постмаркетингово проучване GLORIA показва, че в сравнение с baseline, 6 месеца след започване на терапия с ЛКИГ се отчита значително подобрене на болезнените мускулни крампи (точка 7 от PDQ-8) при изследваните пациенти с ПБ. Освен това, след 12-месечна терапия пациентите имат значително по-малко болезнени дискинезии (точка 34 от UPDRS) (24). Резултатите се потвърждават и на последната follow-up визита (24 M) (22).

По-старо, отворено проучване на Karlsborg и съавтори съобщава, че продължителната допаминергична стимулация с ЛКИГ повлиява тежката нощна дистонна болка, въпреки че точното измерване на резултатите, посредством което този аспект е оценен при 14 пациента, не е докладвано (236).

През 2014-а година Zibetti и съавтори публикуват проспективни данни от 59 паркинсоника на терапия с ЛКИГ за седем години, които сочат намаляване на болката, свързана с дискинезии със 78% (529).

В проучване проведено от Honig и съавтори е установено, че приложението на ЛКИГ значително подобрява скората на домейн „Разни“ (“miscellaneous”) от скалата за НМС при пациенти с ПБ. Болката е един от компонентите на този домейн (219).

3.5.1.1.2 Допаминови агонисти

Експериментално предизвиканите при плъхове остра болка чрез термична стимулация и персистираща болка чрез инжектиране на формалин, намаляват след интравентрикулно (латерален вентрикул) или стриатално (дорзолатерален стриатум) микроинжектиране на аромorphine, докато инжектирането на допаминовия антагонист haloperidol води до засилване на ноцицептивните отговори. Същият модел на атенюиран ноцицептивен отговор се постига и при стриатално микроинжектиране на D2/D3-агониста quinpirole, както и засилване на ноцицепцията от D2-антагониста eticlopride. Тези ефекти не се наблюдават при D1-селективни агонисти или антагонисти. Обобщено, активирането на стриатални допаминови D2, но не и на D1-рецептори в мозъка на плъхове инхибира ноцицептивното поведение в отговор на остра и тонична (персистираща) болка (274, 285).

В едно проучване на Dellapina и съавтори не се открива ефект на аромorphine нито върху субективния и обективен болков праг, нито върху болково-индуцираната мозъчна активност

при изследваните 25 паркинсоника, в сравнение с плацебо. От това авторите предполагат, че други моноамини като норадrenalин или серотонин са включени в обработката на болката при ПБ (131).

Първото рандомизирано, плацебо-контролирано, двойно-сляпо, многоцентрово проучване TOLEDO за оценка на подкожната инфузия на неерголиновия допаминов агонист аромorphine при пациенти с ПБ - предостави доказателства за ефикасността и безопасността на медикамента. В 12-седмичното проучване вземат участие паркинсонници с двигателни флукуации от 23 болници в 7 държави. Резултатите сочат, че аромorphine намалява значително времето на "off" периодите спрямо плацебо (2.47 спрямо 0.58 часа/ден) (240). От тези данни се предполага и повлияване на "off" болката, въпреки че проучването не се фокусира върху този НМС. Аромorphine е и медикамент на избор при болка по време на тежки акинетични фази (360).

Концепцията, че болката, свързана с двигателни флукуации, може да бъде повлияна посредством терапевтични стратегии, осигуряващи стабилно плазмено ниво на допаминергичния медикамент, първоначално е застъпена в проучването RECOVER. Това мултицентрово, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване анализира ефекта на rotigotine върху двигателните симптоми, но използва болката като критерий за изследване. RECOVER оценява неспецифичната болка в популация от пациенти с ПБ, които имат двигателни флукуации в ранните сутрешни часове и нарушения на съня. Данните показват, че rotigotine трансдермален пластир значително подобрява болката, като ефектът е отчетен с Ликертова скала и сравнен с плацебо група (188, 480). Резултатите от post-hoc анализа на проучването допускат, че подобрието на болката би могло отчасти да се дължи на ползите върху двигателните функции и съня (238).

Най-новите данни, предоставени от първото двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване DOLORES, оценяващо ефекта на допаминовия агонист rotigotine върху свързаната с ПБ болка като първична крайна точка (385), потвърждават резултатите от изследването RECOVER. Rascol и съавтори показват, че rotigotine намалява интензивността на болката, изчислена с Ликертова скала, в сравнение с плацебо (с числена разлика от 0.76 точки). Post-hoc анализ сочи подобрието на болката, свързана с флукуация (1.07 точки от Ликеровата скала). Ефектът е отчетен и чрез KPPS (домейна 3) и PDQ-8. Данните са в съответствие с тези за ефикасността на rotigotine по отношение на wearing-off симптомите и предполагат индиректен ефект върху болката, вследствие от подобрието на двигателната симптоматика. Тъй като

DOLORES завършва като пилотно проучване, резултатите от него могат да се интерпретират само като дескриптивни (385).

За разлика от RECOVER и DOLORES, които изследват интензивността на болката, неинтервенционалното, многоцентрово, наблюдателно проучване NEUPAD оценява промяната в субективното възприятие на ПБ-свързаната болка. За тази цел се използва специфичен въпросник за болка, който дава информация за афективната и сензорна компонента на болката. Въпреки че въпросникът German Pain Questionnaire не е специфичен за ПБ, резултатите подкрепят потенциалните позитивни ефекти на rotigotine върху свързаната с ПБ болка (466).

Rotigotine показва незначителен ефект върху необяснимата болка, изследвана като част от скалата за НМС - NMSS (21).

3.5.1.1.3 СОМТ-инхибитори

Още през 2004-а година Olanow и съавтори докладват, че по отношение на ефекта на СОМТ-инхибитора entacapone върху болката при ПБ, не се наблюдава значимо подобрение (344). Ефективността на opicapone е в процес на клинично изпитване (95).

3.5.1.1.4 Monoamine oxidase (MAO)-B

Рандомизирано, контролирано, 24-седмично изпитване на MAO-B инхибиторът от трето поколение safinamide при пациенти с двигателни флукуации показва увеличение на "он" периодите за дозите 50 mg и 100 mg, подобро качество на живот (Parkinson's Disease Questionnaire - PDQ-39), както и подобряване на телесния дискомфорт за дозата от 100 mg (58). Изследователски post-hoc анализ на обобщени данни от две проучвания демонстрира съществено редуциране на съпътстващата терапия за болка с 24% при паркинсонците на safinamide (100 mg/дневно), леко намаляване на мускулните крампи, както и редуциране на чувствителността за топло или студено (елементи от PDQ-39) (82). Двугодишното удължено проучване, както и post-hoc анализите на качеството на живот при ПБ, показаха сходни ефекти (58, 83).

Едно отворено, 12-седмично проучване при пациенти с мускулно-скелетна (n=13) и невропатна болка (n=7), както и с двигателни флукуации, показва значителен ефект на safinamide (100 mg) върху KPPS-балът, върху VPI и NRS (184). Едногодишно наблюдателно проучване върху безопасността на медикамента, включващо и пациенти на възраст над 75

години, демонстрира значително подобрене в двигателните функции при 45% от пациентите (10).

Точният механизъм, чрез който safinamide повлиява болката остава неясен, но вероятно се касае за двойствено - допаминергично и недопаминергично действие на медикамента (82). Доказано е, че safinamide инхибира волтаж-зависимите натриеви канали (76), което е известно, че повлиява невропатната болка (51).

През 2021-а година пилотно проучване с 27 пациента доказва ефекта на safinamide върху някои видове болка. Посредством KPPS, сигнификантно подобрене е отчетено за точка 5 от KPPS ("off" дистония в конкретна област), домейн 3 (болка, свързана с флукуация) и за общия скор KPPS (200).

3.5.1.1.5 Глутаматни антагонисти

Допаминергичната денервация при ПБ води до хиперактивност на глутаматергичния път, което е основна причина за ексцитотоксичност. Смята се, че глутаматът играе решаваща роля в централната модулация на болката при ПБ (504), като увеличеното освобождаване на глутамат води до кортикална хиперактивност с последващи хипералгезия и алодиния (231). Селективната инхибиция на глутаматергичната хиперактивност може да бъде ефективна стратегия за повлияване на НМС, по-специално болка и невропсихиатрични симптоми, които не реагират на леводопа терапия (74). Следователно, може да се очаква, че amantadin като глутаматен антагонист има потенциала да редуцира централната болка при ПБ, но липсват данни (73). Някои автори са на мнение, че е възможен и положителен ефект върху болката, свързана с дискинезия, предвид неговите антидискенитични свойства (493).

I.3.5.1.2. Недопаминергична фармакотерапия на болката при ПБ

3.5.1.2.1 Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), неопиоидни и опиоидни аналгетици

Интересни ретроспективни данни предоставя голямо тайванско проучване, според което пациентите с ПБ по-често са прибегвали до болкоуспокояващи медикаменти (в частност *ibuprofen*) преди диагностициране на заболяването, в сравнение с други групи пациенти (273). От друга страна, около половината (52.4%) от пациентите с ПБ приемат болкоуспокояващи медикаменти (67, 74, 360), най-често от групата на неопиоидните аналгетици (67). Липсват доказателства, подкрепящи употребата на конкретен медикамент (231).

Френското проучване DoPaMir оценява 450 амбулаторни пациенти и сравнява хроничната ПБ-болка с хроничната болка, несвързаната с болестта (327). Данните показват, че по-малко пациенти с ПБ-болка приемат неопиоидни аналгетици, в сравнение с пациентите с болка, несвързана с ПБ или дори с пациентите с хронични заболявания, различни от ПБ.

Връзката между приема на аналгетик и качеството на живот е оценена в проучване, обхващащо повече от 4000 пациенти с ПБ (314). Качеството на живот (оценка по European Quality of Life 5 - EQ-5D) е по-високо при пациенти, които са получавали аналгетици, като оценката на EQ-5D е пряко свързана с броя на прием на аналгетик за една седмица.

Противовъзпалителните и аналгетични ефекти на НСПВС се реализират посредством инхибиране на циклооксигеназите (cyclooxygenase - COX) 1 и 2 (COX-1 и COX-2), участващи в простагландиновата синтеза (36). Най-често от групата на НСПВС приложение намират *ibuprofen* и *diclofenac*, а от групата на неопиоидните аналгетици - пиразолоновия дериват *metamizol* (74, 121, 387). *Ibuprofen* и *diclofenac* могат да облекчат болката над 50% при две трети от пациентите (74). Често възможните странични ефекти са от решаващо значение при избора на медикамент.

Употребата на *acetaminophen* е препоръчителна, което е в съображение и с клиничния опит, натрупан при други неврологични заболявания (360).

Въпреки че НСПВС са най-често използваните обезболяващи медикаменти сред пациентите с ПБ и болка, може да не са от полза при рецидивираща или хронична болка (74, 187). Интерес представлява скорошно проучване, в което съвместното приложение на заредени с *rotigotine* микросфери, инжектирани интрамускулно с *paracetamol* или *tramadol*, упражнява синергична аналгезия в предклиничен модел на възпалителна болка (267).

Важно е да се има предвид, че хроничната употреба на НСПВС крие не само сърдечно-съдови и нефротоксични рискове, но и висок риск от увреждане на лигавицата на стомашно-чревния тракт. Тук селективните COX-2 инхибитори имат предимство пред класически НСПВС. Протонните инхибитори могат да намалят риска от лезии в горната, но не и в средната и долната част на гастроинтестиналния тракт, и също така да променят чревния микробиом (415). Това може да е особено важно за пациенти с ПБ, като се има предвид съществуващите данни, че модифицирания микробиом при ПБ може да допринесе за развитието и прогресията на болестта (310). Освен това, протонните инхибитори повишават риска от остеопороза и дефицит на витамин B12 при пациенти с ПБ (305, 430).

Опиоидни аналгетици

В миналото, проучвания свързани с ефикасността и безопасността на опиоидните аналгетици са били избягвани, поради опасения относно употребата им при ПБ и риск от влошаване на симптоми като запек, индуциране на сънливост, объркване и влошаване на когницията (23). Понастоящем вече са налични първите данни.

При тези от пациентите, при които се наблюдава недостатъчен терапевтичен ефект от неопиоидните аналгетици и НСПВС могат да се използват като алтернатива oxycodone и tramadol (232). Употребата на медикаменти като oxycodone, morphine, tramadol и codeine изисква повишено внимание, тъй като съществува риск от развитие на невропсихиатрични и стомашно-чревни странични ефекти (185, 403). Въпреки че няма клинични проучвания за ефекта на morphine при ПБ, доказано е, че той може да повиши нивата на допамин в мезолимбичната допаминова система (519), както и да намали предизвиканите от леводопа дискинезии (407). Ето защо, при липса на противопоказания за употребата му при паркинсонизи приложението му може дори да има клинична полза.

В клиничен доклад се посочва, че при пациент с ПБ fentanyl предизвиква тежка брадикинезия и ригидност след DBS, като оплакванията отзвучават напълно няколко часа след спиране на медикамента (528).

Methadone, tramadol и meperidine е препоръчително да се избягват при пациенти, приемащи selegiline, rasagiline или safinamide (123).

Tarapentadol - перорален, централно действащ аналгетик с комбинирани опиоидни и норадренергични свойства, демонстрира терапевтичен потенциал в едно ретроспективно проучване сред 21 пациента с ПБ. След шест месечно лечение пациентите съобщават за намалена интензивност на болката и подобрение на тревожността, депресията и качеството на живот (171).

При пациенти с тежка и персистираща болка, въпреки оптимизирането на допаминергичната терапия, средство на избор може да бъде ниска доза от комбинирания препарат oxycodone/naloxone с удължено освобождаване (23). Едно отворено, проспективно, неконтролирано, наблюдателно проучване показва значително облекчаване на болката с различна етиология (мускулно-скелетна, дистонична, свързана с акатизия, централна), оценено чрез намаляване на скората от NRS и VPI. Проучването подчертава липсата на значителни странични ефекти като запек или седирание след 8-седмично приложението на oxycodone в комбинация с naloxone (доза 10/5 mg/дневно) при пациенти с ПБ и болкова симптоматика (284).

Мултицентровото, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване PANDA фаза 2 с oxycodone/naloxone с удължено освобождаване (в съотношение 2:1), доведе

само частично до желаните резултати (479). Шестнадесет седмици след приложението му при паркинсонците с хронична и поне един вид тежка болка се наблюдава тенденция към намаляване на средната, 24-часова болка (оценена с 11-точковата скала на Likert) в сравнение с плацебо групата (средна разлика – 0.6 точки, $p=0.058$). Гадене и запек се наблюдават по-често във *verum* групата (със средна дневна доза от 18/8 mg (SD 8/4) на *oxycodone*), докато опиат-индуцирано влошаване на двигателната функция не се наблюдава. Въпреки че авторите подчертават потенциалната ефикасност на медикамента, с добавена полза за пациентите с ПБ, страдащи от мускулно-скелетни и нощни болки, проучването има редица ограничения и показва голям плацебо-отговор. Това представлява проблем при изследване на болката, тъй като очакванията и предишния опит са добре известни ключови медиатори както на плацебо и ноцицебо ефектите, така и на самата болка. Систематичен преглед на изпитванията върху хронична болка показва, че значителна част от благоприятните и странични ефекти на лекарството се дължи на плацебо ефекта (208).

Ретроспективни данни показват и етнически различия в употребата на аналгетици сред паркинсонците с хронична болка, живеещи в Обединеното кралство. Rukavina и съавтори намират, че в сравнение с други раси ($p=0.016$), значително повече паркинсонци от бялата раса (83%) са получили болкоуспокояващи (значителна разлика се открива при опиоидните аналгетици) (404).

3.5.1.2.2 Антидепресанти

Въпреки високата честота на депресия, асоциирана с болка при ПБ (153, 360, 383), наличните данните за употреба на антидепресанти са ограничени. В контролирани проучвания, антидепресивен ефект е доказан за допаминовия агонист *pramipexole* (35) и антидепресантите *nortriptyline* (302), *desipramin*, *citalopram* (136), *venlafaxine* (390) и *paroxetine* (463). Необходимо е допълнително проучване на *milnacipran* (231). Съществуват малко доказателства от метаанализи за *amitriptyline* (311, 360). Наличните проучвания обаче не предоставят информация за ефикасността на антидепресантите спрямо плацебо върху болката при ПБ (20).

Едно неконтролирано, отворено, 6-седмично проучване оценява терапевтичната полза от *duloxetine* (инхибитор на обратното захващане на серотонина и норадреналина) при няколко вида болкови симптоми при ПБ. Общо 13 (65%) от всички 20 пациента, които са завършили проучването съобщават за различна степен на облекчаване на болковата симптоматика. Не се наблюдава промяна в болковия праг след лечението (141).

Тези благоприятни ефекти на duloxetine върху ПБ-свързаната болка обаче не се потвърждават в наскоро проведеното рандомизирано, контролирано проучване, в което промяната в болката, оценена с VAS между изходното ниво (baseline) и 12-а седмица не се различава значително между рамото с duloxetine и контролното рамо с плацебо (141, 224). Все пак се предполага, че duloxetine може да бъде полезен при паркинсонци с депресия и невропатна болка, тъй като бележи ефективност при тези състояния сред други пациенти (383, 73). Употребата му изисква повишено внимание поради риск от развитие на серотонинов синдром при комбинация с други медикаменти като MAO-B инхибитори (151).

Употребата на три- и тетрацикличните антидепресанти също изисква повишено внимание, предвид рисковете от влошаване на когницията или развитие на психоза, поради антихолинергичните им ефекти (231). Често при пациентите с ПБ е налице полифармация, което изисква използването само на един антидепресант. За да се избегнат антихолинергични странични ефекти venlafaxine може да бъде алтернатива, която е доказала своята ефективност при лечението на невропатна болка при диабетна полиневропатия (401).

При избора на антидепресант следва да се отчитат както директните аналгетични, така и косвените модифициращи болката ефекти, свързани с подобряването на депресията и/или съня (360).

3.5.1.2.3 Антиконвулсанти

Експериментални проучвания при животни показват, че gabapentin и pregabalin намаляват калий-индуцираното освобождаване на възбудния невротрансмитер глутамат (379), който се предполага, че играе решаваща роля в централната модуляцията на болката при ПБ (504).

Pregabalin и gabapentin се прилагат често при пациенти с ПБ и невропатна болка. В проучване с 19 пациента с ПБ, gabapentin води дори до подобряване на ригидността, брадикинезията и тремора (345), което би могло да окаже допълнителен, индиректен ефект върху болката (490). Въпреки че двата медикамента се прилагат с успех при пациенти с радикуларна болка, към момента липсват емпирични проучвания за клиничната им ефективност при паркинсонци с болка (164).

Клиничен случай на пациент, който след лечение с gabapentin е получил подобрение на болковата симптоматика е докладван през 2016-а година (11).

Според проучване проведено в Германия, pregabalin (заедно с metamizol) се нарежда сред първите десет лекарства, предписвани на пациенти с ПБ (121).

3.5.1.2.4 Канабиноиди

Употребата на канабис за медицински цели е регулирана по различен начин в страните по света, като в България не е разрешена.

Значителен позитивен, но краткотраен ефект по отношение на двигателните функции и болката, заедно с дисоцииран ефект върху НРТ и СРТ се наблюдава при паркинсоници след единична доза медицински канабис (431). Този положителен ефект обаче не е потвърден от други проучвания (30, 88, 280).

В скорошно немско проучване, употреба на медицински канабис е докладвана от 8.4% от паркинсониците, като 40% от тях съобщават за облекчение на болката и мускулните крампи (522). Въпреки това, следва да се отбележи риска от странични ефекти и потенциала за развитие на параноя, делюзии, проблеми с дишането, повишаване на сърдечния ритъм и гадене. Честотата на тези странични ефекти нараства с повишаване на дозата (151).

3.5.1.2.5 Botulinum toxin - ВТХ

Локалното лечение на някои видове болка при ПБ, особено мускулно-скелетна е добър подход при пациенти с недостатъчен ефект от допаминергичната терапия или такива, които проявяват нежелани реакции към системни аналгетици.

ВТХ е терапия на избор при редица дистонии и често се препоръчва при свързана с дистония болка при ПБ (360), въпреки че клиничните данни са ограничени (383). Още преди около 20 години едно проучване в Лондон докладва умерена полза от лечението на фокална дистония с ВТХ-А при пациенти с ПБ (115).

В ретроспективен анализ от 2016-а година, проучващ потенциалната полза на ВТХ при пациенти с ПБ се посочва, че приложението му е безопасно и ефективно при лечение на болката (71).

В проведеното през 2018-а година рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, Rieu и съавтори проучват ефекта на ВТХ върху болезнената дистония, протичаща с плантарна флексия на ходилото при 45 паркинсоново болни. Шест седмици след инжектирането е отчетено подобрене в ВТХ-групата, в сравнение с плацебо групата, въпреки че не е достигната статистическа значимост ($p=0.039$) (392). Същата година, друго двойно-сляпо, плацебо-контролирано, кръстосано, пилотно проучване установява, че лечението с ВТХ води до значително намаляване на NRS резултата 4 седмици след инжектиране (средно - 1.75 точки, $p=0.033$), но без значителна разлика в сравнение с плацебо. Участниците с дистонична

болка показват с 2.66 точки (срещу 0.75 за плацебо) по-нисък резултат по NRS след 4 седмично лечение, но също несигнификантно, в сравнение с плацебо (70).

Сред парконсоновата популация ВТХ намира успешно приложение и при лечение на нарушения в позата като синдром на Pisa (прогресивното латерално навеждане на тялото при изправяне и ходене), с положителен ефект върху болката (56, 461).

I.3.5.2. Нефармакологични подходи

I.3.5.2.1. Стереотаксично хирургично лечение

Стереотаксичното хирургично лечение намира приложение при пациенти с тежко изразена, неповлияваща се медикаментозно паркинсонова симптоматика, с тежки двигателни флукутации и дискинезии.

В исторически план първите хирургични методи за лечение на ПБ са таламотомията и палидотомията, които представляват аблация на определени таламични ядра или на globus pallidus. Палидотомията бележи краткосрочен и дългосрочен ефект по отношение на дистонията и мускулната болка. Laitinen и съавтори наблюдават намаляване на процента пациентите, които след постероventрална палидотомия тип Leksell съобщават за дистония и/или болка - от 63% на 32% (256). Дългосрочните ефекти на палидотомията върху болката са демонстрирани в проспективен анализ на Honey и съавтори при 21 пациента с ПБ-свързана болка, 6 седмици и 1 година след операцията (218). Субективно подобрене на болката, оценено с PDQ-39, е докладвано и в проучванията на Martinez-Martin и Scott (293, 426), както и от Varon и съавтори (31).

Аблационните процедури вече са изместени от DBS. При нея, посредством имплантирани електроди се подават електрически импулси към таргетни структури, най-чести от които са STN и globus pallidus internus (278).

По-слабо проучени са ефектите на DBS върху globus pallidus и thalamus по отношение на сетивните симптоми при ПБ, но субективно подобрене на ПБ-свързаната болка е описано и след DBS на globus pallidus (278).

Въпреки, че DBS ясно повлиява сетивните прагове и може да доведе до значително облекчаване на болковата симптоматика при 87% от пациентите с ПБ, особено по време на "off" периодите, (244, 512), пряка връзка между подобренето на болката и двигателния контрол не се докладва (290, 515).

STN-DBS значително повишава НРТ и намалява болково-индуцираната мозъчна активност в соматосензорната кора при пациенти с ПБ и централна паркинсонова болка, но не показва ефект при пациентите без болка (132).

В проспективно проучване, обхванало 25 пациента с ПБ, de Andrade и съавтори изтъкват, че STN-DBS модулира праговете, които са функция на А δ - и С-влакната: повишаване на механичния и топлинен болков праг, но намаляване на болковия праг към студ. Освен това, екипът описват понижаване на топлинния сетивен праг и повишаване на сетивния студов праг, т.е. повишаване на чувствителността към неболкови термични стимули сред пациентите, подложени на DBS (126). Аналогично повишаване на механичния болков праг и толерантност след STN-DBS откриват Marques и съавтори (290).

Според Gierthmühlen и съавтори, STN-DBS намалява интензивността на болката и подобрява топлинните сетивни прагове, но няма ефект върху ноцицептивните прагове. Проучване на Maqo и съавтори също показва, че STN-DBS подобрява сетивните прагове към студ и топлина (191, 294). За разлика от тях, Spielberger и съавтори (444) не откриват статистически значима разлика в студовите и топлинни сетивни и болкови прагове.

Използвайки PET с 18-fluorodeoxyglucose, Hilker и съавтори проучват влиянието на STN-DBS върху мозъчния глюкозен метаболизъм в извадка от 8 пациента с напреднала ПБ. В "он" фазата, сигнификантно увеличение на регионалния мозъчен глюкозен метаболизъм е намерено в десния фронтален кортекс, както и в темпоралната и париетална мозъчна кора на изследваните лица (214). Резултатите се потвърждават и от по-нови изследвания (264).

Съществуват данни, че DBS оказва различни аналгетични ефекти, в зависимост от вида на болковите синдроми. В едно проучване с авторски колектив Kim и съавтори, пациентите, подложени на DBS са били помолени да оценят тежестта на болката, която изпитват в различни части на тялото. Резултатите показват, че дистонната болка се повлиява най-добре (100%), последвана от централната (92%), невропатната радикуларна (63%) и мускулно-скелетната (61%) болка. Най-слаб отговор от DBS - едва 14% - се наблюдава относно болката в кръста (идентифицирана, като low back pain). Новопоявила се следоперативна болка е отчетена при 7 от 29-а пациента по време на 3-месечния период на проследяване. Шестнадесет от пациентите са проследени за период от 6 месеца (6M follow-up), като при 13 от тях ефектите от процедурата са запазени и на 6-я месец (244). Същият авторски колектив предоставя и лонгитюдни данни за дългосрочните ефекти на DBS върху болката при пациенти с ПБ (233, 243).

Jung и съавтори докладват "off"-болкова симптоматика в baseline при 16 от 24-а пациента (67%) с ПБ, взели участие в проучването, публикувано през 2015-а година. При всички

пациенти се наблюдава отслабване и отшумяване на тази болка 8 години след операцията. Въпреки това, 18 (75%) от тези 24-а пациента са развили нова болкова симптоматика през 8-годишния follow-up период, предимно мускулно-скелетна (233). Резултатите са в синхрон с предходни публикации. Zibetti и съавтори също докладват субективно подобрене на болката (въпрос от UPDRS) на 12-я и 24-я месец след DBS (530). Witjas и съавтори отчитат подобрене на болковата симптоматика (оценена чрез NMSS и VAS) 12 месеца след DBS (512).

Дългосрочните ефекти на DBS върху болката при пациенти с ПБ са докладвани и от Oshima и съавтори. Данните от проведеното през 2012-а година проучване показват значително намаляване на VAS-скора (с 69% 6 месеца и с 80% 12 месеца след операцията) в група от пациенти с предимно мускулно-скелетна болка, както и облекчаване на дистонната болка (348).

Pellaprat и съавтори (358) съобщават за намаляване на болката 12 месеца след STN-DBS при 58 пациента с ПБ. Това подобрене обаче не показва корелация с подобрието в двигателния статус, степента на депресия или намаляването на дозата леводопа.

Curu и съавтори докладват редуция на болковата честота от 70% на 21% една година след STN-DBS, като дистонната и мускулно-скелетната болка маркират добър отговор към оперативното лечение, докато централната и невропатната болка не се повлияват от него. Също така екипът намира силна корелация между редуцирането на болковата интензивност и подобреното качество на живот в следоперативния период (124).

Автори като Wolz и съавтори обаче не откриват промяна по отношение на болката в "on" и "off" периодите след двустранна STN-DBS (515).

Belasen и съавтори, посредством QST проучват влиянието на ниско- и високочестотната стимулация на STN върху болковата перцепция и установяват, че нискочестотната стимулация (60Hz) може да бъде полезна за лечение на хронична болка при ПБ (44). Две години по-рано Gee и съавтори в проучване с експериментален дизайн установяват, че и двата вида стимулация на STN могат да повишат механичните и термалните прагове (182).

За прецизиране на ефективността върху болковата симптоматика от тази оперативна процедура при ПБ, Sürücü и съавтори дори предлагат провеждане на леводопа тест като диагностична процедура, с която би могло да се даде отговор на въпроса дали един пациент с тежко изразена болкова симптоматика следва да се подложи на DBS с цел потенциалното ѝ облекчаване (456). Все пак, преценката за такова оперативное лечение не би могла да бъде направена само въз основа на един НМС. И освен че някои от пациентите развиват нова болкова симптоматика след STN-DBS се обелязва, че DBS може да изостри дистонията, а оттам

и свързаната с нея болка, което се приписва на стимулиране на *capsula interna*, като нежелана реакция (168).

Обсъждат се няколко възможни механизма, по които STN-DBS предизвиква облекчаване на болката при ПБ. На първо място, STN-DBS може да намали болковата перцепция и/или да увеличи толерантността към болка, което се дължи на взаимодействието между STN и десцендиращата инхибиторна ноцицептивна система. На второ място, подобряването на мобилността като резултат от подобрената двигателна функция може да намали болката (185). Приема се също така, че STN-DBS модулира невронните кръгове в БГ и кортикалните области, свързани със сетивната интеграция (125).

В едно проспективно проучване, оценяващо ефекта на DBS върху болката сред извадка от 17 пациента с ПБ, DiMarzio и съавтори намират, че процедурата значително подобрява болката, свързана с флукуация (домейн 3) и нощната болка (домейн 4), отчитени с KPPS (139).

Съвсем наскоро публикуваният от Diao и съавтори метаанализ предоставя доказателства от високо ниво за ефикасността на STN-DBS при ПБ-свързана болка (137).

I.3.5.2.2. Електростимулация на гръбначния мозък

При отсъствие на ефект от консервативната терапия в лечението на невропатна болка, с успех може да се приложи електростимулация на гръбначния мозък (161, 207).

В клиничен случай от 2012-а година Fénelon и съавтори докладват, че електростимулация на ниво T9-T10 води до подобрение на невропатната болка в долните крайници, съобщавана от 74 годишен пациент с ПБ (161).

Nassa и съавтори също публикуват клиничен случай на 43-годишен пациент с ПБ и хронична невропатна болка във врата и горните крайници, при който след двустранна електростимулация на ниво C2 настъпва подобрение, отчетено с VAS от 8-9/10 на 2/10 точки (207). Все още обаче липсват научни данни от клас I.

I.3.5.2.3. Транскраниална магнитна стимулация

Към групата на електромагнитната терапия се отнася репетитивната транскраниална магнитна стимулация (rTMS), която представлява неинвазивен, невромодулиращ метод за стимулация на невронни структури в мозъка (487). Терапевтичната ѝ ефективност при ПБ и болка е все още оскъдно проучена.

Предварителен доклад от 2015-а година демонстрира връзка между електромагнитната терапия, комбинирана с физикална терапия и облекчаването на болката при паркинсонизи (487).

Kodama и съавтори публикуват клиничен случай на пациент с ПБ и силно болезнена дистония в унилатералния долен крайник през "off" фазата. След нискочестотна (0,9Hz) рТМС над контралатералната първична моторна зона, комбинирана с физикална терапия, пациентът съобщава за облекчаване на болката (251).

Екип от италиански учени през 2017-а година провежда първото по рода си изследване за влиянието на хроничната болка върху двигателните функции при здрави контроли и пациенти с ПБ с и без болка. Проучването използва Laser-PAS (laser-paired associative stimulation) - техника, която комбинира активация на ноцицептивната система, посредством лазерни стимули и активация на първичната моторна кора (M1), посредством трансраниална магнитна стимулация. Резултатите показват абнормна ноцицептивно-моторна интеграция при пациентите с ПБ и то по-изразено в подгрупата с хронична болка (455).

I.3.5.2.4. Рехабилитация и физиотерапия

Интензивните физически упражнения могат да повлияят болковата модулация посредством допаминергични и недопаминергични ноцицептивни инхибиторни пътища (15, 102), както и да стимулират процеси като клетъчна пролиферация, невронна диференциация и неврорегенерация (364). Съществуват предположения, че рехабилитационната терапия активира механизмите за контрол на походката и активира ендогенни опиоиди (102). Също така, физическите упражнения могат да повлияят на свързания с болката минал опит, който пациентът има (176).

В систематичен преглед от 2015-а година се посочва, че пациентите с хронична болка се повлияват благоприятно от 150 минути умерена физическа активност на седмица (17).

Rodrigues de Paula и съавтори в своето еднорупово, неконтролирано проучване изследват ефектите на 12-седмична тренировъчна програма върху няколко домейна, включително болка при 20 пациента с ПБ и намират леко, несигнификантно подобрене на болката (8%) след терапията (395).

Изометричните и аеробни упражнения доказано намаляват чувствителността към болка при пациенти с ПБ (329).

В едно рандомизирано, контролирано проучване, в което участват 90 пациента с ПБ разделени в три групи, според терапевтичната програма, която изпълняват - упражнения за

гъвкавост и релаксация, ходене и скандинавско ходене (nordic walking), Reuter и съавтори отчитат намаление в броя на пациентите, страдащи от болка в шията, тазобедрените и сакроилиачни стави след шестмесечно лечение. В допълнение, редуциране на интензивността на болковата симптоматика в гърба, ръцете и краката докладват пациентите, практикуващи ходене и скандинавско ходене, в сравнение с групата практикуваща упражнения за гъвкавост и релаксация (389).

Въпреки че, акупунктурата не води до статистически значимо подобрене, Shulman и съавтори (433) намират, че след процедурата 85% от изследваните пациенти съобщават за субективно подобрене на паркинсоновите симптоми, включително на болката.

Donouata и съавтори (145) публикуват резултати, които показват, че традиционната японска масажна терапия има ефект върху симптомите на ПБ и значително подобрява конкретно болката. Проучвания сочат, че натискът, приложен по време на масажната терапия, може да стимулира вагусовата активност, да намали тревожността и болката, както и да доведе до повишаване нивата на серотонин (438).

В систематичен преглед на 12 проучвания върху масажната терапия при ПБ, Angeloroulou и съавтори установяват, че тя може да намали болката, да предизвика релаксация и да подобри качеството на живот при пациенти с ПБ. Специфични техники, които са се доказали като ефикасни са класическият дълбок терапевтичен масаж, традиционният японски масаж и тайландският масаж (19).

Различни рехабилитационни процедури, сред които мануална терапия, хидротерапия, огледална терапия и други демонстрират потенциална полза предимно при мускулно-скелетна болка, но също при централна и радикуларна невропатна, което ги прави полезни при пациентите с ПБ (176).

Myers и съавтори установяват, че йога намалява оплакванията от болки в кръста и подобрява баланса при пациенти с ПБ (315).

I.3.5.3. Терапевтичен подход при пациенти с ПБ и болка

Поради липсата на достатъчно контролирани проучвания, в международен аспект все още липсват основани на доказателства препоръки за лечение на болка при ПБ. Настоящите стратегии до голяма степен се основават на доклади за случаи и емпирични доказателства (385, 403).

