

Dolore e malattia di Parkinson: Meccanismo attuale e aggiornamenti sulla gestione

Frederic J. F. Viseux^{1,2} | Arnaud Delval³ | Martin Simoneau^{4,5} | Luc Defebvre⁶

¹Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur, Hôpital Jean Bernard, Valenciennes, France

²Université Polytechnique Hauts-de-France, LAMIH, CNRS, UMR 8201, Valenciennes, France

³U1172 Lille Neurosciences & Cognition, CHU Lille, Neurophysiological Department, Lille University, Lille, France

⁴Département de Kinésiologie, Faculté de Médecine, Université Laval, Québec, Canada

⁵Centre Interdisciplinaire de Recherche en Réadaptation et Intégration Sociale (CIRRS) du CIUSSS de la Capitale Nationale, Québec, Canada

⁶U1172 Lille Neurosciences & Cognition, CHU Lille, Movement Disorders Department, Lille University, Lille, France

Autore corrispondente:

Frederic J. F. Viseux, Université Polytechnique Hauts-de-France, LAMIH, CNRS, UMR 8201, F-59313 Valenciennes, Francia.
Email: viseux-f@ch-valenciennes.fr

Abstract

L'obiettivo di questa revisione completa è stato quello di fornire una panoramica del dolore nella malattia di Parkinson (PD), identificando le diverse caratteristiche cliniche e i potenziali meccanismi e presentando alcuni dati sulla valutazione e la gestione del dolore nella PD. La malattia di Parkinson è una malattia degenerativa e progressiva multifocale, che può influenzare il processo del dolore a più livelli. Il dolore nel PD ha un'eziologia multifattoriale, con un processo dinamico basato sull'intensità del dolore, sulla complessità dei sintomi, sulla fisiopatologia del dolore e sulla presenza di comorbidità. Infatti, il dolore nel PD risponde al concetto di dolore multimorfico, che può evolvere in relazione ai diversi fattori, siano essi legati alla malattia e alla sua gestione. La comprensione dei meccanismi sottostanti aiuterà a orientare le scelte terapeutiche. Fornendo un supporto scientifico utile ai clinici e agli operatori sanitari coinvolti nella gestione del PD, lo scopo di questa revisione è stato quello di portare suggerimenti pratici e prospettive cliniche sullo sviluppo di un approccio multimodale guidato da un intervento clinico multidisciplinare attraverso una combinazione di approcci farmacologici e riabilitativi, per gestire il dolore e migliorare la qualità di vita delle persone con PD.

1 | INTRODUZIONE

La malattia di Parkinson (PD) è uno dei più comuni disturbi neurologici degenerativi, caratterizzato da anomalie motorie e non motorie (Archibald et al., 2013). La perdita di neuroni dopaminergici nella pars compacta della substantia nigra (Lees et al., 2009) modifica le funzioni dei gangli della base, in particolare del putamen, coinvolto nel controllo della stazione eretta (Magrinelli et al., 2016; Takakusaki, 2017), della performance in termini di movimento (Desmurget & Turner, 2008), dell'apprendimento motorio (Doyon et al., 2009; Obeso et al., 2009) e del controllo motorio (Ferrazzoli et al., 2018; Takakusaki, 2017). Di conseguenza, il quadro clinico

della malattia è dominato dai tipici disturbi motori, dopamina-dipendenti, tra cui acinesia, rigidità, tremore a riposo, disturbi posturali e dell'andatura (Ferrazzoli et al., 2018; Konczak et al., 2009). Questi pazienti sviluppano anche disturbi più complessi, meno rispondenti alla dopamina: disturbi dell'andatura, dell'equilibrio e della postura, che contribuiscono in larga misura al deficit motorio e al rischio di cadute (Doherty et al., 2011) e incidono direttamente sulla loro qualità di vita (Mirelman et al., 2019). Tra i sintomi motori, quelli derivanti da disturbi del controllo posturale sono complessi. Sono principalmente a carico di vie non dopaminergiche, e non sono del tutto compresi (Rinalduzzi et al., 2015; Viseux, Delval, et al., 2020). Oltre ai disturbi motori, sono comuni segni e sintomi non motori, classificati

come autonomici, neuropsichiatrici e sensoriali (Bayulkem & Lopez, 2001; Park & Stacy, 2009; Simuni & Sethi, 2008).

Il dolore cronico colpisce l'85% delle persone con PD precoce/moderata (Silverdale et al., 2018). Può comparire in qualsiasi momento della malattia e può essere presente prima della diagnosi (fase prodromica) (Tolosa et al., 2007). Si manifesta in diverse parti del corpo e sono stati descritti diversi tipi di dolore. Una meta-analisi condotta da Thompson et al. (2017) ha rilevato che: (1) la soglia generale del dolore è più bassa nei soggetti affetti da PD, il che indica una maggiore sensibilità al dolore, (2) il dolore sopra soglia è più basso nella PD, (3) le soglie di dolore anormali nei soggetti con PD durante lo stato OFF sono significativamente ridotte, ma non completamente normalizzate durante lo stato ON prodotto dai farmaci dopaminergici e (4) le soglie di dolore anormali non sono significativamente influenzate dalla gravità dei sintomi, dalla durata della malattia, dal sesso o dall'età.

Infatti, il dolore nel PD comporta una complessa fisiopatologia e può essere direttamente correlato alla malattia o essere il risultato di una patologia secondaria causata dalla malattia stessa. Di conseguenza, non è stato raggiunto un consenso sulla classificazione del dolore nel PD e la classificazione proposta segue generalmente l'eziologia del dolore (Beiske et al., 2009; Defazio et al., 2008; Hanagasi et al., 2011; Nègre-Pagès et al., 2008). Sebbene sia stata dimostrata una relazione tra PD e dolore, non c'è nemmeno alcun consenso sui meccanismi del dolore nel PD (Fil et al., 2013; Rana et al., 2013; Truini et al., 2013; Wasner & Deuschl, 2012). Il dolore nel PD è un processo dinamico con un'eziologia multifattoriale (Martinez Martin & Ray Chaudhuri, 2018), la cui gestione dovrebbe seguire approcci multimodali attraverso una combinazione di farmaci e interventi non farmacologici, in base all'intensità del dolore, alla complessità dei sintomi, alla fisiopatologia del dolore e alle comorbidità (Cuomo et al., 2019).

L'argomento sembra essere particolarmente complesso a causa delle difficoltà di valutazione del dolore, della molteplicità delle caratteristiche cliniche e della questione relativa alla scelta della strategia terapeutica più appropriata.

L'obiettivo principale di questa revisione completa è stato quello di fornire una panoramica del dolore nei pazienti con PD, identificando le diverse caratteristiche cliniche e i potenziali meccanismi. La seconda parte del documento presenta alcuni dati sulla valutazione e sulla gestione del dolore nel PD. Infine, questa revisione mira a fornire un supporto scientifico e suggerimenti pratici utili per i clinici e gli operatori sanitari coinvolti nella gestione del dolore nel PD, un problema comune ma trascurato. Questo potrebbe potenzialmente portare prospettive cliniche rilevanti per lo sviluppo di strategie di intervento per gestire il dolore e contribuire a migliorare la qualità di vita delle persone con PD.

1.1 | Caratteristiche cliniche del dolore nel PD

Il dolore nei pazienti con PD ha un'eziologia multifattoriale (Martinez-Martin & Ray Chaudhuri, 2018), con un processo dinamico basato sull'intensità del dolore, sulla complessità dei sintomi, sulla fisiopatologia del dolore e sulla presenza di comorbidità (Cuomo et al., 2019). Il dolore nocicettivo dovuto a un danno tissutale che porta all'attivazione dei nocicettori, il dolore neuropatico dovuto a una lesione o a una malattia del sistema nervoso somatosensoriale e il dolore nociplastico derivante da una disfunzione del sistema nervoso centrale senza alcuna evidenza di lesione potrebbero essere proposti come diversi meccanismi di dolore nella PD, in accordo con l'Associazione internazionale per lo studio del dolore (IASP) (Loeser & Treede, 2008). Inoltre, il dolore nel PD risponde anche al concetto di dolore multimorfo che si riferisce alla possibilità di adottare più forme contemporaneamente e di

cambiare forma (Lemaire et al., 2019). Questo tipo di dolore può effettivamente evolvere, in relazione ai diversi fattori, siano essi legati alla malattia e alla sua gestione. La comprensione dei meccanismi sottostanti aiuterà a orientare le scelte terapeutiche.

1.2 | Dolore nocicettivo

Il dolore nocicettivo descrive "il dolore derivante dall'attivazione dei nocicettori" (Loeser & Treede, 2008). Fino al 90% del dolore riferito nella PD è di tipo muscoloscheletrico, solitamente descritto come dolore e crampi nei muscoli o nelle sedi articolari in diverse regioni del corpo (Ferini-Strambi et al., 2018; Lin et al., 2016). Il dolore muscoloscheletrico è contemporaneamente la conseguenza di rigidità, acinesia e anomalie posturali (Truini et al., 2013). Tra le condizioni dolorose muscoloscheletriche, sono state segnalate deformità spinali, lombalgia, artroalgia e dolore alla spalla (osservato precocemente nell'evoluzione della malattia), compresa la capsulite della spalla congelata o capsulite adesiva (Kim & Jeon, 2013), che spesso porta a diagnosi errate e a trattamenti sbagliati (Stamey & Jankovic, 2008).

La regione lombare è maggiormente coinvolta nel dolore muscoloscheletrico e la prevalenza della lombalgia è superiore al 50% nei pazienti con PD. Questa elevata prevalenza di lombalgia cronica nella PD, che è da due a tre volte superiore rispetto ai soggetti di controllo di pari età (Broetz et al., 2007; Ozturk & Kocer, 2018), può essere causata da cambiamenti nella postura durante il decorso della malattia o da un'attività neuromuscolare asimmetrica che causa un carico articolare eccessivo (Etchepare et al., 2006). Le deformazioni posturali, come l'anterocollismo, la camptocormia, la sindrome di Pisa, la scoliosi e le deformazioni striatali di mani e piedi, rappresentano altre fonti di dolore nocicettivo nella PD. Queste anomalie posturali possono essere presenti, in alcuni casi, già nelle fasi iniziali della malattia e progredire fino a stadi avanzati con conse-

guente dolore significativo, grave disabilità, scarsa qualità di vita (Pandey & Gara, 2016) e riduzione del controllo dell'equilibrio (Viseux, Delval, et al., 2020).

Con il progredire della PD, aumentano le anomalie muscolo-scheletriche, con conseguente aumento della frequenza e della gravità del dolore (Stamey & Jankovic, 2008). Sebbene i disturbi muscolo-scheletrici siano un'importante fonte di comorbidità spesso sono sottotrattati nei pazienti con PD (Stamey & Jankovic, 2008).

1.3 | Dolore neuropatico

Secondo la tassonomia dell'Associazione internazionale per lo studio del dolore (Loeser & Treede, 2008), il dolore neuropatico è definito come "dolore che insorge come conseguenza diretta di una lesione o di una malattia che colpisce il sistema somatosensoriale". La diagnosi definitiva di dolore neuropatico richiede una lesione dimostrabile o una malattia sottostante che soddisfi i criteri diagnostici neurologici stabiliti (Finnerup et al., 2016; Loeser & Treede, 2008). Il dolore neuropatico è generalmente descritto come un dolore lancinante o bruciante, si irradia direttamente lungo il decorso di una radice nervosa spinale e può essere associato a disfunzioni sensoriali e/o motorie. I segni clinici includono perdita di sensibilità, dolore spontaneo e ipersensibilità (Attal et al., 2008). Il dolore neuropatico radicolare è per lo più indotto da anomalie posturali e da deformazioni della colonna vertebrale nella PD che causano la compressione e l'irritazione della radice sensoriale o del ganglio della radice dorsale di un nervo spinale. I pazienti con neuropatia periferica descrivono una perdita della sensazione tattile, della proprioccezione e della sensibilità termica (Azhary et al., 2010). In questo contesto, la neuropatia periferica si traduce spesso in un'alterazione funzionale specifica, come un ridotto controllo posturale e un aumento del rischio di caduta (Stolze et al., 2004).

