

18. Agosto

a- **37** giorni dalla “truffa elettorale perfetta”

*Avere la maggioranza non significa avere ragione.
Nulla è più ripugnante della maggioranza*
Johann von Goethe

Come e dove nasce la fatica cognitiva

*La fatica non è causata dal lavoro,
ma dalla preoccupazione,
dalla frustrazione e dal risentimento.*
Dale Carnegie

Alcuni giorni fa, sfogliando il **Mattino**, nella rubrica *Salute e Benessere* sono stato incuriosito dal titolo:

Cervello, pensare «fa accumulare sostanze tossiche».
Lo studio: meglio non prendere decisioni quando si è stanchi

faceva seguito un breve commento:

*Pensare stanca, lo dice la scienza ed è meglio non prendere decisioni importanti quando si è affaticati da tante ore di lavoro. Dopo un'attività mentale intensa e prolungata infatti si accumulano sostanze tossiche all'interno del cervello. Lo afferma un gruppo di ricercatori dell'Università della Salpêtrière di Parigi, che ha pubblicato i risultati ottenuti sulla rivista Current Biology. Lo studio si conclude anche con il consiglio di **non prendere decisioni importanti quando si è affaticati**, perchè in queste circostanze il cervello tende a preferire le opzioni che offrono ricompense rapide e con poco sforzo.*

Napoleone Bonaparte sosteneva che *Niente è più difficile, e pertanto più prezioso, della capacità di decidere.*

Anthony Robbins life coach e formatore motivazionale ed esperto di programmazione neurolinguistica afferma che *It is in your moments of decision that your destiny is shaped* e aggiungerei, per un medico, anche il destino del suo paziente.

Incuriosito dal “rapporto fatica-ricompensa”, conoscendo i laboratori e alcuni ricercatori del Salpêtrière (ho tenuto un seminario molti anni fa) , sono andato a cercare sul **Current Biology** il lavoro in questione : **A neuro-metabolic account of why daylong cognitive work alters the control of economic decisions** del team coordinato da **Antonius Wiehler** uno psichiatra computazionale distaccato presso la GHU Paris Psychiatry and Neurosciences.



La fatica cognitiva

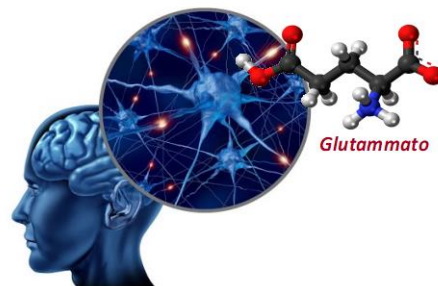
Conosciamo tutti la sensazione della **fatica cognitiva**, quando all'improvviso non riusciamo a ricordare cose semplici, il nome di una persona, cosa abbiamo mangiato a colazione o dove si trova esattamente il Belize. Ora, lo studio del **team Wiehler** suggerisce (ipotizza) cosa accade in alcune aree del nostro cervello dopo ore di duro lavoro mentale: **un accumulo tossico di glutammato**, il segnale chimico più abbondante del cervello.

Questo studio ha suscitato un vivace scambio di opinioni tra gli specialisti del settore.

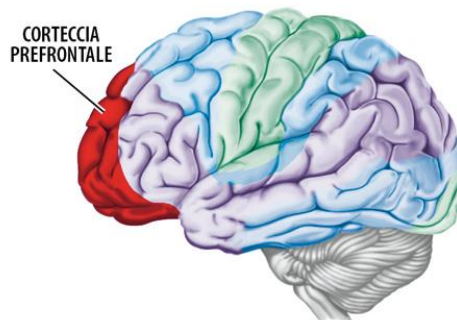
Jonathan Cohen, neuroscienziato dell'Università di Princeton afferma che questo studio non è il primo che cerca di spiegare come nasce **la fatica cognitiva**, ed è destinato a suscitare (rinnovare) polemiche. Nel passato erano in molti a pensare che per svolgere **compiti mentali difficili** fosse necessario consumare più energia rispetto a **compiti facili**.

In questo studio i ricercatori hanno voluto verificare se i livelli di **glutammato** fossero correlati al comportamento che così spesso si manifesta quando siamo mentalmente esausti, ad esempio cercare una gratificazione **facile e immediata**, o **agire d'impulso**.

Il **glutammato** in genere eccita i neuroni, e svolge ruoli chiave *nell'apprendimento e nella memoria*, ma è anche dimostrato che una sua quantità eccessiva può devastare le funzioni cerebrali, causando problemi che vanno dalla morte cellulare alle convulsioni.



Per questo studio è stata utilizzata una tecnica non invasiva, la **spettroscopia di risonanza magnetica**, in grado di rilevare i livelli di **glutammato** attraverso l'analisi combinata di **onde radio** e di potenti **analizzatori magnetici**. In particolare si è deciso di concentrare l'analisi a livello della **corteccia prefrontale laterale**, che si ritiene ci aiuti a restare concentrati e a fare progetti a breve e lungo termine.



Il "razionale" è che molte osservazioni sperimentali indicano che quando una persona diventa mentalmente esausta, questa regione diventa complessivamente **meno attiva**.

Il disegno sperimentale:

I ricercatori hanno diviso **39 partecipanti "retribuiti-"** in due gruppi, **assegnando uno** a una serie di **compiti cognitivi difficili** che erano progettati per indurre l'esaurimento mentale.

I partecipanti dovevano decidere se lettere e numeri che lampeggiavano in rapida successione sullo schermo di un computer fossero **verdi** o **rossi**, MAIUSCOLI o minuscoli e altre variazioni.

Nell'altro, i volontari dovevano ricordare se un numero corrispondeva a uno che avevano visto tre personaggi prima. Le persone eseguivano versioni molto più semplici delle stesse attività.

L'esperimento è durato circa **6 ore**, con due pause di **10 minuti** e la disponibilità di un panino e un frutto.

Con il passare della giornata, i ricercatori hanno ripetutamente misurato la *fatica cognitiva* chiedendo ai partecipanti di fare scelte che richiedevano autocontrollo, decidendo di rinunciare al denaro immediatamente disponibile in modo da poter guadagnare una somma maggiore in seguito, ad esempio:

Il gruppo a cui erano stati assegnati **compiti più difficili** ha fatto circa il **10%** in più di scelte impulsive rispetto al gruppo con compiti più facili con un aumento dei livelli di **glutammato** di circa **l'8%** nella **corteccia prefrontale laterale**, cosa che non si verifica nell'altro gruppo.

Ovviamente lo stesso **Weihler** ammette che i dati sono insufficienti per affermare che lavorare sodo mentalmente provoca un **accumulo tossico di glutammato** nel cervello, ma se lo facesse confermerebbe i ben noti poteri ristoratori del sonno, che "pulisce" il cervello eliminando le scorie metaboliche. Se questi dati venissero confermati utilizzare i **livelli di glutammato nella corteccia prefrontale** Potrebbe essere un indicatore di un grave affaticamento e monitorare il recupero in condizioni come depressione o cancro.

La segnalazione di anomalie nella distribuzione del **glutammato** è stata evidenziata in diversi disturbi cerebrali. Sono disponibili farmaci che prendono di mira i recettori neuronali per il **glutammato**, tra cui **l'esketamina**, una forma dell'anestetico ketamina che viene utilizzata per curare la depressione, e la **memantina**, che viene utilizzata per trattare i sintomi del morbo di Alzheimer.

Attualmente si stanno anche valutando terapie a base di **glutammato** per una serie di altri disturbi, come la **schizofrenia** e **l'epilessia**.

Alexander Lin, *spettroscopista clinico al Brigham and Women's Hospital*. ritiene che un'importante limitazione di questo studio è che gli scanner utilizzati non sono abbastanza potenti per distinguere tra **glutammato** e un'altra molecola strettamente correlata, la **glutammina**.

Sebastian Musslick, *neuroscienziato della Brown University*, ritiene tuttavia che i risultati forniscono una interessante base per esaminare come il **glutammato** potrebbe essere potenzialmente modulato da farmaci o dispositivi come ad esempio la **neurostimolazione**



tuttavia è scettico sull'idea che i *rifiuti metabolici* si riveleranno un fattore chiave per comprendere l'affaticamento cognitivo. Sospetta invece che l'aumento del **glutammato** mentre il cervello si stanca rappresenti un messaggio informativo:

Gli organi del nostro corpo sono in costante comunicazione con il nostro cervello, facendoci sapere quando abbiamo bisogno di mangiare, dormire, bere acqua e andare in bagno. Forse il glutammato della corteccia prefrontale sta inviando un aggiornamento di stato simile al sistema di monitoraggio interno del cervello.