През 2012-а година Perez-Lloret и съавтори публикуват анализ на фармакологичните стратегии за справяне с болката (360). Няколко години по-късно, през 2016-а година във

Верона, Geroïn и съавтори правят анализ на натрупаните до момента клинични данни и предлагат базиран на доказателства алгоритъм за диагностика и лечение на болката при ПБ (185). В него лечението е базирано на биопсихосоциалния модел на болката. Същата година в обзорна статия публикувана в *European Journal of Pain*, Cury и съавтори също предлагат клиничен подход при пациенти с ПБ и болка (125).

През 2020-а година Buhmann, Kassubek и Jost предлагат алгоритъм за лечение на болката при ПБ, базиран на известните или предполагаеми патофизиологични механизми и наличните данни относно ефективността на фармакологичните и нефармакологичните опции за лечение (73).

Първа стъпка и в трите препоръки е оптимизиране на антипаркинсоновата терапия с цел постигане на добър двигателен контрол, тъй като болката при ПБ често е по-изразена в "off" периодите (125, 185). Последващите стъпки включват специфично лечение на различните видове болка (ноцицептивна, централна и невропатна) (73).

Mylus и съавтори предлагат алгоритъм за терапия на ПБ-свързаните болкови синдроми, съгласно ПБ-система за класификация на болката. Той е сходен на публикувания от Geroïn, но като допълнение към първа стъпка "оптимизиране на терапията", авторите предлагат конкретно levodopa, rotigotine и safinamide (319).

В българската литература са публикувани кратки препоръки за терапевтичен подход при пациенти с ПБ и болка (2).

Най-актуалните препоръки, публикувани в обзорна статия от Viseux и съавтори са насочени към разработването на мултимодален подход, включващ мултидисциплинарни клинични интервенции чрез комбинация от фармакологични и рехабилитационни подходи, целящи повлияване на болката и подобряване на качеството на живот на пациентите с ПБ (498).

I.4. Изводи от литературния обзор

От направения литературен обзор става ясно, че ПБ е хронично, невродегенеративно заболяване с прогресиращ ход. Изявата на симптоми като тремор в покой, мускулна ригидност, брадикинезия и постурална нестабилност е резултат от дегенерация на допаминергичните нигростриарни неврони. Но паралелно с това, засягането на редица недопаминергични структури от невродегенеративния процес обуславя изявата на широк спектър от НМС като автономни, невропсихиатрични, сетивни и нарушения на съня.

Сетивните симптоми, особено болката са чести оплаквания в хода на болестта и засягат повече от две трети от пациентите. Тя е един от най-обезпокоителните НМС при пациенти

както с ранна, така и с напреднала ПБ, и най-често докладваният начален НМС на болестта. При някои пациенти дори може да бъде доминиращ немоторен признак на заболяването.

Въпреки това, болката все още остава недостатъчно диагностицирана и лекувана. Основна причина за това се явява трудността в дефинирането и характеризирането ѝ, тъй като тя е хетерогенна, има мултифакторна етиология и не на последно място, представлява динамичен процес. Отчасти затруднението произтича и от факта, че точният механизъм на обработка на ноцицептивната информация и модулация при паркинсонизи все още е недостатъчно изяснен.

Болката при ПБ се дели най-общо на свързана и несвързана със заболяването. ПБ-свързаната болка може да бъде пряко свързана със заболяването или резултат от вторична патология, причинена от заболяването.

Според етиологията бива мускулно-скелетна, невропатна радикулерна, свързана с дистония болка, акатизия и първична централна паркинсонова болка. Болката може също да бъде категоризирана като ноцицептивна, невропатна и ноципластична.

Към централните механизми, отговорни за появата на болка при пациентите с ПБ се отнасят промени както в гръбначно-мозъчни, така и в много централно-мозъчни структури, сред които се откроява ролята на БГ. В нарушенията на ноцицепцията участват както допаминергични, така и недопаминергични структури. Ролята на периферните механизми като периферна деаферентация остава по-скоро второстепенна.

Клиничната изява на болката при пациентите с ПБ варира значително по вид и тежест, като някои пациенти съобщават за липса на болка, а други изпитват няколко модалности на болката, вариращи от леки до умерени и тежки.

В резултатите на голяма част от наличните проучвания се откриват различия. Това донякъде е обяснимо, предвид трудността в оценката на болката, която произтича от липсата на единица за измерването ѝ. Болката е субективно преживяване и интерпретацията ѝ при всеки човек се различава въз основа на миналите преживявания и очаквания. Използването на унифицирани, валидирани скали би преодолело тези затруднения. Такава специфична болкова скала все още не е досъпна на български език. Ето защо ние се спряхме на единствената валидирана до този момент специфична болкова скала при пациенти с ПБ – KPPS.

Съгласно определението предложено от IASP, болката трябва да се разглежда като мултидимензионално преживяване и трудно би могла да бъде обобщена с еднодимензионална оценка. Препоръките в тази насока са за използване на мултидимензионални оценъчни скали в комбинация с инструментална методика.

Ключов подход при изследване на болката при ПБ е този, основан на експериментално провокирана болка, какъвто е заложен и в настоящия труд. Доказано е, че пациентите с ПБ имат по-нисък болков праг в сравнение със здравите лица. Остава обаче отворен въпросът за ролята на хипералгезията относно клиничната изява на специфичните за ПБ болкови синдроми.

Голямото разнообразие от болкови синдроми при ПБ, все още ограничените познания относно патофизиологичните механизми, както и липсата на стандартизирани обективни инструменти за оценяването им, създават трудности в избора на специфично, симптоматично лечение с индивидуален подход към всеки пациент. Все пак, мултидисциплинарния подход остава съществен. Въпреки липсата на международно приет консенсус, оптимизирането на антипаркинсоновата терапия винаги трябва да бъде в основата на лечението.

Основен проблем, стоящ пред изследователи и клиницисти при диагностиката и терапията на болката при ПБ е, че все още се разчита на разбирането за болка като цяло. Необходимо е обаче да се има предвид, че при ПБ както етиологията, така и патофизиологията на болката се различават съществено от тези при други заболявания, тъй като се касае за болка в рамките на едно невродегенеративно прогресивно заболяване.

Както по отношение на моторните и останалите НМС, така и по отношение на болката, ПБ се характеризира с индивидуално за всеки пациент протичане, представяне на симптомите и успех от лечението. Това изисква задълбочена оценка на анамнезата и физикалния преглед при всеки пациент, които са от първостепенно значение, за да се постигне ефективно управление на хроничната болка. Предвид същественото влияние, което болката оказва върху качеството на живот на пациентите, задължение на клинициста остава да търси целенасочено болкова симптоматика, както и да я оценява по отношение на целия спектър от моторни и немоторни симптоми.

Представените изводи от направения литературен обзор налагат провеждането на проучване за оценка на честотата и клиничните характеристики на болковите синдроми при пациенти с ПБ сред българската популация, адаптирането на специфична за заболяването болкова скала, както и провеждането на неврофизиологични изследвания на ноцицепцията при пациенти с ПБ.

II. Цел и задачи

II.1. Цел

Целите на настоящото проучване са да се установят епидемиологичните и клинични характеристики на болковите синдроми при пациенти с ПБ за българската популация, да се проведе неврофизиологично изследване на ноцицепцията и да се определи влиянието на леводопа върху болковия праг.

II.2. Задачи

За постигането на тези цели е необходимо да бъдат изпълнени следните задачи:

2.1 Проучване на честотата, видът и разпределението по пол, възраст, давност, форма, стадий, тежест на заболяването и други признаци, на болковите синдроми сред болните с ПБ;

2.2 Валидация и специфична народностна адаптация на KPPS;

2.3 Изследване на болковия праг, посредством ноцицептивен флексорен рефлекс и сравняване на резултатите от него сред паркинسونици и здрави контроли (електрофизиологични параметри);

2.4 Търсене на корелация между обективния болков праг и докладваната от пациента болкова симптоматика с KPPS-BG;

2.5 Изследване на ноцицепцията на периферно ниво - функционална оценка на A δ - и C- влакната (соматосензорни и автономни) посредством QST и количествен судомоторен аксон рефлекс тест (quantitative sudomotor axon reflex test - QSART);

2.6 Оценка на влиянието на леводопа върху болковия праг.

III. Клиничен контингент и методи

III.1. Клиничен контингент

В настоящото проучване са включени само пациенти с клинично сигурна диагноза ПБ, според клиничните диагностичните критерии на United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (189). Бяха изследвани 162-а стационарни и амбулаторни пациенти от Университетска многопрофилна болница за активно лечение по неврология и психиатрия (УМБАЛНП) "Св. Наум", София, за период от четири години (2015 – 2018 г.). От тях, 129 болни, отговарящи на включващите критерии, както и 40 здрави контроли взеха участие в проучването. Бяха изследвани и 18 пациента от Университетската неврологична клиника в гр. Фрайбург, Германия.

Преди провеждане на електромиографското изследване на болков праг чрез ноцицептивен флексорен рефлекс пациентите бяха запознати подробно с процедурата.

Всички пациенти и здрави лица са участвали доброволно и са дали писмено информирано съгласие за участие в настоящите проучвания, за което е получено разрешение от локалните етични комисии към УМБАЛНП "Св. Наум", София и Университета Albert-Ludwigs във Фрайбург, Германия. Формата за информирано съгласие е представена в приложение 1.

Приети са и следните включващи критерии:

- Възраст от 18 до 80 години;
- MMSE \geq 24 (наличието на деменция би могло да повлияе на събирането на резултатите);
- BDI (Въпросник на Beck за депресия - Beck's depression inventory) < 16 (наличието на депресия би могло да повиши болковата чувствителност);
- Един или повече положителни отговори на KPPS-BG.

Исключващи критерии:

- Атипични паркинсонови синдроми, лекарствено индуциран паркинсонизъм или несигурна диагноза ПБ;
- нежелание или невъзможност за предоставяне на информирано съгласие;
- придружаващи заболявания с болкова симптоматика, несвързана с ПБ (ортопедични или ревматологични заболявания, други увреждания на ЦНС и/или ПНС, наличие на малигнен процес).

III.2. Методи

Ш.2.1. Клиничен метод

Беше провеждан разговор с всеки от пациентите с цел снемане на социодемографски и клинични данни включващи пол, възраст, информация за настоящото и придружаващите заболявания, фамилна анамнеза (наследственост за ПБ), социално-икономически фактори (семеино положение, образование). Анамнестични данни бяха събрани и относно възрастта на пациента, в която се е проявила ПБ, давност на заболяването (в години). Специално внимание е обърнато на анамнестичните данни за наличие на болкова симптоматика, данни за синдром на замръзналото рамо в премоторната фаза.

Акцент при изследването на соматичния и подробен неврологичен статус е поставен, освен върху моторните и немоторни симптоми на болестта, още и върху наличието на болка като симптом на друго придружаващо заболяване.

За оценка на тежестта на моторните симптоми е използвана MDS-UPDRS III скалата (в "on" и "off" фаза) (194), след получено писменото разрешение от страна на International Parkinson and Movement Disorder Society.

Стадият на болестта е определен според модифицираната Hoehn и Yahr скала (192), а формата на болестта – съгласно специализираните правила за добра медицинска практика (гайдлайн) за ПБ в България (5, 6).

При всички пациенти на терапия е изчислена LEDD (472).

Числовата скала NRS от 0 до 10 (221) е използвана за определяне тежестта на изпитваната от пациентите и здравите контроли болка, при изследване на ноцицептивния флексорен рефлекс.

Ш.2.2. Документален метод

Извършен е възискателен анализ на данните от проведените или предоставени електромиографски и образни изследвания (рентгенография, компютърна томография, MRI) с оглед изключването на съпътстваща патология като причина за болкова симптоматика.

Ш.2.3. Неврофизиологични методики

Ш.2.3.1. Електромиография (ЕМГ)

Флексорният рефлекс е използван с цел да се определи прага на болка при 35 пациента с ПБ и 40 здрави контроли.

За изследване на RIII компонентата на флексорния рефлекс е използван метода на Willer чрез стимулиране на n. suralis с биполярен повърхностен електрод в областта на външния малеол и отвеждане на рефлексен отговор от късата глава на m. biceps femoris с междуелектродно разстояние 3 cm (3). Пациентите и здравите лица са изследвани в легнало положение по гръб и в пълна мускулна релаксация, в тиха стая с оптимална температура на въздуха 20-22°C. Изследването е проведено в кабинет към лабораторията по клинична неврофизиология в УМБАЛНП „Свети Наум“, между 07:00 и 08:30 часа. Изборът на този часови диапазон е с цел постигане на минимум 12-часов интервал от късния следобед на предходния ден без антипаркинсонова терапия - "off" фаза (за пациентите). За целта на изследването е използван електромиографски апарат Keypoint Dantec.

Техника на изследването: Преди поставянето на електродите, кожата в латералната ретромалеоларна област и над късата глава на двуглавия бедрен мускул на 5 cm проксимално от задколянната ямка в латералната задна бедрена повърхност се обработва със 70% етилов спирт и фин ексфолиращ гел. Използва се серия от 5 правоъгълни електроимпулса с честота 200 Hz, продължителност на отделния импулс 1 ms и продължителност на цялата серия 50 ms. Прагът на RIII рефлекса се определя от интензитета на електростимулация по метода „staircase (up-down)“. Изчислява се средна стойност от три стойности на поява и три на изчезване на рефлексния отговор, съответстваща на субективния болков праг (3).

III.2.3.2. QST

Количественото сетивно тестване (Quantitative sensory testing - QST) намира приложение за определяне на температурните прагове за усет и болка (397). В настоящия труд методът е използван сред немскоговорящите пациенти. Стандартната термостимулация отчита праговете на усет към студ и топлина (cold detection threshold - CDT, warm detection threshold - WDT) и праговете на болка при студова и топлинна стимулация (cold pain threshold - CPT, heat pain threshold - HPT) на дорзалната повърхност на ръката и на ходилото. За целите на настоящото изследване е използван апарат MSA Thermotest Somedic, CITY, Швеция, който има приложение в рутинната клинична практика. Пациентите с ПБ са тествани само върху позасегнатата от заболяването страна.

Всички прагове са отчетени с нарастващи или намаляващи стимули от 1 °C/секунда при базова температура 32 °C. Стимулацията е прекъсната, когато изследваното лице натисне бутон веднага след като усети топлина или студ, или съответно в първия момент при усета на болка от приложения температурен стимул. Използван е стимулиращ термод с контактна площ

12.5 cm, поставен на едната ръка или ходило. Съответно с другата ръка, пациентът придържа бутона. Cut-off температурите, при които стимулацията автоматично се преустановява са съответно 5 °C (при студова стимулация) и 50 °C (при топлинна стимулация) (397). Изчислен е средният праг на три последователни измервания и стойността е сравнена с референтните за лабораторията стойности представени в приложение 2.

III.2.3.3. QSART

QSART се използва за селективна оценка на постганглионарния симпатиков рефлекс на судомоторния аксон. Посредством транскутанна йонофореза с 10% ацетилхолин и хигрометрично измерване се регистрират обема и латентността на потната секреция от четири анатомични области (двустранно от дисталната част на предмишницата и дисталната част на подбедрицата) (281).

Настоящото изследване е проведено с QSART-апарат, разработен в университетска неврологична клиника Фрайбург, с приложение в рутинната клинична практика. Получените стойности за обем (амплитуда на рефлексния отговор) са сравнени с референтните за неврофизиологичната лаборатория стойности, получени със същата апаратура при здрави контроли, съответстващи по възрастта и пол (Таблица 3). Данните са представени в приложение 3. Тестът се приема за абнормен, когато поне една стойност е извън референтните граници. Нарушенията в амплитудата на рефлексния отговор отразяват дисфункция в постганглионарната автономна инервация и конкретно в холинергичната инервация на постганглионарните симпатикови С-влакна.

Участниците са предварително информирани да не консумират кофеинови напитки, както и да преустановят тютюнопушенето четири часа преди изследването. Освен това, за да не се повлияе на резултата, приемът на всички аналгетици, антихистаминови препарати, диуретици и лекарства с антихолинергичен ефект е прекратен 24-48 часа преди изследването.

Двете изследвания - QST и QSART са проведени в сутрешните часове на деня по време на “off” фаза (най-малко 12 часа след приложението на последния допаминергичен медикамент).

III.2.4. Скали и въпросници

III.2.4.1. Валидирана и специфично народностно адаптирана скала KPPS-BG и въпросник KPPQ-BG.

По наше проучване в България липсва специфичен инструмент за оценка на болката при пациенти с ПБ. Поради тази причина, ние се спряхме на единствената създадена и валидирана до този момент специфична скала за болка при ПБ – KPPS, която беше валидирана на български език в хода на настоящото проучване като са спазени всички стандартни статистически процедури по валидацията.

За използването на оригиналната английска версия с цел специфична народностна адаптация за българската популация е взето писмено разрешение от проф. Ray Chaudhuri и двама съавтори - Alexandra Rizos и проф. Pablo Martinez-Martin. Получихме от авторския колектив, както оригиналната версия на KPPS и KPPQ (King's Parkinson's Disease Pain Quest), така и наръчник за провеждане на народностна адаптация на скала, който е в съответствие с приетите в литературата препоръки (39).

III.2.4.2. BDI скала за оценка на депресия

Като скринингов инструмент за оценка на нивото на депресия на изследваните пациенти с ПБ беше използвана адаптираната българска версия (1) на създадената от Аарон Бек през 1961 г. (40) BDI скала. Скалата включва 21 въпроса, като всеки от тях е с 4-степенен формат на отговорите. По-високият резултат съответства на по-високо ниво на депресивност. За немскоговорящите пациенти беше използвана немската версия на BDI (209).

III.2.4.3. MMSE

За скрининг на възможни когнитивни нарушения е използвана българската версия на MMSE (7) за българската група пациенти и съответно немска версия (242) за немскоговорящите пациенти. Скалата съдържа 30 задачи с възможен максимален брой точки 30 (160).

III.2.4.4. PDQ-39

За оценка на качеството на живот сред българските пациентите с ПБ е използвана българската версия на PDQ-39 (8). За изследване на немскоговорящите пациенти е използвана немската версия (50). Въпросникът съдържа 39 твърдения, групирани в 8 подскали - двигателна дейност, всекидневни задължения, емоционално благополучие, неудобство,

социална подкрепа, познавателни способности, общуване и телесен дискомфорт. Високите стойности на общия резултат съответстват на по-ниско качество на живот (229).

III.2.4.5. NMSQ

Въпросникът позволява цялостна оценка на немоторните симптоми при ПБ. Състои се от 30 въпроса, на които пациентът отговаря с „да“ или „не“ (93).

Групата немски пациенти беше оценявана за субективни оплаквания от болка (въпрос 10) и нарушения в изпотяването (въпрос 28) с помощта на Non-motor Symptoms Questionnaire (NMSQ), версия на немски език (450).

III.2.5. Статистически методи

Дискриптивна статистика - средна аритметична, медиана, стандартно отклонение (SD - standard deviation) при изчисляване основни показатели на социодемографските и клинични данни, както и на данните от KPPS-BG.

За оценка на статистическа достоверност на разликите в оценяваните показатели между групите изследвани лица с параметрични и непараметрични статистически методи, като: Т-тестът (Independent Sample T-test) - за сравняване на две независими групи, когато изследваната променлива има нормално разпределение, Тест на Mann-Whitney – за независими извадки и Тест на Wilcoxon за свързани извадки, Тест на Kruskal-Wallis – за сравнение на три и повече независими извадки, Точен тест на Фишер (Fisher's exact test) - за търсене на зависимост между две категорийни променливи.

Корелационен анализ за оценка на силата на връзката между двойки характеризиращи показатели, като в зависимост от това дали те са количествени или качествени (рангови), бяха изчислявани и анализирани съответно корелационните коефициенти на Pearson или Spearman.

При валидиране на скалата KPPS-BG и въпросника KPPQ-BG беше използван стандартизиран статистически подход за определяне на надеждност, съгласуваност и валидност на скалата и въпросника. Бяха използвани:

- Item-total correlation (CI-TC) - Отношението на корелацията на отделните въпроси към общия скор на скалата, характеризираща силата на връзката между индивидуалните въпроси и всички останали въпроси. Стойността на CI-TC = 0.20 е приета като гранична точка, под която елементите могат да бъдат отхвърлени (355).

- Коефициент Алфа на Кронбах (Cronbach's Alpha) - характеризира вътрешната съгласуваност на скалата KPPS-BG. Алфа коефициентът на Кронбах се използва и за оценка на надеждност, където Cronbach's Alpha > 0.7 (критерий на Nunnally) се приема за достатъчно надежден (336).

- Рангова корелация на Spearman (стойности < 0.25 се считат за слаба, докато тези равни на или по-големи от 0.76 за силна връзка).

За да има скалата добра надеждност на повторното изследване (Тест-ретест надеждност) 95% от разликите между тест и ретест резултатът трябва да са разположени ± 2 SD от нулевата разлика на резултата.

Тест-ретест надеждността беше оценена чрез изчисляване на коефициента на вътрешнокласова корелация (intraclass correlation coefficient – ICC), като се използват двуфакторни модели със смесен ефект, съгласно класификацията на Shrout и Fleiss (432).

Надеждността беше оценена чрез предложена от Slick (2006) класификация, според която: ICC ≥ 0.90 - много висока, ICC = 0.80–0.89 - висока, ICC = 0.70–0.79 - достатъчна, ICC = 0.60–0.69 - гранична и ICCs < 0.60 - ниска (440).

Конвергентна конструктивна и дискриминантна валидност:

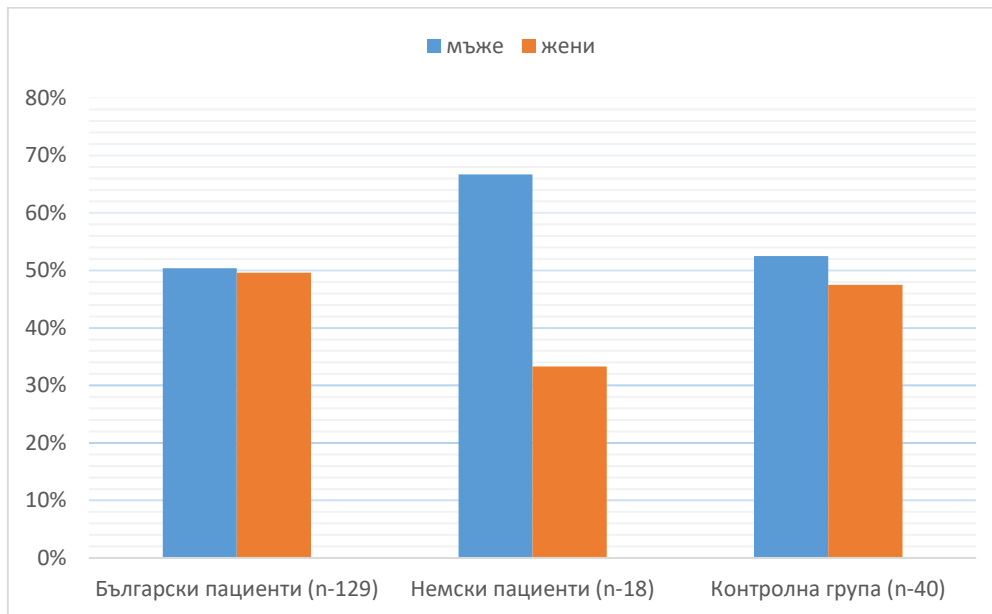
Конвергентна конструктивна валидност на българската версия на KPPS беше тествана с оценка на корелацията между общия резултат KPPS-BG с други инструменти, отразяващи стадий и тежест на ПБ, като модифицирана H&Y скала и MDS-UPDRS III. Дискриминантната валидност е оценена използвайки Kruskal-Wallis ANOVA

Описаните анализи са извършени с компютърен софтуер Statistica 8.0 за Windows (Stat Soft Inc. USA). При анализа за статистическа значимост на резултатите е прието ниво на вероятност $p < 0.05$ (95% вероятност).

IV. Резултати

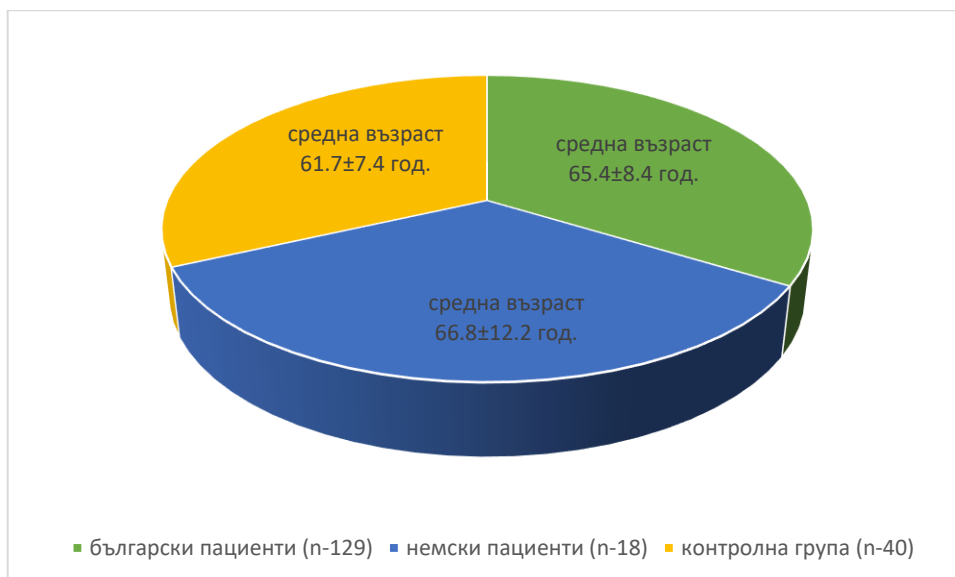
IV.1. Демографски показатели

На фиг. 1 е представено разпределението по пол на всички изследвани лица. Както се вижда от фигурата в групата на българските пациенти с ПБ и контролната група от здрави лица двата пола са почти еднакво представени (български пациенти мъже 50.4% и здрави контроли мъже 52.5%), докато в групата на немските пациенти с ПБ мъжете доминират (мъже 66.7%) (фиг. 1).



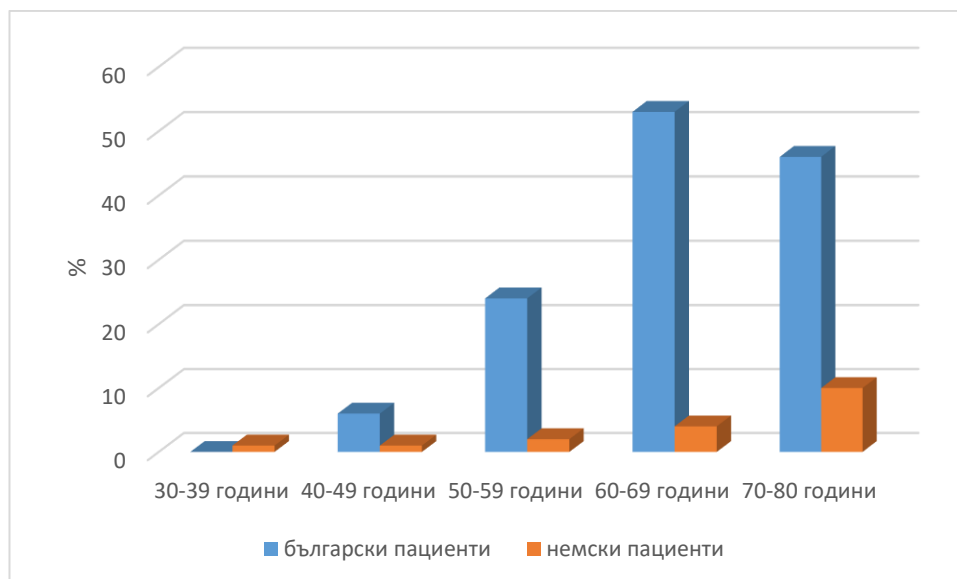
Фиг. 1. Полово разпределение на трите изследвани групи (български пациенти, немски пациенти, здрави лица)

Средната възраст на пациентите от българската популация е 65.4 ± 8.4 , а на немскоговорящите пациенти - 66.8 ± 12.2 . Средната възраст на двете групи пациенти и здрави контроли не се различава статистически значимо ($p > 0.05$) (фиг.2).



Фиг. 2. Средна възраст на трите изследвани групи (български пациенти, немски пациенти, здрави лица)

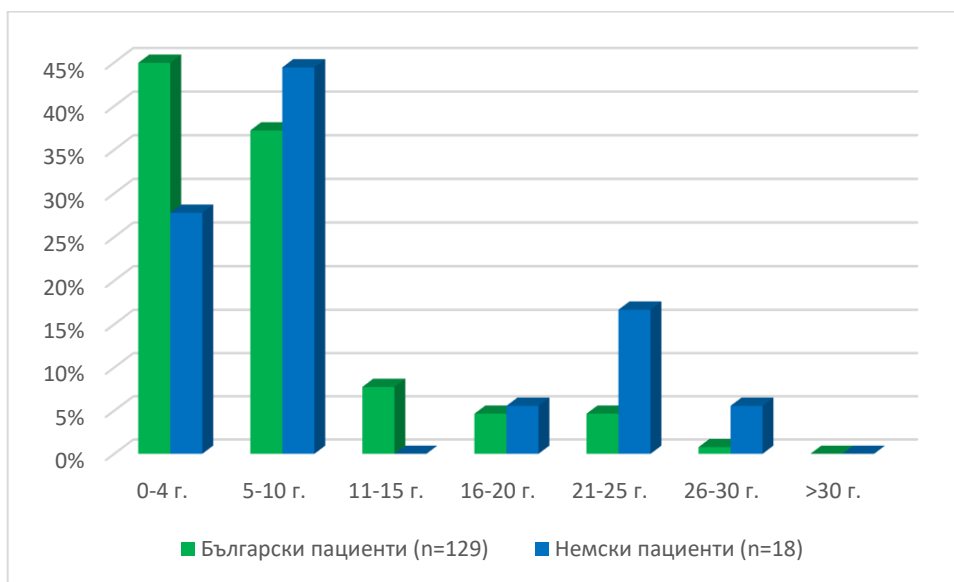
Относително малък е дела на пациентите с ПБ на възраст между 40-49 г. (фиг. 3). Най-голям е броя на лицата от 60 до 69 години за пациентите от българската популация и от 70 до 80 години за немската (фиг. 3).



Фиг 3. Разпределение на българските (n=129) и немските (n=18) пациенти с ПБ и болка в зависимост от възрастта

Здравите контроли са подбирани по пол и възраст да отговарят на пациентската група.

На фиг. 4 са представени осреднени данни за разпределението на пациентите в зависимост от продължителността на ПБ.



Фиг. 4. Разпределение на двете пациентски групи (в %) по давност на ПБ в години

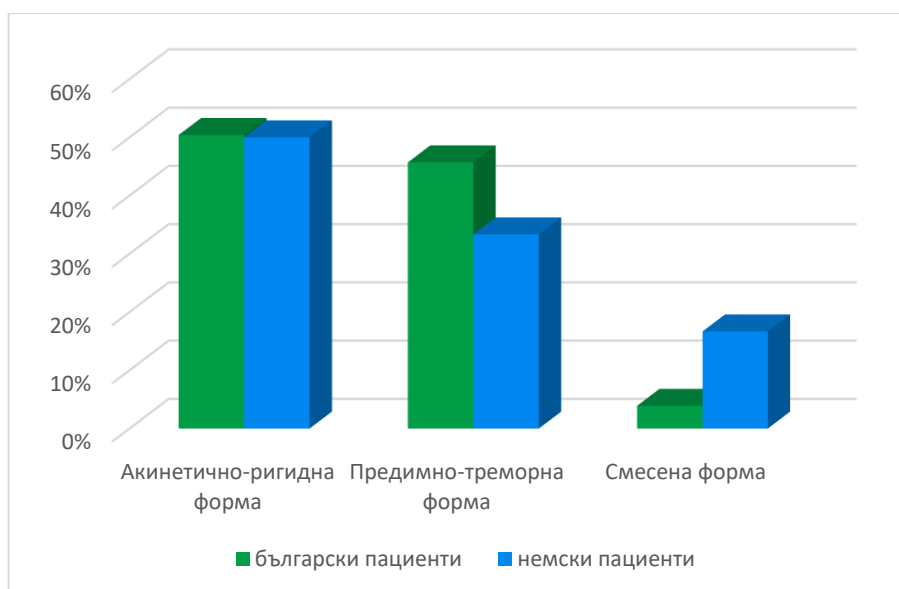
В българската пациентска популация преобладават болните с давност на заболяването от 0 до 4 години. От всички 58 пациента в тази група 23-ма (17.8%) са новодиагностицирани и към момента на стартиране на проучването са без антипаркинсонова терапия (drug-naïve). Сред немската група пациенти най-висок е дялът на тези с давност на заболяването между 5 и 10 години, като само един пациент е без антипаркинсонова терапия.

В таблица 4 са представени обобщени клинични данни на пациентите с ПБ и болка от българската и немската популация.

Табл. 4. Обобщени клинични данни на пациентите с ПБ и болка от двете популации

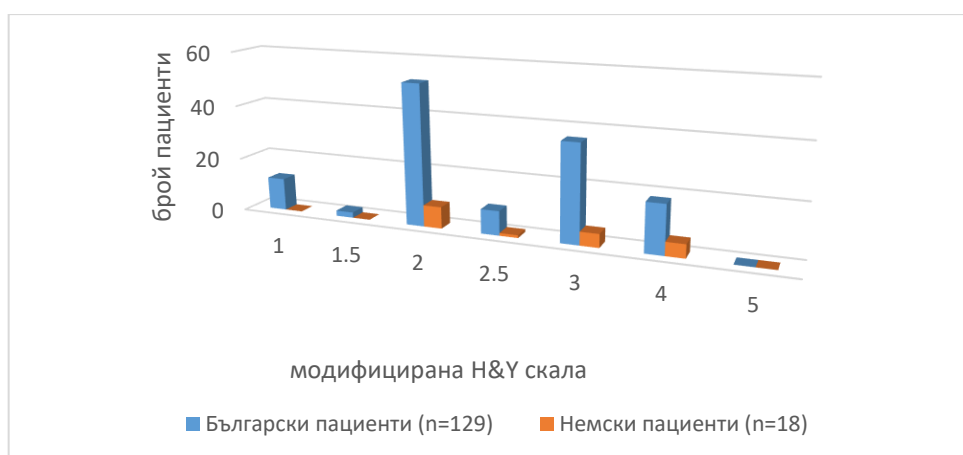
Български пациенти (n=129)			
Клинични характеристики	Mean (SD)	Range	Median
Възраст	65.4 (8.4)	40-80	67
Модифициран H&Y	2.5 (0.8)	1-4	2.0
MDS-UPDRS III	31.4 (11.1)	8-93	37
LEDD (mg)	621.9 (500.1)	0-1775	543
PDQ-39	53.6 (25.3)	1-96	58.0
MMSE	28.4 (1.5)	24-30	29
BDI	9.9 (3.7)	1-16	10
Немски пациенти (n=18)			
Възраст	67.2 (12.0)	37-80	73
Модифициран H&Y	2.7 (0.8)	2-4	2.5
MDS-UPDRS III	44.4 (13.5)	20-72	45
LEDD (mg)	584.6 (430.0)	0-1702	525
PDQ-39	52.5 (25.6)	7-95	56.5
MMSE	28.1 (2.4)	24-30	29
BDI	9.1 (4.5)	1-16	10

Според доминиращата двигателна симптоматика, пациентите и от двете популации са разделени на три групи. При 65 от българските пациенти е диагностицирана акинетично-ригидна форма на ПБ, при 59 - предимно треморна форма и само 5 пациента страдат от смесена форма на болестта. В немската извадка най-голям е дялът на болните с акинетично-ригидна форма (фигура 5).



