



Neuroimaging, le promesse e le illusioni

di Russell A. Poldrack (*)

Articolo liberamente riprodotto - sotto licenza Creative Commons, e per usi non commerciali - grazie all'autorizzazione di [BrainFactor - Cervello e Neuroscienze - edizione 3/6/2009](#). Lo scritto originale "Neuroimaging: Separating the Promise from the Pipe Dreams" è sotto copyright "[Dana Foundation](#)"

Le colorate immagini del cervello possono indurre i ricercatori a formulare asserzioni che vanno oltre i solidi dati scientifici. Il pubblico di non addetti ai lavori può credere a queste suggestioni. In particolare, nonostante abbiano fornito solide evidenze di alterazioni nelle strutture e nelle funzioni del cervello associate a diversi disturbi psichiatrici, le tecniche di neuroimmagine (o *neuroimaging* in inglese) non possono essere utilizzate né per diagnosticare questi disturbi, né per determinare esattamente come i trattamenti agiscano, almeno per ora...

Tenere a mente alcuni concetti chiave può aiutarci a valutare la bontà di studi scientifici che riportano "nuove scoperte" ottenute con questa tecnica.

Ogni giorno possiamo imbatterci in notizie che fanno riferimento in qualche modo al neuroimaging. Nel momento in cui sto scrivendo questo articolo, una rapida ricerca fra le ultimissime produce i seguenti titoli:

- "La giustizia potrebbe essere 'cablata' nel cervello umano" ([New Scientist](#))
- "L'area del cervello colpevole dei disturbi da stress" ([RedOrbit.com](#))
- "Bullismo – E' colpa dell'amigdala?" ([BrainBlogger.com](#))
-

La ricerca basata sul neuroimaging ha chiaramente catturato l'immaginazione sia del pubblico che dei giornalisti scientifici. Considerati gli avanzamenti compiuti negli ultimi venti anni dal neuroimaging, ciò è comprensibile. L'imaging di risonanza magnetica funzionale (fMRI) ha rivoluzionato la nostra abilità di "visualizzare" in modo sicuro l'attività cerebrale; la sua accessibilità ha consentito ai ricercatori di tutto il mondo di porsi nuove affascinanti domande sul funzionamento della mente e del cervello. Allo stesso tempo, è sin troppo facile lasciare da parte i limiti e le "avvertenze" di questi metodi di indagine. Ciò si traduce in una percezione diffusa che sovrastima le capacità del brain imaging nello spiegare ogni cosa, dall'amore alla bellezza, sino alle decisioni finanziarie.

Uno dei limiti principali del neuroimaging è che le conclusioni basate su studi di gruppo possono non essere applicabili agli individui presi singolarmente. Questo limite diventa particolarmente importante quando l'uso viene esteso oltre l'ambito delle osservazioni scientifiche, al dominio delle decisioni individuali relative alla salute. L'apparente potenza del neuroimaging può essere travolgente per un genitore in cerca di una spiegazione del comportamento distruttivo di suo figlio, o per un figlio in cerca di risposte ai deficit di memoria manifestati da suo padre. Comunque, numerose applicazioni proposte – particolarmente quelle relative alla diagnosi o al trattamento dei disturbi psichiatrici – semplicemente non sono supportate dall'evidenza della ricerca.

Che cosa ci può dire e che cosa non ci può dire il neuroimaging

La risonanza magnetica funzionale è uno strumento potente. Misura il flusso ematico all'interno del cervello, che aumenta quando i neuroni si attivano, in questo modo



registra indirettamente la loro attività. Per esempio, è possibile utilizzare la fMRI (risonanza magnetica funzionale, ndr) per visualizzare l'attività del cervello quando i soggetti di una ricerca sono impegnati in un compito mentale come le prove di memoria su numeri a sette cifre e poi comparare i risultati con scansioni effettuate sui soggetti a riposo. Usando metodi statistici per comparare queste immagini, possiamo determinare dove, nel cervello, la differenza è così marcata da poter essere considerata importante. Le coloratissime “mappe di attivazione” che vediamo riportate nei media si riferiscono a queste aree. Possiamo anche comparare l'attività del cervello fra gruppi differenti di persone – per esempio, individui sani verso individui affetti da schizofrenia – per determinare quali aree del cervello differiscono.

