Πανεπιστήμιο Κρήτης
Τμήμα Φιλοσοφικών και Κοινωνικών Σπουδών
Ιατρική Σχολή - Τμήμα Βιολογίας - Τμήμα Κοινωνιολογίας

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
Νομική Σχολή

Διατμηματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Βιοηθική»

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

Οι βιοηθικές διαστάσεις της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης

Αλέκα Ράπτη
Α.Μ. 249

Τριμελής εξεταστική επιτροπή
Γιάννης Δαλέζιος (Επιβλέπων, Ιατρική Σχολή)
Αντώνης Βάκης (Ιατρική Σχολή)
Κώστας Κουκουζέλης (Τμήμα Φιλοσοφικών και Κοινωνικών Σπουδών)

Ρέθυμνο — Ηράκλειο, Μάιος 2021

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ **3**
ABSTRACT **5**
ΟΙ ΒΙΟΗΘΙΚΕΣ ΔΙΑΣΤΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΝ ΤΩ ΒΑΘΕΙ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ. **7**
ΕΙΣΑΓΩΓΗ **7**
Α΄ ΜΕΡΟΣ **9**
ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ **9**
α) Δομή και λειτουργία του νευρώνα *9*
β) Συνάψεις *11*
γ) Νευροδιαβιβαστές και νευρορυθμιστές *14*
δ) Νευρωνικά κυκλώματα – ανατομικές δομές νευρικού συστήματος *16*
ε) Τα βασικά γάγγλια *21*
στ) Κυκλώματα εντός του συστήματος των βασικών γαγγλίων *24*
ζ) Οι βρόχοι των βασικών γαγγλίων και οι μη κινητικές εγκεφαλικές λειτουργίες *27*
Β΄ ΜΕΡΟΣ **29**
ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ **29**
Μη επεμβατικές τεχνικές εγκεφαλικής διέγερσης *29*
Επεμβατικές τεχνικές εγκεφαλικής διέγερσης *34*
Η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση (Deep Brain Stimulation, DBS) 34
Η τεχνική 34
Μηχανισμός δράσης 36
Εφαρμογές 40
Ανεπιθύμητα συμβάματα 42
Γ΄ ΜΕΡΟΣ **45**
ΕΦΑΡΜΟΓΗ DBS ΚΑΙ ΣΥΝΑΚΟΛΟΥΘΟΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ **45**
Η εξακρίβωση των πιθανολογούμενων αλλαγών *47*
Η επίδραση στην προσωπικότητα *53*
Η τήρηση των βιοηθικών αρχών *60*
1. Αρχή σεβασμού της αυτονομίας 60
2. Αρχή της μη βλάβης 62
3. Αρχή της ωφέλειας 63
4. Αρχή της δικαιοσύνης 63
ΕΠΙΛΟΓΟΣ **65**
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ **69**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση (DBS) είναι μία επεμβατική νευροχειρουργική μέθοδος. Συνίσταται στην εμφύτευση ηλεκτροδίου και την ηλεκτρική διέγερση περιοχών του εγκεφάλου. Εφαρμόζεται σε περιπτώσεις νευρολογικών και ψυχιατρικών παθήσεων που δεν ανταποκρίνονται σε φαρμακευτικές αγωγές, επιφέροντας θετικά αποτελέσματα (μείωση συμπτωμάτων και βελτίωση ποιότητας ζωής).

Επειδή παρεμβαίνει στη λειτουργία του εγκεφάλου, που ευθύνεται για νοητικές ικανότητες και συναισθήματα, δημιουργείται η υπόνοια ότι η DBS μπορεί να επιδράσει και να μεταβάλει την προσωπικότητα. Δεδομένα υποστηρίζουν την μετεγχειρητική εμφάνιση αλλαγών στη συμπεριφορά και στις ψυχολογικές διαθέσεις των ασθενών. Η αξιολόγηση των αλλαγών αυτών στο πεδίο της νευροηθικής, δεν παράγει μια κοινώς αποδεκτή άποψη σχετικά με την επίδραση στην προσωπικότητα.

Διερευνήσαμε τους λόγους που εμποδίζουν την εξαγωγή κοινών συμπερασμάτων και τους αποδώσαμε τόσο σε πρακτικά ζητήματα (τρόπος μέτρησης των αλλαγών) όσο και σε θεωρητικά (σχετιζόμενα με έννοιες όπως η προσωπικότητα, η προσωπική ταυτότητα και το πρόσωπο). Αποσαφηνίζοντας τις παραπάνω έννοιες, συμπεραίνουμε πως η DBS δεν μπορεί να απειλήσει τις κανονιστικές έννοιες του προσώπου και της προσωπικότητας. Είναι δυνατό να μεταβάλει την εμπειρική έννοια της προσωπικής ταυτότητας, υπονομεύοντας μια σημαντική ηθική ιδιότητα του προσώπου, την αυτουργία. Επομένως, ο ηθικός προβληματισμός μετατοπίζεται στη διακύβευση της αυτουργίας, που όμως στους ασθενείς που καταφεύγουν στην DBS είναι ήδη βαθιά τραυματισμένη λόγω της υφιστάμενης διαταραχής.

Συμπερασματικά, η χρήση της DBS δεν πρέπει να εγείρει ηθικούς προβληματισμούς γιατί ορθά εφαρμοζόμενη, πληροί τις αρχές της βιοηθικής, όπως οφείλει κάθε βιοϊατρικό επίτευγμα, ενώ μπορεί τελικά να συνεισφέρει στην ενίσχυση της αυτουργίας και στην μακρόχρονη πραγμάτωση αυτής.

ABSTRACT

Deep brain stimulation (DBS) is an invasive neurosurgical method. Though an electrode implantation and electrical stimulation brain areas, it is applied in cases of neurological and psychiatric diseases that do not respond to medication, producing positive results (reduction of symptoms and improvement of the quality of life).

Because it interferes with the brain function, responsible for mental abilities and emotions, it is proposed that DBS can affect and change personality. Data support the postoperative appearance of changes in patients' behavior and psychological trends. Neuroethical studies of these changes have not led to a generally accepted view on the impact of DBS on personality.

We investigated the reasons that prevent a common view and attributed them to both practical issues (how to measure the changes) and theoretical (related to concepts such as personality, personal identity and person). Clarifying the above concepts, we conclude that DBS cannot threaten the regulatory concepts of person and personality. It is possible to change the empirical meaning of personal identity, undermining an important moral capacity of the person, the agency. Therefore, the ethical concern shifts to the risk of agency, but in patients who resort to DBS this is already deeply compromised due to the existing disorder.

In conclusion, the use of DBS should not raise ethical concerns because properly applied, it meets the principles of bioethics, as any biomedical achievement ought to, and may ultimately contribute to enhancing agency and its long-term realization.

Οι βιοηθικές διαστάσεις της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης.

Εισαγωγή

Ο εγκέφαλος συνιστά την κεντρική μονάδα ελέγχου του ανθρώπινου σώματος που επεξεργάζεται εξωτερικές και εσωτερικές πληροφορίες, ρυθμίζει τις περισσότερες από τις σωματικές δραστηριότητες και αποτελεί ταυτόχρονα χώρο αποθήκευσης αναμνήσεων, θέση συναισθημάτων και γνωστικών ικανοτήτων. Συνδέεται άρρηκτα με τη συνείδηση και συνιστά πηγή της ελεύθερης βούλησης, της προσωπικής ταυτότητας και άλλων εκφάνσεων της προσωπικότητας. Ανά τους αιώνες, οι φιλόσοφοι πίστευαν ότι ο εγκέφαλος μπορεί να είναι ακόμη και η κατοικία της ψυχής, αυτής της άυλης ουσίας που μας καθιστά ανθρώπους. Στις μέρες μας αναδεικνύεται το πιο περίπλοκο και λιγότερο κατανοητό όργανο του ανθρώπινου σώματος.

Παρά την αλματώδη ανάπτυξη των βιοϊατρικών επιστημών τα τελευταία χρόνια, η λειτουργία του εγκεφάλου εξακολουθεί να παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστη. Οι νευροεπιστήμονες εξερευνούν τον τρόπο επίδρασης του εγκεφάλου στη συμπεριφορά (δηλαδή τις κινήσεις, τις αισθήσεις, την αντίληψη και τη σκέψη), μέσα από τη διενέργεια μελετών του νευρικού συστήματος σε μοριακό, κυτταρικό, λειτουργικό και κλινικό επίπεδο ενώ αναζητούν παράλληλα τις αιτίες των νευρολογικών, ψυχιατρικών και νευροαναπτυξιακών διαταραχών. Μεγάλης κλίμακας εθνικά και διεθνή προγράμματα έχουν προωθηθεί παγκοσμίως με σκοπό την κατανόηση της λειτουργίας του ανθρώπινου εγκεφάλου. Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι ένα εξαιρετικά περίπλοκο νευρικό κύκλωμα σχετίζεται με την ηθικότητα (Damasio *et al.*, 1994; Mendez, 2009) η οποία συνιστά μια εξίσου περίπλοκη διαδικασία συναισθηματικών και γνωστικών διεργασιών και αντανακλάται σε πολλές περιοχές του εγκεφάλου (Pascual *et al.*, 2013).

Οι απεικονιστικές μέθοδοι (αιμοδυναμικές και ηλεκτροφυσιολογικές) έχουν κατά πολύ συνεισφέρει στην απόκτηση γνώσης σχετικά με την ανατομία και τη λειτουργία του εγκεφάλου. Τα τελευταία χρόνια η μελέτη των εγκεφαλικών δικτύων, που συνδέουν διάφορες περιοχές του εγκεφάλου, συνιστά ένα ταχέως αναπτυσσόμενο πεδίο, καθώς διαταραγμένη λειτουργία των δικτύων αυτών ενοχοποιείται για αρκετές νευροψυχικές παθήσεις, η αντιμετώπιση αρκετών από τις οποίες επιτυγχάνεται με τα υφιστάμενα φάρμακα (Ackerman, 1992). Υπάρχουν ωστόσο διαταραχές με φτωχή απόκριση στην φαρμακευτική αγωγή με αποτέλεσμα το ενδιαφέρον των επιστημόνων να στρέφεται σε μη φαρμακευτικές θεραπείες που αποσκοπούν στην ανάκτηση της κανονικής λειτουργίας αποκλινόντων εγκεφαλικών δικτύων.

Τα επιτεύγματα στο χώρο των νευροεπιστημών, εκτός από τα κοινά για όλες τις βιοϊατρικές εφαρμογές βιοηθικά ζητήματα, εγείρουν επιπλέον μια σειρά ηθικών ζητημάτων λόγω του ιδιαίτερου ρόλου που καταλαμβάνει ο εγκέφαλος στην ανθρώπινη ύπαρξη ως όργανο του νου και της συνείδησης, ως τόπος των αισθήσεων και του εαυτού μας. Έχει δημιουργηθεί κατά αυτό τον τρόπο, παράλληλα με τον κλάδο της βιοηθικής, κι εκείνος της Νευροηθικής που άπτεται βιοηθικών ζητημάτων σχετικών με την εφαρμογή τεχνολογικών επιτευγμάτων των νευροεπιστημών. Ένα από αυτά, που επιδιώκει την αποκατάσταση των διαταραγμένων νευρικών κυκλωμάτων μέσω διέγερσης δομών του εγκεφάλου, καλείται εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση (Deep Brain Stimulation: DBS) και αποτελεί κεντρικό αντικείμενο της παρούσας εργασίας.

Αυτή ξεκινά με την παρουσίαση στοιχείων του νευρικού συστήματος χρήσιμων για την κατανόηση της μεθόδου, η περιγραφή της οποίας έπεται. Στη συνέχεια λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα εμπειρικών μελετών και υπό το πρίσμα φιλοσοφικών εννοιών, διερευνάται ο κυρίαρχος προβληματισμός που αναδύεται από την εφαρμογή της DBS και αφορά στην επίδραση στην προσωπικότητα, καθώς και η απαραίτητη για κάθε βιοϊατρική εφαρμογή εκπλήρωση των τεσσάρων θεμελιωδών αρχών της βιοηθικής. Τέλος, εξάγονται συμπεράσματα σχετικά με την ισχύ των ηθικών προβληματισμών τα οποία θα μπορούσαν να συνεισφέρουν στον τρόπο εφαρμογής και διαχείρισης της τεχνικής αυτής αλλά και να συνυπολογιστούν στη θεραπευτική προσέγγιση του καθενός ασθενούς χωριστά.

Α΄ ΜΕΡΟΣ
Στοιχεία του νευρικού συστήματος

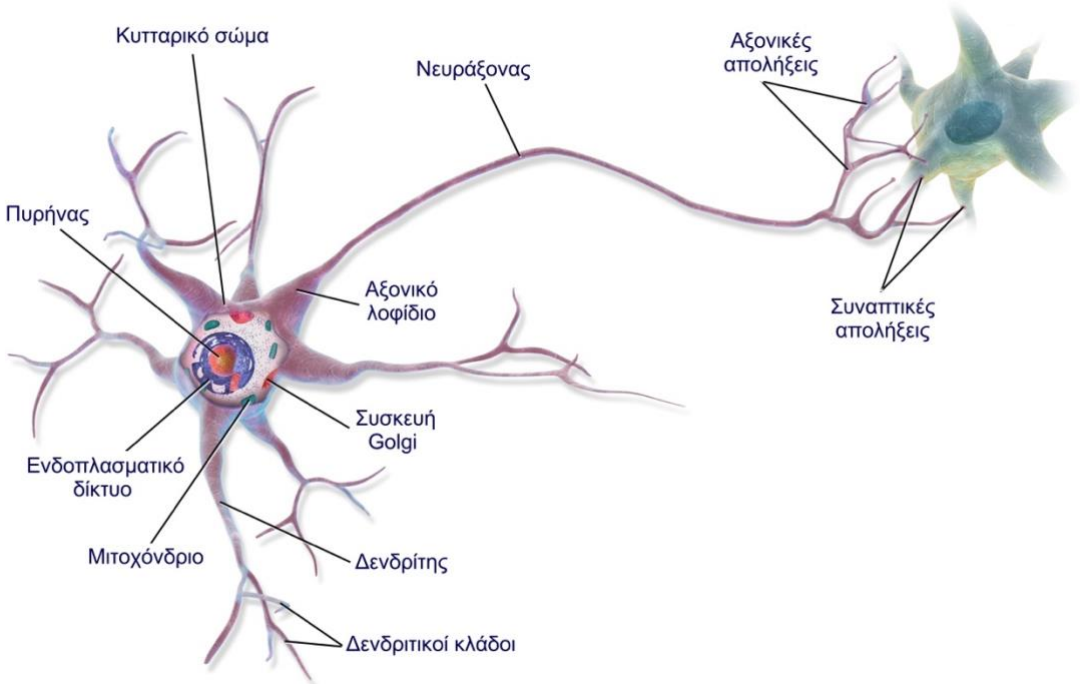
Το νευρικό σύστημα ελέγχει τον ανθρώπινο οργανισμό. Ανιχνεύοντας μεταβολές στο εσωτερικό και εξωτερικό περιβάλλον και μεσολαβώντας για την κατάλληλη απόκριση από μύες, όργανα, αδένες, εξασφαλίζει σταθερότητα των φυσιολογικών καταστάσεων και προάγει στην ομοιοστασία του. Ρυθμίζει τις λειτουργίες των οργάνων (καρδιά, γαστρεντερικός σωλήνας, αναπαραγωγή) αλλά και δραστηριότητες που συνολικά γνωρίζουμε ως ανθρώπινη συμπεριφορά. Αυτές μπορεί να είναι απλές και εύκολα ανιχνεύσιμες όπως βάδιση, κίνηση άνω άκρων ή συσπάσεις προσώπου αλλά και πιο σύνθετες όπως ο θυμός, η νόηση, η γνώση ή η μνήμη, εμπειρίες που αποδίδουμε στο «νου».

Ο θεμελιώδης ρόλος του νευρικού συστήματος επιτυγχάνεται με την από άκρη σ' άκρη εξάπλωση αυτού σε όλο το σώμα, το διαχωρισμό του σε ένα κεντρικό σύστημα (ΚΝΣ) που επεξεργάζεται πληροφορίες από το εξωτερικό και εσωτερικό περιβάλλον και ένα περιφερικό (ΠΝΣ) μέσω του οποίου μεταδίδονται τα σήματα από και προς το ΚΝΣ. Βασική δομική και λειτουργική μονάδα του νευρικού συστήματος είναι ο νευρώνας.

α) Δομή και λειτουργία του νευρώνα

Τα νευρικά κύτταρα λειτουργούν με τη γένεση ηλεκτρικών σημάτων και την απελευθέρωση χημικών μηνυμάτων, των νευροδιαβιβαστών, προκειμένου να επικοινωνήσουν με άλλα κύτταρα. Το εξερχόμενο σήμα των νευρώνων αντανακλά την ολοκλήρωση όλων των εισερχόμενων σημάτων που καταφθάνουν από τις χιλιάδες ή ακόμη και τις εκατοντάδες χιλιάδες άλλων νευρώνων που συγκλίνουν πάνω τους (Vander *et al.*, 2001).

Οι νευρώνες είναι κύτταρα υψηλής ειδίκευσης αποτελούμενοι από το α) κυτταρικό σώμα που περιέχει τον πυρήνα και τα κυτταρικά οργανίδια β) τους δενδρίτες που ξεκινούν από το κυτταρικό σώμα ως βραχείες εκβλαστήσεις και μεταδίδουν ερεθίσματα προς αυτό γ) τον νευράξονα ή νευρική ίνα, μια μονήρη μακριά αποφυάδα που εκτείνεται από το κυτταρικό σώμα μέχρι τα κύτταρα στόχους μεταδίδοντας ερεθίσματα μακριά από το κυτταρικό σώμα (Εικ. 1). Ο άξονας μπορεί να είναι από μερικά μικρόμετρα έως πάνω από ένα μέτρο. Άξονες με διάμετρο μεγαλύτερη από 1μm καλύπτονται από μυελίνη, στρώματα κυτταρικής μεμβράνης υψηλής διαφοροποίησης περιτυλιγμένα γύρω από τον άξονα, η οποία λειτουργώντας ως ηλεκτρικό μονωτικό, επιταχύνει την αγωγή των ηλεκτρικών σημάτων κατά μήκος του άξονα. Ο κύριος νευρικός άξονας μπορεί να έχει παράπλευρους νευράξονες. Κοντά στις απολήξεις τόσο του κύριου όσο και των παράπλευρων νευραξόνων παρατηρούνται περαιτέρω διακλαδώσεις. Κάθε κλάδος τερματίζει σε μια συναπτική απόληξη ή τελικό κομβίο.



Εικόνα 1. Διαγραμματική αναπαράσταση νευρώνα (By BruceBlaus - Own work, CC BY 3.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=28761830).

Οι νευρώνες διακρίνονται σε τρεις λειτουργικές κατηγορίες: *τους προσαγωγούς ή κεντρομόλους* που μεταφέρουν πληροφορίες από τους ιστούς και τα όργανα του σώματος στο ΚΝΣ, τους *απαγωγούς ή φυγόκεντρους* που άγουν ηλεκτρικά σήματα έξω από το ΚΝΣ προς τα εκτελεστικά κύτταρα (μυϊκά, ενδοκρινικά ή άλλους νευρώνες) και τους *ενδιάμεσους νευρώνες* οι οποίοι συνδέοντας νευρώνες μέσα στο ΚΝΣ συνιστούν τη συντριπτική του πλειονότητα. Οι περιφερικές απολήξεις των προσαγωγών νευρώνων λειτουργούν ως αισθητήρες που αντιδρούν σε ποικίλες φυσικές και χημικές αλλαγές στο περιβάλλον τους προκαλώντας τη γένεση ηλεκτρικών σημάτων τα οποία μεταδίδουν στο ΚΝΣ.

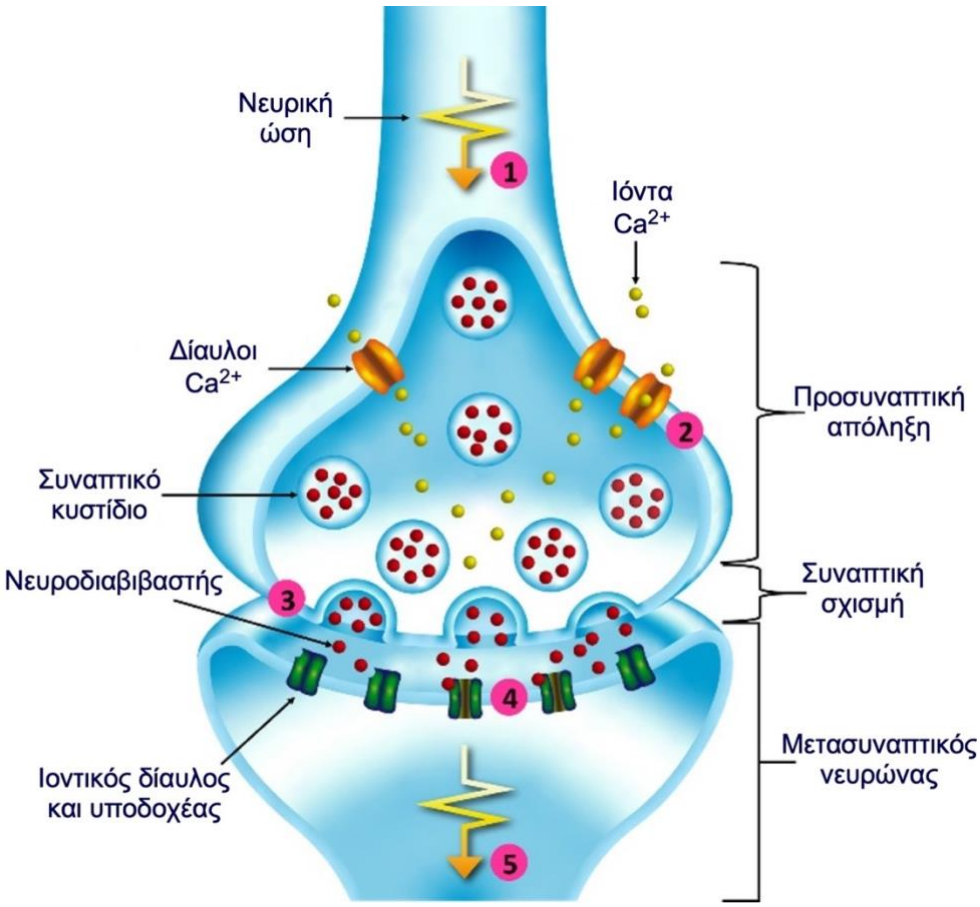
Όλα τα κύτταρα σε συνθήκες ηρεμίας έχουν μια διαφορά δυναμικού (ηλεκτρικό δυναμικό ή τάση) στην κυτταρική τους μεμβράνη λόγω της άνισης κατανομής του ηλεκτρικού φορτίου στις δύο πλευρές αυτής. Επειδή σε συνθήκες ηρεμίας η ποσότητα του αρνητικού φορτίου βρίσκεται σε περίσσεια στην ενδοκυτταρική πλευρά της μεμβράνης, η πολικότητα του δυναμικού έχει αρνητικό πρόσημο και για τα νευρικά κύτταρα κυμαίνεται στα -70mV. Τα ηλεκτρικά σήματα προκαλούνται από παροδικές αλλαγές στο δυναμικό της μεμβράνης από το επίπεδο ηρεμίας ως αποτέλεσμα παροδικών αλλαγών στη διαπερατότητά της για κάποια ιόντα, που οδηγεί τελικά σε αναδιανομή αρνητικών και θετικών φορτίων στις δύο πλευρές αυτής. Αυτές οι παροδικές αλλαγές είναι ο πιο σημαντικός τρόπος με τον οποίο λειτουργούν και μεταδίδουν πληροφορίες τα νευρικά κύτταρα και μπορεί να καθιστούν το δυναμικό της μεμβράνης είτε λιγότερο αρνητικό όποτε γίνεται λόγος για «εκπόλωση» της μεμβράνης είτε περισσότερο αρνητικό γεγονός που αποδίδεται

με τον όρο «υπερπόλωση», η δε επαναφορά από την εκπόλωση στο δυναμικό ηρεμίας καλείται «επαναπόλωση». Τα σήματα που προκύπτουν από τις αλλαγές αυτές μπορεί να έχουν είτε την μορφή κλιμακωτών δυναμικών είτε δυναμικών ενεργείας. Τα πρώτα αφορούν αλλαγές στο δυναμικό της μεμβράνης ποικίλου εύρους και διάρκειας τα οποία φθίνουν καθώς άγονται (η αλλαγή που επέρχεται στο δυναμικό της μεμβράνης μειώνεται με την αύξηση της απόστασης από το σημείο γένεσης του δυναμικού) και είναι σημαντικά για την αποστολή σημάτων σε μικρές αποστάσεις. Τα δυναμικά ενέργειας είναι ταχείες, ευρείες μεταβολές του δυναμικού της μεμβράνης που περιλαμβάνουν σύντομες εκπολώσεις της μεμβράνης ικανές να αναστρέψουν την πολικότητά της (η εσωτερική πλευρά της μεμβράνης γίνεται ηλεκτροθετικότερη της εξωτερικής ενώ στη συνέχεια επαναπολώνεται ανακτώντας το δυναμικό ηρεμίας), συνιστούν δε σήματα μακρινών αποστάσεων καθώς άγονται χωρίς να φθίνουν. Ενώ όλα τα κύτταρα έχουν την ικανότητα να παρουσιάζουν κλιμακωτά δυναμικά, μόνο οι διεγέρσιμες μεμβράνες έχουν την ικανότητα να παράγουν δυναμικά ενεργείας και τέτοιες διαθέτουν τα νευρικά και τα μυϊκά κύτταρα όπως και μερικά κύτταρα του ενδοκρινικού, του ανοσοποιητικού και του συστήματος αναπαραγωγής. Η διάδοση των δυναμικών ενεργείας είναι ένας τρόπος που χρησιμοποιεί το νευρικό σύστημα για την επικοινωνία σε μακρινές αποστάσεις. Για να προκύψει δυναμικό ενεργείας, η τιμή του δυναμικού της μεμβράνης θα πρέπει να γίνει θετικότερη από μια τιμή που ονομάζεται *ουδός* ή *κατώφλιο*. Ο ουδός για τις περισσότερες διεγέρσιμες μεμβράνες είναι περίπου 15mV θετικότερος από το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης. Το μέγεθος ενός ερεθίσματος και το μέγεθος του προκαλούμενου από αυτό δυναμικού ενεργείας δεν συνδέονται αναλογικά. Η αύξηση του μεγέθους ενός κατωφλικού ερεθίσματος δεν θα προκαλέσει μεγαλύτερο δυναμικό ενεργείας γιατί το τελευταίο ή θα συμβεί στο μέγιστο εύρος ή δεν θα συμβεί καθόλου. Το μέγεθος του ερεθίσματος επιδρά στη συχνότητα των δυναμικών ενεργείας και όχι στο εύρος αυτών. Τα δυναμικά ενεργείας προκύπτουν από ένα κλιμακωτό δυναμικό το οποίο ξεκινά από ένα περιβαλλοντικό ερέθισμα στις περιφερικές απολήξεις προσαγωγών νευρώνων (δυναμικό αισθητήρα) ή από ένα νευροδιαβιβαστή και μπορεί να είναι διεγερτικό (προκαλεί εκπόλωση) ή ανασταλτικό (προκαλεί υπερπόλωση) ή αυθόρμητο (σε ρυθμικές λειτουργίες όπως η καρδιακή, η αναπνοή, οι κινήσεις των τοιχωμάτων του στομάχου).

β) Συνάψεις

Η νευρωνική επικοινωνία στο νευρικό σύστημα των θηλαστικών πραγματοποιείται κατά κύριο λόγο με τη βοήθεια χημικών ουσιών που ονομάζονται νευροδιαβιβαστές. Οι νευροδιαβιβαστές, καθώς απελευθερώνονται στις επαφές μεταξύ των νευρώνων, δεσμεύονται σε ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς και τροποποιούν τη δραστηριότητά τους. Η ανατομικά εξειδικευμένη σύνδεση μεταξύ δυο νευρώνων που ο ένας τροποποιεί τη δραστηριότητα του άλλου ονομάζεται *σύναψη* (Εικ. 2). Οι περισσότερες συνάψεις βρίσκονται μεταξύ των απολήξεων του άξονα ενός νευρώνα και του δενδρίτη ή του κυτταρικού σώματος ενός δεύτερου

γειτονικού. Σε ορισμένες όμως περιπτώσεις προκειμένου να ρυθμίζονται τα εισερχόμενα σήματα, υπάρχουν συνδέσεις μεταξύ των δενδριτών ή μεταξύ αξονικών απολήξεων για να ρυθμίζονται τα εξερχόμενα σήματα. Ο νευρώνας που άγει σήματα προς μια σύναψη καλείται προσυναπτικός ενώ ο νευρώνας που δέχεται σήματα καλείται μετασυναπτικός. Μεταξύ των τελικών κομβίων του προσυναπτικού νευρώνα και της μεμβράνης του μετασυναπτικού νευρώνα υπάρχει ένα μικρό κενό που καλείται συναπτική σχισμή, μέσω της οποίας μεταδίδονται τα σήματα με τη βοήθεια του νευροδιαβιβαστή που απελευθερώνεται από τα τελικά κομβία του προσυναπτικού άξονα. Ο νευροδιαβιβαστής αποθηκεύεται στα συναπτικά κυστίδια των τελικών κομβίων, μερικά από τα οποία αγκυροβολούν σε εξειδικευμένες περιοχές της συναπτικής μεμβράνης.



Εικόνα 2. Διάγραμμα μιας σύναψης (Okinawa Institute of Science and Technology)

Όταν ένα δυναμικό ενεργείας (νευρική ώση· 1 στην Εικ. 2) φτάνει στην τελική απόληξη του προσυναπτικού νευρώνα και εκπολώσει τα τελικά κομβία, οι τασεοευαίσθητοι δίαυλοι ασβεστίου ανοίγουν, και καθώς η συγκέντρωση ιόντων ασβεστίου(Ca^{2+}) είναι υψηλότερη στον εξωκυττάριο χώρο, τα ιόντα ασβεστίου εισέρχονται από το εξωκυττάριο υγρό μέσα στα τελικά κομβία κοντά στα αγκυροβολημένα κυστίδια (2 στην Εικ. 2). Τα Ca^{2+} επιφέρουν μια σειρά από αντιδράσεις που επιτρέπουν σε κάποια από τα κυστίδια να συντακούν με την προσυναπτική μεμβράνη και να απελευθερώσουν το περιεχόμενό τους στη συναπτική σχισμή με τη διαδικασία της εξωκυττάρωσης (3 στην Εικ. 2). Τα μόρια του νευροδιαβιβαστή διαχέονται μέσα στη συναπτική σχισμή και ένα μέρος αυτών

προσδένονται στους υποδοχείς της μετασυναπτικής μεμβράνης (4 στην Εικ. 2), η ενεργοποίηση των οποίων οδηγεί σε άνοιγμα ή κλείσιμο των ιοντικών διαύλων της μετασυναπτικής κυτταρικής μεμβράνης προκαλώντας εκπόλωση ή υπερπόλωση αυτής ανάλογα με το είδος των ιόντων που μετακινούνται (5 στην Εικ. 2). Η λήξη μετάδοσης του σήματος συνεπάγεται την επιστροφή του προσυναπτικού νευρώνα στο δυναμικό ηρεμίας και επομένως σε κατάσταση ικανή να υποδεχθεί ένα νέο σήμα. Η σύνδεση του νευροδιαβιβαστή με τον αντίστοιχο υποδοχέα είναι ένα παροδικό γεγονός όπου το συνδεόμενο μόριο βρίσκεται σε ισορροπία με την ελεύθερη μορφή του. Έτσι, αν η συγκέντρωση της ελεύθερης μορφής του νευροδιαβιβαστή στη συναπτική σχισμή ελαττωθεί, ο αριθμός των κατειλημμένων υποδοχέων θα ελαττωθεί. Οι ιοντικοί δίαυλοι στην μετασυναπτική μεμβράνη επιστρέφουν σε κατάσταση ηρεμίας όταν ο νευροδιαβιβαστής δεν είναι πλέον συνδεδεμένος. Η ακρίβεια της διαδικασίας μετάδοσης πληροφοριών στο νευρικό σύστημα απαιτεί γρήγορη απελευθέρωση και εκκαθάριση του νευροδιαβιβαστή από τη συναπτική σχισμή (Reimer *et al.*, 2008). Ο μη συνδεδεμένος νευροδιαβιβαστής απομακρύνεται από τη συναπτική σχισμή με ενεργή μεταφορά σε γειτονικά αστρογλοιακά κύτταρα ή σπανιότερα πίσω στα τελικά κομβία, με διάχυση μακριά από τη θέση του υποδοχέα ή (με την βοήθεια ενζύμων) μετατροπή του σε αδρανείς ουσίες, μερικές από τις οποίες μεταφέρονται πίσω στα τελικά κομβία για να ξαναχρησιμοποιηθούν (κατεξοχήν στη νευρομυϊκή σύναψη).

Διεγερτική καλείται η σύναψη όταν συμβαίνει εκπόλωση της μετασυναπτικής μεμβράνης ενώ ανασταλτική όταν συμβαίνει υπερπόλωση αυτής. Ένας μετασυναπτικός νευρώνας μπορεί να επηρεάζεται από χιλιάδες προσυναπτικούς νευρώνες (σύγκλιση) ενώ ένας προσυναπτικός νευρώνας μπορεί να επηρεάζει πολλά μετασυναπτικά κύτταρα (απόκλιση). Η διεγερσιμότητα ενός μετασυναπτικού κυττάρου οποιαδήποτε χρονική στιγμή εξαρτάται από τον αριθμό των συνάψεων που είναι ενεργές καθώς και από τον αριθμό αυτών που είναι διεγερτικές ή ανασταλτικές. Αν η άθροιση της δράσης όλων των συνάψεων είναι τέτοια που φτάνει τον ουδό τότε γεννιέται στο μετασυναπτικό κύτταρο ένα δυναμικό ενεργείας που μεταδίδεται κατά μήκος του μέχρι τη συναπτική απόληξη για να επηρεάσει τον επόμενο μετασυναπτικό νευρώνα. Το γεγονός ότι οι νευροδιαβιβαστές απελευθερώνονται στην προσυναπτική πλευρά της συναπτικής σχισμής και οι υποδοχείς των νευροδιαβιβαστών βρίσκονται στη μετασυναπτική πλευρά εξασφαλίζει την προς μία κατεύθυνση μετάδοση των δυναμικών ενεργείας κατά μήκος μιας πολυνευρικής οδού.

Οι δύο τύποι συνάψεων, διεγερτικές ή ανασταλτικές, προκύπτουν από τη δράση του νευροδιαβιβαστή πάνω στο μετασυναπτικό κύτταρο, δηλαδή από την οδό μεταγωγής σήματος που ενεργοποιείται με τη δέσμευσή του στον υποδοχέα, τον τύπο των ιοντικών διαύλων στους οποίους αυτός επιδρά και την αλλαγή στην κατανομή του φορτίου στις δύο πλευρές της μεμβράνης που τελικά επέρχεται. Έτσι σε μια διεγερτική σύναψη συμβαίνει καθαρή μετακίνηση θετικών φορτίων προς το εσωτερικό του κυττάρου με αποτέλεσμα την ελαφρά εκπόλωσή του. Το δυναμικό που προκύπτει καλείται διεγερτικό μετασυναπτικό δυναμικό (EPSP), είναι κλιμακωτό δυναμικό το οποίο διαδίδεται με φθίνοντα τρόπο και έχει ως λειτουργία να φέρει το δυναμικό τα μεμβράνης του μετασυναπτικού κυττάρου πιο κοντά στον ουδό. Σε μια ανασταλτική σύναψη τελικό αποτέλεσμα είναι η μετακίνηση αρνητικού φορτίου προς τα εσωτερικό του κυττάρου παράγοντας ένα υπερπολωτικό κλιμακωτό

δυναμικό (IPSP), ελαχιστοποιώντας την πιθανότητα να παραχθεί στο μετασυναπτικό κύτταρο ένα δυναμικό ενεργείας. Η ποσότητα του νευροδιαβιβαστή που απελευθερώνεται επηρεάζει τον αριθμό των ιοντικών διαύλων που ανοίγουν ή κλείνουν και επομένως το μέγεθος του διεγερτικού ή ανασταλτικού δυναμικού.

γ) Νευροδιαβιβαστές και νευρορυθμιστές

Μερικά χημικά μηνύματα παράγουν σύνθετες αποκρίσεις οι οποίες δεν μπορούν να χαρακτηριστούν ως διεγερτικά ή ανασταλτικά δυναμικά και γι' αυτό το λόγο τα μηνύματα αυτά περιγράφονται με τον όρο νευρορυθμιστές χωρίς να είναι ξεκάθαρη η διαφορά μεταξύ αυτών και των νευροδιαβιβαστών. Ορισμένοι νευρορυθμιστές μπορεί να απελευθερώνονται μαζί με το νευροδιαβιβαστή από το προσυναπτικό κύτταρο, επηρεάζοντας τη σύνθεση, την απελευθέρωση, την επαναπρόσληψη ή τον μεταβολισμό του νευροδιαβιβαστή έχοντας σαν τελικό αποτέλεσμα την τροποποίηση της αποτελεσματικότητα της συναπτικής δραστηριότητας. Οι νευροδιαβιβαστές ή νευρορυθμιστές μπορούν να δράσουν είτε σε μεταβολοτρόπους ή ιοντοτρόπους υποδοχείς. Η δράση των πρώτων βασίζεται στην επίδρασή τους σε G - ή N - πρωτεΐνες και τα σχετιζόμενα με αυτές ένζυμα και κανάλια της λιπιδικής διπλοστοιβάδας της μεμβράνης (Herlenius & Lagercrantz, 2010) επιφέροντας αλλαγές στις μεταβολικές δραστηριότητες των νευρώνων. Αυτά τα φαινόμενα συμβαίνουν πιο αργά σε σχέση με αυτά που προκύπτουν από τη δράση των ιοντοτρόπων υποδοχέων, τα οποία περιλαμβάνουν την άμεση διέγερση ή την αναστολή του μετασυναπτικού κύτταρου μέσω ανοίγματος ή κλεισίματος αντιστοίχως των ιοντικών διαύλων σε μερικά χιλιοστά του δευτερολέπτου. Φαίνεται πως οι ιοντοτρόποι υποδοχείς εμπλέκονται στην ταχεία επικοινωνία των νευρώνων ενώ οι μεταβολοτρόποι σχετίζονται με περισσότερο βραδέα γεγονότα όπως η μάθηση, η ανάπτυξη, η κινητοποίηση ή ακόμα και μερικές κινητικές ή αισθητικές δραστηριότητες (Vander *et al.*, 2001).
Υπάρχουν διάφοροι νευροδιαβιβαστές οι οποίοι μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ανάλογα με τη δομή ή τη λειτουργία τους. Επικεντρώνοντας στη δομή οι νευροδιαβιβαστές και νευρορυθμιστές διακρίνονται σε:

Αμινοξέα που αφθονούν στο ΚΝΣ όπως το γλουταμικό οξύ, το ασπαρτικό οξύ, η γλυκίνη, το γ- αμινοβουτυρικό οξύ (GABA).
Μονοαμίνες όπως οι κατεχολαμίνες (ντοπαμίνη, νορεπινεφρίνη ή νοραδρεναλίνη, επινεφρίνη ή αδρεναλίνη,) και η σεροτονίνη που συντίθενται από αμινοξέα και περιέχουν μια αμινομάδα ($R\text{-}NH_2$).
Πεπτίδια αποτελούμενα από δύο ή περισσότερα αμινοξέα που συνδέονται μέσω πεπτιδικών δεσμών, προκύπτουν από μεγάλες πρόδρομες πρωτεΐνες και καλούνται ενδογενή οπιοειδή, όπως η βήτα ενδορφίνη, οι δυνορφίνες και οι εγκεφαλίνες..
Διάφορες άλλες ενώσεις όπως η ακετυλοχολίνη που συντίθεται από χολίνη και ακετυλοσυνένζυμο Α, η πουρινική βάση αδενίνη, από την οποία σχηματίζεται το ATP, καθώς και το αέριο μονοξείδιο του αζώτου (NO) που παράγεται από το αμινοξύ αργινίνη και διαδραματίζει ρόλο στη ρύθμιση της εγκεφαλικής αιμάτωσης.

