

## **TRATTAMENTI INFUSIONALI E STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA**

Alcuni pazienti possono presentare fluttuazioni motorie e movimenti involontari (discinesie) refrattarie alle strategie terapeutiche convenzionali: in questi casi vengono proposti trattamenti avanzati , come l'infusione con apomorfina e levodopa intraduodenale e la stimolazione cerebrale profonda (DBS) .

### **TERAPIE INFUSIONALI**

Le terapie infusionali sono trattamenti che possono essere somministrati in modalità continua durante tutta la giornata, attraverso dispositivi di infusione portatili al fine di ottimizzare il controllo dei sintomi parkinsoniani. Questa modalità di somministrazione consente di mantenere stabili le concentrazioni di farmaco nel sangue, ottenendo un controllo costante dei sintomi. Due sono i farmaci che possono essere somministrati in modalità continua: L'apomorfina può essere somministrata per via sottocutanea, attraverso un ago molto sottile che viene inserito nel tessuto sottocutaneo dell' addome . La levodopa, in formulazione gel, può essere somministrata per via intraduodenale, attraverso una gastrostomia percutanea (PEG). Si tratta di un collegamento artificiale tra lo stomaco e la parete dell'addome , attraverso cui viene inserito un sistema di cateteri (PEG/PEJ) che conducono il farmaco erogato dall'infusore alla parte iniziale dell'intestino (duodeno), dove viene assorbito in maniera graduale. Il posizionamento della PEG viene eseguito dallo specialista gastroenterologo e richiede un piccolo taglio chirurgico, eseguito con somministrazione di anestesia locale e farmaci sedativi. Entrambi questi trattamenti consentono di migliorare le fluttuazioni motorie e attenuare le discinesie. Nel caso dell'apomorfina, l'effetto sulle discinesie è più evidente se si riduce in maniera consistente la terapia orale con levodopa. I principali effetti secondari dell'apomorfina

sono la nausea, che può essere contrastata con l'uso di domperidone, e la sonnolenza. Inoltre, nel punto di inserzione dell'ago sottocutaneo possono formarsi degli ispessimenti del tessuto sottocutaneo (noduli). Gli effetti secondari della formulazione gel di levodopa sono gli stessi della levodopa orale, per cui è poco probabile che si verifichino nuovi effetti secondari nel passaggio da una modalità di somministrazione all'altra a un dosaggio equivalente. Gli effetti specifici sono invece legati a un malfunzionamento del sistema di infusione (per esempio infezione della parete addominale ostruzione o spostamento del dispositivo PEG/PEJ) e richiedono una revisione da parte del gastroenterologo e un eventuale riposizionamento o sostituzione dei componenti danneggiati. Nei pazienti in trattamento di lunga durata con levodopa intraduodenale è stata descritta la comparsa di disturbi del sistema nervoso periferico (neuropatie), che possono manifestarsi come formicolii, dolori o più raramente come una riduzione della forza degli arti. Questi disturbi potrebbero essere legati a una carenza di vitamine e possono essere prevenuti con una terapia che integri queste sostanze e con un attento monitoraggio.

## **IL PERCORSO CLINICO DA INTRAPRENDERE PER LE TERAPIE INFUSIONALI**

### **Apomorfina**

Prima di intraprendere il trattamento con apomorfina, vengono vagliati attentamente i criteri di selezione e di esclusione per questo trattamento. In particolare si verifica la presenza e la severità di fluttuazioni motorie e discinesie, che costituiscono la principale indicazione al trattamento. Inoltre deve essere esaminata la presenza di disturbi che potrebbero peggiorare con il trattamento: per esempio disturbi psichiatrici (allucinazioni e disturbi comportamentali), ipotensione ortostatica, aritmie, sonnolenza diurna. Nel caso in cui il trattamento sia considerato idoneo, vengono discussi con il paziente gli obiettivi e le procedure della terapia, con attenta disamina dei potenziali effetti avversi e descrivendo con cura le procedure necessarie per la gestione del sistema di infusione. In caso di accettazione da parte del paziente, il trattamento viene avviato in regime di ricovero (durata media della degenza 8-10 giorni), con incremento progressivo del dosaggio dell'apomorfina e provvedendo alla parallela riduzione della terapia orale. Durante il periodo di adeguamento terapeutico viene eseguito un attento monitoraggio della tollerabilità (eventuale insorgenza di complicanze nel sito di applicazione dell'ago per

infiltrazione sottocutanea (noduli), insorgenza di ipotensione, insorgenza di complicanze neuropsichiatriche) e viene verificato attraverso diari autocompilati e valutazioni cliniche l'effetto del trattamento sulle fluttuazioni motorie e sulle discinesie. Alla dimissione vengono avviate le pratiche per l'assegnazione e la distribuzione del farmaco e del materiale necessario per l'infusore da parte della ASL di competenza territoriale e viene programmato il monitoraggio della terapia in regime ambulatoriale.