Фиг. 5. Относителен дял на двете изследвани групи пациенти с ПБ (български (n=129) и немски пациенти (n=18)) в зависимост от формата на заболяването, класифицирана според доминиращата двигателна симптоматика

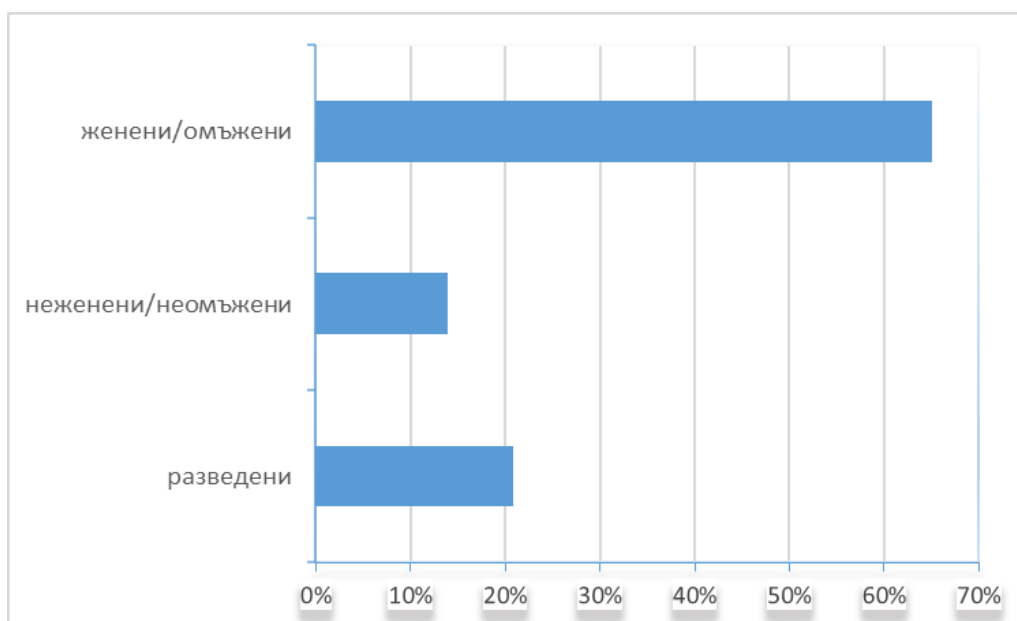
Посредством модифицираната скала на Hoehn и Yahr е определен стадият на заболяването за всеки от пациентите. Преобладаващият брой пациенти са в стадий 2 (фиг. 6). В настоящото проучване не са включени пациенти с напреднало заболяване (модифициран Н&У стадий 5).



Фиг. 6. Разпределение на пациентите от двете групи по стадии на заболяването, класифицирани по модифицираната скала на Hoehn & Yahr, представено в брой пациенти от всеки стадий

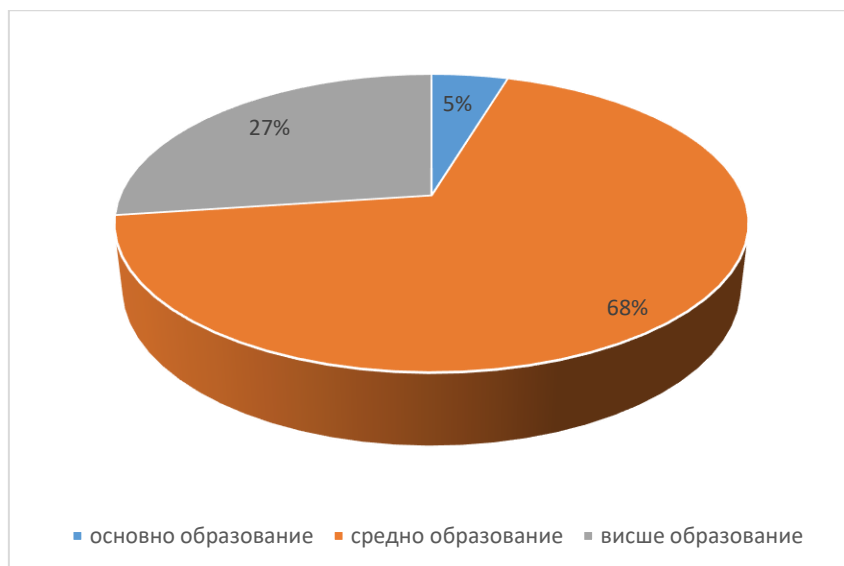
За пациентите от българската популация, снемането на подробна анамнеза включваше и информация относно семейния статус и степента на завършено образование. За немските пациенти такава информация не е налична.

Българските пациенти, участващи в проучването са разпределени в три подгрупи съобразно семеен статус (фиг. 7), като най-голям е дялът на семейните пациенти (65.1%).



Фиг. 7. Разпределение на българските пациентите (n=129) по семейно положение

По отношение на фактора „образование”, най-голям е дялът на пациентите със средно образование (68%) и най-малък с основно образование (5%) (фиг. 8).



Фиг. 8. Разпределение на българските пациенти (n=129) в зависимост от степента на завършено образование

В немската извадка, за цялата пациентска група се потърси корелация между стойностите на QSART или QST и тези на MDS-UPDRS III, LEDD (472), Hoehn & Yahr стадия, давност на заболяването, както и с възрастта и пола на пациентите, тъй като последните две определят нормативните стойности. За целите на основната хипотеза, данните от QSART впоследствие са съпоставени с всяко от четирите QST-измервания.

Във вторият етап пациентите са разделени на две групи според техния MDS-UPDRS III резултат. С цел изключване на смущаващи фактори, двете групи първо са сравнени по възраст, давност на заболяването, LEDD, PDQ-39, MMSE и BDI-скор (Mann-Whitney-U), след което е направено сравнение и между стойностите на QSART и QST (Spearman's rho). Също така, QSART-стойностите на по-силно и по-слабо засегнатата от заболяването страна на тялото за ръката и за крака са сравнени в цялата група, и в подгрупите.

IV.2. Валидиране и адаптация на оригиналната скала за болка KPPS на български език (KPPS-BG)

Процесът на валидиране включва следните няколко стъпки:

Първа стъпка. Превод на скалата и въпросника от английски език (оригинален език) на български език (език на целевата популация, местен език) от двама сертифицирани,

независими преводачи. Първи преводач - с майчин език български, владеещ английски език на много добро говоримо и писмено ниво, с медицинско образование, запознат със спецификата на проблема, и втори преводач - също с български като майчин език, владеещ английски език на много добро писмено и говоримо ниво, немедицинско лице и незапознат със спецификата на изследвания проблем.

Втора стъпка. След обсъждане и уточняване на някои несъответствия, чрез консенсус се достигна до краен вариант на български език, който бе раздаден на 5-а медицински специалисти. Целта на това е представителните лица на таргетната група, които са предварително информирани за целта на проучването да идентифицират проблеми, свързани с инструкциите, разбираемата структура на въпросите или отговорите, залегнали във въпросника и скалата.

Трета стъпка. Обратен превод на скалата и въпросника от двама независими и незапознати с оригиналната английска версия сертифицирани лингвисти за оригиналния и местния език.

Четвърта стъпка. След обсъждане и редактиране на някои малки различия в двата превода, както и уточняване на дребни противоречия в разбирането на понятия от текста се формира финална, обратно преведена версия на английски език (първа финална версия).

Пета стъпка. Тази обратно преведена версия на оригиналния език е подложена на сравнение с оригиналната английска версия от участващите в процеса преводачи, и впоследствие е изпратена на авторите за съпоставка. От своя страна, авторският колектив, разработил оригиналния въпросник и скала, извърши необходимата съпоставка относно еквивалентността на значението, смисъла и концептуалното съдържание на двете версии.

Шеста стъпка. След като бяха взети под внимание всички препоръки на авторите и след направените изменения по отношение на несъответствия в някои от споменатите по-горе аспекти, участващите в процеса преводачи и експерти по лингвистика синтезираха втора финална версия на оригиналния език, впоследствие одобрена и от авторите на скалата.

Седма стъпка. Тази втора финална версия - предварителна версия отново е преведена и предоставена за попълване на 40 пациента с ПБ (над 18 години). След попълване на въпросника от страна на пациентите, следва процедура, с която да се определи дали и до каква степен са разбираеми инструкциите, въпросите и значението на всеки от отговорите. За всеки пациент е изчислен общ резултат за домейните и скалата. Допълнително, втора финална версия - предварителна версия на въпросника и скалата са приложени и сред 10 здрави контроли, доброволци, предварително запознати с естеството на заболяването и целта на проучването. След предварителното тестване на въпросника и скалата са извършени допълнителни малки

корекции, които не водят до промяна в смисъла на текста. Впоследствие са оформени окончателните български версии на KPPQ и KPPS: KPPQ-BG (приложение 4) и KPPS-BG (приложение 5).

Известно затруднение при превода на въпросника за болка е отчетено по отношение на термина „aching pain“, тъй като на български език „aching“ има значение на „болезнен“, а „pain“ – на „болка“. Поради аналогичния смисъл на двата термина, след дискусия е взето решението да се запази думата „болка“.

За целите на настоящото проучване са изследвани 162-а български пациенти с ПБ (92 мъже, 70 жени) на възраст от 40 до 80 години (средна стойност 65.0 ± 8.6). Всеки един от пациентите дава отговор с „да“ или „не“ на 14 въпроса от самооценъчния въпросник KPPQ-BG за болка. Без значение дали с един или повече от един положителен отговор, 129 пациента са оценени с KPPS-BG-скалата.

При валидирането участваха 129 пациента (91.4% жени и 70.6% мъже), от УМБАЛНП „Св. Наум“, София, които са докладвали болкова симптоматика през последния месец, като са дали един или повече положителни отговора. Всички пациенти попълниха собственоръчно въпросника KPPQ-BG. Въз основа на предоставените отговори за всеки от 14-те въпроса, бяха измерени силата и честотата на болката, посредством които беше генерирана скалата KPPS-BG, като бяха изчислени баловете за 7-те домейна, както и общия резултат на KPPS-BG за всеки един от пациентите. Липсваща информация за въпросите, съответно домейните не беше наблюдавана.

Телефонно интервю е проведено при 20 от изследваните със KPPS-BG български пациенти, като повторно изследване.

Осем от пациентите (6.2%) изразиха затруднение (неяснота) по отношение на думите „абнормни“ и „неволеви“ във въпрос 5 от KPPQ-BG. Това наложи допълнителни разяснения, направени от интервюиращия медицински специалист. В единични случаи, допълнителни кратки обяснения бяха направени и във връзка с други въпроси от въпросника.

В таблица 5 са представени данни за разпределението на пациентите с положителни отговори на въпросите от KPPQ-BG ($n=129$) и оригиналния въпросник KPPQ ($n=300$) и сравнението им – по въпроси, а в таблица 6 – съответно относителният дял на пациентите с положителни отговори от KPPS и сравнението им между българската и английската популации.

За повечето от въпросите от KPPQ-BG, точният тест на Фишер (Fisher's exact test) не показва статистически значима разлика между разпределението на положителните отговори,

дадени от българските пациенти и тези, дадени от пациентската популация, използваща оригиналната английска версия на KPPQ (292). Изключение правят само въпрос 4 (таблица 5) и домейн 4 (таблица 6), при които пациентите от българската популация отбелязват различни отговори със статистическа значимост ($p < 0.05$).

Таблица 5. Относителен дял на пациентите с положителни отговори на KPPQ-BG (n=129) и оригиналния въпросник KPPQ (n=300) и сравнението им - по въпроси

Въпроси (айтеми)	KPPQ-BG	KPPQ английска версия	Fisher exact test
1. Болка около ставите (мускулно-скелетна)	83.7	81.3	0.46
2. Болка, свързана с конкретен вътрешен орган	20.2	21.0	0.81
3. Генерализирана, неспецифична болка в коремната област	13.9	17.7	0.11
4. Неспецифична болка дълбоко в тялото	12.4	31.7	0.001
5. Дискинетична болка	16.3	17.0	0.86
6. Болезнени мускулни схващания в конкретна област по време на "off" периодите	41.9	32.7	0.08
7. Генерализирана болка по време на "off" периодите	17.8	22.3	0.29
8. PLM или RLS-асоциирана болка	24.8	28.0	0.49
9. Болка, свързана с трудности при обръщане в леглото през нощта	47.3	47.7	0.94
10. Болка при дъвчене	4.7	6.7	0.43
11. Болка, свързана със скърцане на зъбите през нощта	5.1	5.7	0.25
12. Усещане за парене в устата	3.3	2.7	0.31
13. Пареща болка в крайниците	18.6	18.3	0.93
14. Стрелкаща болка/изтръпване по протежение на крайниците	43.4	41.7	0.74

Таблица 6. Относителен дял на пациентите с положителни отговори на KPPS-BG (n=129) и сравнение с оригиналната скала KPPS (n=300) - по домейни

Домейни	KPPS-BG	KPPS английска версия	Fisher exact test
1. Мускулно-скелетна болка	83.7	81.3	0.46
2. Хронична болка	31.0	40.0	0.08
3. Болка, свързана с флукуация	50.1	44.0	0.37
4. Нощна болка	55.0	66.0	0.03
5. Оро-фациална болка	14.3	13.3	0.78
6. Промяна в цвета, оток/подуване	27.1	30.3	0.69
7. Коренчева болка	43.4	41.7	0.74

Вътрешната съгласуваност на ниво елемент от KPPS-BG е изчислена на базата на резултатите, получени при първия преглед. Тя е измерена с помощта на Cronbach`s Alpha коефициента (средната корелация между баловете на всички елементи в скалата) и чрез корелации между точките за отделен елемент и общия бал (общ скор) при българските пациенти (n=129). Стойността на Cronbach`s Alpha за цялата скала KPPS-BG е 0.75, което показва добра вътрешна съгласуваност.

Корелацията между точки на въпрос към общия скор на скалата е 0.21 или по-голяма за 13 въпроса, варираща от 0.21 (въпрос 3) до 0.72 (въпрос 14). Въпрос 12: „Усещане за парене в устата” показва стойност на корелацията въпрос-общ скор < 0.20, което го определя като слабо информативен и дава основание да бъде изключен от последващия статистически анализ (таблица 7).

Таблица 7. Надеждност на вътрешната съгласуваност на KPPS-BG

Въпроси от KPPS-BG	Корелация въпрос-общ скор (n=129)	Cronbach's α при изтрит елемент
1. Болка около ставите (мускулно-скелетна)	0.46	0.75
2. Болка, свързана с конкретен вътрешен орган	0.31	0.72
3. Генерализирана, неспецифична болка в коремната област	0.21	0.74
4. Неспецифична болка дълбоко в тялото	0.38	0.75
5. Дискинетична болка	0.68	0.73
6. Болезнени мускулни схващания в конкретна област по време на "off" периодите	0.41	0.73
7. Генерализирана болка по време на "off" периодите	0.49	0.79
8. PLM или RLS-асоциирана болка	0.52	0.77
9. Болка, свързана с трудности при обръщане в леглото през нощта	0.71	0.73
10. Болка при дъвчене	0.64	0.71
11. Болка, свързана със скърцане на зъбите през нощта	0.46	0.75
12. Усещане за парене в устата	0.15	0.74
13. Пареща болка в крайниците	0.66	0.73
14. Стрелкаща болка/изтръпване по протежение на крайниците	0.72	0.71

Тест-ретест надеждността на KPPS-BG е висока и вътрешнокласовият коефициент на корелация (ICC) е 0.92 (доверителен интервал (CI)=0.82–0.98). Всички въпроси показват високи положителни корелации между първото и второто изследване (диапазон от 0.78 до 0.98), което надхвърля препоръчителната стойност от 0.75 (Nunnally) и доказва, че въпросите, съдържащи се в KPPS-BG имат добра повтораемост (таблица 8).

Таблица 8. Тест-ретест надеждност (коефициенти на вътрешнокласова корелация и 95% доверителни интервали) на KPPS-BG

Въпроси от KPPS-BG	ICCs (CI) (n=43)
1. Болка около ставите (мускулно-скелетна)	0.84 (0.67-0.90)
2. Болка, свързана с конкретен вътрешен орган	0.78 (0.62-0.88)
3. Генерализирана, неспецифична болка в коремната област	0.84 (0.66-0.89)
4. Неспецифична болка дълбоко в тялото	0.97 (0.92-0.99)
5. Дискинетична болка	1 (1-1)
6. Болезнени мускулни схващания в конкретна област по време на “off” периодите	0.94 (0.85-0.91)
7. Генерализирана болка по време на “off” периодите	0.85 (0.72-0.91)
8. PLM или RLS-асоциирана болка	0.97 (0.87-0.99)
9. Болка, свързана с трудности при обръщане в леглото през нощта	0.95 (0.91-0.98)
10. Болка при дъвчене	1 (1-1)
11. Болка, свързана със скърцане на зъбите през нощта	0.98 (0.96-0.99)
12. Усещане за парене в устата	0.80 (0.61-0.87)
13. Пареща болка в крайниците	0.98 (0.93-0.99)
14. Стрелкаща болка/изтръпване по протежение на крайниците	0.97 (0.91-0.99)

Конвергентна валидност на домейните и общия скор от KPPS-BG е оценена чрез прилагане на Spearman коефициента на рангова корелация с H&Y модифицирана скала (таблица 9), с MDS-UPDRS III (таблица 10) и с LEDD (таблица 11). Статистически значими положителни корелации са установени между общия бал на KPPS-BG и трите скали - модифицираната H&Y скала, MDS-UPDRS III и LEDD (таблица 11).

Таблица 9. Средна величина на точките по домейни и общият скор на KPPS-BG и корелацията им с модифицирана Н&У скала

KPPS-BG скор	Средна стойност (SD)	Медиана	Диапазон	Модифицира на Н&У скала
1. Мускулно-скелетна болка	5.13 (3.59)	6	0-12	0.24*
2. Хронична болка	1.57 (3.13)	0	0-18	0.05
3. Болка, свързана с флукутация	4.46 (6.51)	1	0-36	0.61*
4. Нощна болка	5.35 (6.33)	0	0-24	0.27*
5. Оро-фациална болка	0.88 (3.03)	0	0-12	0.31*
6. Промяна в цвета, оток/подуване	1.41 (2.72)	0	0-12	0.13
7. Коренчева болка	2.17 (3.28)	0	0-12	0.13
Общ резултат	21.11 (17.32)	17	1-90	0.47*

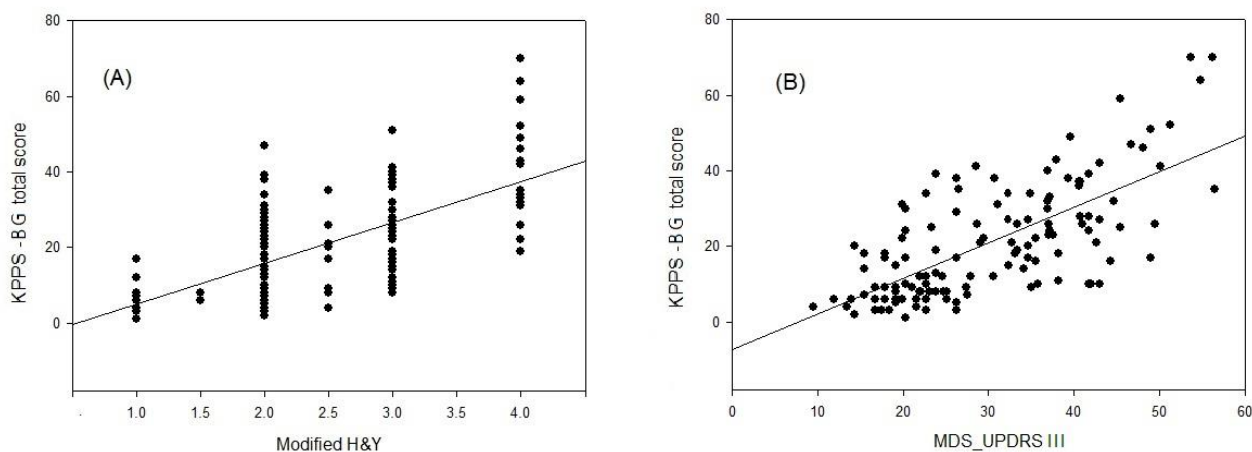
Таблица 10. Средна величина на точките по домейни и общият скор на KPPS-BG и корелация с MDS-UPDRS III

KPPS-BG скор	Средна стойност (SD)	Медиана	Диапазон	MDS-UPDRS III
1. Мускулно-скелетна болка	5.13 (3.59)	6	0-12	0.26*
2. Хронична болка	1.57 (3.13)	0	0-18	0.03
3. Болка, свързана с флукутация	4.46 (6.51)	1	0-36	0.54*
4. Нощна болка	5.35 (6.33)	0	0-24	0.2
5. Оро-фациална болка	0.88 (3.03)	0	0-12	0.24*
6. Промяна в цвета, оток/подуване	1.41 (2.72)	0	0-12	0.11
7. Коренчева болка	2.17 (3.28)	0	0-12	0.04
Общ резултат	21.11 (17.32)	17	1-90	0.42*

Таблица 11. Средна величина на точките по домейни и общият скор на KPPS-BG и корелация с LEDD

KPPS-BG скор	Средна стойност (SD)	Медиана	Диапазон	LEDD
1. Мускулно-скелетна болка	5.13 (3.59)	6	0-12	0.13
2. Хронична болка	1.57 (3.13)	0	0-18	0.02
3. Болка, свързана с флукуация	4.46 (6.51)	1	0-36	0.57*
4. Нощна болка	5.35 (6.33)	0	0-24	0.2
5. Оро-фациална болка	0.88 (3.03)	0	0-12	0.2
6. Промяна в цвета, оток/подуване	1.41 (2.72)	0	0-12	0.05
7. Коренчева болка	2.17 (3.28)	0	0-12	0.07
Общ резултат	21.11 (17.32)	17	1-90	0.39*

На фигура 9 е представена диаграма на разсейване (scatterplot) отразяваща корелацията между KPPS-BG общ скор и модифицираната H&Y скала (A) и MDS-UPDRS III (B). От фигурата се вижда ясно изразената положителна корелация между KPPS-BG общ скор и баловите от модифицираната H&Y скала и MDS-UPDRS III.



Фигура 9. Диаграма на разсейване с положителна корелация между KPPS-BG общ скор и модифицирана H&Y скала (A) и MDS-UPDRS III (B). Всяка отделна точка съответства на отделен случай.

Дискриминантна конструктивна валидност отразява разликата в общия скор на KPPS-BG и двигателния субтип (предимно треморна, акинетично-ригидна и смесена форма). За определянето ѝ е използван еднопосочен дисперсионен анализ Kruskal-Wallis ANOVA. Наблюдава се значителен ефект на двигателния подтип на ПБ върху общия резултат на KPPS-BG ($H(2,129) = 26.26, p < 0.001$). Post hoc анализа с прилагане на Mann-Whitney U тест показва статистически значима разлика в общите резултати на KPPS-BG само между пациенти с предимно-треморна форма и тези с акинетично-ригидна форма ($p < 0.001$) (Таблица 12). Този резултат показва добра дискриминантна валидност на KPPS-BG.

Таблица 12. Средна стойност и медиана за трите двигателни субтипа при ПБ

Моторен субтип на ПБ	Средна стойност (SD)	Медиана
Предимно-треморна форма	13.5 ± 2.5	7
Акинетично-ригидна форма	28.3 ± 19.1	23
Смесена форма	15.4 ± 7.1	16

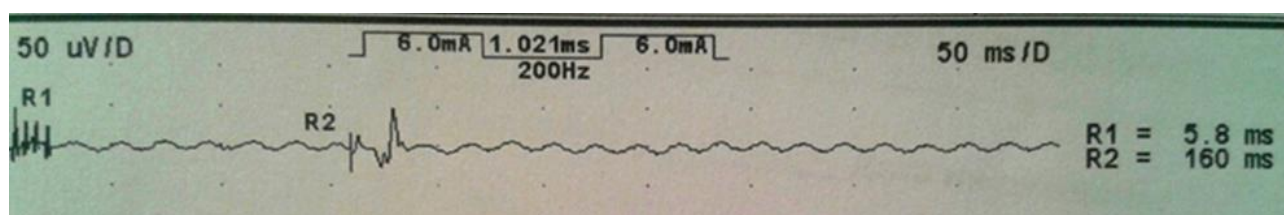
Беше установено, че двадесет и пет от всички 129 пациента (19.38%) се оплакват от един вид болка, 23 (17.83%) от два вида и 80 (62.02%) - от три или повече вида болкова симптоматика.

Сред изследваните пациенти преобладават тези с $BDI < 14$ - 104 (80.6%), спрямо лицата с лека депресивна симптоматика - $BDI \geq 14$ - 25 (19.4%). В първата група - пациенти с $BDI < 14$, средният KPPS-BG общ скор е изчислен 16.3 ± 12 , медиана 13.5, а във втората ($BDI \geq 14$) е по-висок - KPPS-BG - 40.7 ± 21.7 , медиана 37.

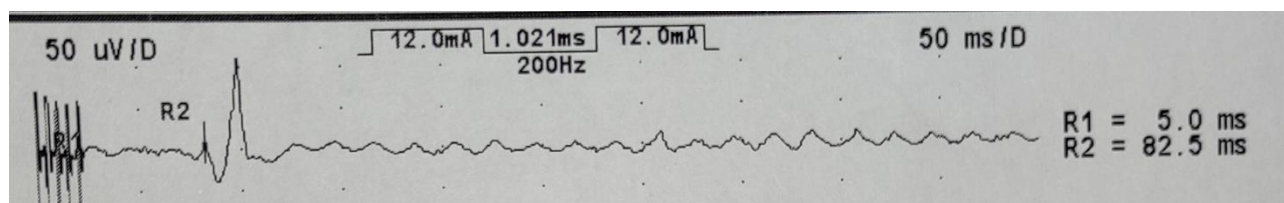
IV.3. Зависимост на бала по домейни и общият скор на KPPS-BG от стойността на RIII компонентата на ноцицептивния флексорен рефлекс

Прагът на RIII компонентата на НФР е изследван при 35 пациента с ПБ (60.0 % мъже, 40.0 % жени) (фигура 10) и 40 здрави контроли (52.5 % мъже, 47.5 % жени) (фигура 11).

Фигура 10. RIII отговор на НФР при пациент с ПБ



Фигура 11. RIII отговор на НФР при здраво лице



Средната възраст на пациентите 62.5 ± 7.9 (медиана 62.0) и на контролите 61.7 ± 7.5 (медиана 62.0) не се различаваше статистически значимо. Към момента на провеждане на проучването 34% от всички пациенти не са започнали допаминергично лечение, при 57% LEDD е < 1000 mg, а при 9% - $LEDD > 1000$ mg. Клиничните данни на всички пациенти с ПБ са представени в таблица 13.

Таблица 13. Клинични характеристики и балове по домейни и общ скор на KPPS-BG на пациентите с ПБ (n=35), при които е изследван НФР

Пациенти с ПБ		
Клинични характеристики	Средна стойност	SD
Давност на ПБ, в години	3.9	2.8
Възраст на начало на ПБ, в години	58.7	9.1
Модифицирана Н&У	2.1	0.7
MDS-UPDRS III	24.63	10.8
MMSE	28.86	1.38
BDI	4.81	2.82
KPPS-BG общ скор	18.31	12.4
Домейн 1 Мускулно-скелетна болка	4.71	3.6
Домейн 2 Хронична болка	1.54	2.9
Домейн 3 Болка, свързана с флукуация	3.68	4.5
Домейн 4 Нощна болка	4.91	5.4
Домейн 5 Оро-фациална болка	1.12	3.1
Домейн 6 Промяна в цвета, оток/подуване	0.71	1.85
Домейн 7 Коренчева болка	1.62	2.5

Наблюдава се умерена негативна корелация между прага на RIII и MDS-UPDRS III ($r_s = -0.37$, $p < 0.05$), както и между RIII прага и модифицирания Н&У стадий ($r_s = -0.35$, $p < 0.05$).

Интензитетът на болката по време на изследването, докладван от пациентите и здравите лица, показва сходни стойности (за пациенти средната стойност на NRS=4.03±1.61, а за здрави контроли – NRS=4.01±1.36).

Не се установява статистически значима разлика в RIII прага между лявата и дясната телесна половина при здравите лица. За групата на паркинсонците, прагът на RIII компонентата на доминантната за заболяването страна на тялото е значително по-нисък от този на недоминантната (Wilcoxon, $p < 0.001$). Значимо по-нисък праг на RIII е установен и за

недоминантната страна при пациентите, в сравнение със здравите лица (U-тест на Mann-Whitney, $p < 0.001$) (таблица 14).

Таблица 14. RIII праг при пациенти (доминантна и недоминантна за заболяването страна на тялото) и здрави контроли

RIII праг	N	Median	IQR, (25-ти,75-ти персентил)
Доминантна страна – пациенти	35	6.0	1.7 (5.1, 6.8)
Недоминантна страна – пациенти	35	6.8	2.1 (5.8, 7.9)
Здрави лица	40	10.2	11.1 (8.9, 11.1)

IQR, interquartile range (25-и,75-и персентил)

В таблица 15 са представени Spearman-корелациите между всеки от въпросите в KPPQ-VG и RIII прага на доминантната страна при пациентската популация. Отчита се умерена отрицателна корелация между въпрос 4 (Болка дълбоко в тялото) и прага на RIII. Слаба отрицателна корелация е констатирана за други четири елемента: въпрос 5 (Дискинетична болка), въпрос 6 (Болезнени мускулни схващания в конкретна област по време на “off” периодите), въпрос 9 (Болка, свързана с трудности при обръщане в леглото през нощта) и въпрос 14 (Стрелкаща болка/изтръпване по протежение на крайниците). За болката, свързана с конкретен вътрешен орган (въпрос 2), както и за генерализираната, неспецифична болка в коремната област (въпрос 3) е установена положителна корелация.

Таблица 15. Величина на Spearman корелации между RIII прага на доминантната страна и въпросите в KPPQ-BG за пациентите с ПБ (n=35)

KPPQ-BG въпроси	RIII доминантна страна
1. Болка около ставите (мускулно-скелетна)	0.02
2. Болка, свързана с конкретен вътрешен орган	0.28
3. Генерализирана, неспецифична болка в коремната област	0.30
4. Неспецифична болка дълбоко в тялото	-0.37 (p<0.05)
5. Дискинетична болка	-0.27
6. Болезнени мускулни схващания в конкретна област по време на “off” периодите	-0.20
7. Генерализирана болка по време на “off” периодите	-0.07
8. PLM или RLS-асоциирана болка	-0.09
9. Болка, свързана с трудности при обръщане в леглото през нощта	-0.16
10. Болка при дъвчене	-0.07
11. Болка, свързана със скърцане на зъбите през нощта	-0.09
12. Усещане за парене в устата	-0.08
13. Пареща болка в крайниците	-0.08
14. Стрелкаща болка/изтръпване по протежение на крайниците	-0.12

Проведеният корелационен анализ показва статистически значима умерена отрицателна корелация между прага на RIII за доминантната страна и домейн 3 “Болка, свързана с флукуация”. Домейн 4 „Нощна болка” показва слаба отрицателна корелация. Общият резултат на KPPS-BG корелира също слабо с прага на RIII. Незначителна позитивна корелация се открива за домейн 6 “Промяна в цвета, оток/подуване” (таблица 16).

Таблица 16. Величина на Spearman корелациите между RIII прага на доминантната страна и бала на домейните и общ скор на KPPS-BG за пациентите с ПБ (n=35)

KPPS-BG домейн и общ скор	RIII доминантна страна
Домейн 1 Мускулно-скелетна болка	-0.017
Домейн 2 Хронична болка	-0.02
Домейн 3 Болка, свързана с флукуация	-0.31 (p<0.05)
Домейн 4 Нощна болка	-0.21
Домейн 5 Оро-фациална болка	-0.09
Домейн 6 Промяна в цвета, оток/подуване	0.12
Домейн 7 Радикулерна болка	0.07
Общ резултат	-0.21

IV.4. Локализация на мускулно-скелетните болки сред пациентите от българската популация

На фигура 12 е представено разпределението в проценти на мускулно-скелетната болка при пациентите с ПБ, спрямо локализацията. Най-висок е дялът на болката в долните крайници (36.04%), а най-нисък - на болката във врата (8.64%).

При 10.9 % от изследваните пациенти е установен синдром на замръзналото рамо преди поставяне на диагнозата ПБ.



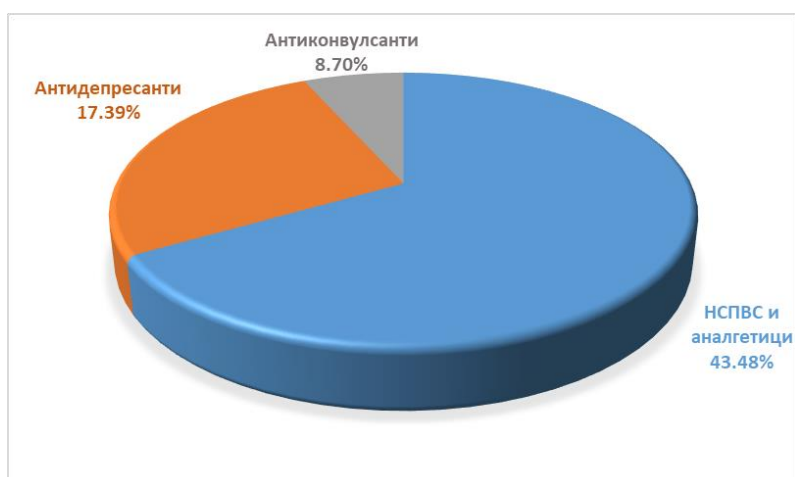
Фигура 12. Локализация на мускулно-скелетните болки (в %) в групата български пациенти (n=129)

IV.5. Влияние на болката, оценена с KPPS-BG върху качеството на живот

Пациентите (91.5%) със слабо изразена болкова симптоматика (KPPS-BG общ скор от 1 до 45) са с по-ниски средни оценки на българската версия на PDQ-39 (44.8 ± 21.8) в сравнение с пациентите (8.5%), докладвали по-изразена болкова симптоматика (KPPS-BG общ скор от 46 до 90) - PDQ-39 (63.6 ± 21.3).

IV.6. Лечение на болката при пациентите с ПБ в българската извадка

На фигура 13 са представени честотните разпределения на групите медикаменти, прилагани за повлияване на болката при пациентите с ПБ от българската група. Вижда се, че най-често приложение намират НСПВС и аналгетици, сред които преобладават diclofenac, ibuprofen и metamizol. Най-слабо представена е групата на антиконвулсантите. От тях най-често приложение за лечение на невропатна болка намира gabapentin. Най-често прилаган от антидепресантите е mirtazapine.