La prevalenza della neuropatia periferica nei pazienti con PD varia dal 37,8 al 55% (Adewusi et al., 2018; Park et al., 2017), maggiore rispetto ai controlli di pari età (Onofrj et al., 2009). Romagnolo et al. (2018) hanno osservato una prevalenza del 30,2% di neuropatia periferica nei pazienti trattati con somministrazione orale di levodopa e del 42,1% in quelli trattati con somministrazione di levodopa per infusione intestinale. I casi di neuropatia periferica associati alla levodopa orale erano per lo più caratterizzati da una neuropatia assonale lentamente progressiva che coinvolgeva selettivamente le fibre sensoriali, mentre i casi di neuropatia periferica associati alla somministrazione di levodopa per infusione intestinale mostravano un'insorgenza acuta o subacuta nel 35,7% dei casi e spesso coinvolgevano sia le componenti motorie che sensoriali del sistema nervoso periferico.

È noto che il catabolismo della levodopa è associato alla carenza di vitamina B12 e ad un'elevata omocisteina sierica (Andreasson et al., 2017), nonché a livelli elevati di acido metilmalonico sierico (precursore della vitamina B12), che sono stati correlati positivamente con la scala del dolore da neuropatia in pazienti affetti da PD con neuropatia periferica (Park et al., 2017). La degenerazione dei nervi sensoriali di piccolo diametro e il deposito di α -sinucleina fosforilata nei nervi cutanei sensoriali e autonomici si verificano nella fase iniziale dei pazienti affetti da PD (Donadio et al., 2014; Wang et al., 2013). Questo danno ai nervi periferici induce risposte strutturali e funzionali persistenti e disadattive nel sistema somatosensoriale, caratterizzate da velocità e ampiezze di conduzione anomale (Azhary et al., 2010). Sebbene la patogenesi rimanga incerta, sembrano essere coinvolti diversi meccanismi distinti, tra cui la neurodegenerazione di componenti selezionati del sistema nervoso periferico, l'effetto infiammatorio periferico o iatrogeno delle terapie dopaminergiche con carenza di vitamina B12.

1.4 | Dolore nociplastico

La tassonomia IASP distingue il dolore nociplastico dal dolore nocicettivo e dal dolore neuropatico. Il dolore nociplastico è definito come "dolore risultante da un'alterazione della nocicezione nonostante la mancanza di chiare prove di un danno tissutale attuale o potenziale che provochi l'attivazione dei nocicettori periferici o di prove di malattia o lesione del sistema somatosensoriale che causi il dolore" (Kosek et al., 2016; Loeser & Treede, 2008; Marques et al., 2019). Le condizioni di dolore nociplastico sono dovute ad alterazioni dell'elaborazione nocicettiva, probabilmente nel sistema nervoso centrale, come ad esempio l'aumento della capacità di eccitazione centrale e/o la diminuzione dell'inibizione centrale, spesso definita sensibilizzazione centrale.

Diverse strutture danneggiate nella PD, come i nuclei del rafe, l'ipotalamo, la materia grigia periaqueduttale e il locus coeruleus, svolgono un ruolo chiave nel controllo del segnale del dolore. Diversi studi neurofisiologici e di neuroimaging, che hanno esaminato le risposte cerebrali al dolore in pazienti con PD in fase iniziale, hanno rivelato un'ipersensibilità al dolore (Thompson et al., 2017), una soglia del dolore più bassa (Prell, 2018) e una diminuzione dell'ampiezza dei potenziali evocati laser senza abolizione delle risposte a favore di una perdita di funzione (Lin et al., 2016; Tinazzi et al., 2009). Tuttavia, Lin et al. (2016) hanno riscontrato che i pazienti con ampiezze anomale dei potenziali di calore di contatto presentavano anche una diminuzione della densità delle fibre C intraepidermiche, il che depone a favore di un meccanismo neuro-patologico più che di un meccanismo nociplastico, sebbene entrambi possano essere coinvolti. Alcuni studi che valutano la percezione del dolore hanno riportato che le soglie nocicettive soggettive ed oggettive sono più basse in individui con PD, anche se provano dolore (Brefel Courbon et al., 2013; Slaoui et al., 2007). Inoltre, le soglie nocicettive soggettive si

abbassano preferenzialmente dal lato più colpito dalla malattia (Djaldetti et al., 2007), mentre tornano alla soglia normale dopo la somministrazione di levodopa (Brefel Courbon et al., 2013; Slaoui et al., 2007). In effetti, i modelli di attivazione cerebrale nella PD in stato-off rivelano un'attività maggiore di alcune strutture cerebrali coinvolte nel controllo del dolore, come la corteccia prefrontale omolaterale, la corteccia insulare omolaterale e la corteccia cingolata anteriore controlaterale, rispetto ai soggetti di controllo (Brefel Courbon et al., 2005). Questa iperattivazione predomina nei circuiti nocicettivi, responsabili della componente affettiva ed emotiva del dolore. Altri sistemi neurotrasmettitoriali potrebbero essere coinvolti nella modulazione delle informazioni nocicettive nella PD (Chudler & Dong, 1995; Pertovaara, 2006). In effetti, studi sperimentali su animali suggeriscono l'esistenza di un'interazione tra i recettori noradrenergici α_2 e i recettori dopaminergici D2 dello striato, che sarebbero coinvolti nella modulazione della nocicezione (Pertovaara, 2006). In questo contesto, la somministrazione di duloxetina, un inibitore della ricaptazione della noradrenalina e della serotonina, ridurrebbe significativamente i punteggi del dolore clinico nella PD (Djaldetti et al., 2007). Infine, potrebbe essere coinvolto anche il sistema oppioide, con alte concentrazioni di recettori oppioidi nei gangli della base, in particolare nel nucleo caudato, nel putamen e nel globo pallido (Chudler & Dong, 1995).

Questi risultati hanno suggerito un meccanismo di elaborazione del dolore centrale alterato e un'integrazione anomala tra il sistema dolorifico e quello motorio (Suppa et al., 2017), che portano a sintomi di dolore cronico nel PD.

1.5 | Classificazione del dolore

Ci sono stati diversi tentativi di classificare il dolore nella PD. La classificazione del dolore più comunemente utilizzata proposta da Ford (Ford, 1998) clas-

sifica il dolore correlato alla PD in cinque gruppi: dolore muscoloscheletrico, dolore da distonia, dolore neuropatico, dolore centrale e dolore da acatisia. Sebbene gran parte del dolore nella PD sia direttamente correlato alla malattia, una proporzione di dolore è indipendente dalla PD. Pertanto, Nègre-Pagès et al. (2008) e successivamente Mylius et al. (2015) hanno suggerito una prima distinzione tra dolore correlato alla PD e dolore non correlato alla PD. Il dolore correlato alla PD soddisfa i seguenti criteri: (1) dolore che si manifesta insieme al primo sintomo motorio, (2) dolore che si manifesta/aggrava durante la fase "Off" della malattia, (3) dolore che si verifica contemporaneamente alla discinesia coreica e (4) dolore migliorato dal trattamento dopaminergico (Chaudhuri et al., 2006; Quinn et al., 1986; Thompson et al., 2017). Inoltre, il dolore correlato alla PD può essere suddiviso in dolore direttamente correlato, cioè non attribuito ad alcun altro problema di salute, e dolore indirettamente correlato, ad esempio il dolore causato da un'altra malattia ma aggravato dalla PD (Nègre-Pagès et al., 2008). Per quanto riguarda il dolore non correlato alla PD, si tratta di un dolore che non è né causato né aggravato dalla malattia (Mylius et al., 2015). In una stessa entità di malattia, il dolore può essere causato da meccanismi diversi, per cui la diagnosi e il trattamento non sono guidati dall'eziologia, ma piuttosto dal meccanismo (Attal et al., 2008). Wasner e Deuschl (2012) hanno originariamente proposto il dolore neuropatico e nocivo come principali descrittori meccanicistici. Successivamente, Marques et al. (Marques et al., 2019) hanno proposto il dolore nociplastico come terzo descrittore meccanicistico. Infine, Mylius, Möller, et al. (2021) e Mylius, Perez Lloret, et al. (2021) hanno proposto una classificazione basata sui meccanismi per differenziare il dolore correlato alla PD da quello non correlato alla PD, prima di suddividerlo in tre tipi di dolore secondo i descrittori meccanicistici (nocicettivo, neuropatico e nociplastico) come menzionato sopra (Figura 1).

CHRONIC PAIN IN PARKINSON'S DISEASE

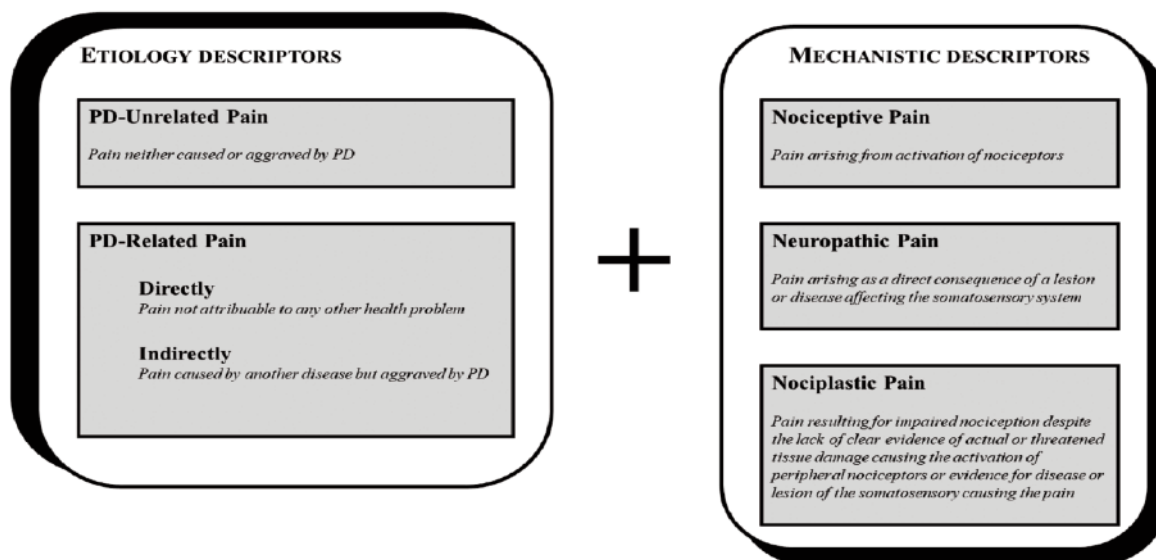


FIGURA 1 Panoramica della classificazione del dolore cronico nella malattia di Parkinson.

1.6 | Fisiopatologia del dolore nella PD

La PD è una malattia degenerativa e progressiva multifocale e potrebbe influenzare il processo del dolore a più livelli. La neurodegenerazione dei nocicettori (Reichling & Levine, 2011), la denervazione cutanea nelle biopsie cutanee (Nolano et al., 2017) o la ridotta densità di fibre nervose non mielinizzate (Kanda et al., 1996) supportano l'ipotesi di un contributo del sistema nervoso periferico nella presenza di alcuni tipi di dolore nella PD. Anomalie nell'elaborazione nocicettiva associate a ridotti livelli di dopamina nei gangli basali evidenziano un'alterazione dei meccanismi centrali del dolore (Chudler & Dong, 1995).

1.7 | Il ruolo delle vie dopaminergiche discendenti nella modulazione del dolore

La modulazione discendente del dolore è mediata principalmente da vie monoaminergiche, tra cui le proiezioni discendenti mediate da dopamina, norepinephrine e serotonina (Benarroch, 2008; Lopez Alvarez et al., 2018). Nell'ambito di questa rassegna, ci concentriamo solo sulla discussione delle vie dopaminergiche discendenti.

I neuroni dopaminergici provengono principalmente dal cervello medio, compresa l'area tegmentale ventrale, la substantia nigra e l'ipotalamo (Wood, 2008). Nel cervello esistono otto vie della dopamina (Li et al., 2019). Alcune di esse, tra cui le vie mesolimbiche, mesocorticali e nigrostriali, sono coinvolte in modo differenziato nelle proiezioni ascendenti (Björklund & Dunnett, 2007) e sono correlate alla cognizione della ricompensa e alla regolazione delle funzioni motorie (Ashby et al., 2015; Narayanan et al., 2013). Oltre a queste proiezioni ascendenti, alcuni gruppi di cellule dopaminergiche, sono coinvolti nelle vie discendenti e svolgono un ruolo critico nella regolazione della funzione locomotoria (Sharple et al., 2014) e nella modulazione del dolore (Abdallah et al., 2015; Li et al., 2019).