La ricerca di neuroimaging ha fornito intuizioni fondamentali sul funzionamento del cervello e sui disturbi mentali e pressoché ogni area della psicologia e della psichiatria è cambiata di conseguenza. Per esempio, i ricercatori che lavorano nel campo delle sostanze psicotrope hanno usato la neuroimmagine per isolare una serie di sistemi cerebrali nei quali una risposta anormale alle ricompense è associata alla dipendenza da droga. In teoria, questa ricerca dovrebbe portare allo sviluppo di trattamenti più efficaci della dipendenza da droga, in grado di agire specificamente sui sistemi cerebrali identificati. Può anche consentire ai medici di prevedere l'efficacia di specifici trattamenti, dato che i ricercatori hanno creato un marcatore biologico per la funzione di questi sistemi cerebrali.

La ricerca nel campo del neuroimaging ha anche fornito intuizioni relative allo sviluppo del cervello. Studi fMRI hanno associato il periodo dell'adolescenza a una maggiore attività dei sistemi di ricompensa immediata, rispetto allo sviluppo delle funzioni della corteccia prefrontale, quali la capacità di giudizio e il controllo degli impulsi, che maturano successivamente. Questa differenza aiuta a spiegare negli adolescenti la prevalenza di comportamenti impulsivi, guidati dalla ricompensa immediata. (Vedere The Teen Brain: Primed to Learn, Primed to Take Risks, Cerebrum, February 2009.)

Nonostante questo progresso, il settore del neuroimaging lascia senza risposta parecchie domande.

Primo, è impossibile dire se l'aumento o la riduzione di attività in una particolare regione del cervello debba essere considerata “migliore” o “anormale”. Per esempio, alcuni studi hanno trovato che i pazienti schizofrenici mostravano un aumento di attività in specifiche aree del cervello (quali la corteccia prefrontale) rispetto agli individui sani, mentre altri studi hanno trovato che i pazienti avevano una attività ridotta nelle stesse regioni. Queste scoperte conflittuali suggeriscono che le differenze di gruppo possono essere specifiche rispetto al compito con cui i soggetti vengono testati e non possono essere interpretati in termini generali come riflessi di funzioni “migliori” o “peggiori” nei pazienti.

Secondo, non possiamo assumere che singole aree cerebrali siano responsabili unicamente di funzioni mentali specifiche, facendo sì che l'attivazione di quelle regioni ci dica cosa una persona sta pensando. Un primo esempio di estensione eccessiva è l'applicazione del neuroimaging al marketing, un campo emergente conosciuto come neuromarketing. Sul proprio sito web, la società di neuromarketing FKF Applied Research asserisce che i suoi ricercatori hanno usato l' fMRI per mappare una serie di processi mentali specifici a specifiche regioni del cervello e che la società può usare quelle mappe per determinare come le persone rispondono a stimoli quali i messaggi pubblicitari:

*Campagna sociale nazionale
contro gli abusi nella prescrizione
di psicofarmaci a bambini ed adolescenti*

*Tratto dalla sezione “Ricerca Scientifica” di www.giulemanidaibambini.org
Sezione a cura del Dott. Claudio Ajmone*



Negli ultimi decenni, l' fMRI ci ha consentito di "mappare" con un elevato grado di specificità parecchie regioni chiave del cervello... Una parte fondamentale di quei dati è come il cervello reagisce in 9 aree ben conosciute e mappate, quali lo striato ventrale (ricompensa), la corteccia prefrontale orbitomediale (volizione), la corteccia prefrontale mediale (sentirsi connesso), la corteccia cingolata anteriore (conflitto) e l'amigdala (paura / sfida). Utilizzando questi dati di mappatura, insieme a dati di altre parti del cervello, abbiamo sviluppato un insieme di norme che ci aiutano a capire che cosa succede all'interno di un cervello umano quando la persona viene esposta a un tipo particolare di stimolo (1).