Фигура 13. Разпределение на медикаментите по групи, използвани за лечение на болката при пациентите с ПБ от българската популация

IV.7. Оценка на QST и QSART при пациенти с ПБ

Тези изследвания са направени в клиниката по неврология и неврофизиология към Albert-Ludwigs университета във Фрайбург, Германия и включват популацията немски пациенти.

Данните, получени от QST (фигура 14) и QSART (фигура 15) са анализирани при всички 18 изследвани в „off“ период пациенти. Фигура 15 “А” демонстрира QSART-графиката, а “Б” – цифровите стойности (обем и латенция) на съответната крива. На фиг. 14 са представени резултати от прилагане на QST, а на фиг. 15 – QSART.

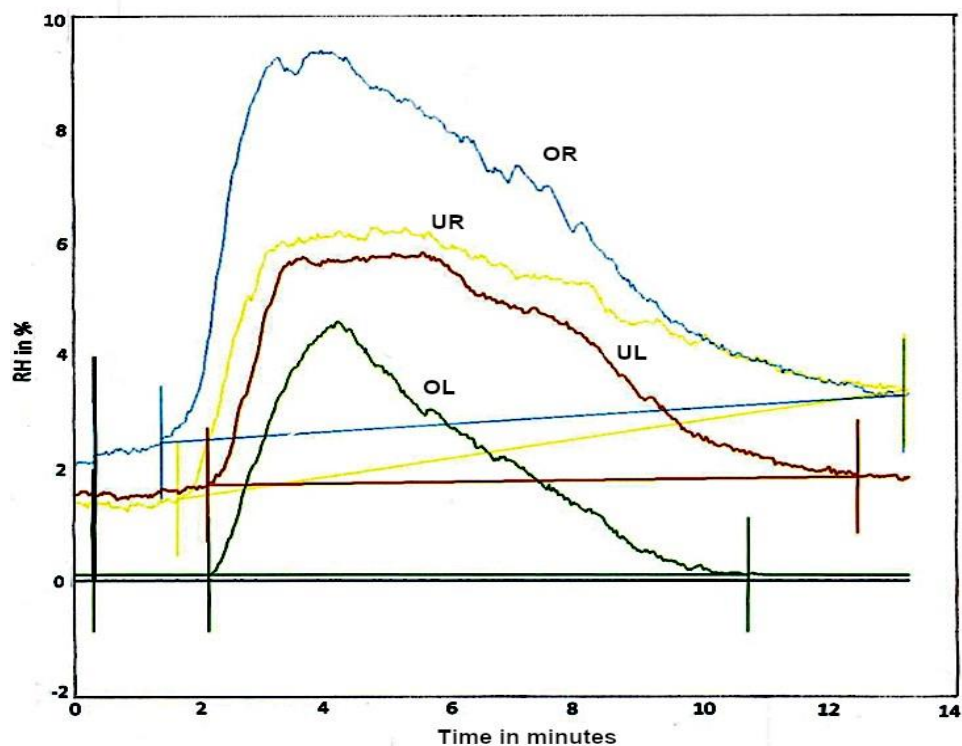
Zusammenfassung:

Mode/ Type	Testort	Start (°C)	Stimuli	Heat (°C)				Cool (°C)			
				Slope	Avg	SD	Norm SDDiff	Slope	Avg	SD	Norm SDDiff
MoL/ PercThr	Gesicht/Wange - Left	32.3	4	1.0	33.2/0.9	0.3	1.0	/			
MoL/ PercThr	Gesicht/Wange - Left	32.3	4	1.0	/		1.0	31.7/0.6	0.1		
MoL/ PainThr	Gesicht/Wange - Left	32.3	3	1.0	41.9/9.6	1.7	1.0	/			
MoL/ PainThr	Gesicht/Wange - Left	32.1	3	1.0	/		1.0	14.1/18.0	2.4		
MoL/ PercThr	Handrücken - Left	32.4	4	1.0	35.3/2.9	0.3	1.0	/			
MoL/ PercThr	Handrücken - Left	32.4	4	1.0	/		1.0	31.4/1.0	0.1		
MoL/ PainThr	Handrücken - Left	32.4	3	1.0	40.3/7.9	1.1	1.0	/			
MoL/ PainThr	Handrücken - Left	32.4	3	1.0	/		1.0	14.3/18.1	1.6		
MoL/ PercThr	Fußrücken - Left	32.4	4	1.0	35.9/3.5	0.7	1.0	/			
MoL/ PercThr	Fußrücken - Left	32.4	4	1.0	/		1.0	31.1/1.3	0.3		
MoL/ PainThr	Fußrücken - Left	32.4	3	1.0	44.2/11.8	1.6	1.0	/			
MoL/ PainThr	Fußrücken - Left	32.3	3	1.0	/		1.0	6.4/25.9	1.0		

Beurteilung:

Фигура 14. QST резултат при пациент с ПБ

(A)



(Б)

Количествен судомоторен аксон рефлекс тест на горни и долни крайници				
	Дясна подбедрица	Лява подбедрица	Дясна предмишница	Лява предмишница
Индуциран обем на потта ($\mu\text{l}/\text{cm}^2$)	1.37	1.26	0.82	0.62
Латенция (сек)	71	92	149	139

Фигура 15. QSART резултат при пациент с ПБ (А и Б). OR - горен десен крайник, OL - горен ляв крайник, UR – долен десен крайник, UL – долен ляв крайник. Абсцисна ос – време в минути, ординатна ос – относителна влажност в %.

Патологичните стойности за QST и QSART на горни и долни крайници, според референтните стойности за лабораторията, в която са проведени изследванията, са показани на фигура 16. Представени са различните стадии по модифицираната H&Y скала, както и двете подгрупи на MDS-UPDRS III. Прави впечатление, че преобладават QST-патологичните

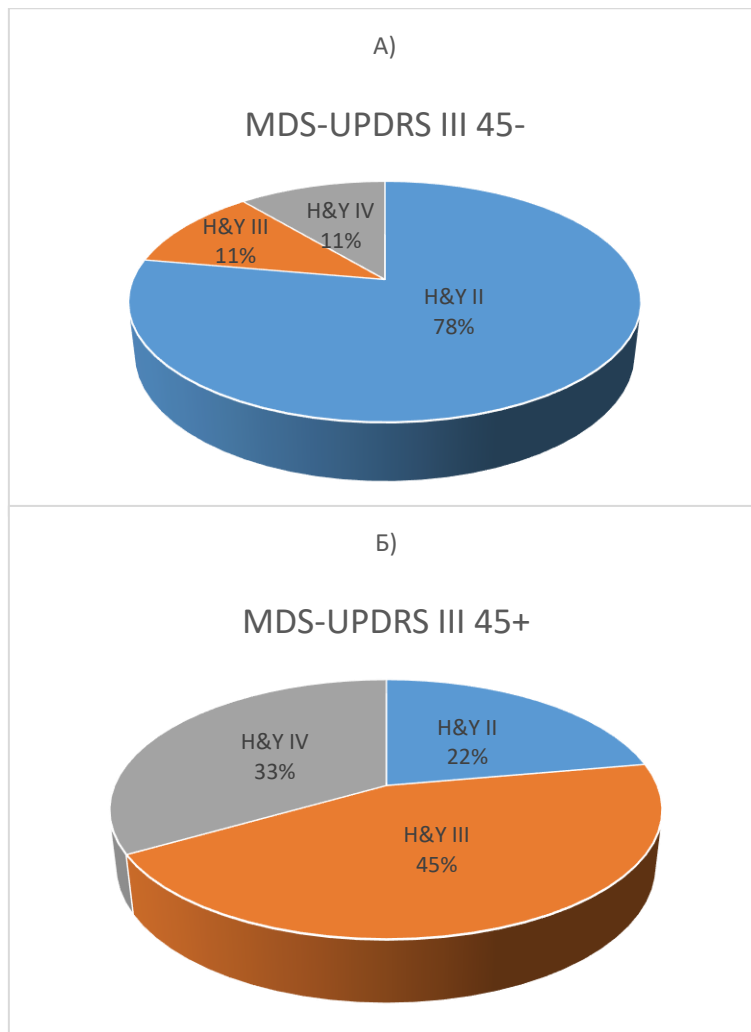
Не се установява значима връзка между патологичните стойности на QST или QSART и субективните оплаквания от болка или изпотяване, изследвани чрез въпросника NMSQ. От всички 6 пациента, които дават отрицателен отговор на въпрос 28 (нарушения в изпотяването) от NMSQ, само един е с патологичен QSART-тест. Положителни отговори дават трима пациенти, един с патологични и двама с нормални стойности на QSART. Шест пациента с нормални и двама с патологични QST стойности дават положителен отговор на въпрос 10 (болка) от NMSQ. Отрицателен отговор дават 8 пациента с нормални и само двама с патологични стойности на QST.

IV.7.1. Подгрупи според MDS-UPDRS III “off”

Пациентите бяха разделени на две подгрупи според резултата от MDS-UPDRS III. Средната стойност на MDS-UPDRS III за всички пациенти е 44.38 ± 13.36 . Пациентите с резултат под 45 бяха групирани в подгрупа MDS-UPDRS III 45-, а тези с по-висока стойност - в подгрупа MDS-UPDRS III 45+.

LEDD в подгрупата 45- беше 293.33 mg (SD: 217.6 mg , медиана: 400 mg , диапазон: $0-640 \text{ mg}$). В подгрупа MDS-UPDRS III 45+, средната LEDD беше 875.86 mg/ден (SD: 393.9 mg , медиана: 782.5 mg , диапазон: $300-1702 \text{ mg}$). Беше установена значима разлика между групите (Mann-Whitney-U тест, $p=0.03$). Към датата на провеждане на изследването двама от пациентите все още не бяха стартирали допаминергичен медикамент.

На фигура 17 (А и Б) е представено разпределението на пациентите по H&Y стадии в двете подгрупи.



Фигура 17. Разпределение на пациентите по H&Y стадий в подгрупа MDS-UPDRS III 45- (А) и MDS-UPDRS III 45+ (Б)

IV.7.1.1. Сравнение на подгрупите

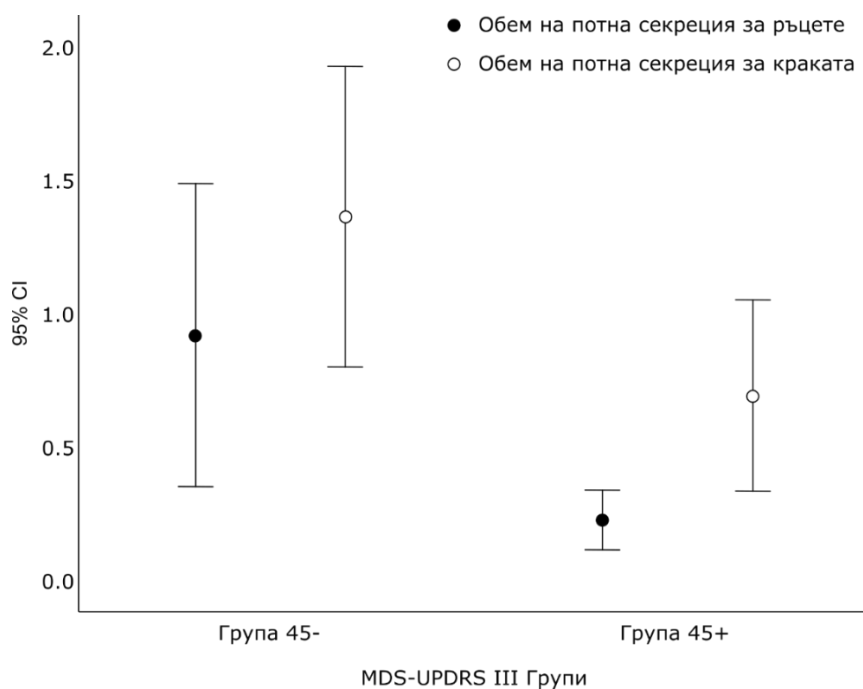
В таблица 17 е представен сравнителен анализ между подгрупите и основни клинични характеристики (възраст, давност на заболяването, MMSE, BDI и PDQ-39).

Двете подгрупи не показват значима разлика по отношение на показателите възраст, давност на заболяването, PDQ-39, MMSE и BDI (таблица 17). Не се установяват значителни разлики между подгрупите и за стойностите на QST. Противоположно на това, значителна разлика между MDS-UPDRS III 45- и MDS-UPDRS III 45+ беше установена за QSART-

стойностите, както за ръката, така и за крака (Mann-Whitney-U, за ръката $U=16.00$, $p=0.03$, за крака $U=17.00$, $p=0.04$) (фигура 18).

Таблица 17. Сравнение между подгрупите (Mann-Whitney) по показателите възраст, давност на заболяването, MMSE, BDI и PDQ-39

Клинични показатели	Mann-Whitney test	P
Възраст	-1.324	0.203
	34.500	0.412
Давност на заболяването	-0.944	0.359
	26.000	0.130
MMSE	-0.515	0.613
	42.000	0.830
BDI	0.549	0.590
	50.500	0.682
PDQ-39	-0.538	0.598
	38.000	0.595



Фигура 18. Диаграма, показваща значителни разлики между групите MDS-UPDRS III 45- и 45+ в показателите QSART (обем)

IV.7.1.2. Подгрупа MDS-UPDRS III 45-

В рамките на тази подгрупа не са установени статистически значими корелации между стойностите на QSART и QST както за ръката, така и за крака (Spearman's r_s).

Значителни положителни корелации бяха установени между възрастта и праговете на болка за ръката както за НРТ ($r_s=0.681$, $p=0.0044$), така и за СРТ ($r_s=0.664$, $p=0.049$). Беше установено, че пациентите с по-високи температурни прагове за топлинна болка имат по-ниски температурни прагове за студова болка (таблица 18). За ходилото също беше открита значима положителна корелация между възрастта и НРТ ($r_s=0.820$, $p=0.007$).

С изключение на един пациент с незначително повишен НРТ за ръката (51.2°C) и друг за крака (50.6°C), всички останали стойности за НРТ и СРТ в тази подгрупа са в референтните граници.

Таблица 18. Корелационна зависимост на СРТ за ръката и НРТ за ръката от възрастта

Spearman Correlation ▼

Възраст		
WDT-ръка	Spearman`s rs	0.718*
	p-value	0.029
CDT-ръка	Spearman`s rs	-0.887**
	p-value	0.001
НРТ-ръка	Spearman`s rs	0.681*
	p-value	0.044
СРТ-ръка	Spearman`s rs	-0.664
	p-value	0.049
WDT-ходило	Spearman`s rs	0.736*
	p-value	0.024
CDT- ходило	Spearman`s rs	-0.920***
	p-value	< .001
НРТ- ходило	Spearman`s rs	0.820**
	p-value	0.007
СРТ- ходило	Spearman`s rs	-0.675*
	p-value	0.046

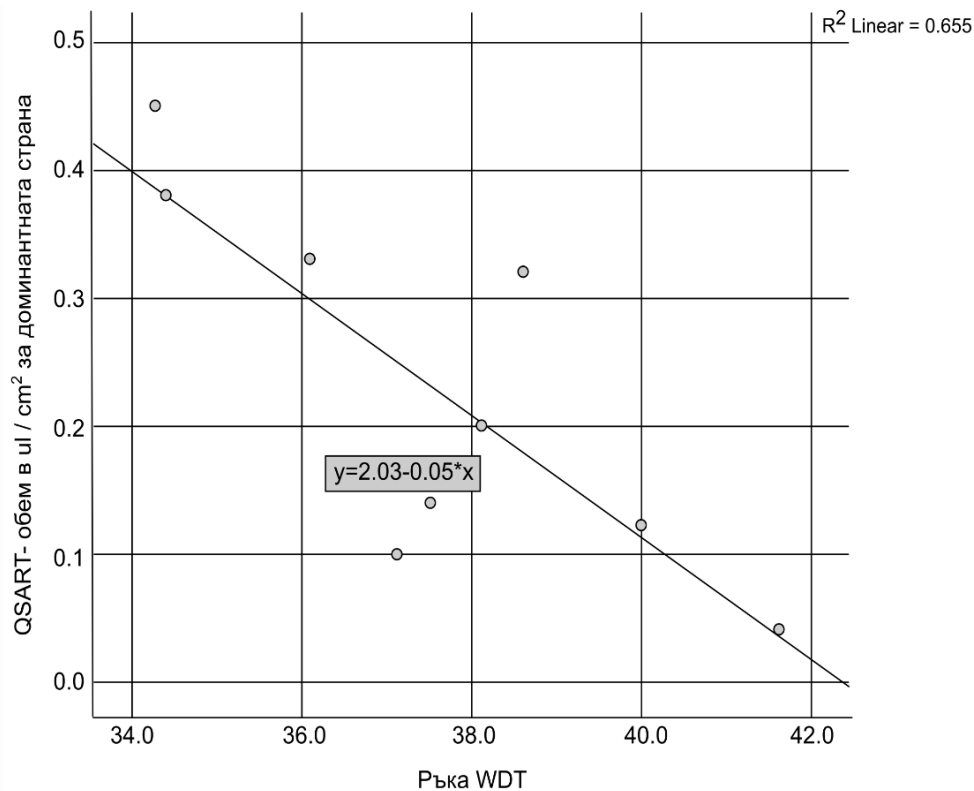
*p<0.05, ** p<0.01, ***p<0.001

IV.7.1.3. Подгрупа MDS-UPDRS III 45+

При сравняване на резултатите от QSART с QST в подгрупа MDS-UPDRS III 45+, не бяха открити корелации между QSART-амплитудите и праговете на болка (НРТ и СРТ) или CDT (Spearman`s rs).

За стойностите на ръката беше установена силна корелация между QSART и WDT (rs=-.767, p=0.016), като по-високите прагове на WDT корелират с по-ниските амплитуди (негативна корелация) (Фигура 19).

При всички пациенти, с изключение на един, при който се установи хипералгезия за ходилото (42.1°C), НРТ беше в референтните граници. По-нисък СРТ се установи при 6 от пациентите.



Фигура 19. Корелация между QSART-ръка и WDT-ръка.

В тази подгрупа, за разлика от подгрупата MDS-UPDRS III 45-, не се наблюдава значима корелация с възрастта.

Сравненията по пол в двете подгрупи не бяха възможни поради малкия брой пациенти.

Както в цялата група, така и в подгрупите значими разлики в стойностите на QSART за ръката и крака между по-силно и по-слабо засегнатата от болестта страна не са намерени (тест на Wilcoxon).

IV.7.2. NMSQ

Груповите сравнения (две групи пациенти: отговорили с “да” и с “не”) по отношение на NMSQ въпрос 10 (скринингов въпрос за болка) и въпрос 28 (скринингов въпрос, относно промени в изпотяването) показаха, че двете групи не се различават значимо по възраст, MMSE, BDI, PDQ39, давност на заболяването (в години), MDS-UPDRS III “off” или H&Y стадий.

Субективно отчетената болка (въпрос 10) корелира с СРТ ($p=0.018$) и СДТ ($p=0.005$).

Не са открити значителни групови различия по отношение на въпрос 28 и резултатите от QSART (Mann-Whitney U test, $p>0.05$).

IV.7.3. Влияние на леводопа върху НРТ и СРТ

При пациентите ($n=7$), при които QST показва понижен СРТ (хипералгезия към студов болков стимул) за ръката и понижен НРТ (хипералгезия към топлинен болков стимул) за ходилото, е проведено повторно изследване в “on” фаза, за да се оцени ефекта на медикамента.

Анализът показва тенденция към повишаване (нормализиране) на болковия праг в “on” (СРТ “on” 24.3 ± 2.8) спрямо “off” (СРТ “off” 26.7 ± 3.04), но въпреки това стойностите не достигат референтните граници.

За НРТ, след приложението на леводопа са получени стойности в референтните граници - “off” (42.1°C) спрямо “on” (44.2°C).

V. Обсъждане

V.1. Демографски данни

Средната възраст на пациентите за българската (65.4 години) и немската (66.8 години) извадка са в съответствие с данните от редица проучвания, в чиито дизайн е заложено изследване на болката (187, 200, 321, 385).

Средната възраст на начало на заболяването (в години) при българските пациенти (n=129) е 58.7 (SD±10.2). Сходни са и резултатите за немската извадка (n=18) - (в години) 56.1 (SD±12.4). Подобни средни стойности са публикувани и от други автори (184).

И в двете извадки преобладава незначително мъжкия пол, като за българската група пациенти този превес е по-слаб. Известно е, че заболяването засяга 1.5 пъти по-често мъжете (147). Но същевременно, аналогично на автори като Zella и Skogar в настоящото изследване се констатира, че пациентите от женски пол малко по-често съобщават за болка (437, 527).

Средната продължителност на заболяването при българските пациенти е 6.6±5.7 години, докато при немските е по-висока (10.8±8.5). И двете стойности са в рамките на докладваната в литературата средна продължителност на болестта сред изследваните паркинсонци с болка (42, 321, 443).

По отношение на фактора „семеино положение“, българският контингент не се различава от други проучвания за валидност и надеждност на скалата, в които с най-висок процент са представени пациентите, които са женени/омъжени (217, 321, 443). Определянето на семейния статус е важно, тъй като, както е известно от проучването на Rana и съавтори, сред женените пациенти с ПБ честотата на депресия и болка е по-ниска в сравнение с необвързаните пациенти или тези, които живеят сами (382).

Диапазонът на LEDD е сходен за двете популации (mean: 621.9 mg и 584.6 mg). В международното, многоцентрово, отворено проучване за валидиране на оригиналната скала участват пациенти със средна LEDD малко по-ниска (539.49 mg) от българските (97). В литературните източници се срещат дори по-ниски, както и по-високи средни дози на LEDD, което се обяснява съответно с по-ниската или по-висока средна продължителност на заболяването (177, 321).

Българската и немска група пациенти не се различават съществено и по форма на заболяването, определена според доминиращата двигателна симптоматика. И в двете групи по-голям е дялът на пациентите с акинетично-ригидна форма, а най-нисък този на пациентите със смесена форма. Аналогични резултати са публикувани за мексиканската популация (396).

Известно е, че пациентите с акинетично-ригидна форма по-често имат оплаквания от болка и депресия (153).

От получените резултати става ясно, че и в двете пациентски популации най-голям е броят на болните във втори стадий, определен по модифицираната скала на Hoehn и Yahr. Данните от настоящото изследване се припокриват с тези от предходни проучвания (97, 217). В българската извадка отсъстват пациенти в пети стадий на заболяването, което се дължи на особеностите на изключващите критерии. В някои проучвания броят на тези пациенти е също недостатъчно представен, както е например в пациентската група взела участие при валидирането на оригиналната английска версия. В нея Chaudhuri и съавтори включват само 1 пациент в пети стадий. Сред немските пациенти отсъстват и такива в стадий 1, което вероятно се дължи на факта, че са рекрутирани предимно стационарни в университетска клиника пациенти, където постъпват с вече поставена диагноза. Друг фактор е и големината на извадката.

Изискването пациентите да разбират съдържанието и смисъла на въпросите от KPPQ-BG и да могат самостоятелно да отговорят, наложи оценка на глобалната когнитивна функция. Подобно на други автори, ние приехме като изключващ критерий стойност на MMSE<24, което е индикатор за деменция (42, 376).

Предвид установената силна правопрпорционална връзка между депресията и болката при болни от ПБ (153), подобно на други проучвания от настоящия труд са изключени пациентите с изразена депресивна симптоматика (BDI>16) (318).

V.2. Превод и крос-културална адаптация на скалата за болка (KPPS-BG)

Стандартизираното измерване на болката при ПБ би помогнало за изготвяне на консенсус за диагностиката и лечението ѝ. С тази цел, екипът на настоящото изследване се спря на KPPS. Подобно на много други инструменти, KPPS е разработена в оригинал на английски език и съобразена със спецификата на Англосаксонската култура. Нейното приложение на друг език налага превод и валидиране.

Процесът на крос-културална адаптация на скалата за болка е проведен сред група от 129 пациента. Това са пациентите, отговорили с поне един положителен отговор при изследване с въпросника KPPQ-BG. Става ясно, че почти 80% от българските пациенти съобщават за един или повече видове болка.

В наскоро публикувано проучване тип cross-sectional, авторите съобщават за честота на болката от 88.6% сред група от 341 изследвани пациента (396). От тях 18.2% съобщават за 1

вид болка, 24.2% се оплакват от два и 57.6% - от три или повече вида болка (396). Резултатите, получени в настоящото изследване са съпоставими с тези, тъй като в изследваната извадка преобладават пациентите с три или повече видове болка (62.02%).

Проведеното през 2018-а година голямо клинично проучване в Обединеното кралство, изследващо потенциалните фактори допринесли за развитие на болка при пациенти с ранна/умерена ПБ намира, че 85% от участниците изпитват болка. Изследването е проведено сред 1957 паркинсоника (436).

Малко по-ниска честота е открита в бразилска кохорта от 54 пациента, страдащи от ПБ (70.3%). В проучването вземат участие само амбулаторни пациенти (135).

По-ниска болкова честота се съобщава в индийска кохорта пациенти (52.1%), въпреки че средната продължителност на заболяването и Н&У стадия са подобни на българската извадка. Behari и съавтори намират и по-нисък среден общ резултат на скалата (16.02 ± 10.57) (42), което вероятно отразява разлики в пациентските популации.

По-ниска честота на ПБ-свързаната болка от средната, докладвана в литературата констатира Гао и съавтори. Екипът изследва 200 пациента с ПБ посредством китайската версия на KPPS и намира, че 44.5% от изследваните лица се оплакват от болка. Тази съществена разлика е свързана с липсата на обективни методи за измерване на болката, различия в пациентските групи и в методите за събиране на данни (177).

Докато цитираните до тук проучвания са получили резултатите си, базирайки се на KPPS, едно немско проучване, в което авторите прилагат мултидименсионален въпросник, който не е специално разработен да регистрира ПБ-болка, разкрива до 95% честота на болка при пациентите с ПБ. Въпросникът е базиран на биопсихосоциалния модел на болката (74).

Резултатите от настоящото изследване показват, че най-често срещаният вид болка сред пациентите с ПБ е мускулно-скелетната (83.7%). Това е в съответствие с данните от някои предишни проучвания (42, 135, 292), но честотата е по-висока от тази, докладвана в други (396). От направената литературна справка се отчита факта, че независимо от използването на специфични или неспецифични за ПБ инструменти за оценка на болката, това е най-често докладваният тип болка (честотен диапазон: 40–90%) (67, 503).

Съществени разлики между българската и други пациентски популации се откриват по отношение на въпрос 4 от KPPQ-BG и домейн 4 – “Нощна болка” от KPPS-BG.

Болка, дълбоко в тялото (въпрос 4) представлява централна болка. Дванадесет процента от българските пациенти съобщават за този тип болка. Тази стойност съответства на резултатите, публикувани в обзорна статия през 2012-а година от Wasner и Deuschl. В нея

авторите посочват, че от централна болка страдат до около 10% от пациентите с ПБ (503). Същевременно обаче, този процент е значително по-нисък от резултатите извлечени чрез прилагане на KPPS (42, 292) от други авторски колективи. Това вероятно се дължи на различия в пациентските популации и социокултурни особености.

От нощна болка страдат 55.0% от изследваните пациенти. Този домейн показва голяма вариабилност в различните проучвания. Така например, Rodríguez-Violante и съавтори описват 48.1%, а други изследователи като Martínez-Martin и съавтор - малко по-висока честота от данните, получени за българската популация (292, 396).

Третият по честота тип болка в настоящото проучване е болката, свързана с флукуация (50.1%), последвана от радикулерна болка (43.4%) и хронична болка (31.0%). За промяна в цвета, оток/подуване съобщават 27.1%, а за орофациална болка - съответно 14.3% от пациентите. Подобно на нашите резултати, тези две категории болка са най-рядко срещани и според редица други автори (42, 292, 396).

С изключение на един, средните резултати на всички домейни от KPPS-BG са подобни на описаните в оригиналната английска версия при първоначалното валидиране на скалата (97). Средният резултат на домейн 2 (Хронична болка) в оригиналната скала е значително по-висок (3.37 ± 5.53), в сравнение с резултата на българската извадка (1.57 ± 3.13).

Средният общ резултат на KPPS-BG е 21.1 ± 17.3 (медиана 17), което е в рамките на отчетените от други автори (97, 396) средни стойности. В наскоро публикувана статия, представяща резултатите от валидирането на скалата за индийската популация, Behari и съавтори намират малко по-нисък среден общ резултат, а именно 16.02 ± 10.57 (42).

Въпрос 12 от KPPQ-BG – “Усещане за парене в устата” демонстрира стойност на корелацията въпрос-общ скор под 0.20, което дава основание да се определи като слабо информативен и ненадежден за българската пациентска популация. Както е представено и в глава “Резултати”, той е изключен от статистическия анализ.

Установена е статистическа корелация между стадиите на болестта по модифицираната Н&У скала и общия скор KPPS-BG. Както е посочено в таблица 9, наблюдаваната положителна корелация отразява доминирането на мускулно-скелетната, свързаната с флукуация, нощната и орофациална болка в общия резултат. Такава корелация е открита и между MDS-UPDRS III и общия скор KPPS-BG, където доминират мускулно-скелетната, свързаната с флукуация и орофациална болка (вж. таблица 10).

Резултатите от настоящото изследване се аналогични на тези докладвани в литературата (42, 97, 396), въпреки че се откриват и противоположни данни. Например, Silverdale и съавтори

(436) не установяват корелация между UPDRS III и повечето домейни в KPPS, което би могло да се дължи на различните клинични характеристики в извадките като по-кратка средна продължителност на заболяването. Авторите посочват, че някои видове болка (мускулно-скелетна, радикулерна и болка, свързана с флукуация) слабо корелират с UPDRS IV, но тази подскала отчита само малък брой пациенти, страдащи от усложненията на терапията.

De Mattos и съавтори (135) изследват само 38 пациента, също с по-кратка средна продължителност на заболяването и по-нисък UPDRS III общ скор и не съобщават за значима корелация между UPDRS III и KPPS общ резултат.

Направеният статистически анализ разкрива значима разлика в общите резултати на KPPS-BG между пациенти с различни форми на заболяването, според доминиращите двигателни симптоми. Подобно на настоящите резултати, най-ниски стойности са отчетени за пациентите с предимно треморна форма сред мексиканското население (396).

Направена е съпоставка между степента на депресивна симптоматика и скалата, при което е установено, че по-високият резултат на BDI корелира с по-висок общ резултат на KPPS-BG. Депресията е признат рисков фактор за развитие на болка при ПБ (97, 153, 396).

В процеса на валидиране на скалата участват както пациенти с доказана вече ПБ, така и новодиагностицирани. Това позволява да се използва KPPS-BG и за оценка на болката като начален симптом на болестта, което е случаят при 5.43% от изследваните пациенти. По наши данни, това е първият доклад за определяне на болката като начален симптом на ПБ с помощта на скалата.

По отношение на разбиране структурата на съдържанието на въпросите, 6.2% от участниците отчитат необходимост от допълнително разяснение на думите „абнормни“ и „неволеви“ във въпрос 5 от KPPQ-BG. В някои случаи допълнителни разяснения са дадени за други елементи от въпросника, което позволява да предложим използване на KPPQ-BG и KPPS-BG от медицински специалист запознат със специфичната таксономия на болката при ПБ.

Резултатите от проведеното валидиране показват, че KPPS-BG има добра надеждност и валидност. Алфа коефициентът на Кронбах (Cronbach's Alpha) за цялата скала е 0.75, което показва добро ниво на вътрешна съгласуваност, подобно на докладваната в оригиналната публикация (0.78) (97), от Rodríguez-Violante и съавтори (0.74) (396) и от Soyuer и съавтори (0.827) (443). Taghizadeh и съавтори намират Cronbach's Alpha 0.88 (458).

Оттук следва да се обобщи, че KPPS-BG представлява полезен инструмент за оценка на честотата и тежестта на болката, свързана с ПБ. Също така, скалата може да бъде от полза при

мониториране на лечението на ПБ-свързаната болка. Проведеното от настоящия екип проучване подкрепя използването на KPPS като междукulturно съпоставим инструмент за оценка на болката сред пациенти с ПБ.

V.3. Корелация между RIII прага и KPPS-BG - домейн и общ скор

Подобно на данните от минали проучвания (183), настоящите резултати показват статистически значим по-нисък праг на болка в кохортата от изследвани 35 пациенти с ПБ в сравнение със контролната група. Тази разлика е значителна дори при сравняване на болковия праг от недоминантната страна на тялото на пациентите с прага на здрави лица (таблица 14). Priebe и съавтори обаче намират нормален праг на НФР сред изследваните 23 паркинсоника. Тези резултати авторите обясняват с интактната десцендираща болкова инхибиция (376).

Силата на корелация между обективния болков праг и различните видове ПБ-специфична болка, заложи в KPPS-BG е определена според стандарта на Cohen. Проведеният анализ не показва връзка между намаления болков праг и домейните 1 - Мускулно-скелетна болка, 2 - Хронична болка, 5 - Орофациална болка и 7 - Радикулерна болка.

Редица проучвания сочат, че мускулно-скелетната болка е най-честата болка (43, 436) съобщавана от пациенти с ПБ. Прилагайки различен от нашия протокол на изследване, Tinazzi и съавтори предполагат, че мускулната болка при пациенти с ПБ е резултат от нарушена обработка на ноцицептивната аферентация (470). Липсата на корелация между намаления ноцицептивен праг и домейн 1 в настоящото изследване показва, че нарушената ноцицепция не е достатъчен фактор за клиничната изява на този тип болка и вероятно комбинацията между хипералгезия с други фактори е от значение.

Като важни рискови фактори са признати моторни (ригидност, скованост и намалена подвижност) (168, 503) и немоторни (депресия, тревожност) (350) признаци на заболяването. Така например, намаляването на ригидността след DBS на nucleus subthalamicus води до намаляване на мускулно-скелетната болка, връзка описана от Oshima и съавтори (348). Някои автори докладват и слаба корелация между мускулната болка и автономните симптоми (436).

В проучване от 2022-а година е установена връзка също между женския пол и LEDD с мускулно-скелетната болка при пациенти с ПБ. Въпреки това, същото проучване не намира ясна връзка между мускулно-скелетната болка и двигателните симптоми. Авторите включват само пациенти с болка, която се подобрява от леводопа или движение (266).

Домейн 2 – “Хронична болка” включва ноцицептивна и невропатна болка (97). Post-hoc анализ на нашите резултати показва статистически значима ($p < 0.05$) негативна корелация

между въпрос 4 – “Болка дълбоко в тялото” и положителна корелация между въпрос 2 – “Болка, свързана с конкретен вътрешен орган” и обективния праг на болка. Двата въпроса изграждат споменатия домейн 2.

