



Azienda Ospedaliera Universitaria  
Policlinico "G. Martino" - Messina  
Unità Operativa Complessa di Neurochirurgia  
Direttore Prof. A. Germanò

Messina, 21 Settembre 2017

Al Magnifico Rettore  
dell'Università degli Studi di Messina

Al Direttore del Dipartimento di Scienze  
Biomediche, Odontoiatriche e delle Immagini  
Morfologiche e Funzionali  
Dell'Università degli studi di Messina

Al Direttore Generale della AOU Policlinico G.  
Martino

Al Direttore della U.O.C. di Neurochirurgia  
Della AOU Policlinico G. Martino

**Oggetto:** richiesta di congedo per motivi di studio ai sensi dell'art. 10 della legge n. 311/58

Il sottoscritto Prof. Alfredo Conti, nato a Messina il 18/09/1973, Professore Associato del SSD MED/27 (Neurochirurgia) afferente al Dipartimento di Biomediche, Odontoiatriche e delle Immagini Morfologiche e Funzionali, chiede alle M.V. di essere collocato in congedo retribuito, ai sensi dell' art. 10 legge 311/58, per il periodo che va dal 03 Gennaio 2018 al 30 Marzo 2018 per motivi di studio e di ricerca scientifica presso l'Università di Oxford, UK.

Si impegna a comunicare alla M.V. e al Consiglio di Dipartimento, con apposita relazione, i risultati delle ricerche e degli approfondimenti che saranno svolti durante il periodo di studio. Il sottoscritto dichiara, inoltre, di non aver usufruito in precedenza di altro congedo ai sensi della sopracitata legge.

Si allega alla presente il programma della ricerca

Con osservanza

Prof. Alfredo Conti



Azienda Ospedaliera Universitaria  
Policlinico "G. Martino" – Messina  
Unità Operativa Complessa di Neurochirurgia  
Direttore Prof. A. Germanò

Titolo della Attività di Ricerca

## **Nuove prospettive nel trattamento del Morbo di Parkinson mediante Stimolazione Cerebrale Profonda (Deep Brain Stimulation) e sviluppo di un nuovo "device" impiantabile**

### **Premessa**

La malattia di Parkinson è la malattia neurodegenerativa più frequente dopo il morbo di Alzheimer, con una prevalenza  $>1\%$  nella popolazione sopra i 65 anni. Essa è causa di una grave disabilità motoria, cognitiva e psichiatrica che è associata a un grande dispendio economico dovuto al trattamento farmacologico e alla frequente necessità di ospedalizzazione a causa delle complicanze della malattia (cadute, psicosi, infezioni). Uno dei maggiori avanzamenti terapeutici nella Malattia di Parkinson è stato l'introduzione di una tecnica di neurochirurgia funzionale denominata Stimolazione Cerebrale Profonda (deep brain stimulation: DBS); tale terapia è riservata ai pazienti in fase complicata che presentano grave disabilità motoria con alterazione della qualità della vita, e che più frequentemente presentano complicanze che conducono all'ospedalizzazione. E' ormai consolidato che la DBS determini un rilevante miglioramento della disabilità e della qualità di vita con un recupero dell'autonomia funzionale. La DBS è una procedura reversibile, può essere eseguita bilateralmente con relativa sicurezza e permette di regolare a intervalli prestabiliti i parametri di stimolazione, attraverso un sistema telemetrico, nel corso del successivo follow up del paziente e in relazione alla severità della malattia.

I risultati di tale trattamento sono fortemente condizionati dalla selezione del paziente avviato alla DBS che è demandata ad un Centro specializzato nel trattamento chirurgico e nella gestione post-chirurgica della Malattia di Parkinson; in Italia, vi sono 20 Centri specializzati in DBS che gestiscono la selezione, il trattamento e la cura del paziente parkinsoniano complicato. Il Centro DBS dell'Azienda Ospedaliera Universitaria G. Martino costituisce il polo di eccellenza per la DBS del Sud Italia, con la più duratura esperienza (inizio dell'attività nel 2001) ed il maggior numero di pazienti operati.

La stimolazione cerebrale profonda è una tecnica Neurochirurgica che viene effettuata da neurochirurghi esperti in chirurgia stereotassica. La neurochirurgia della Malattia di Parkinson presso l'AOU G. Martino di Messina rappresenta un'eccellenza della sanità siciliana che ha consentito di sottoporre a chirurgia più di 70 pazienti. Il richiedente, Prof. Alfredo Conti, ha partecipato a tutte le sedute chirurgiche per DBS nei vari ruoli che ha ricoperto durante la sua permanenza presso l'Università degli Studi di Messina, come Medico in formazione specialistica, specialista a contratto, come Ricercatore Universitario e come Professore Associato.



Azienda Ospedaliera Universitaria  
Policlinico "G. Martino" - Messina  
Unità Operativa Complessa di Neurochirurgia  
Direttore Prof. A. Germanò

## Nuove Prospettive nella DBS

La DBS costituisce un esempio di interfaccia macchina-uomo e rientra nei criteri di quella che viene definita cibernetica. Il brain-machine interface è, tuttavia, utilizzato nella DBS in maniera piuttosto semplificata. Infatti, la stimolazione cerebrale che si ottiene con la DBS (la DBS consiste nella somministrazione di una corrente a basso voltaggio e alta frequenza in un nucleo cerebrale profondo coinvolto nel controllo e nella sequenza del movimento: il nucleo subtalamico) non tiene conto delle tipiche fluttuazioni della malattia che intervengono in brevi spazi temporali. I sintomi della malattia di Parkinson fluttuano da momento a momento e contestualmente variano le attività elettriche cerebrali che sono alla base del disordine che caratterizza questa malattia. Si dispone attualmente, dunque, di una stimolazione esclusivamente "open-loop", a circuito aperto.

La nuova prospettiva terapeutica è costituita dalla possibilità di rilasciare la "terapia elettrica" solo quando sia necessario attraverso un feedback periferico. Si tratta di passare a un approccio "closed-loop" a circuito chiuso. Questo consentirebbe di adattare la terapia alle reali necessità istantanee del paziente con un notevole miglioramento dei risultati e con significativo risparmio energetico, cosa non secondaria considerando che ciò allunga la sopravvivenza dello stimolatore riducendo la necessità della sua sostituzione dopo un periodo medio di circa 5 anni.

Inoltre una stimolazione così detta "adattativa", che si adatti cioè alle esigenze istantanee piuttosto che produrre una stimolazione costante per intensità e durata, potrebbe ridurre la "dose" di questa stimolazione elettrica, mitigando gli effetti collaterali che compaiono a lungo termine, come i disordini del linguaggio e del versante cognitivo.

Esistono due possibili approcci per lo sviluppo di una stimolazione cerebrale adattativa. Da un lato c'è la possibilità che gli elettrodi che rilasciano la corrente per la stimolazione fungano anche elettrodi di registrazione del potenziale elettrico locale (local field potentials; LFP). Alcune bande del segnale elettrico registrato al livello del nucleo subtalamico (il tradizionale bersaglio della DBS) sono associate alla modulazione indotta da un compito motorio del circuito che connette i gangli della base, il talamo e la corteccia motoria. In particolare oscillazioni nella banda beta (8-10 Hz), registrate nel subtalamo, sembrano essere caratteristicamente modulate dai farmaci dopaminergici normalmente utilizzati nel trattamento della malattia di Parkinson ed essere associate alla fase preparatoria dell'atto motorio e alla sua successiva esecuzione.

Da alcuni mesi sono disponibili sistemi impiantabili in grado di registrare questi potenziali locali. L'interesse scientifico è quello di individuare una "legge di controllo" che possa mettere in relazione i potenziali locali con le fluttuazioni motorie tipiche della malattia.

L'alternativa a questo metodo, consiste nella registrazione periferica dell'attività motoria mediante un sistema che comprende il posizionamento di sensori di superficie in grado di registrare un segnale elettromiografico in associazione a degli accelerometri indossabili. Quest'approccio si è dimostrato efficace nel predire la comparsa e le caratteristiche del tremore nella malattia di Parkinson.



Azienda Ospedaliera Universitaria  
Policlinico "G. Martino" - Messina  
Unità Operativa Complessa di Neurochirurgia  
Direttore Prof. A. Germanò

## Il Progetto

Il progetto di ricerca si svolgerà presso la Università di Oxford. Oxford è la principale sede per il trattamento e la ricerca per il M. di Parkinson nel Regno Unito e uno dei principali al mondo. Il team dell'Università di Oxford con base presso il John Radcliffe Hospital coordinato dal Prof. Tipu Aziz e dal Dr. Alexander Green, ha sviluppato, per primo al mondo, un sistema per la DBS adattativa che utilizza i potenziali locali (LFP). Uno studio sull'argomento, che costituisce pertanto un "proof of concept", è stato pubblicato recentemente su *Annals of Neurology* e supportato dal National Institute for Health Research (NIHR) Oxford Biomedical Research Centre quale collaborazione tra Oxford University Hospitals NHS Trust e la Oxford University.

Di recente lo scrivente ha avviato una collaborazione con STMicroelectronics per la creazione di un sistema di microcontrollori indossabili da utilizzare per modulare la stimolazione prodotta da un sistema per DBS nel morbo di Parkinson. STMicroelectronics è uno dei più grandi produttori mondiali di componenti elettronici, usati soprattutto nell'elettronica di consumo, nell'automotive, nelle periferiche per computer, nella telefonia cellulare e nel settore cosiddetto "industriale". Fino al 1997 ha prodotto anche delle CPU: TS68000 (usato su Lisa, Macintosh, Amiga, Atari ST, Mega Drive e Neo Geo) ST486 DX/DX2/DX4, ST586 e ST686.

Questa collaborazione con STMicroelectronics ha prodotto un prototipo che è pronto per la sperimentazione. La permanenza presso il Oxford University Hospitals NHS Trust, e in particolare la collaborazione il Dott. Green, Consultant per la Neurochirurgia Funzionale, e il Prof. Aziz, Professor of Neurosurgery della Oxford University, servirà a coordinare queste due differenti prospettive di evoluzione della tecnica e valutare se sia possibile implementarle reciprocamente.

Il progetto ha evidenti potenziali ricadute sull'attività scientifica, sulle opportunità di avviare collaborazioni con istituzioni scientifiche che godono del massimo prestigio internazionale, e sulle prospettive di sviluppo di sistemi brevettabili da parte del nostro Ateneo.

In fede  
Prof. Alfredo Conti