Ανάλογα με τη λειτουργία τους οι νευροδιαβιβαστές διακρίνονται σε:
Διεγερτικούς, που εκπολώνουν τη μετασυναπτική μεμβράνη, αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα έκλυσης ενός δυναμικού ενεργείας.
Ανασταλτικούς, που υπερπολώνουν τη μετασυναπτική μεμβράνη, μειώνοντας έτσι την πιθανότητα έκλυσης ενός δυναμικού ενεργείας.
Νευρορυθμιστές που τροποποιούν την ισχύ της μετάδοσης των δυναμικών ενεργείας μεταξύ των νευρώνων, επιδρώντας είτε στην ποσότητα του νευροδιαβιβαστή που παράγεται και απελευθερώνεται είτε στην τρόπο που αποκρίνεται η μετασυναπτική μεμβράνη.
Με βάση την κατηγοριοποίηση αυτή τα αμινοξέα γλουταμικό (Glu) και ασπαρτικό οξύ (Asp) είναι διεγερτικά αμινοξέα και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην μάθηση, την μνήμη και την νευρωνική ανάπτυξη (Gasbarri & Pompili, 2014; Peng *et al.*, 2011) Gasbarri and Pompili 2014 ; Peng et al.2011)

Οι περισσότερες διεγερτικές συνάψεις στον εγκέφαλο απελευθερώνουν γλουταμικό οξύ το οποίο μπορεί να δεσμευτεί σε τέσσερις διαφορετικούς τύπους υποδοχέων. Τα αμινοξέα GABA και γλυκίνη συνιστούν τους πιο σημαντικούς ανασταλτικούς νευροδιαβιβαστές στο ΚΝΣ. Το GABA μέσω της δέσμευσής του σε δύο διαφορετικούς τύπους υποδοχέων, Α και Β, επηρεάζει εγκεφαλικές διεργασίες όπως το άγχος (Nuss, 2015) και τον ύπνο (Gottesmann, 2002) ενώ η γλυκίνη μέσω των ιοντοτροπικών υποδοχέων της χρησιμοποιείται από την πλειοψηφία των ανασταλτικών συνάψεων που εμπλέκονται σε πολλές κινητικές και αισθητικές λειτουργίες όπως τα νωτιαία αντανακλαστικά (Lopez-Corcuera *et al.*, 2001).

Η ακετυλοχολίνη (ACh) είναι ο πιο σημαντικός νευροδιαβιβαστής στο περιφερικό νευρικό σύστημα ενώ εντοπίζεται επίσης και στον εγκέφαλο. Οι ίνες που απελευθερώνουν ακετυλοχολίνη καλούνται χολινεργικές. Τα κυτταρικά σώματα των χολινεργικών νευρώνων του εγκεφάλου είναι συγκεντρωμένα σε σχετικά λίγες περιοχές του εγκεφάλου αλλά οι άξονες τους είναι ευρέως κατανεμημένοι. Πρόκειται για διεγερτικό νευροδιαβιβαστή που μπορεί να δεσμευτεί σε δύο διαφορετικούς τύπους υποδοχέων τους νικοτινικούς που είναι ιοντοτρόποι και τους μουσκαρινικούς που είναι μεταβολοτρόποι. Η παρουσία των πρώτων στον εγκέφαλο αναδεικνύεται ιδιαίτερα σημαντική για τις γνωστικές λειτουργίες όπως φανερώνει η ύπαρξη ενός χολινεργικού συστήματος που παίζει σημαντικό ρόλο στην μάθηση, την προσοχή και την μνήμη (Atri *et al.*, 2004; Hasselmo, 2006; Zaborszky *et al.*, 2018).

Η νορεπινεφρίνη είναι σημαντικός νευροδιαβιβαστής τόσο για το ΚΝΣ όσο και το ΠΝΣ. Ανήκει στις κατεχολαμίνες οι οποίες σχηματίζονται από το αμινοξύ τυροσίνη και έχουν στο μόριο τους ένα δακτύλιο κατεχόλης (έξι άτομα άνθρακα και δύο υδροξυλικές ομάδες). Ο τύπος κατεχολαμίνης που απελευθερώνεται (ντοπαμίνη, νορεπινεφρίνη ή επινεφρίνη) εξαρτάται από τα ένζυμα που βρίσκονται στις απολήξεις των αξόνων ενώ μετά την ενεργοποίηση των υποδοχέων στο μετασυναπτικό κύτταρο, η συγκέντρωση των κατεχολαμινών στη συναπτική σχισμή ελαττώνεται κυρίως επειδή οι κατεχολαμίνες επιστρέφουν πίσω στα τελικά κομβία. Υπάρχουν δύο κύριες κατηγορίες υποδοχέων για την επινεφρίνη και την

νορεπινεφρίνη, οι αδρενεργικοί τύπου α και οι αδρενεργικοί τύπου β. Τόσο στο εξωκυττάριο υγρό όσο και στα τελικά κομβία οι κατεχολαμίνες υφίστανται αποδόμηση από ένζυμα όπως η μονοαμινοοξειδάση (ΜΑΟ). Στο ΚΝΣ τα κυτταρικά σώματα των νευρώνων που απελευθερώνουν κατεχολαμίνες βρίσκονται σε μέρη του εγκεφάλου, όπως το στέλεχος και ο υποθάλαμος, ενώ διαδραματίζουν ουσιαστικούς ρόλους στις καταστάσεις της συνείδησης, στη διάθεση, στην κινητοποίηση (Herberg *et al.*, 1976).

Η σεροτονίνη, αν και δεν ανήκει στις κατεχολαμίνες, είναι βιογενής αμίνη η οποία προκύπτει από το αμινοξύ τρυπτοφάνη. Οι νευρώνες που απελευθερώνουν σεροτονίνη βρίσκονται σε κάθε δομή του ΚΝΣ, λειτουργούν μέσω τουλάχιστον 16 διαφορετικών τύπων υποδοχέων και η δραστηριότητά τους είναι ιδιαίτερα έντονη σε καταστάσεις υψηλής εγρήγορσης και σχεδόν απούσα κατά τη διάρκεια του ύπνου. Η επίδραση της σεροτονίνης είναι διεγερτική σε οδούς που εμπλέκονται στον έλεγχο των μυών και ανασταλτική στις οδούς που μεσολαβούν στα αισθητήρια ερεθίσματα ενώ συμβάλλει στη ρύθμιση πρόσληψης της τροφής, της αναπαραγωγικής συμπεριφοράς και συναισθηματικών καταστάσεων όπως είναι η διάθεση και το άγχος (Albert *et al.*, 2014).

Τα ενδογενή οπιοειδή παίζουν ρόλο στη ρύθμιση του πόνου και γι' αυτό οι υποδοχείς τους αποτελούν στόχο των αναλγητικών οπιούχων φαρμάκων όπως η μορφίνη και η κωδεΐνη. Ενδείξεις συνηγορούν υπέρ της συμβολής των οπιοειδών σε συμπεριφορές πρόσληψης τροφής και λήψης υγρών (Bodnar, 2004) στη ρύθμιση του καρδιαγγειακού συστήματος, στη διάθεση και στα συναισθήματα (Drolet *et al.*, 2001).

Το οξείδιο του αζώτου είναι αέριο που, απροσδόκητα, λειτουργεί ως νευρορυθμιστής μέσω της διάχυσής του μεταξύ των νευρώνων. Φαίνεται πως διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην ακολουθία περίπλοκων γεγονότων όπως η μάθηση, η ανάπτυξη, η ανοχή στις φαρμακευτικές ουσίες, η αισθητική και κινητική δραστηριότητα (Dagdeviren, 2017).

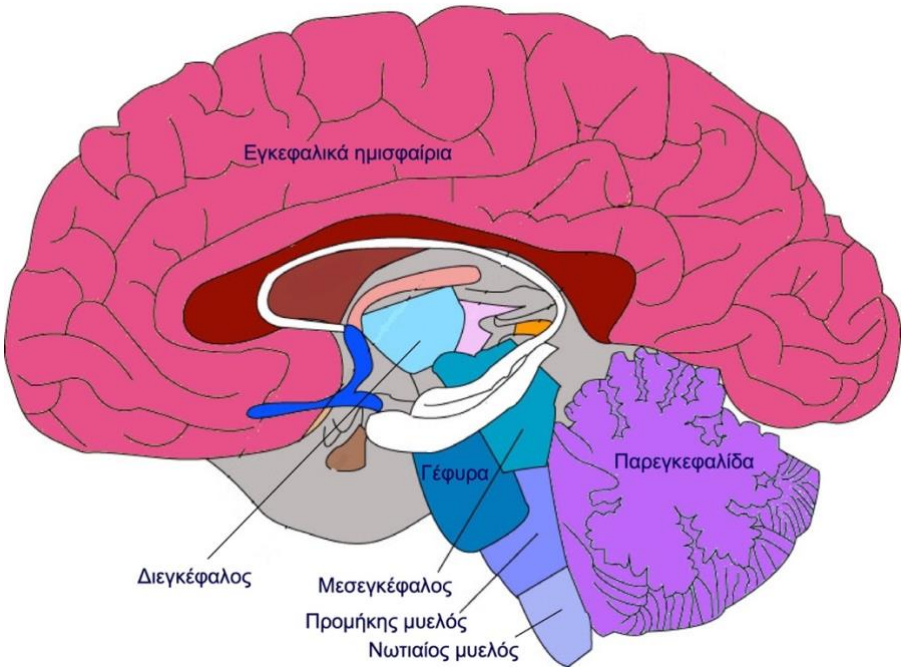
δ) Νευρωνικά κυκλώματα – ανατομικές δομές νευρικού συστήματος

Οι νευρώνες δεν λειτουργούν μοναδιαία, οργανώνονται σε νευρωνικά κυκλώματα τα οποία καθώς επεξεργάζονται συγκεκριμένο τύπο πληροφορίας δίδουν γένεση στην αίσθηση, τη συμπεριφορά και την αντίληψη. Η ροή της πληροφορίας σε ένα συγκεκριμένο κύκλωμα είναι προφανώς θεμελιώδης για το σκοπό που αυτό εξυπηρετεί. Οι τρεις λειτουργικές τάξεις νευρώνων, απαγωγοί, προσαγωγοί, ενδιάμεσοι νευρώνες, είναι τα βασικά συστατικά των νευρωνκών κυκλωμάτων. Πολλά κυκλώματα μαζί που επεξεργάζονται παρόμοιους τύπους πληροφορίας συνιστούν νευρικά συστήματα που εξυπηρετούν ευρύτερους σκοπούς συμπεριφοράς. Η πιο γενική λειτουργική διάκριση αυτών των συστημάτων τα χωρίζει σε αισθητικά, τα οποία λαμβάνουν και επεξεργάζονται πληροφορίες από το

περιβάλλον (π.χ. οπτικό, ακουστικό), και κινητικά, τα οποία ανταποκρίνονται σε αυτές τις πληροφορίες προκαλώντας κινήσεις και άλλες συμπεριφορές.

Ανατομικά, το νευρικό σύστημα διακρίνεται σε κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και περιφερικό νευρικό σύστημα (ΠΝΣ). Το ΚΝΣ περιλαμβάνει τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό. Το ΠΝΣ περιλαμβάνει τους αισθητικούς νευρώνες που συνδέουν τους αισθητικούς υποδοχείς στην επιφάνεια του σώματος ή βαθύτερα, με τα σχετικά κυκλώματα του ΚΝΣ. Το κινητικό τμήμα του ΠΝΣ διαιρείται σε *σωματικό νευρικό σύστημα* που περιλαμβάνει τους κινητήριους άξονες, οι οποίοι συνδέουν το ΚΝΣ με τους σκελετικούς μύες και σε *αυτόνομο νευρικό σύστημα (ΑΝΣ)* αποτελούμενο από κύτταρα και άξονες που νευρώνουν τους λείους μύες, τον καρδιακό μυ και τους αδένες. Κυτταρικά σώματα νευρώνων στο ΠΝΣ σχηματίζουν τοπικές συσσωματώσεις οι οποίες καλούνται *γάγγλια* ενώ οι άξονες των νευρώνων ενώνονται σε δεσμίδες που ονομάζονται *νεύρα*. Το ΠΝΣ αποτελείται από 43 ζεύγη νεύρων: 12 ζεύγη εγκεφαλικών (κρανιακών νεύρων) και 31 ζεύγη που εκπορεύονται από το νωτιαίο μυελό και καλούνται νωτιαία νεύρα. Από αυτά, τα 8 ζεύγη των αυχενικών νεύρων ελέγχουν τους μυς και τους αδένες και λαμβάνουν αισθητικές πληροφορίες από τον αυχένα, τον βραχίονα, τον ώμο και το άκρο χέρι, τα 12 ζεύγη των θωρακικών νεύρων σχετίζονται με το θώρακα και τα κοιλιακά τοιχώματα, τα 5 ζεύγη οσφυϊκών νεύρων σχετίζονται με τα ισχία και τα κάτω άκρα και τα άλλα 5 ζεύγη των ιερών νεύρων σχετίζονται με τα γεννητικά όργανα και των κατώτερο πεπτικό σωλήνα. Με βάση ανατομικές και φυσιολογικές διαφορές, το ΑΝΣ διαιρείται σε δύο μοίρες τη συμπαθητική και την παρασυμπαθητική. Στην πρώτη, τα γάγγλια εκτείνονται κατά μήκος ή μπροστά από τη σπονδυλική στήλη και στέλνουν τους άξονες τους σε μία ποικιλία περιφερικών στόχων, ενώ στη δεύτερη, τα γάγγλια βρίσκονται μέσα στα όργανα που νευρώνουν. Ένα άλλο συστατικό του ΑΝΣ αποτελείται από μικρά γάγγλια καθώς και μεμονωμένους νευρώνες διεσπαρμένους παντού στο εντερικό τοίχωμα και καλείται εντερικό πλέγμα (εντερικό νευρικό σύστημα).

Στο ΚΝΣ τα νευρικά κύτταρα διευθετούνται με δύο διαφορετικούς τρόπους. Τοπικές συσσωματώσεις νευρώνων που έχουν αδρά παρόμοιες συνδέσεις και λειτουργίες συνιστούν τους *πυρήνες*. Τέτοιες ομάδες βρίσκονται παντού στον εγκέφαλο, το εγκεφαλικό στέλεχος και το νωτιαίο μυελό. Οι άξονες στο ΚΝΣ ενώνονται σε δεσμίδες, *δεμάτια* και *οδούς* σε αναλογία με τα νεύρα του ΠΝΣ. Δεμάτια που συνδέουν το δεξί με το αριστερό ήμισυ του ΚΝΣ καλούνται *σύνδεσμοι*. Διακρίνονται δύο ιστολογικά διαφορετικές περιοχές, στη μία από τις οποίες είναι αφθονούν κυτταρικά σώματα και στην άλλη άξονες. Η πρώτη καλείται φαιά ουσία και βρίσκεται στον εγκέφαλο και τη σπονδυλική στήλη ενώ η δεύτερη ονομάζεται λευκή ουσία και αναφέρεται στα δεμάτια, τις οδούς και τους συνδέσμους (Purves *et al.*, 2005).



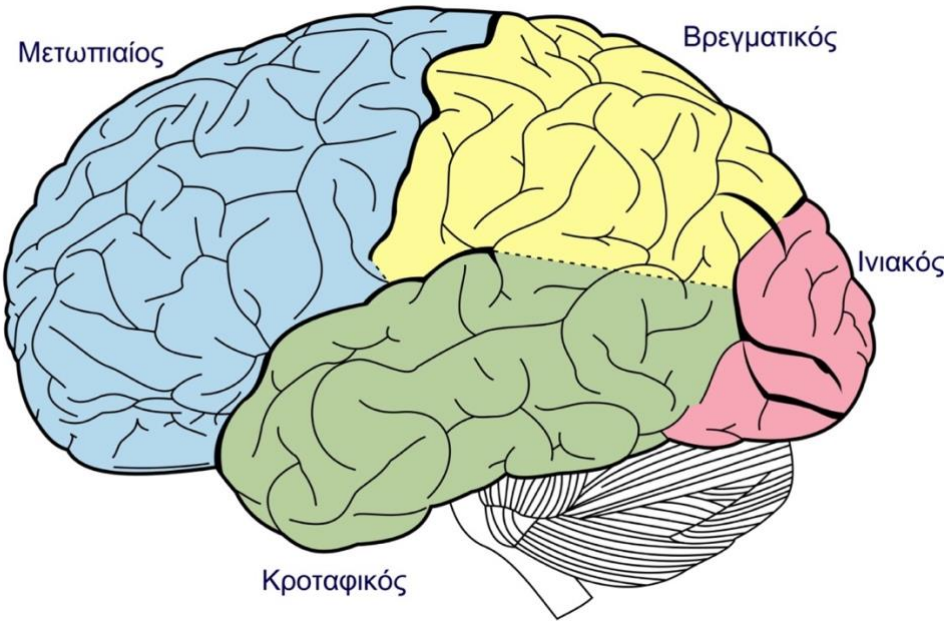
Εικόνα 3. Υποδιαιρέσεις του εγκεφάλου.

Ο εγκέφαλος εμφανίζει τέσσερις περιοχές: τα εγκεφαλικά ημισφαίρια, το διεγκέφαλο, το εγκεφαλικό στέλεχος και την παρεγκεφαλίδα. Ο διεγκέφαλος μαζί με τα ημισφαίρια αποτελούν τον πρόσθιο εγκέφαλο. Το στέλεχος αποτελείται από τον μεσεγκέφαλο, τη γέφυρα και τον προμήκη μυελό (Εικ. 3). Όλες αυτές οι υποδιαιρέσεις του εγκεφάλου διατρέχονται από κοιλότητες που επικοινωνούν μεταξύ τους και είναι γεμάτες με εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ΕΝΥ). Όλες οι νευρικές ίνες που μεταφέρουν πληροφορίες μεταξύ του νωτιαίου μυελού, πρόσθιου εγκέφαλου και παρεγκεφαλίδας περνούν από το στέλεχος, η κεντρική περιοχή του οποίου διατρέχεται από τον δικτυωτό σχηματισμό που αποτελείται από χαλαρά συνδεδεμένα κυτταρικά σώματα νευρώνων μαζί με δέσμες αξόνων και συνιστά μέρος του εγκεφάλου απολύτως απαραίτητο για τη ζωή εφόσον παίζει ρόλο στις κινητικές λειτουργίες, στον έλεγχο του καρδιαγγειακού και αναπνευστικού συστήματος και στους μηχανισμούς που ρυθμίζουν τον ύπνο. Η παρεγκεφαλίδα λαμβάνοντας πληροφορίες από τους μυς και τις αρθρώσεις, το δέρμα, τους οφθαλμούς και τα αυτιά , τα σπλάχνα και από τα μέρη του εγκεφάλου που παίζουν ρόλο στον έλεγχο της κίνησης, είναι σημαντικό κέντρο συντονισμού των κινήσεων και του ελέγχου της στάσης και της ισορροπίας.

Τα εγκεφαλικά ημισφαίρια αποτελούν το μεγαλύτερο τμήμα του πρόσθιου εγκεφάλου και απαρτίζονται από το αριστερό και δεξί ημισφαίριο καθώς και από μερικές δομές που καλύπτονται από αυτά. Στο κεντρικό τμήμα του πρόσθιου εγκεφάλου σχηματίζεται ο διεγκέφαλος. Τα εγκεφαλικά ημισφαίρια αποτελούνται από εγκεφαλικό φλοιό, ένα εξωτερικό κέλυφος φαιάς ουσίας που καλύπτει τη λευκή ουσία η οποία αποτελείται από εμμύελες ίνες. Η λευκή ουσία καλύπτει συσσωρευμένα αθροίσματα νευρώνων τους υποφλοιικούς πυρήνες που είναι φαιά

ουσία. Με τις νευρικές ίνες των οδών, πληροφορίες καταφθάνουν στα ημισφαίρια ενώ άλλες απάγονται προς τα έξω συνδέοντας διαφορετικές περιοχές μέσα στο ίδιο ημισφαίριο. Οι χιτώνες του φλοιού των εγκεφαλικών ημισφαιρίων συνδέονται μεταξύ τους μέσω μιας ογκώδους δεσμίδας νευρικών ινών γνωστή ως μεσολόβιο.

Ο φλοιός κάθε εγκεφαλικού ημισφαιρίου χωρίζεται σε τέσσερις λοβούς: τον μετωπιαίο, τον βρεγματικό, τον ινιακό και τον κροταφικό (Εικ. 4). Ο εγκεφαλικός φλοιός παρουσιάζει πάρα πολλές αναδιπλώσεις έτσι ώστε να επιτυγχάνεται η αύξηση του συνολικού εμβαδού του εγκεφάλου χωρίς την ταυτόχρονη αύξηση του μεγέθους του.



Εικόνα 4. Πλάγια όψη εγκεφάλου. Η εξωτερική στιβάδα των εγκεφαλικών ημισφαιρίων χωρίζεται σε 4 λοβούς, οι οποίοι φαίνονται με διαφορετικά χρώματα στο σχήμα.

Στον εγκεφαλικό φλοιό υπάρχουν δύο τύποι νευρώνων, οι ακανθωτοί και οι μη ακανθωτοί λείοι νευρώνες. Οι πρώτοι είναι κύτταρα με ακανθωτούς δενδρίτες που γενικά θεωρούνται διεγερτικά, χρησιμοποιούν ως νευροδιαβιβαστές το γλουταμικό ή το ασπαρτικό οξύ και μπορούν να είναι είτε πυραμιδικά είτε αστεροειδή. Οι πυραμιδικοί ακανθωτοί νευρώνες αποτελούν τον κύριο απαγωγό νευρώνα του εγκεφαλικού φλοιού, χαρακτηρίζονται όμως από τα εκτεταμένα παράπλευρα συστήματα αξόνων που αποτελούν τμήμα των ενδογενών κυκλωμάτων. Κάθε πυραμιδικό κύτταρο έχει έναν κορυφαίο δενδρίτη, που εκτείνεται προς την επιφάνεια του φλοιού και αρχικούς βασικούς δενδρίτες που διακλαδίζονται στη βάση του κυτταρικού σώματος. Οι αξονικές διακλαδώσεις των ακανθωτών αστεροειδών νευρώνων συνήθως περιορίζονται στο φλοιό. Οι μη ακανθωτοί νευρώνες περιέχουν μη ακανθωτούς δενδρίτες και είναι διαφόρων ειδών με ποικίλους τρόπους δενδριτικής και αξονικής διακλάδωσης. Θεωρούνται

ανασταλτικοί και οι περισσότεροι χρησιμοποιούν ως νευροδιαβιβαστή GABA, συχνά σε συνδυασμό με νευροπεπτίδια.

Αν και ο εγκεφαλικός φλοιός λαμβάνει πληροφορίες από διάφορες πηγές, οι βασικοί άξονες των κυττάρων του, προβάλλουν σε άλλες φλοιικές και υποφλοιικές περιοχές με αποτέλεσμα να συνιστά την πιο σύνθετη περιοχή επεξεργασίας πληροφοριών στο νευρικό σύστημα. Είναι το σημείο όπου συλλέγονται βασικές προσαγωγές πληροφορίες και μετατρέπονται σε αντιληπτές εικόνες με νόημα και όπου γίνεται η τελική λεπτή ρύθμιση των συστημάτων που ελέγχουν την κίνηση των σκελετικών μυών. Οι νευρικές ίνες φτάνουν στο φλοιό κυρίως μέσω του διεγκεφάλου και ειδικότερα μέσω της περιοχής αυτού που καλείται θάλαμος, μέσω άλλων περιοχών του φλοιού και του δικτυωτού σχηματισμού του στελέχους. Μερικές από τις εισερχόμενες ίνες φέρουν πληροφορίες σχετικά με συγκεκριμένα γεγονότα στο περιβάλλον ενώ η λειτουργία άλλων είναι ο έλεγχος των επιπέδων διεγερσιμότητας του φλοιού, ο καθορισμός της ενέργειας και η κατεύθυνση της προσοχής προς συγκεκριμένα ερεθίσματα (Vander *et al.*, 2001).

Ο διεγκέφαλος εκτός από τον θάλαμο περιλαμβάνει και ένα δεύτερο στοιχείο τον υποθάλαμο. Ο θάλαμος είναι μια συνάθροιση αρκετών μεγάλων πυρήνων που λειτουργούν ως συναπτικοί σταθμοί μεταβίβασης και σημαντικά κέντρα ανάλυσης, επεξεργασίας και ενδεχομένως τροποποίησης των περισσοτέρων πληροφοριών που αποστέλλονται από τα αισθητήρια όργανα προς το φλοιό ενώ σημαντικό ρόλο διαδραματίζει κατά την μη ειδική εγρήγορση και την προσήλωση της προσοχής.

Ο υποθάλαμος βρίσκεται κάτω από το θάλαμο και αποτελεί μια υποφλοιώδη περιοχή του εγκεφάλου, η οποία, αν και είναι πάρα πολύ μικρή σε έκταση, περιέχει διαφορετικές κυτταρικές ομάδες και οδούς που αποτελούν το κέντρο ελέγχου του νευρικού και ενδοκρινικού συντονισμού. Συνιστά την πλέον σημαντική περιοχή ελέγχου της ομοιοστατικής ρύθμισης του εσωτερικού περιβάλλοντος και των συμπεριφορών που σχετίζονται με την αυτοσυντήρηση (πρόσληψη τροφής και νερού) και τη διατήρηση του είδους (αναπαραγωγή).

Μερικές από της περιοχές του πρόσθιου εγκεφάλου που αποτελούνται από φαιά και λευκή ουσία μπορούν να συνταξινομηθούν σε ένα λειτουργικό σύστημα που καλείται μεταιχμιακό σύστημα. Αυτές οι εγκεφαλικές δομές που έχουν πολλαπλές συνδέσεις μεταξύ τους, περιλαμβάνουν τμήματα του φλοιού του μετωπιαίου λοβού, του κροταφικού λοβού, το θάλαμο και τον υποθάλαμο καθώς επίσης και τις οδούς των ινών που τα συνδέουν μεταξύ τους δίνοντας την μορφή κυκλώματος. Εκτός από την μεταξύ τους σύνδεση, τα μέρη του μεταιχμιακού συστήματος συνδέονται και με πολλά άλλα μέρη του ΚΝΣ ενώ συνιστούν δομές που σχετίζονται με την μάθηση, τη συναισθηματική εμπειρία και συμπεριφορά και ένα ευρύ φάσμα σπλαγχνικών και ενδοκρινικών λειτουργιών.

Υπάρχει ωστόσο μεγάλος αριθμός κυττάρων και κυκλωμάτων, τα οποία, εκτεινόμενα μεταξύ των συστημάτων εισόδου – εξόδου σημάτων μεσολαβούν στις πιο περίπλοκες και λιγότερο γνωστές εγκεφαλικές λειτουργίες.

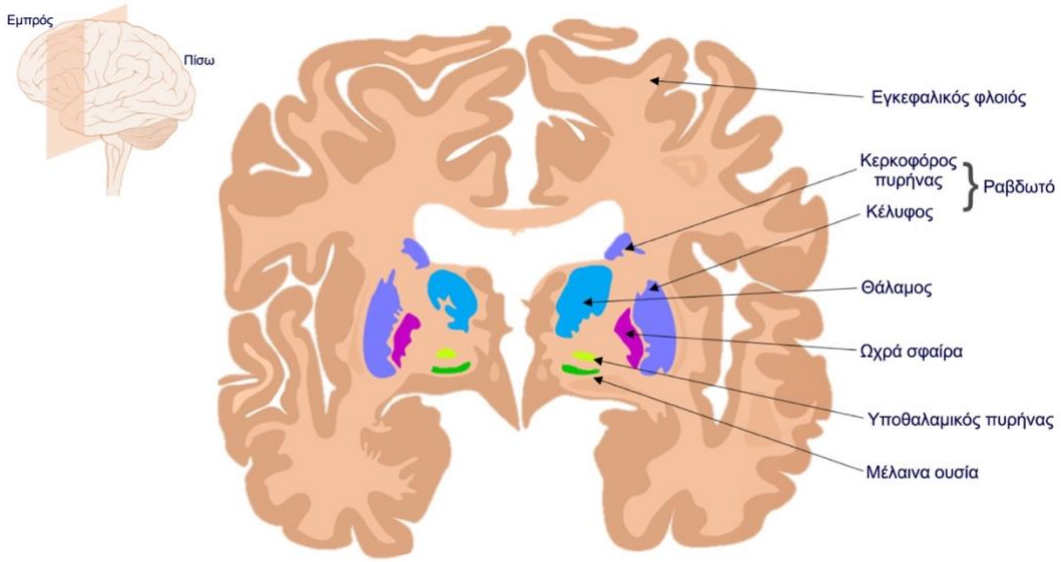
Ο φλοιός ενός λοβού συνήθως επιτελεί μια συγκεκριμένη λειτουργία. Έτσι στον ινιακό λοβό ο φλοιός είναι υπεύθυνος για την όραση και ονομάζεται οπτικός φλοιός, στον κροταφικό λοβό ο ακουστικός φλοιός για την ακοή, στον βρεγματικό λοβό ο σωματαισθητικός φλοιός διεγείρεται με το άγγιγμα σε κάποιο μέρος του σώματος και τέλος στον μετωπιαίο λοβό ο κινητικός φλοιός στέλνει σήματα στους μυς προκειμένου να επιτευχθεί η κίνηση ενός μέλους του σώματος. Η πρόσθια περιοχή του μετωπιαίου λοβού που εμπλέκεται στην κινητική λειτουργία συνιστά τον πρωτογενή κινητικό φλοιό. Περιλαμβάνει κινητικούς νευρώνες με τους οποίους συντελείται η έναρξη της κίνησης μέσω του ελέγχου τοπικών κυκλωμάτων και κατώτερων κινητικών νευρώνων στο εγκεφαλικό στέλεχος και τη σπονδυλική στήλη. Άλλες περιοχές του φλοιού που εμπλέκονται στην κινητική λειτουργία καλούνται δευτερογενής κινητικός φλοιός. Αυτές οι περιοχές περιλαμβάνουν τον οπίσθιο βρεγματικό φλοιό, τον προκινητικό φλοιό και την συμπληρωματική κινητική περιοχή (SMA) ενώ σημαντικά για την κίνηση μέρη του εγκεφάλου αναδεικνύονται τα βασικά γάγγλια και η παρεγκεφαλίδα.

ε) Τα βασικά γάγγλια

Τα βασικά γάγγλια δεν δρουν απευθείας στα τοπικά κυκλώματα ή στους κατώτερους κινητικούς νευρώνες αλλά επηρεάζουν την κίνηση ρυθμίζοντας τη δραστηριότητα των άνω κινητικών νευρώνων. Αποτελούν ένα μεγάλο και λειτουργικά ποικίλο σύνολο πυρήνων που εντοπίζεται βαθιά μέσα στα εγκεφαλικά ημισφαίρια (Εικ. 5). Δέχονται ίνες κυρίως από το φλοιό και το θάλαμο και στέλνουν ίνες πίσω στο φλοιό (μέσω του θαλάμου) και στο εγκεφαλικό στέλεχος επιδρώντας στους άνω κινητικούς νευρώνες. Δεν έχουν άμεσες συνδέσεις με το νωτιαίο μυελό.

Τα κινητικά στοιχεία των βασικών γαγγλίων μαζί με την μέλαινα ουσία και τον υποθαλαμικό πυρήνα, σχηματίζουν έναν υποφλοιικό βρόγχο που συνδέει τις περισσότερες περιοχές του φλοιού με τους ανώτερους κινητικούς νευρώνες στον πρωτογενή φλοιό , τον προκινητικό φλοιό και το εγκεφαλικό στέλεχος. Οι νευρώνες του βρόγχου αυτού ανταποκρίνονται κατά την αναμονή και κατά τη διάρκεια των κινήσεων και οι επιδράσεις τους στους άνω κινητικούς νευρώνες είναι απαραίτητες για την ομαλή διεξαγωγή των εκούσιων κινήσεων. Όταν δυσλειτουργεί ένα από τα συστατικά των βασικών γαγγλίων ή σχετιζόμενες με αυτά δομές, ο ασθενής δεν είναι σε θέση να μεταπηδά απρόσκοπτα από εντολές που εκκινούν μία κίνηση σε εκείνες που τερματίζουν την κίνηση. Οι διαταραχές που προκύπτουν τότε μπορούν να γίνουν κατανοητές ως συνέπεια μη φυσιολογικής κινητικής λειτουργίας των άνω κινητικών νευρώνων λόγω της απουσίας των εποπτικών ελέγχων που παράγονται κανονικά από τα βασικά γάγγλια. Το ραβδωτό σώμα συνιστά τη ζώνη εισόδου των βασικών γαγγλίων καθώς οι νευρώνες του, αποτελούν τον προορισμό των περισσοτέρων μονοπατιών που το προσεγγίζουν από άλλες περιοχές του εγκεφάλου. Ο προορισμός των εισερχόμενων από τον φλοιό αξόνων είναι οι δενδρίτες μιας κατηγορίας κυττάρων που καλούνται μέσου μεγέθους ακανθωτοί νευρώνες. Οι μεγάλες

δενδριτικές διακλαδώσεις αυτών των νευρώνων επιτρέπουν την ενσωμάτωση σημάτων από τον φλοιό, τον θάλαμο και το εγκεφαλικό στέλεχος. Οι άξονες που εκτείνονται από τους ακανθωτούς νευρώνες συγκλίνουν σε νευρώνες της ωχράς σφαίρας και της δικτυωτής περιοχής της μέλαινας ουσίας, οι οποίοι και συνιστούν τις κύριες πηγές εξόδου σημάτων από τα βασικά γάγγλια.



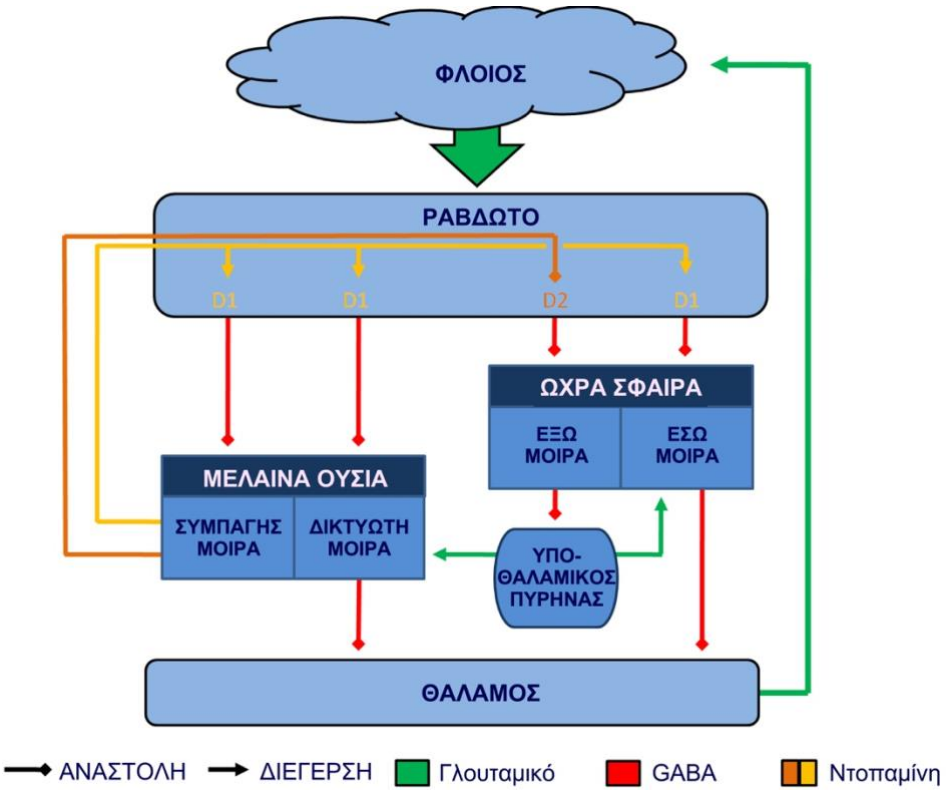
Εικόνα 5. Στοιχεία των βασικών γαγγλίων σε στεφανιαία τομή εγκεφάλου στο επίπεδο που δείχνει το ένθετο αριστερά (By Beckie Port, adapted from original work by Jlienard, previously derived from work by Andrew Gillies', Mikael Häggström's and Patrick J. Lynch's - https://medium.com/parkinsons-uk/what-brain-areas-are-affected-by-parkinsons-8c14dbf30954 , CC BY-SA 3.0 https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=77628384)

Η μεγαλύτερη πηγή εισόδου σημάτων στα βασικά γάγγλια είναι ο εγκεφαλικός φλοιός αφού σχεδόν όλες οι περιοχές του νεοφλοιού προβάλλουν απευθείας στο ραβδωτό σώμα (Εικ. 6). Οι περισσότερες προβολές στο ραβδωτό σώμα προέρχονται από περιοχές του φλοιού στον μετωπιαίο και βρεγματικό λοβό που ελέγχουν γνωστικές λειτουργίες, ωστόσο στην νεύρωση του ραβδωτού συμμετέχουν σε σημαντικό βαθμό ο κροταφικός, ο νησιωτικός φλοιός[1] και ο φλοιός του προσαγωγίου[2]. Συνολικά όλες αυτές οι προβολές καλούνται φλοιοραβδωτό μονοπάτι και προσεγγίζουν τον κερκοφόρο πυρήνα και το κέλυφος απευθείας.

---

[1] *Νησιωτικός φλοιός* : τμήμα του φλοιού των εγκεφαλικών ημισφαιρίων που βρίσκεται βαθιά μέσα στην πλάγια αύλακα, μεταξύ του κροταφικού και μετωπιαίου λοβού. Παίζει σημαντικό ρόλο στις διάφορες λειτουργίες που συνδέονται με το συναίσθημα και τη ρύθμιση της ομοιοστασίας του σώματος. Οι λειτουργίες αυτές περιλαμβάνουν την αντίληψη, τον έλεγχο της κίνησης, την αυτογνωσία, τη γνωσιακή λειτουργία και τη διαπροσωπική εμπειρία

[2] *Φλοιός του προσαγωγίου*: μέρους του εγκεφάλου που βρίσκεται στο μέσο τμήμα του φλοιού. Συνήθως θεωρείται μέρος του μεταιχμιακού συστήματος, χωριστά από τον παρακείμενο μετωπιαίο και βρεγματικό λοβό. Λαμβάνει εισερχόμενα από το θάλαμο και το νεοφλοιό. Αποτελεί αναπόσπαστο τμήμα του μεταιχμιακού συστήματος, το οποίο συμμετέχει στο σχηματισμό και στην επεξεργασία των



Εικόνα 6. Σχηματική αναπαράσταση του νευρωνικού κυκλώματος φλοιού — βασικών γαγγλίων — θαλάμου (By Scarecr0w 4 - Own work, Public Domain, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=6974431)

Διαφορετικές περιοχές του φλοιού προβάλλουν σε διαφορετικά τμήματα του ραβδωτού δημιουργώντας παράλληλες οδούς που εξυπηρετούν διαφορετικές λειτουργίες. Ο κερκοφόρος πυρήνας λαμβάνει φλοιικές προβολές, πρωτίστως από περιοχές του φλοιού που ελέγχουν γνωστικές λειτουργίες, καθώς και από τις κινητικές περιοχές στον μετωπιαίο λοβό που ελέγχουν τις κινήσεις των ματιών. Το κέλυφος από την άλλη πλευρά λαμβάνει σήματα από τον σωματαισθητικό φλοιό στον βρεγματικό λοβό, από τους δευτερογενείς οπτικούς φλοιούς στον ινιακό και κροταφικό λοβό, τον προκινητικό και κινητικό φλοιό στον μετωπιαίο λοβό και τις ακουστικές περιοχές στον κροταφικό λοβό.

Οι μέσου μεγέθους ακανθωτοί νευρώνες του ραβδωτού σώματος δίνουν ανασταλτικές GABAεργικές προβολές που καταλήγουν σε ένα άλλο ζευγάρι πυρήνων του συμπλέγματος των βασικών γαγγλίων, στην έσω μοίρα της ωχράς σφαίρας και στη δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας. Οι απαγωγοί νευρώνες της έσω μοίρας της ωχράς σφαίρας και της δικτυωτής μοίρας της μέλαινας δημιουργούν το μεγαλύτερο μονοπάτι που συνδέει τα βασικά γάγγλια με τους άνω κινητικούς νευρώνες που βρίσκονται στο φλοιό και στο εγκεφαλικό στέλεχος. Η διαδρομή προς το φλοιό ξεκινά

συναισθημάτων, στη μάθηση και τη μνήμη και είναι επίσης σημαντικό στην εκτελεστική λειτουργία και τον έλεγχο του αναπνευστικού.

πρωτίστως στην έσω μοίρα της ωχράς σφαίρας και προσεγγίζει τον κινητικό φλοιό αφού περάσει από τον πρόσθιο κοιλιακό και πλευρικό κοιλιακό πυρήνα του θαλάμου. Αυτοί οι θαλαμικοί πυρήνες προβάλλουν απευθείας στις κινητικές περιοχές του φλοιού ολοκληρώνοντας έτσι ένα τεράστιο βρόγχο που προέρχεται από πολλαπλές περιοχές του φλοιού και καταλήγει (ύστερα από πέρασμα από τα βασικά γάγγλια και το θάλαμο) πίσω στις κινητικές περιοχές του μετωπιαίου λοβού. Αντιθέτως, οι άξονες από τη δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας δημιουργούν συνάψεις με τους άνω κινητικούς νευρώνες του άνω διδυμίου που δίνει εντολή για τις οφθαλμικές κινήσεις, χωρίς ενδιάμεσο πέρασμα από το θάλαμο. Καθώς οι απαγωγοί νευρώνες της ωχράς σφαίρας και της δικτυωτής μοίρας της μέλαινας ουσίας είναι GABAεργικοί, το τελικό αποτέλεσμα της δράσης των βασικών γαγγλίων είναι ανασταλτικό. Σε αντίθεση με τους σιωπηλούς μέσου μεγέθους ακανθωτούς νευρώνες, οι νευρώνες και στις δύο ζώνες εξόδου χαρακτηρίζονται από υψηλά επίπεδα αυθόρμητης δραστηριότητας που τείνει να προλαμβάνει τις ανεπιθύμητες κινήσεις από τα τονικά αναστελλόμενα κύτταρα στο άνω διδύμιο και στον θάλαμο. Εφόσον οι μέσου μεγέθους ακανθωτοί νευρώνες είναι επίσης GABAεργικοί και ανασταλτικοί, το καθαρό αποτέλεσμα των διεγερτικών εισερχόμενων σημάτων που φτάνουν στο ραβδωτό σώμα από τον φλοιό, είναι η αναστολή των τονικά ενεργών ανασταλτικών κυττάρων της ωχράς σφαίρας και της δικτυωτής μοίρας της μέλαινας ουσίας.

Έτσι σε απουσία σωματικής κίνησης, οι νευρώνες της ωχράς σφαίρας για παράδειγμα αναστέλλουν τα κύτταρα του έξω κοιλιακού και πρόσθιου πυρήνα του θαλάμου. Όταν τα κύτταρα της ωχράς σφαίρας αναστέλλονται από τη δραστηριότητα των ενδιάμεσων ακανθωτών νευρώνων, στους θαλαμικούς νευρώνες η αναστολή αίρεται και είναι πλέον σε θέση να μεταδώσουν μηνύματα από άλλες πηγές στους άνω κινητικούς νευρώνες του φλοιού. Αυτή η άρση αναστολής είναι που φυσιολογικά επιτρέπει στους άνω κινητικούς νευρώνες να στέλνουν εντολές στα τοπικά κυκλώματα και στους κάτω κινητικούς νευρώνες για έναρξη κίνησης. Αντιστρόφως, μία μη φυσιολογική μείωση της τονικής αναστολής ως αποτέλεσμα μιας δυσλειτουργίας των βασικών γαγγλίων θα οδηγούσε σε υπερβολική διεγερσιμότητα των άνω κινητικών νευρώνων και έτσι σε σύνδρομα ακούσιων κινήσεων χαρακτηριστικών των βασικών γαγγλίων όπως η νόσος του Huntington .

στ) Κυκλώματα εντός του συστήματος των βασικών γαγγλίων

Οι προβολές των μέσου μεγέθους ακανθωτών νευρώνων του ραβδωτού σώματος στην έσω μοίρα της ωχράς σφαίρας και στη δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας συνιστούν μέρος του «άμεσου μονοπατιού» και όπως περιγράψαμε, εξυπηρετεί την απελευθέρωση των άνω κινητικών νευρώνων από την τονική αναστολή ευοδώνοντας τελικά την κίνηση.

Ένα δεύτερο μονοπάτι που εξυπηρετεί την αύξηση του επιπέδου της τονικής αναστολής επιφέροντας αναστολή της κίνησης καλείται «έμμεσο μονοπάτι». Αυτό το

μονοπάτι συνιστά μία εναλλακτική διαδρομή σύνδεσης του ραβδωτού σώματος με την έσω μοίρα της ωχράς σφαίρας και τη δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας.

Στο έμμεσο μονοπάτι ένας πληθυσμός των μέσου μεγέθους ακανθωτών νευρώνων προβάλλουν στο πλευρικό ή εξωτερικό τμήμα της ωχράς σφαίρας. Αυτή η εξωτερική διαίρεση στέλνει προβολές στην έξω μοίρα της ωχράς σφαίρας και στον υποθαλαμικό πυρήνα. Αλλά εκτός από τις προβολές του υποθαλαμικού πυρήνα σε δομές έξω από τα βασικά γάγγλια, αυτός προβάλλει πίσω στην έσω μοίρα της ωχράς σφαίρας και τη δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας. Οι δύο αυτοί πυρήνες προβάλλουν έξω από τα βασικά γάγγλια, γεγονός που επιτρέπει στο έμμεσο μονοπάτι να επηρεάσει τη δραστηριότητα των άνω κινητικών νευρώνων.

Το έμμεσο μονοπάτι προφανώς εξυπηρετεί την τροποποίηση των δράσεων του άμεσου μονοπατιού που έχουν ως αποτέλεσμα την άρση αναστολής. Οι νευρώνες του υποθαλαμικού πυρήνα που προβάλλουν στην έσω μοίρα της ωχράς σφαίρας και στην δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας είναι διεγερτικοί. Φυσιολογικά όταν το έμμεσο μονοπάτι ενεργοποιείται από σήματα του φλοιού, οι μέσου μεγέθους ακανθωτοί νευρώνες εκπολώνονται και αναστέλλουν τους τονικά ενεργούς GABAεργικούς νευρώνες (απελευθερώνουν τον νευροδιαβιβαστή GABA) της έξω ωχράς σφαίρας.

Ως αποτέλεσμα, τα κύτταρα του υποθαλαμικού πυρήνα γίνονται πιο ενεργά και λόγω των διεγερτικών συνάψεων με τα κύτταρα της έσω μοίρας της ωχράς σφαίρας, αυξάνουν το ανασταλτικό αποτέλεσμα της δράσης των βασικών γαγγλίων. Έτσι σε αντίθεση με το άμεσο μονοπάτι το οποίο όταν ενεργοποιείται μειώνει την τονική αναστολή, το καθαρό αποτέλεσμα της δράσης του έμμεσου μονοπατιού είναι να ενισχύσει τις ανασταλτικές επιδράσεις στους άνω κινητικούς νευρώνες. Το έμμεσο μονοπάτι λειτουργεί ως φρένο στη φυσιολογική λειτουργία του άμεσου μονοπατιού (Purves *et al.*, 2005).

Πράγματι πολλά νευρικά συστήματα επιτυγχάνουν λεπτό έλεγχο της δράσης τους με μία παρόμοια αλληλεπίδραση μεταξύ διέγερσης και αναστολής. Οι συνέπειες της ανισορροπίας μεταξύ αυτών των μηχανισμών λεπτού ελέγχου είναι προφανείς σε ασθένειες που επηρεάζουν τον υποθαλαμικό πυρήνα. Αυτές οι διαταραχές αφαιρούν μία πηγή διεγερτικών σημάτων εισόδου στην έσω μοίρα της ωχράς σφαίρας και στη δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας κι έτσι μειώνουν την ανασταλτική δράση των βασικών γαγγλίων. Ένα σύνδρομο των βασικών γαγγλίων ονομάζεται ημιβαλλισμός και χαρακτηρίζεται από βίαιες , ακούσιες κινήσεις των άκρων ως αποτέλεσμα βλάβης στον υποθαλαμικό πυρήνα. Οι ακούσιες κινήσεις ξεκινούν με μη φυσιολογικές εκπολώσεις των άνω κινητικών νευρώνων που λαμβάνουν μικρότερη τονική αναστολή από τα βασικά γάγγλια.

Ένα άλλο κύκλωμα μέσα στο σύστημα των βασικών γαγγλίων εμπλέκει τα ντοπαμινεργικά κύτταρα της συμπαγούς μοίρας της μέλαινας ουσίας και τροποποιεί το αποτέλεσμα της δράσης του ραβδωτού σώματος. Οι μέσου μεγέθους ακανθωτοί νευρώνες του ραβδωτού σώματος προβάλλουν απευθείας στη συμπαγή μοίρα της

μέλαινας ουσίας, η οποία με τη σειρά της στέλνει εκτεταμένες ντοπαμινεργικές προβολές πίσω στους ενδιάμεσους νευρώνες. Αυτές οι ντοπαμινεργικές επιδράσεις στους μέσου μεγέθους νευρώνες είναι περίπλοκες: Οι ίδιοι νευρώνες της μέλαινας ουσίας μπορούν να παράγουν διεγερτικά σήματα που διαμεσολαβούνται από ντοπαμινεργικούς D1 υποδοχείς στα ακανθωτά κύτταρα που προβάλλουν στην έσω μοίρα της ωχράς σφαίρας (άμεσο μονοπάτι) και ανασταλτικά σήματα διαμεσολαβούμενα από ντοπαμινεργικούς υποδοχείς τύπου D2 των ακανθωτών κυττάρων που προβάλλουν στην έξω μοίρα της ωχράς σφαίρας (έμμεσο μονοπάτι, εικ. 6). Εφόσον οι δράσεις του άμεσου και έμμεσου μονοπατιού στο τελικό αποτέλεσμα των βασικών γαγγλίων είναι ανταγωνιστικές, αυτές οι διαφορετικές επιδράσεις των αξόνων ραβδωτού- μέλαινας παράγουν το ίδιο αποτέλεσμα δηλαδή μία μείωση στο ανασταλτικό αποτέλεσμα των βασικών γαγγλίων. Αυτές οι ρυθμιστικές επιδράσεις του δεύτερου εσωτερικού κυκλώματος ερμηνεύουν πολλές από τις εκδηλώσεις που παρατηρούνται σε διαταραχές των βασικών γαγγλίων. Για παράδειγμα, η νόσος του Parkinson οφείλεται σε απώλεια των μελαινοραβδωτών ντοπαμινεργικών νευρώνων. Όπως αναφέρθηκε, οι φυσιολογικές επιδράσεις της εισόδου στο ραβδωτό σώμα από τη συμπαγή μοίρα της μέλαινας ουσίας είναι η διέγερση των ενδιάμεσων ακανθωτών νευρώνων οι οποίοι προβάλλουν απευθείας στην έσω μοίρα της ωχράς σφαίρας και η αναστολή των μέσου μεγέθους ακανθωτών νευρώνων που προβάλλουν στην έξω μοίρα της ωχράς σφαίρας μέσω του έμμεσου μονοπατιού. Κανονικά και οι δύο αυτές ντοπαμινεργικές επιδράσεις εξυπηρετούν την ελάττωση της ανασταλτικής δράσης των βασικών γαγγλίων και κατ’ επέκταση την αύξηση της διεγερσιμότητας των άνω κινητικών νευρώνων.

Αντίθετα όταν τα κύτταρα της συμπαγούς μοίρας της μέλαινας ουσίας καταστρέφονται, όπως παρατηρείται στη νόσο Parkinson, το ανασταλτικό αποτέλεσμα των βασικών γαγγλίων ξεπερνάει το φυσιολογικό και η θαλαμική ενεργοποίηση των άνω κινητικών νευρώνων του κινητικού φλοιού είναι λιγότερο πιθανό να επισυμβεί. Στην πραγματικότητα, πολλά από τα συμπτώματα που συνοδεύουν τη νόσο Parkinson (καθώς και άλλες υποκινητικές διαταραχές) αντανακλούν την αποτυχία της άρσης αναστολής που φυσιολογικά επιτυγχάνεται μέσω των βασικών γαγγλίων. Γι’ αυτό οι ασθενείς με Parkinson χαρακτηρίζονται από μειωμένες εκφράσεις προσώπου καθώς και από έλλειψη γνωστικών κινήσεων όπως είναι η εναλλαγή των χεριών κατά τη διάρκεια του βαδίσματος. Στην πραγματικότητα οποιαδήποτε κίνηση, είναι δύσκολο να ξεκινήσει και από τη στιγμή που αυτό επιτυγχάνεται είναι δύσκολο να σταματήσει.

Γνωρίζοντας το έμμεσο μονοπάτι των βασικών γαγγλίων μπορούμε να ερμηνεύσουμε τις κινητικές διαταραχές της νόσου Huntington. Στους ασθενείς αυτούς, οι μέσου μεγέθους ακανθωτοί νευρώνες που προβάλλουν στην έξω μοίρα της ωχράς σφαίρας εκφυλίζονται. Απουσία της φυσιολογικής ανασταλτικής επίδρασης των νευρώνων αυτών, τα κύτταρα της έξω μοίρας της ωχράς σφαίρας γίνονται μη φυσιολογικά ενεργά μειώνοντας στη συνέχεια το διεγερτικό αποτέλεσμα

του υποθαλαμικού πυρήνα στην έσω μοίρα της ωχράς σφαίρας. Ως αποτέλεσμα η ανασταλτική δράση των βασικών γαγγλίων μειώνεται. Χωρίς την περιοριστική επίδραση των βασικών γαγγλίων, οι άνω κινητικοί νευρώνες μπορούν να ενεργοποιηθούν από ακατάλληλα σήματα καταλήγοντας σε ανεπιθύμητες βαλλιστικές και χορικές (όπως του χορού) κινήσεις που είναι χαρακτηριστικές της νόσου Huntington.

Τα βασικά γάγγλια μπορούν να εξασκήσουν παρόμοιες επιδράσεις και σε μη κινητικές περιοχές επιφέροντας εξίσου σημαντικές κλινικές επιπλοκές (Purves *et al.*, 2005).

ζ) Οι βρόχοι των βασικών γαγγλίων και οι μη κινητικές εγκεφαλικές λειτουργίες

Τα βασικά γάγγλια συνιστούν επίσης κεντρικές δομές σε ανατομικά κυκλώματα ή βρόγχους που εμπλέκονται στη ρύθμιση πλευρών της συμπεριφοράς που δεν σχετίζονται με την κίνηση. Αυτοί οι παράλληλοι βρόγχοι προέρχονται από ευρείες περιοχές του φλοιού, περιλαμβάνουν ειδικές υποδιαιρέσεις των βασικών γαγγλίων και του θαλάμου και τελικά καταλήγουν σε περιοχές του μετωπιαίου λοβού εξωτερικά του πρωτογενούς κινητικού και του προκινητικού φλοιού. Αυτοί οι μη κινητικοί βρόγχοι περιλαμβάνουν τον προμετωπιαίο, τον μεταιχμιακό και τον οφθαλμοκινητικό βρόγχο.

Ο προμετωπιαίος βρόγχος ξεκινά από το ραχιαιοπλευρικό προμετωπιαίο φλοιό και προβάλλει στην κεφαλή του κερκοφόρου πυρήνα, ο οποίος στη συνέχεια προβάλλει άμεσα ή έμμεσα στην έσω μοίρα της ωχράς σφαίρας και στη δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας. Προβολές από αυτές τις περιοχές καταλήγουν στον κοιλιακό και ραχιαίο θαλαμικό πυρήνα, ο οποίος με τη σειρά του προβάλλει πίσω στη ραχιαιοπλευρική μετωπιαία περιοχή. Ο ραχιαιοπλευρικός προμετωπιαίος βρόγχος μπορεί να ρυθμίζει την έναρξη και τον τερματισμό γνωστικών διεργασιών όπως ο προγραμματισμός, η μνήμη , η προσοχή (Purves *et al.*, 2005) και σχετίζεται με γνωστικές λειτουργίες όπως η οργάνωση συμπεριφορικών απαντήσεων και η χρήση λεκτικών δεξιοτήτων στην επίλυση προβλημάτων (Leisman *et al.*, 2014).

Ο μεταιχμιακός βρόγχος ξεκινά από τη μεταιχμιακή περιοχή του φλοιού (κογχομετωπιαίο φλοιό[3], έσω φλοιό του προσαγωγίου) προβάλλει στο κοιλιακό ραβδωτό σώμα και στη συνέχεια στην κοιλιακή ωχρά σφαίρα για να καταλήξει στον έσω ραχιαίο πυρήνα του θαλάμου και από εκεί πίσω στην μεταιχμιακή περιοχή του φλοιού (Purves *et al.*, 2005). Ο οφθαλμοκινητικός βρόγχος ξεκινά από το προμετωπιαίο φλοιό και, αφού προβάλει στον κερκοφόρο πυρήνα, στη συνέχεια στην έσω μοίρα της ωχράς σφαίρας και της δικτυωτής μοίρας της μέλαινας ουσίας φτάνει στους έσω ραχιαίους και κοιλιακούς έσω πυρήνες και επιστρέφει στον προμετωπιαίο φλοιό ρυθμίζοντας τη δραστηριότητα του πρόσθιου οφθαλμικού πεδίου. Οι βρόγχοι αυτοί παρουσιάζουν ανατομική ομοιότητα με τους κινητικούς

[3] Κογχομετωπιαίος φλοιός **(orbitofrontal cortex**) μία περιοχή του προμετωπιαίου φλοιού στους μετωπιαίους λοβούς του εγκεφάλου που εμπλέκεται στη γνωσιακή διαδικασία λήψης αποφάσεων

βρόγχους, υποδεικνύοντας ότι οι ρυθμιστικές μη κινητικές λειτουργίες των βασικών γαγγλίων μπορεί να είναι γενικά ίδιες με αυτές που τα βασικά γάγγλια επιτελούν προκειμένου να ρυθμίσουν την έναρξη της κίνησης. Για παράδειγμα, ο προμετωπιαίος βρόγχος μπορεί να ρυθμίζει την έναρξη και τον τερματισμό γνωστικών διεργασιών όπως ο προγραμματισμός, η μνήμη, η προσοχή. Κατά τον ίδιο τρόπο, ο μεταιχμιακός βρόγχος παίζει σημαντικό ρόλο στην εμπειρία και την έκφραση των συναισθημάτων ρυθμίζοντας τη συναισθηματική συμπεριφορά και κινητοποίηση.

Πράγματι, ο εκφυλισμός γνωστικών και συναισθηματικών λειτουργιών τόσο στη νόσο Huntington όσο και στη νόσο Parkinson θα μπορούσε να είναι αποτέλεσμα διαταραχής των μη κινητικών βρόγχων. Στην πραγματικότητα, μια ποικιλία άλλων διαταραχών πιστεύεται ότι οφείλεται, τουλάχιστον σε ένα μέρος, σε ζημιά που έχουν υποστεί τα μη κινητικά στοιχεία των βασικών γαγγλίων. Για παράδειγμα οι ασθενείς με σύνδρομο Tourette εκφέρονται απρεπώς συχνά με βωμολοχίες ενώ επιδίδονται σε ανεπιθύμητα φωνητικά τικ και επαναλαμβανόμενους γογγυσμούς. Αυτές οι εκδηλώσεις θα μπορούσαν να είναι αποτέλεσμα υπερβολικής δραστηριότητας των βρόγχων των βασικών γαγγλίων που ρυθμίζουν το κύκλωμα των γνωστικών δραστηριοτήτων των περιοχών του λόγου στον προμετωπιαίο φλοιό. Ένα άλλο παράδειγμα είναι η σχιζοφρένεια, την οποία κάποιοι ερευνητές έχουν συνδέσει με διαταραγμένη δραστηριότητα του μεταιχμιακού και προμετωπιαίου βρόγχου που καταλήγει σε παραισθήσεις, ψευδαισθήσεις, διαταραγμένες σκέψεις και απώλεια συναισθηματικής έκφρασης. Το γεγονός ότι τα αντιψυχωσικά φάρμακα που χορηγούνται στη σχιζοφρένεια δρουν στους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς που βρίσκονται σε υψηλή συγκέντρωση στο ραβδωτό, συνηγορεί με το επιχείρημα της συνεισφοράς των βασικών γαγγλίων στη σχιζοφρένεια. Ακόμη και άλλες ψυχιατρικές διαταραχές όπως η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, η κατάθλιψη, το χρόνιο άγχος μπορεί να σχετίζονται με δυσλειτουργίες του μεταιχμιακού βρόγχου. Δύο βιογενείς αμίνες, η σεροτονίνη και η ντοπαμίνη ρυθμίζουν τη νευρική δραστηριότητα μέσα στα κυκλώματα και είναι σημαντικές για την κατάθλιψη.

Β΄ ΜΕΡΟΣ
Τεχνικές εγκεφαλικής διέγερσης

Η αντιμετώπιση των συμπτωμάτων που συνοδεύουν τις διαταραχές των νευρικών κυκλωμάτων στα βασικά γάγγλια, επιτυγχάνεται με τη χορήγηση κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής όπως για παράδειγμα με χορήγηση μεταβολικού προδρόμου ντοπαμίνης (levodopa) στη νόσο Parkinson, αναστολέα επαναπρόσληψης σεροτονίνης (sertraline) στην κατάθλιψη και την ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, κτλ. Υπάρχουν, ωστόσο, περιπτώσεις όπου είτε δεν επιτυγχάνεται ικανοποιητική ανταπόκριση στα φάρμακα από την αρχή, είτε αυτή εξασθενεί αργότερα λόγω της ανθεκτικότητας που αναπτύσσεται.

Η αναζήτηση νέων θεραπευτικών μέσων, έχει οδηγήσει τα τελευταία χρόνια, στην ανάδειξη μη φαρμακολογικών μεθόδων που στοχεύουν στην αποκατάσταση της φυσιολογικής λειτουργίας των διαταραγμένων νευρωνικών κυκλωμάτων. Έτσι, ενώ τα φάρμακα στοχεύουν στη χημική διάσταση του εγκεφάλου, η στόχευση στην ηλεκτρική διάσταση αυτού, έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη μεθόδων εγκεφαλικής διέγερσης που χρησιμοποιούνται με αυξανόμενο ρυθμό, τόσο στην έρευνα όσο και στο κλινικό πεδίο. Η διέγερση του εγκεφάλου μπορεί να πραγματοποιείται με εναπόθεση ηλεκτροδίων εξωτερικά του κρανίου όποτε και καλούνται μη επεμβατικές μέθοδοι εγκεφαλικής διέγερσης ή με εμφύτευση συστήματος σε βαθύτερες δομές του εγκεφάλου οπότε και καλούνται επεμβατικές μέθοδοι εγκεφαλικής διέγερσης.

Μη επεμβατικές τεχνικές εγκεφαλικής διέγερσης

Οι τεχνικές αυτές βασίζονται στην εφαρμογή ασθενούς ρεύματος μεταξύ ηλεκτροδίων τοποθετημένων στο δέρμα. Το ρεύμα διαπερνά μερικώς το κρανίο και αλλάζει τη διεγερσιμότητα του υποκείμενου εγκεφαλικού ιστού. Σε αυτές ανήκουν η διακρανιακή μαγνητική διέγερση [transcranial magnetic stimulation (TMS)] και η διακρανιακή διέγερση συνεχούς ρεύματος [transcranial direct current stimulation (tDCS)] .

Η TMS χρησιμοποιείται για την μελέτη της εγκεφαλικής δραστηριότητας και τη συσχέτιση αυτής με αισθητικοκινητικές διεργασίες ενώ θεραπευτικά αποσκοπεί στην τροποποίηση της διαταραγμένης εγκεφαλικής δραστηριότητας και συμπεριφοράς και είναι ικανή να τροποποιεί πολύπλοκες γνωστικές λειτουργίες όπως η αποδοτικότητα της μνήμης.

Σύμφωνα με αυτήν, ένα ηλεκτρικό πηνίο που συγκρατείται πάνω από την περιοχή ενδιαφέροντος στο τριχωτό της κεφαλής, παράγει ταχέως μεταβαλλόμενα μαγνητικά πεδία τα οποία προκαλούν μικρά ηλεκτρικά ρεύματα στον εγκέφαλο με αποτέλεσμα την αύξηση της δραστηριότητας αδρανών νευρικών κυκλωμάτων ή τη μείωση αυτής σε υπερδραστήρια νευρικά κυκλώματα στην περιοχή στόχο του εγκεφάλου. Η

επαναλαμβανόμενη TMS (rTMS), διεγείροντας τον φλοιό με μία αλληλουχία ηλεκτρομαγνητικών παλμών, έχει χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο και την βελτίωση νευρολογικών και νευροψυχιατρικών διαταραχών (Castrillon *et al.*, 2020). Μεταξύ αυτών, η κατάθλιψη και η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή σε περιπτώσεις ανθεκτικές στην φαρμακευτική αγωγή, συνιστούν ενδείξεις για τις οποίες η TMS έχει λάβει έγκριση από τον Οργανισμό Τροφίμων & Φαρμάκων [Food & Drug Administration (FDA)]. Στο μεταξύ, σε στάδιο ανάπτυξης βρίσκεται η εφαρμογή μη επεμβατικών τεχνικών εγκεφαλικής διέγερσης για άλλες διαταραχές όπως οι εμβοές, ο χρόνιος πόνος, η ημικρανία, η άνοια, η νόσος του Parkinson και η δυστονία καθώς απαιτείται ακόμη βελτιστοποίηση των παραμέτρων, όπως είναι η εγκεφαλική περιοχή που θα στοχεύσει η τεχνική, τα πρωτόκολλα διέγερσης και τα υποψήφια για θεραπεία συμπτώματα (Obeso *et al.*, 2016). Το 2014 μία ομάδα Ευρωπαίων ειδικών, με βάση τα συμπεράσματα των διαθέσιμων δημοσιεύσεων, κλήθηκαν να καταρτίσουν κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπευτική χρήση της rTMS στο χρόνιο πόνο, σε κινητικές διαταραχές, στα εγκεφαλικά, στην πολλαπλή σκλήρυνση, στην επιληψία, σε διαταραχές συνείδησης, στις εμβοές, στην κατάθλιψη, στις αγχώδεις διαταραχές, στην ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, στη σχιζοφρένεια και στον εθισμό. Παρά τις αναπόφευκτες ανομοιογένειες, υπήρξε ένας ικανοποιητικός όγκος αποδείξεων για να γίνει αποδεκτή η απόλυτη αναλγητική αποτελεσματικότητα της υψηλής συχνότητας rTMS του πρωτογενούς κινητικού φλοιού ενάντια στον πόνο και η απόλυτη αντικαταθλιπτική αποτελεσματικότητα της υψηλής συχνότητας rTMS του αριστερού έξω ραχιαίου προμετωπιαίου φλοιού. Η χαμηλής συχνότητας rTMS του δεξιού έξω ραχιαίου προμετωπιαίου φλοιού αναδείχθηκε πιθανά αποτελεσματική για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης, όπως και η υψηλής συχνότητας rTMS του αριστερού έξω ραχιαίου προμετωπιαίου φλοιού για τα αρνητικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας και η χαμηλής συχνότητας rTMS στο μη πληγέν ημισφαίριο για την αντιμετώπιση του χρόνιου κινητικού εγκεφαλικού. Εν δυνάμει αποτελεσματικά θα μπορούσε να δράσει η rTMS σε έναν αριθμό ενδείξεων, όπως στις εμβοές και στις ακουστικές ψευδαισθήσεις όταν η χαμηλής συχνότητας rTMS στοχεύσει τον αριστερό κροταφοβρεγματικό φλοιό (Lefaucheur *et al.*, 2020). Παρά την αδιαμφισβήτητη επίδραση, η επαναληψιμότητα των αποτελεσμάτων της rTMS ποικίλλει σημαντικά μεταξύ διαφορετικών ατόμων και μεταξύ διαφόρων μελετών. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε ετερογενή φυσιολογικά αποτελέσματα της διέγερσης και στην ποικιλία των διαθέσιμων πρωτοκόλλων (Castrillon *et al.*, 2020).

Κάποιες από τις σχετικές με την rTMS μελέτες, επικεντρώνονται στην ενισχυτική επίδραση αυτής σε μη διαταραγμένες γνωστικές λειτουργίες υγιών ατόμων με απώτερο σκοπό τη βελτίωσή τους (Bagherzadeh *et al.*, 2016; Brunoni & Vanderhasselt, 2014; Hwang *et al.*, 2010). Ως ενίσχυση των γνωστικών ικανοτήτων μπορεί να οριστεί οποιαδήποτε υποστήριξη των κεντρικών συστημάτων επεξεργασίας πληροφοριών στον εγκέφαλο, συμπεριλαμβανομένων των μηχανισμών που υποκινούν την αντίληψη, την προσοχή, τη σύλληψη ιδεών, την

μνήμη, τη λογική και την κινητική απόδοση (Sandburg and Bostrom 2009). Ανάμεσα στις περιοχές στόχους της rTMS ανήκει ο έξω ραχιαίος προμετωπιαίος φλοιός ο οποίος εμπλέκεται σε μεγάλο βαθμό στις γνωστικές λειτουργίες, ειδικότερα τις δεξιότητες επεξεργασίας όπως η μνήμη εργασίας, ο έλεγχος της προσήλωσης και η επεξεργασία των βιωματικών πληροφοριών. Οι περισσότερες μελέτες έχουν συμπεράνει ότι διεγείροντας τον αριστερό έξω ραχιαίο προμετωπιαίο φλοιό μέσω της rTMS , οι γνωστικές λειτουργίες ενισχύονται αποτελεσματικά (Kim *et al.*, 2019).

Σε αντίθεση με την TMS, η οποία απαιτεί μια πιο πολύπλοκη συσκευή, η εφαρμογή της tDCS είναι σχετικά εύκολη. Συνίσταται στην δημιουργία χαμηλής έντασης ηλεκτρικού πεδίου (1–2 mA) μεταξύ δυο ηλεκτροδίων διαμέσου του εγκεφάλου. Το ρεύμα εισέρχεται από την άνοδο διασχίζει τον ιστό και εξέρχεται από την κάθοδο. Η βασική της επίδραση είναι να τροποποιεί τη διεγερσιμότητα του φλοιού ανάλογα με την πολικότητα του εφαρμοζόμενου ρεύματος (Merzagora *et al.*, 2010). Η ανοδική διέγερση αυξάνει τη διεγερσιμότητα του φλοιού, ενώ η καθοδική διέγερση την μειώνει. Τα ηλεκτρόδια μπορούν να τοποθετηθούν οπουδήποτε στο κρανίο όπου συγκρατούνται με ελαστική ταινία (Sauvaget *et al.*, 2015). Η tDCS μπορεί να εφαρμοστεί με απλές συσκευές που ήδη χρησιμοποιούνται στον πόνο και στην αισθητική. Αυτές οι συσκευές διανέμουν συνεχές ρεύμα στις αρθρώσεις ή / και στο δέρμα, είναι προσιτές και μπορούν να χρησιμοποιηθούν από μη εκπαιδευμένα άτομα συμπεριλαμβανομένων των ασθενών (Brunoni *et al.*, 2012).

Η tDCS βρίσκει εφαρμογές στο κλινικό και ερευνητικό πεδίο της μελέτης των γνωστικών ικανοτήτων (Coffman *et al.*, 2012). Υπόσχεται καλά αποτελέσματα για τη θεραπεία της κατάθλιψης (Rigonatti *et al.*, 2008), την αποκατάσταση εγκεφαλικών (Webster *et al.*, 2006), ενώ σε μεγάλο αριθμό πρόσφατων ερευνών σε υγιή άτομα, έχει καταγραφεί ενίσχυση των γνωστικών ικανοτήτων όπως η μνήμη εργασίας (Fregni *et al.*, 2005), η προσοχή (Reteig *et al.*, 2017), η απόκτηση κινητικών δεξιοτήτων (Reis *et al.*, 2009).

Η σπουδαιότητα, η περιπλοκότητα και η ανεξερεύνητη, σε μεγάλο μέρος της, λειτουργία του εγκεφάλου, προσδίδουν αυξημένη βαρύτητα στον κίνδυνο των μη επιθυμητών παρενεργειών που πηγάζουν από τις αυξανόμενες δυνατότητες των μη επεμβατικών μεθόδων διέγερσης στο πεδίο ενίσχυσης των γνωστικών ικανοτήτων (Greely *et al.*, 2008). Έτσι αναδεικνύεται η ανάγκη προσεκτικής και συνετής χρήση τους, πράγμα που δεν είναι απόλυτα εφικτό, γιατί παράλληλα και καθώς η γνώση για τη λειτουργία των δικτύων του φλοιού συσσωρεύεται συνεχώς, νέοι ορίζοντες ανοίγουν στην πορεία της τεχνητής ενίσχυσης των γνωστικών ικανοτήτων η οποία έχει ήδη χαραχτεί με τη χρήση φαρμακευτικών ουσιών που δρουν στον εγκέφαλο. Οι γιατροί, στα πλαίσια της θεραπείας διαταραγμένων γνωστικών ικανοτήτων, συνταγογραφούν φάρμακα για τη βελτίωση της μνήμης, της συγκέντρωσης, του σχεδιασμού, την μείωση της παρορμητικής συμπεριφοράς και των ριψοκίνδυνων αποφάσεων, στοχεύοντας στη βελτίωση της ποιότητας ζωής ασθενών με νευροψυχιατρικές διαταραχές και τραυματισμούς του εγκεφάλου. Λόγω της

επίδρασής τους στο σύστημα των κατεχολαμινών, αυτά τα φάρμακα αυξάνουν τις εκτελεστικές λειτουργίες στους ασθενείς και στους περισσότερους υγιείς ανθρώπους βελτιώνοντας τις ικανότητες τους να εστιάζουν την προσοχή τους, να χειρίζονται την πληροφορία κατά την εργασία τους, να ανταποκρίνονται με ευελιξία στις ανακύπτουσες προκλήσεις. Ουσίες όπως η μεθυλφαινιδάτη και η μοδαφινίλη χρησιμοποιούνται από μαθητές για να επιτύχουν καλύτερους βαθμούς ή για να αυξήσουν την ικανότητά τους για μάθηση, από τους στρατιώτες που πρέπει να μένουν ξύπνιοι για μεγάλες αποστολές, από εργαζόμενους που πρέπει να ανταπεξέλθουν σε ακανόνιστα και εξαντλητικά ωράρια, από ηλικιωμένα άτομα για να επιβραδύνουν τη γνωστική τους κατάπτωση ακόμα και από ακαδημαϊκούς για να διατηρήσουν τις επιδόσεις τους (Husain & Mehta, 2011). Η συνταγογράφηση ενισχυτικών φαρμάκων επεκτείνεται και σε μη παθολογικές καταστάσεις ενώ η χρήση μη συνταγογραφούμενων φαρμάκων χωρίς ένδειξη καθίσταται συνήθης πρακτική με διογκούμενες διαστάσεις. Η επιδίωξη όμως της εγκεφαλικής βελτίωσης δεν περιορίζεται μόνο στα φάρμακα (νόμιμα και μη) εμπλουτίζεται επίσης με συμπληρώματα διατροφής , φαγητά και ροφήματα.

Ένας αριθμός εταιρειών, θέλοντας να κεφαλαιοποιήσει την αυξανόμενη τάση για βελτίωση νοητικών ικανοτήτων, προωθεί στην αγορά λογισμικά παιχνιδιών που στοχεύουν στην εγκεφαλική εξάσκηση. Άλλες πάλι εταιρείες αναπτύσσουν απλές εκδοχές επιστημονικών εργαλείων, όπως συσκευές εγκεφαλογραφήματος ή διακρανιακής διέγερσης συνεχούς ρεύματος (tDCS) τις οποίες προωθούν απευθείας στους καταναλωτές. Η ανάδειξη της σημαντικότητας της εκγύμνασης του εγκεφάλου, η αυξανόμενη διαθεσιμότητα ενισχυτικών φαρμάκων και συμπληρωμάτων καθώς και η εμπορευματοποίηση εργαλείων των νευροεπιστημών, οδήγησαν στην κατ' οίκον από τους ίδιους τους καταναλωτές εφαρμογή της εγκεφαλικής διέγερσης με απώτερο σκοπό την αυτοβελτίωση, είτε αυτή εκλαμβάνεται ως θεραπεία της κατάθλιψης είτε ως ενίσχυση της μνήμης τους (Wexler, 2017). Δημιουργείται με αυτόν τον τρόπο μία ομάδα ατόμων που επιδιώκουν την αυτοβελτίωσή τους διεγείροντας τα ίδια τον εγκέφαλό τους στηριζόμενα σε γνώσεις που αντλούν από το διαδίκτυο μέσω φόρουμ και μπλογκ αλλά και από επιστημονικές δημοσιεύσεις σε κάποιες περιπτώσεις (Wexler, 2016). Εκτός από την ιδιαίτερη προσοχή και επαγρύπνηση για την ασφαλή πρωτίστως χρήση τόσο των ενισχυτικών φαρμάκων όσο και των μη επεμβατικών μεθόδων διέγερσης για την προαγωγή των γνωστικών ικανοτήτων σε υγιή άτομα, προβληματισμός δημιουργείται γύρω από τον κίνδυνο που ελλοχεύει από τέτοιες πρακτικές για τα ιδιαίτερα ψυχικά και νοητικά γνωρίσματα του κάθε ατόμου. Έννοιες όπως η αυθεντικότητα και η αυτονομία διακυβεύονται ενώ ταυτόχρονα δημιουργούν πρόσφορο έδαφος για ανισότητες και εξαναγκασμό της κοινωνίας σε έναν ατέρμονο ανταγωνισμό, γι' αυτό και απαιτούν προσεχτική ηθική θεώρηση.

Η παρέμβαση στη χημεία του εγκεφάλου, όταν απευθύνεται σε ασθενείς που υποφέρουν (Schleim & Quednow, 2018) ή σε άτομα με ελλειμματικές γνωστικές

ικανότητες και χαμηλές επιδόσεις (Medaglia *et al.*, 2019) μπορεί να δικαιολογηθεί και να αντέξει την ηθική κριτική. Όταν αφορά όμως στην εφαρμογή αυτής σε υγιή υποκείμενα, συναντά προσκόμματα τα οποία μπορεί να είναι προσπελάσιμα ή ανυπέρβλητα ανάλογα με τη φιλοσοφική θεώρηση του καθενός σχετικά με την ανθρώπινη ύπαρξη και την αντίληψή του για τη φυσικότητα αυτής, τις παραδόσεις του και τις θρησκευτικές του πεποιθήσεις. Η ενίσχυση των γνωστικών ικανοτήτων πέρα από το φυσιολογικό, σκοντάφτει στον ηθικό φραγμό εκείνων που τις αντιλαμβάνονται ως θεμελιώδεις ιδιότητες υψίστης σημασίας για τον προσδιορισμό του ανθρώπινου είδους, ενδεδυμένες με μια αυταξία της οποίας η παραβίαση είναι δύσκολο να χωνευτεί (Dresler *et al.*, 2019). Αναγνωρίζεται σε αυτήν μια απειλή για την μοναδικότητα και αυθεντικότητα του καθενός που είναι δυνατό να οδηγήσει στην αυτοαποξένωση, στη σύγχυση και στην απώλεια της προσωπικής του ταυτότητας όπως αυτή διαμορφώνεται από τις αναμνήσεις του, τις εμπειρίες του, τις επιτυχίες και αποτυχίες του, τη δυναμική και τα όριά του (The President's Council on Bioethics 2003, 2003).

Στην κοινή γνώμη το μέγεθος, ο τρόπος και ο στόχος της παρέμβασης στον ανθρώπινο νου καθορίζει σε μεγάλο βαθμό τη στάση απέναντι στην ενίσχυση των γνωστικών ικανοτήτων. Έτσι τα ένστικτα που αγγίζει, και ο τρόπος που αξιολογείται η ενίσχυση, διαφέρουν ανάλογα με το αν αυτή βασίζεται σε μια γρήγορη και ανώδυνη διαδικασία όπως τα «έξυπνα» χάπια ή η εγκεφαλική διέγερση ή αν επιδιώκεται με εντατική νοητική ή φυσική κοπιώδη εξάσκηση (Dresler *et al.*, 2019), ανάλογα με το αν στοχεύουν σε λιγότερο καθοριστικά για την προσωπική ταυτότητα χαρακτηριστικά π.χ. βελτίωση συγκέντρωσης, ή εισβάλλουν στον πυρήνα αυτής, π.χ. προαγωγή της κοινωνικότητας (Riis *et al.*, 2008). Η αποδοχή των πρακτικών ενίσχυσης από την κοινωνία περιπλέκεται ακόμη περισσότερο εάν στο φόβο της αλλοτρίωσης των προσωπικών χαρακτηριστικών προστεθεί η ανησυχία για την εμφάνισης μιας εξαναγκαστικής χρήσης των τεχνολογιών αυτών επιβεβλημένη από τον αθέμιτο ανταγωνισμό καθώς και οι ανισότητες που θα επιφέρει (Darby, 2010).

Στον αντίποδα υπάρχουν κι εκείνοι που θεωρούν πως η γνώση που έχουν συσσωρεύσει οι επιστήμονες είναι ικανή να εξασφαλίσει την ασφαλή εφαρμογή των μεθόδων νοητικής ενίσχυσης, αρκεί αυτές να βρίσκονται υπό συνεχή έλεγχο και εποπτεία από την ιατρική κοινότητα και να συνιστούν προϊόν ελεύθερης και αυτόνομης επιλογής του υποκειμένου (Darby, 2010). Για κάποιους από τους υποστηρικτές της ενίσχυσης των γνωστικών ικανοτήτων αυτή γίνεται αντιληπτή ως μια προέκταση της ικανότητας του ανθρώπινου είδους να προσαρμόζεται στο περιβάλλον του (Bostrom & Sandberg, 2009) ή ακόμη και ως μια ευκαιρία για δημιουργία μια αυθεντικής ατομικότητας (Darby, 2010).

Επεμβατικές τεχνικές εγκεφαλικής διέγερσης

Η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση (Deep Brain Stimulation, DBS)

Η τεχνική

Η DBS είναι η εφαρμογή υψηλής συχνότητας ηλεκτρικής διέγερσης σε συγκεκριμένο στόχο των βαθύτερων υποφλοιικών περιοχών, η οποία επιφέρει τροποποίηση της νευρικής λειτουργίας και αποσκοπεί στη θεραπεία νευρολογικών και ψυχιατρικών παθήσεων (Pycroft *et al.*, 2018). Συνιστά εξέλιξη των πρώιμων χειρουργικών τεχνικών εκτομής όπως η θαλαμοτομή και η ωχροτομή που ήταν μεταξύ των πρώτων θεραπευτικών προσεγγίσεων της νόσου Parkinson τη δεκαετία του 1950. Από τη δεκαετία του 1960 άρχισε να εφαρμόζεται η στερεοτακτική χειρουργική για την αντιμετώπιση κινητικών διαταραχών, κυρίως για τη νόσο Parkinson και λιγότερο για νευροψυχιατρικές διαταραχές. Η χρήση της στερεοτακτικής συσκευής και η συνδυαστική εφαρμογή της ηλεκτρική διέγερσης οδηγούσαν τους χειρουργούς στην ταυτοποίηση της υπεύθυνης για τη διαταραχή περιοχής προκειμένου να προχωρήσουν στη συνέχεια στην προσεκτική καταστροφή της. Την εποχή εκείνη ουσιαστικά επικρατούσε ένας διάχυτος πειραματισμός που συνοδευόταν από τη διαρκή συσσώρευση γνώσεων και δεδομένων σχετικά με τη λειτουργία του εγκεφάλου. Στα μέσα της δεκαετίας του ‘70, η ανακάλυψη φαρμάκου για τη θεραπεία της νόσου Parkinson, αλλά και το αρνητικό κοινωνικοπολιτικό κλίμα γύρω από τις επεμβατικές παρεμβάσεις στον εγκέφαλο, οδήγησαν στην εγκατάλειψη της στερεοτακτικής χειρουργικής. Ωστόσο, η γνώση, η εμπειρία και ο εξοπλισμός παρέμειναν στα λιγοστά ακαδημαϊκά κέντρα των ΗΠΑ και της Ευρώπης όπου κατέφευγαν ασθενείς που δεν ανταποκρίνονταν στη θεραπευτική αγωγή. Ο συνδυασμός των παραπάνω με την ταυτόχρονη τεχνολογική πρόοδο του καρδιακού βηματοδότη, οδήγησαν στην ανάπτυξη του πρώτου νευροδιεγέρτη και στην γένεση της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης. Η πρώτη εφαρμογή της πραγματοποιήθηκε το 1987 σε ένα από τα εναπομείναντα εξειδικευμένα κέντρα της προηγούμενης δεκαετίας, το πανεπιστημιακό νοσοκομείο της Grenoble στη Γαλλία, από μία ομάδα θεραπείας ασθενών με ιδιοπαθή τρόμο και νόσο Parkinson (Gardner, 2013).

Ένα σύγχρονο σύστημα DBS αποτελείται από τρία στοιχεία: τον οδηγό (lead), την προέκταση (extension) και την εμφυτεύσιμη γεννήτρια παλμών [implantable pulse generator (IPG)]. Ο οδηγός (ηλεκτρόδιο) είναι ένα λεπτό μονωμένο καλώδιο που εισάγεται διαμέσου ενός μικρού ανοίγματος στο κρανίο και εμφυτεύεται στον εγκέφαλο. Η άκρη του ηλεκτροδίου τοποθετείται μέσα στη συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου. Η προέκταση είναι ένα μονωμένο καλώδιο το οποίο περνιέται κάτω από το δέρμα της κεφαλής, του αυχένα και του ώμου συνδέοντας τον οδηγό με την γεννήτρια παλμών. Η γεννήτρια παλμών αποτελεί το τρίτο στοιχείο της συσκευής,

μοιάζει με καρδιακό βηματοδότη, έχει περίπου το μέγεθος ενός χρονομέτρου, λειτουργεί με μπαταρία και συνήθως εμφυτεύεται υποδερμικά κοντά στην σπονδυλική στήλη. Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να εμφυτεύεται στο στήθος (πιο κάτω από την κλείδα) ή πάνω από την κοιλιά (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 2020). Η γεννήτρια αποτελεί μια θήκη από τιτάνιο με μια προεξοχή βιοσυμβατού πολυμερούς όπου προστίθενται τα ηλεκτρόδια. Το μεγαλύτερο στοιχείο στη θήκη είναι η μπαταρία, η φόρτιση της οποίας ελέγχεται από ηλεκτρονικό σύστημα που διανέμει ρεύμα στα ηλεκτρόδια με συγκεκριμένη συχνότητα, εύρος παλμών και τάση ή ένταση. Η μπαταρία ανάλογα με το μοντέλο μπορεί να έχει διάρκεια ζωής αρκετών ετών ή να είναι διαδερμικά επαναφορτιζόμενη, όπως εφαρμόζεται ευρέως τα τελευταία χρόνια (Εικ. 7). Η διάρκεια ζωής της μπαταρίας εξαρτάται από τις παραμέτρους διέγερσης και άρα από την ένδειξη. Η διέγερση π.χ. για τη νόσο Parkinson απαιτεί λιγότερη φόρτιση απ' ό,τι η διέγερση για τη δυστονία έχοντας ως αποτέλεσμα οι ασθενείς με δυστονία να χρειάζονται πιο συχνή φόρτιση της μπαταρίας ή/και αντικατάσταση αυτής.

Εικόνα 7. Διαγραμματική απεικόνιση μιας τυπικής διάταξης του συστήματος DBS (By Shamir R, Noecker A and McIntyre C - Shamir R, Noecker A and McIntyre C (2014) Deep Brain Stimulation. Front Young Minds. 2:12. doi: 10.3389/frym.2014.00012 http://kids.frontiersin.org/article/10.3389/frym.2014.00012, CC BY 3.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=44938894)

Πριν από τη διαδικασία της DBS, σχεδιάζεται η διαδρομή που θα ακολουθήσει ο οδηγός μέχρι τον ακριβή στόχο του εγκεφάλου. Αυτό επιτυγχάνεται με τη

συνδυασμένη χρήση στερεοτακτικής συσκευής, που προσδιορίζει τον εγκέφαλο σαν ένα σύστημα τριών διαστάσεων και απεικονιστικών μεθόδων όπως τον μαγνητικό συντονισμό και την αξονική τομογραφία. Η συγχώνευση των παραγόμενων εικόνων στον υπολογιστή παρέχει ακριβή εντοπισμό του στόχου και εξασφαλίζει ότι η άκρη του οδηγού θα φτάσει σε αυτόν. Σε ένα δεύτερο χειρουργείο που ακολουθεί μερικές ημέρες αργότερα πραγματοποιείται η σύνδεση με την προέκταση και τη γεννήτρια. Εφόσον το σύστημα εμφυτευτεί, ηλεκτρικοί παλμοί αποστέλλονται από τη γεννήτρια προς τα επάνω κατά μήκος της προέκτασης και του οδηγού και καταλήγουν στον εγκέφαλο. Σε κάθε ασθενή ειδικά, προγραμματίζονται από τον νευροχειρουργό παράμετροι όπως συχνότητα , εύρος παλμών και τάση, ώστε να επιτυγχάνεται η μέγιστη αποτελεσματικότητα ενώ παρέχεται η δυνατότητα στους ίδιους τους ασθενείς να ανοίγουν ή να κλείνουν τη διέγερση ή να μεταβάλλουν τις παραμέτρους με τη βοήθεια ενός τηλεχειριστηρίου. Ανάλογα με τη διαταραχή, ποικίλλει και ο στόχος της διέγερσης, με τους πιο κοινούς να είναι ο υποθαλαμικός πυρήνας [subthalamic nucleus (STN)] και η εσωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας [globus pallidus pars interna (GPi)]. Ωστόσο και άλλες περιοχές του εγκεφάλου μπορούν να αποτελέσουν στόχο διέγερσης ενώ η αναζήτηση αυτών συνιστά αντικείμενο διαρκούς έρευνας.

Εκτός από την αποτελεσματική εφαρμογή της DBS στο κλινικό πεδίο, πολύτιμη αναδεικνύεται και η χρήση της ως ερευνητικό εργαλείο καθώς οδήγησε σε καλύτερη κατανόηση των κυκλωμάτων των βασικών γαγγλίων αλλά και άλλων νευρωνικών δικτύων**.** Όμως παρά την εντατική βασική έρευνα και τις ανθρώπινες μελέτες, ο ακριβής μηχανισμός της DBS δεν είναι πλήρως κατανοητός.

Μηχανισμός δράσης

Στο πιο βασικό της επίπεδο, η DBS είναι η εφαρμογή ηλεκτρικών πεδίων προκειμένου να διεγερθούν νευρωνικά στοιχεία, ιδιαίτερα νευράξονες, γύρω από τα ηλεκτρόδια οδηγώντας στο άνοιγμα και το κλείσιμο των τασεοευαίσθητων διαύλων νατρίου, δίνοντας γένεση σε δυναμικά ενεργείας και ελέγχοντας την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών. Μία υπόθεση που κυριαρχεί είναι ότι η ηλεκτρική διέγερση τροποποιεί διαταραγμένα κυκλώματα προς μια πιο φυσιολογική κατάσταση προκαλώντας διέγερση και/ή αναστολή των σωμάτων των νευρώνων που βρίσκονται κοντά στο ηλεκτρόδιο και των αξόνων που διέρχονται σε κοντινές αποστάσεις (Pycroft *et al.*, 2018). Ωστόσο, δεν είναι σαφές αν αυτό είναι εξολοκλήρου ένας ανασταλτικός ή διεγερτικός μηχανισμός ή αν τα γεγονότα είναι κυρίως τοπικά ή εξαπλώνονται μεταξύ δικτύων. Έχουν προταθεί τέσσερις κύριες θεωρίες για τον μηχανισμό δράσης της DBS: 1) απευθείας αναστολή της νευρωνικής δραστηριότητας, 2) απευθείας διέγερση της νευρωνικής δραστηριότητας, 3) διακοπή της πληροφορίας, 4) φιλτράρισμα συνάψεων.

1) Η υπόθεση της αναστολής προτείνει ότι η DBS οδηγεί στην αναστολή της νευρωνικής δραστηριότητας και αυτό συνάγεται από την παρακολούθηση

διαδικασιών δημιουργίας βλάβης όπως θαλαμοτομές, ωχροτομές, προσαγωγιοτομές, που οδήγησαν στα ίδια οφέλη για τις κινητικές και νευροψυχιατρικές διαταραχές. Επειδή τα παραγόμενα από την DBS αποτελέσματα προσομοιάζουν με αυτά που προκαλούνται από μία βλάβη/αλλοίωση (lesion) στην ίδια περιοχή, έχει προταθεί ότι η συνολική επίδραση της DBS είναι να εμποδίζει την νευρωνική δραστηριότητα στην περιοχή που διεγείρεται (Dostrovsky & Lozano, 2002). Αρχικά θεωρήθηκε ότι η DBS εμποδίζει τοπικά νευρωνικά στοιχεία. Στην πραγματικότητα, η πιο κοινή επίδραση της DBS στον υποθαλαμικό πυρήνα ή στην έσω μοίρα της ωχράς σφαίρας είναι η μείωση στον ρυθμό πυροδότησης των γειτονικών κυττάρων. Η DBS μειώνει τη μη φυσιολογική αύξηση των πυροδοτήσεων στον υποθαλαμικό πυρήνα και την έσω μοίρα της ωχράς σφαίρας βελτιώνοντας τα κινητικά συμπτώματα της νόσου Parkinson (Dostrovsky & Lozano, 2002).

Η ανασταλτική επίδραση της DBS θα μπορούσε να αποδοθεί: α) σε μπλοκάρισμα της εκπόλωσης. Πρόκειται για ένα σταθερό μπλοκάρισμα στις κορυφές των εκπολώσεων που σιγάει τα κύτταρα στόχους (Benazzouz & Hallett, 2000), μία κατάσταση κατά την οποία τα κύτταρα υφίστανται εκπόλωση με μία σχεδόν ολοκληρωτική κατάργηση των αυθόρμητων δυναμικών ενεργείας. β) Στην απενεργοποίηση ρευμάτων επαγώμενων μέσω τασεοελεγχόμενων διαύλων, έπειτα από τροποποίηση της ιοντικής ισορροπίας, λόγω αναδιανομής των φορτισμένων σωματιδίων που προκύπτει από την ηλεκτρική διέγερση (Beurrier *et al.*, 2001). γ) Στην ενεργοποίηση ανασταλτικών GABAεργικών προσαγωγών νευρώνων (Chiken & Nambu, 2013).

2) Ο προτεινόμενος μηχανισμός διέγερσης υποστηρίζει πως η DBS επιδρά διεγείροντας μονοπάτια ινών (προσαγωγές και απαγωγές προβολές από τις περιοχές στόχους όπως και διερχόμενες ίνες). Οι ίνες που τροποποιούνται από την υψηλή διέγερση μπορεί να φτάνουν, να αποχωρούν ή να διέρχονται από τη ζώνη στόχο. Οι νευροδιαβιβαστές που απελευθερώνονται μπορούν να ασκούν τις επιδράσεις τους από απόσταση. Για παράδειγμα, με επικράτηση των γλουταμινεργικών κυττάρων, η DBS στον υποθαλαμικό πυρήνα αυξάνει τις πυροδοτήσεις κυττάρων σε δομές που νευρώνονται από τον πυρήνα (Hashimoto *et al.*, 2003). Ωστόσο λόγω της περίπλοκης αλληλεπίδρασης των τροποποιημένων προσαγωγών και απαγωγών προβολών, το καθαρό αποτέλεσμα της DBS δεν μπορεί να είναι πάντα προβλέψιμο. Για παράδειγμα, η DBS στον υποθαλαμικό πυρήνα έχει δειχθεί ότι μειώνει αισθητά την πυροδότηση στην μέλαινα ουσία όταν εφαρμόζεται σε χαμηλές συχνότητες ενώ την αυξάνει όταν εφαρμόζεται σε υψηλότερη ένταση. Η μείωση στην πυροδότηση των κυττάρων της μέλαινας ουσίας πιθανότατα προκύπτει από την ενεργοποίηση της GABAεργικής μετάδοσης στην δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας. Η αυξημένη δραστηριότητα προκύπτει από την ενεργοποίηση των γλουταμινεργικών προβολών μεταξύ υποθαλάμου – μέλαινας ουσίας (Maurice *et al.*, 2003).

Κατά τη διάρκεια της διέγερσης η δραστηριότητα στο κυτταρικό σώμα μπορεί να αποκοπεί από τη δραστηριότητα του άξονα. Και ένας νευρώνας μπορεί ταυτόχρονα

να εκδηλώνει καταστολή της ενδογενούς δραστηριότητας στο σώμα και διέγερση στον άξονα. Είναι γνωστό πως η διεγερσιμότητα των αξόνων είναι πολύ μεγαλύτερη από αυτή των κυτταρικών σωμάτων και ότι οι εμμύελοι μεγάλοι άξονες είναι πολύ πιο διεγέρσιμοι από εκείνους που δεν καλύπτονται από μυελίνη (Dostrovsky & Lozano, 2002). Έτσι οι σωματικές καταγραφές είναι δυνατό να παράγουν μια διαφορετική εικόνα νευρωνικής δραστηριότητας από τις αντίστοιχες αξονικές (McIntyre *et al.*, 2004a; McIntyre *et al.*, 2004b). Έχει προταθεί ότι η υποκατώφλια DBS καταστέλλει τις ενδογενείς πυροδοτήσεις στα κυτταρικά σώματα ενώ η υπερκατώφλια DBS επάγει κορυφές με συχνότητα διέγερσης στους άξονες χωρίς αντίστοιχες στα κυτταρικά σώματα (McIntyre et al. 2004a, 2004b). Επομένως, ενώ η διέγερση αποτυγχάνει να ενεργοποιήσει τα κυτταρικά σώματα λόγω της ισχυρής αναστολής από το GABA μπορεί εντούτοις να διεγείρει τους απαγωγούς άξονες και να παράγει κορυφές στον πυρήνα στόχο και στη συχνότητα διέγερσης.

3) Η θεωρία της διακοπής της πληροφορίας προτείνει πως η ηλεκτρική διέγερση αποσυνδέει τα σήματα εισόδου – εξόδου καταλήγοντας στη διακοπή της ροής μη φυσιολογικών πληροφοριών διαμέσου του οργάνου στόχου. Αυτή η θεωρία ενισχύεται από το γεγονός ότι η DBS μπορεί να οδηγήσει σε αναστολή των φλοιικών αποκρίσεων και των αυθόρμητων εκφορτίσεων (Chiken & Nambu, 2016). Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, η DBS ενεργοποιεί τις τελικές απολήξεις του άξονα στο διεγερμένο στόχο επάγοντας εκτεταμένη απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών όπως GABA και γλουταμικού και το τελικό αποτέλεσμα εξαρτάται από τη σύνθεση ανασταλτικών και διεγερτικών αξονικών απολήξεων στην περιοχή διέγερσης. Η DBS στην έσω μοίρα της ωχράς σφαίρας αναστέλλει εντελώς τόσο τις επαγόμενες από το φλοιό αποκρίσεις όσο και τις αυθόρμητες εκφορτίσεις λόγω ισχυρής GABAεργικής αναστολής πράγμα που σημαίνει ότι μπλοκάρει τη ροή των πληροφοριών διαμέσου της ωχράς σφαίρας και καταλήγει στη διακοπή της ροής της μη φυσιολογικής πληροφορίας διαμέσου του βρόγχου φλοιός – βασικά γάγγλια στις παθολογικές καταστάσεις.

4) Η θεωρία φιλτραρίσματος των συνάψεων διατυπώνει την αρχή ότι οι συνάψεις καθίστανται φίλτρα χαμηλής διέλευσης για τα χαμηλής συχνότητας σήματα. Στηρίζεται στην ιδέα ότι η πρόσκαιρη καταστολή μπορεί επιλεκτικά να περιορίσει τη συναπτική μεταφορά κυμάτων χαμηλής συχνότητας κατά τη διάρκεια περιόδων προσυναπτικής κορύφωσης. Έτσι εφαρμόζοντας διέγερση ~100 Hz σε ένα μονοπάτι που σχετίζεται με την μετάδοση χαμηλής συχνότητας παθολογικών κυμάτων (σχετίζονται με τα συμπτώματα της νόσου Parkinson) είναι δυνατή η επιλεκτική συναπτική καταστολή περιεχομένου χαμηλής συχνότητας (McIntyre & Anderson, 2016).

Η επικρατούσα θεωρία σχετικά με την νευροχημική τροποποίηση που επάγει η DBS είναι ότι μία διέγερση ~100 Hz επιφέρει αλλαγή της διαμεμβρανικής τάσης, τέτοιας που να μπορεί να ανοίξει τα τασεοευαίσθητα κανάλια νατρίου στον άξονα. Η καθοδική φάση του διεγερτικού παλμού προκαλεί μία εκπόλωση της μεμβράνης

στους κόμβους του Ranvier (κενά στο έλυτρο μυελίνης που εμφανίζονται σε ισομήκη διαστήματα) πλησιέστερα στο ηλεκτρόδιο επαφής. Το μέγεθος της εκπόλωσης εξαρτάται από το σχήμα της διαδρομής του άξονα και της εγγύτητας του στο ηλεκτρόδιο επαφής. Καθώς η ένταση του ρεύματος μειώνεται με την απόσταση από το ηλεκτρόδιο, ο τύπος των νευρικών στοιχείων που διεγείρονται θα διαφέρει ανάλογα με την απόσταση από το ηλεκτρόδιο (Dostrovsky & Lozano, 2002). Αν το μέγεθος της διέγερσης είναι αρκετό να παράγει μία εκπόλωση που αγγίζει το κατώφλι ενεργοποίησης για αυτόν τον άξονα (πλησιάζει ένα επίπεδο που είναι τουλάχιστον διπλάσιο του μέσου όρου της συχνότητας εκφόρτισης των νευρώνων που διεγείρονται), ένα δυναμικό ενεργείας θα γεννηθεί και θα διαδοθεί και προς τις δύο κατευθύνσεις (αντίδρομα και ορθόδρομα). Μόλις τα δυναμικά ενεργείας παραχθούν, τυπικά, διαδίδονται προς τις αξονικές απολήξεις και επάγουν την απελευθέρωση του νευροδιαβιβαστή (McIntyre & Anderson, 2016), οδηγώντας τελικά στην ανάληψη του ελέγχου της συναπτικής επικοινωνίας των νευρώνων από τα επαγόμενα δυναμικά ενεργείας. Αυτοί οι απευθείας διεγέρσιμοι νευρώνες έχουν παγιδευτεί από τη διέγερση και έχουν χάσει την ικανότητα να μεταφέρουν πληροφορίες σχετικές με το κύκλωμα με το οποίο συνδέονται. Αυτό συμβαίνει γιατί τα επαγόμενα από τη διέγερση δυναμικά ενεργείας που ταξιδεύουν αντίδρομα υπερέχουν των εγγενώς παραγόμενων δυναμικών ενεργείας που ταξιδεύουν ορθόδρομα, με αποτέλεσμα το μπλοκάρισμα των περισσοτέρων από τα εγγενώς παραγόμενα δυναμικά ενεργείας (McIntyre *et al.*, 2004a). Οι απομακρυσμένες από το σημείο διέγερσης αξονικές προβολές εκδηλώνουν ισχυρή συναπτική δραστηριότητα που μπορεί να επηρεάσει όχι μόνο την μετασυναπτική νευρωνική κορύφωση αλλά επίσης και γλοία (αστροκύτταρα, νευρογλοιακά κύτταρα) του απομακρυσμένου πυρήνα. Αυτές οι αποκρίσεις νευρώνων και γλοιοκυττάρων φαίνεται πως διασυνδέονται και θα μπορούσαν πιθανόν να εργαστούν από κοινού προκειμένου να γεννηθούν τα φαινόμενα του συναπτικού φιλτραρίσματος που επάγεται από την DBS (McIntyre & Anderson, 2016).

Ο έλεγχος και η ρύθμιση της σύναψης είναι στην πραγματικότητα μια αλληλεπίδραση μεταξύ νευρώνων και γλοιοκυττάρων (Perea *et al.*, 2009). Η διέγερση ασκεί επίδραση και στα μη νευρικά κύτταρα όπως νευρογλοιακά κύτταρα και αστροκύτταρα. Τα αστροκύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο στον νευρικό μεταβολισμό και την ομοιόσταση του εξωκυττάριου χώρου. Μπορούν επίσης να ενσωματώσουν συναπτική πληροφορία και να ρυθμίσουν τη συναπτική πλαστικότητα.

Παρόλο που οι θεωρίες σχετικά με τον μηχανισμό της DBS επικεντρώνονται γενικά στις άμεσες επιδράσεις, υπάρχουν αποδείξεις ότι η DBS μπορεί να οδηγήσει σε συναπτική και νευρική πλαστικότητα (Cooperrider *et al.*, 2014; McIntyre & Anderson, 2016; McKinnon *et al.*, 2019) ή ακόμα και νευρογένεση, συναπτογένεση και δυνητικά νευροπροστασία (McKinnon *et al.*, 2019). Η παραπάνω υπόθεση υποστηρίζεται και από το γεγονός ότι υπάρχουν μακροπρόθεσμες τροποποιήσεις στη δραστηριότητα των κυκλωμάτων που εξαπλώνονται πέρα από τον πυρήνα στόχο. Σε μερικές κλινικές

εφαρμογές (π.χ. στην δυστονία και την επιληψία) οι επιδράσεις της DBS είναι συχνά παρατεταμένες ή χτίζονται με τον χρόνο. Ενώ ένα άμεσο κλινικό όφελος είναι αυτό που εκτιμάται στην νόσο Parkinson, όταν οι μπαταρίες εκπνέουν οι ασθενείς μπορεί να μην παρουσιάζουν τα ίδια προεγχειρητικά συμπτώματα ούτε χρειάζονται φάρμακα γεγονός που σημαίνει ότι φαινόμενα πλαστικότητας είναι πιθανό να οργάνωσαν εκ νέου το σύστημα (Hamani *et al.*, 2017). Εκτός από την τροποποίηση της νευρωνικής δραστηριότητας των δικτύων υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις που υποστηρίζουν ότι η DBS θα μπορούσε να έχει σημαντικές νευροπροστατευτικές επιδράσεις στον εγκέφαλο περιορίζοντας τη συναπτική δυσλειτουργία και την απώλεια νευρικού ιστού στις νευροεκφυλιστικές διαταραχές. Μελέτες της DBS σε ασθενείς με Parkinson, Alzheimer και επιληψία προτείνουν ότι η χρόνια DBS έχει τη δυναμική να αμβλύνει τη νευρωνική απώλεια και την πρόοδο της ασθένειας. Η χρόνια DBS έχει δειχθεί ότι επάγει βαθμιαία αναδιοργάνωση νευρωνικών κυκλωμάτων διαμέσου ενισχυμένης συναπτικής πλαστικότητας και νευρογένεσης, πράγμα που παρέχει στην τεχνική την απροσδόκητη δυνατότητα να αναχαιτίζει την πρόοδο της νόσου ή ακόμη και τη βελτίωση του χρόνου επιβίωσης μερικών ασθενών (McKinnon *et al.*, 2019).

Το χρονοδιάγραμμα της απόκρισης στη θεραπεία ποικίλλει σημαντικά ανάλογα με τα συμπτώματα, πράγμα που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η DBS δρα μέσω διαφορετικών μηχανισμών με ξεχωριστό χρονικό ορίζοντα ο καθένας. Συμπτώματα που ανταποκρίνονται άμεσα σχετίζονται με άμεσα αντιστρεπτούς μηχανισμούς όπως είναι η άμεση νευροτροποποίηση της παθολογικής δραστηριότητας των δικτύων. Συμπτώματα τα οποία ανταποκρίνονται πιο αργά, τουλάχιστον κατά ένα μέρος, διαμεσολαβούνται από πιο μακρόχρονους μηχανισμούς όπως η συναπτική πλαστικότητα και ο ανατομικός ανασχεδιασμός (Agnesi *et al.*, 2013). Ωστόσο προς το παρόν δεν υπάρχει κάποιο στοιχείο που να δείχνει πως η DBS μπορεί να τροποποιήσει άμεσα την ασθένεια.

Στην πραγματικότητα, η κατανόηση του μηχανισμού της DBS απαιτεί την προσέγγιση αυτού ως παράγοντα διέγερσης ενός περίπλοκου δικτύου αλληλεπιδράσεων (Montgomery, 2006) μέσα από τη λειτουργία του οποίου καθίσταται δυνατή η τροποποίηση της παθολογικής δραστηριότητας νευρωνικών κυκλωμάτων (McIntyre *et al.*, 2004a).

Εφαρμογές

Η DBS είναι μία αποτελεσματική θεραπεία για ποικίλες νευρολογικές παθήσεις και ένα πολλά υποσχόμενο εργαλείο για τις νευροψυχιατρικές διαταραχές. Ιδανικό παράδειγμα συνιστά η διέγερση υψηλής συχνότητας στη νόσο του Parkinson, μία νευροεκφυλιστική διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από προοδευτική απώλεια των ντοπαμινεργικών νευρώνων που προέρχονται από τη δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας. Η απώλεια των ντοπαμινεργικών νευρώνων επάγει σοβαρές κινητικές και μη κινητικές δυσλειτουργίες, όπως ακινησία, τρόμος (τρέμουλο), δυσκινησία, αστάθεια,

βλάβες των γνωστικών λειτουργιών και κατάθλιψη. Η DBS του υποθαλαμικού πυρήνα (STN-HFS) ασθενών με νόσο Parkinson, επιφέρει βελτίωση των κινητικών διαταραχών, έλαβε έγκριση από τον FDA το 2002 και αναδείχθηκε ως μία αποτελεσματική χειρουργική θεραπεία για τις μη ανταποκρινόμενες στη συνήθη θεραπευτική αγωγή (levodopa) περιπτώσεις της νόσου Parkinson (Dallapiazza *et al.*, 2018; Herzog *et al.*, 2003b).

Τα χρόνια που ακολούθησαν, καθώς αναγνωρίστηκαν τα θετικά αποτελέσματα της DBS για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και άλλων διαταραχών, έλαβε έγκριση ως θεραπευτική μέθοδος για κάποιες από αυτές όπως τον ιδιοπαθή τρόμο, την πιο κοινή κινητική διαταραχή των ενηλίκων που χαρακτηρίζεται από τρέμουλο κατά την κίνηση, την πρόθεση της κίνησης ή και κατά τη στάση. Η δυστονία χαρακτηριζόμενη από συνεχείς ή διαλείπουσες μυϊκές συσπάσεις που οδηγούν σε ανώμαλες επαναλαμβανόμενες κινήσεις και/ή ανώμαλη στάση συνιστά μία ακόμη εγκεκριμένη ένδειξη για DBS συνήθως με στόχο την GPi. Η DBS έχει χρησιμοποιηθεί επίσης σαν θεραπεία σε ανθεκτικές μορφές επιληψίας στις οποίες δεν αναγνωρίζεται κάποια επιληπτική εστία. Μελέτες έδειξαν πως όταν στοχεύει στον πρόσθιο πυρήνα του θαλάμου (anterior nucleus of the thalamus=ANT) επιφέρει σημαντική υποχώρηση των συμπτωμάτων κι έτσι πρόσφατα η μέθοδος έλαβε έγκριση από τον FDA και για την επιληψία (Lee *et al.*, 2019).

Η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (Obsessive Compulsive Disorder) προς το παρόν συνιστά την μόνη ψυχιατρική ένδειξη για DBS που έχει λάβει έγκριση από τον FDA με πιο κοινό ανατομικό στόχο την κοιλιακή κάψα/το κοιλιακό ραβδωτό σώμα [ventral capsule/ventral striatum (VC/VS)] (Zhang *et al.*, 2017). Επηρεάζοντας περίπου το 2% του πληθυσμού η διαταραχή αυτή χαρακτηρίζεται από χρόνιες επίμονες παρορμήσεις ή σκέψεις που μπορούν να οδηγήσουν σε καταναγκασμούς, (Björgvinsson *et al.*, 2007), μία παθολογική κατάσταση στην ανάπτυξη της οποίας πιστεύεται πως εμπλέκεται το φλοιοραβδωτό - θαλαμοφλοιικό κύκλωμα.

Η αποτελεσματική σε πολλές περιπτώσεις εφαρμογή της DBS άνοιξε το δρόμο για τη δοκιμή αυτής ως μία δυνητική θεραπεία για μια σειρά νευροψυχιατρικών παθήσεων. Η DBS έχει εφαρμοστεί με καλά αποτελέσματα για την αντιμετώπιση του εθισμού και της κατάχρησης ουσιών χρησιμοποιώντας ως στόχους τον επικλινή και τον υποθαλαμικό πυρήνα ωστόσο επιπλέον μελέτες απαιτούνται για τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητάς της (Lee *et al.*, 2019).