Нарушената кортикална обработка на ноцицептивните аферентни импулси е предложена по-рано от някои автори, като патофизиологичен механизъм, отговорен за развитие на хронична болка при ПБ (129). Наскоро е доказано, че абнормна ноцицептивно-моторна интеграция също участва в механизма на хроничната болка при ПБ (455). Въпреки че хроничната висцерална болка също се характеризира с по-нисък праг и съответно хипералгезия, съществуват разлики в патофизиологичните механизми между висцералната и соматичната хронична болка (87). Освен това, при пациенти с ПБ висцералната болка показва слаба връзка с тежестта на констипация и автономните симптоми (436). Въз основа на получените резултати, може да се хипотезира, че пациентите с тенденция към нормален или по-висок праг, по-често страдат от болка, свързана с вътрешен органи. Тъй като двата елемента са взаимно изключващи се, показващи положителна и отрицателна корелация с прага на болка, домейнът не демонстрира корелация.

Открихме също положителна корелация (0.12 корелационен коефициент на Spearman) за въпроса “Генерализирана, неспецифична болка в областта на стомаха”, включена в домейн 6 – “Обезцветяване; оток/подуване”. Вторият елемент, който изгражда този домейн – “Парещата болка в крайниците” отразява невропатна болка и не показва корелация с понижения праг. Крайният резултат е незначителна положителна корелация за домейн 6 – “Обезцветяване; оток/подуване”.

Домейн 5 – “Орофациална болка” включва въпросите: 10 - “Болка при дъвчене”, 11 – „Болка, свързана със скърцане на зъбите през нощта”, 12 - “Усещане за парене в устата”. Нито един от тези видове болка не показва връзка с хипералгезията.

Verhoeff и съавтори публикуват наскоро в European Journal of Pain обзорна статия, в която правят широк преглед на наличната литература, касаеща орофациалната болка и дисфункция при пациенти с ПБ (494). От обзора става ясно, че орофациалната болка е по-разпространена сред пациенти с ПБ, отколкото при здрави лица, както и, че честотата ѝ нараства със засилване на тежестта на заболяването. Авторите откриват връзка между продължителността на заболяването и докладваните от пациентите затруднения при дъвчене, както и наличието на оплакване от парене в устата (494). Аналогична корелация между модифицираната Н&У скала, MDS-UPDRS III и орофациалната болка се установи по отношение и на българските пациенти.

Сред рисковите фактори, водещи до развитие на орофациална болка при ПБ трябва да се спомене патологията на тригеминалния нерв (459), проблеми с преглъщането и говора (347), както и ограничените и забавени движения на челюстта, които са по-често оплакване на болните от ПБ, отколкото на здравите лица (494). Докладвана е също връзка между орофациална болка и LEDD (347).

Счита се, че съществува връзка между дисфункцията на централната допаминергична система и развитието на бруксизъм (276). В наскоро публикувано пилотно проучване е намерена значителна връзка между бруксизма и ПБ, както и между орофациалната болка (предимно заболявания на темпоромандибуларната става) и ПБ (495). Болката при дъвчене е резултат от темпоромандибуларна дисфункция (459) и в сравнение със здрави лица, пациентите с ПБ имат повече затруднения при дъвчене (494).

При пациенти с усещане за парене в устата следва да се изключи дефицит на кобаламин, особено с напредване на заболяването (473).

В допълнение към повишената болкова чувствителност, периферни фактори като постурални промени и костни аномалии, наблюдавани при ПБ, могат да влошат или дори да предизвикат радикуларна болка (175).

Наблюдава се умерена отрицателна корелация на Spearman между понижения спинален ноцицептивен праг и домейн 3: “Болка, свързана с флукуация”. Този домейн съчетава “off”-дистонната и дискинетичната болка.

Дискинезията и двигателните флукуации са основното усложнение на леводопатерапията (213). Тяхната честота и тежест са еднакви независимо от продължителността на лечението с леводопа. По-важни за развитието на дискинезия при ПБ са тежестта на заболяването и дозата леводопа (337). Двигателните усложнения (напр. дискинезия) са признати за един от предикторите за ПБ-болка (505). И обратно – болните от ПБ, които съобщават за болка, по-често страдат от двигателни флукуации (468, 497). Пациентите с дискинезии имат повишена чувствителност към болка (453). Предполага се общ патофизиологичен механизъм между дискинезията и болката при ПБ (270).

В експериментално предизвикан чрез 6-хидроксидопамин модел на ПБ при плъхове, високата честота на леводопа дискинезии, съответства на намаления механичен и термичен ноцицептивен праг (325). Наскоро Sung и съавтори в своето базирано на fMRI проучване, потвърждават повишената чувствителност към болка при паркинсонци с дискинезии. Това наблюдение може да се обясни с възникването на централна сенситизация на ноцицептивните пътища при дискинетичните пациенти (453). Счита се, че допаминергични и

недопаминергични механизми са отговорни за тези промени. Също така се предполага и дисфункция на десцендиращата инхибиторна система, което би могло да доведе до повишена чувствителност към болка, наблюдавана при пациенти с ПБ и дискинезии (453).

Проспективни проучвания сочат по-висок болков интензитет при пациенти с ПБ в “off” периода (101, 326) и скоросен мета-анализ потвърждава свръхчувствителността към болка в “off” фазата при тези пациенти (454).

Въз основа също на резултатите от настоящото проучване може да се предположи, че при пациенти с ПБ и болка, свързана с флукуация, в допълнение към първичната хипералгезия, индуцирана от допаминергични (454) и вероятно недопаминергични (129) механизми, пластични промени, дължащи се на импулсната допаминергична стимулация в моторни (стриатум) и немоторни пътища (157) се наслагват.

Наблюдаваната слаба отрицателна корелация за домейн 4 – “Нощна болка” в изследваната пациентска група, изразява връзката между нощната болка, свързана с трудности при обръщане в леглото и намаления праг на болка. Тази болка най-вероятно отразява нощна акинезия (97). От прегледа на литературата става ясно, че съществува връзка между болката и тежестта на двигателните симптоми и по-голямата продължителност на “off” периодите (497). Нощната акинезия може да доведе до нарушение на съня (366), а прекъсването на съня повишава чувствителността и уязвимостта към болка (259).

Допълнителни фактори, освен двигателните усложнения, могат да предизвикват или да допринесат за развитието на някои видове ПБ-болка. Женският пол (127), генетичните фактори (199), възрастта на начало на болестта, депресията (383) и придружаващите заболявания, свързани с болезнени състояния, са предложени по-рано (526).

Проведеното от нашия екип проучване установи връзка между модифицираната Н&У скала и скорът от MDS-UPDRS III с намаления праг на болка. Тези резултати са в съответствие с предишни данни (526), сочещи, че тежестта на двигателните симптоми корелира както с понижените сетивни прагове, така и със спонтанната болка.

От изложените до тук резултати става ясно, че повишената чувствителност към болка е присъщ фактор на ПБ, но не е достатъчен, за да обясни клиничната проява на всички специфични за болестта видове болка. Тази хипотеза е застъпена и в най-новото проучване на Buhidma и съавтори, чиито резултати предполагат различна етиология за сетивната свръхчувствителност и спонтанната болка, свързана с ПБ (72).

V.4. Локализация на мускулно-скелетните болки сред пациен.тите от българската популация

Сред изследваните пациенти най-често срещаната локализация на мускулно-скелетна болка е в долните крайници, следвана от болката в кръста и горните крайници. След тях се нарежда болката в гърба и във врата (фигура 12).

Ново проучване на китайски колектив докладва сходни резултати при голяма група пациенти (266). Ако обаче се разгледат болката във врата, гърба и кръста общо, то тогава това е най-честият вид болка сред българските пациенти. В скорошно голямо проучване базирано на въпросник с 2814 пациента с ПБ в Германия, болката, произхождаща от спинално-паравертебрални структури е най-честата форма, последвана от ставни и мускулно-скелетни болки (527).

Анамнестично, 2.33% от българските пациенти споделят за окципитално главоболие от типа “coat-hanger”. Първичните главоболия не са обект на настоящия дисертационен труд.

Анализът на събраните данни показва, че 10.9% от изследваните болни с ПБ са имали оплаквания от болки и скованост с ограничена подвижност в рамото (синдром на замръзналото рамо) преди поставяне на диагнозата, без подлежаща друга патология. Преобладават болките в доминантната за заболяването страна на тялото. Тези резултати са аналогични на публикуваните в международната литература (106, 446).

V.5. Влияние на болката върху качеството на живот

Нашето проучване потвърди негативно влияние на болката върху качеството на живот на пациентите с ПБ, което е докладвано от редица други изследователи (97, 380).

V.6. Корелационен анализ между QST и QSART в популацията немски пациенти

Като цяло, патологичните стойности от QST в изследваната пациентска популация са повече от патологичните QSART-стойности. Това не е изненадващо като се има предвид, че QSART предоставя информация само за целостта на периферната автономна нервна система, докато QST - за функционалното състояние на термоноцицептивната система както на периферно, така и на централно ниво (206, 434). Освен това, тези резултати вероятно отразяват различни степени на засягане на соматосензорната и автономна симпатикова нервна система.

Скалата Н&У се използва широко за оценка на тежестта на ПБ чрез стадиране (192). Екипът на настоящото изследване също наблюдава тенденция към увеличаване на патологичните стойности на QSART в по-високи Н&У стадии в цялата пациентска популация, въпреки че

статистическа значимост не е достигната, вероятно поради малкия брой пациенти във всеки стадий.

В допълнение към скалата H&Y, нашият екип потърси корелация и между праговете на QST, QSART стойностите и клиничната проява на двигателните симптоми. MDS-UPDRS III е надежден инструмент за проследяване на лонгитудиналния ход на заболяването, като изразява по по-обективен начин (част III) прогресията (тежестта) на болестта (184, 257).

Стойностите на QST не се различават между двете подгрупи MDS-UPDRS III (45- и 45+). Въпреки това, post-hoc анализ разкрива значителна разлика в НРТ и WDT между подгрупите. Като се имат предвид разликите в праговете за температурния усет между А δ - (46.9 \pm 1.7) и С-влакната (39.8 \pm 1.7) (105), от получените данни става ясно, че всички стойности на WDT са под прага на А δ -влакната. Това предполага прогресивно засягане предимно на С-влакната с напредване на болестта. Обратно на нашите резултати, дисфункция на А δ -влакна, но не и на немиелинизираните С-влакна при пациенти с IRBD е открита от Koch и съавтори и предполага периферно соматосензорно увреждане в този продромален стадий на ПБ (250). Данните обаче не са потвърдени при пациенти с ПБ.

Xiong и съавтори изследват А β -, А δ - и С-влакната със стимулатор със синусоидален постоянен ток (Neurometer[®]) и откриват селективна периферна невропатия на А δ - и С-влакната при пациенти с ПБ, проявена още в ранните стадии на болестта (518). Но друго проучване, използващо мултимодален диагностичен подход също установява интактна функция на периферните А δ -влакна (376), подобно на данните от нашето проучване. Тези различни резултати могат да се обяснят с методологични различия. Освен това, регенеративни/възстановителни процеси в първите години на заболяването могат да противодействат на нервната дисфункция, както отбелязва Nolano (333). Все пак, MDS-UPDRS III резултатът сред нашата извадка е значително по-висок от този, докладван от Nolano и съавтори (продължителност на заболяването >8 години и UPDRS III >25) (333). Освен това, за разлика от Nolano и съавтори, всички измервания в нашето изследване са проведени в “off” фазата. Друга разлика е липсата на лонгитудинални данни, а само cross-sectional в настоящото проучване.

По отношение на болковия праг в цялата група преобладават пациентите с намален СРТ. Само 11% от пациентите (в подгрупа 45-) имат незначително повишен НРТ, какъвто е описан от Nolano и съавтори и интерпретиран като израз на кожна денервация (331, 332). Значително по-нисък СРТ при пациенти с ПБ в “off” периода в сравнение със здрави контроли и значителното му повишаване след прилагане на леводопа е описан и от други автори (65, 333).

Сходни промени и за НРТ са докладвани от Priebe и съавтори (376), както и по-рано от Slaoui и съавтори (439). Според екипът, това доказва повишена чувствителност към болка поради дисфункция на допаминергичната система при ПБ. Понижаването на НРТ и СРТ в подгрупата 45+ може да се тълкува като променена централна обработка на сетивната информация (333). Според Vela и съавтори ролята на БГ в модуляцията и обработката на болката се подкрепя именно от понижаването на праговете на болка за механични и термични модалности (НРТ, СРТ) (491).

Променената ноцицептивна обработка на централно ниво може да бъде предизвикана и от промени в ПНС (113). В подкрепа на тази хипотеза се докладва патологията на малките нервни влакна (периферна деаферентация), спомената по-горе, която е предложена като възможна присъща характеристика на ПБ от редица автори (143, 146). Наскоро публикувани данни разкриват функционално-хистологична корелация между промени в QST и кожната денервация при пациенти с ПБ, но не и за модалностите термична (студова и топлинна) толерантност и болка (261).

V.6.1. Подгрупа MDS-UPDRS III 45-

В тази подгрупа се наблюдава значителна корелация между възрастта и праговете на болка както НРТ, така и СРТ за ръката, и НРТ за крака. Това вероятно отразява физиологично състояние, тъй като референтните стойности, представени в раздел “Методи” също зависят от възрастта и пола (397). Подобна корелация се докладва наскоро и от един немски колектив (174).

Патологични QST стойности (термична хипестезия за WDT, CDT) се установяват при 55.6% от пациентите. По-високи WDTs и CDTs са описани от автори като Maruo и съавтори през 2011-а година (294), Kaiserova и съавтори (234) и др. Двама от пациентите в тази подгрупа са с абнормни НРТ стойности.

Не се откриват абнормни QSART стойности в пациентската подгрупа MDS-UPDRS III 45-. Вегетативните немиелинизирани С-влакна често се засягат при невропатия на малките влакна (272). Оттук следва, че нарушеното соматосензорно възприятие при запазена функция на автономните С-влакна в тази група не е пряко свързано с периферна дисфункция на малките влакна, а по-скоро отразява промяна в централната обработка на соматосензорната информация. Такава нарушена централна обработка на термична и ноцицептивна информация е описана по-рано от Zambito-Marsala и екип (525).

V.6.2. Подгрупа MDS-UPDRS III 45+

В подгрупата 45+ липсва връзка между възрастта и праговете на болка. От една страна, възрастовите разлики между пациентите в тази подгрупа са много по-малки отколкото в групата 45- и от друга, вероятно над физиологичната корелация преобладава дисфункция, дължаща се на прогресия на заболяването.

При 33.3% от пациентите с MDS-UPDRS III 45+ се установяват патологични QSART стойности. Също така, не са наблюдават разлики в QSART стойностите между двете телесни половини на изследваните лица и за двете подгрупи. Автори като Nolano описват нарушена постганглионарна судомоторна функция (оценена чрез динамичен потен тест - dynamic sweat test, DST), свързана с продължителността на заболяването, UPDRS III и H&Y стадия (333), също без значима разлика между двете телесни половини (332).

Една изследователска група съобщава за абнормни резултати от QSART при 37/40% (предмишница/крак) от изследваните пациенти с ПБ и автономни дисфункции (412). По-нови резултати също показват намален (241, 245) судомоторен аксон рефлекс тест при пациенти с ПБ, като степента на автономна дисфункция корелира положително с по-високия стадий на H&Y (245, 342).

Нашите резултати се припокриват с данни от предходни проучвания, които показват (222), че постганглионарната судомоторна симпатикова дисфункция е по-изразена в напредналите стадии на болестта. В ранните етапи преобладават централните и преганглионарните механизми на засягане. Има данни, че холинергичните симптоми са свързани с отлагането на α -синуклеин в инервираните от симпатиковата холинергична нервна система потни жлези (190). Calzetti и съавтори предполагат, че автономните малки влакна в *m. arrector pili* и потните жлези остават незасегнати до по-напреднали стадии (78).

Някои автори намират намален обем на потната секреция повече в долните крайници (245), докато други откриват нарушена судомоторна функция, използвайки SudoScan повече в ръцете (16). Вероятно поради малката пациентска популация, не се наблюдава статистически значима разлика между патологичните QSART стойности в горните и долните крайници в нашата извадка.

Изглежда, че корелацията между засягане на ноцицептивните С-влакна и постганглионарната симпатикова дисфункция става значима с прогресия на заболяването. Това може да е признак за възможно центрифугално разпространение на патологичния процес от ЦНС към периферията, главно по вегетативните и сетивните нерви, както е публикувано по-

рано (297). Ето защо, някои части на автономната нервна система остават със запазена функция до по-напреднали стадии на заболяването (78).

Въпреки че патофизиологичният механизъм на засягане на малките нервни влакна при ПБ и потенциалната връзка с патологичните отлаганията на α -синуклеин все още са обект на обсъждане, се предполага, че патологичният процес е различен от невропатията на големите нервни влакна. Тежестта на последната е свързана с кумулативната доза леводопа и промени в нивата на хомоцистеин (117). Подобна връзка не е доказана за невропатията на малките влакна (332).

V.6.3. NMSQ

Една част от пациентите съобщават за болка и нарушения в изпотяването (въпрос 10 и въпрос 28 от NMSQ), въпреки нормалните QST и QSART стойности. Болката при ПБ е многофакторна (23), а нормалният QSART при тези пациенти вероятно е израз на централна и/или преганглионарна дисфункция.

По отношение на фактора качество на живот, нашият екип отчете значителна корелация между PDQ-39 и MMSE, като и BDI, но липса на корелация между PDQ-39 и MDS-UPDRS III "off". С това се потвърждават резултатите от други проучвания, че НМС имат потенциално по-голямо въздействие върху качеството на живот, отколкото двигателните симптоми (34).

В проведеното проучване тип cross-sectional екипът сравни функционалния интегритет на автономните симпатикови и сетивни малки нервни влакна при пациенти с ПБ и анализира наблюдаваните промени в контекста на лонгитудиналния ход на заболяването и двигателната дисфункция. Резултатите показват значителна корелация между степента на двигателно увреждане и дисфункцията на С-влакната (автономни и сетивни). Нарушената функция на Ад-влакната не следва ясно двигателната прогресия (и не корелира с постганглионарната симпатикова дисфункция). Наблюдаваното сензорно-автономно засягане на малките влакна (немиелинизирани) е с прогресиращ ход. Настоящото проучване демонстрира, че вероятно както централни, така и периферни механизми са отговорни за термично-ноцицептивната и судомоторна дисфункция при болни с ПБ, като ролята на всеки от тях варира с прогресията на заболяването.

V.7. Терапевтични стратегии при ПБ-свързана болка

Поради липсата на консенсус за диагностика и лечение на болката при ПБ, тя все още не получава достатъчно внимание в рутинната клинична практика. В настоящото проучване, това ясно се вижда от получените резултати, а именно, че 79.63% от българските участници съобщават за един или повече видове болка, но по анамнестични данни само 10.85% от тях са приемали някакъв вид болкоуспокояващи или медикамент за облекчаване на болката. В международните литературни данни този процент достига до 50% (73).

Подобно на публикациите от други автори (73), НСПВС *ibuprofen* и *diclofenac* са най-често докладваните медикаменти за лечение на ПБ-болка от българските пациенти.

Ефикасността на допаминергичната терапия в лечението на хроничните болки при ПБ се доказва от по-изразената болкова симптоматика по време на “off” периодите, за която съобщават много от пациентите (53, 185, 403, 503). Въпреки малката пациентска извадка, получените резултати в настоящото проучване показват тенденция към повишаване на СРТ, измерен с QST след приложение на леводопа, но без достигане на статистическа значимост. По литературни данни ролята на допаминергичното лечение в модулирането на ноцицептивните прагове е противоречива. Откриват се данни, които отчитат повишаване на праговете (65, 290, 420) или липса на промяна след прилагане на леводопа или *aromorphine* (140, 467, 491). Донякъде тези различия вероятно произтичат от хетерогенността на пациентските извадки, поради включването на пациенти с различни специфични, доминантни НМС-фенотипове. Sauerbier и съавтори дефинират през 2016-а година Park Pain тип пациенти, който е важен немоторен подтип (414). Освен това, както Zheng и съавтори смятат, при някои пациенти с ПБ болката се повлиява от леводопа, а при други не и този различен отговор се дължи на разлика в механизмите на възникване на двата вида болка (531). От друга страна, QST не предоставя директна информация дали патологичните стойности са в резултат на централни или периферни механизми. Във втория случай леводопа не би оказала влияние. Метаанализ на Thompson и съавтори (2017) установява, че намаленият болков праг при пациенти с ПБ в “off” не се нормализира напълно след проложение на допаминергичен медикамент (465). Тези данни, както и получените от настоящото изследване резултати предполагат участието и на недопаминергични невротрансмитери в променената ноцицепция при ПБ (23, 129).

Въпреки това, оптимизиране на антипаркинсоновата терапия е стратегия, с която може да се постигне облекчаване на болката, дължаща се на недостатъчен допаминергичен ефект като акинезия и/или ригидност (326, 378), също и на болката, дължаща се на допаминергично свръхснабдяване като дискинезия и/или дистония (125, 526), или на централната болка, която е допамин-чувствителна (452, 503). Докладвано е, че тази стратегия е ефективна при около

30% от пациентите с ПБ (74). Стандартният леводопа тест може да бъде полезен, за да се прецени дали болката е допамин-чувствителна или не, но от съществено значение остава дългосрочната оценка, за която са необходими няколко седмици (73).

Нощната акинезия, която често води до болка и нарушение на съня, също изисква правилен подход. Ефективни са нощният прием на леводопа, приложението на допаминови агонисти с удължено действие или удължаване на ефекта на леводопа с СОМТ-инхибитор (231).

Когато болезнената дистония възниква през "off" фазите, лечението следва да е насочено върху стратегии за увеличаване на времето в "on". Оптимизирането на терапията цели постигане на стабилни допаминергични плазмени нива. Това може да се постигне чрез повишаване честота на леводопа приемите или използване на леводопа с удължено освобождаване, добавяне на МАО-В инхибитор, допаминов агонист или entacapone. Бързодействащият инжекционен допаминов агонист apomorphine също може да се използва, както и ЛКИГ и DBS, които подобряват "off" дистонията (429).

Когато болезнената дистония е "on" феномен се прави опит за намаляване на леводопа, въпреки че това често влошава паркинсоновата симптоматика. Поради антидискинетичния си ефект, amantadine може да бъде включен към терапията при тези пациенти. Все още няма одобрени перорални медикаменти срещу дистония, но се съобщава, че baclofen, бензодиазепини и антихолинергични препарати успешно повлияват някои случаи както на "on", така и на "off" дистония. Когато медикаментозната терапия няма успех, инжектирането на ВТХ под електромиографски или ултразвуков контрол при болезнена, фокална дистония на крайниците е много добър вариант (429).

При оптимизиране на допаминергичното лечение е важно да се има предвид, че съпътстващи психиатрични симптоми могат да затруднят лечението на болката (168).

Препоръките за лечение на ноцицептивна (мускулно-скелетна и висцерална) болка се основават на насоките на СЗО за лечение на болка, които първоначално са разработени за болка при туморни заболявания (73). Когато антипаркинсоновата терапия е оптимизирана, първи избор на лечение са болкоуспокояващи като НСПВС ibuprofen и diclofenac, metamizol или СОХ-2 инхибитори. Комбинацията oxycodone/naloxone също би могла да бъде приложена. Полезен ефект може да се очаква и от физиотерапия, йога, инжектиране на ВТХ в тригерни точки с или без предварителна експериментална инфилтрация с локален анестетик (365).

Blanchet и съавтори, базирайки се на патофизиологията предполагат, че acetaminophen (paracetamol) или НСПВС и антипаркинсонови медикаменти (леводопа и допаминови агонисти) биха имали ефект при ноцицептивна болка (53).

В публикуваните през 2019-а година обновени препоръки за лечение на НМС при ПБ, International Parkinson and Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Committee (427) посочва, че само две проучвания предоставят клас I доказателства за лечение на болката при ПБ (385, 479). Това са oxycodone/naloxone и rotigotine трансдермален пластир. В България oxycodone hydrochloride/naloxone hydrochloride се предлагат с търговско име Targin® (продукт на фармацевтичната компания Mundipharma Gesellschaft m.b.H). Rotigotine е познат в България под името Neupro® (на фирма Schwarz Pharma Ltd.), но понастоящем не се маркетира в страната.

При болезнен запек или дефекация е важно пациентите да бъдат посъветвани да пият поне 1,5 литра течности на ден, да останат физически активни и да избягват храни или медикаменти (напр. опиати), предизвикващи запек. Вещества като macrogol, lactulose също могат да бъдат ефективни (351).

В отделни случаи, ендоскопско локално приложение на ВТХ може да помогне при болезнен миотонус или спазми на хранопровода, пилора, аналния сфинктер (481) или при болезнена детрузорна хиперактивност на пикочния мехур (18). При болезнена детрузорно-сфинктерна диссинергия или при задържането на урина може да се приложи $\alpha 1$ -адренорецепторен антагонист и/или за предпочитане селективни към пикочния мехур антихолинергици (73).

Централна болка

Особени затруднения съществуват в изготвянето на препоръки за лечение на централната болка при ПБ, поради неясната все още дефиниция и патофизиология на този тип болка, а също липсата на клинични данни (73). Вероятно в бъдеще в страните с разрешена употреба, ролята на канабиноидите в лечението ѝ може да нарастне, тъй като ендоканабиноидната система и разпределението на канабиноидни рецептори в структури на БГ, участващи в обработката на болката предполагат потенциален аналгетичен ефект (73).

При хронична и силна болка, включително централна, комбинацията от oxycodone/naloxone с удължено освобождаване е опция, която може да бъде ефективна (284, 479). Позитивен ефект върху централната болка може да се очаква и от активиращите йонните канали антиконвулсанти gabapentin и pregabalin (379). Други медикаменти с потенциален ефект

върху централната болка са duloxetine (141), трициклични антидепресанти и rotigotine (466). Поради споменатите странични ефекти на трицикличните антидепресанти, при условие, че приложението им е необходимо, за предпочитане са ниски дози с вечерен прием. Също и нефармакологични подходи като акупунктура (524) и STN-DBS (44) могат да бъдат изпробвани, въпреки че модулирането на централната болка от това оперативно лечение не е доказано. Клинични данни все още липсват. Може да се обсъди с пациента и включването на психотерапия (151). НСПВС и обикновените или опиоидни аналгетици обикновено не са препоръчителни.

При периферна невропатна болка могат да се приложат локални терапии с лидокаинови пластири или capsaicin (73).

RLS се повлиява от повишаване на дозата или превключване към допаминергични препарати с контролирано освобождаване. При ПБ се предпочитат неерголиновите производни pramipexol, ropinirol и rotigotin. Тъй като rotigotin има положителни ефекти върху ПБ-свързаната болката, може да се използва с предимство и при комбинацията RLS и болка при пациенти с ПБ (73). Като втора линия медикаменти могат да се приложат някои антиконвулсанти (gabapentin, pregabalin), бензодиазепини или опиоиди (514). Необходимо е да се отбележи, че лекарства, които потенциално засилват RLS като mirtazapine, SSRI или невroleптици следва да се избягват. Carbamazepin и валпроева киселина не се препоръчват при ПБ, поради потенциални странични ефекти (73).

Систематичен преглед и метаанализ, включващ бази данни от януари 2014 г. до февруари 2018 г. изследва ефикасността на различни нови, комплементарни и конвенционални терапии за болка при ПБ. Най-значимо намаляване на болката е установено при прием на safinamid, последвано от канабиноиди и опиоиди, участие на мултидисциплинарен екип в лечението, СОМТ-инхибитори, електротерапия и терапии от китайската медицина, докато най-слаби ефекти показват допаминовите агонисти и други терапии (381).

Специфични болкови синдроми при ПБ

Както стана ясно, ортостатичната хипотония може да причини главоболие или болка във врата (54). Ако е необходимо, съпътстващата антихипертензивна терапия трябва да се коригира и да се предприемат допълнителни мерки като физически упражнения, (богат на сол) прием на течности, носене на компресионни чорапи втори клас. Препоръчват се още midodrin, fludrocortison или в тежки случаи L-threo-3,4-дихидроксифенилсерин (L-DOPS) (502).

Камптокормията често е придружена от болка, но преди започване на терапия причината трябва да се диференцира (159). Тъй като до този момент няма специфично лекарство, фокусът може да бъде насочен към използването на болкоуспокояващи и физиотерапия (73).

VI. Изводи

1. Болката е чест НМС сред пациентите с ПБ, като 79.6% съобщават за един или повече видове болка.
2. Най-често срещаният вид болка сред пациентите с ПБ е мускулно-скелетната, с честота от 83.7%.
3. С прогресията на заболяването и засилването на двигателния дефицит се наблюдава увеличаване на болковата симптоматика, по-конкретно на мускулно-скелетната, свързаната с флукуация и орофациалната болка.
4. Болните с акинетично-ригидна форма на ПБ по-често страдат от болка, в сравнение с пациентите с предимно треморна или смесена форма.
5. Наличието на депресия е рисков фактор за развитие на болкова симптоматика сред пациентите с ПБ.
6. KPPS-BG е надежден и валиден инструмент за оценка на ПБ-свързаната болка в българската популация.
7. Болните с ПБ имат по-нисък болков праг от здравите лица.
8. Хипералгезията е присъщ фактор на ПБ, но не е достатъчен, за да обясни клиничната проява на всички специфични за болестта видове болки.
9. Както централни, така и периферни механизми са отговорни за термично-ноцицептивната и судомоторна дисфункция при болни с ПБ, като ролята на всеки от тях варира в хода на заболяването. Открива се зависимост, между степента на двигателно увреждане и дисфункцията на С-влакната (автономни и сетивни). Нарушената функция на А δ -влакната не корелира с постганглионарната симпатикова дисфункция.
10. Болката повлиява негативно качеството на живот при пациентите с ПБ.
11. Леводопа има частичен ефект върху болковия праг и може да облекчи някои видове ПБ-специфична болка. Ето защо, оптимизирането на антипаркинсоновата терапия следва да бъде първа стъпка в лечението.

VII. Приноси

Научно-теоретични:

1. За първи път в България се изследва честотата на болката сред пациенти с ПБ.
2. За първи път у нас се прави анализ на демографските и клинични характеристики на ПБ-специфичната болка.
3. За първи път в страната се представя класификация на болката при ПБ.
4. За първи път в България се изследва връзката между обективния болков праг и клинично изявената болкова симптоматика при болни с ПБ.
5. За първи път у нас се представят данни от изследването на А δ -, С- и автономните симпатикови постганглионарни влакна с цел проучване влиянието на периферните механизми (периферна деаферентация) за възникването на болка при ПБ.
6. Извършен е подробен анализ на медикаментозните и немедикаментозни методи за повлияване на болката при пациентите с ПБ.

Научно-приложни:

7. Осъществени са езикова адаптация и психометрична валидация на King's Parkinson's Disease Pain Scale за оценка на ПБ-свързаната болка в българската популация.

Методични приноси:

8. Осъществени са електромиографско изследване и анализ на RIII компонентата на ноцицептивния флексорен рефлекс при пациенти с ПБ.

Официално деклариране:

Изследването на немската пациентска популация е осъществено в рамките на стипендиантска програма Erasmus+, чрез която се реализира осем месечен престой на главния изследовател в университетската неврологична клиника към Albert-Ludwigs-Universität в гр. Фрайбург, Германия.

VIII. Публикации и участия в научни форуми, свързани с дисертационния труд

1. Миланов, И., Стоянова, Г. Флексорен рефлекс. Първи национален конгрес по ЕМГ, ЕП и ТМС-Пловдив. Сборник доклади. 2016, 1-4.
2. Стоянова, Г., Стамболиева, К., Миланов И. Пилотно проучване на RIII компонентата на ноцицептивния флексорен рефлекс при пациенти с Паркинсонова болест. XV Национален конгрес по неврология. Златни пясъци, Резюмета в: Българска Неврология, 2016, 17, 1, 90 – Постерна презентация.
3. Стоянова-Пирот, Г., Миланов, И. Съвременен поглед върху лечението на болката при пациенти с Паркинсонова болест. Двигателни нарушения, 2023, 20, 1, 3-9.
4. Stoyanova-Piroth, G., Milanov, I., Stambolieva, K. Translation, adaptation and validation of the Bulgarian version of the King's Parkinson's Disease Pain Scale. BMC Neurol. 2021 Sep 15;21(1):357. doi: 10.1186/s12883-021-02392-5.

IX. Библиография

1. Балев, Ж. Измерване на неклинична депресивност в горна училищна възраст: конфирматорен анализ на алтернативни модели. Българско списание по психология, 1994, 3, 29–54.
2. Иванов, Б. Болка при Паркинсонова болест. Известия на съюза на учените - Варна/Медицина и екология, 2015, 1, 35-39.
3. Ишпекова, Б., Миланов, И., Христова, Л. Клинична Електромиография. София: Унисон Арт, 2011, 546 стр.
4. Миланов, И. Болка. Медицина и физкултура, София, 2016, 463 стр.
5. Миланов, И. Учебник по Неврология, Медицина и физкултура, 2021, 1250 стр.
6. Национален консенсус за диагностика и лечение на Паркинсонова болест. Двигателни нарушения, 2022, 40 стр.
7. Райчева, М., Стоянова, К., Джанян, А., Мехрабян, Ш., Павлова, Р., Петрова, М., Трайков, Л. Валидизиране на българските версии на скрининговите методики за когнитивни нарушения MMSE и IST при възрастни. Psychological Research, 2013, 16, 1, 103-114.
8. Тодорова, А., И. Миланов, К. Стамболиева. Качество на живот при пациенти с паркинсонова болест - български превод и валидизация на PDQ-39. Сп. Двигателни нарушения, 2005, 2, 2, 38-42.
9. Aarsland, D., Perry, R., Brown, A., et al. Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study. Ann. Neurol., 2005, 58, 773–776.
10. Abbruzzese, G., Kulisevsky, J., Bergmans, B., et al. A European observational study to evaluate the safety and the effectiveness of safinamide in routine clinical practice: the SYNAPSES trial. J. Parkinsons Dis., 2021, 11, 1, 187–98.
11. Abe, K., Chiba, Y., Katsuse, O., Hirayasu, Y. A case of Parkinson Disease with both visual hallucination and pain improved by gabapentin. Clin. Neuropharmacol., 2016, 39, 1, 55–6.
12. Adler, C.H. Relevance of motor complications in Parkinson's disease. Neurology, 2002, 58, Suppl. 1, S51–S56.
13. Agostino, R., Berardelli, A., Cruccu, G., et al. Corneal and blink reflexes in Parkinson's disease with "on-off" fluctuations. Mov. Disord., 1987, 2, 227–35.
14. Ahlskog, J. E., Muenter, M. D. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. Mov. Disord., 2001, 16, 448–458.
15. Allen, N.E., Moloney, N., van Vliet, V., Canning, C.G. The Rationale for Exercise in the Management of Pain in Parkinson's Disease. J Parkinsons Dis., 2015, 5, 2, 229-39.
16. Al-Qassabi, A., Pelletier, A., Fereshtehnejad, S.M., Postuma, R.B. Autonomic Sweat Responses in REM Sleep Behavior Disorder and Parkinsonism. J. Parkinsons Dis., 2018, 8, 3, 463-468.
17. Ambrose, K.R., Golightly, Y.M. Physical exercise as nonpharmacological treatment of chronic pain: why and when. Best Pract. Res. Clin. Rheumatol., 2015, 29, 120–130.
18. Anderson, R.U., Orenberg, E.K., Glowe, P. Onabotulinumtoxin office treatment for neurogenic bladder incontinence in Parkinson's disease. Urology, 2014, 83, 22-27.
19. Angelopoulou, E., Anagnostouli, M., Chrousos, G.P., Bougea, A. Massage therapy as a complementary treatment for Parkinson's disease: A Systematic Literature Review. Complement. Ther. Med., 2020, 49, 102340.