Queste affermazioni dipendono da un semplice errore logico. Il fatto che l'amigdala, per esempio, risponde a minaccia, non vuol dire che l'attività in questa area indichi che una persona si senta minacciata. Sarebbe vero solo se la minaccia fosse l'unico evento capace di attivare l'amigdala, ma noi sappiamo che non è così.

Sebbene questo articolo si focalizza principalmente sulle tecniche di neuroimaging in ambito diagnostico, altri contesti in cui le implicazioni dei risultati degli studi con neuroimmagine vengono citate spaziano dall'amore e dalla creatività alla presa di decisioni. Spesso queste applicazioni fanno affidamento alla stessa logica difettosa. Per esempio, un articolo pubblicato sulla rivista Esquire ("Do I Love My Wife? An Investigative Report", 18 maggio) ha descritto la partecipazione dell'autore a uno studio fMRI che ha esaminato come il suo cervello rispondeva a fotografie di sua moglie, al fine di "valutare scientificamente il suo amore". I ricercatori hanno sostenuto di essere in grado di determinare il livello del suo desiderio, del suo amore e del suo attaccamento nei confronti della consorte, osservando quali regioni del suo cervello risultavano attive durante la visione delle foto della consorte. Comunque, le regioni che i ricercatori hanno identificato sono le stesse aree che in altri studi erano state associate a funzioni differenti; le asserzioni sull'amore nutrito da quello scrittore per la propria moglie, basate su queste scansioni, sono quasi certamente artificiose.

Diagnosi e previsione con il neuroimaging

Le tecniche di neuroimaging hanno rivoluzionato la psichiatria fornendo prove delle basi biologiche dei disturbi psichiatrici. Un ampio e sempre più ricco corpus di ricerca ha mostrato che le persone diagnosticate con disturbi psichiatrici, in confronto a soggetti sani, mostrano specifiche differenze nelle funzioni e nelle strutture del cervello. Queste scoperte ci portano a immaginare che la diagnosi dei disturbi psichiatrici mediante scansioni cerebrali è proprio dietro l'angolo. Uno sguardo più da vicino, comunque, dimostra la natura problematica di questo salto logico.

Come esempio, pensiamo a uno studio che paragona l'attività del cervello di soggetti sani e di assuntori di droghe in risposta a ricompense monetarie. I ricercatori analizzano i dati per determinare se vi sia una differenza statisticamente significativa nelle attività fra i diversi gruppi. In tale contesto, un corretto uso della statistica implica che tale differenza nell'attività osservata sia molto improbabile (inferiore al 5% di possibilità) in assenza di reali differenze fra i gruppi. Ipotizziamo che l'attività in una particolare regione del cervello sia maggiore negli individui che fanno uso di droghe rispetto agli individui non tossicodipendenti. Non possiamo predire accuratamente chi fa uso di droghe sulla base dei soli dati fMRI, perché i livelli di alcune persone sane potrebbero essere al di sopra della media dei tossicodipendenti o viceversa. Senza ulteriori analisi statistiche appropriate, non possiamo perciò predire in maniera affidabile chi fa uso di droghe unicamente dalle osservazioni dell'attività cerebrale.

*Campagna sociale nazionale
contro gli abusi nella prescrizione
di psicofarmaci a bambini ed adolescenti*

Tratto dalla sezione "Ricerca Scientifica" di www.giulemanidaibambini.org

Sezione a cura del Dott. Claudio Ajmone



Un nuovo insieme di tecniche, comunque, potenzialmente consente di classificare in modo più affidabile i soggetti come sani o meno, sulla base della loro attivazione cerebrale. Questo deriva da un nuovo campo della statistica chiamato machine learning. Negli ultimi anni, le analisi machine learning sono state applicate ai dati fMRI, mostrandosi in grado di diagnosticare accuratamente persone con disturbi psichiatrici. Comunque, nessuna di queste analisi è stata sottoposta a test rigorosi, necessari per soppiantare gli approcci diagnostici standard.

La ricerca nel settore del neuroimaging può anche cambiare completamente il modo in cui pensiamo ai disturbi psichiatrici, rendendo obsoleta l'idea delle attuali categorie diagnostiche distinte, quali ad esempio schizofrenia o disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD), sia il modo migliore per comprendere i disordini sottostanti. Oggigiorno, queste diagnosi sono basate su criteri formali, delineati nel Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali della American Psychiatric Association (DSM-IV-TR, NdT), che specifica i sintomi relativi a ciascun disturbo. Ma questi criteri non hanno fondamento neuroscientifico. Infatti, la comunità psichiatrica si è progressivamente preoccupata del fatto che le categorie diagnostiche tradizionali alla fine "oscurano" i sottostanti sistemi cerebrali e i fattori genetici che portano a problemi di salute mentale. Inoltre, un crescente accumulo di evidenze indica che parecchi problemi psichiatrici, più che essere disturbi distinti, si trovano su un continuum tra lo stato normale e quello patologico, allo stesso modo in cui l'ipertensione rappresenta il termine estremo di un continuum di misurazioni della pressione arteriosa. Quindi le tecniche di neuroimaging ci forniscono il mezzo per andare oltre le attuali categorie diagnostiche, allo scopo di sempre meglio comprendere in che modo l'attività del cervello si rapporti alla disfunzione psicologica, al contrario un suo utilizzo per la "diagnosi" dei disturbi psichiatrici classici potrebbe oscurare, invece di illuminare, i problemi reali.

Un'altra applicazione potenzialmente importante del neuroimaging è quella di determinare il miglior trattamento per soggetti affetti da disturbi mentali. Per esempio, alcuni bambini affetti dall' ADHD non rispondono ai farmaci stimolanti che i medici generalmente prescrivono per questo disturbo. Sarebbe utile poter prevedere quali bambini beneficerebbero di quale tipo di trattamento farmacologico. Sfortunatamente, non vi sono ancora sufficienti evidenze a supporto di questo tipo di previsione.

Nondimeno, l'uso delle tecniche di neuroimaging è stato difeso per ottimizzare il trattamento dei disturbi psichiatrici. Per esempio, Daniel Amen dirige cliniche che fanno pagare parecchie migliaia di dollari per eseguire scansioni di tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone (SPECT) – che prevedono l'iniezione di una limitata quantità di tracciante radioattivo – su persone con uno o più di un ampio ventaglio di disturbi, promettendo un "trattamento su misura del cervello" dello specifico paziente. Relativamente a uno di questi disturbi, Amen afferma sul suo sito web che bambini con ADHD che hanno un pattern di attività cerebrale "ad anello di fuoco" rispondono meglio a i farmaci anticonvulsivanti e agli antipsicotici, rispetto agli stimolanti. La ricerca di Amen, comunque, riporta una accuratezza inferiore all'80% nella previsione dei risultati del corretto trattamento. E questo numero è probabilmente sovrastimato, dal momento che lo studio in questione – che ha coinvolto complessivamente 157 bambini – ha escluso 120 pazienti che non mostravano attivazione in una particolare regione del cervello (2).

Vista la scarsa evidenza, sembra improbabile che i benefici potenziali sui risultati del trattamento giustifichi l'esposizione dei bambini alle seppur limitate quantità di

*Campagna sociale nazionale
contro gli abusi nella prescrizione
di psicofarmaci a bambini ed adolescenti*

Tratto dalla sezione "Ricerca Scientifica" di www.giulemanidaibambini.org

Sezione a cura del Dott. Claudio Ajmone



radiazione dovute all'uso di scansioni SPECT. La American Psychiatric Association lo dichiara in un rapporto del 2005: "L'evidenza disponibile non supporta l'uso delle tecniche di neuroimaging per la diagnosi clinica o il trattamento dei disturbi psichiatrici in bambini e adolescenti" (3).

Un giorno il neuroimaging fornirà un migliore strumento per impostare trattamenti dei disturbi psichiatrici "su misura". Fino a quando i trial clinici non dimostreranno la sua efficacia, comunque, dobbiamo considerare questa potente tecnologia con sano scetticismo.

Ricerca nel campo del neuroimaging: come valutarla

Il neuroimaging continuerà sempre più a fare parte delle nostre vite di persone del ventunesimo secolo. Fintanto che ci ricorda che i disturbi mentali hanno una base biologica, questo sviluppo è positivo. Comunque, è importante per i lettori e per gli utenti comprendere come gli scienziati la studiano e la applicano.

Primo, le pubblicazioni scientifiche sono fatte su riviste che sono peer-reviewed: cioè i lavori prima di essere accettati devono essere sottoposti a una approvazione o revisione anonima da altri esperti del settore (NdT). La procedura di peer-review è necessaria affinché una scoperta della ricerca venga presa in seria considerazione. La peer review è una pietra angolare della scienza moderna, il "vigile" che aiuta ad assicurare che ogni scoperta pubblicata soddisfa standard accettati di metodologia e di ragionamento scientifico. Tuttavia il processo peer review non è mai perfetto, e asserzioni inappropriate e ricerche inaccurate a volte sfuggono ai controlli.

Gli articoli pubblicati sulla stampa non specializzata sono alcune volte i peggiori colpevoli, quando eccedono nell'interpretazione (dei risultati reali della ricerca - NdT). Inoltre, dato che questi giornali tendono a dare notizia di scoperte sostanziali di interesse generale, spesso anche gli autori degli studi presentano esagerate – e potenzialmente inaccurate – interpretazioni dei loro risultati. Anche gli "speciali" delle riviste peer-reviewed sono spesso inclini a pubblicare articoli viziati. In questi speciali, il consueto processo di peer-review risulta spesso indebolito, dato che l'editore esterno può essere riluttante a rifiutare i contributi richiesti.

Secondo, è importante che ogni scoperta della ricerca sia replicata da diversi gruppi indipendenti di ricercatori, prima di poter essere utilizzata quale base decisionale nell'ambito del trattamento medico. Ciò è specialmente vero per studi che utilizzano campioni poco numerosi, come spesso accade nel caso della ricerca del neuroimaging, visti i costi elevati di tale tecnica di indagine. Definire "piccola" la dimensione di un campione è difficile, perché dipende dalla scala dell'effetto che si deve misurare, ma per studi standard di neuroimaging qualsiasi scoperta basata su un campione inferiore a 20 soggetti dovrebbe essere guardata con scetticismo.

Terzo, i ricercatori dovrebbero mostrare come le differenze nell'attivazione del cervello – sia differenze fra gruppi di soggetti, sia differenze risultanti da interventi – siano in relazione con il comportamento o la funzione cognitiva indagata. Tali differenze di attivazione cerebrale non sono, di per sé, convincenti. Un esame significativo delle differenze fra gruppi richiede che questi siano strettamente controllati, in modo che la sola differenza a restare in campo sia la differenza in questione. Questo tipo di controllo può essere particolarmente difficile nel contesto dei disturbi psichiatrici. Per esempio, se due gruppi vengono testati e uno dei due ha prestazione inferiore, questa differenza di prestazione può tradursi in differenze di attività cerebrale non riferibili direttamente al disturbo. Allo stesso modo, quando le persone addestrate a un particolare compito migliorano la loro prestazione, i cambiamenti nell'attività cerebrale

*Campagna sociale nazionale
contro gli abusi nella prescrizione
di psicofarmaci a bambini ed adolescenti*

Tratto dalla sezione "Ricerca Scientifica" di www.giulemanidaibambini.org

Sezione a cura del Dott. Claudio Ajmone



potrebbero riflettere semplicemente il fatto della migliore prestazione, più che un cambiamento sostanziale della modalità di elaborazione dell'informazione da parte dei loro cervelli.

Quarto, le aree del cervello non corrispondono unicamente alle funzioni mentali, come le notizie che riportano ricerche di neuroimaging spesso assumono. Mentre l'attività di specifiche aree è di certo cruciale per tali funzioni, quali ad esempio la memoria o la paura, non ne consegue che queste regioni siano le "aree della memoria" o le "aree della paura". Queste aree sono probabilmente coinvolte anche in altre funzioni; viceversa, altre aree cerebrali sono probabilmente coinvolte nelle funzioni di memoria e nella paura. Le singole regioni cerebrali non lavorano mai indipendentemente. Il cervello è un sistema dinamico complesso e l'attività di un'area cerebrale può essere interpretata solo nel contesto dell'attivazione di altre aree.

Infine, dobbiamo essere consapevoli – e cauti – degli eventuali interessi commerciali degli scienziati che pubblicano ricerche basate sulle tecniche di neuroimmagine. Per esempio, numerosi studi hanno esaminato il ruolo potenziale della fMRI nella rilevazione delle menzogne. Due dei gruppi di ricercatori coinvolti in questo studio hanno concesso in licenza la loro tecnologia a società che stanno sviluppando prodotti commerciali. Prima che tutti questi risultati possano essere presi in seria considerazione, dovrebbero essere replicati da gruppi indipendenti scevri da qualsiasi conflitto di interesse.

Il neuroimaging ha il potenziale per rivoluzionare il modo in cui noi vediamo le nostre menti e i nostri cervelli e il modo in cui noi comprendiamo le disfunzioni del cervello che si manifestano nei disturbi psichiatrici. Comunque, dovremmo tenere presente che queste stupefacenti "fotografie" dell'attività del cervello sono molto più complesse di quanto inizialmente sembrano e che la loro interpretazione non è mai semplice.

Questi metodi promettono di fornirci una guida per il trattamento medico personalizzato, ma questa promessa deve ancora diventare una realtà.

Bibliografia

Con rimandi nel testo:

1. "Frequently Asked Questions," FKF Applied Research Inc., <http://fkfftp.com/FAQS.html>
2. D. G. Amen, C. Hanks, and J. Prunella, "Predicting Positive and Negative Treatment Responses to Stimulants with Brain SPECT Imaging," *Journal of Psychoactive Drugs* 40, no. 2 (2008): 131–138.
3. Council on Children, Adolescents, and Their Families, *Brain Imaging and Child and Adolescent Psychiatry with Special Emphasis on Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)* (Arlington, VA: The American Psychiatric Association, 2005).

Di riferimento:

- H. T. Greely and J. Illes, "Neuroscience-Based Lie Detection: The Urgent Need for Regulation," *American Journal of Law and Medicine* 33, nos. 2–3 (2007): 377–431.
- N. K. Logothetis, "What We Can Do and What We Cannot Do with fMRI," *Nature* 453, no. 7197 (2008): 869–878.

*Campagna sociale nazionale
contro gli abusi nella prescrizione
di psicofarmaci a bambini ed adolescenti*

*Tratto dalla sezione "Ricerca Scientifica" di www.giulemanidaibambini.org
Sezione a cura del Dott. Claudio Ajmone*



- A. J. O'Toole, F. Jiang, H. Abdi, N. Penard, J. P. Dunlop, and M. A. Parent, "Theoretical, Statistical, and Practical Perspectives on Pattern-Based Classification Approaches to the Analysis of Functional Neuroimaging Data," *Journal of Cognitive Neuroscience* 19, no. 11 (2007): 1735–1752.
- R. A. Poldrack, "Can Cognitive Processes Be Inferred from Neuroimaging Data?" *Trends in Cognitive Science* 10, no. 2 (2006): 59–63.
- E. Racine, O. Bar-Ilan, and J. Illes, "fMRI in the Public Eye." *Nature Reviews Neuroscience* 6, no. 2 (2005): 159–64.

(*) Ph.D., Wendell Jeffrey and Bernice Wenzel Term Chair in Behavioral Neuroscience, Professore alla University of California Los Angeles (UCLA) - Department of Psychology. Titolo originale: *"Neuroimaging: Separating the Promise from the Pipe Dreams,"* by Russell A. Poldrack. From *Cerebrum*, May 27 2009. Reprinted with the permission of The Dana Foundation, Dana Press division www.dana.org. Traduzione integrale dall'originale di Marco Mozzoni. Il curatore ringrazia il Dott. Benedetto De Martino, del California Institute of Technology (Caltech), Division of the Humanities and Social Sciences, per i preziosi suggerimenti.