Η στόχευση του θαλάμου ή της ωχράς σφαίρας ασθενών με σύνδρομο Tourette μπορεί να επιφέρει υποχώρηση των τικ καθώς και των ανεπιθύμητων επαναλαμβανόμενων κινήσεων και ήχων, κατεξοχήν εκδηλώσεων της νόσου.

Ένας αριθμός μελετών έχει εστιάσει στη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της DBS στην μείωση των συμπτωμάτων της κατάθλιψης. Έχει βρεθεί πως η διέγερση επάγει άμεσες θετικές υποκειμενικές εμπειρίες που ποικίλλουν ανάμεσα στα άτομα, συμπεριλαμβανομένων αισθήματος ηρεμίας, καλής διάθεσης, υψηλής εγρήγορσης κτλ. Κάποιοι από τους ασθενείς βελτίωσαν το ενδιαφέρον, την ενέργεια και την

ψυχοκινητική ταχύτητα μέσα σε μερικές ημέρες διέγερσης αλλά μέγιστη βελτίωση στη διάθεση, το άγχος, τον ύπνο και τα σωματικά συμπτώματα επιτεύχθηκαν μετά από μήνες διέγερσης (Lozano *et al.*, 2008; Mayberg *et al.*, 2005). Άλλες μελέτες που δοκίμασαν τη διέγερση σε φλοιικές και υποφλοιικές δομές μεταξύ των οποίων η υπομεσολόβια έλικα του προσαγωγίου δεν επέφεραν σημαντική αντικαταθλιπτική επίδραση (Holtzheimer *et al.*, 2017), αναδεικνύοντας την αναγκαιότητα περαιτέρω μελετών για τον προσδιορισμό του ιδανικού στόχου και των παραμέτρων διέγερσης.

Ο πλευρικός υποθάλαμος, θεωρούμενος ως κέντρο πρόσληψης τροφής, έχει αξιολογηθεί ως ένας δυνητικός στόχος της DBS για την καταπολέμηση των διατροφικών διαταραχών. Πολλαπλοί στόχοι DBS έχουν προταθεί για την καταπολέμηση της νευρογενούς ανορεξίας με την έρευνα να εστιάζει κυρίως στο υπομεσολόβιο προσαγώγιο, τον επικλινή πυρήνα και την μέση επιμήκη δεσμίδα (Whiting *et al.*, 2018).

Η DBS δοκιμάστηκε και στην νόσο Alzheimer, τη νευροεκφυλιστική ασθένεια που χαρακτηρίζεται από συσσώρευση πλακών β-αμυλοειδούς, θάνατο των νευρικών κυττάρων, έκπτωση των γνωστικών ικανοτήτων καθώς ως αίτιό της αναδείχθηκε πρόσφατα η διακεκομμένη λειτουργία κυκλωμάτων**.** Σκοπός της DBS στις μελέτες αυτές ήταν η τροποποίηση αυτών των δικτύων με σκοπό τη βελτίωση των γνωστικών ικανοτήτων στοχεύοντας σε μια περιοχή του εγκεφάλου γνωστή ως ψαλίδα (fornix)[4]. Τα αποτελέσματα των δοκιμών αυτών ήταν η ενεργοποίηση ενός αριθμού κυκλωμάτων μνήμης και γνωστικών ικανοτήτων. Μετά από ένα χρόνο συνεχούς διέγερσης υπήρξε αυξημένη ενεργοποίηση των δικτύων μνήμης και των ελαττωματικών δικτύων (Laxton *et al.*, 2010). Η DBS έχει δοκιμαστεί επίσης για την αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου, αν και η παθοφυσιολογία του είναι πολυσύνθετη και καθιστά την αλλαγή των νευρικών κυκλωμάτων υπερβολικά πολύπλοκη (Lee *et al.*, 2019).

Ανεπιθύμητα συμβάματα

Οι κίνδυνοι από την εφαρμογή της DBS είναι κοινοί με εκείνους που συνοδεύουν οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση και επιπλοκή από τη θεραπεία. Ο μεγαλύτερος χειρουργικός κίνδυνός της είναι η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, το ποσοστό εμφάνισης της οποίας κυμαίνεται περίπου στο 1%-2% (Hamani *et al.*, 2005). Το ποσοστό θνησιμότητας από την DBS κυμαίνεται στο 0,4 % και κυρίως συνδέεται σε μετεγχειρητικό έμφραγμα του μυοκαρδίου και πνευμονική εμβολή. Κάποιοι κίνδυνοι σχετίζονται απευθείας με τη συσκευή της DBS. Αυτοί μπορεί να περιλαμβάνουν σπάσιμο ή και καταστροφή του οδηγού. Μολύνσεις λόγω της συσκευής έχουν παρατηρηθεί στο 3%-8% των ασθενών που υπέστησαν θεραπεία με τη διαδικασία της DBS. Παρενέργειες από την ηλεκτρική διέγερση μπορούν επίσης να παρατηρηθούν αναλόγως με το στόχο της DBS και την ανατομική θέση των οδηγών

[4] Ψαλίδα (fornix): βρίσκεται ακριβώς κάτω από το μεσολόβιο ,αποτελείται από λευκή ουσία και συνδέει τον ιππόκαμπο με τον υποθάλαμο και το δεξιό ημισφαίριο με το αριστερό.

και κυμαίνονται από βλάβη του κρανιακού νεύρου και κινητικά συμπτώματα μέχρι ψυχιατρικές διαταραχές και σύγχυση. Για παράδειγμα, οι ασθενείς που υφίστανται DBS στον STN μπορεί να παρουσιάσουν μείωση στην ταχύτητα της οφθαλμοκίνησης καθώς και επιδείνωση των ποσοστών κατάθλιψης σε μεγαλύτερο βαθμό απ' ό,τι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε DBS στην GPi. Η τεχνολογική εξέλιξη ωστόσο της συσκευής οδηγεί στη βελτιστοποίηση της διέγερσης και την πρόληψη των ανεπιθύμητων παρενεργειών.

Στο πλαίσιο αυτό έχει επιμηκυνθεί η διάρκεια ζωής της μπαταρίας της γεννήτριας παλμών ενώ διαδερμικές επαναφορτιζόμενες γεννήτριες είναι διαθέσιμες. Τα ηλεκτρόδια της συσκευής έχουν επίσης εξελιχθεί σε τέτοιο βαθμό που επιτρέπουν στους προγραμματιστές να καθορίσουν την ηλεκτρική δραστηριότητα σε κάποια τμήματα του στόχου. Επιπρόσθετα, ενώ τα περισσότερα συστήματα DBS παρέχουν συνεχείς ηλεκτρικές διεγέρσεις υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για κλειστά συστήματα DBS στα οποία η ενεργοποίηση της διέγερσης βασίζεται στην ανίχνευση παθολογικού σήματος όπως είναι η εμφάνιση μια ανωμαλίας σε ασθενείς με επιληψία ή η αύξηση της συχνότητας των κυμάτων νευρικής δραστηριότητας σε ασθενείς με νόσο του Parkinson (Heck *et al.*, 2014).

Νεότερες τεχνικές έχουν την ικανότητα να τροποποιούν το υφιστάμενο διαταραγμένο κύκλωμα με πιο ειδικό τρόπο απ' ότι η DBS. Η οπτογενετική, η μαγνητογενετική και η ηχογενετική έχουν τη δυνατότητα να φέρουν επανάσταση στον τομέα της νευροτροποποίησης. Η οπτογενετική επιτρέπει το χειρισμό της νευρωνικής δραστηριότητας ανάλογα με τον κυτταρικό τύπο. Χρησιμοποιώντας αυτή τη τεχνική είναι πιθανή η διέγερση ή η αναστολή ειδικών τύπων κυττάρων μέσα σε μια περιοχή. Παρόμοια η μαγνητογενετική μπορεί να είναι ειδική για ένα κυτταρικό τύπο αλλά χρησιμοποιεί υποδοχείς μαγνητικού πεδίου αντί για φωτοϋποδοχείς προκειμένου να ενεργοποιήσει ή να αναστείλει τα κύτταρα (Lee *et al.*, 2019), ενώ η ηχογενετική εστιάζει στην γενετική τροποποίηση ευαίσθητων στους υπερήχους νευρώνων και στις εξειδικευμένες αποκρίσεις στον υπέρηχο μέσω της έκφρασης των μηχανοευαίσθητων υποδοχέων (Wang *et al.*, 2020).

Γ΄ ΜΕΡΟΣ
Εφαρμογή DBS και συνακόλουθοι προβληματισμοί

Η εφαρμογή της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης, όπως και άλλων νευροτροποποιητικών μεθόδων, εγείρει προβληματισμούς που πηγάζουν από την πολυσύνθετη και σε ένα βαθμό ανεξερεύνητη λειτουργία του εγκεφάλου στην οποία επεμβαίνει με σκοπό την τροποποίησή της.

Συνιστώντας έδρα ανώτερων γνωστικών λειτουργιών, επεξεργασίας συναισθημάτων και κέντρο ελέγχου των συμπεριφορών, ο εγκέφαλος θεωρείται αναγκαίο στοιχείο για την ελεύθερη βούληση, την αυτουργία, την προσωπική ταυτότητα και γι' αυτό η διέγερση σε συστατικά του στοιχεία (βασικά γάγγλια, υποθαλαμικός πυρήνας), δημιουργεί την υπόνοια ότι μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στην προσωπικότητα και στην προσωπική ταυτότητα.

Η νευρολογική βάση για τη διατύπωση της υπόθεσης αυτής (Lewis *et al.*, 2015) προέρχεται από την έρευνα που έχει συνδέσει διάφορες ανθρώπινες ψυχικές ιδιότητες και χαρακτηριστικά με περιοχές του εγκεφάλου, όπως ο μέσος κογχομετωπιαίος φλοιός, ο μέσος κροταφικός λοβός και τα βασικά γάγγλια (DeYoung *et al.*, 2010), που μπορούν να διεγερθούν από την DBS μέσω του κινητικού, μεταιχμιακού και του προμετωπιαίου βρόγχου μεταξύ φλοιού και βασικών γαγγλίων. Για παράδειγμα, ο υποθαλαμικός πυρήνας που είναι συνηθισμένος στόχος διέγερσης, παίζει ρόλο στον έλεγχο πολύπλοκων συμπεριφορών που περιλαμβάνουν συναισθηματικά, κινητικά και γνωστικά στοιχεία, δίνοντάς του το χαρακτήρα ενός πλέγματος που ενσωματώνει τα κινητικά, τα νοητικά και τα συναισθηματικά συστατικά της συμπεριφοράς (Mallet *et al.*, 2007). Αυτό συμβαίνει γιατί στον μικρό όγκο του STN συνδυάζονται τρεις λειτουργίες: το συναίσθημα, η νόηση και η κίνηση καθώς αυτός μπορεί να διαιρεθεί σε μία μεγάλη ραχιαιοπλευρική αισθητικοκινητική (dorsolateral sensorimotor) περιοχή, μία μικρότερη έσω κοιλιακή (ventromedial) γνωσιακή (associative) περιοχή και μία μεταιχμιακή περιοχή η οποία αντιπροσωπεύεται από την έσω κορυφή του πυρήνα που φέρει προβολές από τους φλοιούς του μεταιχμιακού συστήματος και την κοιλιακή ωχρά σφαίρα (Le Jeune *et al.*, 2010; Parent & Hazrati, 1995). Σε πειράματα που έγιναν για την μελέτη της επίδρασης στις γνωσιακές και συναισθηματικές λειτουργίες μετά την διέγερση στον υποθαλαμικό πυρήνα, ανιχνεύθηκαν μεταβολικές τροποποιήσεις σε πολλές περιοχές, που είναι γνωστό ότι εμπλέκονται στα μεταιχμιακά κυκλώματα καθώς και σε αυτά των γνωστικών λειτουργιών (Le Jeune *et al.*, 2010). Λαμβάνοντας υπόψη το μικρό μέγεθός του, η διάδοση του ρεύματος που διαδίδεται από ένα ηλεκτρόδιο τοποθετημένο στην αισθητικοκινητική περιοχή είναι πολύ πιθανό να επηρεάσει ταυτοχρόνως και τις κινητικές και τις μη κινητικές περιοχές του υποθαλαμικού πυρήνα (Krack *et al.*, 2001).

Ο υποθαλαμικός πυρήνας, λόγω των εκτεταμένων απαγωγών προβολών του, καθοδηγεί τα περισσότερα στοιχεία των βασικών γαγγλίων (Parent & Hazrati, 1995), τα οποία μέσω των κυκλωμάτων με τις φλοιικές περιοχές καθίστανται κέντρο σύγκλισης κωδικοποίησης των κινήσεων, γνωσιακών, νοητικών και συναισθηματικών διεργασιών. Έτσι είναι πολύ πιθανό ότι η παρεμβολή στα βασικά γάγγλια και στον υποθαλαμικό πυρήνα ειδικότερα, ασθενειών ή επεμβάσεων να μπορεί να τροποποιήσει γνωσιακές και συναισθηματικές διαδικασίες. Η DBS γενικότερα παρεμβάλλεται σε ένα πολύ πολύπλοκο δίκτυο του οποίου η πολυπλοκότητα δεν έχει ακόμα αποκωδικοποιηθεί (Ineichen *et al.*, 2016).

Οι αλλαγές στη συμπεριφορά που μπορεί να παρατηρηθούν μετά από την εφαρμογή της διέγερσης, σε συνδυασμό με την ύπαρξη μιας πιθανής λογικής επιστημονικής εξήγησης αυτών, έχουν οδηγήσει στη διεξαγωγή ορισμένων εμπειρικών μελετών που εστιάζουν στην επίδραση της DBS στην προσωπικότητα και στην προσωπική ταυτότητα του ασθενούς. Αυτές, ωστόσο, δεν είναι πολλές, συχνά αφορούν μικρό αριθμό ασθενών ή αποτελούν αναφορές μεμονωμένων περιστατικών, ενώ οι περισσότερες έχουν γίνει σε ασθενείς με κινητικές διαταραχές (νόσο Parkinson κυρίως) και ελάχιστες σε ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές όπως η OCD.

Οι περισσότερες μελέτες δείχνουν ότι μετά από την DBS παρατηρούνται αλλαγές στη συμπεριφορά και στη διάθεση. Αυτές αφορούν αύξηση της παρορμητικότητας (Ballanger *et al.*, 2009), αλλαγή στον τρόπο λήψης αποφάσεων και εκτέλεση πράξεων χωρίς προηγούμενη περισυλλογή (ανικανότητα να σκεφτεί κάποιος και να αναλογιστεί τις συνέπειες πριν επιδοθεί σε κάποια ενέργεια) (Pham *et al.*, 2015), τάση για βεβιασμένες επιλογές (de Haan *et al.*, 2017; Frank *et al.*, 2007) έλλειψη συμπεριφορικών αναστολών και εμφάνιση διαταραχών παρόρμησης (υπερσεξουαλικότητα, παθολογική χαρτοπαιξία, παθολογικός καταναλωτισμός) (Witt *et al.*, 2008). Επίσης σε κάποιες περιπτώσεις παρατηρείται μειωμένη επιμονή (να διατηρεί κάποιος μια συμπεριφορά παρά την κούραση ή την απογοήτευσή του) (Schupbach *et al.*, 2006; Witt *et al.*, 2008) και μειωμένη αυτοϋπέρβαση (να μην είναι κάποιος εγωκεντρικός αλλά να σκέφτεται τους άλλους και να είναι ευσυνείδητος) (Schupbach *et al.*, 2006; Witt *et al.*, 2008) ενώ σε άλλες εμφανίζεται επιθετικότητα (de Haan et al.2015b;Witt et al. 2008) και απάθεια (Funkiewiez *et al.*, 2004; Lewis *et al.*, 2015; Saint-Cyr *et al.*, 2000). Σε αρκετές περιπτώσεις οι ασθενείς παρουσιάζουν υπομανία (de Haan *et al.*, 2015; Herzog *et al.*, 2003a; Mallet *et al.*, 2007; Mandat *et al.*, 2006; Ulla *et al.*, 2011) και μανία (Miyawaki *et al.*, 2000; Romito *et al.*, 2002; Ulla *et al.*, 2006). Οι περισσότερες μελέτες αφορούν ασθενείς με νόσο του Parkinson που υποβλήθηκαν σε εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση στον υποθάλαμο και σπανιότερα στην ωχρά σφαίρα. Οι συμπεριφορικές αλλαγές μπορεί να είναι ήπιες και παροδικές και να μην γίνονται αντιληπτές από τους ίδιους τους ασθενείς (de Haan *et al.*, 2017; Mandat *et al.*, 2006). Δεν ισχύει το ίδιο όμως και για τους συγγενείς οποίοι μπορεί να είναι πιο ευαίσθητοι στην αλλαγή αυτή απ’ ότι οι ίδιοι οι ασθενείς (Pham *et al.*, 2015)

σε τέτοιο βαθμό που να δημιουργούνται οικογενειακές διενέξεις. Όταν οι αλλαγές είναι έντονες και διαταράσσουν αισθητά τη συμπεριφορά του ατόμου επηρεάζονται οι διαπροσωπικές σχέσεις, οι εργασιακές και γενικότερα αναπτύσσεται μία κοινωνική δυσπροσαρμοστικότητα (Agid *et al.*, 2006; Houeto *et al.*, 2002; Schupbach *et al.*, 2006) που εναποθέτει πρόσθετο βάρος στους φροντιστές.

Οι αλλαγές αυτές εμφανίστηκαν μεμονωμένα ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις διαταράχθηκε συνολικά ο έλεγχος των συμπεριφορών που ρυθμίζονται στον μετωπιαίο λοβό προκαλώντας το λεγόμενο σύνδρομο του μετωπιαίου φλοιού που εμφανίζεται σε περιπτώσεις βλάβης του λοβού και περιλαμβάνει απάθεια/ ακινησία, άρση αναστολών/συναισθηματική απορρύθμιση, εκτελεστική δυσλειτουργία (Trepanier *et al.*, 2000). Σύγχυση, κατάθλιψη και άγχος (Weaver *et al.*, 2009) καθώς και σποραδικά περιστατικά οξείας κατάθλιψης (Bejjani *et al.*, 1999) έχουν επίσης καταγραφεί.

Η DBS στον υποθαλαμικό πυρήνα δεν μειώνει τη συνολική γνωστική λειτουργία και τη συναισθηματικότητα, ωστόσο υπάρχει μία επιλεκτική μείωση στις γνωστικές λειτουργίες του μετωπιαίου λοβού μετά τη θεραπεία (Schupbach *et al.*, 2006; Witt *et al.*, 2008) όπως εξασθένιση της ευφράδειας και της εξαρτημένης μάθησης αλλά και συναισθηματική αστάθεια (Miyawaki *et al.*, 2000; Saint-Cyr *et al.*, 2000). Αυτές οι αλλαγές δεν επηρεάζουν τη βελτίωση στην ποιότητα ζωής. Οι γνωστικές αλλαγές μπορεί να οφείλονται στη χρόνια διέγερση του STN, στη σύγχρονη διάδοση της διέγερσης σε γειτονικές δομές και στις απομακρυσμένες ορθοδρομικές και αντιδρομικές επιδράσεις (Saint-Cyr *et al.*, 2000).

Τα παραπάνω ευρήματα των περιορισμένων σχετικά μελετών, έχουν πυροδοτήσει μία συζήτηση γύρω από τις επιδράσεις της επεμβατικής αυτής μεθόδου στο κέντρο ελέγχου της ανθρώπινης συμπεριφοράς και της ανθρώπινης ύπαρξης γενικότερα, την ενδεχόμενη αλλοίωση της προσωπικότητας και της ταυτότητας του προσώπου καθώς και τα ηθικά ζητήματα που εγείρονται από την εφαρμογή της, χωρίς ωστόσο να έχει εξαχθεί ένα κοινώς αποδεκτό συμπέρασμα. Αυτό οφείλεται σε μια σειρά παραμέτρων που έχουν να κάνουν με πρακτικά ζητήματα και αφορούν κυρίως στην εξακρίβωση των αλλαγών αλλά και με θεωρητικά που σχετίζονται με έννοιες και ερμηνείες. Οι παράμετροι αυτές που πρέπει να συνυπολογιστούν κατά την εκτίμηση των συνεπειών της διέγερσης παρουσιάζονται στη συνέχεια.

Η εξακρίβωση των πιθανολογούμενων αλλαγών

Ξεκινώντας από την πρώτη κατηγορία των πρακτικών ζητημάτων, αρχικά πρέπει να επισημανθεί ότι η βιβλιογραφία στερείται μεγάλων εμπειρικών μελετών ικανών να παράγουν έναν μεγάλο όγκο δεδομένων για τη διεξαγωγή αναλύσεων και εξαγωγή συμπερασμάτων (Gilbert *et al.*, 2018).Τέτοιου είδους μελέτες απαιτούν αξιόπιστες κλίμακες και κατάλληλα εργαλεία μέτρησης εξειδικευμένα στην πολυπλοκότητα των θεμάτων που διερευνώνται. Όπως έχει επισημανθεί από

αρκετούς, τα υπάρχοντα εργαλεία αποτυγχάνουν να αποτυπώσουν τις κεντρικές επιδράσεις της θεραπείας στην προσωπικότητα και να απεικονίσουν όλες τις παρενέργειες (Agid *et al.*, 2006; de Haan *et al.*, 2015; Lewis *et al.*, 2015; Schupbach *et al.*, 2006; Witt *et al.*, 2013). Δεν υπάρχουν κλίμακες που να περιλαμβάνουν όλες τις δυνατές αλλαγές, συνήθως ανιχνεύονται και προσδιορίζονται αυτές που περιλαμβάνονται στα πολυάριθμα κλασικά τεστ ψυχοπαθολογίας (de Haan *et al.*, 2015) για τον προσδιορισμό της προσωπικότητας και των ενδεχόμενων αλλαγών της. Πρόκειται συνήθως για ερωτηματολόγια που έχουν επινοηθεί κατά καιρούς προκειμένου να εξαχθούν συμπεράσματα για την προσωπικότητα του ατόμου. Αυτά έχουν χρησιμεύσει στην εγκληματολογία, στην αγορά εργασίας, στην κλινική εκτίμηση προκειμένου να αποφασιστεί θεραπεία. Κάποια από αυτά στοχεύουν στην ανίχνευση νοητικής δυσλειτουργίας, γνωστικής διαταραχής, της άνοιας, άλλα και στην εκτίμηση των ασθενών με Parkinson. Στις μελέτες για τον προσδιορισμό της αλλαγής προσωπικότητας χρησιμοποιούνται κάποια από αυτά (επαφίεται στην κρίση των εμπνευστών της έρευνας και εξαρτάται από το σημείο στο οποίο επιδιώκεται να δοθεί έμφαση). Η ανίχνευση μιας παθολογικής για παράδειγμα προσωπικότητας μπορεί να γίνει με το Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο των νοητικών διαταραχών (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR)) όπου μία διαταραχή διαγιγνώσκεται όταν πληρούται ένας συγκεκριμένος αριθμός των αντίστοιχων διαγνωστικών κριτηρίων. Στην έρευνα της DBS σε ασθενείς με Parkinson χρησιμοποιείται η δομημένη κλινική συνέντευξη για τις διανοητικές διαταραχές του άξονα I (Structured Clinical Interview for DSM disorders Axis I (SCID-I)] που αποσκοπεί στη διάγνωση των σημαντικότερων διανοητικών διαταραχών καθώς και η δομημένη κλινική συνέντευξη για της διανοητικές διαταραχές του άξονα II (Structured Clinical Interview for DSM disorders Axis II (SCID-II)] που είναι μια διαγνωστική εξέταση για τον προσδιορισμό διαταραχών προσωπικότητας. Τα τεστ αυτά δεν είναι κατάλληλα για την ανίχνευση αλλαγών μετά την DBS, όπου δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι είναι τόσο βαθιές ώστε να προκαλέσουν μια ολική διαταραχή προσωπικότητας, χωρίς ωστόσο αυτό να αποκλείεται.

Μια άλλη υφιστάμενη κλίμακα που χρησιμοποιείται είναι το βασικό ερωτηματολόγιο για τον προσδιορισμό των διαστάσεων της παθολογικής προσωπικότητας [The Dimensional Assessment of Personality Pathology—Basic Questionnaire (DAPP-BQ)] το οποίο συνιστά μία αυτοαξιολόγηση 290 στοιχείων σχεδιασμένη πρωτίστως για να προσδιορίσει τις βασικές διαστάσεις των διαταραχών προσωπικότητας. Το ερωτηματολόγιο αυτό είναι επίσης κατάλληλο για τον εντοπισμό ασθενών με ένα ευρύ πεδίο άλλων ψυχιατρικών διαταραχών όπως άγχος, διαταραχές διάθεσης, διατροφικές διαταραχές, διαταραχές εθισμού (Livesley & Larstone, 2008), αγοραφοβία, ψυχαναγκασμό, παθολογική καχυποψία και τάσεις αυτοτραυματισμού.

Το τεστ για τον χαρακτήρα και την ιδιοσυγκρασία [Temperament and Character Inventory (TCI)] είναι ένα ερωτηματολόγιο το οποίο αφορά σε επτά διαστάσεις των χαρακτηριστικών προσωπικότητας.

Ένα άλλο διαδεδομένο τεστ είναι εκείνο των μεγάλων πέντε (Big 5), το οποίο βασίζεται στην κοινή παραδοχή ότι η δομή των χαρακτηριστικών μπορεί καλύτερα να παρουσιαστεί από το μοντέλο των πέντε παραγόντων (McCrae and Costa 1997) στον προσδιορισμό των οποίων στοχεύει . Η αναθεωρημένη μορφή του ερωτηματολογίου των πέντε χαρακτηριστικών [NEO-Five Factor Inventory (NEOFFI)] ίσως είναι πιο χρήσιμη στην μακροπρόθεσμη διερεύνηση των αλλαγών προσωπικότητας στους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε DBS. Περιλαμβάνει ένα σύνολο 100 χαρακτηριστικών (20 για κάθε παράγοντα) για την αυτοαξιολόγηση ή την αξιολόγηση άλλων. Το NEO-FFI τεστ μπορεί πράγματι να είναι αρκετά λεπτομερές για να επιβεβαιώσει αλλαγές στην προσωπικότητα λόγω της DBS.

Ένα ακόμη επίσης διαδεδομένο εργαλείο για τον προσδιορισμό της προσωπικότητας στο ερευνητικό και κλινικό πεδίο είναι το πολυφασικό ερωτηματολόγιο προσωπικότητας της Μινεσότα [Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI or MMPI-2)]. Πρόκειται για ένα ερωτηματολόγιο 567 στοιχείων που περιλαμβάνει συμπτώματα , πεποιθήσεις και στάσεις (Weiner & Craighead, 2010).

Οι κλίμακες IOWA για τις αλλαγές της προσωπικότητας (Iowa Scales of Personality Change, ISPC) σχεδιάστηκαν για να προσδιορίσουν τις διαταραχές προσωπικότητας που μπορεί να αναπτυχθούν στην κοινωνική συμπεριφορά, στον εκτελεστικό έλεγχο, στη διάθεση, στο συναίσθημα ασθενών που έχουν υποστεί εγκεφαλική βλάβη στον προμετωπιαίο φλοιό και αλλού ή που πάσχουν από νευροπαθολογικές διαταραχές. Το ISPC περιλαμβάνει 30 κλίμακες μέτρησης της συμπεριφοράς συνοδευόμενες από οδηγίες για τη βαθμολόγηση η οποία πραγματοποιείται από κάποιο μέλος της οικογένειας που γνώριζε καλά τον ασθενή πριν και μετά την ανάπτυξη της νευρολογικής διαταραχής.

Όπως διαπιστώνεται υπάρχει μία ποικιλία διαθέσιμων εργαλείων, ωστόσο, παραμένει το ερώτημα εάν αυτά τα τεστ είναι ικανά να αποκαλύψουν μία ευθεία συσχέτιση τη διέγερσης με συγκεκριμένες αλλαγές στην προσωπική ταυτότητα καθώς και την έκτασή τους. Σε αυτό συμβάλλει η αδυναμία να διαπιστωθεί εάν τα διαφορετικά χαρακτηριστικά είναι πραγματικά νέα ή προϋπάρχοντα, καθώς είναι πιθανό οι παρατηρούμενες αλλαγές να μη συνιστούν παρενέργεια της διέγερσης αλλά ανάδυση λειτουργιών οι οποίες στην υπό το βάρος της ασθένειας εξελικτική πορεία της προσωπικής ταυτότητας είχαν καταχωνιαστεί. Δηλαδή με τις αλλαγές αυτές ο ασθενής μπορεί να έρχεται πιο κοντά σε αυτό που ήταν πριν την έναρξη της νόσου ή με αυτό που θα ήταν εάν δεν είχε τη νόσο, καθώς είναι πολύ πιθανό αυτή να παρεμβάλλεται στη διαδικασία διαμόρφωσης της προσωπικής ταυτότητάς του και συχνά να την καθορίζει.

Πράγματι, οι ακούσιες κινήσεις στη νόσο Parkinson στερούν τον έλεγχο των ασθενών πάνω στο σώμα τους, στενεύοντας το περιθώριο των επιλογών,

υπονομεύοντας τη γνησιότητα των πράξεών τους και επηρεάζοντας κατά συνέπεια τον τρόπο που ανταποκρίνονται στους ανθρώπους, στα γεγονότα, στα εσωτερικά και εξωτερικά ερεθίσματα.

Οι ιδεοληψίες, στις σοβαρές τουλάχιστον περιπτώσεις της OCD, βλάπτουν τις νοητικές και συναισθηματικές διαδικασίες που είναι απαραίτητες προκειμένου το άτομο να επιλέγει και να ενεργεί ελεύθερα (Glannon, 2005). Ο φόβος και το άγχος που βιώνει από το περιεχόμενο των ιδεοληψιών του, δεν αφήνουν περιθώριο επιλογών, καθώς μπορούν να υποχωρήσουν μόνο με την τέλεση συγκεκριμένων πράξεων (ιεροτελεστιών, που μπορεί να περιλαμβάνουν συγκεκριμένο αριθμό επαναλήψεων κινήσεων, μέτρημα , εξαντλητικό έλεγχο). Έτσι ο ασθενής εγκλωβίζεται στον ίδιο του τον εαυτό που τον εξαναγκάζει σε μία συγκεκριμένη συμπεριφορά, νιώθει ανίκανος να πράξει σύμφωνα με τη βούλησή του, με αποτέλεσμα να αποξενώνεται από τις πράξεις του και να παύει να θεωρεί τον εαυτό του γνήσιο αυτουργό τους (Meynen, 2012). Η OCD συνιστά την πιο ξεκάθαρη νοητική διαταραχή που σχετίζεται με απώλεια της ελευθερίας (De Ridder *et al.*, 2016). Το εσωτερικό δράμα που βιώνει το άτομο αντανακλάται συνήθως στην προσωπικότητά του, η οποία συχνά καθίσταται νευρωτική και καταθλιπτική, υπονομεύοντας τις αλληλεπιδράσεις με τους άλλους πράγμα που ενισχύεται και από τη δυσλειτουργικότητα του ατόμου κατά την κοινωνική του δράση (το άτομο ξοδεύει πολύ χρόνο στους ψυχαναγκασμούς του, οι οποίοι σε βαριές ιδίως περιπτώσεις γίνονται αντιληπτοί από τον περίγυρο καθιστώντας τον «παράξενο»). Επειδή στην αίσθηση που έχει κάποιος για τον εαυτό του, καθοριστικό ρόλο διαδραματίζουν οι σχέσεις με τους άλλους, γίνεται κατανοητό ότι η εσωτερικοποίηση των επιπτώσεων μιας προβληματικής διάδρασης με τον κόσμο υπονομεύει περαιτέρω την προσωπική ταυτότητα του ατόμου αλλά και στιγματίζει την ιστορία του καθώς η αυτόνομη δημιουργία αυτής, περνά και μέσα από τους άλλους. Συνάγεται λοιπόν ότι η πάθηση του ασθενούς στην οποία στοχεύει η DBS έχει συμβάλει δραματικά στη διαμόρφωση της προσωπικής του ταυτότητας.

Έτσι είναι τουλάχιστον δύσκολο να διαπιστωθεί εάν ένα νέο παρατηρούμενο χαρακτηριστικό συνιστά μια γνήσια αλλαγή. Η OCD για παράδειγμα, που όπως αναφέρθηκε έχει σοβαρή επίδραση στη συμπεριφορά και στον ψυχισμό του ατόμου, εμφανιζόμενη συνήθως σε νεαρή ηλικία καθορίζει και στιγματίζει όλες τις εκφάνσεις της ζωής του. Ο περιορισμός λοιπόν των σκέψεων, των αρνητικών συναισθημάτων και των καταναγκασμών που επιφέρει η DBS μπορεί να προσδώσει στο άτομο κάτι από την ευδιαθεσία, την ηρεμία, την εξωστρέφεια και τη δυναμικότητα που του στέρησε η νόσος. Τότε τα χαρακτηριστικά αυτά, η φαινομενική αλλαγή που συντελέστηκε, μπορεί να μην οφείλονται άμεσα στις παράπλευρες επιδράσεις της διέγερσης, αλλά να έρθουν έμμεσα ως συνέπεια επανεμφάνισης λειτουργιών που είχαν ανασταλεί λόγω της διαταραχής (de Haan *et al.*, 2017). Αυτό γίνεται φανερό στην περίπτωση ασθενούς (de Haan *et al.*, 2015) ο οποίος γενικά συνήθιζε να μην αρνείται σε κανέναν. Αυτό ως συμπεριφορά υποδηλώνει συγκαταβατικότητα,

έλλειψη πυγμής, αδυναμία εναντίωσης. Μετά τη διέγερση αυτό άλλαξε όχι όμως επειδή ο συγκαταβατικός, βολικός άνθρωπος απέκτησε πυγμή αλλά γιατί εξαλείφθηκε η δύναμη που τον εξανάγκασε να λειτουργεί κατά αυτόν τον τρόπο. Όπως εξηγεί, ζούσε υπό τον φόβο της φωτιάς, η ιδεοληψία που κυριαρχούσε ήταν ότι εάν έλεγε όχι σε κάποιον θα καιγόταν, γι' αυτό και δεν τολμούσε να κάνει αλλιώς. Μετά τη διέγερση η παρόρμηση διεκόπη. Μπόρεσε να αρνηθεί χωρίς να φοβάται ότι θα καεί.

Κάτι ανάλογο θα μπορούσε να συμβεί και στην περίπτωση των κινητικών διαταραχών. Ενώ τα κινητικά συμπτώματα του ασθενούς υποχωρούν, εκείνος ανακτά την ανεξαρτησία του καθώς μπορεί να λειτουργεί σε σημαντικό βαθμό χωρίς βοήθεια, πράγμα που μπορεί να έχει επίπτωση στη στάση απέναντι στον φροντιστή του από τον οποίο δεν εξαρτάται πλέον, στην ενεργητικότητα, στη διάθεσή του, στις παρορμητικές τάσεις που προϋπήρχαν σε καταστολή λόγω των εμποδίων που η νόσος του επέβαλε. Μια τέτοια αλλαγή, ανάλογα βέβαια και με την ένταση, θα μπορούσε να θεωρηθεί για τις κινητικές διαταραχές ως παρενέργεια ενώ στην ουσία συνιστά αποτέλεσμα της άρσης των εμποδίων.

Η εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τις προκαλούμενες από τη διέγερση αλλαγές μπορεί να δυσχεραίνεται επίσης και λόγω της διαφορετικής αντίληψης που υπάρχει για τις αλλαγές μεταξύ των ασθενών και των οικείων τους ειδικά σε μελέτες που χρησιμοποιούν εργαλεία τα οποία συνεκτιμούν και τη γνώμη των οικείων.

Η θετική αίσθηση που προσφέρει στους ασθενείς η αποτίναξη των ψυχικών και σωματικών περιορισμών, η αποκατάσταση αυτουργίας και η επανάκτηση της ζωτικότητάς τους, συχνά δεν συμβαδίζει με την εντύπωση που αποκομίζουν οι οικείοι τους καθώς οι τελευταίοι κάποιες φορές αισθάνονται ότι έχουν πλέον να κάνουν με ένα διαφορετικό άτομο. Έτσι στο παραπάνω παράδειγμα, η επίδειξη σθένους, ως αποτέλεσμα περιορισμού της ιδεοληψίας, από ένα άτομο σταθερά συγκαταβατικό, θα μπορούσε να εκληφθεί από το κοινωνικό του περίγυρο ως αλλαγή οφειλόμενη στη διέγερση. Κατά τον ίδιο τρόπο, η αύξηση της παρορμητικότητας, που μπορεί να γίνει αισθητή στον περίγυρο ως ακατάσχετη φλυαρία με προσβλητικές συχνά αποχρώσεις προκαλώντας την αμηχανία των οικείων του, μπορεί να μη γίνεται αντιληπτή από το ίδιο το άτομο. Η απόκλιση αυτή οδηγεί συχνά σε διενέξεις οικογενειακές, συζυγικές, εργασιακές και συμβάλλει στη διαμόρφωση μιας αρνητικής για την τεχνική εκτίμησης από τη πλευρά των οικείων, σε βάρος της αντικειμενικότητας που επιζητείται κατά την αξιολόγηση των αλλαγών στην προσωπικότητα.

Αντιστρόφως, κάποιοι ασθενείς ενώ αποκομίζουν οφέλη στη λειτουργικότητά τους είναι δυνατό να σχηματίζουν μία αρνητική εικόνα από την παρέμβαση στην εγκεφαλική τους λειτουργία. Πράγματι κάποιοι ασθενείς βιώνουν αποξένωση από τον εαυτό τους μετά τη διέγερση, γεγονός που συσχετίζεται με την αντίληψη που είχαν για τον εαυτό τους σε σχέση με την ασθένεια πριν το χειρουργείο (Gilbert *et al.*, 2018). Μπορεί το τρέμουλο και η ασθένεια συνολικά να καθιστούν δύσκολο το βίο,

αλλά η χρονιότητά της, η προσαρμογή των συνθηκών ζωής με βάση αυτήν, καθώς και η μάχη εναντίον της, να καθορίζουν τη ζωή και την ταυτότητά του ασθενούς, σε σημείο που η έκλειψη όλων αυτών των στοιχείων να οδηγεί στην απώλεια σκοπού ζωής και στην αποξένωση από τον εαυτό του. Η τοποθέτηση της συσκευής μπορεί να μεταβάλλει τον τρόπο που ο ασθενής βλέπει τον εαυτό του σε βαθμό που να μην τον αναγνωρίζει πλέον. Εκφράσεις όπως «αισθάνομαι σαν ρομπότ» ή «αισθάνομαι σαν ηλεκτρική κούκλα» είναι αντιπροσωπευτικές (Schupbach *et al.*, 2006) της δυσφορίας που μπορεί να προκαλέσει η επέμβαση. Είναι ευνόητο πως τέτοιες διαθέσεις και συναισθήματα επηρεάζουν το άτομο και λανθασμένα μπορεί να εκληφθούν ως αλλαγές οφειλόμενες στη διέγερση.

Επιπρόσθετα υπάρχουν και οι αναδυόμενες με την πρόοδο της ηλικίας ή την εξέλιξη της νόσου αλλαγές που μπορεί να αποδοθούν στη διέγερση λόγω της αδυναμίας διάκρισης μεταξύ τους. Καθώς η DBS συνιστά ύστατη θεραπευτική μέθοδο συνάγεται ότι και η νόσος θα έχει προχωρήσει, αλλά και η ηλικία του ασθενούς. Η νόσος Parkinson για παράδειγμα μπορεί σε προχωρημένο στάδιο να επηρεάσει τις γνωστικές λειτουργίες και τη ψυχική διάθεση του ασθενούς αλλά και η OCD σε προχωρημένο στάδιο μπορεί να προκαλέσει κατάθλιψη. Επίσης είναι πιθανό οι δυσμενείς συνθήκες της ζωής του ατόμου και τα χρόνια που κουβαλά το φορτίο της νόσου να έχουν συμβάλει στην εξάντληση των ψυχικών του αποθεμάτων, στη συσσώρευση ταλαιπωρίας και να επιφέρουν συνολικά αλλαγές όπως η καταθλιπτική διάθεση, η απάθεια, η δυστροπία. Βέβαια, όταν οι αλλαγές είναι άμεσες και απότομες χωρίς προηγούμενες ενδείξεις (εμφανίζονται δηλαδή σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά τη ρύθμιση των παραμέτρων διέγερσης), τότε μάλλον συνιστούν ανεπιθύμητες επιδράσεις της διέγερσης.

Ένα άλλο πρακτικό ζήτημα είναι ποιου είδους και ποιας έντασης αλλαγές θεωρούνται υπολογίσιμες καθώς δεν μπορεί να έχει την ίδια βαρύτητα μια ελαφρά μελαγχολική διάθεση με ένα βαρύ καταθλιπτικό επεισόδιο ούτε μια ελαφρά παρόρμηση, που καθιστά πιο αυθόρμητο ένα άτομο στις εκδηλώσεις και τις αποφάσεις του, με ένα ανεξέλεγκτο παρορμητισμό που οδηγεί σε συμπεριφορές με καταστροφικές συνέπειες για τον ίδιο αλλά και για τις κοινωνικές του σχέσεις.

Συναφές με το παραπάνω είναι και το πλεονέκτημα της αναστρεψιμότητας που διαθέτει η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση και το οποίο απαλύνοντας ως ένα βαθμό τη βαρύτητα των αλλαγών, υπεισέρχεται στην αξιολόγηση αυτών. Σε κάποιες περιπτώσεις οι ανεπιθύμητες παρενέργειες που εμφανίζονται σε συγκεκριμένες τιμές των παραμέτρων (συχνότητα, ένταση διέγερσης) είναι δυνατό να υποχωρήσουν με επαναρρύθμιση αυτών χωρίς να χαθεί το ευεργετικό αποτέλεσμα της θεραπείας, σε κάποιες άλλες ωστόσο μαζί με τις παρενέργειες εξαφανίζεται και το όφελος ενώ υπάρχουν και εκείνες οι περιπτώσεις όπου προκειμένου να εξαφανιστούν οι παρενέργειες πρέπει να επέλθει οριστική παύση του διεγέρτη. Έτσι μια μεγάλης βαρύτητας αλλαγή στη συμπεριφορά του ατόμου δύναται να μετριαστεί και να υποβιβαστεί σε ήπιας έντασης με επαναρρύθμιση των παραμέτρων, οπότε και

μπορεί να καταστεί ανεκτή. Μία ελαφριά αύξηση στην παρορμητικότητα ή μία τάση προς λιγότερο καλές επιλογές μπορεί να φαίνονται μικρές διαταραχές για τους περισσότερους ασθενείς, αν στην ανταλλαγή με την υποχώρηση των χρόνιων συμπτωμάτων αυτοί οι ασθενείς καταστούν ικανοί να διάγουν μια σχετικά φυσιολογική ζωή ξανά. Δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις όπου οι ασθενείς εμφανίστηκαν διατεθειμένοι να υπομείνουν κάποιες από τις παρενέργειες προκειμένου να επωφεληθούν από τα ευεργετικά αποτελέσματα της θεραπείας (Kraemer, 2013).

Εκτός από τα πρακτικά ζητήματα που υπεισέρχονται στη διακρίβωση της επίδρασης της DBS στην προσωπικότητα, ένα σημαντικό θεωρητικό ζήτημα είναι τι εννοούμε με τον όρο προσωπικότητα. Για να διεξαχθεί μια ορθή ποσοτική, εμπειρική μελέτη πρέπει πρώτα να γνωρίζουμε ακριβώς τι είναι αυτό που θέλουμε να μετρήσουμε για να επιλέξουμε στη συνέχεια και το εργαλείο μέτρησης.

Η επίδραση στην προσωπικότητα

Στο πεδίο της νευροηθικής παρατηρούνται βαθιές και ευρείες διαφωνίες σχετικά με το βαθμό στον οποίο η προσωπικότητα, η προσωπική ταυτότητα, και το πρόσωπο αναφέρονται σε διακριτές έννοιες με διαφορετική κανονιστική σημασία, λόγω της σύγχυσης που συχνά παρατηρείται μεταξύ του εμπειρικού και του κανονιστικού στοιχείου. Οι έννοιες αυτές χρησιμοποιούνται συχνά ως ισοδύναμες σε μελέτες των επιδράσεων της DBS (de Haan *et al.*, 2017) προκειμένου να καταστεί δυνατή η ανάλυση μιας ποικιλίας απόψεων που επικρατούν στη βιβλιογραφία ή ακόμα για να ερμηνευθούν οι παρατηρήσεις των ασθενών των οποίων τα σχόλια είναι δύσκολο να κατανοηθούν και να θεμελιωθούν μέσα από τη φιλοσοφική διάκριση αυτών των εννοιών.

Παρ’ όλα αυτά, οι έννοιες αυτές είναι διακριτές και αυτό θα πρέπει να καθίσταται σαφές ώστε να διευκολύνονται και να ευοδώνονται οι σχετικές ηθικές συζητήσεις. Στη συνέχεια επιχειρείται μία αποσαφήνιση των εννοιών προσωπικότητα, πρόσωπο και προσωπική ταυτότητα καθώς η ακεραιότητα αυτών έχει κυρίως αμφισβητηθεί από την εφαρμογή της DBS.

Στον όρο προσωπικότητα έχουν αποδοθεί διάφορες έννοιες εκ των οποίων η ψυχολογική είναι περισσότερο γνωστή και κατανοητή καθώς περιλαμβάνει συμπεριφορικά χαρακτηριστικά, τόσο κληρονομούμενα όσο και επίκτητα, που διακρίνουν το ένα άτομο από το άλλο και που μπορεί να παρατηρηθούν στις σχέσεις των ανθρώπων με το περιβάλλον και το κοινωνικό σύνολο (Holzman, 2020). Η προσωπικότητα στην ψυχολογία περιγράφεται ως ένας συνδυασμός σκέψης και συμπεριφοράς, όπου κάποια χαρακτηριστικά συγκεράζονται σχηματίζοντας την ιδιοσυγκρασία ενός ατόμου. Συνήθως, ορίζεται ως «το οργανωμένο σύνολο των χαρακτηριστικών που κατέχει ένα άτομο και το οποίο σε διάφορες καταστάσεις, επιδρά με έναν μοναδικό τρόπο στις νοητικές ικανότητες, τα κίνητρα και τις

συμπεριφορές του» (Ryckman, 2008). Η μελέτη της προσωπικότητας οδήγησε στη διαμόρφωση διαφόρων θεωριών μεταξύ των οποίων εξέχουσα θέση καταλαμβάνουν οι θεωρίες των χαρακτηριστικών. Η θεωρία των χαρακτηριστικών του Allsport (1936) κατηγοριοποιεί τα χαρακτηριστικά προσωπικότητας σε θεμελιώδη, πυρηνικά και δευτερογενή ενώ η θεωρία των πέντε μεγάλων χαρακτηριστικών αναγνωρίζει πέντε διαστάσεις της προσωπικότητας.

Προσεγγίζοντας την έννοιας της ψυχολογικής προσωπικότητας, η προσωπική ταυτότητα συμβάλλει και αυτή στη διάκριση και διαφοροποίηση ενός ατόμου από τα άλλα προσφέροντάς του μοναδικότητα. Συνιστά αποδεικτικό μέσο της ύπαρξης του προσώπου (Βασιλόγιαννης), όπως και τα δακτυλικά αποτυπώματα. Η χωροχρονική όμως τοποθέτηση του ατόμου, προϋποθέτει ότι με κάποιον τρόπο το άτομο πρέπει να συνεχίζει να διατηρεί την μοναδικότητά του στο χώρο και στο χρόνο. Τον τρόπο με τον οποίο αυτό θα μπορούσε να επιτευχθεί, μελέτησαν οι εμπειριστές φιλόσοφοι, θέτοντας τις βάσεις στη διαμόρφωση μιας έννοιας της προσωπικής ταυτότητας που αφορά τη σχέση ενός ατόμου μία χρονική στιγμή (t1) με το άτομο σε μία άλλη χρονική στιγμή (t2). Γεννήθηκε έτσι η έννοια της αριθμητικής (numerical) ταυτότητας η οποία γίνεται αντιληπτή ως κάτι που παραμένει αριθμητικά ίδιο μέσα στο χρόνο, σημαίνει δηλαδή ότι ένα άτομο τη χρονική στιγμή t1 εξακολουθεί να παραμένει ένα και το ίδιο άτομο τη χρονική στιγμή t2.

Έχουν διατυπωθεί διαφορετικές απόψεις σχετικά με το κριτήριο που καθορίζει τη συνέχεια του ατόμου ως ενός και μοναδικού, οδηγώντας στη διαμόρφωση δύο βασικών θεωριών αριθμητικής ταυτότητας. Σύμφωνα με τη βιολογική θεωρία της προσωπικής ταυτότητας για τη συνέχεια του ατόμου αρκεί η διατήρηση της βιολογικής ύλης, δηλαδή εκείνο που καθιστά ένα άτομο τη χρονική στιγμή t1 ίδιο με το άτομο τη χρονική στιγμή t2 είναι απλώς η ύπαρξη τους ως ίδιο ανθρώπινο σώμα. Η άποψη αυτή είναι αναγωγιστική ακριβώς γιατί ανάγει την ταυτότητα του προσώπου αποκλειστικά και μόνο στην ύλη και τίποτα παραπάνω.

Από την άλλη πλευρά, οι ψυχολογική άποψη της αριθμητικής ταυτότητας αρνείται ότι αυτή προϋποθέτει τη διατήρηση κάποιας ιδιαίτερης ουσίας και αντιθέτως ισχυρίζεται ότι η έννοια της ταυτότητας εξαρτάται από την ψυχολογική σχέση ενός ατόμου τη χρονική στιγμή t1 με το άτομο τη χρονική στιγμή t2. Η θεωρία αυτή βασίζεται στις αντιλήψεις που διαμορφώθηκαν κατά τον 17^{ο} αιώνα και οι οποίες αμφισβητώντας την υποστασιακή αντίληψη του υποκείμενου, κατέληξαν στη θεώρηση αυτού υπό το πρίσμα του εμπειρισμού που συνδέει την ιδιότητα του προσώπου με εμπειρικά-ψυχολογικά δεδομένα γύρω από το ανθρώπινο ον. Ο κύριος εκπρόσωπος του ρεύματος αυτού, ο John Locke, πίστευε ότι τα δεδομένα αυτά αφορούν στις μνήμες του υποκειμένου αναδεικνύοντας την μνήμη ως επαρκές στοιχείο καθορισμού της προσωπικής ταυτότητας. Η άποψη αυτή δέχτηκε κριτική πολύ νωρίς με κυρίαρχο επιχείρημα ότι η μνήμη δεν μπορεί να ορίζει την προσωπική ταυτότητα, αντιθέτως, σύμφωνα με μία από τις ενστάσεις που διατυπώθηκαν, η μνήμη προϋποθέτει την προσωπική ταυτότητα. Επίσης ακόμα κι αν σε κάποιο άτομο

δεν υφίσταται η σύνδεση της μνήμης (λόγω π.χ. αμνησίας, μέθης, κατάθλιψης ή άλλου ψυχικού καταναγκασμού) κάποιες πράξεις δεν παύουν να είναι δικές του.

Η θεωρία αυτή τροποποιήθηκε στη συνέχεια επεκτείνοντας το κριτήριο της μνήμης στις ψυχολογικές συνδέσεις όπως αυτές μεταξύ των σημερινών κινήτρων και των μελλοντικών ενεργειών, αυτές που παραμένουν μέσα στο χρόνο όπως πεποιθήσεις, στόχοι και επιθυμίες καθώς και εκείνες που αφορούν στην ομοιότητα του χαρακτήρα. Η ψυχολογική συνέχεια λοιπόν καθίσταται κριτήριο καθοριστικό στην αντίληψη της έννοιας του προσώπου και οδηγεί στη διαμόρφωση σύγχρονων θεωριών όπου η προσωπική ταυτότητα ανάγεται σε ένα σύνολο πιο περίπλοκων από την μνήμη νοητικών διαδικασιών και καθίσταται κατανοητή μέσα από την ύπαρξη αλληλεπικαλυπτόμενων αλυσίδων ισχυρής ψυχολογικής σύνδεσης μέσα στο χρόνο (Parfit, 1984).

Ενώ η αριθμητική ταυτότητα εστιάζει στο τι είναι αυτό που διατηρείται μέσα στο χρόνο, μια άλλη θεωρία της ταυτότητας, η αφηγηματική, σχετίζεται με τον εαυτό. Η αφηγηματική ταυτότητα σχηματίζεται καθώς τα άτομα ενσωματώνουν τις εμπειρίες της ζωής τους σε μια εσωτερικευμένη υπό εξέλιξη ιστορία του εαυτού τους, που περιλαμβάνει το ανακατασκευασμένο παρελθόν, την αντίληψη του παρόντος και το οραματιζόμενο μέλλον, προσφέροντας έτσι μία αίσθηση ενότητας και σκοπού στη ζωή (McAdams & McLean, 2013), μια αίσθηση ταυτότητας όχι ως ένα σταθερό αποτέλεσμα μιας αναπτυξιακής διαδικασίας αλλά ως μία δυναμική διαδικασία δραστικών αλλαγών και συνεχούς ολοκλήρωσης που εξελίσσει την αυτογνωσία μέσα στο χρόνο (Sollberger, 2013). Η αφηγηματική ταυτότητα αφορά ένα είδος ψυχολογικής συνέχειας που δεν δημιουργείται όμως από εμπειρίες που απλώς προκύπτουν διαχρονικά ως απλά μεμονωμένα γεγονότα και ενοποιούνται τυχαία και παθητικά στη ζωή ενός ατόμου. Αντιθέτως, συλλέγονται μέσα στη ζωή του υποκειμένου απαρτίζοντας ένα μέρος μιας μεγαλύτερης ιστορίας που τις συνδέει, τις ενοποιεί ενεργά και τις καθιστά κατανοητές (Shoemaker, 2019). Ενώ το άτομο δύναται να αποκηρύξει κομμάτια της ιστορίας του, να απαρνηθεί γεγονότα και να διακόψει την πορεία του βίου του, περιορίζεται από τις εκδηλώσεις της αυτουργίας και της αυτονομίας, ιδιοτήτων δηλαδή που κατέχει ως πρόσωπο. Έτσι η αφήγησή του αποκτά συνεκτικότητα μέσα από την αναγνώριση των πράξεών του ως δικών του και την ανάληψη ευθύνης γι' αυτές αλλά και μέσα από τις ικανότητές του για αυτονομοθεσία στο διαπραγματεύσιμο χώρο μεταξύ του ιδίου και των άλλων προσώπων των οποίων η παρουσία στη σκηνή καθίσταται αναγκαία (Βασιλόγιαννης). Έμμεσα, λοιπόν, η αφηγηματική προσέγγιση επεκτείνεται και στις διαπροσωπικές σχέσεις όπου η αλληλεπίδραση με τα άλλα πρόσωπα αναδεικνύεται καθοριστικός παράγοντας για τη διαμόρφωση των στοιχείων της προσωπικής ταυτότητας.

Τόσο η ψυχολογική ερμηνεία της προσωπικότητας όσο και η έννοια της προσωπικής ταυτότητας συνιστούν εμπειρικές έννοιες σημαντικές για την ταυτοποίηση του ατόμου, ωστόσο δεν παράγουν μία κανονιστική απάντηση στο ερώτημα τι είναι αυτό που καθιστά ένα άτομο πρόσωπο. Η εμπειρικά συγκροτούμενη

παράσταση περί προσωπικής ταυτότητας (ψυχολογική ή βιολογική) διαφέρει από την κανονιστική έννοια του προσώπου που αποδίδεται σε κάθε ον με ηθική υπόσταση, δηλαδή σε κάθε ον που μπορεί να πράττει ελεύθερα και έλλογα.

Η έλλογη ικανότητα καθιστά τον άνθρωπο ικανό να συλλάβει τον εαυτό του από τη μία ως παθητικό ον που υπόκειται σε εμπειρίες και προβαίνει σε πράξεις που μπορούν να ερμηνευθούν αιτιακά και από την άλλη ως ενεργό, ελεύθερο υποκείμενο, υπεύθυνο για το βίο του, που μπορεί να επιλέξει και να δικαιολογήσει τις πράξεις του.

Ο Λόγος, κατά το διαφωτιστή φιλόσοφο Immanuel Kant, έχει την απόλυτη αυτενέργεια και ταυτίζεται με την ελευθερία, τη νομοειδή όμως ελευθερία από τη σκοπιά όλων, και την ανεξαρτησία από εμπειρικούς καθορισμούς. Ευθύνεται για την ηθική και είναι κοινός ανάμεσα σε όλα τα έλλογα όντα χωρίς αυτό να σημαίνει ότι έχουν όλοι τον ίδιο, αλλά ότι έχουν όλοι την ικανότητα να παράγουν ιδέες. Συνυφαίνεται με την έννοια του προσώπου απονέμοντάς του μοναδικά γνωρίσματα που του επιτρέπουν να προβαίνει σε επιλογές για τις οποίες μπορεί να λογοδοτεί και να διαμορφώνει σχέδια για την πορεία του βίου του, να είναι φορέας αξιών και αρχών, υποχρεώσεων και δικαιωμάτων.

Στα γνωρίσματα αυτά ανήκει η έλλογη ηθική αυτουργία, η ικανότητα δηλαδή να αντιλαμβάνεται κάποιος ότι οι πράξεις του, του ανήκουν, και να αναλαμβάνει την ευθύνη γι' αυτές. Η αυτουργία προϋποθέτει την αναστοχαστικότητα, την ικανότητα να κάνει κάποιος ένα βήμα πίσω και να αναστοχάζεται, να αξιολογεί τις πράξεις του και να διαχωρίζει το σωστό από το λάθος. Συνεπάγεται την επεξηγηματική δύναμη του υποκειμένου, τη δυνατότητα να ερμηνεύει τις πράξεις του, να επιλέγει να πράξει κατά έναν τρόπο και να είναι σε θέση να εξηγήσει το λόγο. Ο γνήσιος αυτουργός μπορεί να ασκεί την αυθεντία του, δηλαδή την εξουσία διάθεσης μελλοντικών γεγονότων (Βασιλόγιαννης) και να σχεδιάζει τη δράση του (Bratman, 2000).

Άρρηκτα συνδεδεμένη με την αυτουργία του προσώπου είναι η ελεύθερη βούληση, η ικανότητα για ηθική πράξη, η οποία εξασφαλίζεται όταν πληρούνται οι εξής συνθήκες: 1. Η ικανότητα να μπορεί κάποιος να πράξει και αλλιώς πράγμα που σημαίνει ότι διαθέτει και εναλλακτική επιλογή. 2. Ο έλεγχος των επιλογών του. Το άτομο που ενεργεί πρέπει να είναι και εκείνο που αποφασίζει πώς θα πράξει χωρίς τις παρεμβολές ανθρώπων και μηχανών. 3. Οι πράξεις να υποκινούνται από λόγους. Μία απόφαση δεν μπορεί να είναι ελεύθερη, αν συνιστά το αποτέλεσμα μιας τυχαίας επιλογής, πρέπει να έχει ένα λόγο προς το πράττειν (Lavazza, 2016).

Η θετική ικανότητα της βούλησης, να θέτει ελεύθερα σκοπούς σύμφωνα με αρχές που εκείνη θεσπίζει και ισχύουν από τη σκοπιά όλων, συνιστά την αυτονομία. Η αυτονομία δεν είναι το ατομικό δικαίωμα, δεν είναι ο αυτοπροσδιορισμός και η αυθαιρεσία που εκδηλώνεται μέσα από τη φτωχή σε νόημα φράση του «κάνω ό,τι θέλω» η οποία δεν μπορεί να δεσμεύσει τους άλλους, αλλά συνιστά χαρακτηριστικό της ηθικής αυτουργίας, που προϋποτίθεται από όλα τα καθήκοντα, τις υποχρεώσεις και τα δικαιώματα.

Η έλλογη ικανότητα για αυτονομία (ηθική αυτονομοθεσία) ταυτίζεται με την αξιοπρέπεια του υποκειμένου το οποίο ως έλλογο ον πράττει ελεύθερα και φέρει ευθύνη για τις πράξεις του. Η αξιοπρέπεια αποτελεί ειδοποιό ηθικό γνώρισμα του ανθρώπου, συνιστά αξία απόλυτη, εγγενή και αυτοτελή. Κάθε ανθρώπινο ον είναι άξιο σεβασμού λόγω του ίδιου του ηθικού του στάτους (Τσινόρεμα, 2016)

Εν τέλει, η έννοια του προσώπου δεν ορίζεται από τη βιολογία ή τη ψυχολογία κάποιου όντος αλλά από την έλλογη φύση του, που το καθιστά ικανό για αυτουργία, για αυτονομοθεσία και του προσδίδει αξιοπρέπεια. Πρόσωπο είναι εκείνο το ον το οποίο δύναται να έχει τις παραπάνω ιδιότητες ενώ η μερική, η περιστασιακή, η ολική ή η αμετάκλητη απώλεια τους δεν καθιστά κάποιον μη πρόσωπο (Τσινόρεμα, 2016).

Κάθε πρόσωπο χαρακτηρίζεται από προσωπικότητα με την οποία συνδέεται άρρηκτα καθώς αυτή απορρέει από την ικανότητά του να προσδιορίζει τη ζωή του έλλογα: «Η προσωπικότητα εδράζεται στην ικανότητα να προσδιορίζουμε τη ζωή μας έλλογα με μια ευρύτερη έννοια, δηλαδή όχι μόνον κατά τον σκοπό ορθολογικά (εργαλειακά), αλλά και με την έννοια της ικανότητας να θέτουμε και να υπακούμε σε ηθικές αρχές. Η προσωπικότητα είναι η «εσωτερική σκοπιά» κάθε συγκεκριμένου υποκειμένου, η πρωτο-πρόσωπη οπτική, από την οποία πράττει και αποδίδει λόγους για τις πράξεις του στη βάση νόμων (αρχών) που το ίδιο συννομοθετεί» (Τσινόρεμα, 2016).

Ο Kant ορίζει την προσωπικότητα ως «ελευθερία και ανεξαρτησία από τους μηχανισμούς της φύσης, που θεωρείται όμως και ως μία ικανότητα ενός όντος να υπόκειται σε ιδιαίτερους νόμους, συγκεκριμένα τους καθαρούς πρακτικούς νόμους που πηγάζουν από το Λόγο του» (Kant, 1787).

Προσωπικότητα είναι η ιδιότητα του να είναι κανείς πρόσωπο, είναι η ηθική φύση του ανθρώπου. Η προσωπικότητα ως αξία είναι δυνατό να πραγματωθεί μόνο από το πρόσωπο καθώς ο Λόγος που εκείνο διαθέτει, το καθοδηγεί να αποκτήσει την πλήρη αυτοσυνειδησία του και να εξασκήσει την αυτονομία του.

Η φιλοσοφική έννοια της προσωπικότητας, λοιπόν, δεν σχετίζεται με την εμπειρική ψυχολογική έννοιά της, η οποία μαρτυρά τη σύγχυση που παρατηρείται στον κλάδο της ψυχολογίας μεταξύ του Λόγου(καθαρή διάνοια) και της αντίληψης ενός σκεπτόμενου όντος γενικότερα (Kant, 1781)

Η σημασία της αποσαφήνισης των εννοιών και οι συνέπειες της συγκεχυμένης χρήσης τους στις μελέτες, καθίστανται εμφανείς από τα διαφορετικά συμπεράσματα που εξάγονται κατά την αντιπαραβολή των δεδομένων των εμπειρικών μελετών με καθεμία από τις παραπάνω έννοιες.

Στην πλειοψηφία τους οι μελέτες μαρτυρούν μία επίδραση της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης σε χαρακτηριστικά όπως παρορμητικότητα, διάθεση, απάθεια, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι η DBS είναι δυνατό να επηρεάσει την ψυχολογική έννοια της προσωπικότητας. Η αύξηση της παρορμητικότητας, η μελαγχολία ή η συνεχής ευφορία, η απώλεια ενεργητικότητας που οδηγεί στη σταδιακή απόσυρση του ατόμου από την «αρένα» της ζωής είναι ικανά να αλλάξουν

την ιδιοσυγκρασία του και να μετατρέψουν έναν ευχάριστο, κοινωνικό, μετρημένο και ενεργητικό τύπο σε έναν κοινωνικά προβληματικό, απερίσκεπτο και απαθή.

Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι οι παρατηρούμενες αλλαγές σε στοιχεία της προσωπικότητας δεν διεισδύουν στον πυρήνα αυτής γύρω από τον οποίο δομείται. Έτσι η DBS δεν έχει αποδειχθεί μέχρι στιγμής ότι μπορεί να καταστήσει τον καλό άνθρωπο κακό, τον αλτρουιστή απάνθρωπο και αντίστροφα. Μπορεί όμως να κάνει κάποιον πιο επιθετικό, παρορμητικό και απαθή και αυτό είναι που παρατηρείται στις περισσότερες περιπτώσεις. Οι μελέτες έχουν δείξει ότι οι αλλαγές αυτές είναι ήπιες. Τα περιστατικά σοβαρής επιθετικότητας και ανεξέλεγκτης συμπεριφοράς είναι σπάνια και αντιμετωπίζονται χάρη στην αναστρεψιμότητα της μεθόδου ή με οριστική παύση της συσκευής όταν η κατάσταση γίνεται απειλητική για τον ίδιο τον ασθενή ή και για τους άλλους.

Εξετάζοντας τα εμπειρικά δεδομένα ως προς δυνητική τους επίδραση στην προσωπική ταυτότητα με την αριθμητική της έννοιας και δεχόμενος ως κριτήριο το βιολογικό, θα μπορούσε κάποιος να ισχυριστεί, ότι η ταυτότητα του ατόμου δεν μεταβάλλεται καθώς η DBS δεν αλλάζει τη βιολογική του ύλη.

Αν το κριτήριο είναι ψυχολογικό, αλλαγές στα ιδιαίτερα στοιχεία του χαρακτήρα επειδή αντανακλώνται στις σκέψεις και τα κίνητρα του ατόμου, θα μπορούσαν να διακόψουν τις ψυχολογικές συνδέσεις. Επειδή όμως οι ψυχολογικές συνδέσεις αφορούν και σε μνήμες και πεποιθήσεις και καθώς δεν έχουν διαπιστωθεί τέτοιες αλλαγές από την εφαρμογή της DBS (ή είναι μεμονωμένες) θα μπορούσαμε να πούμε ότι η ψυχολογική συνέχεια του ατόμου δεν πλήττεται άμεσα όπως συμβαίνει για παράδειγμα στη νόσο Alzheimer όπου το άτομο ξεχνά γεγονότα, κομμάτια της ζωής του και βιώματα.

Όσον αφορά στην αφηγηματική ταυτότητα, ως διαδικασία δυναμική, θα μπορούσε να ενσωματώσει τις ενδεχόμενες αλλαγές με την προϋπόθεση ότι αυτές είναι απόρροια των ενεργειών ή των αντιδράσεων του ίδιου του ατόμου για τις οποίες είναι υπεύθυνος και τις οποίες μπορεί να εξηγήσει και να δικαιολογήσει. Στην περίπτωση όμως που οι αλλαγές απορρέουν από την παρεμβολή στα νευρικά κυκλώματα είναι δύσκολο να γίνουν αντιληπτές ως προϊόν της αυτουργίας του ατόμου, το οποίο χάνει την ικανότητά του να συνεισφέρει στην αφήγηση της δικής του ζωής καθώς δεν μπορεί να κατανοήσει και αισθανθεί υπεύθυνο για τις ενέργειές του.

Γίνεται φανερό λοιπόν πως οι προκαλούμενες από τη διέγερση αλλαγές είναι δυνατό να αλλοιώσουν την αφηγηματική προσωπική ταυτότητα κυρίως μέσα από την υπονόμευση της αυτουργίας του ατόμου. Ένα άτομο είναι ικανό να ενσωματώσει στην αφήγηση που ορίζει την ταυτότητά του, δραστικές αλλαγές που μπορεί να υποστεί στην πορεία της ζωής του, τροποποιώντας συμπεριφορές, χαρακτηριστικά και στάσεις. Ο χαμός ενός αγαπημένου προσώπου, η απώλεια περιουσίας, μία σοβαρή ασθένεια είναι σημαντικές αλλαγές που συμβαίνουν στη ζωή κάποιου, ο οποίος αντιμέτωπος με τις νέες συνθήκες ή λόγω του ψυχικού του πόνου αλλάζει

στοιχεία της προσωπικότητάς του. Για παράδειγμα ένας παρορμητικός τύπος, με ικανότητα να συνάπτει εύκολα διαπροσωπικές σχέσεις, αν εξαπατηθεί, είναι πιθανό στην πορεία της ζωής του να γίνει πιο εσωστρεφής και επιφυλακτικός στις σχέσεις του, ωστόσο συνεχίζει την πορεία της ζωής του, προσαρμοσμένη στα νέα χαρακτηριστικά. Φαίνεται πως η αλλαγή που προκαλείται από την DBS αποκτά άλλη βαρύτητα λόγω του ξαφνικού και μηχανικού χαρακτήρα της, που είναι απόρροια όμως μιας συνειδητής, αυτόβουλης επιλογής του ατόμου που την πραγμάτωσε με την ενήμερη συναίνεσή του. Αντιθέτως, στην πρώτη περίπτωση η αναθεώρηση της ταυτότητας και η αναδιαμόρφωση της προσωπικής ιστορίας του ατόμου είναι αποτέλεσμα ενός αστάθμητου παράγοντα που δεν προέβλεψε, ούτε επέλεξε. Η αντιμετώπισή του όμως είναι αποτέλεσμα των δικών του επιλογών και αντιδράσεων για τις οποίες είναι υπεύθυνος, αποτέλεσμα δηλαδή της δικής του αυτουργίας και αυτόνομης δράσης. Στην περίπτωση της DBS μπορεί το μέσο με το οποίο επήλθαν οι αλλαγές να είναι προϊόν της δικής του αυτουργίας (εφόσον συναίνεσε στην DBS), οι ίδιες οι αλλαγές όμως και οι συνακόλουθες ενέργειες δεν αποτελούν δικές του επιλογές. Στην περίπτωση της πιο συχνά παρατηρούμενης αυξημένης παρορμητικότητας οι αντιδράσεις και οι ενέργειές του ατόμου δεν συνιστούν προϊόν περισυλλογής και επιλογής μεταξύ εναλλακτικών αλλά πράξεις παρόρμησης και βεβιασμένων κινήσεων. Βέβαια μπορούν να ενσωματωθούν στην ιστορία και στην ταυτότητα του, δεν θα είναι όμως το άτομο σε θέση να τις εξηγήσει, να λογοδοτήσει για αυτές και να κατανοήσει τη διαδικασία μέσα από την οποία προήλθαν .

Οι παραπάνω διαπιστώσεις, αν και σημαντικές στην αποκάλυψη του τρόπου που επιδρά η διέγερση στη ψυχοσυναισθηματική πλευρά του ατόμου, δεν παράγουν κανονιστικές συνέπειες.

Ο μετρημένος, ευχάριστος, κοινωνικός τύπος που μετά τη διέγερση έγινε επιπόλαιος, απαθής ή μελαγχολικός θα εξακολουθεί να διαθέτει την ηθική του ιδιότητα και πολύ περισσότερο θα εξακολουθεί να είναι πρόσωπο με έναν διαφορετικό όμως χαρακτήρα. Το ίδιο ισχύει και με την προσωπική ταυτότητα. Για να παραμείνει κάποιος το ίδιο πρόσωπο δεν απαιτείται να διαθέτει την ίδια προσωπική ταυτότητα, πρέπει να διαθέτει μια προσωπική ταυτότητα όχι όμως απαραίτητα τη συγκεκριμένη. Η αλλαγή σε κάποια εμπειρικά χαρακτηριστικά δεν επηρεάζει την ικανότητα του ατόμου να προσδιορίζει τη ζωή του έλλογα, δεν μπορεί να απειλήσει δηλαδή την προσωπικότητα του.

Το ηθικά σημαντικό ερώτημα που γεννάται είναι αν ο άνθρωπος με τα αλλαγμένα ψυχολογικά χαρακτηριστικά αισθάνεται ότι οι ενέργειές του, του ανήκουν και αν είναι υπεύθυνος γι’ αυτές. Δηλαδή αν παράλληλα με τη διασφάλιση της ακεραιότητας των κανονιστικών εννοιών του προσώπου και της προσωπικότητας, προστατεύεται και η θεμελιώδης ιδιότητα της αυτουργίας του προσώπου.

Συνοψίζοντας, λοιπόν, το δεδομένο που προκύπτει από την πλειοψηφία των εμπειρικών μελετών είναι ότι μετά τη διέγερση κάποια χαρακτηριστικά μεταβάλλονται. Υπάρχουν δυσκολίες να μετρηθούν οι αλλαγές αυτές λόγω έλλειψης

κατάλληλων εργαλείων, λόγω της διαφορετικής έντασης τους, λόγω ασυμφωνίας στην εκτίμησή τους μεταξύ των ασθενών και των οικείων τους στις συνεντεύξεις. Δυσκολία συναντάται επίσης και στην απόλυτη συσχέτιση αυτών με την DBS καθώς δεν είναι δυνατή η διάκρισή τους από τις αλλαγές εκείνες που μπορεί να προκαλέσει η φυσιολογική πορεία της νόσου, η ηλικία, η ψυχική επιβάρυνση από την ασθένεια ή η επαναφορά λειτουργιών που εμποδίζονταν. Τέλος, η σύγχυση μεταξύ των εννοιών πρόσωπο, προσωπικότητα και προσωπική ταυτότητα οδηγεί σε ταύτιση κανονιστικών και εμπειρικών εννοιών περιπλέκοντας την ανάδειξη ηθικά σημαντικών προβληματισμών.

Έπειτα από την περιγραφή των εννοιών αυτών, κατέστη σαφής ο διαχωρισμός μεταξύ των εμπειρικών εννοιών της προσωπικής ταυτότητας και της ψυχολογικής προσωπικότητας από τις κανονιστικές έννοιες του προσώπου και της προσωπικότητας. Η παραπάνω διάκριση οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η DBS μπορεί να επιφέρει αλλαγές στην ψυχολογική προσωπικότητα αλλά και στην αφηγηματική ταυτότητα του προσώπου, κυρίως μέσω της υπονόμευσης μιας σημαντικής ηθικής του ιδιότητας, της αυτουργίας. Ωστόσο, αυτό δεν μπορεί να συνεπάγεται την απειλή ούτε της έννοιας του προσώπου συνολικά, καθώς αυτή δεν πλήττεται από τον περιορισμό μιας ιδιότητάς της, ούτε την ακεραιότητα της σύμφυτης με αυτή, ανθρώπινης προσωπικότητας.

Έχοντας συμπεράνει ότι η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση διασφαλίζει την ανθρώπινη προσωπικότητα, προϋπόθεση που πρέπει να βρίσκεται στο επίκεντρο των ηθικών κρίσεων που αφορούν σε μια βιοϊατρική εφαρμογή, εξετάζεται στη συνέχεια αν σέβεται και εκπληρώνει τις τέσσερις βασικές αρχές της βιοηθικής, συνθήκη αναπόσπαστη για την απρόσκοπτη χρήση της προς όφελος του ασθενούς.

Η τήρηση των βιοηθικών αρχών

1. Αρχή σεβασμού της αυτονομίας

Ο σεβασμός της αυτονομίας του ασθενούς στην βιοϊατρική εξασφαλίζεται με τη δήλωση της συναίνεσής του στην ιατρική πράξη/εξέταση κατόπιν σαφούς ενημέρωσής του για τις συνέπειες αυτής από τον θεράποντα ιατρό του. Έτσι η εκτέλεση οποιασδήποτε χειρουργικής επέμβασης, απαιτεί προεγχειρητικά την εξασφάλιση της ενήμερης συναίνεσης του ενδιαφερόμενου.

Στην προκειμένη περίπτωση, όπου η επέμβαση αφορά σε ασθενείς με νευρολογικές / ψυχιατρικές διαταραχές, μία επακόλουθη ανησυχία είναι εάν η νοητική και ψυχολογική τους κατάσταση τους επιτρέπει να παρέχουν ενήμερη συναίνεση. Οι παθήσεις στις οποίες εφαρμόζεται η DBS, κατά κύριο λόγο, δεν επηρεάζουν την ικανότητα του ατόμου να συναινεί καθώς οι νοητικές του λειτουργίες διατηρούνται τις περισσότερες φορές. Κάποιες περιπτώσεις όμως παρκινσονικών ασθενών, συνήθως προχωρημένου σταδίου και προχωρημένης ηλικίας, μπορεί να

εμφανίζουν έκπτωση νοητικών λειτουργιών και άνοια, καθιστώντας προβληματική ή ακόμα και ανέφικτη τη διαδικασία εξασφάλισης συναίνεσης ή και περιπτώσεις ασθενών με βαριά κατάθλιψη, που λόγω ελλειμματικής προσοχής και απάθειας αδυνατούν να συμμετάσχουν στην όλη διαδικασία. Στα περιστατικά αυτά η ενήμερη συναίνεση παρέχεται από εξουσιοδοτημένο συγγενικό άτομο που γνωρίζει καλά τον ασθενή και θα μπορούσε να προσεγγίσει με τον καλύτερο δυνατό τρόπο τις επιθυμίες του. Είτε η συναίνεση παρέχεται από τον ίδιο τον ασθενή είτε από οικείο του πρόσωπο πρέπει, όπως ισχύει για όλες τις χειρουργικές επεμβάσεις, να βασίζεται στην κατανόηση και ορθή εκτίμηση κινδύνων και ωφελειών που πηγάζουν από τη διαδικασία. Η βασική και αναπόσπαστη αυτή συνθήκη, στην περίπτωση της DBS, εμπεριέχει ένα μεγαλύτερο βαθμό δυσκολίας και αυξημένη πολυπλοκότητα, εφόσον αφορά στην κατά μεγάλο μέρος ανεξερεύνητη λειτουργία του εγκεφάλου, του οργάνου εκείνου που εκτός από τη διατήρηση μας στη ζωή κατέχει καθοριστικό ρόλο στον τρόπο που θα τη ζήσουμε. Έτσι πέρα από τη σαφή ενημέρωση σχετικά με τις επιπλοκές που μπορεί να υπάρξουν από την τοποθέτηση και τη λειτουργία της συσκευής καθώς και από τους κινδύνους που εγκυμονεί η διαδικασία για την ομαλή λειτουργία του οργανισμού (Grill, 2005), γίνεται εκτενής αναφορά και διεξοδική επεξήγηση των πιθανών επιδράσεων στη συμπεριφορά. Πρέπει δηλαδή ο ασθενής και οι οικείοι του να κατανοήσουν ότι μετά την επέμβαση μπορεί να εμφανιστούν ασυνήθιστες συμπεριφορές που ενδεχομένως να είναι διαχειρίσιμες, μπορεί όμως και να κληθούν να αποφασίσουν αν θα τις ανεχτούν στο βωμό της άμβλυνσης των συμπτωμάτων. Επίσης πρέπει να γνωρίζουν ότι οι αλλαγές μπορεί να είναι τέτοιου είδους και τέτοιας έντασης που να προκαλέσουν, τουλάχιστον αρχικά, μια αναστάτωση στην οικογενειακή και κοινωνική ζωή του ασθενούς. Ακόμα πρέπει να ξεκαθαριστεί ότι η τεχνική δεν είναι θαυματουργή και εκτός του υπαρκτού πάντα ποσοστού αποτυχίας, αυτό που στην καλύτερη περίπτωση μπορεί να καταφέρει είναι όχι να τους θεραπεύσει αλλά να αποκαταστήσει από λίγο έως πολύ την ποιότητα ζωής τους (Bell *et al.*, 2009) μέσα από μια μακρά διαδρομή που θα περιλαμβάνει διαρκή παρακολούθηση από τους θεράποντες ιατρούς για ρύθμιση των παραμέτρων και εκτίμηση της θεραπευτικής πορείας, ενδεχομένως συνέχιση της φαρμακευτικής αγωγής και πιθανώς γνωσιο-ψυχοθεραπεία.

Η επιτυχής πληροφόρηση των ασθενών που θα καταστήσει πραγματικά ενήμερη τη συναίνεσή τους, επιτυγχάνεται με τη συντονισμένη συμμετοχή ειδικών από όλους τους κλάδους που εμπλέκονται στη διαδικασία, δηλαδή νευρολόγων – ψυχιάτρων, νευροχειρουργών, ψυχολόγων – ψυχοθεραπευτών και νοσηλευτών, σε μία διαδικασία στην οποία θα πρέπει να αφιερωθεί χρόνος και η οποία συνιστά απαραίτητο κομμάτι, ενσωματωμένο στο πρωτόκολλο της τεχνικής. Ιδιαίτερη προσοχή δίνεται από τους ειδικούς σε περιπτώσεις ασθενών βεβαρημένων με προηγούμενες αποτυχημένες θεραπευτικές προσεγγίσεις οι οποίοι είναι δυνατό να συναινέσουν υπό συνθήκες συσσωρευμένης ψυχολογικής φόρτισης και διάχυτης απελπισίας. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι ασθενείς με θολωμένη από τη χρόνια

ταλαιπωρία κρίση, είναι δυνατό να μην επιδείξουν την απαιτούμενη προσοχή στις παρεχόμενες πληροφορίες και να αποδεχτούν όλες τις προϋποθέσεις της διαδικασίας παραμερίζοντας προσωρινά την αβεβαιότητα για την άγνωστη έκβαση, η οποία αν στη συνέχεια αποδειχθεί δυσμενής μπορεί να προκαλέσει μεγαλύτερη απογοήτευση ή ακόμα και επιθετικές αντιδράσεις απέναντι στη θεραπευτική ομάδα.

Η υπόδειξη έγκυρων και επίσημων πηγών πληροφοριών, στις οποίες θα μπορεί να προσφεύγει ανά πάσα στιγμή ο ενδιαφερόμενος, θα οδηγούσε σε ενίσχυση της ενημερωτικής διαδικασίας. Αυτή η πηγή θα μπορούσε να είναι ένας εξειδικευμένος, συνεργάσιμος θεραπευτής, διαθέσιμος να ενημερώνει με απλή και κατανοητή γλώσσα τον ασθενή ή πιστοποιημένα κέντρα, εξειδικευμένα στην πληροφόρηση των ενδιαφερόμενων (συνήθως τμήματα των κέντρων όπου εκτελείται η DBS). Σημαντική πληροφόρηση θα μπορούσαν οι ασθενείς να αντλήσουν και μέσα από τη διαδικτυακή αναζήτηση σε έγκυρες και επίσημες ιστοσελίδες οργανισμών και φορέων αφιερωμένων στην τεχνική και στις παθήσεις που αυτή απευθύνεται, η οποία όμως δεν μπορεί να υποκαθιστά την επικοινωνία με τον ιατρό/θεραπευτή, διότι η σημασία βρίσκεται στην σχέση εμπιστοσύνης που θα πρέπει να σφυρηλατηθεί.

2. Αρχή της μη βλάβης

Η μέριμνα για το καλό του ασθενούς και η προάσπιση των συμφερόντων και της υγείας του, συνιστά θεμελιώδη αρχή της βιοηθικής που καθοδηγεί τις ιατρικές πράξεις από την αρχαιότητα (Cabrera *et al.*, 2014).

Γενικά, η DBS θεωρείται ασφαλής χειρουργική διαδικασία με ελάχιστο κίνδυνο (<1%) για σοβαρές επιπλοκές (π.χ., αιμορραγίες , νευρολογική ανεπάρκεια) (Smeets *et al.*, 2018). Όπως αναφέρθηκε ήδη, οι κίνδυνοι από την εφαρμογή της DBS είναι κοινοί με εκείνους που συνοδεύουν οποιασδήποτε χειρουργική επέμβαση και επιπλοκή από τη θεραπεία. Η πιθανότητα να προκαλέσει αμετάκλητη σωματική βλάβη ή θάνατο είναι πολύ μικρή, οι επιπλοκές συνήθως αντιμετωπίζονται με επιτυχία και θεωρείται γενικά μια ασφαλής για τη σωματική τουλάχιστον υγεία θεραπευτική μέθοδος.

Όσον αφορά στην υγεία του νου, τα δεδομένα όπως είδαμε μαρτυρούν την πιθανότητα η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση να προκαλεί αλλαγές στη συμπεριφορά, στη διάθεση, στα συναισθήματα και λιγότερο στις γνωστικές ικανότητες. Κάποιες από τις αλλαγές αυτές είναι ήπιες και άλλες μειωμένης σπουδαιότητας. Τα δυσμενή συμπτώματα της διέγερσης είναι γενικά αναστρέψιμα και είναι δυνατό να αμβλυνθούν ρυθμίζοντας τις παραμέτρους, έτσι ώστε να προκύψει μια αποδεκτή ισορροπία μεταξύ απουσίας των παρενεργειών και ωφέλιμου αποτελέσματος. Όταν η ρύθμιση των παραμέτρων δεν επιτυγχάνει περιορισμό των παρενεργειών, εάν αυτές είναι τέτοιας έντασης που δεν μπορούν να γίνουν ανεκτές, υπάρχει η δυνατότητα παύσης του ηλεκτροδιεγέρτη οπότε και χάνεται μαζί με τις παρενέργειες και το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

3. *Αρχή της ωφέλειας*

Όπως αποδεικνύεται από πολυάριθμες επιστημονικές αναφορές, η DBS επιφέρει σημαντική κλινική βελτίωση των κινητικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με νόσο Parkinson, σε ποσοστό που μπορεί να αγγίξει και το 60-70%, συμβάλλοντας στην αναβάθμιση της ποιότητας ζωής τους (Erola *et al.*, 2006; Houeto *et al.*, 2002; Jaggi *et al.*, 2004; Pham *et al.*, 2015; Rodriguez-Oroz *et al.*, 2005; Siderowf *et al.*, 2006; Sobstyl *et al.*, 2014; Witt *et al.*, 2013; Wu *et al.*, 2021). Η DBS είναι αποτελεσματικότερη στον περιορισμό των κινητικών συμπτωμάτων σε σχέση με την καλύτερη φαρμακευτική αγωγή (Weaver *et al.*, 2009).

Επίσης, σε κάποιες περιπτώσεις, έχει παρατηρηθεί μέτρια μείωση της κατάθλιψης (Ardouin *et al.*, 1999; Funkiewiez *et al.*, 2004; Saint-Cyr *et al.*, 2000) ενώ η συναισθηματική ευημερία που μπορεί να επιφέρει, συνδυαζόμενη με την σημαντική βελτίωση στα κινητικά προβλήματα, οδηγούν σε αύξηση του δείκτη ποιότητας ζωής (Deuschl *et al.*, 2006; Weaver *et al.*, 2009).

Όσον αφορά σε περιπτώσεις ασθενών με ψυχιατρικές ασθένειες, η εφαρμογή της DBS φαίνεται πως επιφέρει θετικά αποτελέσματα (Kuhn *et al.*, 2010). Σε προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς με OCD που δεν ανταποκρίνονται στις συνήθεις ψυχοθεραπείες και φαρμακευτικές αγωγές, οι μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχουν ωφέλιμες επιδράσεις (Wu *et al.*, 2021), καθώς η DBS οδηγεί σε βελτίωση των συμπτωμάτων όπως σημαντική μείωση των ιδεοληψιών, των παρορμήσεων, των συναφών καταθλιπτικών συμπτωμάτων και του άγχους, οδηγώντας σε μία σφαιρική βελτίωση της λειτουργικότητας, γεγονός που αποτυπώνεται στο μειωμένο σκορ (η μείωση κυμαίνεται μεταξύ 25 και 37%) που επιτυγχάνεται στην κλίμακα μέτρησης Y-BOCS (Yale -Brown Obsessive Compulsive Scale) (Denys *et al.*, 2010; Luyten *et al.*, 2016; Menchon *et al.*, 2021). Επιπρόσθετα, σε συνεντεύξεις τους, οι ασθενείς αξιολογώντας θετικά τις επιπτώσεις της DBS κάνουν λόγο για προσέγγιση του πραγματικού τους εαυτού, για αλλαγές στον τρόπο έκφρασης και αλληλεπίδρασης με τους άλλους όχι όμως στις πεποιθήσεις του και στον τρόπο που βλέπουν τη ζωή (de Haan *et al.*, 2017).

4. *Αρχή της δικαιοσύνης*

Η DBS είναι μία ακριβή μορφή θεραπείας, με το υψηλό κόστος εξοπλισμού και της επεμβατικής διαδικασίας να την καθιστούν μη προσιτή σε μεγάλο μέρος των πασχόντων. Η διαπίστωση αυτή δεν είναι βέβαια ένα καινούριο φαινόμενο αλλά ένα χαρακτηριστικό που συνοδεύει όλες τις αναδυόμενες τεχνολογίες και έρχεται να προστεθεί στην πληθώρα κοινωνικών ανισοτήτων που δημιουργεί το οικονομικό χάσμα μεταξύ πολιτών και μεταξύ λαών. Έτσι, κάποιος που έχει την οικονομική δυνατότητα (είτε ο ίδιος είτε του την παρέχει ως πρόνοια το εύρωστο οικονομικά κράτος του) αλλά όχι την απόλυτη ανάγκη της θεραπείας με DBS, θα μπορεί να

υποβληθεί σε αυτήν, ενώ κάποιος με μεγαλύτερη ανάγκη αλλά ασθενέστερος οικονομικά να τη στερηθεί.

Αλλά ακόμα και όταν κάποιος πληρώνοντας μπορεί να έχει άμεση πρόσβαση στην τεχνική, εξετάζεται η καταλληλόλητά του και η πιθανότητα αποκόμισης οφέλους αλλά και πιθανής βλάβης έτσι ώστε να πληρούνται οι αρχές της ωφέλειας και της μη βλάβης. Η προϋπόθεση αυτή είναι θεμελιώδης και συνιστά τη βάση στην επιλογή των ασθενών είτε οι οικονομικές συνθήκες είναι ευνοϊκές είτε όχι. Σε αυτή τη δεύτερη περίπτωση όπου υπάρχουν περιορισμένοι πόροι, στο κριτήριο του οφέλους και της αποφυγής βλάβης συνυπολογίζονται και άλλες παράμετροι, ώστε να αποφευχθεί η σπατάλη πόρων και να μεγιστοποιηθεί η πιθανότητα επιτυχούς έκβασης της θεραπείας. Η επιτυχής έκβαση της επέμβασης δεν καθορίζεται μόνο από το άμεσο όφελος που θα προκύψει αλλά και από τη διατήρηση αυτού, πράγμα που απαιτεί μετεγχειρητικά χρόνο, κόπο, επιμονή και υπομονή. Έτσι κατά την εξέταση ενός υποψηφίου για DBS ελέγχεται και επιβεβαιώνεται η σωματική, νοητική και συναισθηματική ικανότητά του να αντέξει το χειρουργείο και να συμμετέχει στη μετεγχειρητική φροντίδα (Lang & Widner, 2002). Για το σκοπό, αυτό πρέπει να εξετάζεται και η ύπαρξη υποστηρικτικού περιβάλλοντος ικανού να συνδράμει στην μετεγχειρητική φροντίδα του ασθενούς, στη σωματική και ψυχική του στήριξη μέχρι την ευόδωση της διαδικασίας.

Για την ορθή επιλογή των κατάλληλων υποψηφίων για DBS είναι απαραίτητη η αξιολόγηση αυτών από ομάδα ειδικών αποτελούμενη από νευρολόγους, νευροψυχολόγους, ψυχίατρους, νευροχειρουργούς και εξειδικευμένους νοσηλευτές. Μία νευροψυχολογική εξέταση μπορεί να αποκαλύψει προβλήματα που είχαν περάσει απαρατήρητα (όπως μια αρχόμενη άνοια ή ψυχιατρική συνοσηρότητα), καταστάσεις που μπορεί να καταργήσουν τα πιθανά οφέλη της DBS. Η επιλογή υποψηφίων για DBS στην περίπτωση της νόσου Parkinson μπορεί να διευκολυνθεί από κατάλληλα εργαλεία όπως το CAPSIT-PD (Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease). Με αυτό εντοπίζονται οι κατάλληλοι υποψήφιοι μέσα από τον προσδιορισμό παραγόντων όπως ηλικία, κινητικά συμπτώματα, ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή levodopa, νευροψυχολογική και ψυχιατρική κατάσταση του ασθενούς, παρουσία άλλων παθήσεων, ποιότητα ζωής, ιστορικό κατάχρησης ουσιών ή εξάρτησης, παρουσία ψύχωσης από ναρκωτικά (Morgante *et al.*, 2007). Στις ψυχικές νόσους όπως η OCD η επιλογή των ασθενών θα πρέπει να βασίζεται στην μη ανταπόκριση της νόσου σε οποιαδήποτε άλλη θεραπεία, στη βαρύτητα της νόσου και το βαθμό στον οποίο επιβαρύνει τη λειτουργικότητα του ατόμου και την ποιότητα ζωής του.

Επίλογος

Εν κατακλείδι, η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση συνιστά μία νευροχειρουργική επέμβαση που στοχεύει στην αποκατάσταση των δυσμενών συμπτωμάτων σοβαρών περιπτώσεων κινητικών και νευροψυχιατρικών παθήσεων. Η εφαρμογή της σέβεται και συμβαδίζει με τις βιοηθικές αρχές, εφόσον τηρούνται οι απαραίτητες προϋποθέσεις, δηλαδή εκτενής και κατανοητή ενημέρωση του ασθενούς με συνακόλουθη συναίνεση, ορθή, προσεκτική και δίκαιη επιλογή ασθενών, υπερίσχυση πιθανού οφέλους έναντι πιθανής βλάβης. Η τελευταία μπορεί να περιλαμβάνει αλλαγές στα συμπεριφορικά χαρακτηριστικά, οι οποίες σχετίζονται με αύξηση παρορμητικότητας, έλλειψη περισυλλογής και βεβιασμένες επιλογές, κλονίζοντας τη βαρύνουσα για το πρόσωπο ιδιότητα της αυτουργίας του προσώπου, περιφρουρώντας ωστόσο την έννοια του προσώπου και διασφαλίζοντας την ακεραιότητα της ανθρώπινης προσωπικότητας. Φαίνεται λοιπόν πως ο ηθικός προβληματισμός που εγείρεται από την εφαρμογή της νευροχειρουργικής αυτής μεθόδου, μετατοπίζεται από την υπαινισσόμενη από πολλούς διακύβευση της προσωπικότητας, στην προσβολή της αυτουργίας του προσώπου.

Όμως σε ποιο βαθμό τα άτομα στα οποία απευθύνεται η DBS είναι και αισθάνονται γνήσιοι αυτουργοί; Ξεκινώντας από την περίπτωση της νόσου Parkinson, η αδυναμία ελέγχου των κινήσεων, που δεν αφήνει περιθώρια επιλογών στον ασθενή για το τρόπο που θα κινηθεί, και η εξάρτηση που δημιουργεί η αδυναμία να ζήσει χωρίς βοήθεια, συνθέτουν παράγοντες που υποσκάπτουν την αυτουργία του. Αυτό είναι πιο ξεκάθαρο στις ψυχιατρικές διαταραχές. Εκεί η αυτουργία του ασθενούς δεν διακυβεύεται λόγω της αδυναμίας να ελέγξει τις κινήσεις του ή να ζήσει ανεξάρτητος αλλά λόγω των εσωτερικών του καταναγκασμών. Η κατάσταση αποτυπώνεται, εύστοχα στις παρακάτω γραμμές:

«Καταλαβαίνουμε ότι ένα άτομο που υποφέρει από ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, που ξοδεύει όλη την ημέρα πλένοντας τα χέρια του και ελέγχοντας δεκάδες φορές ότι ξαναθυμήθηκε να κλειδώσει την μπροστινή πόρτα, δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι έχει ελεύθερη βούληση. Οι ενέργειές του υπαγορεύονται αυτόματα από στερεοτυπικές οδηγίες από τις οποίες δεν μπορεί να δραπετεύσει. Συνεπώς, η OCD είναι μία αρρώστια της ελεύθερης βούλησης» (Levy, 2003).

Φαίνεται λοιπόν πως η DBS είναι δύσκολο να απειλεί την αυτουργία αφού αυτή είναι ήδη βαθιά τραυματισμένη. Αντιθέτως, στόχος της είναι η εξάλειψη εκείνων των παραγόντων που υπονομεύουν την αυτουργία δηλαδή το τρέμουλο και οι ακούσιες κινήσεις στη νόσο Parkinson, οι ιδεοληψίες και οι συνακόλουθοι ψυχαναγκασμοί στην OCD. Τελικά, ίσως η DBS να διευκολύνει την αποκατάσταση της αυτουργίας και την αυτονομία, που συνιστούν προϋποθέσεις για τη συγκρότηση της προσωπικής ταυτότητας. Το σημαντικότερο όμως είναι ότι αποκαθίστανται συστατικές ιδιότητες του προσώπου με ηθική βαρύτητα.

Υπό αυτές τις συνθήκες κάποιες αλλαγές στη συμπεριφορά και στο χαρακτήρα του ατόμου θα μπορούσαν να γίνουν ανεκτές, γιατί λίγη σημασία έχει αν κάποιος κάνει απερίσκεπτες και περιττές αγορές ή είναι λίγο περισσότερο ευθύς απ' όσο θα έπρεπε στις συναναστροφές του με τους άλλους, αν αυτό συγκριθεί με το όφελος που προκύπτει από την επέμβαση για την ποιότητα ζωής του και την αυτονομία του. Φυσικά, δεν αναφέρομαι σε αλλαγές που καθιστούν επικίνδυνο τον ασθενή για τον ίδιο ή και τους άλλους (ανεξέλεγκτη παρορμητικότητα και επιθετικότητα) που έτσι κι αλλιώς είναι σπάνιες και που μπορούν να αντιμετωπιστούν χάρη στην αναστρεψιμότητα της μεθόδου (μείωση της τάσης ή της συχνότητας διέγερσης) ή και με οριστική παύση της γεννήτριας σε περίπτωση ανυποχώρητων αλλαγών.

Στόχος της DBS πρέπει να είναι η μεγιστοποίηση της ικανότητάς των ασθενών να καθοδηγήσουν τη ζωή τους σύμφωνα με τη δική τους θέληση. Αν οι ασθενείς ωφελούνται κλινικά από τη διέγερση, επιδράσεις που μπορεί να μειώνουν την αυτουργία σε κάποιο βαθμό θα μπορούσαν να γίνουν ανεκτές εφόσον υπάρχει μια λογική ελπίδα ότι, τελικά, ο ασθενής θα οδηγηθεί σε μακρόχρονη κατάκτηση της αυτουργίας. Η τελευταία δεν μπορεί να γίνει αντιληπτή ως ιδιότητα που λείπει εντελώς ή υπάρχει στο ακέραιο. Πρόκειται για δύο ακραίες καταστάσεις οι οποίες σπανίως προσεγγίζονται, δεδομένου ότι και οι υγιείς αυτουργοί συχνά εκτελούν ενέργειες που αντιτίθενται στις δευτερεύουσες επιθυμίες τους. Θα ήταν πιο ακριβές να λέμε ότι η DBS μειώνει ή αυξάνει παρά απειλεί ή επαναφέρει την αυτουργία (Klaming & Haselager, 2013).

Ένα ερώτημα που αναδύεται από την παραπάνω διαπίστωση είναι εάν το άτομο μετά την DBS, έχοντας απωλέσει σε κάποιο βαθμό, μικρότερο ή μεγαλύτερο, την αυτουργία του, διατηρεί την ικανότητα να εκδηλώνει την αυτονομία του συναινώντας στη συνέχιση της διέγερσης. Όπως αναφέρθηκε, μετά την έναρξη της διέγερσης, ο ασθενής επαναξιολογείται και σύμφωνα με τις επιθυμίες του συνεχίζεται ή όχι η θεραπεία. Υπάρχει τότε το ενδεχόμενο, ενώ ο ασθενής ανακτά τον κινητικό έλεγχο να χάνει, λόγω των ανασταλτικών επιδράσεων της διέγερσης, τη νοητική και βουλητική ικανότητα που απαιτείται για την επιλογή των κατάλληλων ενεργειών. Αν οι αλλαγές στις νοητικές λειτουργίες βλάπτουν την ικανότητα του ατόμου να αποφασίζει για τη συνέχιση της διέγερσης που έχει ξεκινήσει με την αρχική του συναίνεση, δημιουργείται το παράδοξο μία αυτόνομη απόφαση συναίνεσης σε μία ιατρική θεραπεία να οδηγήσει σε απώλεια της αυτονομίας και ακολούθως της ικανότητας του ατόμου να επιλέξει τη συνέχιση αυτής της θεραπείας (Glannon, 2009). Μία τέτοια περίπτωση είναι αυτή ενός ασθενούς στην Ολλανδία με προχωρημένη νόσο του Parkinson, ο οποίος υποβλήθηκε σε DBS στον υποθαλαμικό πυρήνα με αποτέλεσμα θεαματική μείωση των κινητικών συμπτωμάτων αλλά και ταυτόχρονη εμφάνιση χαοτικής συμπεριφοράς και μεγαλομανίας που επηρέασαν την κρίση του και τον οδήγησαν σε οικονομικά χρέη. Η ρύθμιση των παραμέτρων διέγερσης επανάφεραν την ικανότητά του να κρίνει, μαζί με αυτήν όμως και τα κινητικά του προβλήματα που τον κατέστησαν κατάκοιτο. Κατά τη φάση της μη

διέγερσης ο ασθενής θεωρήθηκε και ήταν ικανός να αποφασίσει για τη θεραπεία του. Καλούμενος να επιλέξει μεταξύ των δύο εναλλακτικών, δηλαδή διέγερση και εγκλεισμός σε ψυχιατρικό ίδρυμα λόγω της σοβαρής μανίας ή διακοπή διέγερσης και κινητική αναπηρία, επέλεξε την πρώτη. Έτσι σύμφωνα με την επιθυμία του εγκλείστηκε νόμιμα σε ένα τοπικό ψυχιατρικό νοσοκομείο (Leentjens *et al.*, 2004).

Η απόφαση του ασθενούς σε αυτή την περίπτωση φαίνεται να μοιάζει σε κάποιο βαθμό με τις προγενέστερες οδηγίες, που δίνονται από έναν ικανό ασθενή και αφορούν αποφάσεις σχετικές με μελλοντικές θεραπείες οι οποίες πρέπει να ληφθούν όταν αυτός δεν θα είναι ικανός πια να αποφασίζει (Glannon, 2009). Αυτές είναι ένα νόμιμο έγγραφο (σε κάποιες χώρες, σε άλλες συνιστούν απλώς επιθυμίες που έχουν εκφράσει οι ασθενείς σε οικεία πρόσωπα) στο οποίο ένα άτομο εκφράζει επιθυμίες που αφορούν μελλοντικές αποφάσεις σχετικά με την ιατρική θεραπεία στην οποία θα υποβληθεί όταν δεν θα είναι πλέον ικανός να λαμβάνει αποφάσεις. Αυτό παρατηρείται κυρίως σε περιπτώσεις άνοιας όπως η νόσος Alzheimer και, συνήθως, άπτονται αποφάσεων που σχετίζονται με το τέλος της ζωής. Η δημιουργία προγενέστερων οδηγιών δίνει σε κάποιον τη δυνατότητα να περιορίσει τις ενέργειες άλλων και να έχει έναν βαθμό ελέγχου όταν δεν θα είναι πια ικανός να λαμβάνει ενήμερες αποφάσεις σχετικά με ιατρικές παρεμβάσεις (Glannon, 2010). Βέβαια, το ηθικό κύρος των προγενέστερων οδηγιών είναι αμφισβητήσιμο γιατί, ενώ αυτές αποσκοπούν στο σεβασμό της εμπειρικής φύσης του προσώπου, δεν διασφαλίζουν το σεβασμό ενός σταθερού πυρήνα της έλλογής του φύσης.

Η παραπάνω περίπτωση όντας ιδιάζουσα, δεν αφορά σε μία μελλοντική αλλά μία σε πραγματικό χρόνο θεραπευτική διαδικασία που δίνει τη δυνατότητα στον ασθενή να βιώσει δύο διαφορετικές συνθήκες ζωής και να αποφασίσει ποιαν επιθυμεί, έχοντας πάντα τη δυνατότητα να αναιρέσει την απόφασή του σε μια επόμενη επανεκτίμηση της πορείας του από τη θεραπευτική του ομάδα. Οι παρεχόμενες οδηγίες από τον ικανό χωρίς διέγερση ασθενή, συνιστούν μέσο έκφρασης του τρόπου που επιθυμεί να ζήσει τη ζωή του και εφόσον δεν αφορούν σε αποφάσεις που σχετίζονται με το τέλος της ζωής και δεν θίγουν την έλλογη φύση του προσώπου θα πρέπει να γίνονται σεβαστές.

Τα παραδείγματα αυξημένης παρορμητικότητας και διαταραγμένης λήψης αποφάσεων πρέπει να δημιουργούν επαγρύπνηση για την εμφάνιση τέτοιου είδους παρενεργειών, προσαρμόζοντας την ενημέρωση κατά τη διαδικασία εξασφάλισης συναίνεσης καθώς και την μετεγχειρητική φροντίδα. Δηλαδή όπως αναφέρθηκε και παραπάνω θα πρέπει να καθίσταται απόλυτα κατανοητό και σαφές στον ενδιαφερόμενο και στους οικείους του ότι μετά το χειρουργείο μπορεί να παρατηρηθούν αλλαγές στη συμπεριφορά και στις νοητικές ικανότητές του, που ενδεχομένως να προσθέσουν νέα προβλήματα στην καθημερινότητά τους. Η θεραπευτική ομάδα οφείλει να καταβάλει τη μέγιστη προσπάθεια και να δαπανήσει όσο χρόνο χρειαστεί προκειμένου να επικοινωνήσει σωστά και με επιτυχία τις

πληροφορίες και να μη φέρει καμία αμφιβολία γι’ αυτό πριν προχωρήσει στην επέμβαση.

Μετά το χειρουργείο ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά από τους θεράποντες και τους οικείους για τυχόν εμφάνιση αλλαγών. Αυτές θα πρέπει να καταγράφονται σε μια κοινή βάση δεδομένων που θα συγκεντρώνει τα αποτελέσματα όλων των κοινών μελετών προκειμένου να εξαχθούν πιο ασφαλή συμπεράσματα. Για το σκοπό αυτό, αναγκαία κρίνεται η διενέργεια περισσότερων εμπειρικών μελετών που θα προσφέρουν μεγαλύτερο όγκο δεδομένων προς ανάλυση. Η βάση καταγραφής των αλλαγών θα συμβάλει και στη σύλληψη πιο αξιόπιστων εργαλείων μέτρησης αυτών, τα οποία θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε όλες τις παρόμοιες μελέτες ώστε τα αποτελέσματα να είναι συγκρίσιμα. Απαραίτητες είναι και οι συχνές συνεντεύξεις με τους ασθενείς και τους οικείους τους προκειμένου να διαπιστωθεί ο τρόπος που βιώνουν τις αλλαγές και αν οι απόψεις τους ταυτίζονται. Έτσι θα ανακαλυφθεί αν ο ασθενής αισθάνεται οικεία τη συμπεριφορά του και γνήσιος αυτουργός των πράξεων του, ή αν αισθάνεται αποξενωμένος από τον εαυτό του, γεγονός που θα συνεπαγόταν την αποτυχημένη έκβαση της επέμβασης.

Στον σχεδιασμό της επεμβατικής διαδικασίας είναι αναγκαίο να συμπεριληφθεί η φιλοσοφική αναζήτηση εννοιών όπως προσωπική ταυτότητα, προσωπικότητα, αυτουργία, αυτονομία έτσι ώστε να αποσαφηνιστεί ποιες από αυτές ή σε ποιο βαθμό θίγονται από την DBS.

Επίσης με τα φιλοσοφικά ζητήματα θα πρέπει, εκτός από του φιλόσοφους, να ασχολούνται και οι νευροεπιστήμονες, έτσι ώστε να αντλούν πληροφόρηση που θα τους φανεί χρήσιμη στην μέτρηση των αλλαγών αλλά και στη σχετική ενημέρωση των ενδιαφερόμενων. Οι φιλόσοφοι θα μπορούσαν να κατευθύνουν τους κλινικούς γιατρούς συνεισφέροντας στη δημιουργία εργαλείων κατάλληλων να προάγουν την αξιολόγηση των ασθενών από τους δεύτερους, οι οποίοι συχνά αποτυγχάνουν να απευθύνουν ερωτήσεις που είναι κεντρικού ενδιαφέροντος για τους φιλόσοφους και τους ασχολούμενους με τη βιοηθική.

Τα αντιφατικά μηνύματα που συγκεντρώνονται για τις επιδράσεις της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης σε πλευρές της ανθρώπινης ύπαρξης με μεγάλη ηθική βαρύτητα, δημιουργούν μία σύγχυση γύρω από το θέμα που μπορεί τελικά να καταλήξει στη στέρηση των ευεργετικών επιδράσεων της επέμβασης από ανθρώπους που πραγματικά την έχουν ανάγκη.

Βιβλιογραφία

Ackerman, S. (1992). *Discovering the brain*. Washington, D.C.: National Academy Press.

Agid, Y., Schupbach, M., Gargiulo, M., Mallet, L., Houeto, J. L., Behar, C., Maltete, D., Mesnage, V., & Welter, M. L. (2006). Neurosurgery in Parkinson's disease: the doctor is happy, the patient less so? *J Neural Transm Suppl*(70), 409-414. doi:10.1007/978-3-211-45295-0_61

Agnesi, F., Johnson, M. D., & Vitek, J. L. (2013). Deep brain stimulation: how does it work? In A. M. Lozano & M. Hallett (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 116, pp. 39-54): Elsevier.

Albert, P. R., Vahid-Ansari, F., & Luckhart, C. (2014). Serotonin-prefrontal cortical circuitry in anxiety and depression phenotypes: pivotal role of pre- and post-synaptic 5-HT1A receptor expression. *Front Behav Neurosci, 8*, 199. doi:10.3389/fnbeh.2014.00199

Ardouin, C., Pillon, B., Peiffer, E., Bejjani, P., Limousin, P., Damier, P., Arnulf, I., Benabid, A. L., Agid, Y., & Pollak, P. (1999). Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions: a consecutive series of 62 patients. *Ann Neurol, 46*(2), 217-223. doi:10.1002/1531-8249(199908)46:2<217::aid-ana11>3.0.co;2-z

Atri, A., Sherman, S., Norman, K. A., Kirchhoff, B. A., Nicolas, M. M., Greicius, M. D., Cramer, S. C., Breiter, H. C., Hasselmo, M. E., & Stern, C. E. (2004). Blockade of central cholinergic receptors impairs new learning and increases proactive interference in a word paired-associate memory task. *Behav Neurosci, 118*(1), 223-236. doi:10.1037/0735-7044.118.1.223

Bagherzadeh, Y., Khorrami, A., Zarrindast, M. R., Shariat, S. V., & Pantazis, D. (2016). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex enhances working memory. *Experimental Brain Research, 234*(7), 1807-1818. doi:10.1007/s00221-016-4580-1

Ballanger, B., van Eimeren, T., Moro, E., Lozano, A. M., Hamani, C., Boulinguez, P., Pellecchia, G., Houle, S., Poon, Y. Y., Lang, A. E., & Strafella, A. P. (2009). Stimulation of the Subthalamic Nucleus and Impulsivity: Release Your Horses. *Ann Neurol, 66*(6), 817-824. doi:10.1002/ana.21795

Bejjani, B.-P., Damier, P., Arnulf, I., Thivard, L., Bonnet, A.-M., Dormont, D., Cornu, P., Pidoux, B., Samson, Y., & Agid, Y. (1999). Transient Acute Depression Induced by High-Frequency Deep-Brain Stimulation. *New England Journal of Medicine, 340*(19), 1476-1480. doi:10.1056/nejm199905133401905

Bell, E., Mathieu, G., & Racine, E. (2009). Preparing the ethical future of deep brain stimulation. *Surg Neurol, 72*(6), 577-586; discussion 586. doi:10.1016/j.surneu.2009.03.029

Benazzouz, A., & Hallett, M. (2000). Mechanism of action of deep brain stimulation. *Neurology, 55*(12), S13-S16.

Beurrier, C., Bioulac, B., Audin, J., & Hammond, C. (2001). High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons. *Journal of Neurophysiology, 85*(4), 1351-1356.

Björgvinsson, T., Hart, J., & Heffelfinger, S. (2007). Obsessive-compulsive disorder: update on assessment and treatment. *J Psychiatr Pract, 13*(6), 362-372. doi:10.1097/01.pra.0000300122.76322.ad

Bodnar, R. J. (2004). Endogenous opioids and feeding behavior: a 30-year historical perspective. *Peptides, 25*(4), 697-725. doi:10.1016/j.peptides.2004.01.006

Bostrom, N., & Sandberg, A. (2009). Cognitive Enhancement: Methods, Ethics, Regulatory Challenges. *Science and Engineering Ethics, 15*(3), 311-341. doi:10.1007/s11948-009-9142-5

Bratman, M. E. (2000). Reflection, Planning, and Temporally Extended Agency. *The Philosophical Review, 109*(1), 35-61. doi:10.2307/2693554

Brunoni, A. R., Nitsche, M. A., Bolognini, N., Bikson, M., Wagner, T., Merabet, L., Edwards, D. J., Valero-Cabre, A., Rotenberg, A., Pascual-Leone, A., Ferrucci, R., Priori, A., Boggio, P. S., & Fregni, F. (2012). Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. *Brain Stimulation, 5*(3), 175-195. doi:10.1016/j.brs.2011.03.002

Brunoni, A. R., & Vanderhasselt, M. A. (2014). Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: a systematic review and meta-analysis. *Brain Cogn, 86*, 1-9. doi:10.1016/j.bandc.2014.01.008

Cabrera, L. Y., Evans, E. L., & Hamilton, R. H. (2014). Ethics of the electrified mind: defining issues and perspectives on the principled use of brain stimulation in medical research and clinical care. *Brain Topogr, 27*(1), 33-45. doi:10.1007/s10548-013-0296-8

Castrillon, G., Sollmann, N., Kurcyus, K., Razi, A., Krieg, S. M., & Riedl, V. (2020). The physiological effects of noninvasive brain stimulation fundamentally differ across the human cortex. *Science Advances, 6*(5), eaay2739. doi:10.1126/sciadv.aay2739

Chiken, S., & Nambu, A. (2013). High-Frequency Pallidal Stimulation Disrupts Information Flow through the Pallidum by GABAergic Inhibition. *Journal of Neuroscience, 33*(6), 2268-2280. doi:10.1523/Jneurosci.4144-11.2013

Chiken, S., & Nambu, A. (2016). Mechanism of Deep Brain Stimulation: Inhibition, Excitation, or Disruption? *Neuroscientist, 22*(3), 313-322. doi:10.1177/1073858415581986

Coffman, B. A., Trumbo, M. C., & Clark, V. P. (2012). Enhancement of object detection with transcranial direct current stimulation is associated with increased attention. *Bmc Neuroscience, 13*. doi:10.1186/1471-2202-13-108

Cooperrider, J., Furmaga, H., Plow, E., Park, H. J., Chen, Z. H., Kidd, G., Baker, K. B., Gale, J. T., & Machado, A. G. (2014). Chronic Deep Cerebellar Stimulation Promotes Long-Term Potentiation, Microstructural Plasticity, and Reorganization of Perilesional Cortical Representation in a Rodent Model. *Journal of Neuroscience, 34*(27), 9040-9050. doi:10.1523/Jneurosci.0953-14.2014

Dagdeviren, M. (2017). Role of Nitric Oxide Synthase in Normal Brain Function and Pathophysiology of Neural Diseases. In S. S. S. Saravi (Ed.), Nitric Oxide Synthase - Simple Enzyme-Complex Roles: Intechopen. Retrieved from https://www.intechopen.com/books/nitric-oxide-synthase-simple-enzyme-complex-roles/role-of-nitric-oxide-synthase-in-normal-brain-function-and-pathophysiology-of-neural-diseases. doi:10.5772/67267

Dallapiazza, R. F., De Vloo, P., Fomenko, A., Lee, D. J., Hamani, C., Munhoz, R. P., Hodaie, M., Lozano, A. M., Fasano, A., & Kalia, S. K. (2018). Considerations for Patient and Target

Selection in Deep Brain Stimulation Surgery for Parkinson's Disease. In T. B. Stoker & J. C. Greenland (Eds.), *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*. Brisbane (AU): Codon Publications.

Damasio, H., Grabowski, T., Frank, R., Galaburda, A. M., & Damasio, A. R. (1994). The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science, 264*(5162), 1102-1105. doi:10.1126/science.8178168

Darby, R. (2010). Ethical issues in the use of cognitive enhancement. *Pharos Alpha Omega Alpha Honor Med Soc, 73*(2), 16-22.

de Haan, S., Rietveld, E., Stokhof, M., & Denys, D. (2015). Effects of Deep Brain Stimulation on the Lived Experience of Obsessive-Compulsive Disorder Patients: In-Depth Interviews with 18 Patients. *PLOS ONE, 10*(8), e0135524. doi:10.1371/journal.pone.0135524

de Haan, S., Rietveld, E., Stokhof, M., & Denys, D. (2017). Becoming more oneself? Changes in personality following DBS treatment for psychiatric disorders: Experiences of OCD patients and general considerations. *PLOS ONE, 12*(4), e0175748. doi:10.1371/journal.pone.0175748

De Ridder, D., Vanneste, S., Gillett, G., Manning, P., Glue, P., & Langguth, B. (2016). Psychosurgery Reduces Uncertainty and Increases Free Will? A Review. *Neuromodulation, 19*(3), 239-248. doi:10.1111/ner.12405

Denys, D., Mantione, M., Figee, M., van den Munckhof, P., Koerselman, F., Westenberg, H., Bosch, A., & Schuurman, R. (2010). Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry, 67*(10), 1061-1068. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.122

Deuschl, G., Schade-Brittinger, C., Krack, P., Volkmann, J., Schäfer, H., Bötzel, K., Daniels, C., Deutschländer, A., Dillmann, U., Eisner, W., Gruber, D., Hamel, W., Herzog, J., Hilker, R., Klebe, S., Kloss, M., Koy, J., Krause, M., Kupsch, A., Lorenz, D., Lorenzl, S., Mehdorn, H. M., Moringlane, J. R., Oertel, W., Pinsker, M. O., Reichmann, H., Reuss, A., Schneider, G. H., Schnitzler, A., Steude, U., Sturm, V., Timmermann, L., Tronnier, V., Trottenberg, T., Wojtecki, L., Wolf, E., Poewe, W., & Voges, J. (2006). A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med, 355*(9), 896-908. doi:10.1056/NEJMoa060281

DeYoung, C. G., Hirsh, J. B., Shane, M. S., Papademetris, X., Rajeevan, N., & Gray, J. R. (2010). Testing predictions from personality neuroscience. Brain structure and the big five. *Psychol Sci, 21*(6), 820-828. doi:10.1177/0956797610370159

Dostrovsky, J. O., & Lozano, A. M. (2002). Mechanisms of deep brain stimulation. *Movement Disorders, 17*, S63-S68. doi:10.1002/mds.10143

Dresler, M., Sandberg, A., Bublitz, C., Ohla, K., Trenado, C., Mroczko-Wasowicz, A., Kuhn, S., & Repantis, D. (2019). Hacking the Brain: Dimensions of Cognitive Enhancement. *Acs Chemical Neuroscience, 10*(3), 1137-1148. doi:10.1021/acschemneuro.8b00571

Drolet, G., Dumont, E. C., Gosselin, I., Kinkead, R., Laforest, S., & Trottier, J. F. (2001). Role of endogenous opioid system in the regulation of the stress response. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 25*(4), 729-741. doi:10.1016/s0278-5846(01)00161-0

Erola, T., Heikkinen, E. R., Haapaniemi, T., Tuominen, J., Juolasmaa, A., & Myllylä, V. V. (2006). Efficacy of bilateral subthalamic nucleus (STN) stimulation in Parkinson's disease. *Acta Neurochir (Wien), 148*(4), 389-394. doi:10.1007/s00701-005-0662-8

Frank, M. J., Samanta, J., Moustafa, A. A., & Sherman, S. J. (2007). Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science, 318*(5854), 1309-1312. doi:10.1126/science.1146157

Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M., Bermpohl, F., Antal, A., Feredoes, E., Marcolin, M. A., Rigonatti, S. P., Silva, M. T. A., Paulus, W., & Pascual-Leone, A. (2005). Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Experimental Brain Research, 166*(1), 23-30. doi:10.1007/s00221-005-2334-6

Funkiewiez, A., Ardouin, C., Caputo, E., Krack, P., Fraix, V., Klinger, H., Chabardes, S., Foote, K., Benabid, A. L., & Pollak, P. (2004). Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry, 75*(6), 834-839. doi:10.1136/jnnp.2002.009803

Gardner, J. (2013). A history of deep brain stimulation: Technological innovation and the role of clinical assessment tools. *Social Studies of Science, 43*(5), 707-728. doi:10.1177/0306312713483678

Gasbarri, A., & Pompili, A. (2014). Involvement of Glutamate in Learning and Memory. In A. Meneses (Ed.), *Identification of Neural Markers Accompanying Memory* (1 ed., pp. 63-77). London: Elsevier.

Gilbert, F., Viaña, J. N. M., & Ineichen, C. (2018). Deflating the “DBS causes personality changes” bubble. *Neuroethics*. doi:10.1007/s12152-018-9373-8

Glannon, W. (2005). Neurobiology, Neuroimaging, and Free Will. *Midwest Studies In Philosophy, 29*(1), 68-82. doi:https://doi.org/10.1111/j.1475-4975.2005.00106.x

Glannon, W. (2009). Stimulating brains, altering minds. *Journal of Medical Ethics, 35*(5), 289-292. doi:10.1136/jme.2008.027789

Glannon, W. (2010). Consent to deep brain stimulation for neurological and psychiatric disorders. *J Clin Ethics, 21*(2), 104-111.

Gottesmann, C. (2002). GABA mechanisms and sleep. *Neuroscience, 111*(2), 231-239. doi:10.1016/s0306-4522(02)00034-9

Greely, H., Sahakian, B., Harris, J., Kessler, R. C., Gazzaniga, M., Campbell, P., & Farah, M. J. (2008). Towards responsible use of cognitive-enhancing drugs by the healthy. *Nature, 456*(7223), 702-705. doi:10.1038/456702a

Grill, W. M. (2005). Safety considerations for deep brain stimulation: review and analysis. *Expert Rev Med Devices, 2*(4), 409-420. doi:10.1586/17434440.2.4.409

Hamani, C., Florence, G., Heinsen, H., Plantinga, B. R., Temel, Y., Uludag, K., Alho, E., Teixeira, M. J., Amaro, E., & Fonoff, E. T. (2017). Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation: Basic Concepts and Novel Perspectives. *Eneuro, 4*(5). doi:10.1523/ENEURO.0140-17.2017

Hamani, C., Richter, E., Schwalb, J. M., & Lozano, A. M. (2005). Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a systematic review of the clinical literature. *Neurosurgery, 56*(6), 1313-1321; discussion 1321-1314. doi:10.1227/01.neu.0000159714.28232.c4

Hashimoto, T., Elder, C. M., Okun, M. S., Patrick, S. K., & Vitek, J. L. (2003). Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *Journal of Neuroscience, 23*(5), 1916-1923.

Hasselmo, M. E. (2006). The role of acetylcholine in learning and memory. *Current Opinion in Neurobiology, 16*(6), 710-715. doi:DOI 10.1016/j.conb.2006.09.002

Heck, C. N., King-Stephens, D., Massey, A. D., Nair, D. R., Jobst, B. C., Barkley, G. L., Salanova, V., Cole, A. J., Smith, M. C., Gwinn, R. P., Skidmore, C., Van Ness, P. C., Bergey, G. K., Park, Y. D., Miller, I., Geller, E., Rutecki, P. A., Zimmerman, R., Spencer, D. C., Goldman, A., Edwards, J. C., Leiphart, J. W., Wharen, R. E., Fessler, J., Fountain, N. B., Worrell, G. A., Gross, R. E., Eisenschenk, S., Duckrow, R. B., Hirsch, L. J., Bazil, C., O'Donovan, C. A., Sun, F. T., Courtney, T. A., Seale, C. G., & Morrell, M. J. (2014). Two-year seizure reduction in adults with medically intractable partial onset epilepsy treated with responsive neurostimulation: final results of the RNS System Pivotal trial. *Epilepsia, 55*(3), 432-441. doi:10.1111/epi.12534

Herberg, L. J., Stephens, D. N., & Franklin, K. B. (1976). Catecholamines and self-stimulation: evidence suggesting a reinforcing role for noradrenaline and a motivating role for dopamine. *Pharmacol Biochem Behav, 4*(5), 575-582. doi:10.1016/0091-3057(76)90200-8

Herlenius, E., & Lagercrantz, H. (2010). Neurotransmitters and neuromodulators. In H. Lagercrantz, M. A. Hanson, L. R. Ment, & D. M. Peebles (Eds.), *The Newborn Brain: Neuroscience and Clinical Applications* (pp. 99-119): Cambridge University Press

Herzog, J., Reiff, J., Krack, P., Witt, K., Schrader, B., MΓΌller, D., & Deuschl, G. (2003a). Manic episode with psychotic symptoms induced by subthalamic nucleus stimulation in a patient with Parkinson's disease. *Mov Disord, 18*(11), 1382-1384. doi:10.1002/mds.10530

Herzog, J., Volkmann, J., Krack, P., Kopper, F., Potter, M., Lorenz, D., Steinbach, M., Klebe, S., Hamel, W., Schrader, B., Weinert, D., Muller, D., Mehdorn, H. M., & Deuschl, G. (2003b). Two-year follow-up of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders, 18*(11), 1332-1337. doi:10.1002/mds.10518

Holtzheimer, P. E., Husain, M. M., Lisanby, S. H., Taylor, S. F., Whitworth, L. A., McClintock, S., Slavin, K. V., Berman, J., McKhann, G. M., Patil, P. G., Rittberg, B. R., Abosch, A., Pandurangi, A. K., Holloway, K. L., Lam, R. W., Honey, C. R., Neimat, J. S., Henderson, J. M., DeBattista, C., Rothschild, A. J., Pilitsis, J. G., Espinoza, R. T., Petrides, G., Mogilner, A. Y., Matthews, K., Peichel, D., Gross, R. E., Hamani, C., Lozano, A. M., & Mayberg, H. S. (2017). Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression: a multisite, randomised, sham-controlled trial. *Lancet Psychiatry, 4*(11), 839-849. doi:10.1016/s2215-0366(17)30371-1

Holzman, P. S. (2020, 24 Feb. 2020). ”Personality". Encyclopedia Britannica. Retrieved from https://www.britannica.com/topic/personality

Houeto, J. L., Mesnage, V., Mallet, L., Pillon, B., Gargiulo, M., du Moncel, S. T., Bonnet, A. M., Pidoux, B., Dormont, D., Cornu, P., & Agid, Y. (2002). Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry, 72*(6), 701-707. doi:10.1136/jnnp.72.6.701

Husain, M., & Mehta, M. A. (2011). Cognitive enhancement by drugs in health and disease. *Trends in Cognitive Sciences, 15*(1), 28-36. doi:10.1016/j.tics.2010.11.002

Hwang, J. H., Kim, S. H., Park, C. S., Bang, S. A., & Kim, S. E. (2010). Acute high-frequency rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex and attentional control in healthy young men. *Brain Research, 1329*, 152-158. doi:10.1016/j.brainres.2010.03.013

Ineichen, C., Baumann-Vogel, H., & Christen, M. (2016). Deep Brain Stimulation: In Search of Reliable Instruments for Assessing Complex Personality-Related Changes. *Brain sciences, 6*(3), 40. doi:10.3390/brainsci6030040

Jaggi, J. L., Umemura, A., Hurtig, H. I., Siderowf, A. D., Colcher, A., Stern, M. B., & Baltuch, G. H. (2004). Bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: surgical efficacy and prediction of outcome. *Stereotact Funct Neurosurg, 82*(2-3), 104-114. doi:10.1159/000078145

Kant, I. (1781). *Critique of Pure Reason* (P. Guyer & A. W. Wood Eds.). Cambridge: Cambridge University Press.

Kant, I. (1787). *Critique of practical reason* (M. J. Gregor, Trans. Second edition / Andrews Reath, Mary Gregor ed.).

Kim, T. D., Hong, G., Kim, J., & Yoon, S. (2019). Cognitive Enhancement in Neurological and Psychiatric Disorders Using Transcranial Magnetic Stimulation (TMS): A Review of Modalities, Potential Mechanisms and Future Implications. *Experimental Neurobiology, 28*(1), 1-16. doi:10.5607/en.2019.28.1.1

Klaming, L., & Haselager, P. (2013). Did My Brain Implant Make Me Do It? Questions Raised by DBS Regarding Psychological Continuity, Responsibility for Action and Mental Competence. *Neuroethics, 6*(3), 527-539. doi:10.1007/s12152-010-9093-1

Krack, P., Ardouin, C., Funkiewiez, A. l., Caputo, E., Benazzouz, A., Benabid, A.-l., & Pollak, P. (2001). What is the Influence of Subthalamic Nucleus Stimulation on the Limbic Loop? In K. Kultas-Ilinsky & I. A. Ilinsky (Eds.), *Basal Ganglia and Thalamus in Health and Movement Disorders* (pp. 333-340). Boston, MA: Springer US.

Kraemer, F. (2013). Authenticity or autonomy? When deep brain stimulation causes a dilemma. *Journal of Medical Ethics, 39*(12), 757-760. doi:10.1136/medethics-2011-100427

Kuhn, J., Grundler, T. O., Lenartz, D., Sturm, V., Klosterkotter, J., & Huff, W. (2010). Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *Dtsch Arztebl Int, 107*(7), 105-113. doi:10.3238/arztebl.2010.0105

Lang, A. E., & Widner, H. (2002). Deep brain stimulation for Parkinson's disease: patient selection and evaluation. *Mov Disord, 17 Suppl 3*, S94-101. doi:10.1002/mds.10149

Lavazza, A. (2016). Free Will and Neuroscience: From Explaining Freedom Away to New Ways of Operationalizing and Measuring It. *Frontiers in Human Neuroscience, 10*, 262. doi:10.3389/fnhum.2016.00262

Laxton, A. W., Tang-Wai, D. F., McAndrews, M. P., Zumsteg, D., Wennberg, R., Keren, R., Wherrett, J., Naglie, G., Hamani, C., Smith, G. S., & Lozano, A. M. (2010). A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease. *Ann Neurol, 68*(4), 521-534. doi:10.1002/ana.22089

Le Jeune, F., Péron, J., Grandjean, D., Drapier, S., Haegelen, C., Garin, E., Millet, B., & Vérin, M. (2010). Subthalamic nucleus stimulation affects limbic and associative circuits: a PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging, 37*(8), 1512-1520. doi:10.1007/s00259-010-1436-y

Lee, D. J., Lozano, C. S., Dallapiazza, R. F., & Lozano, A. M. (2019). Current and future directions of deep brain stimulation for neurological and psychiatric disorders. *Journal of Neurosurgery, 131*(2), 333-342. doi:10.3171/2019.4.Jns181761

Leentjens, A. F., Visser-Vandewalle, V., Temel, Y., & Verhey, F. R. (2004). [Manipulation of mental competence: an ethical problem in case of electrical stimulation of the subthalamic nucleus for severe Parkinson's disease]. *Ned Tijdschr Geneeskd, 148*(28), 1394-1398.

Lefaucheur, J. P., Aleman, A., Baeken, C., Benninger, D. H., Brunelin, J., Di Lazzaro, V., Filipovic, S. R., Grefkes, C., Hasan, A., Hummel, F. C., Jaaskelainen, S. K., Langguth, B., Leocani, L., Londero, A., Nardone, R., Nguyen, J. P., Nyffeler, T., Oliveira-Maia, A. J., Oliviero, A.,

Padberg, F., Palm, U., Paulus, W., Poulet, E., Quartarone, A., Rachid, F., Rektorova, I., Rossi, S., Sahlsten, H., Schecklmann, M., Szekely, D., & Ziemann, U. (2020). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clin Neurophysiol, 131*(2), 474-528. doi:10.1016/j.clinph.2019.11.002

Leisman, G., Braun-Benjamin, O., & Melillo, R. (2014). Cognitive-motor interactions of the basal ganglia in development. *Frontiers in Systems Neuroscience, 8*(16). doi:10.3389/fnsys.2014.00016

Levy, D. A. (2003). Neural holism and free will. *Philosophical Psychology, 16*(2), 205-228. doi:10.1080/09515080307765

Lewis, C. J., Maier, F., Horstkotter, N., Zywczok, A., Witt, K., Eggers, C., Meyer, T. D., Dembek, T. A., Maarouf, M., Moro, E., Zurowski, M., Woopen, C., Kuhn, J., & Timmermann, L. (2015). Subjectively perceived personality and mood changes associated with subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease. *Psychological Medicine, 45*(1), 73-85. doi:10.1017/S0033291714001081

Livesley, W. J., & Larstone, R. (2008). *The dimensional assessment of personality pathology (DAPP)*.

Lopez-Corcuera, B., Geerlings, A., & Aragon, C. (2001). Glycine neurotransmitter transporters: an update. *Mol Membr Biol, 18*(1), 13-20.

Lozano, A. M., Mayberg, H. S., Giacobbe, P., Hamani, C., Craddock, R. C., & Kennedy, S. H. (2008). Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry, 64*(6), 461-467. doi:10.1016/j.biopsych.2008.05.034

Luyten, L., Hendrickx, S., Raymaekers, S., Gabriels, L., & Nuttin, B. (2016). Electrical stimulation in the bed nucleus of the stria terminalis alleviates severe obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry, 21*(9), 1272-1280. doi:10.1038/mp.2015.124

Mallet, L., Schüpbach, M., N'Diaye, K., Remy, P., Bardinet, E., Czernecki, V., Welter, M.-L., Pelissolo, A., Ruberg, M., Agid, Y., & Yelnik, J. (2007). Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 104*(25), 10661-10666. doi:10.1073/pnas.0610849104

Mandat, T. S., Hurwitz, T., & Honey, C. R. (2006). Hypomania as an adverse effect of subthalamic nucleus stimulation: report of two cases. *Acta Neurochir (Wien), 148*(8), 895-898. doi:10.1007/s00701-006-0795-4

Maurice, N., Thierry, A. M., Glowinski, J., & Deniau, J. M. (2003). Spontaneous and evoked activity of substantia nigra pars reticulata neurons during high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *Journal of Neuroscience, 23*(30), 9929-9936.

Mayberg, H. S., Lozano, A. M., Voon, V., McNeely, H. E., Seminowicz, D., Hamani, C., Schwalb, J. M., & Kennedy, S. H. (2005). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron, 45*(5), 651-660. doi:10.1016/j.neuron.2005.02.014

McAdams, D. P., & McLean, K. C. (2013). Narrative Identity. *Current Directions in Psychological Science, 22*(3), 233-238. doi:10.1177/0963721413475622

McIntyre, C. C., & Anderson, R. W. (2016). Deep brain stimulation mechanisms: the control of network activity via neurochemistry modulation. *Journal of Neurochemistry, 139*, 338-345. doi:10.1111/jnc.13649

McIntyre, C. C., Grill, W. M., Sherman, D. L., & Thakor, N. V. (2004a). Cellular effects of deep brain stimulation: Model-based analysis of activation and inhibition. *Journal of Neurophysiology, 91*(4), 1457-1469. doi:10.1152/jn.00989.2003

McIntyre, C. C., Savasta, M., Walter, B. L., & Vitek, J. L. (2004b). How does deep brain stimulation work? Present understanding and future questions. *Journal of Clinical Neurophysiology, 21*(1), 40-50. doi:Doi 10.1097/00004691-200401000-00006

McKinnon, C., Gros, P., Lee, D. J., Hamani, C., Lozano, A. M., Kalia, L. V., & Kalia, S. K. (2019). Deep brain stimulation: potential for neuroprotection. *Annals of Clinical and Translational Neurology, 6*(1), 174-185. doi:10.1002/acn3.682

Medaglia, J. D., Yaden, D. B., Helion, C., & Haslam, M. (2019). Moral attitudes and willingness to enhance and repair cognition with brain stimulation. *Brain Stimulation, 12*(1), 44-53. doi:10.1016/j.brs.2018.09.014

Menchon, J. M., Real, E., Alonso, P., Aparicio, M. A., Segalas, C., Plans, G., Luyten, L., Brunfaut, E., Matthijs, L., Raymakers, S., Bervoets, C., Higueras, A., Katati, M., Guerrero, J., Hurtado, M., Prieto, M., Stieglitz, L. H., Loffelholz, G., Walther, S., Pollo, C., Zurowski, B., Tronnier, V., Kordon, A., Gambini, O., Ranieri, R., Franzini, A., Messina, G., Radu-Djurfeldt, D., Schechtmann, G., Chen, L. L., Eitan, R., Israel, Z., Bergman, H., Brelje, T., Brionne, T. C., Conseil, A., Gielen, F., Schuepbach, M., Nuttin, B., & Gabriels, L. (2021). A prospective international multi-center study on safety and efficacy of deep brain stimulation for resistant obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry, 26*(4), 1234-1247. doi:10.1038/s41380-019-0562-6

Mendez, M. F. (2009). The neurobiology of moral behavior: review and neuropsychiatric implications. *CNS spectrums, 14*(11), 608-620. doi:10.1017/s1092852900023853

Merzagora, A. C., Foffani, G., Panyavin, I., Mordillo-Mateos, L., Aguilar, J., Onaral, B., & Oliviero, A. (2010). Prefrontal hemodynamic changes produced by anodal direct current stimulation. *Neuroimage, 49*(3), 2304-2310. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.10.044

Meynen, G. J. (2012). Obsessive-Compulsive Disorder, Free Will, and Control. *Philosophy, Psychiatry, & Psychology, 19*(4), 323-332.

Miyawaki, E., Perlmutter, J. S., Tröster, A. I., Videen, T. O., & Koller, W. C. (2000). The Behavioral Complications of Pallidal Stimulation: A Case Report. *Brain and Cognition, 42*(3), 417-434. doi:https://doi.org/10.1006/brcg.1999.1113

Montgomery, E. B. (2006). Effects of GPi stimulation on human thalamic neuronal activity. *Clinical Neurophysiology, 117*(12), 2691-2702. doi:10.1016/j.clinph.2006.08.011

Morgante, L., Morgante, F., Moro, E., Epifanio, A., Girlanda, P., Ragonese, P., Antonini, A., Barone, P., Bonuccelli, U., Contarino, M. F., Capus, L., Ceravolo, M. G., Marconi, R., Ceravolo, R., D'Amelio, M., & Savettieri, G. (2007). How many parkinsonian patients are suitable candidates for deep brain stimulation of subthalamic nucleus? Results of a questionnaire. *Parkinsonism Relat Disord, 13*(8), 528-531. doi:10.1016/j.parkreldis.2006.12.013

National Institute of Neurological Disorders and Stroke. (2020). Deep Brain Stimulation for Movement Disorders. Retrieved from https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Deep-Brain-Stimulation-Movement-Disorders-Fact

Nuss, P. (2015). Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation. *Neuropsychiatr Dis Treat, 11*, 165-175. doi:10.2147/NDT.S58841

Obeso, I., Oliviero, A., & Jahanshahi, M. (2016). Editorial: Non-invasive Brain Stimulation in Neurology and Psychiatry. *Frontiers in Neuroscience, 10*(574). doi:10.3389/fnins.2016.00574

Parent, A., & Hazrati, L. N. (1995). Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Brain Res Rev, 20*(1), 128-154. doi:10.1016/0165-0173(94)00008-d

Parfit, D. (1984). *Reasons and persons*: Oxford : Oxford University Press, 1984 (1986 [printing]).

Pascual, L., Gallardo-Pujol, D., & Rodrigues, P. (2013). How does morality work in the brain? A functional and structural perspective of moral behavior. *Frontiers in Integrative Neuroscience, 7*(65). doi:10.3389/fnint.2013.00065

Peng, S., Zhang, Y., Zhang, J. N., Wang, H., & Ren, B. X. (2011). Glutamate receptors and signal transduction in learning and memory. *Molecular Biology Reports, 38*(1), 453-460. doi:10.1007/s11033-010-0128-9

Perea, G., Navarrete, M., & Araque, A. (2009). Tripartite synapses: astrocytes process and control synaptic information. *Trends in Neurosciences, 32*(8), 421-431. doi:10.1016/j.tins.2009.05.001

Pham, U., Solbakk, A.-K., Skogseid, I.-M., Toft, M., Pripp, A. H., Konglund, A. E., Andersson, S., Haraldsen, I. R., Aarsland, D., Dietrichs, E., & Malt, U. F. (2015). Personality changes after deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Parkinson's disease, 2015*, 490507-490507. doi:10.1155/2015/490507

Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W. C., LaMantia, A.-S., Mooney, R. D., Platt, M. L., & White, L. E. (2005). *Neuroscience* (International Sixth ed.).

Pycroft, L., Stein, J., & Aziz, T. (2018). Deep brain stimulation: An overview of history, methods, and future developments. *Brain Neurosci Adv, 2*, 2398212818816017. doi:10.1177/2398212818816017

Reimer, R. J., Zaia, K. A., & Tani, H. (2008). Neurotransmitter Reuptake and Synaptic Vesicle Refilling. In Z.-W. Wang (Ed.), *Molecular Mechanisms of Neurotransmitter Release* (pp. 263-295): Humana Press.

Reis, J., Schambra, H. M., Cohen, L. G., Buch, E. R., Fritsch, B., Zarahn, E., Celnik, P. A., & Krakauer, J. W. (2009). Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 106*(5), 1590-1595. doi:10.1073/pnas.0805413106

Reteig, L. C., Talsma, L. J., van Schouwenburg, M. R., & Slagter, H. A. (2017). Transcranial Electrical Stimulation as a Tool to Enhance Attention. *Journal of Cognitive Enhancement, 1*(1), 10-25. doi:10.1007/s41465-017-0010-y

Rigonatti, S. P., Boggio, P. S., Myczkowski, M. L., Otta, E., Ribeiro, R. B., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2008). Transcranial direct stimulation and fluoxetine for the treatment of depression. *European Psychiatry, 23*(1), 74-76. doi:10.1016/j.eurpsy.2007.09.006

Riis, J., Simmons, J. P., & Goodwin, G. P. (2008). Preferences for enhancement pharmaceuticals: The reluctance to enhance fundamental traits. *Journal of Consumer Research, 35*(3), 495-508. doi:10.1086/588746

Rodriguez-Oroz, M. C., Obeso, J. A., Lang, A. E., Houeto, J. L., Pollak, P., Rehncrona, S., Kulisevsky, J., Albanese, A., Volkmann, J., Hariz, M. I., Quinn, N. P., Speelman, J. D., Guridi, J., Zamarbide, I., Gironell, A., Molet, J., Pascual-Sedano, B., Pidoux, B., Bonnet, A. M., Agid, Y., Xie, J., Benabid, A. L., Lozano, A. M., Saint-Cyr, J., Romito, L., Contarino, M. F., Scerrati, M., Fraix, V., & Van Blercom, N. (2005). Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain, 128*(Pt 10), 2240-2249. doi:10.1093/brain/awh571

Romito, L. M., Raja, M., Daniele, A., Contarino, M. F., Bentivoglio, A. R., Barbier, A., Scerrati, M., & Albanese, A. (2002). Transient mania with hypersexuality after surgery for high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord, 17*(6), 1371-1374. doi:10.1002/mds.10265

Ryckman, R. M. (2008). *Theories of personality* (9th ed.). Australia ; Belmont, CA: Thomson/Wadsworth.

Saint-Cyr, J. A., Trépanier, L. L., Kumar, R., Lozano, A. M., & Lang, A. E. (2000). Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain, 123 (Pt 10)*, 2091-2108. doi:10.1093/brain/123.10.2091

Sauvaget, A., Trojak, B., Bulteau, S., Jimenez-Murcia, S., Fernandez-Aranda, F., Wolz, I., Menchon, J. M., Achab, S., Vanelle, J. M., & Grail-Bronnec, M. (2015). Transcranial direct current stimulation (tDCS) in behavioral and food addiction: a systematic review of efficacy, technical, and methodological issues. *Frontiers in Neuroscience, 9*. doi:10.3389/fnins.2015.00349

Schleim, S., & Quednow, B. B. (2018). How Realistic Are the Scientific Assumptions of the Neuroenhancement Debate? Assessing the Pharmacological Optimism and Neuroenhancement Prevalence Hypotheses. *Frontiers in Pharmacology, 9*. doi:10.3389/fphar.2018.00003

Schupbach, M., Gargiulo, M., Welter, M. L., Mallet, L., Behar, C., Houeto, J. L., Maltete, D., Mesnage, V., & Agid, Y. (2006). Neurosurgery in Parkinson disease: a distressed mind in a repaired body? *Neurology, 66*(12), 1811-1816. doi:10.1212/01.wnl.0000234880.51322.16

Shoemaker, D. (2019). Personal Identity and Ethics. In E. N. Zalta (Ed.), *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (Winter 2019 ed.). Stanford, USA: Metaphysics Research Lab, Stanford University.

Siderowf, A., Jaggi, J. L., Xie, S. X., Loveland-Jones, C., Leng, L., Hurtig, H., Colcher, A., Stern, M., Chou, K. L., Liang, G., Maccarone, H., Simuni, T., & Baltuch, G. (2006). Long-term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on health-related quality of life in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord, 21*(6), 746-753. doi:10.1002/mds.20786

Smeets, A. Y. I. M., Duits, A. A., Horstkötter, D., Verdellen, C., de Wert, G., Temel, Y., Ackermans, L., & Leentjens, A. F. G. (2018). Ethics of Deep Brain Stimulation in Adolescent Patients with Refractory Tourette Syndrome: a Systematic Review and Two Case Discussions. *Neuroethics, 11*(2), 143-155. doi:10.1007/s12152-018-9359-6

Sobstyl, M., Kmiec, T., Zabek, M., Szczaluba, K., & Mossakowski, Z. (2014). Long-term outcomes of bilateral pallidal stimulation for primary generalised dystonia. *Clin Neurol Neurosurg, 126*, 82-87. doi:10.1016/j.clineuro.2014.08.027

Sollberger, D. (2013). On identity: from a philosophical point of view. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health, 7*(1), 29. doi:10.1186/1753-2000-7-29

The President's Council on Bioethics 2003. (2003). *Beyond Therapy: Biotechnology and the Pursuit of Happiness*. Retrieved from https://bioethicsarchive.georgetown.edu/pcbe/reports/beyondtherapy/members.html

Trepanier, L. L., Kumar, R., Lozano, A. M., Lang, A. E., & Saint-Cyr, J. A. (2000). Neuropsychological outcome of GPi pallidotomy and GPi or STN deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Brain and Cognition, 42*(3), 324-347. doi:DOI 10.1006/brcg.1999.1108

Ulla, M., Thobois, S., Lemaire, J. J., Schmitt, A., Derost, P., Broussolle, E., Llorca, P. M., & Durif, F. (2006). Manic behaviour induced by deep-brain stimulation in Parkinson's disease: evidence of substantia nigra implication? *J Neurol Neurosurg Psychiatry, 77*(12), 1363-1366. doi:10.1136/jnnp.2006.096628

Ulla, M., Thobois, S., Llorca, P. M., Derost, P., Lemaire, J. J., Chereau-Boudet, I., de Chazeron, I., Schmitt, A., Ballanger, B., Broussolle, E., & Durif, F. (2011). Contact dependent reproducible hypomania induced by deep brain stimulation in Parkinson's disease: clinical, anatomical and functional imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry, 82*(6), 607-614. doi:10.1136/jnnp.2009.199323

Vander, A., Sherman, J., & Luciano, D. (2001). *Φυσιολογία του ανθρώπου* (Μ. Τσακόπουλος, Trans. 8 ed.): Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδη.

Wang, S., Meng, W., Ren, Z., Li, B., Zhu, T., Chen, H., Wang, Z., He, B., Zhao, D., & Jiang, H. (2020). Ultrasonic Neuromodulation and Sonogenetics: A New Era for Neural Modulation. *Frontiers in Physiology, 11*(787). doi:10.3389/fphys.2020.00787

Weaver, F. M., Follett, K., Stern, M., Hur, K., Harris, C., Marks, W. J., Jr., Rothlind, J., Sagher, O., Reda, D., Moy, C. S., Pahwa, R., Burchiel, K., Hogarth, P., Lai, E. C., Duda, J. E., Holloway, K., Samii, A., Horn, S., Bronstein, J., Stoner, G., Heemskerk, J., & Huang, G. D. (2009). Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Jama, 301*(1), 63-73. doi:10.1001/jama.2008.929

Webster, B. R., Celnik, P. A., & Cohen, L. G. (2006). Noninvasive brain stimulation in stroke rehabilitation. *NeuroRx, 3*(4), 474-481. doi:10.1016/j.nurx.2006.07.008

Weiner, I. B., & Craighead, W. E. (2010). *The Corsini encyclopedia of psychology* (4th ed. / edited by Irving B. Weiner, W. Edward Craighead. ed.). Hoboken, N.J.: John Wiley.

Wexler, A. (2016). The practices of do-it-yourself brain stimulation: implications for ethical considerations and regulatory proposals. *Journal of Medical Ethics, 42*(4), 211-215. doi:10.1136/medethics-2015-102704

Wexler, A. (2017). The Social Context of "Do-It-Yourself" Brain Stimulation: Neurohackers, Biohackers, and Lifehackers. *Frontiers in Human Neuroscience, 11*. doi:10.3389/fnhum.2017.00224

Whiting, A. C., Oh, M. Y., & Whiting, D. M. (2018). Deep brain stimulation for appetite disorders: a review. *Neurosurg Focus, 45*(2), E9. doi:10.3171/2018.4.Focus18141

Witt, K., Daniels, C., Reiff, J., Krack, P., Volkmann, J., Pinsker, M. O., Krause, M., Tronnier, V., Kloss, M., Schnitzler, A., Wojtecki, L., Bötzel, K., Danek, A., Hilker, R., Sturm, V., Kupsch, A., Karner, E., & Deuschl, G. (2008). Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol, 7*(7), 605-614. doi:10.1016/s1474-4422(08)70114-5

Witt, K., Kuhn, J., Timmermann, L., Zurowski, M., & Woopen, C. (2013). Deep Brain Stimulation and the Search for Identity. *Neuroethics, 6*(3), 499-511. doi:10.1007/s12152-011-9100-1

Wu, H., Hariz, M., Visser-Vandewalle, V., Zrinzo, L., Coenen, V. A., Sheth, S. A., Bervoets, C., Naesstrom, M., Blomstedt, P., Coyne, T., Hamani, C., Slavin, K., Krauss, J. K., Kahl, K. G., Taira, T., Zhang, C., Sun, B., Toda, H., Schlaepfer, T., Chang, J. W., Regis, J., Schuurman, R., Schulder, M., Doshi, P., Mosley, P., Poologaindran, A., Lazaro-Munoz, G., Pepper, J., Schechtmann, G., Fytagoridis, A., Huys, D., Goncalves-Ferreira, A., D'Haese, P. F., Neimat, J., Broggi, G., Vilela-Filho, O., Voges, J., Alkhani, A., Nakajima, T., Richieri, R., Djurfeldt, D., Fontaine, P., Martinez-Alvarez, R., Okamura, Y., Chandler, J., Watanabe, K., Barcia, J. A., Reneses, B., Lozano, A., Gabriels, L., De Salles, A., Halpern, C. H., Matthews, K., Fins, J. J., & Nuttin, B. (2021). Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder (OCD): emerging or established therapy? *Mol Psychiatry, 26*(1), 60-65. doi:10.1038/s41380-020-00933-x

Zaborszky, L., Gombkoto, P., Varsanyi, P., Gielow, M. R., Poe, G., Role, L. W., Ananth, M., Rajebhosale, P., Talmage, D. A., Hasselmo, M. E., Dannenberg, H., Minces, V. H., & Chiba, A. A. (2018). Specific Basal Forebrain-Cortical Cholinergic Circuits Coordinate Cognitive Operations. *J Neurosci, 38*(44), 9446-9458. doi:10.1523/JNEUROSCI.1676-18.2018

Zhang, C. C., Li, D. Y., Jin, H. Y., Zeljic, K., & Sun, B. M. (2017). Target-specific deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for the treatment of neuropsychiatric disease. *Annals of Translational Medicine, 5*(20). doi:10.21037/atm.2017.07.13

Βασιλόγιαννης, Φ. Η Βαρύνουσα σημασία της προσωπικής ταυτότητας. Retrieved from http://users.uoa.gr/~pvassil/Identity.pdf

Τσινόρεμα, Σ. (2016). Το πρόσωπο και η αρχή της προσωπικότητας στην νεότερη φιλοσοφία. In Κ.-Μ. Μ. & Π.-Κ. Φ. (Eds.), *Βιοηθικοί προβληματισμοί ΙΙ. Το πρόσωπο.* Αθήνα: Εκδόσεις Παπαζήση.