20. Anghelescu, B.A., Todoran, R., Terroba-Chambi, C., Bruno, V. Antidepressants Effects on Pain in Parkinson Disease: A Systematic Review. *Clin. Neuropharmacol.*, 2021, 44, 6, 210–215.
21. Antonini, A., Bauer, L., Dohin, E., et al. Effects of rotigotine transdermal patch in patients with Parkinson's disease presenting with non-motor symptoms—results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur. J. Neurol.*, 2015a, 22, 10, 1400–7.
22. Antonini, A., Poewe, W., Chaudhuri, K.R., et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's: final results of the GLORIA registry. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2017, 45, 13–20.
23. Antonini, A., Tinazzi, M., Abbruzzese, G., et al. Pain in Parkinson's disease: facts and uncertainties. *Eur. J. Neurol.*, 2018, 25, 7, 917-e69.
24. Antonini, A., Yegin, A., Preda, C., et al. Global long-term study on motor and non-motor symptoms and safety of levodopacarbidopa intestinal gel in routine care of advanced Parkinson's disease patients; 12-month interim outcomes. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2015b, 21, 231–235.
25. Apkarian, A.V., Bushnell, M.C., Treede, R.D., Zubieta, J.K. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur. J. Pain*, 2005, 9, 463–484.
26. Aquino, C.C., Fox, S.H. Clinical spectrum of levodopa-induced complications. *Mov. Disord.*, 2015, 30, 80–89.
27. Ascherio, A., Schwarzschild, M.A. The epidemiology of Parkinson's disease: Risk factors and prevention. *Lancet Neurol.*, 2016, 15, 1257–1272.
28. Ashour, R., Jankovic, J. Joint and skeletal deformities in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Mov. Disord.*, 2006, 21, 1856–1863.
29. Avenali, M., Tassorelli, C., De Icco, R., et al. Pain processing in atypical Parkinsonisms and Parkinson disease: A comparative neurophysiological study. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 2017, 128, 10, 1978–1984.
30. Balash, Y., Bar-Lev Schleider, L., Korczyn, A.D., et al. Medical Cannabis in Parkinson disease: real-life patients' experience. *Clin. Neuropharmacol.*, 2017, 40, 6, 268–72.
31. Baron, M.S., Vitek, J.L., Bakay, R.A., et al. Treatment of advanced Parkinson's disease by posterior GPi pallidotomy: 1-year results of a pilot study. *Ann. Neurol.*, 1996, 40, 355–366.
32. Baron, R., Binder, A., Wasner, G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol.*, 2010, 9, 807–819.
33. Barone, P., Antonini, A., Colosimo, C., et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 2009, 24, 1641–1649.
34. Barone, P., Erro, R., Picillo, M. Quality of Life and Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease. *Int. Rev. Neurobiol.*, 2017, 133, 499–516.
35. Barone P. Neurotransmission in Parkinson's disease: beyond dopamine. *European journal of neurology*, 2010, 17, 3, 364–376.
36. Basbaum, A.I., Bautista, D.M., Scherrer, G., Julius, D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*, 2009, 139, 2, 267–284.
37. Basbaum, A.I., Jessell, T.M. The perception of pain. In: *Principles of Neuroscience*. Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M., eds. McGraw-Hill, New York, 2000, 472–491.
38. 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.

39. Beaton, D.E., Bombardier, C., Guillemin, F., Ferraz, M.B. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2000, Dec 15, 25, 24, 3186-91.
40. Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., et al. An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1961, 4, 561-71.
41. 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.
42. Behari, M., Srivastava, A., Achtani, R., et al. Pain Assessment in Indian Parkinson's Disease Patients Using King's Parkinson's Disease Pain Scale. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 2020, 23, 6, 774–780.
43. Beiske, A.G., Loge, J.H., Rønningen, A., Svensson, E. Pain in Parkinson's disease: prevalence and characteristics. *Pain*, 2009, 141, 173–7.
44. Belasen, A., Rizvi, K., Gee, L.E., et al. Effect of low-frequency deep brain stimulation on sensory thresholds in Parkinson's disease. *J. Neurosurg.*, 2017, 126, 2, 397-403.
45. Benarroch, E.E. Descending monoaminergic pain modulation: bidirectional control and clinical relevance. *Neurology*, 2008, 71, 3, 217–221.
46. Benarroch, E.E. Endogenous opioid systems: current concepts and clinical correlations. *Neurology*, 2012, 79, 8, 807–814.
47. Benedetti, F., Vighetti, S., Ricco, C., et al. Pain threshold and tolerance in Alzheimer's disease. *Pain*, 1999, 80, 377–382.
48. Bennett, M.I. Diagnosing neuropathic pain in clinical practice. In: *Neuropathic pain*. Bennett, M.I., Oxford University Press, New York, 2007, 25-35.
49. Berardelli, A., Cruccu, G., Manfredi, M., et al. The corneal reflex and the R2 component of the blink reflex. *Neurology*, 1985, 35, 797-801.
50. Berger, K., Broll, S., Winkelmann, J. et al. Untersuchung zur Reliabilität der deutschen Version des PDQ-39: Ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität von Parkinson-Patienten (Reliability Analysis of the PDQ-39 (German Version)). *Akt. Neurol.*, 1999, 26, 04, 180–184.
51. Bhattacharya, A., Wickenden, A.D., Chaplan, S.R. Sodium channel blockers for the treatment of neuropathic pain. *Neurotherapeutics*, 2009, 6, 663-678.
52. Binda, K.H., Real, C.C., Ferreira, A.F.F., et al. Antinociceptive effects of treadmill exercise in a rat model of Parkinson's disease: The role of cannabinoid and opioid receptors. *Brain Res.*, 2020, 1727, 146521.
53. Blanchet, P.J., Brefel-Courbon, C. Chronic pain and pain processing in Parkinson's disease. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*, 2018, 20, 87, 200-206.
54. Bleasdale-Barr, K. M., Mathias, C. J. Neck and other muscle pains in autonomic failure: their association with orthostatic hypotension. *J. R. Soc. Med.*, 1998, 91, 355–359.
55. Bogdanova, D., Milanov, I. Common pathophysiological mechanisms of primary headache and Parkinson's disease—a neurophysiological evidence. *Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences*, 2013, 66, 10.
56. Bonanni, L., Thomas, A., Varanese, S., et al. Botulinum toxin treatment of lateral axial dystonia in Parkinsonism. *Mov. Disord.*, 2007, 31, 22, 14, 2097-103.
57. Bonenfant, D., Rompré, P. H., Rei, N., et al. Characterization of Burning Mouth Syndrome in Patients with Parkinson's Disease. *Journal of oral & facial pain and headache*, 2016, 30, 4, 318–322.

58. Borgohain, R., Szasz, J., Stanzione, P., et al. Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2014, 29, 10, 1273–80.
59. Bouhassira, D., Attal, N., Alchaar, H., et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*, 2005, 114, 29–36.
60. Braak, H., Del Tredici, K. Invited Article: Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology*, 2008, 70, 1916–1925.
61. Braak, H., Ghebremedhin, E., Rüb, U., et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and Tissue Research*, 2004, 318, 121–134.
62. Braak, H., Sastre, M., Bohl, J.R., et al. Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. *Acta Neuropathologica*, 2007, 113, 421–429.
63. Braak, H., Tredici, K.D., Rüb, U., et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 2003, 24, 197–211.
64. Brefel-Courbon, C., Ory-Magne, F., Thalamas, C., et al. Nociceptive brain activation in patients with neuropathic pain related to Parkinson's disease. *Park. Relat Disord.*, 2013, 19, 548–52.
65. Brefel-Courbon, C., Payoux, P., Thalama, C., et al. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov. Disord.*, 2005, 20, 1557–63.
66. Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur. J. Pain*, 2006, 10, 287–333.
67. Broen, M.P., Braaksma, M.M., Patijn, J. et al. Prevalence of pain in Parkinson's disease: a systematic review using the modified QUADAS tool. *Mov. Disord.*, 2012, 27, 480–484.
68. Broetz, D., Eichner, M., Gasser, T., et al. Radicular and nonradicular back pain in Parkinson's disease: a controlled study. *Mov. Disord.*, 2007, 22, 853–856.
69. Brun, L., Lefaucheur, R., Fetter, D., et al. Non-motor fluctuations in Parkinson's disease: prevalence, characteristics and management in a large cohort of parkinsonian outpatients. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 2014, 127, 93–96.
70. Bruno, V., Freitas, M.E., Mancini, D., et al. Botulinum Toxin Type A for Pain in Advanced Parkinson's Disease. *Can. J. Neurol. Sci.*, 2018, 45, 1, 23-29.
71. Bruno, V.A., Fox, S.H., Mancini, D., et al. Botulinum Toxin Use in Refractory Pain and Other Symptoms in Parkinsonism. *Can. J. Neurol. Sci.*, 2016, 43, 5, 697-702.
72. Buhidma, Y., Hobbs, C., Malcangio, M., Duty, S. Periaqueductal grey and spinal cord pathology contribute to pain in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis.*, 2023, 26, 9, 1, 69.
73. Buhmann, C., Kassubek, J., Jost, W.H. Management of Pain in Parkinson's Disease. *J. Parkinsons. Dis.*, 2020, 10, S37–S48.
74. Buhmann, C., Wrobel, N., Grashorn, W., et al. Pain in Parkinson disease: a cross-sectional survey of its prevalence, specifics, and therapy. *J. Neurol.*, 2017, 264, 4, 758-769.
75. Buxbaum, J.D., Myslinski, N.R. Dental management of orofacial pain. In: *Handbook of pain management*. Tollison, C.D., Satterthwaite, J.R., Tollison, J.W., eds., Williams & Wilkins, Baltimore, 1994, 306-327.
76. Caccia, C., Maj, R., Calabresi, M., et al. Safinamide: From molecular targets to a new anti-Parkinson drug. *Neurology*, 2006, 67, S18-S23.

77. Calabresi, P., Di Filippo, M., Ghiglieri, V., et al. Levodopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease: filling the bench-to bedside gap. *Lancet Neurol.*, 2010, 9, 11, 1106-17.
78. Calzetti, S., Bellanova, M.F., Negrotti, A., et al. Non-length-dependent somatosensory small fiber pathology presenting with restless legs syndrome in pre-motor Parkinson's disease. Evidence from skin biopsy in four patients. *J. Clin. Neurosci.*, 2019, Nov, 69, 139-142.
79. Canavero, S. Central pain and Parkinson disease. *Arch. Neurol.*, 2009, 66, 282–283, author reply 283.
80. Carey, R.J. Acute ipsilateral hyperalgesia and chronic contralateral hypoalgesia after unilateral 6-hydroxydopamine lesions of the substantia nigra. *Exp. Neurol.*, 1986, 91, 277–284.
81. Casey, K.L., Tran, T.D. Cortical mechanisms mediating acute and chronic pain in humans. In: *Handbook of clinical neurology. Pain.* Cervero, F., Jensen, T.S. eds., Elsevier B.V., Amsterdam, 2006, 81, 159-177.
82. Cattaneo, C., Barone, P., Bonizzoni, E., Sardina, M. Effects of safinamide on pain in fluctuating Parkinson's disease patients: a posthoc analysis. *J. Parkinsons Dis.*, 2017, 7, 1, 95–101.
83. Cattaneo, C., Kulisevsky, J., Tubazio, V., Castellani, P. Long-term efficacy of safinamide on Parkinson's disease chronic pain. *Adv. Ther.*, 2018, 35, 4, 515–22.
84. Cauda, F., Palermo, S., Costa, T., et al. Gray matter alterations in chronic pain: a network-oriented meta-analytic approach. *Neuroimage Clin.*, 2014, 4, 676-686.
85. Cerri, S., Mus, L., Blandini, F. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? *J. Parkinsons. Dis.*, 2019, 9, 501–515.
86. Cervero, F. Pain and the spinal cord. In: *Handbook of clinical neurology. Pain.* Cervero, F., Jensen, T.S. eds., Elsevier B.V., Amsterdam, 2006, 81, 77-92.
87. Cervero, F. Visceral versus somatic pain: similarities and differences. *Dig. Dis.*, 2009, 27, Suppl. 1, 3-10.
88. Chagas, M.H., Zuardi, A.W., Tumas, V., et al. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory doubleblind trial. *J. Psychopharmacol.*, 2014, 28, 11, 1088–98.
89. Chang, Y.T., Chang, W.N., Tsai, N.W., et al. Clinical Features Associated with Frozen Shoulder Syndrome in Parkinson's Disease. *Parkinson's disease*, 2015, 232958.
90. Charcot, J.M. *Lectures on the disease of the nervous system: delivered at La Salpêtrière.* London, New Sydenham Society, 1877.
91. Chaudhuri, K.R., Healy, D.G., Schapira, A.H. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.*, 2006a, 5, 235–45.
92. Chaudhuri, K.R., Martinez-Martin, P., Brown, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: results from an international pilot study. *Mov. Disord.*, 2007, 22, 1901–1911.
93. Chaudhuri, K.R., Martinez-Martin, P., Schapira, A.H.V., et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: The NMSQuest study. *Movement Disorders*, 2006b, 21, 916–923.
94. Chaudhuri, K.R., Odin, P., Antonini, A., Martinez-Martin, P. Parkinson's disease: The non-motor issues. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2011, 17, 717–723.
95. Chaudhuri, K.R., Odin, P., Ferreira, J.J., et al. Opicapone versus placebo in the treatment of Parkinson's disease patients with end-of-dose motor fluctuation-associated pain: rationale

- and design of the randomised, double-blind OCEAN (OpiCapone Effect on motor fluctuations and pAiN) trial. *BMC Neurol.*, 2022, 22, 1, 88.
96. Chaudhuri, K.R., Prieto-Jurcynska, C., Naidu, Y., et al. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: An international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Movement Disorders*, 2010, 25, 704–709.
 97. Chaudhuri, K.R., Rigos, 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.
 98. Chaudhuri, K.R., Schapira, A.H.V. The non motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol.*, 2009, 8, 464–74.
 99. Chaudhuri, K.R., Yates, L., Martinez-Martin, P. The non-motor symptom complex of Parkinson's disease: a comprehensive assessment is essential. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 2005, 5, 275–283.
 100. Chen, Y., Mao, C.J., Li, S.J., et al. Quantitative and fiber-selective evaluation of pain and sensory dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2015, 21, 361–5.
 101. Cheon, S.M., Park, M.J., Kim, W.J., Kim, J.W. Non-motor off symptoms in Parkinson's disease. *J. Korean Med. Sci.*, 2009, 24, 311–4.
 102. Chimenti, R.L., Frey-Law, L.A., Sluka, K.A. A Mechanism-Based Approach to Physical Therapist Management of Pain. *Phys. Ther.*, 2018, 1, 98, 5, 302–314.
 103. Choi, S.M., Kim, B.C., Jung, H.J., et al. Impact of pain and pain subtypes on the quality of life of patients with Parkinson's disease. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 2017, 45, 105–109.
 104. Chudler, E.H., Dong, W.K. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain*, 1995, 60, 3e38.
 105. Churyukanov, M., Plaghki, L., Legrain, V., Mouraux, A. Thermal detection thresholds of Delta- and C-fibre afferents activated by brief CO₂ laser pulses applied onto the human hairy skin. *PLoS One*, 2012, 7, 4, e35817.
 106. Cleaves, L., Findley, L. Frozen shoulder and other shoulder disturbances in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1989, 52, 6, 813–814.
 107. Coelho, M., Ferreira, J.J. Late-stage Parkinson disease. *Nat. Rev. Neurol.*, 2012, 8, 435–442.
 108. Coimbra, M.R., Almeida-Leite, C.M., de Faria-Fortini, I., et al. King's Parkinson's Disease Pain Scale (KPPS): Cross-cultural adaptation to Brazilian Portuguese and content validity. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2021, 208, 106815.
 109. Collins, L., Cummins, G., Barker, R.A. Parkinson's disease: diagnosis and current management. *Prescriber*, 2015, 26, 16–23.
 110. Colloca, L., Ludman, T., Bouhassira, D., et al. Neuropathic pain. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2017, 3, 17002.
 111. Colosimo, C., Morgante, L., Antonini, A., et al. Nonmotor symptoms in atypical and secondary parkinsonism: the PRIAMO study. *J. Neurol.*, 2010, 257, 5–14.
 112. Comella, C.L., Goetz, C.G. Akathisia in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 1994, 9, 545–549.
 113. Conte, A., Khan, N., Defazio, G., et al. Pathophysiology of somatosensory abnormalities in Parkinson disease. *Nat. Rev. Neurol.*, 2013, 9, 687–697.

114. Coon, E.A., Laughlin, R.S. Burning mouth syndrome in Parkinson's disease: dopamine as cure or cause? *J. Headache Pain*, 2012, 13, 3, 255-257.
115. Cordivari, C., Misra, V.P., Catania, S., Lees, A.J. Treatment of dystonic clenched fist with botulinum toxin. *Mov. Disord.*, 2001, 16, 907–13.
116. Coskun, P., Wyrembak, J., Schriener, S., et al. A Mitochondrial Etiology of Alzheimer and Parkinson Disease. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2012, 1820, 5, 553-564.
117. Cossu, G., Ceravolo, R., Zibetti, M., et al. Levodopa and neuropathy risk in patients with Parkinson disease: Effect of COMT inhibition. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2016, 27, 81-84.
118. Covassin, N., Neikrug, A.B., Liu, L., et al. Clinical correlates of periodic limb movements in sleep in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.*, 2012, 316, 131–6.
119. Craig, A.D. A new version of the thalamic disinhibition hypothesis of central pain. *Pain Forum*, 1998, 7, 1e14.
120. Cruccu, G., Iannetti, G.D., Truini, A. Chapter 28 Brainstem reflexes and their relevance to pain. *Handb. Clin. Neurol.*, 2006, 81, 411-426.
121. Csoti, I., Herbst, H., Urban, P., et al. Polypharmacy in Parkinson's disease – risks and benefits without evidence. *J. Neural. Transm.*, 2019.
122. Cubo, E., Gracies, J.M., Benabou, R., et al. Early morning off-medication dyskinesias, dystonia, and choreic subtypes. *Arch. Neurol.*, 2001, 58, 1379–1382.
123. Cuomo, A., Crispo, A., Truini, A., et al. Toward more focused multimodal and multidisciplinary approaches for pain management in Parkinson's disease. *J. Pain Res.*, 2019, 22, 12, 2201-2209.
124. 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, 1403–9.
125. 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.
126. 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, 5, 1107–1113.
127. Defazio, G., Antonini, A., Tinazzi, M., et al. Relationship between pain and motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.*, 2017, 24, 974–980.
128. Defazio, G., Berardelli, A., Fabbrini, G., et al. Pain as a nonmotor symptom of Parkinson disease: evidence from a case-control study. *Arch. Neurol.*, 2008, 65, 1191–4.
129. Defazio, G., Tinazzi, M., Berardelli, A. How pain arises in Parkinson's disease? *Eur. J. Neurol.*, 2013, 20, 12, 1517-23.
130. De Lau, L.M.L., Breteler, M.M.B. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.*, 2006, 5, 525–535.
131. 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, 153–7.
132. Dellapina, E., Ory-Magne, F., Rezagui, W., et al. Effect of subthalamic deep brain stimulation on pain in Parkinson's disease. *Pain*, 2012, 153, 2267–73.
133. Dellapina, E., Pellaprat, J., Adel, D., et al. Dopaminergic denervation using [123I]-FPCIT and pain in Parkinson's disease: a correlation study. *J. Neural. Transm. (Vienna)*, 2019, 126, 3, 279-287.

134. Del Tredici, K., Braak, H. Review: Sporadic Parkinson's disease: development and distribution of α -synuclein pathology. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 2016, 42, 33–50.
135. de Mattos, D.C., Meziat Filho, N.A., Pedron, C.A., et al. Pain Characteristics and Their Relationship With Motor Dysfunction in Individuals With Parkinson Disease—A Cross-Sectional Study. *Pain practice: the official journal of World Institute of Pain*, 2019, 19, 7, 732–739.
136. Devos, D., Dujardin, K., Poirot, I., et al. Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov. Disord.*, 2008, 23, 850-857.
137. Diao, Y., Bai, Y., Hu, T., et al. A Meta-Analysis of the Effect of Subthalamic Nucleus-Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease-Related Pain. *Front. Hum. Neurosci.*, 2021, 1, 15, 688818.
138. Dieb, W., Ouachikh, O., Alves, S., et al. Nigrostriatal dopaminergic depletion increases static orofacial allodynia. *J. Headache Pain*, 2016, 17, 11.
139. DiMarzio, M., Pilitsis, J.G., Gee, L., et al. King's Parkinson's Disease Pain Scale for Assessment of Pain Relief Following Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *Neuromodulation*, 2018, 21, 6, 617-622.
140. Djaldetti, R., Shifrin, A., Rogowski, Z., et al. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology*, 2004, 62, 2171–5.
141. Djaldetti, R., Yust-Katz, S., Kolianov, V., et al. The effect of duloxetine on primary pain symptoms in Parkinson disease. *Clin. Neuropharmacol.*, 2007, 30, 201–205.
142. Domenici, R.A., Campos, A.C.P., Maciel, S.T., et al. Parkinson's disease and pain: Modulation of nociceptive circuitry in a rat model of nigrostriatal lesion. *Exp. Neurol.*, 2019, 315, 72–81.
143. Donadio, V., Incensi, A., Leta, V., et al. Skin nerve alpha-synuclein deposits: a biomarker for idiopathic Parkinson disease. *Neurology*, 2014, 82, 1362–1369.
144. Donadio, V., Liguori, R. Microneurographic recording from unmyelinated nerve fibers in neurological disorders: an update. *Clin. Neurophysiol.*, 2015, 126, 437–445.
145. Donoyama, N., Ohkoshi, N. Effects of traditional Japanese massage therapy on various symptoms in patients with Parkinson's disease: a case-series study. *J. Altern. Complement. Med.*, 2012, 18, 294–9.
146. Doppler, K., Jentschke, H.M., Schulmeyer, L., et al. Dermal phospho-alpha-synuclein deposits confirm REM sleep behaviour disorder as prodromal Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.*, 2017, 133, 535–545.
147. Dorsey, E.R., Elbaz, A., Nichols, E., et al. Global, Regional, and National Burden of Parkinson's Disease, 1990–2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 2018a, 17, 11, 939–953.
148. Dorsey, E.R., Sherer, T., Okun, M.S., Bloem, B.R. The emerging evidence of the Parkinson pandemic. *J. Parkinsons. Dis.*, 2018b, 8, S3–S8.
149. Draganski, B., Kherif, F., Kloppel, S., et al. Evidence for segregated and integrative connectivity patterns in the human Basal Ganglia. *J Neurosci*, 2008, 28, 7143–7152.
150. Duerden, E.G., Albanese, M.C. Localization of pain-related brain activation: a meta-analysis of neuroimaging data. *Hum. Brain Mapp.*, 2013, 34, 1, 109-149.
151. Edinoff, A., Sathivadivel, N., McBride, T., et al. Chronic Pain Treatment Strategies in Parkinson's Disease. *Neurology international*, 2020, 12, 3, 61–76.

152. Edwards, L., Quigley, E.M., Hofman, R., Pfeiffer, R.F. Gastrointestinal symptoms in Parkinson disease: 18-month follow-up study. *Mov. Disord.*, 1993, 8, 83–86.
153. Ehrt, U., Larsen, J.P., Aarsland, D. Pain and its relationship to depression in Parkinson disease. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, 2009, 17, 269–275.
154. Ellrich, J. Brain Stem Reflexes: Probing Human Trigeminal Nociception. *News Physiol. Sci.*, 2000, 15, 94-97.
155. Engelhardt, E., Gomes, M.D.M. Lewy and his inclusion bodies: Discovery and rejection. *Dement. Neuropsychol.*, 2017, 11, 198–201.
156. Etchepare, F., Rozenberg, S., Mirault, T., et al. Back problems in Parkinson's disease: an underestimated problem. *Joint Bone Spine*, 2006, 73, 3, 298-302.
157. Evans, A.H., Pavese, N., Lawrence, A.D., et al. Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Annals of neurology*, 2006, 59, 5, 852–858.
158. Fahn, S. The spectrum of levodopa-induced dyskinesias. *Ann. Neurol.*, 2000, 47, 4 Suppl. 1, S2-9, discussion S9-11.
159. Fasano, A., Geroin, C., Berardelli, A., et al. Diagnostic criteria for camptocormia in Parkinson's disease: A consensusbased proposal. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2018, 53, 53-57.
160. Fauser, M., Lohle, M., Ebersbach, G., et al. Intraindividual variability of nonmotor fluctuations in advanced Parkinson's disease. *J. Parkinson's Dis.*, 2015, 5, 4, 737–741.
161. Fénelon, G., Goujon, C., Gurruchaga, J.M., et al. Spinal cord stimulation for chronic pain improved motor function in a patient with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2012, 18, 213–4.
162. Fernandez-Ruiz, J. The endocannabinoid system as a target for the treatment of motor dysfunction. *Br. J. Pharmacol.*, 2009, 156, 7, 1029–1040.
163. Fil, A., Cano-de-la-Cuerda, R., Munoz-Hellín, E., et al. Pain in Parkinson disease: a review of the literature. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2013, 19, 285–294, discussion 285.
164. 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, 2, 162-73.
165. Florin, E., Koschmieder, K.C., Schnitzler, A., Becker, S. Recovery of Impaired Endogenous Pain Modulation by Dopaminergic Medication in Parkinson's Disease. *Mov. Disord.*, 2020.
166. Folstein, M.F., Robins, L.N., Helzer, J.E. The Mini-Mental State Examination. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1983, 40, 7, 812.
167. Ford, B. Pain in Parkinson's disease. *Clin. Neurosci.*, 1998, 5, 63–72.
168. Ford, B. Pain in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2010, 25, Suppl. 1, S98–S103.
169. Ford, B., Louis, E.D., Greene, P., Fahn, S. Oral and genital pain syndromes in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 1996, 11, 421–426.
170. Forkmann, K., Grashorn, W., Schmidt, K., et al. Altered neural responses to heat pain in drug-naive patients with Parkinson disease. *Pain*, 2017, 158, 8, 1408–1416.
171. Freo, U., Furnari, M., Ori, C. Effects of tapentadol on pain, motor symptoms and cognitive functions in Parkinson's disease. *J. Pain Res.*, 2018, 11, 1849–1856.
172. Freynhagen, R., Baron, R., Gockel, U., Tolle, T.R. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2006, 22, 1911–1920.

173. Fu, Y.T., Mao, C.J., Ma, L.J., et al. Pain Correlates with Sleep Disturbances in Parkinson's Disease Patients. *Pain practice: the official journal of World Institute of Pain*, 2018, 18, 1, 29–37.
174. Fründt, O., Grashorn, W., Buhmann, C., et al. Quantitative Sensory Testing (QST) in Drug-Naïve Patients with Parkinson's Disease. *J. Parkinsons Dis.*, 2019, 9, 2, 369-378.
175. Galazky, I., Caspari, C., Heinze, H.J., Franke, J. The prevalence of chronic low back pain and lumbar deformities in patients with Parkinson's disease: implications on spinal surgery. *Eur. Spine J.*, 2018, 27, 11, 2847-2853.
176. Gandolfi, M., Geroin, C., Antonini, A., et al. Understanding and Treating Pain Syndromes in Parkinson's Disease. *Int. Rev. Neurobiol.*, 2017, 134, 827-858.
177. Gao, L., Huang, W., Cai, L., Peng, Y. Pain Assessment in Chinese Parkinson's Disease Patients Using King's Parkinson's Disease Pain Scale. *Journal of pain research*, 2022, 15, 715–722.
178. Garcia-Larrea, L. Evoked potentials in the assessment of pain. In: *Handbook of clinical neurology. Pain.* Cervero, F., Jensen, T.S. Elsevier B.V., Amsterdam, 2006, 81, 439-462.
179. Garcia-Larrea, L., Peyron, R. Pain matrices and neuropathic pain matrices: a review. *Pain*, 2013, 154, Suppl. 1, S29-S43.
180. Garcia-Ruiz, P.J., Chaudhuri, K.R., Martinez-Martin, P. Non-motor symptoms of Parkinson's disease A review...from the past. *Journal of the neurological sciences*, 2014, 338, 1-2, 30–33.
181. Gebhart, G.F. Descending modulation of pain. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2004, 27, 729–737.
182. Gee, L.E., Chen, N., Ramirez-Zamora, A., et al. The effects of subthalamic deep brain stimulation on mechanical and thermal thresholds in 6OHDA-lesioned rats. *Eur. J. Neurosci.*, 2015, 42, 2061–2069.
183. 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, 1140–2.
184. Geroin, C., Di Vico, I.A., Squintani, G., et al. Effects of safinamide on pain in Parkinson's disease with motor fluctuations: an exploratory study. *J. Neural. Transm. (Vienna)*, 2020, 127, 8, 1143–52.
185. Geroin, C., Gandolfi, M., Bruno, V., et al. Integrated approach for pain management in Parkinson disease. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 2016, 16, 28.
186. Ghoche, R. The conceptual framework of palliative care applied to advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2012, 18, Suppl. 3, S2-5.
187. 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, 4, 1817–1825.
188. Ghys, L., Surmann, E., Whitesides, J., Boroojerdi, B. Effect of rotigotine on sleep and quality of life in Parkinson's disease patients: post hoc analysis of RECOVER patients who were symptomatic at baseline. *Expert. Opin. Pharmacother.*, 2011, 12, 1985–1998.
189. Gibb, W.R., Lees, A.J. The relevance of Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1988, 51, 745–52.
190. Gibbons, C.H., Garcia, J., Wang, N., et al. The diagnostic discrimination of cutaneous alpha-synuclein deposition in Parkinson disease. *Neurology*, 2016, 87, 505–512

191. Gierthmühlen, J., Arning, P., Binder, A., et al. Influence of deep brain stimulation and levodopa on sensory signs in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2010, 25, 1195–202.
192. Goetz, C.G., Poewe, W., Rascol, O. et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations The Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's 537 disease. *Mov. Disord.*, 2004, 19, 1020–8.
193. Goetz, C.G., Tanner, C.M., Levy, M., et al. Pain in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 1986, 1, 45–49.
194. Goetz, C.G., Tilley, B.C., Shaftman, S.R., et al. Movement Disorder Society UPDRS Revision Task force. Movement Disorder Society-sponsored revision of the unified Parkinson's disease rating scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov. Disord.*, 2008, 23, 2129–70.
195. Gombart, L., Soares, J., Alexander, G.E. Functional anatomy of the basal ganglia and motor systems. In *Movement disorders, Neurologic Principles and Practice*. Eds.: Watts, R.L., Koller, W.C., McRgaw-Hill, New York, 2004, 87-100.
196. Goodwin, J., Bajwa, Z.H. Evaluating the patient with chronic pain. In: *Principles and practice of pain medicine*. Warfield, C.A., Bajwa, Z.H., eds., McGraw-Hill, New York, 2004, 61–68.
197. Granovsky, Y., Schlesinger, I., Fadel, S., et al. Asymmetric pain processing in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.*, 2013, 20, 1375–1382.
198. 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, 8, e0135287.
199. Greenbaum, L., Tegeder, I., Barhum, Y., et al. Contribution of genetic variants to pain susceptibility in Parkinson disease. *Eur. J. Pain*, 2012, 9, 1243–50.
200. Grigoriou, S., Martínez-Martín, P., Ray Chaudhuri, K., et al. Effects of safinamide on pain in patients with fluctuating Parkinson's disease. *Brain Behav.*, 2021, 11, 10, e2336.
201. Ha, A.D., Jankovic, J. Pain in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2012, 27, 485–91.
202. Hagelberg, N., Martikainen, I.K., Mansikka, H., et al. Dopamine D2 receptor binding in the human brain is associated with the response to painful stimulation and pain modulatory capacity. *Pain*, 2002, 99, 273–279.
203. Hall, J.L. Anatomy of pain. In: *Handbook of pain management*. Tollison, C.D., Satterthwaite, J.R., Tollison, J.W., eds., Williams & Wilkins, Baltimore, 1994, 11-17.
204. Hanagasi, H.A., Akat, S., Gurvit, H., et al. Pain is common in Parkinson's disease. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 2011, 113, 11–3.
205. Handwerker, H.O. Nociceptors: neurogenic inflammation. In: *Handbook of clinical neurology*. Pain. Cervero, F., Jensen, T.S. eds., Elsevier B.V., Amsterdam, 2006, 81, 23-33.
206. Hansson, P., Backonja, M., Bouhassira, D. Usefulness and limitations of quantitative sensory testing: clinical and research application in neuropathic pain states. *Pain*, 2007, 129, 3, 256-259.
207. Hassan, S., Amer, S., Alwaki, A., Elborn, A. A patient with Parkinson's disease benefits from spinal cord stimulation. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2013, 20, 1155–1156.
208. Hauser, W., Sarzi-Puttini, P., Tolle, T.R., Wolfe, F. Placebo and nocebo responses in randomised controlled trials of drugs applying for approval for fibromyalgia syndrome

- treatment: systematic review and meta-analysis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2012, 30, 6 Suppl. 74, 78–87.
209. Hautzinger, M. Das Beck-Depressioninventar (BDI) in der Klinik [The German version of the Beck Depression Inventory (BDI) in clinical use]. *Der Nervenarzt*, 1991, 62, 11, 689–696.
 210. Hawkes, C.H., Del Tredici, K., Braak, H. A timeline for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2010, 16, 79–84.
 211. Hely, M.A., Morris, J.G., Reid, W.G., Trafficante, R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov. Disord.*, 2005, 20, 190–9.
 212. Hely, M.A., Reid, W.G., Adena, M.A., et al. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov. Disord.*, 2008, 23, 837–44.
 213. Heumann, R., Moratalla, R., Herrero, M.T., et al. Dyskinesia in Parkinson's disease: mechanisms and current non-pharmacological interventions. *Journal of neurochemistry*, 2014, 130, 4, 472–489.
 214. Hilker, R., Voges, J., Weisenbach, S., et al. Subthalamic nucleus stimulation restores glucose metabolism in associative and limbic cortices and in cerebellum: evidence from a FDG-PET study in advanced Parkinson's disease. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2004, 24, 1, 7–16.
 215. Hirsch, E.C., Jenner, P., Przedborski, S. Pathogenesis of Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2013, 28, 24–30.
 216. Hirsch, L., Jette, N., Frolkis, A., et al. The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*, 2016, 46, 292–300.
 217. Hirs, J.O., Yifru, Y.M., Metaferia, G.Z., Bower, J.H. Prevalence of pain in patients with Parkinson's disease in Addis Ababa, Ethiopia. *Parkinsonism & related disorders*, 2019, 61, 214–218.
 218. Honey, C.R., Stoessl, A.J., Tsui, J.K., et al. Unilateral Pallidotomy for reduction of parkinsonian pain. *J. Neurosurg.*, 1999, 91, 198–201.
 219. Honig, H., Antonini, A., Martinez-Martin, P., et al. Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: A pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. *Mov. Disord.*, 2009, 24, 1468–1474.
 220. Horwitz, N.H. Lectures on the diseases of the nervous system. Jean Martin Charcot. Lectures on the localisation of cerebral and spinal diseases. Jean Martin Charcot. *Neurosurgery*, 1995, 37, 1022–1025.
 221. Huskisson, E.C. Visual analogue scales. In: Melzack R, editor. Pain measurement and assessment. New York: Raven Press, 1983, 33–7.
 222. Ikemura, M., Saito, Y., Sengoku, R., et al. Lewy body pathology involves cutaneous nerves. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2008, 67, 945–953.
 223. Indo, T., Naito, A., Sobue, I. Clinical characteristics of headache in Parkinson's disease. *Headache*, 1983, 23, 5, 211–212.
 224. Iwaki, H., Ando, R., Tada, S., et al. A double-blind, randomized controlled trial of duloxetine for pain in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.*, 2020, 414, 116833.
 225. Jankovic, J. Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: clinical manifestations. *Mov. Disord.*, 2005, 20, S11-S16.