Nei soggetti con PD, la degenerazione dopaminergica nella substantia nigra pars compacta potrebbe determinare un'alterata attivazione del "sistema discendente del dolore del tronco encefalico" che porta a un'anomala integrazione del dolore e del controllo motorio nel midollo spinale (Hagelberg et al., 2002; Magnusson & Fisher, 2000; Martikainen et al., 2005; Pertovaara et al., 2004; Scott et al., 2006). Il sistema dopaminergico centrale esercita un effetto inibitorio sugli stimoli provocati dal dolore, come

dimostrano le risposte neuronali della substantia nigra nei ratti durante gli stimoli nocivi (Chudler & Dong, 1995). Inoltre, gli stimoli dolorosi nelle scimmie anestezizzate hanno evocato una depressione dell'attività dei neuroni dopaminergici nigrostriatali, occasionalmente seguita da un'attivazione di rimbalzo (Schultz, 2007). Le prove a sostegno del ruolo della dopamina nel dolore sono fornite anche dalla disfunzione del sistema dopaminergico in altre condizioni dolorose ((Wood, 2008), tra cui la sindrome della bocca che brucia (Hagelberg et al., 2003), la fibromialgia (Wood et al., 2007) e la sindrome delle gambe a riposo (Allen, 2004; Allen et al., 2009). Altri report hanno dimostrato, in passato, un effetto analgesico della levodopa in altre cause di dolore, come il dolore da herpes zoster (Kernbaum & Hauchecorne, 1981), metastasi ossee (Dickey & Minton, 1972) e polineuropatia diabetica simmetrica dolorosa (Ertas et al., 1998).

Il ruolo del sistema dopaminergico nella fisiopatologia del dolore rimane poco chiaro. In primo luogo, diversi studi hanno riportato che la L-Dopa riduce la percezione del dolore con un innalzamento della soglia soggettiva del dolore da freddo, una diminuzione dell'intensità del dolore e una riduzione delle iperattivazioni cerebrali indotte dalla stimolazione sperimentale del dolore (Brefel-Courbon et al., 2005; Gerdelat-Mas et al., 2007; Nebe & Ebersbach, 2009; Schestatsky et al., 2007). Tuttavia, l'apomorfina, un agonista della dopamina, non ha modificato la soglia del dolore o le attivazioni cerebrali indotte dalla stimolazione del dolore (Dellapina et al., 2011). In secondo luogo, alcuni risultati di studi di imaging hanno suggerito l'esistenza di una rete di alterazioni regionali cerebrali specificamente associate al dolore (Brefel Courbon et al., 2013; Polli et al., 2016). Più precisamente, Polli et al. (2016) hanno evidenziato il contributo delle aree frontali, pre-frontali e insulari nella modulazione nocicettiva e nella disconnessione accumbens-ippocampo, in individui con PD e dolore persistente. Si ritiene che la matrice del dolore sia

responsabile dell'elaborazione corticale e dell'esperienza cosciente del dolore (Apkarian et al., 2005; Garcia-Larrea et al., 2003; Iannetti et al., 2005; Tracey & Mantyh, 2007) e che la maggior parte delle aree corticali che contribuiscono alla matrice del dolore, bersagliate da proiezioni dopaminergiche, abbiano un ruolo nella nocicezione (Braz et al., 2005; Tashev et al., 2001). Studi su animali e sull'uomo hanno indicato che i neuroni dopaminergici sono attivati da stimoli nocicettivi acuti (Brischoux et al., 2009; Budygin et al., 2012; Paparella et al., 2020; Scott et al., 2006) e che la risposta dopaminergica è alterata durante il dolore cronico (Wood et al., 2007). A questo proposito, utilizzando la tomografia a emissione di positroni, (Wood et al. 2007) hanno dimostrato che i soggetti sani di controllo rilasciavano dopamina nei gangli della base durante lo stimolo doloroso, rispetto ai soggetti con fibromialgia che non la rilasciavano. Allo stesso modo Paparella et al. (2020), utilizzando tecniche neurofisiologiche, hanno dimostrato che la stimolazione dolorosa fasica e tonica induce un aumento progressivo e specifico della frequenza di ammiccamento spontaneo, un affidabile biomarcatore non invasivo dell'attività dopaminergica centrale (Agostino et al., 2008; Karson et al., 1984), senza modificare il ciclo di recupero della frequenza dell'ammiccamento, riflettendo indirettamente un aumento del tono dopaminergico centrale. Hanno inoltre mostrato una correlazione inversa tra le variazioni della frequenza dell'ammiccamento spontaneo individuale e la percezione soggettiva del dolore, confermando le anomalie nella percezione del dolore osservate in condizioni patologiche umane caratterizzate da una riduzione del tono dopaminergico centrale, come la PD (Defazio et al., 2008; Gong et al., 2020; Truini et al., 2013). Nel complesso, questi risultati forniscono prove sul ruolo della dopamina nella nocicezione e suggeriscono che l'attività dopaminergica possa essere coinvolta nella modulazione del dolore. Nel PD, è stato osservato un aumento dell'attivazione indotta dal

dolore dell'insula destra, del prefrontale e dell'ACC sinistra nel periodo "off", ma un'attivazione ridotta nelle stesse aree corticali è stata osservata nello stato "on" della terapia (Brefel-Courbon et al., 2005). Nel complesso, questi risultati supportano l'ipotesi che nella PD le alterazioni delle vie dopaminergiche mesolimbiche e mesocorticali influenzino l'attivazione della matrice del dolore, portando infine a un'anomala integrazione corticale del controllo motorio del dolore.

In conclusione, le alterazioni della funzione dopaminergica con diminuzione della dopamina e riduzione dell'inibizione dopaminergica (Allen et al., 2009) possono contribuire a diverse condizioni di dolore cronico (Hagelberg et al., 2003; Jääskeläinen et al., 2001; Wood et al., 2007), compresa la malattia di Parkinson (Hagelberg et al., 2004; Wood, 2008). L'equilibrio complessivo tra facilitazione e inibizione del dolore mediato da queste vie dopaminergiche contribuisce alla modulazione del dolore top-down.

1.8 | Il ruolo dei gangli della base nella nocicezione e nel dolore

I gangli della base (BG) sono composti dallo striato (nucleo caudato, putamen e nucleo accumbens), dal globo pallido, dal nucleo subtalamico e dalla substantia nigra (Yelnik, 2008), tutti coinvolti nell'elaborazione neurale di segnali motori, cognitivi ed emotivi. L'integrazione multisensoriale implica il BG (Nagy et al., 2006), poiché questa struttura contribuisce all'esecuzione motoria (Herrero et al., 2002). Il BG riceve input da tutte le aree corticali (tra cui corteccia mediale e orbitale, prefrontale, dorsolaterale, premotoria e motoria, corteccia sensorimotoria e parietale) e dal talamo (Borsook et al., 2010). Le vie efferenti dei BG proiettano alle aree del lobo frontale attraverso il talamo, comprese le aree prefrontali, premotorie e motorie supplementari. Pertanto, il circuito somatosensoriale dei BG altera le attività cor-

ticali coinvolte nell'esecuzione motoria, nella previsione, nell'attenzione e nell'apprendimento (Herrero et al., 2002).

I segnali nocicettivi possono raggiungere i BG attraverso input diretti o indiretti provenienti dalla corteccia somatosensoriale, dalla porzione mediale le posteriore del talamo, dall'area parabrachiale, dai nuclei del rafe, dal collicolo superiore, dall'ipotalamo e dall'amigdala (Chudler & Dong, 1995). Successivamente, i BG elaborano le informazioni nocicettive. Di conseguenza, il circuito sensoriale BG contribuisce a scalare e adattare le risposte motorie per evitare comportamenti nocicettivi (Blanchet & Brefel-Courbon, 2018). Poiché i BG sono coinvolti nell'integrazione delle informazioni tra le regioni corticali e talamiche ed in particolare, nella maggior parte degli aspetti della produzione del dolore, tra cui la dimensione sensoriale discriminativa, emotiva/affettiva, cognitiva del dolore e la modulazione del dolore (Chudler & Dong, 1995), i BG svolgono un ruolo chiave nelle manifestazioni comportamentali del dolore cronico (Borsook et al., 2010). I loop disfunzionali cortico-BG-talamici possono contribuire al mantenimento del dolore cronico (Borsook et al., 2010). I pazienti affetti da PD presentano una patologia dei BG che può essere importante nella presentazione clinica del dolore centralizzato (Ford, 1998). Nei pazienti affetti da PD con dolore centrale, le misure elettrofisiologiche delle vie del dolore sono normali, ma si osserva un'iperalgia a stimoli ripetitivi, attenuata dalla L-dopa (Schestatsky et al., 2007). Dato che il dolore attiva le regioni cerebrali coinvolte nei sistemi di gratificazione (Becerra et al., 2001) e che il dolore cronico può essere una sindrome da deficit dei circuiti di gratificazione (Comings & Blum, 2000), la modulazione della dopamina può avere importanti possibilità di trattamento del dolore (Cheon et al., 2009; Schestatsky et al., 2007).

1.9 | Gestione del dolore nel PD: un approccio multimodale

Un approccio multimodale guidato da un intervento clinico multidisciplinare attraverso una combinazione di approcci farmacologici e riabilitativi (Geroïn et al., 2020) sarebbe una strategia più appropriata per gestire il dolore nel PD.

1.10 | Approcci farmacologici

Come già detto, l'evidenza clinica suggerisce un ruolo centrale della neurotrasmissione dopaminergica nella modulazione della percezione del dolore e dell'analgesia (Jarcho et al., 2012). Poiché la carenza di dopamina potrebbe alterare la trasmissione di stimoli potenzialmente dannosi dalle strutture periferiche a quelle centrali attraverso cambiamenti nella soglia del dolore (Nolano et al., 2017), l'ottimizzazione del trattamento con levodopa e altri agonisti dopaminergici può essere giustificata e sembra essere il primo passo farmacologico nella gestione del dolore legato alla PD (Gandolfi et al., 2017; Rukavina et al., 2019).

Uno dei farmaci più comunemente utilizzati nella PD è una combinazione di farmaci che comprende Carbidopa e Levodopa. La carbidopa è descritta come un inibitore della decarbossilasi che impedisce alla levodopa di scomporsi prima di raggiungere il cervello, consentendo così una dose inferiore di levodopa. La levodopa è un precursore della dopamina che viene convertito in dopamina nel SNC dall'enzima aromatico l-aminoacido decarbossilasi, noto anche come DOPA decarbossilasi.

Anche altri agenti dopaminergici, come la rotigotina, hanno mostrato effetti potenziali nel trattamento del dolore. La rotigotina è un agonista dei recettori dopaminergici con attività attraverso i recettori da D1 a D5, nonché in siti adrenergici e serotoninergici selezionati (Stockwell et al., 2009). L'uso della roti-

gotina ha dimostrato un miglioramento della gravità media del dolore (Rascol et al., 2016), della funzione motoria mattutina e dei disturbi del sonno notturno in pazienti con PD con un controllo insoddisfacente dei sintomi motori mattutini (Trenkwalder et al., 2011). Inoltre, sono stati riportati miglioramenti per altre misure di efficacia non motorie, tra cui una scala Likert standard del dolore (che misura qualsiasi tipo di dolore), i punteggi totali e di dominio della Non-Motor Symptoms Scale (NMSS), il punteggio totale della forma breve del Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8) a 8 voci e il punteggio totale della Nocturnal Akinesia, Dystonia and Cramps (NADCS) (Trenkwalder et al., 2011).