### **Levodopa intraduodenale**

Per valutare l'indicazione del trattamento si valuta la presenza e la severità delle fluttuazioni motorie e delle discinesie. Si procede inoltre ad escludere, attraverso valutazione EMG la presenza di neuropatia, che potrebbe peggiorare con la terapia e che richiede una particolare attenzione nel monitoraggio del trattamento. Nel caso in cui ci siano le indicazioni a trattamento con levodopa intraduodenale, previa accettazione da parte del paziente, si procede a verificare l'efficacia e la tollerabilità della terapia effettuando un test terapeutico in regime di ricovero (durata media della degenza 7-8 giorni). Nella fase test il farmaco viene somministrato attraverso un sondino naso duodenale, introdotto attraverso una procedura semplice e non invasiva e collegato al sistema di infusione apposito. Il dosaggio dell'infusione viene calcolato in base alla dose di levodopa orale utilizzata dal paziente. Nel caso in cui il trattamento si riveli efficace e venga ben tollerato e accettato dal paziente viene programmato l'intervento di posizionamento del dispositivo PEG/PEJ. L'intervento viene eseguito come consulenza a carico della nostra struttura presso il Reparto di Endoscopia Digestiva dell'Ospedale di Vicenza. Successivamente il paziente viene accolto a Villa Margherita in regime di ricovero per procedere a :

1. Medicazione e monitoraggio della ferita chirurgica
2. Programmazione del dispositivo di infusione con adeguamento del dosaggio che viene calibrato tenendo conto della dose equivalente di levodopa utilizzata prima dell'impianto e della risposta clinica
3. Formazione del paziente e dei suoi familiari o assistenti sull'uso e la gestione del dispositivo di infusione.

## STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA

Dalla fine degli anni '90 è stata introdotta una tecnica chirurgica, la stimolazione cerebrale profonda, capace di attenuare i sintomi della malattia di Parkinson e le complicanze indotte dalla terapia farmacologica. Questa tecnica di neurochirurgia funzionale è in grado di modulare l'attività dei circuiti cerebrali implicati nella malattia di Parkinson, grazie a dei microelettrodi impiantati in strutture profonde del cervello collegati ad un neurostimolatore. Nella maggior parte dei pazienti gli elettrodi vengono impiantati in una struttura chiamata nucleo subtalamico (STN), ma in alcuni casi viene scelto un altro nucleo, il globo pallido interno (Gpi). La stimolazione del talamo viene riservata unicamente ai pazienti che presentano tremore isolato invalidante, senza rallentamento motorio, rigidità o disturbi del cammino. L'efficacia della stimolazione cerebrale profonda, che risulta palese all'osservazione clinica, è stata recentemente confermata da studi controllati e randomizzati, eseguiti secondo i principi della medicina basata sull'evidenza. Oltre ad alleviare la sintomatologia motoria, la stimolazione cerebrale profonda produce un miglioramento della qualità di vita del paziente e consente una semplificazione e riduzione della terapia farmacologica. Trattandosi di un intervento neurochirurgico, nel valutare l'appropriatezza del trattamento per un determinato paziente, bisogna ponderare attentamente i possibili rischi della procedura. Tra i possibili effetti secondari, il più grave è l'emorragia cerebrale, che si verifica molto raramente (in circa il 2% dei pazienti operati). Più raramente possono verificarsi infezioni del dispositivo o malfunzionamento del sistema. Per questo motivo, prima di intraprendere l'intervento, bisogna valutare attentamente le condizioni generali del paziente (età, stato generale di salute etc), al fine di ridurre al minimo la possibilità che si verifichino delle complicanze. Il percorso terapeutico per la DBS La Casa di Cura Villa Margherita, grazie ad una collaborazione con il servizio di Neurochirurgia dell'ospedale di Vicenza è stato uno dei primi centri italiani ad attivare un programma di stimolazione cerebrale profonda. Oltre un'equipe di 3 Neurologi esperti nel campo specifico della DBS, il centro dispone di un team multidisciplinare costituito da neuropsicologi ed infermieri specializzati con notevole esperienza specifica. Questo garantisce al paziente un'assistenza di elevata qualità nelle fasi pre e post-operatorie. Inoltre, nei casi in cui si renda necessario, i pazienti possono accedere a un protocollo di riabilitazione intensiva per consolidare e ottimizzare il risultato del trattamento, presso il Servizio di medicina Riabilitativa della nostra struttura. La nostra struttura si occupa delle diverse fasi che accompagnano il paziente nella fase pre-operatoria e post-operatoria.

1. Selezione dei pazienti candidati alla terapia e preparazione all'intervento, che comprende diversi passaggi:

- Vengono eseguite valutazioni cliniche sullo stato motorio e un'approfondita disamina delle condizioni psichiche e cognitive (valutazione neuropsicologica) per valutare l'appropriatezza dell'indicazione chirurgica e per scegliere il tipo di intervento più adeguato ai pazienti che affronteranno la procedura.
- Il processo di selezione viene completato da un reperto di neuroimmagini (RMN encefalo), fondamentale per escludere potenziali controindicazioni all'intervento (atrofia cerebrale marcata, lesioni vascolari diffuse, malformazioni)
- Il paziente viene preparato all'intervento, fornendo una spiegazione esaustiva sulla procedura chirurgica, sui benefici attesi e sui possibili effetti secondari.
- Viene contattato lo specialista Neurochirurgo di riferimento, al quale vengono forniti tutti i dettagli sui rilievi clinici e strumentali eseguiti e con il quale viene discussa l'indicazione e disegnato il percorso terapeutico più adeguato (scelta del nucleo per il posizionamento degli elettrodi, scelta del sistema di stimolazione)

2. Programmazione del sistema di stimolazione e il follow up dei pazienti operati.

- Pazienti con impianto recente del dispositivo: attivazione della stimolazione ed impostazione dei parametri di stimolazione, basato su ricostruzioni tridimensionali relative al posizionamento degli elettrodi cerebrali e sulla risposta clinica del paziente
- Pazienti già in terapia con stimolazione cerebrale profonda con risposta insoddisfacente alla terapia: adeguamento dei parametri di stimolazione, basato sulle neuroimmagini che documentano il posizionamento dell'elettrodo e sulla risposta clinica del paziente