226. Jankovic, J., Tintner, R. Dystonia and Parkinsonism. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2001, 8, 109–121.
227. Jarcho, J.M., Mayer, E.A., Jiang, Z.K., et al. Pain, affective symptoms, and cognitive deficits in patients with cerebral dopamine dysfunction. *Pain*, 2012, 153, 744–754.
228. Jellinger, K.A. Neuropathological spectrum of synucleinopathies. *Mov. Disord.*, 2003, 18, Suppl. 6, S2-12.
229. Jenkinson, C., Fitzpatrick, R., Peto, V., et al. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age and ageing*, 1997, 26, 5, 353–357.
230. Jost, W.H. Gastrointestinal motility problems in patients with Parkinson's disease. Effects of antiparkinsonian treatment and guidelines for management. *Drugs Aging*, 1997, 10, 249–258.
231. Jost, W.H., Buhmann, C. The challenge of pain in the pharmacological management of Parkinson's disease. *Expert Opin. Pharmacother.*, 2019, 20, 15, 1847-1854.
232. Jost, W.H., Rizos, A., Odin, P., et al. King's Parkinson's Disease Pain Scale: Interkulturelle Adaption in deutscher Sprache [King's Parkinson's disease pain scale: Intercultural adaptation in the German language]. *Nervenarzt*, 2018, 89, 2, 178-183.
233. Jung, Y.J., Kim, H.J., Jeon, B.S., et al. An 8-year follow-up on the effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation on pain in Parkinson disease. *JAMA Neurol.*, 2015, 72, 504–10.
234. 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.
235. Kanda, T., Tsukagoshi, H., Oda, M., et al. Changes of unmyelinated nerve fibers in sural nerve in amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Acta Neuropathol.*, 1996, 91, 145–154.
236. Karlsborg, M., Korbo, L., Regeur, L., Glad, A. Duodopa pump treatment in patients with advanced Parkinson's disease. *Dan. Med. Bull.*, 2010, 57, A4155.
237. Kass-Iliyya, L., Javed, S., Gosal, D., et al. Small fiber neuropathy in Parkinson's disease: A clinical, pathological and corneal confocal microscopy study. *Parkinsonism & related disorders*, 2015, 21, 12, 1454–1460.
238. Kassubek, J., Chaudhuri, K.R., Zesiewicz, T., et al. Rotigotine transdermal system and evaluation of pain in patients with Parkinson's disease: a post hoc analysis of the RECOVER study. *BMC Neurol.*, 2014, 14, 42.
239. Kaszuba, B.C., Walling, I., Gee, L.E., et al (2017) Effects of subthalamic deep brain stimulation with duloxetine on mechanical and thermal thresholds in 6OHDA lesioned rats. *Brain Res*, 2017, 1655, 233–241.
240. Katzenschlager, R., Poewe, W., Rascol, O, et al. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.*, 2018, Sep, 17, 9, 749-759.
241. Kawada, M., Tamada, Y., Simizu, H., et al. Reduction in QSART and vasoactive intestinal polypeptide expression in the skin of Parkinson's disease patients and its relation to dyshidrosis. *J. Cutan. Pathol.*, 2009, 36, 5, 517-21.
242. Kessler, J., Denzler, P., Markowitsch, H.J. Mini-Mental-Status-Test. Deutsche Fassung. Weinheim: Beltz, 1990.

243. Kim, H.J., Jeon, B.S., Lee, J.Y., et al. The benefit of subthalamic deep brain stimulation for pain in Parkinson disease: a 2-year follow-up study. *Neurosurgery*, 2012, 70, 18–23.
244. Kim, H.J., Paek, S.H., Kim, J.Y., et al. Chronic subthalamic deep brain stimulation improves pain in Parkinson disease. *J. Neurol.*, 2008, 255, 1889–94.
245. Kim, J.B., Kim, B.J., Koh, S.B., et al. Autonomic dysfunction according to disease progression in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2014a, 20, 303–307.
246. Kim, Y.E., Lee, W.W., Yun, J.Y., et al. Musculoskeletal problems in Parkinson's disease: neglected issues. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2013, 19, 666–9.
247. Kim, Y.S., Chu, Y., Han, L., et al. Central terminal sensitization of TRPV1 by descending serotonergic facilitation modulates chronic pain. *Neuron*, 2014b, 81, 873–887.
248. Kimura, J. Disorder of interneurons in Parkinsonism. The orbicularis oculi reflex to paired stimuli. *Brain*, 1973, 96, 1, 87-96.
249. King, S.A. Pain in depression and Parkinson's disease. *Am. J. Psychiatry*, 1993, 150, 353–354.
250. 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? *Journal of Neurology*, 2022, 269, 2, 923-932.
251. Kodama, M., Kasahara, T., Hyodo, M., et al. Effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with physical therapy on L-dopa-induced painful off-period dystonia in Parkinson's disease. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*, 2011, 90, 2, 150-5.
252. Koh, S.B., Roh, J.H., Kim, J.H., et al. Ultrasonographic findings of shoulder disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2008, 23, 12, 1772–1776.
253. Kugelberg, E., Eklund, K., Grimby, L. An electromyographic study of the nociceptive reflexes of the lower limb. Mechanism of the plantar responses. *Brain*, 1960, 83, 394–410.
254. Kupers, R., Kehlet, H. Brain imaging of clinical pain states: a critical review and strategies for future studies. *Lancet Neurol.*, 2006, 5, 12, 1033-44.
255. Kurihara, K., Fujioka, S., Mishima, T., et al. [Japanese translation and linguistic validation of King's Parkinson's Disease Pain Scale (KPPS) and King's Parkinson's Disease Pain Questionnaire (KPPQ)]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2022, 28, 62, 1, 15-21.
256. Laitinen, L.V., Bergenheim, A.T., Hariz, M.I. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J. Neurosurg.*, 1992, 76, 53–61.
257. Lang, A.E., Eberly, S., Goetz, C.G., et al. Movement disorder society unified Parkinson disease rating scale experiences in daily living: longitudinal changes and correlation with other assessments. *Mov. Disord.*, 2013, 28, 14, 1980-6.
258. Lang, A.E., Lozano, A.M. Parkinson's disease. *New Engl. J. Med.*, 1998, 339, 1044–1053, 1130–1143.
259. Lautenbacher, S., Kundermann, B., Krieg, J.C. Sleep deprivation and pain perception. *Sleep Med. Rev.*, 2006, 10, 357–369.
260. Le Bars, D. The whole body receptive field of dorsal horn multireceptive neurones. *Brain Res. Brain Res. Rev.*, 2002, 40, 1-3, 29-44.
261. Leclair-Visonneau, L., Magy, L., Volteau, C., et al. (2018). Heterogeneous pattern of autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 2018, 265, 4, 933–941.
262. Lee, M.A., Walker, R.W., Hildreth, T.J., Prentice, W.M. A survey of pain in idiopathic Parkinson's disease. *J. Pain Symptom Manag.*, 2006, 32, 462–9.

263. Lehmann, L.E., Bajwa, Z.H. Fibromialgia and myofascial pain. In: Principles and practice of pain medicine. Warfield, C.A., Bajwa, Z.H., eds., McGraw-Hill, New York, 2004, 513-517.
264. Le Jeune, F., Peron, J., Grandjean, D., et al. Subthalamic nucleus stimulation affects limbic and associative circuits: A PET study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.*, 2010, 37, 1512–1520.
265. Li, D., Song, X., Huang, H., et al. Association of Parkinson's disease-related pain with plasma interleukin-1, interleukin-6, interleukin-10, and tumour necrosis factor-alpha, *Neurosci. Lett.*, 2018, 683, 181–184.
266. Li, J., Zhu, B., Gu, Z., et al. Musculoskeletal Pain in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*, 2022, 12.
267. Li, T., Wang, T., Wang, L., et al. Antinociceptive effects of rotigotine-loaded microspheres and its synergistic interactions with analgesics in inflammatory pain in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 2021, 891, 173693.
268. Li, W., Chen, Y., Yin, B., Zhang, L. Pain in Parkinson's disease associated with COMT gene polymorphisms. *Behav. Neurol.*, 2014, 2014, 304203.
269. Lien, W.H., Lien, W.C., Kuan, T.S., et al. Parkinson disease and musculoskeletal pain: an 8-year population-based cohort study. *Pain*, 2017, 158, 7, 1234–1240.
270. 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, 1689–95.
271. Lim, S.Y., Fox, S.H., Lang, A.E. Overview of the extranigral aspects of Parkinson disease. *Arch. Neurol.*, 2009, 66, 167–172.
272. Lim, Y.M., Chang, S.E., Chung, S., et al. Small fiber function in drug naïve patients with idiopathic restless legs syndrome. *J. Clin. Neurosci.*, 2012, 19, 5, 702-5.
273. Lin, C.H., Wu, R.M., Chang, H.Y., et al. Preceding pain symptoms and Parkinson's disease: a nationwide population-based cohort study. *Eur. J. Neurol.*, 2013, 20, 1398–404.
274. Lin, M.T., Wu, J.J., Chandra, A., Tsay, B.L. Activation of striatal dopamine receptors induces pain inhibition in rats. *J. Neural. Transm.*, 1981, 51, 213–222.
275. Lin, X.J., Yu, N., Lin, X.G., et al. A clinical survey of pain in Parkinson's disease in Eastern China. *Int Psychogeriatr.*, 2016, 28, 283–289.
276. Lobbezoo, F., Naeije, M. Bruxism is mainly regulated centrally, not peripherally. *J. Oral Rehabil.*, 2001, 28, 12, 1085 -91.
277. Loeser, J.D. Pain as a disease. In: Handbook of Clinical Neurology. Pain. Cervero, F., Jensen, T.S., eds, Elsevier B.V, Amsterdam, 2006, 81, 11-20.
278. Loher, T.J., Burgunder, J.M., Weber, S., et al. Effect of chronic pallidal deep brain stimulation on off period dystonia and sensory symptoms in advanced Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2002, 73, 395–399.
279. Lorentz, I.T. A survey of headache in Parkinson's disease. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 1989, 9, 2, 83–86.
280. Lotan, I., Treves, T.A., Roditi, Y., Djaldetti, R. Cannabis (medical marijuana) treatment for motor and non-motor symptoms of Parkinson disease: an open-label observational study. *Clin. Neuropharmacol.*, 2014, 37, 2, 41–4.
281. Low, P.A. Autonomic nervous system function. *J. Clin. Neurophysiol.*, 1993 10, 14-27.
282. 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.

283. Madden, M.B., Hall, D.A. Shoulder pain in Parkinson's disease: a case-control study. *Mov. Disord.*, 2010, 25, 1105–1106.
284. Madeo, G., Schirinzi, T., Natoli, S., et al. Efficacy and safety profile of prolonged release oxycodone in combination with naloxone (OXN PR) in Parkinson's disease patients with chronic pain. *J. Neurol.*, 2015, 262, 2164–2170.
285. Magnusson, J.E., Fisher, K. The involvement of dopamine in nociception: The role of D(1) and D(2) receptors in the dorsolateral striatum. *Brain Res.*, 2000, 855, 260–266.
286. Magrinelli, F., Zanette, G., Tamburin, S. Neuropathic pain: Diagnosis and treatment. *Practical Neurology*, 2013, 13, 292–307.
287. Haanpää, M.L., Treede, R-D. Diagnosis and classification of neuropathic pain. *Pain: Clinical Update*, 2010, 18, 7, 1-6.
288. Mansikka, H., Erbs, E., Borrelli, E., Pertovaara, A. Influence of the dopamine D2 receptor knockout on pain-related behavior in the mouse. *Brain Res.*, 2005, 1052, 82–87.
289. Marques, A., Attal, N., Bouhassira, D., et al. How to diagnose parkinsonian central pain? *Parkinsonism and Related Disorders*, 2019, 64, 50–53.
290. Marques, A., Chassin, O., Morand, D., et al. Central pain modulation after subthalamic nucleus stimulation: a crossover randomized trial. *Neurology*. 2013, 81, 633–40.
291. Marsden, C.D., Parkes, J.D. "On-off" effects in patients with Parkinson's disease on chronic levodopa therapy. *Lancet*, 1976, 307, 292-296.
292. Martinez-Martin, P., Rizos, A.M., Wetmore, J., et al. First comprehensive tool for screening pain in Parkinson's disease: The King's Parkinson's Disease Pain Questionnaire. *Eur. J. Neurol.*, 2018, 25, 1255–61.
293. Martinez-Martin, P., Valldeoriola, F., Molinuevo, J.L., et al. Pallidotomy and quality of life in patients with Parkinson's disease: an early study. *Mov. Disord.*, 2000, 15, 65–70.
294. Maruo, T., Saitoh, Y., Hosomi, K., et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves temperature sensation in patients with Parkinson's disease. *Pain*, 2011, 152, 860–5.
295. Massetani, R., Lucchetti, R., Vignocchi, G., et al. Pain threshold and polysynaptic components of the blink reflex in Parkinson's disease. *Funct. Neurol.*, 1989, 4, 2, 199-202.
296. Melamed, E., Bitton, V. Delayed onset of responses to individual doses of L-dopa in parkinsonian fluctuators: an additional side effect of long-term L-dopa therapy. *Neurology*, 1984, 34, 270.
297. Melli, G., Vacchi, E., Biemmi, V., et al. Cervical skin denervation associates with alpha-synuclein aggregates in Parkinson disease. *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, 2018, 5, 11, 1394-1407.
298. Melzack, R., Casey, K.L. Sensory, motivational and central control determinants of pain. In: Kenshalo, D.R. (Ed.). *The Skin Senses*, Thomas, Springfield, IL, 1968, 423-443.
299. Mendlin, A., Martin, F.J., Jacobs, B.L. Dopaminergic input is required for increases in serotonin output produced by behavioral activation: an in vivo microdialysis study in rat forebrain. *Neuroscience*, 1999, 93, 897e905.
300. Mengi-Ozsarac, G. Carpal tunnel syndrome in Parkinson's disease. *Eur. J. Radiol.*, 2008, 67, 550.
301. Menon, V. Salience network. In: Toga, A.W., ed. *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference*. Elsevier Inc. Stanford, CA, 2015, 597–611.
302. Menza, M., Dobkin, R.D., Marin, H., et al. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology*, 2009, 72, 886-892.

303. Merello, M., Lees, A.J. Beginning-of-dose motor deterioration following the acute administration of levodopa and apomorphine in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1992, 55, 1024-1026.
304. Merskey, H. Pain in somatization disorders and psychiatric illness. In: *Handbook of clinical neurology. Pain*. Cervero, F., Jensen, T.S., eds., Elsevier B.V., Amsterdam, 2006, 81, 803–816.
305. Metta, V., Sanchez, T.C., Padmakumar, C. Osteoporosis: A hidden nonmotor face of Parkinson's disease. *Int. Rev. Neurobiol.*, 2017, 134, 877-890.
306. Meyer, R.A., Ringkamp, M., Campbell, J.N., Raja, S.N. Peripheral mechanisms of cutaneous nociception. In *Wall and Melzack's Textbook of Pain*, McMahon, S.B., Koltzenburg, M., eds. (Philadelphia: Elsevier), 2008, 3–34.
307. Michael, J.L., Sullivan, S.R.B. The Pain Catastrophizing Scale: development and validation. *Psychol. Assess.*, 1995, 7, 524–532.
308. Milanov, I., Kmetska, K., Karakolev, B., Nedialkov, E. Prevalence of Parkinson's disease in Bulgaria. *Neuroepidemiology*, 2001, 20, 212–214.
309. Millan, M.J. Descending control of pain. *Prog. Neurobiol.*, 2002, 66, 355–474.
310. Minato, T., Maeda, T., Fujisawa, Y., et al. Progression of Parkinson's disease is associated with gut dysbiosis: Two-year follow-up study. *PLoS One*, 2017, 12, e0187307.
311. Miyasaki, J.M., Shannon, K., Voon, V., et al. Practice Parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2006, 66, 7, 996-1002.
312. Mollenhauer, B., Trautmann, E., Sixel-Döring, F., et al. Nonmotor and diagnostic findings in subjects with de novo Parkinson disease of the DeNoPa cohort. *Neurology*, 2013, 81.
313. Morton, D.L., Sandhu, J.S., Jones, A.K. Brain imaging of pain: state of the art. *J. Pain Res.*, 2016, 9, 613–624.
314. Müller, T., Muhlack, S., Voitalla, D. Pain perception, pain drug therapy and health status in patients with Parkinson's disease. *Neuroepidemiology*, 2011, 37, 183–187.
315. Myers, P.S., Harrison, E.C., Rawson, K.S., et al. Yoga Improves Balance and Low-Back Pain, but Not Anxiety, in People with Parkinson's Disease. *Int. J. Yoga Therap.*, 2019, 30, 41–48.
316. Mylius, V., Brebbermann, J., Dohmann, H., et al. Pain sensitivity and clinical progression in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2011, 26, 2220–5.
317. Mylius, V., de Andrade, D.C., Cury, R.G. Pain in Parkinson's disease: current concepts and a new diagnostic algorithm. *Mov. Disord. Clin. Practice*, 2015, 2, 357–64.
318. 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, 24–8.
319. Mylius, V., Möller, J.C., Bohlhalter, S., et al. Diagnosis and Management of Pain in Parkinson's Disease: A New Approach. *Drugs Aging*, 2021a, 38, 7, 559-577.
320. Mylius, V., Pee, S., Pape, H., et al. Experimental pain sensitivity in multiple system atrophy and Parkinson's disease at an early stage. *Eur. J. Pain*, 2016, 20, 1223–1228.
321. 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*, 2021b, 162, 4, 1201-1210.

322. Naisby, J., Lawson, R.A., Galna, B., et al. Trajectories of pain over 6 years in early Parkinson's disease: ICICLE-PD. *J. Neurol.*, 2021, 268, 4759–4767.
323. Nakashima, K., Wang, Y., Shimoda, M., et al. Reduced late component of exteroceptive reflex in patients with Parkinson's disease. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.*, 1997, 37, 8, 503-8.
324. Nandhagopal, R., Troiano, A.R., Mak, E., et al. Response to heat pain stimulation in idiopathic Parkinson's disease. *Pain Med.*, 2010, 11, 834–40.
325. Nascimento, G.C., Bariotto-Dos-Santos, K., Leite-Panissi, C.R.A., et al. Nociceptive Response to L-DOPA-Induced Dyskinesia in Hemiparkinsonian Rats. *Neurotoxicity research*, 2018, 34, 4, 799–807.
326. Nebe, A., Ebersbach, G. Pain intensity on and off levodopa in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2009, 24, 1233–1237.
327. Negre-Pages, L., Rezagui, W., Bouhassira, D., et al. Chronic pain in Parkinson's disease: The cross-sectional French DoPaMiP survey. *Movement Disorders*, 2008, 23, 10, 1361–1369.
328. Neugebauer, V. Subcortical processing of nociceptive information: basal ganglia and amygdala. In: *Handbook of Clinical Neurology. Pain.* Cervero, F., Jensen, T.S. eds., Elsevier, B.V., Amsterdam, 2006, 81, 141-158.
329. Nguy, V., Barry, B.K., Moloney, N., et al. Exercise-induced hypoalgesia is present in people with Parkinson's disease: Two observational cross-sectional studies. *Eur. J. Pain*, 2019, 23, 7, 1329–1339.
330. Nigro, S., Riccelli, R., Passamonti, L., et al. Characterizing structural neural networks in de novo Parkinson disease patients using diffusion tensor imaging. *Hum. Brain Mapp.*, 2016, 37, 12, 4500–4510.
331. Nolano, M., Provitera, V., Estraneo, A., et al. Sensory deficit in Parkinson's disease: evidence of a cutaneous denervation. *Brain*, 2008, 131, 1903–11.
332. Nolano, M., Provitera, V., Manganelli, F., et al. Loss of cutaneous large and small fibers in naïve and l-dopa-treated PD patients. *Neurology*, 2017, 89, 776–784.
333. 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.
334. Notermans, N.C., Wokke, J.H. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Muscle Nerve*, 1996, 19, 1637–1638.
335. Nunes, J.C., Costa Bergamaschi, E.N., Freitas, F.C., et al. Prevalence of headache in patients with Parkinson's disease and its association with the side of motor symptom onset. *Neurol. Sci.*, 2014, 35, 595–600.
336. Nunnally, J.C. *Psychometric theory* 3th ed. New York: Basic Books, 1994, 265 p.
337. Nutt, J.G., Chung, K.A., Holford, N.H. Dyskinesia and the antiparkinsonian response always temporally coincide: a retrospective study. *Neurology*, 2010, 74, 1191–1197.
338. Nutt, J.G., Gancher, S.T., Woodward, W.R. Does an inhibitory action of levodopa contribute to motor fluctuations? *Neurology*, 1988, 38, 1553-1557.
339. Oaklander, A.L. Neuropathological examination of peripheral nerves in painful neuropathies (neuralgias). *Handb. Clin. Neurol.*, 2006, 81, 463-479.
340. Obeso, J.A., Olanow, C.W., Nutt, J.G. Levodopa motor complications in Parkinson's disease. *Trends Neurosci.*, 2000, 23, 10 Suppl., S2–S7.

341. Obeso, J.A., Rodriguez-Oroz, M., Marin, C., et al. The origin of motor fluctuations in Parkinson's disease: importance of dopaminergic innervation and basal ganglia circuits. *Neurology*, 2004, 62, 1, Suppl. 1, S17–S30.
342. Oh, E.S., Lee, J.H., Seo, J.G., et al. Autonomic and cognitive functions in Parkinson's disease (PD). *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 2011, 52, 84–8.
343. Olanow, C.W., Brundin, P. Parkinson's disease and alpha synuclein: is Parkinson's disease a prion-like disorder? *Mov. Disord.*, 2013, Jan, 28, 1, 31–40.
344. Olanow, C.W., Kieburtz, K., Stern, M., et al. Double-blind, placebo-controlled study of entacapone in levodopa-treated patients with stable Parkinson disease. *Arch. Neurol.*, 2004, 61, 10, 1563–8.
345. Olson, W.L., Gruenthal, M., Mueller, M.E., et al. Gabapentin for parkinsonism: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Am. J. Med.*, 1997, 102, 60–66.
346. Ondo, W.G., Vuong, K.D., Jankovic, J. Exploring the relationship between Parkinson disease and restless legs syndrome. *Arch. Neurol.*, 2002, 59, 421–424.
347. O'Neill, F., Kobylecki, C., Carrasco, R., et al. Orofacial pain in 1916 patients with early or moderate Parkinson disease. *Pain reports*, 2021, 6, 1, e923.
348. Oshima, H., Katayama, Y., Morishita, T., et al. Subthalamic nucleus stimulation for attenuation of pain related to Parkinson disease. *J. Neurosurg.*, 2012, 116, 99–106.
349. O'Sullivan, S.S., Williams, D.R., Gallagher, D.A., et al. Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Mov. Disord.*, 2008, 23, 101–106.
350. Ozturk, E.A., Kocer, B.G. Predictive risk factors for chronic low back pain in Parkinson's disease. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 2018, 164, 190–195.
351. Palma, J.A., Kaufmann, H. Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson disease and other synucleinopathies. *Mov. Disord*, 2018, 33, 372–390.
352. Papalia, R., Torre, G., Papalia, G., et al. Frozen shoulder or shoulder stiffness from Parkinson disease? *Musculoskeletal surgery*, 2019, 103, 2, 115–119.
353. Park, J., Lim, C.S., Seo, H., et al. Pain perception in acute model mice of Parkinson's disease induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). *Mol. Pain*, 2015, 17, 11–28.
354. Parkinson, J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 2002, 14, 2, 223–36, discussion 222.
355. Parmenter, K., Wardle, J. Evaluation and Design of Nutrition Knowledge Measures. *J. Nutr. Educ.*, 2000, 32, 269–77.
356. Patel, N., Jankovic, J., Hallett, M. Sensory aspects of movement disorders. *Lancet Neurol*, 2014, 13, 100–112.
357. Pellaprat, J., Dellapina, E., Adel, D., et al. Correlation study between [123I]-FP-CIT binding and nociceptive threshold in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2014a, 29, Suppl. 1, S89.
358. Pellaprat, J., Ory-Magne, F., Canivet, C., et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves pain in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2014b, 20, 662–4.
359. 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, 1–11.

360. Perez-Lloret, S., Rey, M.V., Dellapina, E., et al. Emerging analgesic drugs for Parkinson's disease. *Expert Opin. Emerg. Drugs*, 2012, 17, 157–171.
361. Perrotta, A., Sandrini, G., Serrao M, et al. Facilitated temporal summation of pain at spinal level in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2011, 26, 442–8.
362. Perrotta, A.M., Serrao, M., Bartolo, L., et al. Abnormal head nociceptive withdrawal reaction to facial nociceptive stimuli in Parkinson's disease, *Clin. Neurophysiol.*, 2005, 116, 9, 2091–2098.
363. Pertovaara, A., Almeida, A. Chapter 13 Descending inhibitory systems. *Handb. Clin. Neurol.*, 2006, 81, 179-92.
364. Petzinger, G.M., Fisher, B.E., McEwen, S., et al. Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, 2013, 12, 7, 716–726.
365. Placzek, R. Botulinumtoxin in Orthopädie und Sportmedizin. Edited by Placzek, R., Bremen, Uni-Med Verlag AG, 2006.
366. Poewe, W., Högl, B. Akathisia, restless legs and periodic limb movements in sleep in Parkinson's disease. *Neurology*, 2004, 63, S12–6.
367. Poewe, W.H., Lees, A.J., Stern, G.M. Dystonia in Parkinson's disease: clinical and pharmacologic features. *Ann. Neurol.*, 1988, 23, 73–78.
368. Poewe, W.H., Lees, A.J., Stern, G.M. Low-dose L-dopa therapy in Parkinson's disease: a 6-year follow-up study. *Neurology*, 1986, 36, 1528–30.
369. Poewe, W.H., Mahlkecht, P. The clinical progression of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2009, 15, Suppl. 4, S28-32.
370. Politis, M., Wu, K., Molloy, S., et al. Parkinson's disease symptoms: the patient's perspective. *Mov. Disord.*, 2010, 25, 1646–1651.
371. Polli, A., Weis, L., Biundo, R., et al. Anatomical and functional correlates of persistent pain in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2016, 31, 1854–1864.
372. Pont-Sunyer, C., Hotter, A., Gaig, C., et al. The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study). *Mov. Disord.*, 2015, 30, 2, 229-237.
373. Postuma, R.B. Can Parkinson's disease come from the gut? *Movement Disorders*, 2015, 30, 10, 1325–1325.
374. Prätorius, B., Kimmeskamp, S., Milani, T.L. The sensitivity of the sole of the foot in patients with Morbus Parkinson. *Neurosci. Lett.*, 2003, 346, 3, 173-176.
375. Price, D.D., Greenspan, J.D., Dubner, R. Neurons involved in the exteroceptive function of pain. *Pain*, 2003, 106, 215–9.
376. Priebe, J.A., Kunz, M., Morcinek, C., et al. Electrophysiological assessment of nociception in patients with Parkinson's disease: a multi-methods approach. *J. Neurol. Sci.*, 2016, 368, 59–69.
377. Pringsheim, T., Jette, N., Frolkis, A., Steeves, T.D.L. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, 2014, 29, 1583–1590.
378. Quinn, N.P., Koller, W.C., Lang, A.E., Marsden, C.D. Painful Parkinson's disease. *Lancet*, 1986, 1, 8494, 1366-9.
379. Quintero, J.E., Dooley, D.J., Pomerleau, F., et al. Amperometric measurement of glutamate release modulation by gabapentin and pregabalin in rat neocortical slices: role of voltage-sensitive Ca²⁺ α 2 δ -1 subunit. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2011, 338, 240–245.

380. QUITTENBAUM, B.H., GRAHN, B. Quality of life and pain in Parkinson's disease: a controlled cross-sectional study. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2004, 10, 129–136.
381. Qureshi, A.R., Rana, A.Q., Malik, S.H., et al. Comprehensive examination of therapies for pain in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*, 2018, 51, 190-206.
382. Rana, A.Q., Qureshi, A.R., Mumtaz, A., et al. Associations of pain and depression with marital status in patients diagnosed with Parkinson's disease. *Acta neurologica Scandinavica*, 2016, 133, 4, 276–280.
383. Rana, A.Q., Qureshi, A.R.M., Rahman, N., et al. Disability from pain directly correlated with depression in Parkinson's disease. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 2017, 160, 1–4.
384. Rana, A.Q., Saeed, U., Masroor, M.S., et al. A cross-sectional study investigating clinical predictors and physical experiences of pain in Parkinson's disease. *Funct. Neurol.*, 2013, 28, 297–304.
385. Rascol, O., Zesiewicz, T., Chaudhuri, K.R., et al. A randomized controlled exploratory pilot study to evaluate the effect of rotigotine transdermal patch on Parkinson's disease-associated chronic pain. *J. Clin. Pharmacol.*, 2016, 56, 852–861.
386. Reichling, D.B., Levine, J.D. Pain and death: neurodegenerative disease mechanisms in the nociceptor. *Ann. Neurol.*, 2011, 69, 13–21.
387. Ren, L., Yi, J., Yang, J., et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs use and risk of Parkinson disease: a dose–response meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97, e12172.
388. Reshkova, V., Bogdanova, D., Milanov, I. Trigeminal Nerve Reflexes in Chronic Pain Syndromes. *J Neurol Neurosci.*, 2016, 6:3
389. Reuter, I., Mehnert, S., Leone, P., et al. Effects of a flexibility and relaxation programme, walking, and nordic walking on Parkinson's disease. *J. Aging Res.*, 2011, 2011, 232473.
390. Richard, I.H., Mcdermott, M.P., Kurlan, R., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology*, 2012, 78, 1229-1236.
391. Riedel, O., Klotsche, J., Spottke, A., et al. Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1,449 outpatients with Parkinson's disease. *J. Neurol.*, 2010, 257, 7, 1073-82.
392. Rieu, I., Degos, B., Castelnovo, G., et al. Incobotulinum toxin A in Parkinson's disease with foot dystonia: a double blind randomized trial. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2018, 46, 9–15.
393. Riley, D., Lang, A.E., Blair, R.D.G., et al. Frozen shoulder and other shoulder disturbances in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1989, 52, 63–66.
394. Rodgers, C., Thompson, T.L. Pain problems in primary care medical practice. In: *Handbook of Pain Management*. Tollison, C.D., Satterthwaite, J.R., Tollison, J.W., eds., Williams & Wilkins, Baltimore, 1994, 581-599.
395. Rodrigues de Paula, F., Teixeira-Salmela, L.F., Coelho de Moraes Faria, C.D., et al. Impact of an exercise program on physical, emotional, and social aspects of quality of life of individuals with Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 2006, 21, 8, 1073–1077.
396. Rodríguez-Violante, M., Alvarado-Bolaños, A., Cervantes-Arriaga, A., et al. Clinical Determinants of Parkinson's Disease-associated Pain Using the King's Parkinson's Disease Pain Scale. *Mov. Disord. Clin. Pract.*, 2017, 4, 545–51.

397. Rolke, R., Magerl, W., Campbell, K.A., et al. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur. J. Pain*, 2006, 10, 1, 77–88.
398. Romagnolo, A., Merola, A., Artusi, C.A., et al. Levodopa-induced neuropathy: a systematic review. *Mov. Disord. Clin. Pract.*, 2018, 6, 2, 96–103.
399. Ropper, A.H., Brown, R.H. Pain. In Adams and Vectors Principles of Neurology-8th ed. McGraw-Hill, Inc., New York, 2005, 111-121.
400. Rosland, J.H., Hunskaar, S., Broch, O.J., Hole, K. Acute and long term effects of 1-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) in tests of nociception in mice. *Pharmacol. Toxicol.*, 1992, 70, 31–37.
401. Rowbotham, M.C., Goli, V., Kunz, N.R., Lei, D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: A double-blind, placebo-controlled study. *Pain*, 2004, 110, 697-706.
402. Rüb, U., Del Tredici, K., Schultz, C., et al. Parkinson's disease: the thalamic components of the limbic loop are severely impaired by alpha-synuclein immunopositive inclusion body pathology. *Neurobiol. Aging*, 2002, 23, 245–254.
403. Rukavina, K., Leta, V., Sportelli, C., et al. Pain in Parkinson's disease: new concepts in pathogenesis and treatment. *Curr. Opin. Neurol.*, 2019, 32, 4, 579-588.
404. Rukavina, K., Ocloo, J., Skoric, M.K., et al. Ethnic Disparities in Treatment of Chronic Pain in Individuals with Parkinson's Disease Living in the United Kingdom. *Mov. Disord. Clin. Pract.*, 2022, 9, 3, 369-374.
405. Sage, J. Pain in Parkinson's disease. *Curr. Treat. Options Neurol.*, 2004, 6, 191–200.
406. Samadi, P., Bédard, P. J., & Rouillard, C. Opioids and motor complications in Parkinson's disease. *Trends in pharmacological sciences*, 2006, 27, 10, 512–517.
407. Samadi, P., Grégoire, L., Bédard, P.J. The opioid agonist morphine decreases the dyskinetic response to dopaminergic agents in parkinsonian monkeys. *Neurobiol. Dis.*, 2004, 16, 1, 246–253.
408. Sampson, T.R., Debelius, J.W., Thron, T., et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*, 2016, 167, 1469-1480.e12.
409. Sandrini, G., Alfonsi, E., Martignoni, E., et al. Effects of lisuride on blink reflex habituation in Parkinson disease. *Eur. Neurol.*, 1985, 24, 6, 374-9.
410. Sandrini, G., Milanov, I., Willer, J.C., et al. Different effect of high doses of naloxone on spinal reflexes in normal subjects and chronic paraplegic patients. *Neuroscience Letters*, 1999, 261, 1-2.
411. Sandrini, G., Serrao, M., Rossi, P., et al. The lower limb flexion reflex in humans. *Prog. Neurobiol.*, 2005, 77, 353–395.
412. Sandroni, P., Ahlskog, J.E., Fealey, R.D., Low, P.A. Autonomic Involvement in Extraparamidal and Cerebellar Disorders. *Clinical Autonomic Research: Official Journal of the Clinical Autonomic Research Society*, 1991, 1, 2, 147–55.
413. Sathian, K., Zangaladze, A., Green, J., et al. Tactile spatial acuity and roughness discrimination: impairments due to aging and Parkinson's disease. *Neurology*, 1997, 49, 1, 168-177.
414. Sauerbier, A., Jenner, P., Todorova, A., Chaudhuri, K.R. Non motor subtypes and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2016, 22, Suppl. 1, S41–46.