Un'altra terapia antiparkinsoniana, la safinamide, ha sia proprietà dopaminergiche, ossia l'inibizione altamente selettiva e reversibile della monoamino ossidasi B, sia proprietà non dopamimetiche, ossia il blocco selettivo dei canali del sodio e la modulazione dei canali del calcio, con conseguente inibizione dell'eccessivo rilascio di glutammato (Fabbri et al., 2015). I risultati di alcuni studi hanno mostrato effetti positivi della safinamide sul dolore (Cattaneo et al., 2017, 2018; Geroïn et al., 2020; Santos Garcia et al., 2021).

Il dolore nel PD è spesso associato alle fluttuazioni motorie e al loro esaurimento, e la sua intensità può anche fluttuare durante il giorno (Tinazzi et al., 2006). Il dolore si presenta più frequentemente nei pazienti durante i periodi "off", il che è correlato a una bassa attività dopaminergica nel nucleo striato (Witjas et al., 2002).

In questo contesto, l'obiettivo dell'ottimizzazione degli agenti dopaminergici è quello di ridurre al minimo i periodi di "OFF" e di diminuire la percezione del dolore (Chen et al., 2017). Tuttavia, la levodopa aumenta la soglia del dolore per la stimolazione nocicettiva acuta (Antonini et al., 2018; Gandolfi et al., 2017; Rukavina et al., 2019).

Una volta ottimizzata la terapia dopaminergica nei

pazienti con dolore correlato alla PD, occorre valutare e trattare i restanti sintomi del dolore (Gandolfi et al 2017; Rukavina et al., 2019) e utilizzare altri agenti farmacologici. Tra questi, i farmaci anti-infiammatori non steroidei come l'ibuprofene e il diclofenac (Buhmann et al., 2020), gli oppioidi e i farmaci simili agli oppioidi come l'ossicodone, la morfina, il tramadolo e la codeina (Freo et al. 2018, Geroïn et al, 2019; Rukavina et al, 2019; Trenkwalder et al., 2015), gli inibitori della cicloossigenasi-2 (Buhmann et al., 2020) o gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina come la duloxetine (Djaldetti et al., 2007). Ad esempio, il tapentadolo è un analgesico orale ad azione centrale con proprietà oppioidi e noradrenergiche combinate, che lo rendono potenzialmente adatto a un'ampia gamma di condizioni di dolore, in particolare quando è presente una componente di dolore neuropatico (Freo et al., 2019). In uno studio retrospettivo che ha valutato gli effetti di un trattamento di 6 mesi con tapentadolo in pazienti affetti da PD, Freo et al. (2018) hanno evidenziato una significativa riduzione dell'intensità del dolore, associata a un miglioramento dei sintomi di ansia e depressione e della qualità di vita.

Infine, i trattamenti localizzati come le iniezioni di tossina botulinica possono essere un utile complemento o alternativa ai trattamenti sistemici sopra menzionati, riducendo l'iperattività neuromuscolare (Bruno et al., 2016; Tassorelli et al., 2014). e può esercitare effetti analgesici diretti (Sim, 2011).

In conclusione, dopo aver ottimizzato la terapia dopaminergica, è stato suggerito di affrontare il trattamento del dolore nei pazienti con PD eseguendo una corretta diagnosi meccanicistica (Mylius, Möller, et al., 2021 & Mylius, Perez Lloret, et al. 2021). Una diagnosi precisa, che permetta di differenziare la componente nocicettiva, neuropatica e nociplastica del dolore, potrebbe migliorare il trattamento farmacologico del dolore.

1.11 | Approcci non farmacologici

1.11.1 | Stimolazione cerebrale profonda

La stimolazione cerebrale profonda (DBS) del nucleo subtalamico (STN) è un trattamento efficace utilizzato da tempo per trattare i sintomi motori della PD (Benabid et al., 2009). È noto che la STN-DBS produce miglioramenti motori e influenza una serie di sintomi non motori, tra cui il dolore legato alla PD (Cury et al., 2014). Le regioni cerebrali responsabili dell'elaborazione centrale del dolore sono correlate negativamente con l'efficacia della STN-DBS nel migliorare l'intensità del dolore e il dolore da freddo indotto, il che significa che maggiore è l'influenza della STN su queste aree, minore è il miglioramento del dolore spontaneo o indotto dopo l'intervento chirurgico (Cury et al., 2016). Da un punto di vista anatomico e funzionale, il STN viene comunemente segmentato in sottoregioni sensorimotorie, associative e limbiche sulla base della sua connessione all'interno di circuiti paralleli ganglio basale-talamocorticali (Aziz & Pereira, 2021). Il STN è un piccolo nucleo con fibre proiettanti verso entrambe le divisioni pallidali e la substantia nigra e utilizza il neurotrasmettitore eccitatorio glutammato per mediare la sua funzione (Mavridis et al., 2013). Nella PD, la perdita dell'inibizione esterna del Globus Pallidus sul STN culmina con un'attività di alto livello in questo nucleo, che porta ai distinti disturbi motori riscontrati nella PD. L'erogazione di impulsi elettrici ad alta frequenza al STN dorsolaterale attraverso la DBS interferisce con il funzionamento del STN e ne riduce l'output, alleviando i sintomi (effetto ortodromico). Oltre alla diminuzione dell'output del STN, la DBS modula le fibre di passaggio e i terminali afferenti, compresi quelli provenienti dalla corteccia (effetto antidromico). La stimolazione delle fibre in entrata potrebbe attivare antidromicamente diverse aree corticali in modo retrogrado, portando a effetti

diffusi ed eterogenei nei siti distali (Li et al., 2014). Pertanto, l'STN può rappresentare un bersaglio efficace per la modulazione dei circuiti dei gangli della base che influenzano l'elaborazione e la percezione del dolore nella PD. La STN-DBS può indurre cambiamenti diffusi nel metabolismo del glucosio nelle regioni corticali cerebrali sensomotorie, associative e limbiche, comprese quelle responsabili dell'elaborazione del dolore (Hilker et al., 2004). Inoltre, la STN-DBS è associata a una riduzione delle risposte emodinamiche corticali cerebrali al calore nocivo nella corteccia somatosensoriale primaria e nell'insula in pazienti con dolore centrale (Dellapina et al., 2012). In una delle più ampie serie di pazienti con PD valutati per il dolore, la STN-DBS ha migliorato il McGill Pain Questionnaire consentendo una valutazione multidimensionale del dolore (Pellaprat et al., 2014). Modulando i circuiti sensomotori dei BG, la stimolazione cerebrale profonda dei nuclei subtalami è un trattamento efficace per i sintomi motori dei soggetti con PD avanzato (Krack et al., 2003). La stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico altera le connessioni subtalamo-pallido-talamiche, riducendo la percezione del dolore (Kim et al., 2008). È stato suggerito che la stimolazione cerebrale profonda moduli l'elaborazione del dolore nei pazienti affetti da PD modificando la via laterale del dolore associata alla discriminazione sensoriale del dolore (Dellapina et al., 2012; Pellaprat et al., 2014). Inoltre, interagisce con la via mediale del dolore associata alla dimensione affettiva e motivazionale del dolore (Pellaprat et al., 2014). Altri studi neurofisiologici o di neuroimmagine sostengono un effetto positivo della STN-DBS per alleviare il dolore: la percezione termica, compromessa nella PD, è migliorata una volta attivata la stimolazione (Maruo et al., 2011). Esistono anche prove che la DBS moduli l'attivazione della matrice del dolore durante le stimolazioni meccaniche nocicettive. Utilizzando la fMRI, sono state osservate differenze nell'attivazione di S1

e del talamo nei pazienti che hanno ottenuto un sollievo dal dolore quando la stimolazione è stata attivata (Di Marzio et al., 2019).

Recentemente, i dati combinati di una coorte prospettica a lungo termine di pazienti affetti da PD con STN-DBS hanno mostrato che (1) la connessione tra il volume di tessuto attivato e una rete distribuita di regioni cerebrali sensoriali (cioè, corteccia prefrontale, insulare e cingolata e giro postcentrale) era inversamente correlata con il miglioramento dell'intensità del dolore e (2) la forza della connessione con la rete supplementare dell'area motoria è correlata positivamente con il miglioramento della soglia motoria e del dolore (Cury et al., 2020). Questi dati suggeriscono che il modello di connessione tra la regione stimolata e una specifica area corticale cerebrale potrebbe essere responsabile, in parte, del successo del controllo dei sintomi motori e del dolore da parte dell'STN-SDB nella PD.

I pazienti affetti da PD hanno una prevalenza del dolore più elevata e soglie del dolore abbastanza normali rispetto ai controlli e le aree sovraspinali coinvolte nel processo nocicettivo sono, nel complesso, iperattivate. La stimolazione cerebrale profonda migliora l'intensità del dolore e diminuisce la sensibilità al dolore da freddo e, in parte, l'entità di questo cambiamento avviene attraverso l'attivazione antidromica della SMA (un'area correlata all'analgesia) ed è associata ad evitare l'attivazione delle aree dei circuiti sensoriali sottocorticali/corticali (Cury et al., 2020).

1.11.2 | Approcci riabilitativi

La riabilitazione è la procedura più comunemente utilizzata per trattare i disturbi del movimento nelle persone con PD (Abbruzzese et al., 2016), fornendo benefici clinicamente importanti, in particolare per la deambulazione e l'equilibrio (Abbruzzese et al., 2016; Smania et al., 2010).

Sebbene gli approcci riabilitativi siano spesso utilizzati per migliorare i sintomi motori nella PD, questi approcci hanno rivelato alcuni benefici soprattutto nel miglioramento del dolore muscoloscheletrico (Buhmann et al., 2017; Reuter et al., 2011). Attraverso uno studio randomizzato e controllato su 90 pazienti affetti da PD, Reuter et al. (2011) hanno confrontato gli effetti della camminata, del nordic walking (ovvero la camminata con due bastoncini appositamente progettati per far lavorare la parte superiore del corpo, impegnare più muscoli e aumentare l'intensità dell'esercizio di camminata) e dei programmi di flessibilità e rilassamento. In questo studio è stato dimostrato che i gruppi di persone che camminano hanno avuto una maggiore riduzione dell'intensità del dolore rispetto ai programmi di flessibilità e rilassamento e hanno portato a una diminuzione del numero di pazienti con dolore al collo, all'anca e all'articolazione sacroiliaca.

Sono state proposte diverse teorie per spiegare i meccanismi di riduzione del dolore dovuti alla riabilitazione. Tra queste, l'attivazione dei meccanismi di controllo dell'andatura, l'azione inibitoria e l'attivazione degli oppioidi endogeni (Law & Sluka, 2017). Gli esercizi di rilassamento muscolare e la camminata regolare possono migliorare la flessibilità e ridurre le sensazioni di dolore associate ai sintomi motori (Gandolfi et al., 2017). Inoltre, l'esercizio fisico può promuovere la neuroplasticità nelle persone con PD, con cambiamenti neuroplastici osservati in seguito a camminata/corsa su tapis roulant (Fisher et al., 2013) ed esercizi di equilibrio (Sehm et al., 2014). Gli esercizi possono anche promuovere cambiamenti nei meccanismi anatomici, fisiologici e funzionali del cervello in risposta a cambiamenti nel comportamento o nell'ambiente di una persona (Mattson, 2014); (Petzinger et al., 2013). Gli effetti neurofisiologici dell'esercizio fisico, come la neuroplasticità, il ripristino neurologico e l'attivazione dell'inibizione dopaminergica e non dopaminergica del dolore, fornisco-

no un solido fondamento biologico per l'impiego dell'esercizio fisico nella gestione del dolore (Allen et al., 2015).

Le deformità posturali, tra cui la camptocormia e la sindrome di Pisa, o i disturbi posturali come la discinesia assiale, l'ipotensione ortostatica, i disturbi sensoriali legati all'età e la capacità subottimale di elaborare le informazioni sensomotorie rappresentano complicazioni dolorose nei pazienti con PD. L'instabilità posturale è uno dei segni più comuni e impegnativi, poiché aumenta la frequenza delle cadute (Mak & Pang, 2009). Il circuito sensomotorio del BG svolge un ruolo critico nel controllo posturale.

Dal momento che il BG è ipodopaminergico nella PD, questa condizione altera il controllo posturale (Maetzler et al., 2013). La terapia dopaminergica può contribuire a migliorare il controllo posturale e a ridurre il dolore, alterando la diffusione dei segnali nocicettivi (Jarcho et al., 2012). Tuttavia, alcuni individui affetti da instabilità posturale non rispondono alla terapia dopaminergica (Grimbergen et al., 2009), il che supporta l'ipotesi che siano coinvolti meccanismi non dopaminergici. In effetti, l'instabilità posturale è una complicanza dolorosa, invalidante e resistente ai farmaci della PD. Di fronte a un'alte-razione dei meccanismi sensomotori, diversi studi hanno dimostrato l'effetto benefico del feedback sensoriale periferico a livello della pianta del piede per migliorare la stabilità posturale nelle persone con PD (Viseux, Delet et al., 2020). Poiché è la sola e diretta interfaccia tra il corpo e il suolo, i piedi forniscono informazioni sensomotorie cruciali ai meccanismi che controllano le oscillazioni del corpo (Viseux, 2020). Il feedback somatosensoriale derivante dai meccanocettori della pianta del piede e dalle terminazioni dei fusi muscolari all'interno dei muscoli del piede informa il cervello circa la forza esercitata tra la pianta del piede ed il suolo. Inoltre, le afferenze cutanee plantari trasmettono informazioni spaziotemporali cruciali sulle variazioni di pressione e sullo

stiramento cutaneo esercitato sulla pianta del piede (Viseux, 2020). In risposta a questo feed back sensoriale, il sistema neuromuscolare degli arti inferiori evoca risposte posturali correttive (Saeki et al., 2015; Tosovic et al., 2012).

Alcuni studi hanno evidenziato l'importanza del feedback sensoriale periferico applicato alla pianta del piede (Viseux et al., 2018, 2019; Viseux, Martins, et al., 2020) e hanno migliorato i sintomi clinici nei pazienti parkinsoniani, compresa la riduzione dell'instabilità posturale, attraverso la stimolazione della pianta del piede (Brognara & Cauli, 2020; Viseux, Delval, et al., 2020). Data la relazione lineare tra l'intensità del dolore percepito e l'instabilità posturale caratterizzata dalla velocità e dall'ampiezza dello spostamento del centro di pressione (Lihavainen et al.; 2010; Ruhe et al., 2011, 2013), questi risultati offrono nuove prospettive cliniche per lo sviluppo di strategie di intervento per la gestione dell'instabilità posturale e la riduzione del dolore nei pazienti con PD. Infine, diversi approcci complementari, tra cui la terapia del massaggio (Angelopoulou et al., 2020), l'agopuntura (Shulman et al., 2002) o lo yoga (Myers et al., 2019), sono stati studiati per alleviare il dolore nella PD. Questi approcci complementari sono sicuri e ben tollerati e la letteratura attuale, sebbene limitata, suggerisce di includere queste proposte aggiuntive come componente di un approccio multimodale al trattamento del dolore.

2 | CONCLUSIONE

Il dolore è uno dei sintomi non molto comuni nei pazienti con PD, con una fisiopatologia e una gestione complessa. Rappresenta un processo dinamico con una complessa fisiopatologia direttamente correlata alla malattia o secondaria alla malattia stessa. La sua gestione dovrebbe seguire approcci multimodali attraverso una combinazione di interventi farmacologici e non farmacologici, in base all'intensità del

dolore, alla complessità dei sintomi, alla fisiopatologia del dolore e anche alle comorbidità. Fornendo un supporto scientifico utile per i clinici e gli operatori sanitari coinvolti nella gestione del PD, questa rassegna porta suggerimenti pratici e prospettive cliniche sullo sviluppo di strategie di intervento multidisciplinari per gestire il dolore e contribuire a migliorare la qualità della vita delle persone con PD.

Traduzione a cura di Caterina Aurilio

Contributi degli autori

F.J.F.V., A.D. e L.D. si sono occupati della concettualizzazione. F.J.F.V., A.D. e M.B. si sono occupati della metodologia. F.J.F.V., A.D., M.S. e M.B. hanno partecipato alla stesura della bozza originale. F.J.F.V., A.D., M.S. e L.D. hanno contribuito alla stesura, alla revisione e all'editing. Tutti gli autori hanno letto e approvato la versione pubblicata del manoscritto.

Informazioni sul finanziamento

Questa ricerca non ha ricevuto alcun finanziamento esterno.

Dichiarazione sul conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interessi.

ORCID

Marc-Henri Louis <https://orcid.org/0000-0002-5438-4332>

Valéry Legrain <https://orcid.org/0000-0002-4744-8596>

ORCID

Frederic J. F. Viseux <https://orcid.org/0000-0002-4141-8716>

BIBLIOGRAFIA

- Abbruzzese, G., Marchese, R., Avanzino, L., & Pelosin, E. (2016). Rehabilitation for Parkinson's disease: Current outlook and future challenges. *Parkinsonism & Related Disorders*, 22(Suppl 1), S60–S64.
- Abdallah, K., Monconduit, L., Artola, A., Luccarini, P., & Dalle, R. (2015). GABAergic inhibition or dopamine denervation of the A11 hypothalamic nucleus induces trigeminal analgesia. *Pain*, 156, 644–655.
- Adewusi, J. K., Hadjivassiliou, M., Vinagre-Aragon, A., O'Connor, K. R., Khan, A., Grünwald, R. A., & Zis, P. (2018). Peripheral neuropathic pain in idiopathic Parkinson's disease: Prevalence and impact on quality of life; a case controlled study. *Journal of the Neurological Sciences*, 392, 3–7.
- Agostino, R., Bologna, M., Dinapoli, L., Gregori, B., Fabbrini, G., Accornero, N., & Berardelli, A. (2008). Voluntary, spontaneous, and reflex blinking in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23, 669–675.
- Allen, N. E., Moloney, N., van Vliet, V., & Canning, C. G. (2015). The rationale for exercise in the management of pain in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 5, 229–239.
- Allen, R. (2004). Dopamine and iron in the pathophysiology of rest- less legs syndromes (RLS). *Sleep Medicine*, 5, 385–391.
- Allen, R. P., Connor, J. R., Hyland, K., & Earley, C. J. (2009). Abnormally increased CSF 3-Ortho-methyl-dopa (3-OMD) in untreated restless legs syndrome RLS patients indicates more severe disease and possibly abnormally increased dopamine synthesis. *Sleep Medicine*, 10, 123–128.
- Andreasson, M., Brodin, L., Laffita-Mesa, J. M., & Svenningsson, P. (2017). Correlations between methionine cycle metabolism, COMT genotype, and polyneuropathy in L-Dopa treated Parkinson's disease: A preliminary cross-sectional study. *Journal of Parkinson's Disease*, 7, 619–628.
- Angelopoulou, E., Anagnostouli, M., Chrousos, G. P., & Bougea, A. (2020). Massage therapy as a complementary treatment for Parkinson's disease: A systematic literature review. *Complementary Therapies in Medicine*, 49, 102340.
- Antonini, A., Moro, E., Godeiro, C., & Reichmann, H. (2018). Medical and surgical management of advanced Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 33, 900–908.
- Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R. D., & Zubieta, J. K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European Journal of Pain*, 9, 463–484.
- Archibald, N., Miller, N., & Rochester, L. (2013). Neurorehabilitation in Parkinson disease. *Handbook of Clinical Neurology*, 110, 435–442.
- Ashby, F. G., Valentin, V. V., & von Meer, S. S. (2015). Differential effects of dopamine-directed treatments on cognition. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 1859–1875.
- Attal, N., Fermanian, C., Fermanian, J., Lanteri-Minet, M., Alchaar, H., & Bouhassira, D. (2008). Neuropathic pain: Are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? *Pain*, 138, 343–353.
- Azhary, H., Farooq, M. U., Bhanushali, M., Majid, A., & Kassab, M. Y. (2010). Peripheral neuropathy: Differential diagnosis and management. *American Family Physician*, 81, 887–892.
- Aziz, T., & Pereira, E. A. C. (2021). In S. Standring (Ed.), *Gray's anatomy: The anatomical basis of clinical practice* (42nd ed., pp. 503–511). Elsevier.
- Baylukkem, K., & Lopez, G. (2001). Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: Clinical spectrum and classification. *Journal of the Neurological Sciences*, 289, 89–92.
- Becerra, L., Breiter, H. C., Wise, R., Gonzalez, R. G., & Borsook, D. (2001). Reward circuitry activation by noxious thermal stimuli. *Neuron*, 32, 927–946.
- Beiske, A. G., Loge, J. H., Ronningen, A., & Svensson, E. (2009). Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics. *Pain*, 141, 173–177.
- Benabid, A. L., Chabardes, S., Mitrofanis, J., & Pollak, P. (2009). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, 8, 67–81.
- Benarroch, E. E. (2008). Descending monoaminergic pain modulation: Bidirectional control and clinical relevance. *Neurology*, 71, 217–221.
- Björklund, A., & Dunnett, S. B. (2007). Dopamine neuron systems in brain: An update. *Trends in Neurosciences*, 30, 194–202.
- Blanchet, P. J., & Brefel-Courbon, C. (2018). Chronic pain and pain processing in Parkinson's disease. *Progress in Neuro- Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 87, 200–206.
- Borsook, D., Upadhyay, J., Chudler, E. H., & Becerra, L. (2010). A key role of the basal ganglia in pain and analgesia—insights gained through human functional imaging. *Molecular Pain*, 6, 27.
- Braz, J. M., Nassar, M. A., Wood, J. N., & Basbaum, A. I. (2005). Parallel “pain” pathways arise from subpopulations of primary afferent nociceptor. *Neuron*, 47, 787–793.
- Brefel-Courbon, C., Ory-Magne, F., Thalamas, C., Payoux, P., & Rascol, O. (2013). Nociceptive brain activation in patients with neuropathic pain related to Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 19, 548–552.
- Brefel-Courbon, C., Payoux, P., Thalamas, C., Ory, F., Quélven, I., Chollet, F., Montastruc, J. L., & Rascol, O. (2005). Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: A clinical and positron emission tomography study. *Movement Disorders*, 20, 1557–1563.
- Brischoux, F., Chakraborty, S., Brierley, D. I., & Ungless, M. A. (2009). Phasic excitation of dopamine neurons in ventral VTA by noxious stimuli. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106, 4894–4899.
- Broetz, D., Eichner, M., Gasser, T., Weller, M., & Steinbach, J. P. (2007). Radicular and non-radicular back pain in Parkinson's disease: A controlled study. *Movement Disorders*, 22, 853–856.
- Brogna, L., & Cauli, O. (2020). Mechanical plantar foot stimulation in Parkinson's disease: A scoping review. *Diseases*, 8, 12.
- Bruno, V. A., Fox, S. H., Mancini, D., & Miyasaki, J. M. (2016). Botulinum toxin use in refractory pain and other symptoms in parkinsonism. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 43, 697–702.
- Budygin, E. A., Park, J., Bass, C. E., Grinevich, V. P., Bonin, K. D., & Wightman, R. M. (2012). Aversive stimulus differentially triggers subsecond dopamine release in reward regions. *Neuroscience*, 201, 331–337.
- Buhmann, C., Kassubek, J., & Jost, W. H. (2020). Management of pain in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 10, S37–S48.
- Buhmann, C., Wrobel, N., Grashorn, W., Fruendt, O., Wesemann, K., Diedrich, S., & Bingel, U. (2017). Pain in Parkinson disease: A cross-sectional survey of its prevalence, specifics, and therapy. *Journal of Neurology*, 264, 758–769.
- Cattaneo, C., Barone, P., Bonizzoni, E., & Sardina, M. (2017). Effects of safinamide on pain in fluctuating Parkinson's disease patients: A post-hoc analysis. *Journal of Parkinson's Disease*, 7, 95–101.
- Cattaneo, C., Kulisevsky, J., Tubazio, V., & Castellani, P. (2018). Long-term efficacy of safinamide on Parkinson's disease chronic pain. *Advances in Therapy*, 35, 515–522.
- Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., Schapira, A. H. V., & National Institute for Clinical Excellence. (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: Diagnosis and management. *Lancet Neurology*, 5, 235–245.
- Chen, J., & Dashtipour, K. (2017). Parkinson disease. In J. Di Piro, R. Talbert, G. Yee, G. Matzke, B. Wells, & L. Posey (Eds.), *Pharmacotherapy: A pathophysiologic Approach* (10th ed.). McGraw-Hill.
- Cheon, S. M., Park, M. J., Kim, W. J., & Kim, J. W. (2009). Non-motor off symptoms in Parkinson's disease. *Journal of Korean Medical Science*, 24, 311–314.
- Chudler, E. H., & Dong, W. K. (1995). The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain*, 60, 3–38.
- Comings, D. E., & Blum, K. (2000). Reward deficiency syndrome: Genetic aspects of behavioral disorders. *Progress in Brain Research*, 126, 325–341.
- Cuomo, A., Crispo, A., Truini, A., Natoli, S., Zanetti, O., Barone, P., & Cascella, M. (2019). Toward more focused multimodal and multidisciplinary approaches for pain management in Parkinson's disease. *Journal of Pain Research*, 12, 2201–2209.
- Cury, R. G., Galhardoni, R., Fonoff, E. T., Dos Santos Ghilardi, M. G., Fonoff, F., Arnaut, D., Myczkowski, M. L., Marcolin, M. A., Bor-Seng-Shu, E., Barbosa, E. R., Teixeira, M. J., & Ciampi De Andrade, D. (2014). Effects of deep brain stimulation on pain and other nonmotor symptoms in Parkinson disease. *Neurology*, 83, 1403–1409.
- Cury, R. G., Galhardoni, R., Fonoff, E. T., Perez Lloret, S., Dos Santos Ghilardi, M. G., Barbosa, E. R., Teixeira, M. J., & Ciampi de Andrade, D. (2016). Sensory abnormalities and pain in Parkinson disease and its modulation by treatment of motor symptoms. *European Journal of Pain*, 20, 151–165.
- Cury, R. G., Teixeira, M. J., Galhardoni, R., Silva, V., Iglesias, R., França, C., Arnaut, D., Fonoff, E. T., Barbosa, E. R., & de Andrade, D. C. (2020). Connectivity patterns of subthalamic stimulation influence pain outcomes in Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*, 11, 9.
- Defazio, G., Berardelli, A., Fabbrini, G., Martino, D., Fincati, E., Fiaschi, A., Moretto, G., Abbruzzese, G., Marchese, R., Bonucelli, U., Del Dotto, P., Barone, P., De Vivo, E., Albanese, A., Antonini, A., Canesi, M., Lopiano, L., Zibetti, M., Nappi, G., ... Tinazzi, M. (2008). Pain as a nonmotor symptom of Parkinson disease: Evidence from a case-control study. *Archives of Neurology*, 65, 1191–1194.
- Dellapina, E., Gerdelat-Mas, A., Ory-Magne, F., Pourcel, L., Galitzky, M., Calvas, F., Simonetta-Moreau, M., Thalamas, C., Payoux, P., & Brefel-Courbon, C. (2011). Apomorphine effect on pain threshold in Parkinson's disease: A clinical and positron emission tomography study. *Movement Disorders*, 26, 153–157.
- Dellapina, E., Ory-Magne, F., Regragui, W., Thalamas, C., Lazorthes, Y., Rascol, O., Payoux, P., & Brefel-Courbon, C. (2012). Effect of subthalamic deep brain stimulation on pain in Parkinson's disease. *Pain*, 153, 2267–2273.

- Desmurget, M., & Turner, R. S. (2008). Testing basal ganglia motor functions through reversible inactivations in the posterior internal globus pallidus. *Journal of Neurophysiology*, 99, 1057–1076.
- Dickey, R. P., & Minton, J. P. (1972). Levodopa relief of bone pain from breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 13(286), 843.
- DiMarzio, M., Rashid, T., Hancu, I., Fiveland, E., Prusik, J., Gillogly, M., Madhavan, R., Joel, S., Murphy, J., Molho, E., Hanspal, E., Shin, D., & Pilitsis, J. G. (2019). Functional MRI signature of chronic pain relief from deep brain stimulation in Parkinson Disease Patients. *Neurosurgery*, 85, E1043–E1049.
- Djaldetti, R., Yust-Katz, S., Kolianov, V., Melamed, E., & Dabby, R. (2007). The effect of duloxetine on primary pain symptoms in Parkinson disease. *Clinical Neuropharmacology*, 30, 201–205.
- Doherty, K. M., van de Warrenburg, B. P., Peralta, M. C., Silveira-Moriyama, L., Azulay, J. P., Gershanik, O. S., & Bloem, B. R. (2011). Postural deformities in Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, 10, 538–549.
- Donadio, V., Incensi, A., Leta, V., Giannoccaro, M. P., Scaglione, C., Martinelli, P., Capellari, S., Avoni, P., Baruzzi, A., & Liguori, R. (2014). Skin nerve alpha-synuclein deposits: A biomarker for idiopathic Parkinson disease. *Neurology*, 82, 1362–1369.
- Doyon, J., Bellec, P., Amsel, R., Penhune, V., Monchi, O., Carrier, J., Lehericy, S., & Benali, H. (2009). Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning. *Behavioural Brain Research*, 199, 61–75.
- Ertas, M., Sagduyu, A., Arac, N., Uludag, B., & Ertekin, C. (1998). Use of levodopa to relieve pain from painful symmetrical dia-betic polyneuropathy. *Pain*, 75, 257–259.
- Etchepare, F., Rozenberg, S., Mirault, T., Bonnet, A. M., Lecorre, C., Agid, Y., Bourgeois, P., & Fautrel, B. (2006). Back problems in Parkinson's disease: An underestimated problem. *Joint, Bone, Spine*, 73, 298–302.
- Fabbri, M., Rosa, M. M., Abreu, D., & Ferreira, J. J. (2015). Clinical pharmacology review of safinamide for the treatment of Parkinson's disease. *Neurodegenerative Disease Management*, 5, 481–496.
- Ferini-Strambi, L., Carli, G., Casoni, F., & Galbiati, A. (2018). Restless legs syndrome and Parkinson disease: A causal relationship between the two disorders? *Frontiers in Neurology*, 9, 551.
- Ferrazzoli, D., Ortell, P., Madeo, G., Giladi, N., Petzinger, G. M., & Frazzitta, G. (2018). Basal ganglia and beyond: The interplay between motor and cognitive aspects in Parkinson's disease rehabilitation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 90, 294–308.
- Fil, A., Cano-de-la-Cuerda, R., Munoz-Hellin, E., Vela, L., Ramiro-Gonzalez, M., & Fernandez-de-Las-Penas, C. (2013). Pain in Parkinson disease: A review of literature. *Parkinsonism Related Disorders*, 19, 285–294.
- Finnerup, N. B., Haroutounian, S., Kamerman, P., Baron, R., Bennett, D. L. H., Bouhassira, D., Cruccu, G., Freeman, R., Hansson, P., Nurmikko, T., Raja, S. N., Rice, A. S. C., Serra, J., Smith, B. H., Treede, R. D., & Jensen, T. S. (2016). Neuropathic pain: An updated grading system for research and clinical practice. *Pain*, 157, 1599–1606.
- Fisher, B. E., Li, Q., Nacca, A., Salem, G. J., Song, J., Yip, J., Hui, J. S., Jakowec, M. W., & Petzinger, G. M. (2013). Treadmill exercise elevates striatal dopamine D2 receptor binding potential in patients with early Parkinson's disease. *NeuroReport*, 24, 509–514.
- Ford, B. (1998). Pain in Parkinson's disease. *Clinical Neuroscience*, 5, 63–72.
- Freo, U., Furnari, M., & Ori, C. (2018). Effects of tapentadol on pain, motor symptoms and cognitive functions in Parkinson's disease. *Journal of Pain Research*, 11, 1849–1856.
- Freo, U., Romualdi, P., & Kress, H. G. (2019). Tapentadol for neuropathic pain: A review of clinical studies. *Journal of Pain Research*, 12, 1537–1551.
- Gandolfi, M., Geroin, C., Antonini, A., Smania, N., & Tinazzi, M. (2017). Understanding and treating pain syndromes in Parkinson's disease. *International Review of Neurobiology*, 134, 827–858.
- Garcia-Larrea, L., Frot, M., & Valeriani, M. (2003). Brain generators of laser-evoked potentials: From dipoles to functional significance. *Neurophysiologie Clinique*, 33, 279–292.
- Gerdelat-Mas, A., Simonetta-Moreau, M., Thalam, C., Ory-Magne, F., Slaoui, T., Rascol, O., & Brefel-Courbon, C. (2007). Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson's disease: A RII reflex study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 78, 1140–1142.
- Geroin, C., Di Vico, I. A., Squintani, G., Segatti, A., Bovi, T., & Tinazzi, M. (2020). Effects of safinamide on pain in Parkinson's disease with motor fluctuations: An exploratory study. *Journal of Neural Transmission*, 127, 1143–1152.
- Geroin, C., Gandolfi, M., Bruno, V., Smania, N., & Tinazzi, M. (2016). Integrated approach for pain management in Parkinson's disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 16, 28.
- Gong, S., Xu, M., Tao, Y., Jin, H., Liu, Y., Sun, X., Wang, S., Yang, X., Wang, Y., Yuan, L., & Song, W. (2020). Comparison of subthalamic nucleus and globus pallidus internus deep brain stimulation surgery on Parkinson disease related pain. *World Neurosurgery*, 15, e94–e99.
- Grimbergen, Y. A. M., Langston, J. W., Roos, R. A. C., & Bloem, B. R. (2009). Postural instability in Parkinson's disease: The adrenergic hypothesis and the locus coeruleus. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 9, 279–290.
- Hagelberg, N., Forsell, H., Rinne, J. O., Scheinin, H., Taiminen, T., Aalto, S., Luutonen, S., Nagren, K., & Jääskeläinen, S. (2003). Striatal dopamine D1 and D2 receptors in burning mouth syndrome. *Pain*, 101, 149–154.
- Hagelberg, N., Jääskeläinen, S. K., Martikainen, I. K., Mansikka, H., Forsell, H., Scheinin, H., Hietala, J., & Pertovaara, A. (2004). Striatal dopamine D2 receptors in modulation of pain in humans: A review. *European Journal of Pharmacology*, 500, 187–192.
- Hagelberg, N., Martikainen, I. K., Mansikka, H., Hinkka, S., Nagren, K., Hietala, J., Scheinin, H., & Pertovaara, A. (2002). Dopamine D2 receptor binding in the human brain is associated with the response to painful stimulation and pain modulatory capacity. *Pain*, 99, 273–279.
- Hanagasi, H. A., Akat, S., Gurvit, H., Yazici, J., & Emre, M. (2011). Pain is common in Parkinson's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 113, 11–13.
- Herrero, M. T., Barcia, C., & Navarro, J. M. (2002). Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Child's Nervous System*, 18, 386–404.
- Hilker, R., Voges, J., Weisenbach, S., Kalbe, E., Burghaus, L., Ghaemi, M., Lehrke, R., Koulousakis, A., Herholz, K., Sturm, V., & Heiss, W. D. (2004). 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. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 24, 7–16.
- Iannetti, G. D., Zambrenu, L., Cruccu, G., & Tracey, I. (2005). Operculoinsular cortex encodes pain intensity at the earliest stages of cortical processing as indicated by amplitude of laser-evoked potentials in humans. *Neuroscience*, 131, 199–208.
- Jääskeläinen, S. K., Rinne, J. O., Forsell, H., Tenovu, O., Kaasinen, V., Sonninen, P., & Bergman, J. (2001). Role of the dopaminergic system in chronic pain—a fluorodopa-PET study. *Pain*, 90, 257–260.
- Jarcho, J. M., Mayer, E. A., Jiang, Z. K., Feier, N. A., & London, E. D. (2012). Pain, affective symptoms, and cognitive deficits in patients with cerebral dopamine dysfunction. *Pain*, 153, 744–754.
- Kanda, T., Tsukagoshi, H., Oda, M., Miyamoto, K., & Tanabe, H. (1996). Changes of unmyelinated nerve fibers in sural nerve in amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Acta Neuropathologica*, 91, 145–154.
- Karson, C. N., Burns, R. S., LeWitt, P. A., Foster, N. L., & Newman, R. P. (1984). Blink rates and disorders of movement. *Neurology*, 34, 677–678.
- Kernbaum, S., & Hauchecorne, J. (1981). Administration of levodopa for relief of herpes zoster pain. *JAMA*, 246, 132–134.
- Kim, H. J., Paek, S. H., Kim, J. Y., Lee, J. Y., Lim, Y. H., Kim, M. R., Kim, D. G., & Jeon, B. S. (2008). Chronic subthalamic deep brain stimulation improves pain in Parkinson disease. *Journal of Neurology*, 255, 1889–1894.
- Kim, Y. E., & Jeon, B. S. (2013). Musculoskeletal problems in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 120, 537–542.
- Konczak, J., Corcos, D. M., Horak, F., Poizner, H., Shapiro, M., Tuite, P., Volkman, J., & Maschke, M. (2009). Proprioception and motor control in Parkinson's disease. *Journal of Motor Behavior*, 41, 543–552.
- Kosek, E., Cohen, M., Baron, R., Gebhart, G. F., Mico, J. A., Rice, A. S. C., Rief, W., & Sluka, A. K. (2016). Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain*, 157, 1382–1386.
- Krack, P., Batir, A., Van Blercom, N., Chabardes, S., Fraix, V., Ardouin, C., Koudsie, A., Limousin, P. D., Benazzouz, A., Lebas, J. F., Benabid, A. L., & Pollak, P. (2003). Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine*, 349, 1925–1934.
- Law, L. F., & Sluka, K. A. (2017). How does physical activity modulate pain? *Pain*, 158, 369–370.
- Lees, A. J., Hardy, J., & Revesz, T. (2009). Parkinson's disease. *Lancet*, 373, 2055–2066.
- Lemaire, A., George, B., Maindet, C., Burnod, A., Allano, G., & Minello, C. (2019). Opening up disruptive ways of management in cancer pain: The concept of multimorphic pain. *Support Care Cancer*, 27, 3159–3170.
- Li, C., Liu, S., Lu, X., & Tao, F. (2019). Role of descending dopaminergic pathways in pain modulation. *Current Neuropharmacology*, 17, 1176–1182.
- Li, Q., Qian, Z. M., Arbuthnot, G. W., Ke, Y., & Yung, W. H. (2014). Cortical effects of deep brain stimulation: Implications for pathogenesis and treatment of Parkinson disease. *JAMA Neurology*, 71, 100–103.
- Lihavainen, K., Sipilä, S., Rantanen, T., Sihvonen, S., Sulkava, R., & Hartikainen, S. (2010). Contribution of musculoskeletal pain to postural balance in community-dwelling people aged

- 75years and older. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 65, 990–996.
- Lin, C. H., Chao, C. C., Wu, S. W., Hsieh, P. C., Feng, F. P., Lin, Y. H., Chen, Y. M., Wu, R. M., & Hsieh, S. T. (2016). Pathophysiology of small-fiber sensory system in Parkinson's disease: Skin innervation and contact heat evoked potential. *Medicine*, 95, e3058.
- Loeser, J. D., & Treede, R. D. (2008). The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *Pain*, 137, 473–477.
- Lopez-Alvarez, V. M., Puigdomenech, M., Navarro, X., & Cobiánchi, S. (2018). Monoaminergic descending pathways contribute to modulation of neuropathic pain by increasing-intensity treadmill exercise after peripheral nerve injury. *Experimental Neurology*, 299, 42–55.
- Maetzel, W., Domingos, J., Srujies, K., Ferreira, J. J., & Bloem, B. R. (2013). Quantitative wearable sensors for objective assessment of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 28, 1628–1637.
- Magnusson, J. E., & Fisher, K. (2000). The involvement of dopamine in nociception: The role of D(1) and D(2) receptors in the dorsolateral striatum. *Brain Research*, 855, 260–266.
- Magrinelli, F., Picelli, A., Tocco, P., Federico, A., Roncari, L., Smania, N., Zanette, G., & Tamburin, S. (2016). Pathophysiology of motor dysfunction in Parkinson's disease as the rationale for drug treatment and rehabilitation. *Parkinson's Disease*, 2016, 98328.
- Mak, M. K., & Pang, M. Y. (2009). Balance confidence and functional mobility are independently associated with falls in people with Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 256, 742–749.
- Marques, A., Attal, N., Bouhassira, D., Moisset, X., Cantagrel, N., Rascol, O., Durif, F., & Brefel-Courbon, C. (2019). How to diagnose parkinsonian central pain? *Parkinsonism & Related Disorders*, 64, 50–53.
- Martikainen, I. K., Hagelberg, N., Mansikka, H., Hietala, J., Nagren, K., Scheinin, H., & Pertovaara, A. (2005). Association of striatal dopamine D2/D3 receptor binding potential with pain but not tactile sensitivity or placebo analgesia. *Neuroscience Letters*, 376, 149–153.
- Martinez-Martin, P., & Ray Chaudhuri, K. (2018). Comprehensive grading of Parkinson's disease using motor and non-motor assessments: Addressing a key unmet need. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 18, 41–50.
- Maruo, T., Saitoh, Y., Hosomi, K., Kishima, H., Shimokawa, T., Masayuki, H., Goto, T., Morris, S., Harada, Y., Yanagisawa, T., Aly, M. M., & Yoshimine, T. (2011). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves temperature sensation in patients with Parkinson's disease. *Pain*, 152, 860–865.
- Mattson, M. P. (2014). Interventions that improve body and brain bioenergetics for Parkinson's disease risk reduction and therapy. *Journal of Parkinson's Disease*, 4, 1–13.
- Mavridis, I., Boviatsis, E., & Anagnostopoulou, S. (2013). Anatomy of the human subthalamic nucleus: A combined morphometric study. *Anatomy Research International*, 2013, 319710.
- Mirelman, A., Bonato, P., Camicioli, R., Ellis, T. D., Giladi, N., Hamilton, J. L., Hass, C. J., Hausdorff, J. M., Pelosin, E., & Almeida, Q. J. (2019). Gait impairments in Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, 18, 697–708.
- Myers, P. S., Harrison, E. C., Rawson, K. S., Horin, A. P., Sutter, E. N., McNeely, M. E., & Earhart, G. M. (2019). Yoga improves balances and low back pain, but not anxiety, in people with Parkinson's disease. *International Journal of Yoga Therapy*, 30, 41–48.
- Mylius, V., Ciampi de Andrade, D., Cury, R. G., Teepker, M., Ehr, U., Eggert, K. M., Beer, S., Kesselring, J., Stamelou, M., Oertel, W. H., Möller, J. C., & Lefaucheur, J. P. (2015). Pain in Parkinson's disease: Current concepts and new diagnostic algorithm. *Movement Disorders Clinical Practice*, 2, 357–364.
- Mylius, V., Möller, J. C., Bohlhater, S., Ciampi de Andrade, D., & Perez Lloret, S. (2021). Diagnosis and Management of pain in Parkinson's disease: A new approach. *Drugs & Aging*, 38, 559–577.
- Mylius, V., Perez Lloret, S., Cury, R. G., Teixeira, M. J., Barbosa, V. R., Barbosa, E. R., Moreira, L. I., Listik, C., Fernandes, A. M., de Lacerda Veiga, D., Barbour, J., Hollenstein, N., Oechsner, M., Walch, J., Brugger, F., Hägele-Link, S., Beer, S., Rizzo, A., Chaudhuri, K. R., ... Ciampi de Andrade, D. (2021). The Parkinson disease pain classification system: Results from an international mechanism-based classification approach. *Pain*, 162, 1201–1210.
- Nagy, A., Eördogh, G., Parocz, Z., Markus, Z., & Benedek, G. (2006). Multisensory integration in the basal ganglia. *The European Journal of Neuroscience*, 24, 917–924.
- Narayanan, N. S., Rodnitzky, R. L., & Uc, E. Y. (2013). Prefrontal dopamine signaling and cognitive symptoms of Parkinson's disease. *Reviews in the Neurosciences*, 24, 267–278.
- Nebe, A., & Ebersbach, G. (2009). Pain intensity on and off levodopa in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24, 1233–1237.
- Nègre-Pagès, L., Regragui, W., Bouhassira, D., Grandjean, H., Rascol, O., & DoPaMiP Study Group. (2008). Chronic pain in Parkinson's disease: The cross-sectional French DoPaMiP survey. *Movement Disorders*, 23, 1361–1369.
- Nolano, M., Provitera, V., Manganelli, F., Iodice, R., Stancanelli, A., Caporaso, G., Saltalamacchia, A., Califano, F., Lanzillo, B., Picillo, M., Barone, P., & Santoro, L. (2017). Loss of cutaneous large and small fibers in naive and l-dopa treated PD patients. *Neurology*, 89, 776–784.
- Obeso, J. A., Jahanshahi, M., Alvarez, L., Macias, R., Pedrosa, I., Wilkinson, L., Pavon, N., Day, B., Pinto, S., Rodriguez-Oroz, M. C., Tejero, J., Artieda, J., Tellei, P., Swayne, O., Rodriguez, R., Bhatia, K., Rodriguez-Diaz, M., Lopez, G., Guridi, J., & Rothwell, J. C. (2009). What can man do without basal ganglia motor output? The effect of combined unilateral subthalamotomy and pallidotomy in a patient with Parkinson's disease. *Experimental Neurology*, 220, 283–292.
- Onofrj, M., Bonanni, L., Cossu, G., Manca, D., Stocchi, F., & Thomas, A. (2009). Emergencies in parkinsonism: Akinetic crisis, life-threatening dyskinesias, and polyneuropathy during L-Dopa gel treatment. *Parkinsonism & Related Disorders*, 15, S233–S236.
- Ozturk, E. A., & Kocer, B. G. (2018). Predictive risk factors for chronic low back pain in Parkinson's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 164, 190–195.
- Pandey, S., & Garg, H. (2016). Postural and striatal deformities in Parkinson's disease: Are these rare? *The Indian Journal of Medical Research*, 143, 11–17.
- Paparella, G., Di Stefano, G., Fasolino, A., Di Pietro, G., Colella, D., Truini, A., Cruccu, G., Berardelli, A., & Bologna, M. (2020). Thermal stimulation increases spontaneous blink rate in healthy subjects. *Scientific Reports*, 10, 20014.
- Park, A., & Stacy, M. (2009). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 256, 293–298.
- Park, J. S., Park, D., Ko, P. W., Kang, K., & Lee, H. W. (2017). Serum methylmalonic acid correlates with neuropathic pain in idiopathic Parkinson's disease. *Neurological Sciences*, 38, 1799–1804.
- Pellaprat, J., Ory-Magne, F., Canivet, C., Simonetta-Moreau, M., Lotterie, J. A., Radji, F., Arbus, C., Gerdolat, A., Chaynes, P., & Brefel-Courbon, C. (2014). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves pain in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20, 662–664.
- Pertovaara, A. (2006). Noradrenergic pain modulation. *Progress in Neurobiology*, 80, 53–83.
- Pertovaara, A., Martikainen, I. K., Hagelberg, N., Mansikka, H., Nagren, K., Hietala, J., & Scheinin, H. (2004). Striatal dopamine D2/D3 receptor availability correlates with individual response characteristics to pain. *The European Journal of Neuroscience*, 20, 1587–1592.
- Petzinger, G. M., Fisher, B. E., McEwen, S., Beeler, J. A., Walsh, J. P., & Jakowec, M. W. (2013). Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, 12, 716–726.
- Polli, A., Weis, L., Biundo, R., Thacker, M., Turolla, A., Koutsikos, K., Chaudhuri, K. R., & Antonini, A. (2016). Anatomical and functional correlates of persistent pain in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 31, 1854–1864.
- Prell, T. (2018). Structural and functional brain patterns of non-motor syndromes in Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*, 9, 138.
- Quinn, N. P., Koller, W. C., Lang, A. E., & Marsden, C. D. (1986). Painful Parkinson's disease. *Lancet*, 1, 1366–1369.
- Rana, A. Q., Kabir, A., Jesudasan, M., Siddiqui, I., & Khondker, S. (2013). Pain in Parkinson's disease: Analysis and literature review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 115, 2313–2317.
- Rascol, O., Zesiewicz, T., Chaudhuri, K. R., Asgharnejad, M., Surmann, E., Dohin, E., Nilius, S., & Bauer, L. (2016). A randomized controlled exploratory pilot study to evaluate the effect of Rotigotine transdermal patch on Parkinson's disease-Associated chronic pain. *Journal of Clinical Pharmacology*, 56, 852–861.
- Reichling, D. B., & Levine, J. D. (2011). Pain and death: Neurodegenerative disease mechanisms in the nociceptor. *Annals of Neurology*, 69, 13–21.
- Reuter, I., Mehnert, S., Leone, P., Kaps, M., Oechsner, M., & Engelhardt, M. (2011). Effects of a flexibility and relaxation programme, walking, and nordic walking on Parkinson's disease. *Journal of Aging Research*, 2011, 232473.
- Rinalduzzi, S., Trompetto, C., Marinelli, L., Alibardi, A., Missori, P., Fattapposta, F., Pierelli, F., & Curra, A. (2015). Balance dysfunction in Parkinson's disease. *BioMed Research International*, 2015, 434683.
- Romagnolo, A., Merola, A., Artusi, C. A., Rizzone, M. G., Zibetti, M., & Lopiano, L. (2018). Levodopa-induced neuropathy: A systematic review. *Movement Disorders Clinical Practice*, 6, 96–103.
- Ruhe, A., Fejer, R., & Walker, B. (2011). Center of pressure excursion as a measure of balance performance in patients with non-specific low back pain compared to healthy controls: A systematic review of literature. *European Spine Journal*, 20, 358–368.
- Ruhe, A., Fejer, R., & Walker, B. (2013). On the relationship between pain intensity and postural sway in patients with non-specific neck pain. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*, 26, 401–409.
- Rukavina, K., Leta, V., Sportelli, C., Buhidma, Y., Duty, S., Malcangio, M., & Chaudhuri, K. R. (2019). Pain in Parkinson's disease: New concepts in pathogenesis and treatment. *Current Opinion in Neurology*, 32, 579–588.
- Saeki, J., Tojima, M., & Torii, S. (2015). Clarification of functional differences between the hal-

lux and lesser toes during the single leg stance: Immediate effects of conditioning contraction of the toe plantar flexion muscles. *Journal of Physical Therapy Science*, 27, 2071–2074.

Santos Garcia, D., Yanez Bana, R., Labandeira Guerra, C., Cimas Hernando, M. I., Cabo Lopez, I., Paz Gonzalez, J. M., Alonso Losada, M. G., Gonzalez Palmas, M. J., Bartolomé, C. C., & Martinez Miro, C. (2021). Pain improvement in Parkinson's disease patients treated with safinamide: Results from the SAFINOMOTOR study. *Journal of Personalized Medicine*, 11, 798.

Schestatsky, P., Kumru, H., Valls-Solé, J., Valdeoriola, F., Martí, M. J., Tolosa, E., & Chaves, M. L. (2007). Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. *Neurology*, 69, 2162–2169.

Schultz, W. (2007). Multiple dopamine functions at different time courses. *Annual Review of Neuroscience*, 30, 259–288.

Scott, L., Zelenin, S., Malmersjö, S., Kowalewski, J. M., Markus, E. Z., Nairn, A. C., Greengard, P., Brismar, H., & Aperia, A. (2006). Allosteric changes of the NMDA receptor trap diffusible dopamine 1 receptors in spines. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103, 762–767.

Sehm, B., Taubert, M., Conde, V., Weise, D., Classen, J., Dukart, J., Draganski, B., Villringer, A., & Ragert, P. (2014). Structural brain plasticity in Parkinson's disease induced by balance training. *Neurobiology of Aging*, 35, 232–239.

Sharples, S. A., Koblinger, K., Humphreys, J. M., & Whelan, P. J. (2014). Dopamine: A parallel pathway for the modulation of spinal locomotor networks. *Frontiers in Neural Circuits*, 8, 55.

Shulman, L. M., Wen, X., Weiner, W. J., Bateman, D., Minagar, A., Duncan, R., & Konefal, J. (2002). Acupuncture therapy for the symptoms of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 17, 799–802.

Silverdale, M. A., Kobylecki, C., Kass-Iliyya, L., Martinez-Martin, P., Lawton, M., Cotterill, S., Chaudhuri, K. R., Morris, H., Baig, F., Williams, N., Hubbard, L., Hu, M. T., Grosset, D. G., & UK Parkinson's Pain Study Collaboration. (2018). A detailed clinical study of pain in 1957 participants with early/moderate Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 56, 27–32.

Sim, W. S. (2011). Application of botulinum toxin in pain management. *Korean Journal of Pain*, 24, 1–6.

Simuni, T., & Sethi, K. (2008). Nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 64, 65–80.

Slaoui, T., Mas-Gerdolat, A., Ory-Magne, F., Rascol, O., & Brefel-Courbon, C. (2007). Levodopa modifies pain thresholds in Parkinson's disease patients. *Revista de Neurologia*, 163, 66–71.

Smania, N., Corato, E., Tinazzi, M., Stanzani, C., Fiaschi, A., Girardi, P., & Gandolfi, M. (2010). Effect of balance training on postural instability in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 24, 826–834.

Stamey, W., & Jankovic, J. (2008). Impulse control disorders and pathological gambling in patients with Parkinson disease. *The Neurologist*, 14, 89–99.

Stockwell, K. A., Scheller, D., Rose, S., Jackson, M. J., Tavarini-Binazit, K., Iravani, M. M., Smith, L. A., Olanow, C. W., & Jenner, P. (2009). Continuous administration of rosiglitone to MPTP-treated common marmosets enhances anti-parkinsonian activity and reduces dyskinesia induction. *Experimental Neurology*, 219, 533–542.

Stolze, H., Klebe, S., Zechlin, C., Baecker, C., Friege, L., & Deuschl, G. (2004). Falls in frequent neurological diseases: Prevalence, risk factors and aetiology. *Journal of Neurology*, 251, 79–84.

Suppa, A., Leone, C., Di Stasio, E., Marsili, L., Di Santo, A., Biasiotto, A., La Cesa, S., Truini, A., Cruccu, G., & Berardelli, A. (2017). Pain-motor integration in the primary motor cortex in Parkinson's disease. *Brain Stimulation*, 10, 806–816.

Takakusaki, K. (2017). Functional neuroanatomy for posture and gait control. *J Mov Disord*, 10, 1–17.

Tashev, R., Belcheva, S., Milenov, K., & Belcheva, I. (2001). Antinociceptive effect of somatostatin microinjected into caudate putamen. *Peptides*, 22, 1079–1083.

Tassorelli, C., De Icco, R., Alfonsi, E., Bartolo, M., Serrao, M., Avenali, M., De Paoli, I., Conte, C., Pozzi, N. G., Bramanti, P., Nappi, G., & Sandrini, G. (2014). Botulinum toxin type A potentiates the effect of neuromotor rehabilitation of Pisa syndrome in Parkinson disease: A placebo controlled study. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20, 1140–1144.

Thompson, T., Gallop, K., Correll, C. U., Carvalho, A. F., Veronese, N., Wright, E., & Stubbs, B. (2017). Pain perception in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of experimental studies. *Ageing Research Reviews*, 35, 74–86.

Tinazzi, M., Del Vesco, C., Fincati, E., Ottaviani, S., Smania, N., Moretto, G., Fiaschi, A., Martino, D., & Defazio, G. (2006). Pain and motor complications in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77, 822–825.

Tinazzi, M., Recchia, S., Simonetto, S., Defazio, G., Tamburin, S., Moretto, G., Fiaschi, A., Miliucci, R., & Valeriani, M. (2009). Hyperalgesia and laser evoked potentials alterations in hemi-parkinson: Evidence for an abnormal nociceptive processing. *Journal of the Neurological Sciences*, 276, 153–158.

Tolosa, E., Compta, Y., & Gaig, C. (2007). The premotor phase of Parkinson's disease.

Parkinsonism & Related Disorders, (Suppl 13): S2–S7.

Tosovic, D., Ghebremedhin, E., Glen, C., Gorelick, M., & Brown, J. (2012). The architecture and contraction time of intrinsic foot muscles. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 22, 930–938.

Tracey, I., & Mantyh, P. W. (2007). The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron*, 55, 377–391.

Trenkwalder, C., Chaudhuri, K. R., Garcia Ruiz, P. J., Lewitt, P., Katzenschlager, R., Sixel-Döring, F., Henriksen, T., Sesar, A., Poewe, W., Expert Consensus Group for Use of Apomorphine in Parkinson's Disease, Baker, M., Ceballos-Baumann, A., Deuschl, G., Drapier, S., Ebersbach, G., Evans, A., Fernandez, H., Isaacson, S., van Laar, T., ... Wenzel, K. (2015). Expert Consensus Group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease—Clinical practice recommendations. *Parkinsonism & Related Disorders*, 21, 1023–1030.

Trenkwalder, C., Kies, B., Rudzinska, M., Fine, J., Nikl, J., Honczarenko, K., Dioszeghy, P., Hill, D., Anderson, T., Myllyla, V., Kassubek, J., Steiger, M., Zucconi, M., Tolosa, E., Poewe, W., Surmann, E., Whitesides, J., Boroojerdi, B., Chaudhuri, K. R., & Recover Study Group. (2011). Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: A double-blind, randomized, placebo controlled study (RECOVER). *Movement Disorders*, 26, 90–99.

Truini, A., Frontoni, M., & Cruccu, G. (2013). Parkinson's disease related pain: A review of recent findings. *Journal of Neurology*, 260, 330–334.

Viseux, F., Barbier, F., Villeneuve, P., Lemaire, A., Charpentier, P., & Leteneur, S. (2018). Low additional thickness under the toes could change upright balance of healthy subjects. *Neurophysiologie Clinique*, 48, 397–400.

Viseux, F., Lemaire, A., Barbier, F., Charpentier, P., Leteneur, S., & Villeneuve, P. (2019). How can the stimulation of plantar cutaneous receptors improve postural control? Review and clinical commentary. *Neurophysiologie Clinique*, 49, 263–268.

Viseux, F. J. F. (2020). The sensory role of the sole of the foot: Review and update on clinical perspectives. *Neurophysiologie Clinique*, 50, 55–68.

Viseux, F. J. F., Delval, A., Defebvre, L., & Simoneau, M. (2020). Postural instability in Parkinson's disease: Review and bottom-up rehabilitative approaches. *Neurophysiologie Clinique*, 50, 479–487.

Viseux, F. J. F., Martins, D. F., Villeneuve, P., Charpentier, P., de Sant'Anna, E. S. L., Salgado, A. S. I., & Lemaire, A. (2020). Effect of sensory stimulation applied under the great toe on postural ability in patients with fibromyalgia. *Somatosensory & Motor Research*, 37, 172–179.

Viseux, F. J. F., Simoneau, M., & Billot, M. (2022). A comprehensive review of pain interference on postural control: From experimental to chronic pain. *Medicina*, 58, 212.

Wang, N., Gibbons, C. H., Lafo, J., & Freeman, R. (2013). α-Synuclein in cutaneous autonomic nerves. *Neurology*, 81, 1604–1610.

Wasner, G., & Deuschl, G. (2012). Pains in Parkinson disease—many syndromes under one umbrella. *Nature Reviews Neurology*, 8, 284–294.

Witjas, T., Kaphan, E., Azulay, J. P., Blin, O., Ceccaldi, M., Pouget, J., Poncet, M., & Cherif, A. A. (2002). Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: Frequent and disabling. *Neurology*, 59, 408–413.

Wood, P. B. (2008). Role of central dopamine in pain and analgesia. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 8, 781–797.

Wood, P. B., Schweinhardt, P., Jaeger, E., Dagher, A., Hakyemez, H., Rabiner, E. A., Bushnell, M. C., & Chizh, B. A. (2007). Fibromyalgia patients show an abnormal dopamine response to pain. *The European Journal of Neuroscience*, 25, 3576–3582.

Yelnik, J. (2008). Modeling the organization of the basal ganglia. *Revista de Neurologia*, 164, 969–976.

Come citare l'articolo: Viseux, F. J. F., Delval, A., Simoneau, M., & Defebvre, L. (2023). Pain and Parkinson's disease: Current mechanism and management updates. *European Journal of Pain*, 27, 553–567. <https://doi.org/10.1002/ejp.2096>