Per Jonathan Cohen



il motivo più convincente per essere scettici sull'idea che i prodotti di scarto svolgano un ruolo importante nell'affaticamento cognitivo è che

Questo paradigma non è in grado di spiegare la capacità umana di superare spesso l'affaticamento cognitivo o di eseguire senza sforzo compiti computazionali impegnativi come il riconoscimento facciale che richiedono megawatt di energia per le prestazioni dei computer. Per destreggiarsi tra questi numerosi compiti impegnativi, il cervello deve disporre di un sistema computazionale più sofisticato per l'allocazione degli sforzi rispetto al semplice accumulo o esaurimento dei sottoprodotti metabolici. "Non può essere così facile."

Conclusioni e riflessioni.

Ritornando alla osservazione iniziale "**non prendere decisioni quando si è stanchi e/o mentalmente affaticati**" non ho capito se definire i livelli di glutammato nella **corteccia prefrontale laterale** sia molto importante, poco o per nulla.

Secondo i **Codici Samurai** una decisione andrebbe presa **entro sette respiri**... Lo scrittore di fantascienza **Robert Anson Heinlein** consigliava di non prendere decisioni irrevocabili quando sei stanco o affamato, sconvolto, triste, geloso o innamorato. **Arthur Bloch**, in base al Principio di Pfeifer, (a legge di Murphy) consiglia di *non prendere mai una decisione che puoi far prendere a qualcun altro*. Personalmente ritengo che l'unica maniera per prendere la decisione giusta è sapere quale sia quella sbagliata.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 18 agosto *VIT-D-KIDS : mancata protezione? (Parte prima)*

Le riflessioni del primo agosto (Scienza della razza o scienza razzista?) e l'incursione cortisonica Ferragostana di Guglielmo Scala mi hanno spinto a leggere il lavoro di Charles Piller (Science del 13 agosto 2021 vol. 373, Numero 6556) relativo ad uno studio su bambini asmatici, la maggior parte dei quali neri, che mostra come un progetto comune di sperimentazione clinica possa esporre i partecipanti vulnerabili a gravi rischi. Mi sembrava una buona occasione per fare il punto da non addetto ai lavori sulla reale consistenza del progetto "Vit-D-Kids" e sulla "sospetta" insistenza del marketing farmaceutico sull'impiego della vitamina D. Il lavoro di Piller per me è stato come aprire il vaso di pandora della cattiva sperimentazione, una triste querelle scientifica che cercherò di condividere nelle linee essenziali e che spero possano essere utili per i colleghi pediatri che gestiscono i nostri "cuccioli asmatici"

Juan Celedón, un rispettato ricercatore in pneumologia dell' Università di Pittsburgh, voleva affrontare un problema nazionale urgente. Ogni anno, gravi attacchi di asma inviano centinaia di migliaia di bambini statunitensi all'ospedale. Per decenni, i ricercatori hanno sospettato che la vitamina D extra, essenziale per la crescita ossea e uno sviluppo sano, e anche un modulatore immunitario nei bambini e negli adulti, potrebbe aiutarli. Nel 2016, Celedón e colleghi hanno lanciato un importante processo per verificare questa premessa. Con 4,3 milioni di dollari di finanziamenti dal National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) e il sostegno di un'azienda di vitamine e di un'azienda farmaceutica, hanno arruolato bambini asmatici con livelli bassi o carenti di vitamina D, molti provenienti da comunità urbane minoritarie; la maggior parte erano neri. La metà dei 400 partecipanti previsti ha ricevuto un supplemento giornaliero di vitamina D ad alte dosi per circa 1 anno. L'altra metà è stata considerata "controllo". I ricercatori hanno anche preso una decisione che ha gettato un'ombra sul processo e ha infiammato una controversia che ha affrontato molti altri processi di progettazione simile. Invece di trattare il gruppo di controllo scelto a caso con una dose più modesta di vitamina D, come molte autorità mediche consigliano per i bambini con una carenza di vitamina, i ricercatori hanno scelto di somministrare loro un placebo.

Quando il medico di Seattle *Bruce Davidson*, uno specialista in pneumologia che ha studiato la vitamina D e l'asma, ha sentito parlare dello studio "Vit-D-Kids", è rimasto sbalordito. I bambini, in quanto asmatici trattati con corticosteroidi, hanno già affrontato possibili problemi di salute delle ossa e una crescita ridotta, e qualsiasi carenza di vitamina D li avrebbe esposti a un rischio maggiore di fratture. Eppure Davidson ha scoperto che i moduli di consenso informato pubblicati online non informavano i genitori dei bambini iscritti di tali pericoli. Davidson, che aveva lavorato su uno studio comparabile sulla vitamina D che ha respinto un braccio placebo come non etico, ha ripetutamente espresso le sue preoccupazioni su Vit-D-Kids agli scienziati che lo gestiscono, ai comitati di revisione istituzionale (IRB) che lo hanno approvato e al NHLBI. Ma i ricercatori della sperimentazione hanno definito i rischi minimi. Il placebo è stato giustificato perché il test della vitamina D non è di routine. Le obiezioni di Davidson hanno attirato l'attenzione dei media durante il processo e hanno portato a piccole modifiche circa i criteri di iscrizione e ai moduli di consenso, ma Vit-D-Kids ha proseguito. Non è stato un successo. L'iscrizione alla sperimentazione è cresciuta fino a quasi 200 bambini, ma è stata interrotta presto per "inutilità" nel 2019 dopo che un comitato di monitoraggio della sicurezza dei dati (DSMB) ha concluso durante una revisione intermedia dei risultati che l'integrazione di vitamina D non era riuscita a prevenire gli attacchi di asma. Eppure i ricercatori hanno tenuto un numero imprecisato di bambini, anche se molto carenti di vitamina, con un placebo per altri sei mesi, per garantire "una chiusura ordinata", ha detto in seguito James Kiley, direttore della Divisione di malattie polmonari dell'NHLBI.

"Questo approccio è stato sorprendente e insensibile", afferma Davidson. E forse dannoso. Almeno nove bambini, in entrambi i bracci dello studio, si sono fratturati le ossa durante lo studio, quasi il doppio del numero previsto tra i bambini asmatici in un periodo comparabile. Le fratture non sono state rivelate come possibili eventi avversi quando lo studio è stato pubblicato su JAMA lo scorso anno né sono state annotate in un altro riassunto pubblico dei risultati dello studio.

Un'indagine scientifica su Vit-D-Kids ha esaminato migliaia di pagine di protocolli di prova e moduli di consenso; deliberazioni del DSMB precedentemente non divulgate; e-mail dal ricercatore principale del processo, funzionari NHLBI e redattori JAMA ; e lettere tra i funzionari del National Institutes of Health (NIH) e un membro preoccupato del Congresso. Quei documenti e altri rivelano nuovi aspetti della sperimentazione che riguardano ricercatori sull'asma come Davidson, esperti di etica medica e specialisti nella progettazione di sperimentazioni cliniche che hanno esaminato i materiali su richiesta di Science .

"I vantaggi per la società di questo processo, a causa del design scadente, probabilmente non ci sono stati ed i rischi hanno superato i benefici", afferma **Charles Natanson**, medico ed esperto di progettazione di sperimentazioni presso il Centro clinico NIH. "Questo processo, a mio parere, non ha soddisfatto gli standard stabiliti nel Rapporto Belmont ", che nel 1979 aveva stabilito le linee guida etiche, adottate dal governo degli Stati Uniti, per la protezione dei soggetti umani. Continuare a somministrare un placebo dopo che lo studio è stato interrotto per inutilità è distinto un errore "irragionevole", aggiunge Ruth Macklin, responsabile dell'etica medica presso l'Albert Einstein College of Medicine. Davidson e altri suggeriscono che l'attenzione dello studio sui bambini delle minoranze - che Kiley ha definito "appropriato" in una dichiarazione a Science – solleva solo le loro preoccupazioni sull'uso di un placebo.

Jill Fisher della University of North Carolina, Chapel Hill, che ha scritto un libro sulla disuguaglianza razziale negli studi clinici, afferma che Vit-D-Kids ha ignorato l'imperativo etico di curare i bambini a rischio noto di carenza di vitamina D a causa di una dieta inadeguata, povertà, e una mancanza di esposizione al sole nei centri urbani. "Non dovremmo dire: 'È un peccato che ci siano queste disparità di salute e nutrizionali, ma è nell'interesse della scienza avere studi controllati con placebo,'" dice. È "razzismo strutturale" sfruttare scientificamente tali disuguaglianze, aggiunge Fisher. Kiley e Celedón hanno rifiutato di essere intervistati, ma hanno fornito dichiarazioni dopo aver ricevuto un elenco di domande. Lo studio, il suo protocollo e i moduli di consenso "sono stati sottoposti a una rigorosa revisione prima e dopo essere stati finanziati", ha scritto Celedón in una breve nota inviata via e-mail a Science , aggiungendo:

(Per continuare vai all'originale)