415. Scarpignato, C., Dolak, W., Lanas, A., et al. Rifaximin reduces the number and severity of intestinal lesions associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in humans. *Gastroenterology*, 2017, 152, 980-982.
416. Schapira, A.H. Mitochondria in the aetiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 2008, 7, 97–109.
417. Schapira, A.H., Jenner, P. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 2011, 26, 1049–1055.
418. Scherder, E.J., Sergeant, J.A., Swaab, D.F. Pain processing in dementia and its relation to neuropathology. *Lancet Neurol.*, 2003, 2, 11, 677-86.
419. Scherder, E., Wolters, E., Polman, C., et al. Pain in Parkinson's disease and multiple sclerosis: its relation to the medial and lateral pain systems. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2005, 29, 1047–1056.
420. Schestatsky, P., Kumru, H., Valls-Solé, J., et al. Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. *Neurology*, 2007, 4, 69, 23, 2162-9.
421. Schneider, J.S., Diamond, S.G., Markham, C.H. Parkinson's disease: sensory and motor problems in arms and hands. *Neurology*, 1987, 37, 6, 951-956.
422. Schott, G.D. Pain in Parkinson's disease. *Pain*, 1985, 22, 407–411.
423. Schrag, A., Hovris, A., Morley, D., et al. Young-versus older-onset Parkinson's disease: impact of disease and psychosocial consequences. *Mov. Disord.*, 2003, 18, 1250–1256.
424. Schrag, A., Quinn, N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain*, 2000, 123, 2297–305.
425. Scott, D.J., Stohler, C.S., Koeppe, R.A., Zubieta, J.-K. Timecourse of change in [11C] carfentanil and [11C] raclopride binding potential after a nonpharmacological challenge. *Synapse*, 2007, 61, 707–714.
426. Scott, R., Gregory, R., Hines, N., et al. Neuropsychological, neurological and functional outcome following pallidotomy for Parkinson's disease. A consecutive series of eight simultaneous bilateral and 12 unilateral procedures. *Brain*, 1998, 121, 659–675.
427. 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.
428. Sethi, K. Levodopa unresponsive symptoms in Parkinson disease. *Mov. Disord.*, 2008, 23, Suppl. 3, S521–S533.
429. Shanker, V.L. Treatment of Pain in Parkinson's Disease. In: Reich S.G., Factor S.A. (eds). *Therapy of Movement Disorders. Current Clinical Neurology*. Humana, Cham, 2019.
430. Shen, L. Associations between B vitamins and Parkinson's disease. *Nutrients*, 2015, 7, 7197-7208.
431. Shohet, A., Khlebtovsky, A., Roizen, N., et al. Effect of medical cannabis on thermal quantitative measurements of pain in patients with Parkinson's disease. *Eur. J. Pain*, 2017, 21, 3, 486–93.
432. Shrout, P.E., Fleiss, J.L. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol. Bull.*, 1979, 86, 2, 420–8.
433. Shulman, L.M., Wen, X., Weiner, W.J., et al. Acupuncture therapy for the symptoms of Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2002, 17, 799–802.

434. Shy, M.E., Frohman, E.M., So, Y.T., et al. Quantitative Sensory Testing: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2003, 60, 6, 898–904.
435. Silva, E.G., Viana, M.A., Quagliato, E.M. Pain in Parkinson's disease: analysis of 50 cases in a clinic of movement disorders. *Arq. Neuropsiquiatr.*, 2008, 66, 26–29.
436. Silverdale, M.A., Kobylecki, C., Kass-Iliyya, L., et al. A detailed clinical study of pain in 1957 participants with early/moderate Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2018, 56, 27–32.
437. Skogar, O., Fall, P.A., Hallgren, G., et al. Parkinson's disease patients' subjective descriptions of characteristics of chronic pain, sleeping patterns and healthrelated quality of life. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 2012, 8, 435–442.
438. Skogar, O., Lokk, J. Pain management in patients with Parkinson's disease: challenges and solutions. *J. Multidiscip. Healthc.*, 2016, 9, 469–479.
439. Slaoui, T., Gerdelat-Mas, A., Ory-Magne, F., et al. Levodopa modifies pain thresholds in Parkinson's disease patients. *Rev. Neurol.*, 2007, 163, 66–71.
440. Slick, D.J. Psychometrics in neuropsychological assessment. In: Strauss, E., Sherman, E. (Eds.). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*. New York: Oxford University Press, 2006, 3–43.
441. Snider, S.R., Fahn, S., Isgreen, W.P., Cote, L.J. Primary sensory symptoms in parkinsonism. *Neurology*, 1976, 26, 423–429.
442. Souques, M.A. Des douleurs dans la paralysie agitante. *Rev. Neurol.*, 1921, 37, 629–633.
443. Soyuer, F., Gültekin, M., Cankurtaran, F. et al. Reliability and validity of the Turkish version of king's Parkinson's disease pain scale. *Neurol. Sci. Neurophysiol.*, 2020, 37, 57.
444. Spielberger, S., Wolf, E., Kress, M., et al. The influence of deep brain stimulation on pain perception in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2011, 26, 1367–8.
445. Stacy, M.A., Murck, H., Kroenke, K. Responsiveness of motor and nonmotor symptoms of Parkinson disease to dopaminergic therapy. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2010, 34, 1, 57–61.
446. Stamey, W., Davidson, A., Jankovic, J. Shoulder pain: a presenting symptom of Parkinson disease. *J. Clin. Rheumatol.*, 2008, 14, 253–254.
447. Starkstein, S.E., Preziosi, T.J., Robinson, R.G. Sleep disorders, pain, and depression in Parkinson's disease. *Eur. Neurol.*, 1991, 31, 352–355.
448. Steiner, A.S. Abdominal pain. In: *Principles and practice of pain medicine*. Warfield, C.A., Bajwa Z.H. (eds.), McGraw-Hill, New York, 2004, 350–358.
449. Stojanovic, M. Chapter 10. Measuring Pain with Functional Magnetic Resonance Imaging. In: Warfield, C.A., Bajwa, Z.H. eds. *Principles and Practice of Pain Medicine*, 2e. McGraw Hill, 2004.
450. Storch, A., Odin, P., Trender-Gerhard, I., et al. Non-motor Symptoms Questionnaire und Scale für das idiopathische Parkinson-Syndrom. Interkulturell adaptierte Versionen in deutscher Sprache [Non-motor Symptoms Questionnaire and Scale for Parkinson's disease. Cross-cultural adaptation into the German language]. *Der Nervenarzt*, 2010, 81, 8, 980–985.
451. Storch, A., Schneider, C.B., Klingelhöfer, L. et al. Quantitative assessment of non-motor fluctuations in Parkinson's disease using the Non-Motor Symptoms Scale (NMSS). *J. Neural. Transm.*, 2015, 122, 1673–1684.

452. Storch, A., Schneider, C.B., Wolz, M., et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications. *Neurology*, 2013, 26, 80, 9, 800-9.
453. Sung, S., Farrell, M., Vijjaratnam, N., Evans, A.H. Pain and dyskinesia in Parkinson's disease may share common pathophysiological mechanisms - An fMRI study. *Journal of the neurological sciences*, 2020, 416, 116905.
454. Sung, S., Vijjaratnam, N., Chan, D.W.C., et al. Evans, Pain sensitivity in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis, *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2018, 48, 17–27.
455. Suppa, A., Leone, C., Di Stasio, F., et al. Pain-motor integration in the primary motor cortex in Parkinson's disease. *Brain Stimul.*, 2017, 10, 4, 806-816.
456. Sürücü, O., Baumann-Vogel, H., Uhl, M., et al'. Subthalamic deep brain stimulation versus best medical therapy for L-dopa responsive pain in Parkinson's disease. *Pain*, 2013, 154, 1477–9.
457. Suzuki, K., Okuma, Y., Uchiyama, T., et al. The prevalence, course and clinical correlates of migraine in PD: A multicenter case-controlled study. *Cephalalgia*, 2018, 38, 1535-1544.
458. Taghizadeh, G., Joghataei, M.T., Goudarzi, S., et al. King's Parkinson's disease pain scale cut-off points for detection of pain severity levels: A reliability and validity study. *Neuroscience letters*, 2021, 745, 135620.
459. Tai, Y., Lin, C. An overview of pain in Parkinson's disease. *Clinical Parkinsonism & Related Disorders*, 2020, 2, 1-8.
460. Tan, Y., Tan, J., Deng, J., et al. Alteration of Basal Ganglia and Right Frontoparietal Network in Early Drug-Naïve Parkinson's Disease during Heat Pain Stimuli and Resting State. *Front. Hum. Neurosci.*, 2015, 9, 467.
461. Tassorelli, C., De Icco, R., Alfonsi, E., et al. Botulinum toxin type A potentiates the effect of neuromotor rehabilitation of Pisa syndrome in Parkinson disease: a placebo controlled study. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2014, 20, 11, 1140-4.
462. Taylor, A.M.W., Becker, S., Schweinhardt, P., Cahill, C. Mesolimbic dopamine signaling in acute and chronic pain: Implications for motivation, analgesia, and addiction. *Pain*, 2016, 157, 1194–1198.
463. Tesei, S., Antonini, A., Canesi, M., et al. Tolerability of paroxetine in Parkinson's disease: a prospective study. *Mov. Disord.*, 2000, 15, 5, 986-989.
464. Tessitore, A., Marano, P., Modugno, N., et al. Caregiver burden and its related factors in advanced Parkinson's disease: data from the PREDICT study. *Journal of neurology*, 2018, 265, 5, 1124–1137.
465. Thompson, T., Gallop, K., Correll, C. U., et al. Pain perception in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of experimental studies. *Ageing research reviews*, 2017, 35, 74–86.
466. Timmermann, L., Oehlwein, C., Ransmayr, G., et al. Patients' perception of Parkinson's disease-associated pain following initiation of rotigotine: a multicenter non-interventional study. *Postgrad. Med.*, 2017, 129, 1, 46–54.
467. Tinazzi, M., Del Vesco, C., Defazio, G., et al. Abnormal processing of the nociceptive input in Parkinson's disease: a study with CO2 laser evoked potentials. *Pain*, 2008, 136, 117–24.
468. Tinazzi, M., Del Vesco, C., Fincati, E., et al. Pain and motor complications in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2006, 77, 822–5.

469. Tinazzi, M., Recchia, S., Simonetto, S., et al. Hyperalgesia and laser evoked potentials alterations in hemiparkinson: evidence for an abnormal nociceptive processing. *J. Neurol. Sci.*, 2009, 276, 153–8.
470. Tinazzi, M., Recchia, S., Simonetto, S., et al. Muscular pain in Parkinson's disease and nociceptive processing assessed with CO2 laser-evoked potentials. *Mov. Disord.*, 2010, 25, 213–20.
471. Tolosa, E., Compta, Y., Gaig, C. The premotor phase of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2007, 13 Suppl., S2–S7.
472. Tomlinson, C.L., Stowe, R., Patel, S. et al. Systematic review of levodopa dose 547 equivalency reporting in Parkinson's disease: Systematic Review of LED 548 Reporting in PD. *Mov. Disord.*, 2010, 25, 2649–53.
473. Toth, C., Breithaupt, K., Ge, S., et al. Levodopa, methylmalonic acid, and neuropathy in idiopathic Parkinson disease. *Ann. Neurol.*, 2010, 68, 28–36.
474. Toth, C., Brown, M.S., Furtado, S., et al. Neuropathy as a potential complication of levodopa use in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2008, 23, 1850–1859.
475. Treede, R.D. Pain and hyperalgesia definitions and theories. In: *Handbook of clinical neurology. Pain*, Cervero, F., Jensen, T.S. eds., Elsevier B.V., Amsterdam, 2006, 81, 3-10.
476. Treede, R., Apkarian, A.V., Bromm, B., et al. Cortical representation of pain: functional characterization of nociceptive areas near the lateral sulcus. *Pain*, 2000, 87, 113–19.
477. 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, 29, 70, 18, 1630-5.
478. Trenkwalder, C., Allen, R., Hogl, B., et al. Comorbidities, treatment, and pathophysiology in restless legs syndrome. *Lancet Neurol.*, 2018, 17, 994-1005.
479. Trenkwalder, C., Chaudhuri, K.R., Martinez-Martin, P., et al. Prolonged-release oxycodone-naloxone for treatment of severe pain in patients with Parkinson's disease (PANDA): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet. Neurology*, 2015, 14, 12, 1161–1170.
480. Trenkwalder, C., Kies, B., Rudzinska, M., et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov. Disord.*, 2011, 26, 90–99.
481. Triadafilopoulos, G., Gandhi, R., Barlow, C. Pilot cohort study of endoscopic botulinum neurotoxin injection in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2017, 44, 33-37.
482. Turk, D.C., Rudy, T.E. A cognitive-behavioral perspective on chronic pain: Beyond the scalpel and syringe. In: *Handbook of pain management*. Tollison, C.D, Satterthwaite, J.R., Tollison, I.W., eds, Williams & Wilkins, Baltimore, 1994, 136-151.
483. Uebelacker, L.A., Epstein-Lubow, G., Lewis, T., et al. A survey of Parkinson's disease patients: most bothersome symptoms and coping preferences. *J. Parkinsons Dis.*, 2014, 4, 717–723.
484. Uncini, A., Eleopra, R., Onofri, M. Polyneuropathy associated with duodenal infusion of levodopa in Parkinson's disease: features, pathogenesis and management. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2015, 86, 5, 490–495.
485. Urakami, K., Takahashi, K., Matsushima, E., et al. The threshold of pain and neurotransmitter's change on pain in Parkinson's disease. *Jpn. J. Psychiatry Neurol.*, 1990, 44, 589–593.

486. Usunoff, K.G., Popratiloff, A., Schmitt, O., Wree, A. Functional neuroanatomy of pain. *Advances in anatomy, embryology, and cell biology*, 2006, 184, 1–115.
487. Vadalà, M., Vallelunga, A., Palmieri, L. et al. Mechanisms and therapeutic applications of electromagnetic therapy in Parkinson's disease. *Behav. Brain Funct.*, 2015, 11, 26.
488. Valeriani, M., Rambaud, L., Mauguière, F. Scalp topography and dipolar source modelling of potentials evoked by CO2 laser stimulation of the hand. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1996, 100, 4, 343-53.
489. Valkovic, P., Minar, M., Singliarova, H., et al. Pain in Parkinson's disease: a cross-sectional study of its prevalence, types, and relationship to depression and quality of life. *PLoS One*, 2015, 10, 8, e0136541.
490. Van Blercom, N., Lasa, A., Verger, K., et al. Effects of gabapentin on the motor response to levodopa: A double-blind, placebocontrolled, crossover study in patients with complicated Parkinson disease. *Clin. Neuropharmacol.*, 2004, 27, 124-128.
491. 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, 953–7.
492. Vela, L., Lyons, K.E., Singer, C., Lieberman, A.N. Pain-pressure threshold in patients with Parkinson's disease with and without dyskinesia. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2007, 13, 189–92.
493. Verhagen Metman, L., Del Dotto, P., van Den Munckhof, P., et al. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology*, 1998, 50, 1323–1326.
494. Verhoeff, M.C., Koutris, M., Tambach, S., et al. Orofacial pain and dysfunction in patients with Parkinson's disease: A scoping review. *Eur. J. Pain*, 2022, 26, 10, 2036-2059.
495. Verhoeff, M.C., Lobbezoo, F., Wetselaar, P., et al. Parkinson's disease, temporomandibular disorders and bruxism: A pilot study. *Journal of oral rehabilitation*, 2018, 45, 11, 854–863.
496. Vila-Chã, N., Cavaco, S., Mendes, A., et al. Central Pain in Parkinson's Disease: Behavioral and Cognitive Characteristics. *Parkinsons Dis.*, 2021, 10, 5553460.
497. Vila-Chã, N., Cavaco, S., Mendes, A., et al. Unveiling the relationship between central parkinsonian pain and motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur. J. Pain*, 2019, 23, 8, 1475-1485.
498. Viseux, F.J.F., Delval, A., Simoneau, M., Defebvre, L. Pain and Parkinson's disease: Current mechanism and management updates. *Eur. J. Pain*, 2023, 27, 5, 553-567.
499. Wallace, V.C., Chaudhuri, K.R. Unexplained lower limb pain in Parkinson's disease: a phenotypic variant of "painful Parkinson's disease". *Parkinsonism & related disorders*, 2014, 20, 1, 122–124.
500. Wang, C.T., Mao, C.J., Zhang, X.Q., et al. Attenuation of hyperalgesia responses via the modulation of 5-hydroxytryptamine signalings in the rostral ventromedial medulla and spinal cord in a 6-hydroxydopamine-induced rat model of Parkinson's disease. *Mol. Pain*, 2017, 13, 1744806917691525.
501. Waseem, S., Gwinn-Hardy, K. Pain in Parkinson's disease: common yet seldom recognized symptom is treatable. *Postgrad. Med.*, 2001, 110, 33-46.
502. Wasner, G., Baron, R. Orthostatic dysregulation—symptoms, pathophysiology and treatment. *Akt. Neurol.*, 2000, 27, 157-169.

503. Wasner, G., Deuschl, G. Pains in Parkinson disease--many syndromes under one umbrella. *Nat. Rev. Neurol.*, 2012, 17, 8, 5, 284-94.
504. Watson, C.J. Insular balance of glutamatergic and GABAergic signaling modulates pain processing. *Pain*, 2016, 157, 2194–2207.
505. Wen, H.B., Zhang, Z.X., Wang, H., et al. Epidemiology and clinical phenomenology for Parkinson's disease with pain and fatigue. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2012, 18, Suppl. 1 (0 1), S222-5.
506. Wichmann, T., DeLong, M. Physiology of the basal ganglia and pathophysiology of movement disorders of basal ganglia origin. In: Watts, R.L., Koller, W.C. (eds). *Movement Disorders* New York, 2004, 101-112.
507. Wickremaratchi, M.M., Knipe, M.D., Sastry, B.S., et al. The motor phenotype of Parkinson's disease in relation to age at onset. *Mov. Disord.*, 2011, 26, 457–463.
508. Widnell, K. Pathophysiology of motor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2005, 20 Suppl. 11, S17-22.
509. Williams, A., Craig, K.D. Updating the definition of pain. *Pain*, 2016, 157, 11, 2420–2423.
510. Willis, W.D., Westlund, K.N. Neuroanatomy of the pain system and the pathways that modulate pain. *J. Clin. Neurophysiol.*, 1997, 14, 2–31.
511. Willer, J.C. Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain*, 1977, 3, 69–80.
512. Witjas, T., Kaphan, E., Régis, J., et al. Effects of chronic subthalamic stimulation on nonmotor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2007, 22, 1729–34.
513. Wittink, H., Goudas, L.C., Strassels, S., Carr, D.B. Outcome measurements in pain medicine. In: *Principles and practice of pain medicine*. Warfield, C.A., Bajwa, Z.H., eds., McGraw-Hill, New York, 2004, 69-82.
514. Wolters, E.C., de Munter, H., Steinbusch, H. Parkinson's Disease. In: *Parkinson Disease and other Movement Disorders: Motor Behavioural Disorders and Behavioural Motor Disorders*. Eds.: Wolters, E.C., Baumann, C., VU University Press, Amsterdam, 2014, 149-162.
515. Wolz, M., Hauschild, J., Koy, J., et al. Immediate effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2012, 18, 994–7.
516. Wood, J.D. Functional abdominal pain: the basic science. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2008, 47, 688–693.
517. Woolf, C.J. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, 2011, 152, S2–S15.
518. Xiong, Y.T., Liu, M.H., Gu, H.Y., et al. Fiber selectivity of peripheral neuropathy in patients with Parkinson's disease. *Acta neurologica Scandinavica*, 2022, 146, 1, 75–81.
519. Yan, T., Rizak, J.D., Yang, S., et al. Acute morphine treatments alleviate tremor in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated monkeys. *PLoS One*, 2014, 9, 2, e88404.
520. Yardimci, N., Cemeroglu, O., Ozturk, E., et al. Median and ulnar neuropathy assessment in Parkinson's disease regarding symptom severity and asymmetry. *Parkinsons Dis.*, 2016, 2016, 4958068.
521. Yarnitsky, D., Granot, M. Quantitative sensory testing. In: *Handbook of clinical neurology*. Pain. Cervero, F., Jensen, T. S. eds., Eslevier, Amsterdam, 2006, 395–407.

522. Yenilmez, F., Frundt, O., Hidding, U., Buhmann, C. Cannabis in Parkinson's disease: the patients' view. *J. Parkinsons Dis.*, 2021, 11, 1, 309–21.
523. You, H.J., Morch, C.D., Chen, J., Arendt-Nielsen, L. Simultaneous recordings of wind-up of paired spinal dorsal horn nociceptive neuron and nociceptive flexion reflex in rats. *Brain Res.*, 2003, 960, 235–45.
524. Yu, S.W., Lin, S.H., Tsai, C.C., et al. Acupuncture effect and mechanism for treating pain in patients with Parkinson's disease. *Front. Neurol.*, 2019, 10, 1114.
525. 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 & Related Disorders*, 2017, 34, 43–48.
526. Zambito Marsala, S., Tinazzi, M., Vitaliani, R., et al. Spontaneous pain, pain threshold, and pain tolerance in Parkinson's disease. *J. Neurol.*, 2011, 258, 627–33.
527. Zella, M.A.S., May, C., Müller, T., et al. Landscape of pain in Parkinson's disease: impact of gender differences. *Neurological research*, 2019, 41, 1, 87–97.
528. Zesiewicz, T.A., Hauser, R.A., Freeman, A., et al. Fentanyl-induced bradykinesia and rigidity after deep brain stimulation in a patient with Parkinson disease. *Clin. Neuropharmacol.*, 2009, 32, 1, 48–50.
529. Zibetti, M., Merola, A., Artusi, C.A., et al. Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: a 7-year experience. *Eur. J. Neurol.*, 2014, 21, 312–318.
530. 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.
531. Zheng, J.H., Sun, W.H., Ma, J.J., et al. Differences in Brain Activity Between Dopa-Responsive and - Unresponsive Pain in Parkinson's Disease. *Pain Ther.*, 2022, 11, 3, 959-970.
532. Zhu, M., Li, M., Ye, D., et al. Sensory symptoms in Parkinson's disease: Clinical features, pathophysiology, and treatment. *Journal of neuroscience research*, 2016, 94, 8, 685–692.
533. Zia, S., Cody, F.W., O'Boyle, D.J. Discrimination of bilateral differences in the loci of tactile stimulation is impaired in subjects with Parkinson's disease. *Clin. Anat.*, 2003, 16, 3, 241-247.

Х. Приложения

Приложение 1

ФОРМА ЗА ИНФОРМИРАНО СЪГЛАСИЕ

Наименование на проучването:

„Електромиографско изследване на болков праг чрез ноцицептивен флексорен рефлекс“

Име на изследвателя:

д-р Галина Огнянова Стоянова

МБАЛНП „Свети Наум“ ЕАД, София

Адрес: ул. „Д-р Любен Русев“ 1

Моля, прочетете внимателно тази информация!

ЦЕЛ И ОПИСАНИЕ НА ПРОУЧВАНЕТО

Болестта на Паркинсон е едно от най-честите невродегенеративни заболявания и протича с типични моторни симптоми, като треперене, скованост и забавеност на движенията. Съществува обаче и група на т.нар. немоторни симптоми, един от които е болката. Главната цел на проучването е изследване на един от основните защитни рефлексни при човека, т. нар. ноцицептивен флексорен рефлекс и определяне на болков праг при пациенти с Паркинсонова болест и контролна група от здрави лица.

ПРОЦЕДУРИ ПО ПРОУЧВАНЕТО

При съгласие от Ваша страна за участие в проучването, Вашият лекар (или друг лекар-изследовател по проучването от екипа на клиниката) ще Ви разпита относно Вашите настоящи оплаквания, начало на заболяването Ви, придружаващи заболявания (ако има такива) и лечение, провеждано до момента; ще бъде извършен неврологичен преглед, като някои от получените резултати ще бъдат въведени в базата данни. Ще Ви бъде направен кратък тест за оценка на когнитивните функции, като памет и внимание, след което ще бъдете помолени лично да попълните два въпросника.

В последния етап от проучването ще бъдете изследван с електромиография - методика, при която, в състояние на пълен покой и в легнало положение, се оценява, с неколкостепенни кратки електрически стимулации в долната част на крака, Вашия праг на болка. За целта, върху задната част на бедрото Ви ще бъдат залепени електроди, чрез които ще бъде възможно да се регистрира отговор на мускул. Резултатът ще бъде записан посредством компютърна програма и представлява графика, наподобяваща електрокардиограма. Продължителността на изследването ще трае около 40 минути.

По време на изследването е възможно да получите усещане за изтръпване, потрепване на мускулите, известен дискомфорт или слаба краткотрайна болка. Изследването е неинвазивно и безвредно.

В случай че приемате антипаркинсонови медикаменти, лечението Ви ще бъде спряно 12 часа преди провеждане на електромиографското изследване, след което редовният прием в същата дозировка ще бъде възстановен.

Продължителността на цялото проучване ще трае около 90 минути (1,5 часа).

След края на последния етап Вашето участие в проучването приключва.

Ако имате някакви въпроси, моля, задайте ги на Вашия лекуващ лекар или лекар-изследовател.

УЧАСТИЕ В ПРОУЧВАНЕТО - ОТТЕГЛЯНЕ ОТ ПРОУЧВАНЕТО

Участието в настоящото проучване е напълно доброволно и всеки един от участниците има право да оттегли своето доброволно съгласието по всяко време.

ПОВЕРИТЕЛНОСТ НА ЛИЧНИТЕ ДАННИ

Всички лични данни ще бъдат обработени и използвани единствено и само за целите на настоящото изследване, и цялата събрана информация ще бъде запазена като строго поверителна. Самоличността на всеки участник ще бъде анонимна. Резултатите от изследването ще бъдат публикувани, с изключение на личните данни на участниците, които няма да бъдат обект в съдържанието на нито един доклад или публикация.

Аз, долуподписаният/ата, потвърждавам, че прочетох Формата за информирано съгласие, получих подробни пояснения относно същността, целите и продължителността на проучването, с оглед на това информирах присъстващия лекар за всички свои минали и настоящи заболявания, както и за приетото от мен лечение до момента. Наясно съм, че участието ми в проучването е напълно доброволно и мога по всяко време свободно да избира да оттегля участието си в него. Разрешавам достъпа до моята медицинска документация и данните, въведени от предстоящото проучване.

За целите на изложеното по-горе получавам копие от подписаната и датирана Форма за информирано съгласие и давам доброволно съгласие за участие в това проучване.

ИЗСЛЕДВАНО ЛИЦЕ

Име, презиме и фамилия:.....

(имената на изследваното лице се изписват лично от него/нея)

Дата:.....Подпис:.....

ИЗСЛЕДОВАТЕЛ

Име и фамилия:.....

Дата:.....Подпис:.....

Приложение 2

Таблица 2. QST - референтни стойности, получени със същия апарат при здрави, съответстващи по възраст и пол контроли. Стойностите на праговете за усет са представени като разлика от базовите стойност, а тези за болка - като абсолютна стойност.

	ЖЕНИ				МЪЖЕ			
	<40 години		>40 години		<40 години		>40 години	
	дорзална повърхност на ръката							
WDT	0,6	4,2	0,8	5,2	0,6	4,6	0,7	6,0
CDT	-0,4	-3,2	-0,5	-4,0	-0,4	-3,1	-0,4	-4,6
HPT	36,0	49,1	37,5	50,0	38,7	49,6	40,2	50,0
CPT	2,5	30,2	0,0	27,1	0,0	29,5	0,0	21,8
	дорзална повърхност на ходилото							
WDT	1,6	9,3	1,7	10,9	1,7	12,2	2,3	16,8
CDT	-0,6	-6,0	-0,8	-8,3	-0,8	-7,7	-0,9	-14,2
HPT	38,3	49,3	39,8	50,0	40,5	49,8	42,8	50,0
CPT	0,0	31,1	0,0	39,6	0,0	27,7	0,0	25,2

Приложение 3

Таблица 3. QSART- референтни стойности (обем в $\mu\text{l}/\text{cm}^2$ за амплитуда) по пол

	ЖЕНИ		МЪЖЕ	
	Горни крайници	Долни крайници	Горни крайници	Долни крайници
Амплитуда	>0,08	>0,15	>0,08	>0,33
Латенция	<175s	<160s	<175s	<160s

King's Parkinson's Disease Pain Questionnaire-BG

Идентификационен номер на пациент:..... Инициали: Дата на раждане:

Дата на оценяване: Мъж Жена Център:

БОЛКА ПРИ БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН

Двигателните симптоми при Болестта на Паркинсон са добре известни. Други симптоми, като болка обаче могат да възникнат, като част от заболяването или лечението. Важно е лекарят да знае за специфичния тип на Вашата болка, особено ако тя е обезпокоителна за Вас.

Няколко типа болка са изброени по-долу. Моля:

- Отбележете кутийката “Да” ако сте изпитвали този конкретен тип болка през последния месец.
- Ако не сте изпитвали този тип болка през последния месец, отбележете кутийката “Не”.
- Лекарят или медицинската сестра могат да Ви зададат няколко допълнителни въпроса, за да Ви помогнат да решите.

Моля да имате предвид, че този въпросник се отнася само за болката, която сте изпитвали през последните 30 дни.

ИЗПИТВАЛИ ЛИ СТЕ НЯКОИ ОТ СЛЕДНИТЕ СИМПТОМИ ПРЕЗ ПОСЛЕДНИЯ МЕСЕЦ?

- | | Да | Не |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1. Болка около ставите (включително болка, свързана с артрит) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Болка, свързана с конкретен вътрешен орган (например, болка в областта на черния дроб, стомаха или червата)..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Генерализирана, неспецифична болка в коремната област..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Неспецифична болка дълбоко в тялото: генерализирана, постоянна, тъпа болка.... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Болка, свързана с абнормни неволеви движения (дискинетична болка) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Болезнени мускулни схващания в конкретна област по време на “off” периодите (периодите, когато лекарството Ви не действа)..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Генерализирана болка по време на “off” периодите (болка в цялото тяло или в областите, които не са засегнати от мускулни схващания)..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

8. Болка, свързана с резки движения на краката през нощта или неприятно парещо чувство в краката, което се подобрява при движение (синдром на неспокойните крака).....
9. Болка, свързана с трудности при обръщане в леглото през нощта.....
10. Болка при дъвчене.....
11. Болка, свързана със скърцане на зъбите през нощта.....
12. Усещане за парене в устата
13. Пареща болка в крайниците (често, свързана в подуване или с прием на медикаменти).....
14. Стрелкаща болка/изтръпване по протежение на крайниците.....

King's Parkinson's disease Pain Scale-BG

Идентификационен номер на пациента:..... Инициали:..... Дата на раждане:.....

Тази скала е предназначена да определи и опише точно различните типове и характер на болка, които Вашият пациент може да е изпитвал **през последния месец**, свързани с неговата болест на Паркинсон или прием на медикаменти, свързани със заболяването.

Всеки симптом трябва да се оцени в зависимост от:

Сила: 0 = Никаква,
 1 = Лека (наличие на симптоми, но те причиняват леко страдание или безпокойство на пациента),
 2 = Умерена (известно страдание или безпокойство за пациента),
 3 = Тежка (основен източник на страдание или безпокойство за пациента).

Честота: 0 = Никога,
 1 = Рядко (<1/седмично),
 2 = Понякога (1/седмично),
 3 = Често (няколко пъти седмично),
 4 = Много често (всеки ден или през цялото време).

	<u>Сила</u> (0 – 3)	<u>Честота</u> (0 – 4)	<u>Честота</u> <u>х Сила</u>
Област 1: Мускулно-скелетна болка			
1. Пациентът изпитва ли болка около ставите? (включително артритна болка)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Област 1 ОБЩ РЕЗУЛТАТ:			<input style="border: 2px solid black;" type="text"/>
Област 2: Хронична болка			
2. Пациентът изпитва ли болка дълбоко в тялото? (Генерализирана, постоянна, тъпа, болка – <i>централна болка</i>)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
3. Пациентът изпитва ли болка, свързана с вътрешен орган? (Например, болка в областта на черния дроб, стомаха или червата – висцерална болка)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Област 2 ОБЩ РЕЗУЛТАТ:			<input style="border: 2px solid black;" type="text"/>
Област 3: Болка, свързана с флукуация			

4. Пациентът изпитва ли дискинетична болка?
(болка, свързана с абнормни неволеви движения)
5. Пациентът изпитва ли дистония в "off" периода
в конкретна област? (в областта на дистония)
6. Пациентът изпитва ли генерализирана болка
в "off" периода? (болка в цялото тяло или в области,
отдалечени от дистония)

Област 3 ОБЩ РЕЗУЛТАТ:

- | | <u>Сила</u> | <u>Честота</u> | <u>Честота</u> |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Област 4: Нощна болка | (0 – 3) | (0 – 4) | <u>x Сила</u> |
| 7. Пациентът изпитва ли болка, свързана с
резки движения на краката през нощта (периодични
движения на крайниците) или неприятно усещане за
парене в краката, което се подобрява при раздвижване
(синдром на неспокойните крака)? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Пациентът изпитва ли болка, свързана с трудно
обръщане в леглото през нощта? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Област 4 ОБЩ РЕЗУЛТАТ:

Област 5: Орофациална болка

- | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 9. Пациентът изпитва ли болка при дъвчене? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Пациентът има ли болка поради скърцане със
зъби през нощта? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Пациентът има ли синдром на парещата уста? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Област 5 ОБЩ РЕЗУЛТАТ:

Област 6: Промяна в цвета, оток/подуване

- | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 12. Пациентът изпитва ли пареща болка в крайниците?
(често асоциирана с подуване или
допаминергично лечение) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|

13. Пациентът изпитва ли генерализирана болка в долната част на корема?

Област 6 ОБЩ РЕЗУЛТАТ:

Област 7: Коренчева болка

14. Пациентът изпитва ли стрелкаща болка/изтръпване по протежение на крайниците?

Област 7 ОБЩ РЕЗУЛТАТ:

ОБЩ РЕЗУЛТАТ (всички области):

Коментари: