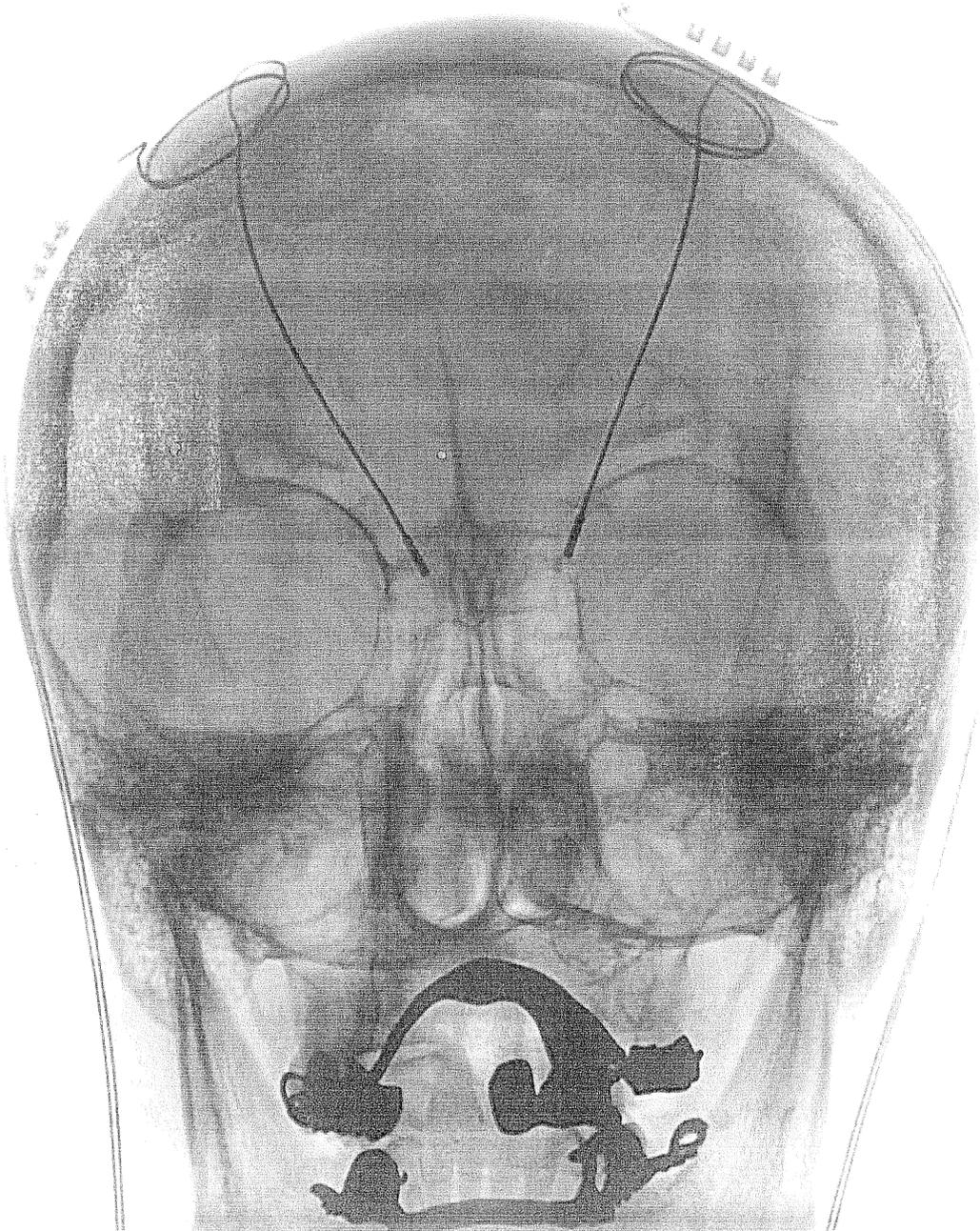


Deep Brain Stimulation

Applicazioni odierne della stimolazione cerebrale profonda,
possibili sviluppi futuri e relativi problemi etici e legali.

~~XXXXXXXXXXXX~~ di Lorenzo Cominelli



Introduzione

A causa dell'assenza di trattamenti efficaci che potessero aiutare i pazienti affetti da forme gravi del morbo di Parkinson, tremiti e altri disturbi motori, nel secolo scorso i neurochirurghi hanno cercato di alleviare i sintomi di questi disturbi intervenendo in diverse aree cerebrali tramite lesioni.

Queste pratiche hanno raggiunto l'apice negli anni '50 e '60. Nello stesso periodo ci sono stati molti interventi chirurgici che avevano come obiettivo i disturbi psichiatrici e le anomalie del comportamento.

Questi interventi estremi, che potremmo definire di psicochirurgia, sono stati molto ridotti negli anni '60, sia in seguito all'introduzione della levodopa per il trattamento del morbo di Parkinson, sia per le numerose proteste dell'opinione pubblica contro gli abusi di queste pratiche.

Potrebbe dunque sorprendere il ritorno ai trattamenti neurochirurgici per i disturbi neurologici e psichiatrici negli ultimi dieci anni, ma la nuova tendenza è stata indotta dai grandi progressi della ricerca fondamentale sulla comprensione dell'organizzazione del sistema motorio e delle basi neurobiologiche delle affezioni quali il morbo di Parkinson.

In questa relazione verrà trattato quello che ormai è il più diffuso tra gli approcci chirurgici di nuova generazione: la stimolazione cerebrale profonda (DBS, dall'inglese **Deep Brain Stimulation**¹). Essa consiste nell'impiantare, a tempo indeterminato, in specifiche regioni cerebrali, dei microelettrodi diretti da un generatore di impulsi programmabile, posto sotto la clavicola come un pacemaker cardiaco. Questo trattamento si distingue per la capacità di modificare l'attività dei circuiti cerebrali, su cui si vuole intervenire, in maniera reversibile e modulabile, a differenza dei trattamenti lesivi, che sono invece irreversibili.

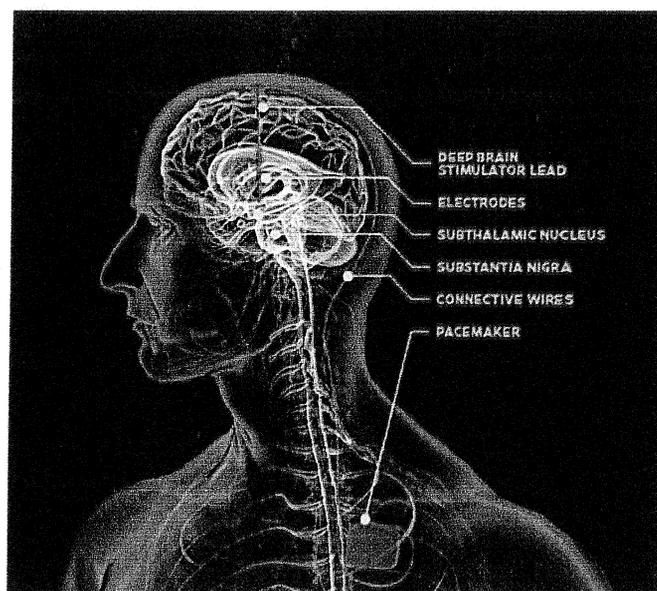


Fig.1 – Deep Brain Stimulation. Ricostruzione virtuale del dispositivo impiantato.

La stimolazione profonda del cervello offre quindi notevoli benefici ai pazienti che presentano dei disturbi motori o altre affezioni in stato avanzato, ed ha la possibilità di migliorare effettivamente la qualità della vita, riducendo o soppiantando la terapia farmacologica, ma non se ne conosce ancora il funzionamento esatto.

Inizialmente gli scienziati ritenevano che essa imitasse gli effetti degli interventi lesivi, recenti studi realizzati sull'attività cerebrale dell'uomo e dell'animale sembrano tuttavia indicare che essa modifica anche le reti cerebrali più lontane ma associate alle regioni da essa stimulate, attivando gli assoni in entrata e in uscita da queste aree.

La DBS, infatti, così come la maggior parte delle misure neurochirurgiche funzionali usate oggi, ha come obiettivo un insieme di strutture cerebrali sottocorticali denominate **nuclei della base**² (o gangli della base).

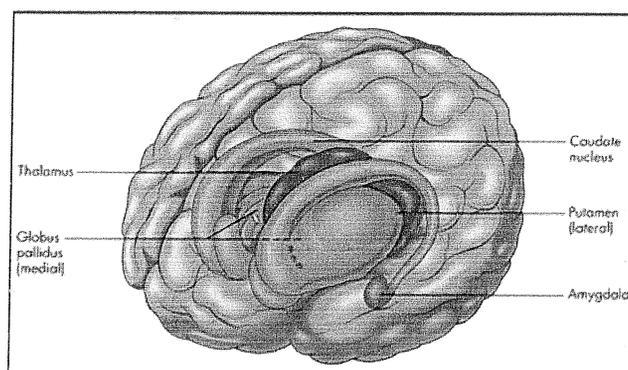


Fig.2 -- I nuclei della base sono un insieme di nuclei di sostanza grigia costituiti da: nucleo caudato e putamen, il segmento interno e quello esterno del globus pallidus (GPi e GPe), la pars reticulata e quella compacta della substantia nigra (SNr e SNc) ed il nucleo subtalamico (NST).

Queste strutture costituiscono parte di un gruppo di circuiti cerebrali ben distinto dal punto di vista anatomico che comprende anche la corteccia cerebrale e il talamo. I circuiti in questione partecipano ad aspetti del comportamento motorio (circuitto motorio), ma anche delle funzioni cognitive e comportamentali (circuitto associativo), così come delle emozioni e della motivazione (circuitto limbico).

Per queste ragioni la stimolazione cerebrale profonda, pur rimanendo preferibile alle lesioni permanenti, e nonostante presenti evidenti vantaggi rispetto alla classica monoterapia farmacologica, desta ancora oggi un'accesa discussione etica. Le perplessità derivano dai numerosi casi di alterazione della personalità riscontrati in pazienti che hanno subito l'intervento, aspetto che apre anche un'interessante questione legale sulla tutela penale dell'integrità psichica; nonché da quelli che potrebbero essere i risvolti futuri di questa terapia. Vi sono infatti degli studi, ancora in fase di sperimentazione, riguardo l'utilizzo della Deep Brain Stimulation per alcune malattie psichiatriche, come ad esempio la sindrome di Gilles de la Tourette, caratterizzata da una molteplicità di tic, il disturbo ossessivo-compulsivo e la depressione refrattaria alle terapie tradizionali.

Approfondiamo, dunque, le patologie maggiormente trattate con la DBS, per cui questa tecnica è stata approvata, per poi parlare dei possibili sviluppi futuri nel campo di applicazione di questa terapia, e delle sue principali problematiche etico-legali.

Morbo di Parkinson e Distonia

- **Il morbo di Parkinson, una breve storia della malattia.**

La malattia di Parkinson è una delle più frequenti malattie degenerative del sistema nervoso centrale. Già Ippocrate all'epoca degli antichi greci aveva descritto forme di tremore continuo ed inarrestabile. Altri autori alla fine del XVII° secolo descrissero le manifestazioni principali della sindrome parkinsoniana. Tuttavia, la prima descrizione completa della sindrome neurologica è da attribuire a **James Parkinson**, che in Inghilterra nel 1817 pubblicò una breve monografia, chiamando questa malattia "*paralisi agitante*". Egli descrisse "*tremori involontari in parti non in movimento, con tendenza a piegare il tronco in avanti e a passare dal camminare al correre, mentre la sensibilità e l'intelligenza sembrano intatte*". In seguito Jean-Martin Charcot, a Parigi nella seconda metà dell'800, approfondì la descrizione, indicando come sintomo cardine la bradicinesia, cioè la lentezza e l'inerzia nell'eseguire i movimenti. E' a Charcot che si attribuisce il merito di avere sostituito il termine di paralisi agitante con quello di malattia di Parkinson e di avere distinto le due principali forme, la forma tremorigena, cioè dove domina il tremore e la forma rigido acinetica, dove invece domina la rigidità muscolare. Ancora oggi questa distinzione è valida e deve essere considerata anche nella pianificazione della terapia. L'esperienza clinica e l'approfondimento delle conoscenze fisiopatologiche precisarono in seguito le caratteristiche della sindrome: oltre alla bradicinesia il paziente manifesta una marcata rigidità muscolare, tremore, disturbi del controllo della postura e dell'equilibrio. Inoltre è stata riconosciuta una distinzione tra forme a causa identificabile (vascolare, infettiva, tossico-farmacologica), che costituiscono i cosiddetti "parkinsonismi" e forme in cui non è possibile riconoscere un fattore causale, che vengono indicate con il termine di malattia di Parkinson primaria o idiopatica.

- **Caratteristiche cliniche e sintomi.**

All'esordio colpisce soggetti di età media intorno ai 50-60 anni. Esistono forme ad esordio intorno ai 40 anni e forme più tardive dell'anziano. La malattia di Parkinson presenta un'evoluzione clinica per lo più progressiva e difficilmente prevedibile: si può assistere a progressioni lente, che durano molti anni durante i quali le caratteristiche cliniche mutano ed evoluzioni rapide, che portano in poco tempo ad un grave deterioramento motorio ed anche cognitivo fino ad una perdita completa dell'autonomia quotidiana.

- **Evoluzione delle armi terapeutiche.**

La terapia di questa malattia ha una storia articolata in varie fasi, chirurgiche e farmacologiche. Fino agli anni '60 la terapia era prevalentemente chirurgica. Gli interventi chirurgici nei disordini del movimento erano però molto rischiosi, le malattie non erano ancora state ben classificate, le indicazioni non erano standardizzate, la mortalità e i deficit postoperatori troppo elevati. Alla fine degli anni '40 venne introdotta una tecnica chirurgica, che consentiva di raggiungere un bersaglio all'interno del cranio attraverso una piccola apertura, utilizzando un metodo di puntamento geometrico. Ebbe inizio la "**neurochirurgia stereotassica**"³.

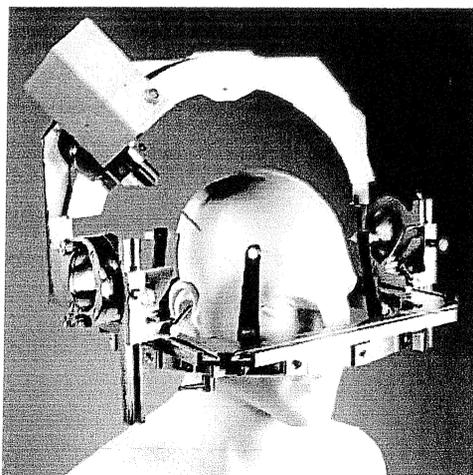


Fig.3 – In figura un esempio di casco stereotassico di ultima generazione.

In seguito, negli anni '60, fu introdotto un trattamento farmacologico, che permise di ottenere eccellenti risultati, superiori a quelli chirurgici, senza i rischi di cui questi ultimi erano gravati. Tale terapia medica prevedeva l'impiego di **L-Dopa** (Levo-Dopa), una sostanza che viene coinvolta nella produzione, all'interno del cervello, di dopamina, un importante neurotrasmettitore. Gli studi di fisiopatologia e di neurochimica hanno permesso di identificare a livello dei **nuclei della base** la sede delle alterazioni più evidenti, alle quali consegue un marcato deficit di dopamina. Tutt'ora, dopo più di 40 anni, la terapia medica rimane il primo e più importante presidio contro la malattia di Parkinson. Il trattamento con L-Dopa determina un drammatico miglioramento della sintomatologia parkinsoniana, per un periodo di tempo variabile dai 2 ai 10 anni. Purtroppo in seguito compare la cosiddetta fase di scompenso della malattia o "sindrome da trattamento a lungo termine con L-DOPA". Essa è caratterizzata da fluttuazioni della risposta al farmaco (*fase on/fase off*) con blocchi acinetici e movimenti involontari (discinesie), che risultano molto invalidanti. Possono comparire disturbi del sonno, agitazione fino a sintomi psichiatrici. Il difetto neurochimico può essere parzialmente contrastato utilizzando precursori della Dopa o farmaci dopamino-agonisti. Successivamente, verso la fine degli anni '80, si è sviluppata ed è stata applicata all'uomo un'evoluzione della neurochirurgia stereotassica, la "**neurochirurgia funzionale**", oggi al centro dell'attenzione in neurochirurgia e neurologia, per le concrete possibilità che offre di modulare il funzionamento del cervello e di controllare i sintomi della malattia. Questa chirurgia si propone di identificare un "punto" nel cervello, un centro nervoso e di raggiungerlo mediante strumenti che sono in grado di modificare lo stato di attività di quel centro, ottenendo un miglioramento dello stato clinico del paziente. Alla fine degli anni '80, in Europa, per la prima volta al mondo è stata messa a punto una metodica di "stimolazione" di particolari centri del cervello, ottenendo una nuova fase storica della terapia della malattia di Parkinson.

- **Interventi moderni. La "Deep Brain Stimulation".**

Per molto tempo, fino agli anni '80, la neurochirurgia stereotassica si è affidata esclusivamente a metodiche di lesione (coagulazione), cioè di disattivazione irreversibile di centri nervosi al fine di controllare la sintomatologia. Alcuni risultati clinici favorevoli si potevano ottenere, ma

erano temporanei e comportavano un rischio di deficit gravi postoperatori molto elevato ed anche una non trascurabile mortalità. Da alcuni anni è stata introdotta una tecnica chirurgica chiamata DBS (Deep Brain Stimulation - Stimolazione cerebrale profonda). In molti centri europei ed americani, sono stati chiariti i notevoli e molteplici vantaggi della DBS rispetto alle metodiche chirurgiche di tipo lesivo: si tratta di una metodica reversibile, adattabile e personalizzabile nel singolo paziente, può essere bilaterale e comporta un minore rischio di deficit neurologici permanenti. Gli svantaggi a livello tecnico sono pochi e di minore importanza, ovvero, oltre al costo elevato, la necessità di sostituire il generatore di impulsi una volta esaurito.

- **L'intervento chirurgico di DBS bilaterale.**

L'intervento chirurgico di DBS bilaterale prevede due interventi distinti:

1. Impianto degli elettrodi intracerebrali profondi nel target identificato in anestesia locale.
2. Introduzione del neurostimolatore e dei collegamenti con i due elettrocateri in anestesia generale.

1° intervento. 12 ore prima dell'intervento viene sospesa la terapia medica facendo sì che il paziente entri in sala operatoria con la sua sintomatologia, con fase di blocco e tremori (*fase off*). In questo modo, essendo i circuiti cerebrali liberi dall'influenza farmacologica, è possibile osservare già in sala operatoria gli effetti della DBS sui segni e sintomi del paziente e gli eventuali effetti collaterali. In anestesia locale praticata a livello frontale ed occipitale viene fissato al capo un anello su cui viene fissato un localizzatore di plexiglas.

Questo sistema forma un "casco", che include il cervello in un volume in cui si potranno calcolare le coordinate geometriche tridimensionali di ogni suo punto. Il paziente viene trasportato in risonanza magnetica dove viene posto supino con il localizzatore inserito nel supporto del lettino.

Viene sottoposto ad esame NMR (Risonanza Magnetica Nucleare) e le immagini ottenute vengono inviate ad un computer dotato di un software apposito, che permette di identificare il "bersaglio" (in questo caso il **nucleo subtalamico, NST**) e le traiettorie di ingresso in entrambi i lati, per evitare le strutture cerebrali critiche. Si riconduce il paziente in sala operatoria e lo si posiziona sul lettino nella posizione più confortevole possibile, che dovrà essere mantenuta per alcune ore.

Durante tutto l'intervento la collaborazione del paziente è fondamentale, per segnalare effetti collaterali, disturbi e modificazioni cliniche. Per tutta la durata della procedura il paziente non sente dolore e viene avvertito delle fasi più salienti. L'impianto si esegue prima da un lato poi dall'altro. Si identifica un punto di entrata in regione frontale dove si pratica una dose di anestetico locale. L'incisione cutanea è di pochi cm ed il foro è molto piccolo. Si inseriscono delle cannule metalliche, che fungono da guida di sottilissimi microelettrodi e si esegue la fase di registrazione dell'attività dei neuroni.

E' questa la fase più lunga in quanto i microelettrodi scendono lentamente e ad ogni "fermata" bisogna osservare lo stato di "vitalità" della popolazione neuronale attraversata.

Giunti al bersaglio segue la fase di risalita durante la quale si effettua una stimolazione, per vedere eventuali effetti collaterali. La procedura di registrazione e stimolazione viene effettuata in tutti i microelettrodi fino a che non si identifica la traccia più soddisfacente dal punto di vista neurofisiologico e con gli effetti collaterali più contenuti. Identificata la traccia più idonea, il microelettrodo viene rimosso e sostituito con l'elettrodo definitivo. I contatti stimolanti profondi vengono posizionati a livello delle zone del nucleo in cui si sono ottenute

le migliori registrazioni. Nel punto in cui l'elettrodo emerge dall'encefalo si fissa una placchetta di metallo, che terrà ancorato l'elettrodo nella posizione stabilita. La stessa procedura viene ripetuta dal lato opposto. La durata complessiva di questo primo intervento è dalle 4 alle 6 ore. Al termine dei due lati gli elettrodi definitivi vengono collegati a due sottili cavi che fuoriescono dalla cute del cranio. Le loro estremità esterne serviranno al neurologo nel periodo di prova per collegarle ad un'apposito stimolatore temporaneo. Questo periodo test dura alcuni giorni e serve a valutare l'effetto clinico, personalizzando il tipo di stimolazione ed evitando effetti collaterali.

II° intervento. Prevede un'anestesia generale. Si esegue una tasca sottocutanea al di sotto della clavicola di dimensioni adeguate per contenere il neurostimolatore definitivo, a destra o a sinistra a seconda delle preferenze del paziente. I cavi che uscivano dal cranio vengono rimossi. Le incisioni frontali vengono riaperte e si collegano i due elettrodi impiantati con due fili adeguatamente isolati, che attraverso il sottocute dal cranio alla clavicola, vengono collegati allo stimolatore. Se necessario si pratica un'incisione intermedia generalmente dietro il padiglione auricolare. Alla fine lo stimolatore è palpabile sotto alla clavicola ma non comporta nessun disturbo. La durata di questo intervento è di circa 1 ora.

- **Gli elettrodi e il nucleo subtalamico (NST).**

Gli elettrodi o elettrocateri, vengono posizionati all'interno del tessuto cerebrale, con una traiettoria opportunamente predeterminata, indicata dal computer in sala operatoria, per attraversare il cervello evitando strutture funzionali importanti e vasi sanguigni. Il tratto finale dell'elettrodo è costituito da 4 "contatti" metallici, lunghi 1,5 mm con diametro di 1,2 mm dai quali viene erogata la corrente a frequenza, intensità e durata controllate. I contatti sono immersi all'interno di aggregati di cellule cerebrali (neuroni), detti "nuclei", che nell'encefalo hanno un'anatomia complessa ed una ben precisa organizzazione funzionale. Il nucleo nel quale oggi viene più frequentemente posizionato l'elettrodo è il nucleo subtalamico (NST), facente parte del complesso dei nuclei della base, già menzionati in precedenza (fig.2). Il NST è una struttura densamente popolata (contiene all'incirca 540.000 neuroni), altamente vascolarizzata, situata in una regione profonda del cervello e di dimensioni di pochi mm, quindi per essere "impiantata" necessita di strumenti molto precisi.

- **Rischi correlati alla procedura chirurgica.**

I rischi specifici legati a questo tipo di intervento chirurgico sono l'emorragia all'interno dell'encefalo e l'infezione dei materiali impiantati. Durante l'intervento è possibile che i sottili vasi cerebrali diano origine ad una raccolta di sangue, che teoricamente può compromettere lo stato neurologico del paziente. Tuttavia, nell'esperienza clinica tale rischio si attesta a valori dello 0,5-2 %, percentuale generica riferibile a tutta la neurochirurgia stereotassica. Le ferite chirurgiche e i materiali che sono stati impiantati possono infettarsi. Generalmente si tratta di infezioni locali che si possono trattare con terapie antibiotiche mirate. Solo raramente è necessario rimuovere lo stimolatore per la presenza di un processo infettivo all'interno della tasca subclaveare.

- **Quali pazienti parkinsoniani possono trarre beneficio dall'intervento chirurgico? Criteri di selezione dei soggetti da sottoporre ad intervento.**

L'intervento di DBS prevede una valutazione neurologica preoperatoria, che risponde a rigorosi criteri standardizzati internazionali (CAPSIT-PD: Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease). Lo studio preoperatorio è molto articolato e deve comprendere il paziente ed il contesto socio-famigliare in cui egli vive: vita quotidiana, soddisfazione del paziente nei confronti della sua vita attuale, hobby, aspettativa del singolo paziente, ruolo del singolo soggetto nella società, nucleo familiare e capacità presunta della famiglia di aiutare il soggetto nel postoperatorio. I criteri di inclusione sono i seguenti:

1. **Diagnosi certa di malattia di Parkinson idiopatica.** E' necessario escludere eventuali dubbi sulla presenza di un parkinsonismo secondario o degenerativo atipico. Pazienti affetti da malattia idiopatica e quindi trattabili, che sviluppano nel corso della malattia piccole lesioni vascolari in assenza di elevati fattori di rischio per una malattia cerebrovascolare, non presentano un maggior rischio operatorio e sono selezionabili se rispondono a tutti gli altri criteri. Ogni elemento, clinico o strumentale, anche isolato, che ponga in dubbio la diagnosi di malattia di Parkinson idiopatica, impone un'osservazione e controlli nel tempo prima di fare l'intervento. La malattia deve avere una durata di almeno 5 anni. Bisogna escludere un'atrofia multisistemica, che tuttavia generalmente esordisce bilateralmente mentre il Parkinson esordisce in genere prima da un lato, poi passa all'altro.

2. **Età.** Con le riserve dettate dalla valutazione dell'età biologica piuttosto che quella anagrafica, la fascia di età più idonea è 35-70 anni. Tuttavia, già al di sopra dei 65 anni bisogna attentamente valutare le condizioni del paziente, le aspettative ed il rischio operatorio.

3. **Malattia di Parkinson complicata.** La gravità della malattia deve essere valutata determinando la presenza di complicanze motorie, principalmente causate dalla terapia farmacologica (da mantenere invariata per almeno 1 mese): fluttuazioni, discinesie e movimenti involontari, non correggibili in modo soddisfacente con le altre strategie farmacologiche disponibili. La stimolazione subtalamica è molto efficace nel ridurre i tremori gravi insostenibili. Il NST è dotato anche di un effetto potente nei confronti delle distonie dolorose in fase off.

4. **Grado di disabilità.** La disabilità motoria, cioè comparsa dei sintomi dopo almeno 12 ore di sospensione della terapia, secondo scale apposite, deve essere severa, tale da richiedere un'assistenza nella maggior parte delle attività quotidiane.

5. **Entità della risposta alla L-Dopa.** Il paziente deve riferire la conservazione di una buona risposta alla L-Dopa. Prima dell'intervento si esegue un test per valutare tale sensibilità al farmaco.

6. **Aspetto psichiatrico.** In anamnesi devono essere assenti patologie come depressione e psicosi maggiori. Viene tollerata un'ansia lieve e/o una depressione modesta e reattiva. Le eventuali psicosi da farmaci pregresse devono essere risolte con dosi moderate di neurolettici atipici. La risoluzione deve essere accertata chiedendo esplicitamente al paziente se presenta ancora le allucinazioni. Se il farmaco neurolettico deve essere usato cronicamente per controllare il disturbo il paziente viene escluso. In assenza di un trattamento con neurolettico, possono essere accettate rare allucinazioni benigne, che possono essere correlate ai farmaci. Questo perché, come tali, potrebbero essere risolte con la DBS, che consente una netta riduzione della terapia farmacologica.

7. **Caratteristiche psicologiche, comportamentali e neuropsicologiche.** Il paziente deve offrire una adeguata collaborazione. Deve essere in grado di fornire una collaborazione terapeutica accettabile rispettando le prescrizioni. Deve eseguire controlli frequenti, di aggiustamenti della stimolazione profonda e attendere un periodo di tempo di diversi mesi, durante il quale si verificherà l'adattamento dei circuiti alla stimolazione. Anche i familiari devono essere collaboranti e aiutare il paziente nella gestione dello stimolatore. Vengono esclusi pazienti con demenza e con gravi deficit dei lobi frontali.

8. **Valutazione neuroradiologica.** Si esegue sempre una NMR cerebrale prima dell'intervento chirurgico. E' l'esame diagnostico che fornisce il maggior numero di dettagli anatomici per decidere se operare il paziente. L'indagine deve risultare "normale" o presentare al massimo segni "modesti" di encefalopatia vascolare.

9. **Valutazione neurofisiologica ed internistica generale.** Di fatto non esistono controindicazioni specifiche all'intervento. Il soggetto viene inquadrato da un punto di vista internistico per valutare l'eventuale presenza di patologie sistemiche importanti (tumori maligni, diabete grave, ecc), che costituirebbero un fattore di rischio operatorio o un fattore prognosticamente negativo in ogni tipo di intervento chirurgico. In particolare vengono indagati l'assetto cardio-circolatorio e metabolico. Queste valutazioni comprendono anche l'insieme di indagini neurofisiologiche mirate alla valutazione dell'integrità funzionale del cervello (PESS, PEV, PEM).

La selezione dei pazienti è un compito che spetta principalmente al neurologo. Il neurochirurgo, individuato un possibile candidato, viene coinvolto nella fase di consenso informato, per esporre i benefici e i rischi inerenti l'intervento chirurgico.

- **La Distonia. Che cos'è e che età può interessare.**

Le distonie o più correttamente “sindromi distoniche” sono malattie caratterizzate da movimenti involontari, che derivano da un'errata coordinazione tra i vari gruppi muscolari del corpo. Ne risultano dei movimenti (*distonie mobili*) e delle posizioni o posture anomale (*distonie fisse*), completamente svincolate dalla finalità specifica del movimento stesso. Il paziente può avere continui movimenti incontrollati, che rendono molto difficoltosa o del tutto inaccettabile la vita di relazione. Possono interessare sia l'età infantile, che l'età adulta. Distinguiamo forme secondarie, conseguenti a lesioni cerebrali di natura vascolare, traumatica, tossico-metabolica, o di altra natura comunque nota, e forme primarie, idiopatiche, correlate a numerose mutazioni genetiche, che sono solo in parte note. Distinguiamo inoltre forme generalizzate, che interessano tutto il corpo e forme focali, che coinvolgono solo certe parti, come gli arti o il tronco. Negli anni il soggetto distonico continuamente interessato da movimenti complessi e non finalizzati sviluppa gravi complicanze osteo-muscolari, che fissano tronco e arti in posizioni e posture viziate, che non sono più risolvibili anche riducendo i movimenti involontari.

- **Origine e sviluppo della malattia.**

Sebbene appare chiaro che la comparsa della sintomatologia distonica consegue a danni più o meno precoci nell'attività dei neuroni dei circuiti cerebrali più profondi (detti circuiti pallido-talamo-corticali), l'esatta relazione tra tali anomalie e le manifestazioni della malattia rimane non chiara. Gli studi non hanno ancora definito un meccanismo fisiopatologico univoco. Le alterazioni dei circuiti tra corteccia e nuclei profondi sono comunque molto variabili e dipendono molto dal tipo di malattia alla base della sindrome distonica. Talvolta i centri nervosi coinvolti sono iperattivi, cioè funzionano di più rispetto al soggetto normale, talvolta mostrano invece un'ipoattivazione, cioè sono meno attivi, con alcune similitudini rispetto alla malattia di Parkinson.

- **Le terapie possibili.**

L'avvento della neurochirurgia stereotassica funzionale ha segnato un momento fondamentale anche per il trattamento delle distonie. Fino al 1990 le procedure stereotassiche per trattare le forme distoniche avevano come target prevalente un centro, il “**globo pallido**” (Gpi), dove si praticavano lesioni. L'intervento era detto “**pallidotomia**” ed era irreversibile e rischioso. In seguito è stata introdotta la DBS anche per il trattamento delle sindromi distoniche. Nell'arco di pochi anni la DBS si è largamente diffusa ed il centro nervoso interessato è rimasto lo stesso. La terapia farmacologica non ha dato grossi benefici, sono state impiegate sostanze generiche, attive sul sistema nervoso centrale, già usate in molte altre malattie nervose. In altre parole, una sostanza come era stata la “L-Dopa” per la malattia di Parkinson, utile nella stessa misura per il trattamento delle distonie, non è stata mai individuata. Molte forme sono resistenti alla terapia medica e si instaurano terapie croniche soltanto sintomatiche, peraltro non scevre di effetti collaterali.

- **Risultati ottenuti con la DBS ed eventuali rischi.**

Gli eccellenti risultati ottenuti nel trattamento della distonia generalizzata idiopatica resistente alla terapia medica ed anche di altre forme più focali, come quelle cervicali, ha consolidato la procedura di DBS del globo pallido come trattamento di scelta. Nelle casistiche maggiori vengono descritti miglioramenti dei punteggi nelle scale di valutazione della distonia di più dell'80 %. Tale valore, riferito a tutti i soggetti operati, si innalza al 90,3 % in certi sottogruppi di distonie, come la PGD (*Primary Generalized Dystonia*)-DYT1 positiva, cioè positiva per un ben preciso gene nel cromosoma 9, che è stato isolato e codificato. Ciò supporta la validità della tecnica chirurgica e del target in tutte le forme idiopatiche e soprattutto nelle forme a trasmissione ereditaria.

Nelle distonie mobili, che interessano soprattutto gli arti in movimento, il miglioramento clinico postoperatorio può essere precoce, fin dai primi giorni. Le distonie fisse invece, a carico del tronco e a riposo, presentano un miglioramento più tardivo, anche dopo mesi dall'intervento. Comunque, per valutare i risultati clinici dopo l'intervento è necessario attendere diversi mesi.

Dopo l'impianto è anche possibile intervenire sulle deformità secondarie dell'apparato muscolo-scheletrico, talora molto deturpanti e che, come già detto, spesso sono irreversibili anche a fronte del miglioramento neurologico ottenuto. La procedura deve quindi essere considerata fin dalle fasi iniziali della malattia, specie nei bambini, per i buoni risultati clinici ottenibili nella maggior parte dei pazienti, per la mancanza di un'alternativa medica appropriata, per la caratteristica di progressione nel tempo della malattia e per le gravi complicanze ortopediche che determina. Il paziente prima di essere operato viene studiato dal neurologo in modo approfondito. Esistono dei protocolli valutativi pre- e post- chirurgici molto dettagliati che analizzano tutti gli aspetti della vita quotidiana del paziente. Il trattamento della distonia ad esordio precoce in età evolutiva è infatti qualcosa che coinvolge attivamente tutta la famiglia. Per quanto riguarda i rischi chirurgici specifici si rimanda alle considerazioni fatte per la chirurgia della malattia di Parkinson, inerenti le infezioni dei materiali impiantati e le emorragie cerebrali.

- **Studio pre-chirurgico di selezione.**

1. **Esame neurologico** finalizzato a valutare il controllo del capo, il controllo posturale, la persistenza di riflessi, la presenza di schemi patologici, il grado di ipertonìa, l'eventuale presenza di clonie, la selettività dei movimenti, i passaggi posturali, le reazioni di equilibrio, la presa ecc.
2. **Studio neurofisiologico** mediante EEG-poligrafia in corso di veglia e di sonno spontaneo con attivazioni di routine, BAEP, PESS e in casi selezionati ENG, EMG.
3. **Studio di neuroimaging** mediante NMR dell'encefalo. Nella maggioranza dei casi l'esame NMR è negativo.
4. **Studio biochimico del sangue** per valutare alcune sostanze che sono diagnostiche per certe malattie neurologiche.
5. **Studio molecolare per l'identificazione dei geni e delle mutazioni.** La più nota è la delezione GAG nel gene DYT-1 responsabile della distonia idiopatica generalizzata di torsione (Oppenheim dystonia), già precedentemente menzionata.

6. **Scala per la valutazione della distonia (Burke-Fahn-Mardsen, BFM).** La scala serve a valutare i movimenti distonici e le posture distoniche. Comprende l'osservazione diretta del soggetto e appositi video (osservazione a riposo, movimenti involontari, lettura e fonazione, prove di scrittura, prove di abilità manuale, ecc). La scala conferisce un punteggio massimo di 120. Inoltre si eseguono scale di disabilità per linguaggio, scrittura, alimentazione, nutrizione, igiene, deambulazione, vestirsi.
7. **Intervista sulla disabilità** riguardante l'autonomia nella cura di sé, somministrata ai genitori del paziente.
8. **Profilo neuropsicologico** con valutazione delle funzioni cognitive generali, delle funzioni visuospatiali, esecutive, mnestiche e percettive.
9. **Valutazione logopedica** adeguata e bilancio della capacità di esprimersi verbalmente.

Tutti i pazienti vengono sottoposti ad un tentativo farmacologico con L-Dopa, per poter identificare eventuali forme di distonia responsiva a questa sostanza, che sono comunque relativamente rare. Viene inoltre intrapreso un trattamento farmacologico mediante l'uso isolato oppure l'associazione di L-Dopa, Anticolinergici, Tetrabenazina o Baclofen.

- **Criteri di inclusione per la DBS.**

In base al protocollo di studio preoperatorio descritto, possiamo schematizzarli come segue:

1. Età superiore a 7 anni
2. NMR cerebrale negativa
3. Profilo cognitivo-psichiatrico normale e adeguato screening preoperatorio
4. Assenza di risposta clinicamente rilevante al trattamento farmacologico
5. Disabilità severa, fortemente condizionata dalla componente distonica (BFM > 50-60)

- **L'intervento neurochirurgico.**

La procedura di DBS, quando viene eseguita in pazienti adulti, prevede il paziente sveglio e la microregistrazione intraoperatoria. La metodica è analoga al trattamento della malattia di Parkinson. Nei bambini invece si impiega un'anestesia generale con o senza microregistrazione. In età pediatrica si impianta tutto lo stesso giorno, sia gli elettrocateri cerebrali, che lo stimolatore definitivo, mentre negli adulti si praticano due interventi distinti, come nel Parkinson. Dopo una settimana dall'impianto si procede all'accensione dello stimolatore ad alta frequenza, con intensità maggiori rispetto al Parkinson, che vengono progressivamente incrementate a seconda dei risultati clinici.

- **Fase post-operatoria.**

Dopo la dimissione dalla Neurochirurgia i pazienti vengono seguiti clinicamente dal neurologo con scadenze settimanali per il primo mese ed in seguito con controlli sequenziali a 1, 3, 6, 12 mesi dall'intervento. Vengono applicati gli stessi test valutativi somministrati in fase pre intervento. Contemporaneamente all'accensione dello stimolatore si procede al trattamento riabilitativo (logopedia, terapia occupazionale, fisiochinesiterapia) volto a modellare i nuovi schemi motori esistenti, sulla base di maggiori capacità di controllo del movimento della postura.

DBS e disturbi psichiatrici

Quelle che sono state analizzate fin qui non sono altro che procedure standard da seguire nel caso si decida di utilizzare la stimolazione profonda del cervello come terapia per trattare il morbo di Parkinson o la distonia. La Food and Drug Administration (FDA) ha, infatti, già approvato la DBS come trattamento per il morbo di Parkinson nel 2002, e per la distonia nel 2003.

Non dobbiamo però scordarci che, ad esempio, i sintomi motori della malattia di Parkinson sono frequentemente associati a disturbi neuropsichiatrici; questi ultimi sono correlati a disfunzioni dei circuiti associativi e limbici dei nuclei della base e, in analogia, con la Deep Brain Stimulation eseguita su nuclei facenti parte dei circuiti motori, la neuromodulazione dei circuiti non motori può interferire con la sfera neuropsichiatrica.

In particolare, la DBS del nucleo subtalamico (NST), la più utilizzata per il trattamento della fase avanzata della malattia di Parkinson, provoca frequentemente la diffusione dello stimolo elettrico alle regioni associative e limbiche del NST a causa delle piccole dimensioni e delle interconnessioni tra le diverse aree funzionali di tale nucleo. Questo può provocare effetti comportamentali e neuropsichiatrici. E' stato infatti dimostrato che la DBS del NST induce l'attivazione della *corteccia prefrontale dorsolaterale*⁴ e della *corteccia cingolata anteriore*⁵, aree coinvolte nei processi cognitivi e motivazionali.

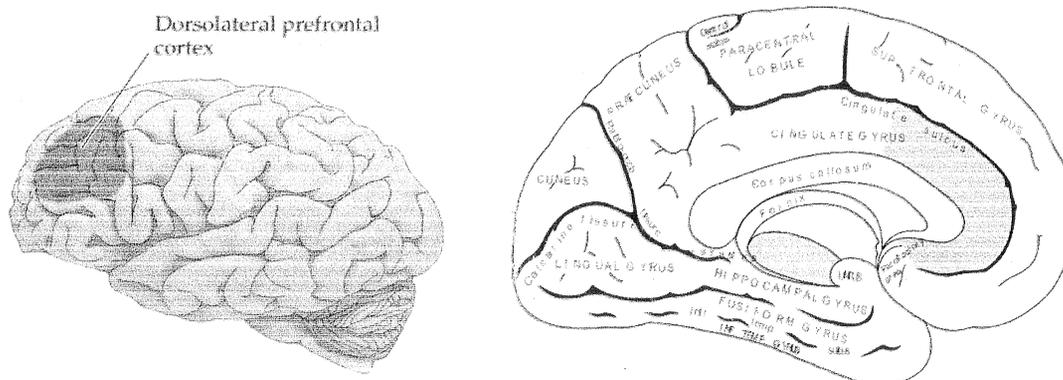


Fig.4 e Fig.5 – Rispettivamente la corteccia prefrontale dorsolaterale, deputata principalmente alla pianificazione delle azioni, e la corteccia cingolata anteriore (ACC), centro emotivo dell'elaborazione dei pericoli e dei problemi.

Sono stati descritti casi di mania, aggressività, e depressione in seguito a DBS del NST. I risvolti etici e legali di tale aspetto saranno trattati a breve, quello che invece potrebbe stupire è come, questi “effetti collaterali” riscontrati nella DBS, al posto di allarmare e suggerire una rivalutazione della terapia, abbiano al contrario aperto una vera e propria nuova branchia di sperimentazione. In pratica, queste osservazioni unite ai progressi delle tecniche di neuroimaging, alle acquisizioni di fisiopatologia dei disturbi psichiatrici e alla peculiare reversibilità delle procedure di DBS, hanno recentemente portato al trattamento di alcuni disturbi psichiatrici tramite la neuromodulazione di target localizzati prevalentemente all'interno dei circuiti non motori dei nuclei della base.

Le principali categorie di malattie psichiatriche trattate tramite procedure di DBS sono rappresentate dalla depressione maggiore, dal disturbo ossessivo-compulsivo e dalla malattia di Gilles de la Tourette.

Di seguito alcuni esempi:

- **Depressione maggiore**

La depressione maggiore è uno dei disturbi più frequenti interessando fino al 16% della popolazione; all'incirca il 20% dei pazienti è resistente ai trattamenti farmacologici e psicologici, per cui tali pazienti sono potenzialmente candidati al trattamento chirurgico.

In passato venivano eseguiti interventi di lesione a carico della corteccia cingolata anteriore o delle proiezioni efferenti della corteccia orbitofrontale ai nuclei della base e al talamo mediale. Recentemente è stato osservato con tecniche di neuroimaging che nella depressione si verifica un'ipoattività delle strutture limbiche dorsali e di alcune regioni della "neocortex" (premotoria, prefrontale, parietale), accompagnata da un'iperattività delle strutture paralimbiche ventrali (corteccia cingolata sottogenicolata, regione anteriore dell'insula, ipotalamo e nucleo caudato).

In base a tale modello è stato proposto che l'inibizione delle aree ventrali (inclusa l'area 25 di Brodmann) può portare a un miglioramento della sindrome depressiva.

La DBS della sostanza bianca della corteccia cingolata sottogenicolata adiacente all'area 25 di Brodmann è stata eseguita in 20 pazienti affetti da depressione maggiore refrattaria (Lozano A.M. et al., *Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression, Biol. Psychiatry* 64 (2008), pp. 461-467).

E' stato osservato un miglioramento nel 60% dei casi mantenuto fino a un anno di follow-up. Altri target potenzialmente utilizzabili per il trattamento della depressione maggiore sono rappresentati dal braccio anteriore della capsula interna e dalla regione adiacente dello striato ventrale, incluso il nucleo accumbens, implicato nei meccanismi di reward (viene chiamato il "centro del piacere"). Tuttavia le coordinate stereotassiche relative alla capsula interna, alla regione ventrale dello striato/nucleo accumbens sono molto simili, per cui potrebbe trattarsi dello stesso target (Bewernick B.H. et al., *Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression, Biol. Psychiatry* 67 (2010), pp. 110-116).

- **Disturbo ossessivo compulsivo (OCD)**

Si tratta di uno dei disturbi psichiatrici maggiormente in grado di provocare disabilità con ripercussioni sulla vita sociale e sulla capacità funzionale dei soggetti affetti. Può interessare il 2% della popolazione generale e il 25-40% dei pazienti appare refrattario al trattamento farmacologico.

Studi di neuroimaging hanno suggerito che nei pazienti affetti da OCD si verifica una disfunzione a livello della corteccia cingolata anteriore e orbitofrontale, dello striato e del talamo (Rauch S.L. et al., *A functional neuroimaging investigation of deep brain stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder, J. Neurosurg* 104 (2006), pp. 558-565). Inoltre l'iperattività della corteccia orbitofrontale correla con la gravità della sintomatologia. Il primo target utilizzato per il trattamento di pazienti affetti da

OCD è stata la sostanza bianca del braccio anteriore della capsula interna, in accordo con gli interventi di lesione, i quali avevano lo scopo di interrompere le connessioni tra la corteccia prefrontale e il talamo dorsomediale.

Altri target utilizzati con risultati positivi sono stati il nucleo accumbens, la regione ventrale dello striato e la stria terminale; inoltre è stato anche eseguito uno studio in cui veniva effettuata la DBS della regione limbica-associativa del NST con risultati incoraggianti (Mallet L. et al., *Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder*, *N. Engl. J. Med.* 359 (2008), pp. 2121–2134).

- **Malattia di Gilles de la Tourette**

I pazienti affetti da sindrome di Gilles de la Tourette manifestano disturbi neuropsichiatrici nel 90% dei casi; i più frequenti sono rappresentati dal disturbo di iperattività con deficit attentivo e dall'OCD.

Il primo target utilizzato per procedure di DBS è stato il talamo (Vanderwalle V. et al., *Stereotactic treatment of Gilles de la Tourette syndrome by high frequency stimulation of the thalamus*, *Lancet* 353 (1999), p. 724). Successivamente vari altri target sono stati utilizzati, quali il braccio anteriore della capsula interna, il nucleo accumbens, il globo pallido interno, il complesso centromediano/parafascicolare e il talamo dorsomediale partendo dal presupposto che i tics e i disturbi comportamentali siano associati a disfunzioni di regioni associative e limbiche dei circuiti cortico-striato-talamo-corticali.

Sono stati riportati miglioramenti significativi sebbene le dimensioni limitate delle casistiche e la variabilità del fenotipo clinico della malattia rendono ancora non definitiva l'interpretazione dei risultati.

In conclusione, recenti acquisizioni di fisiopatologia suggeriscono che alcune malattie psichiatriche, in analogia con i disturbi del movimento, sono associate a disfunzioni dei circuiti non motori cortico-striato-talamo-corticali. Pertanto la neuromodulazione di tali circuiti può normalizzare l'attività corticale responsabile di disturbi del comportamento e dell'affettività. Tuttavia, le casistiche presenti in letteratura sono limitate e la fisiopatologia delle malattie psichiatriche è meno conosciuta rispetto ai disordini del movimento. Inoltre, anche nelle malattie psichiatriche, la neuromodulazione può provocare modificazioni della personalità ulteriori a quelle previste, con rilevanti ripercussioni di tipo etico. L'applicazione delle procedure di DBS nelle malattie psichiatriche appare dunque promettente sebbene l'efficacia e le applicazioni necessitino ancora di essere ben definite.

DBS, le problematiche etico-legali

- **Il problema etico: quando si deve ricorrere alla DBS? E cosa comporta?**

Si è discusso in maniera più approfondita riguardo alle applicazioni della stimolazione profonda cerebrale per la malattia di Parkinson e per la distonia, e si sono considerati alcuni interventi in casi di disturbi neuropsichiatrici.

Risulta a questo punto evidente, la divisione che si ha nel campo di applicazione della terapia. Mentre i disturbi del movimento sono una strada già ampiamente battuta dalla DBS, soprattutto grazie alla maggiore conoscenza fisiopatologica di tali affezioni, il campo dei disturbi neuropsichiatrici, seppure stia portando diversi successi, è ancora del tutto in via di sperimentazione. Sperimentazione che insiste molto, con le spalle coperte dalla peculiare reversibilità del trattamento, ad estendere il proprio raggio d'azione: oltre ai casi di depressione maggiore, disturbo ossessivo compulsivo, e sindrome di Tourette, precedentemente trattati, vi sono studi nei quali si applica la DBS in patologie quali il dolore cronico, la cefalea a grappolo, l'epilessia refrattaria, la demenza, disturbi della memoria, e persino obesità, e anorgasmia.

Oltre a questa discutibile estensione di una terapia tuttora poco conosciuta a patologie così diverse, quello che preoccupa maggiormente è un aspetto comune a tutte le applicazioni della stimolazione profonda: l'alterazione della personalità del paziente in seguito all'intervento.

Questa avviene sia dove richiesto, ovvero quando si vuole intervenire nei disturbi del comportamento (depressione refrattaria, OCD, etc.), ma si presenta anche come effetto collaterale nella DBS per i disturbi motori (Parkinson, distonia, etc.).

Dunque sono due le questioni etiche al riguardo:

- La prima deriva dall'uso sperimentale, per esempio nella depressione refrattaria. In che misura un paziente depresso è in grado di esprimere un consenso informato valido? È necessaria una procedura speciale affinché questi pazienti siano ammessi ai trials clinici della DBS? Inoltre questi pazienti, e sovente anche i loro familiari, sono disperati e si aggrapperebbero a qualsiasi speranza pur di avere una chance di guarigione. In che modo ciò influenza la loro capacità di deliberare? E inoltre, ammettendo di riuscire a stabilire una procedura standard per decidere l'inclusione dei pazienti al trattamento, come quella esistente per i disturbi motori, è davvero ammissibile l'idea di modificare tramite una stimolazione elettrica le capacità cognitive, il carattere, il comportamento e quindi la personalità di un soggetto?

- La seconda riguarda invece le terapie che non possono più essere considerate in via di sperimentazione, ma che si sono già ampiamente diffuse in seguito all'approvazione FDA, una su tutte la DBS del NST per alleviare i sintomi del morbo di Parkinson.

Ci sono casi in cui il paziente agisce in modo nettamente diverso a seconda della frequenza della stimolazione. Si consideri che, la patologia di per sé già modifica la personalità nella maggior parte dei pazienti. Di conseguenza un'eventuale personalità "originaria" può essere ricostruita solo attraverso l'aiuto di parenti e amici del paziente e non risulta facile appellarvisi.

Una decisione che si deve prendere in questi casi è, per esempio, quale delle diverse personalità (Stimolazione presente? Stimolazione assente senza levadopa? Stimolazione assente con levadopa?) debba esprimere consenso informato a eventuali ulteriori trattamenti. Le preferenze del paziente possono essere molto diverse nei vari stadi, addirittura contraddittorie. Inoltre occorre decidere se opporsi alle preferenze del paziente in trattamento, che tuttavia sembra in quel momento essere capace di intendere e di volere.

Interessante il caso citato da Müller e Walter (*Müller S and Walter H, "Reviewing Autonomy: Implications of the Neurosciences and the Free Will Debate for the Principle of Respect for the Patient's Autonomy", Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics 19: pp.205-217, 2010.*) in cui un paziente affetto da Parkinson diventava molto violento sotto stimolazione (senza tuttavia riconoscerlo) e non voleva che per alcuna ragione la terapia fosse interrotta. I medici decisero di interrompere la stimolazione, per poi riprenderla e trattare l'aggressività con un farmaco, ottenendo sia la remissione dei sintomi motori attraverso la DBS che la scomparsa dell'aggressività.

In letteratura vi sono numerosi casi in cui vengono riscontrati nel paziente reazioni imprevedute e modifiche del comportamento in seguito alla DBS, e si sottolinea come questa alterazione non dipenda da lesioni subite durante l'intervento chirurgico per l'installazione del dispositivo (i cui rischi sono minimi), ma venga provocata inequivocabilmente dalla neurostimolazione. Si riportano di seguito alcuni "effetti indesiderati" documentati in pazienti sotto stimolazione:

- **Episodi maniacali.** [Haq et al. "A Case of Mania following Deep Brain Stimulation for Obsessive Compulsive Disorder" (2010)], studio in cui viene trattata una giovane paziente affetta da OCD. Traducendo dall'articolo:

"...Nel giro di 30 minuti dall'attivazione del dispositivo, la parlata della paziente divenne rapida e incalzante. La nostra iniziale preoccupazione fu di aver malcollocato gli elettrodi, o che si fossero spostati. [La paziente] continuò a essere insolitamente esuberante. Interruppe diverse volte la scansione [del cervello] per esprimere la sua gratitudine, alzandosi ripetutamente dallo scanner per ringraziare e abbracciare lo staff. La si rilevava insolitamente eccitata e volubile. Questo comportamento era in marcato contrasto con il suo consueto fare quieto e la sua riservatezza. I suoi dipinti e la sua parlata erano caratterizzati da forti contenuti religiosi [hyperreligious content; dio è un elettrodo!]"

- **Rabbia e comportamento aggressivo.** [Y. Agid et al. "Aggressive behavior induced by intraoperative stimulation in the triangle of Sano"(2002)], altro case report di un paziente che ha sviluppato un episodio di acuta aggressività durante il test di stimolazione.
- **Allucinazioni olfattive.** [Ozun et al. "Deep brain stimulation in the internal capsule and nucleus accumbens region: responses observed during active and sham programming" (2006)], in questo studio ci sono 5 pazienti con DBS che vengono monitorati per un periodo molto lungo, e vengono registrate le loro reazioni alla DBS (per un totale di 845

misurazioni). Come controlli hanno usato un metodo a singolo cieco, ovvero il 15% delle stimolazioni era placebo (0 volts). Le allucinazioni olfattive includono odori metallico, strano, dolce, e rose/olio/mandorle.

- **Euforia.** [Haq, Okun et al. "Smile and laughter induction and intraoperative predictors of response to deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder" (2011)], studio in cui si applica la DBS in sei pazienti affetti da OCD. Si nota che 5 pazienti su 6 manifestano un sorriso durante il test. A tensioni più elevate questi sorrisi progrediscono verso una risata incontrollata⁶. E' stata dimostrata inoltre la correlazione tra la modifica dell'umore e la tensione applicata.



Fig. 6 – Immagini di una paziente, affetta da OCD, la cui euforia è chiaramente in relazione con il voltaggio della stimolazione del nucleus accumbens indotta tramite DBS.

- **Panico e terrore.** [J. Kulisevsky et al. "Mania following deep brain stimulation for Parkinson's disease", (2002)], dall'articolo: "*Due pazienti [...] manifestarono gravi casi di panico.*"

Questi sono solo alcuni degli effetti collaterali riscontrati nei diversi esperimenti svolti sino ad oggi. Ovviamente in tutti i casi che sono stati presi in considerazione ci troviamo di fronte a pazienti consenzienti a sottoporsi alla terapia.

Oltre a questi curiosi, ma spesso reversibili effetti, talvolta quasi innocui, resta il fatto che, modulando gli interventi terapeutici, i medici possono trovarsi di fronte alla possibilità di creare più personalità, con la conseguenza che si pone il problema di scegliere in quale personalità il paziente debba vivere e a quale personalità si debba chiedere consenso o pareri. Alcuni considerano "migliore" la personalità più vicina a quella originaria, mentre altri ritengono che sia legittimo, ove possibile, far emergere personalità "potenziate", più funzionali rispetto a quella originaria.

La DBS, quindi, impone di riconsiderare il problema fondamentale di cosa sia una “buona” personalità. Domanda che ci si deve porre, sia nell'emergente utilizzo della terapia nel campo dei disturbi psichiatrici, poiché qui il suo scopo è proprio quello di modificare delle personalità non desiderate per riportarle alla funzionalità, ma in una certa misura anche per ciò che riguarda il trattamento dei disturbi motori, dove abbiamo visto che un'alterazione della personalità è comunque possibile. Inoltre questa tecnologia costringe a esplorare di nuovo la zona d'ombra fra la capacità di intendere e volere e la sua mancanza, e apre alcune questioni legali, come, ad esempio, che cosa si possa definire o meno una “manipolazione della mente”.

- **Il problema legale: fino a dove si può spingere la DBS? Può essere considerata una manipolazione mentale?**

A questo punto s'intende affrontare brevemente un punto di vista diverso, prettamente legale, della terapia in questione.

Per capire quali siano i confini legali invalicabili da questa, come da altre terapie mediche, si riportano il seguente articolo del Codice civile:

Articolo 5. Gli atti di disposizione del proprio corpo sono vietati quando cagionino una diminuzione permanente della integrità fisica, o quando siano altrimenti contrari alla legge, all'ordine pubblico o al buon costume (1418).

nonché l'articolo 35 della Costituzione italiana:

*Articolo 35. La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti.
Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana.*

Al di là della discussione che si potrebbe già aprire, al fine di stabilire se un intervento che modifica l'identità e il comportamento di una persona umana sia o meno rispettoso verso quest'ultima; quello che può essere di maggiore interesse chiedersi a questo punto è: la stimolazione cerebrale profonda si potrebbe considerare una manipolazione mentale? E se così fosse, che cosa comporterebbe da un punto di vista legale?

Innanzitutto nel nostro ordinamento, non esiste una forma specificamente dedicata. Il prototipo della fattispecie di manipolazione mentale era raffigurato nel reato di “*plagio*” (Art.603 c.p. **Plagio**. Chiunque sottopone una persona al proprio potere, in modo da ridurla in totale stato di soggezione, è punito con la reclusione da cinque a quindici anni), dichiarato peraltro incostituzionale dalla sentenza n.96 del 1981 a causa dell'inafferrabilità del concetto di “soggezione”.

Tralasciandone sviluppo storico e complessità semantica, sono state individuate tre concezioni del “plagio”: una prima “ottocentesca”, secondo cui il plagio coincide con il “dominio fisico-materiale” dell'altro uomo, assimilabile alla schiavitù; una concezione

“medievale”, per la quale il plagio è dato quando c'è “dominio psicologico” dell'altro; una concezione “moderna”, per la quale la soggezione della vittima è da intendersi come suo isolamento dal resto del mondo. Evidentemente, è nella seconda e terza versione che, divenendo un delitto a contenuto psicologico, il plagio assume una chiara attinenza con il fenomeno della manipolazione mentale.

Ammettendo per un momento, che dietro l'uso del termine “manipolazione” vi siano sufficienti evidenze empiriche, proviamo a fissare concettualmente che cosa si celerebbe dietro questo fenomeno. Nel linguaggio comune, ai concetti “manipolazione” e “manipolare”, viene connessa non solo l'immagine di un influsso di persone su altre persone; piuttosto, con l'uso di queste parole, viene evidenziata anche la concezione del dirigere e guidare le persone senza o contro la loro volontà, dell'utilizzo delle stesse come oggetto e del procacciamento di vantaggi in modo truffaldino o non proprio legale.

In ambito criminologico la “manipolazione” è stata definita come *“riprogrammazione emotivo-culturale di un individuo, con conseguente sua destrutturazione percettivo-ambientale”*.

Dalle precedenti definizioni emerge una nota quantitativa dell'effetto manipolativo: si suppone che la volontà altrui possa essere totalmente guidata, e dunque la persona essere ridotta a “oggetto”. La manipolazione s'innesta nel “condizionamento”, cioè nel processo con il quale si influisce sul comportamento altrui, ma rispetto ad altre forme di condizionamento sfocia in un risultato specifico: una “riprogrammazione” della personalità.

E' evidente quindi che, se si considera manipolazione mentale una “riprogrammazione” ottenuta tramite una soggezione psicologica, non risulta affatto inappropriato parlarne in casi in cui si ha una “riprogrammazione” che potremmo definire “diretta”.

Si allude a forme di intervento sul cervello, che aggirano l'attivazione degli strumenti cognitivi di controllo a disposizione del paziente, e delle quali la scienza offre una vasta gamma. Va subito detto che l'impianto di nuove idee e l'assoluto controllo delle azioni di una persona (quello che nell'immaginario collettivo potremmo ricollegare al cosiddetto *brainwashing*) appartengono ad un catalogo inquietante di scenari non ancora attuali. E' però possibile intervenire sul cervello di persone consenzienti, con finalità diverse dal controllo della loro mente, innescando comunque mutamenti della loro personalità; e questa è proprio la ragione per la quale possiamo considerare, a tutti gli effetti, la stimolazione cerebrale profonda una forma di “manipolazione mentale” degna di considerazione penalistica.

Riportando dal libro di Attilio Nisco, **“La tutela penale dell'integrità psichica”**:

“[...]La manipolazione diretta aggira i meccanismi cognitivi intervenendo sul sistema nervoso centrale. Sia o meno impiegata per scopi terapeutici, questa possibilità pone delicati interrogativi etici e giuridici. Tra gli interventi sul cervello utilizzati per scopi terapeutici, va annoverata la stimolazione cerebrale profonda (Deep Brain Stimulation o DBS), utilizzata per la cura del morbo di Parkinson. Rispetto a siffatto uso della DBS, la discussione bioetica, sinora solo abbozzata, tende ad essere impostata in termini di raffronto tra costi e benefici: pur non essendo del tutto chiari gli effetti clinici ed i rischi per il tessuto cerebrale, la neurostimolazione ottiene una valutazione etica positiva, a fronte degli obiettivi benefici per i pazienti. Dubbi etici più consistenti nascono quando venga ampliato l'orizzonte delle possibilità terapeutiche; oppure quando s'invochi la possibilità di intervenire sul cervello senza apparenti finalità terapeutiche, bensì a scopo sperimentale, “ludico” e “allucinogeno”, oppure “estetico”, nel tentativo di arricchire la vita affettiva con preparati biochimici. Il tema del “neuroenhancement” si situa in questo contesto.”

Dopo una lunga digressione riguardo alla definizione di “enhancement” e all'incertezza riguardo alla distinzione tra “miglioramento” e “terapia”, Nisco giunge alla seguente conclusione:

“[...] si dispone della propria autonomia mentale in vista di un miglioramento della propria personalità, tanto che, in linea di principio, non v'è ragione per negare a tale pratica un'utilità sociale non dissimile da quella oramai riconosciuta alla chirurgia estetica e plastica. Dall'altro lato, però, a tale “miglioramento” sono associati cambiamenti della personalità non preventivabili né successivamente controllabili da parte del soggetto interessato. Cosicché, per un verso, risulta difficile concepire un consenso “informato” circa le conseguenze di alcune pratiche; per altro verso, proprio rispetto a mutamenti della personalità non dominabili e finanche pericolosi per sé e per gli altri, potrebbero invocarsi gli ulteriori argini menzionati dall'art.5 c.c., in particolare la contrarietà all'ordine pubblico ed al buon costume, da apprezzare di volta in volta, in ragione della specificità dell'intervento (considerando che in alcuni casi, come nella DBS, l'operazione risulterebbe reversibile mediante rimozione dell'elettrodo).”

Da queste affermazioni si evince il campo di legalità della terapia, i confini imposti dall'articolo 5 del codice civile, citato in precedenza, ma anche la facilità che ha la DBS di svincolarsi da possibili controversie legali grazie alla peculiare reversibilità del trattamento.

Conclusioni

Dopo aver affrontato la stimolazione cerebrale profonda da diversi punti vista, risulta più che giustificata la continua attenzione che la bioetica riserva verso questa terapia, ma si nota un approccio differente a seconda del contesto nella quale la si inserisce (medico, ingegneristico, filosofico, etico, legale, etc.).

Quando si affronta la DBS da un punto di vista puramente tecnico-scientifico talvolta ci si perde in entusiasmi derivanti dai numerosi successi clinici, ottenuti in particolare nel trattamento dei disturbi motori, e dagli indiscutibili vantaggi rispetto alle terapie tradizionali (farmacologiche) o lesive (chirurgia ablativa). Diventa una tematica particolarmente sensibile quando si propone come opzione terapeutica per patologie neuropsichiatriche, toccando temi ancora più critici quali la definizione sfuggente di "malattia psichica", la modifica dell' "identità", e la difficoltà nell'interpretare il consenso informato del paziente. Per cui ci si trova di fronte a pareri contrastanti, talvolta estremi, passando dall'uso smodato dell'elettrostimolazione come panacea per tutti i mali, ad allarmismi degni dei più cupi film di fantascienza.

Non è affatto facile farsi un'idea chiara al riguardo, e probabilmente non è neppure necessario. Forse sarà il tempo, la tecnologia, la sperimentazione a darci delle risposte sempre più concrete sugli effettivi rischi e benefici di questa terapia. Forse la DBS sta intraprendendo una strada simile a quella che è già stata percorsa, ad esempio, nel caso del pacemaker cardiaco.

Allo stesso tempo, in virtù di tali premesse, è evidente che, concentrandosi solo sui risultati clinici, o sulla speranza dei pazienti i cui sintomi sono resistenti ad altre forme di trattamento, si perderebbe di vista il vero significato del "fatto etico": il mutamento, non della realtà fisica, ma della vita psichica del paziente.

Perciò il limite all'esercizio della facoltà di stimolare il proprio cervello non può essere tracciato con il solo riferimento alla scienza, o alle norme a tutela dell'incolumità personale, ma va valutato rispetto ai pericoli derivanti dai cambiamenti della personalità indotti dal tipo d'intervento subito.

Fino a che non si riuscirà a controllare questo aspetto resteranno ragionevoli quei dubbi e quelle problematiche che gravitano attorno alla stimolazione cerebrale profonda.