

Area tematica 6

COCAINA E PSICOSTIMOLANTI Quali farmaci per quali pazienti

6.1

ALTERAZIONI STRUTTURALI E PERFUSIONALI CONVERGENTI NEL DISTURBO DA USO DI COCAINA: STUDIO CLINICO E DI IMAGING MULTIMODALE CASO-CONTROLLO

Matrone M.[1], Romano A.[2], Motta P.[3],
Bozzao A.[2], De Persis S.[3]*

[1]ASL di Rieti, UOC Patologia da Dipendenza, Dipartimento integrato di Salute Mentale, Neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza e delle Dipendenze Patologiche. Sapienza Università di Roma, Dipartimento di Neuroscienze, Salute Mentale e Organi di Senso - NESMOS ~ Roma ~ Italy, [3]ASL di Rieti, UOC Patologia da Dipendenza, Dipartimento integrato di Salute Mentale, Neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza e delle Dipendenze Patologiche. ~ Rieti ~ Italy

Integrazione Morfometria Voxel-Based e Arterial Spin Labeling: Imaging quantitativo integrato di struttura e perfusione cerebrale

Introduzione

La cocaina è la seconda sostanza illecita più comunemente utilizzata al mondo. Il disturbo da uso di cocaina (CUD) è una malattia grave e disabilitante ad andamento cronico, caratterizzata da cambiamenti nei circuiti neuro-cognitivi di ricompensa e inibizione, problemi di salute fisica e mentale (Volkow et al., 2019). In assenza di biomarkers validati, l'utilizzo di tecniche di neuroimaging multimodali appare utile per descrivere fenotipi clinici, valutare il rischio di ricaduta e stratificare target terapeutici specifici.

L'obiettivo dello studio era valutare l'esistenza di pattern convergenti di alterazione struttura-funzione ed esplorare l'associazione tra marker di neuroimaging e parametri clinici.

Metodi

Abbiamo condotto uno studio clinico e di neuroimaging multimodale su 28 soggetti affetti da dipendenza da cocaina (CUD) in fase attiva e 20 controlli sani (HC), reclutati presso la UOC Patologia da Dipendenza della ASL di Rieti nel periodo compreso tra Dicembre 2023 e Agosto 2025. Tutti i soggetti arruolati nello studio hanno effettuato un assessment clinico che ha valutato la severità della dipendenza attraverso la scala di valutazione SDS (Severity Dependence Scale), intensità e frequenza del craving attraverso la Visual Analog Scale (VAS-C). La psicopatologia e il funzionamento globale attraverso la BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), la BIS-11 (Barratt Impulsiveness Scale) e la GAF (Global Assessment of Functioning). Le funzioni cognitive esecutive sono state indagate attraverso il Test della Torre di Londra. Le caratteristiche socio-demografiche e cliniche sono riportate in Tabella 1. Pazienti e controlli hanno eseguito ad una RM strutturale e funzionale senza mezzo di contrasto con scanner 1.5 tesla presso l'AOU Sant'Andrea di Roma, sezione di Neuroradiologia. Abbiamo analizzato la perfusione cerebrale attraverso acquisizioni Arterial Spin Labeling (ASL), in grado di fornire informazioni sul flusso ematico cerebrale (CBF) utilizzando protoni dell'acqua del sangue arterioso marcati magneticamente come tracciante endogeno senza necessità di mezzo di contrasto. L'analisi strutturale è stata eseguita utilizzando la morfometria basata su voxel (VBM) utilizzando l'approccio di mappatura statistica parametrica.

Risultati

I soggetti affetti da CUD hanno ottenuto livelli di impulsività più elevati rispetto agli HC in particolare nella sottoscala attentiva ($p = 0.000$), da non pianificazione ($p = 0.000$) e nei punteggi totali ($p < 0.000$). Dopo correzione per età, sesso e livello di istruzione, il 39% dei soggetti CUD ha riportato prestazioni cognitive (funzioni esecutive) al di sotto della norma nel test della torre di Londra. L'analisi VBM ha mostrato una riduzione volumetrica statisticamente significativa nei CUD rispetto agli HC nel cingolo anteriore (ACC), giro frontale superiore dx, giro frontale medio sx, corteccia parietale destra, giro temporale medio bilaterale, polo temporale dx, e nucleo caudato sx (Cluster level $p=0.005$) (Figura 1a, 1b). Nei soggetti con CUD la tecnica ASL ha evidenziato un'uniperfusione cerebrale

nella regione orbitofrontale (OFC) sx, nel giro frontale superiore medio e inferiore di dx, giro temporale medio sx, nel cingolo anteriore, nel precuneo/cingolo posteriore, nella corteccia parietale inferiore sx e nel verme cerebellare (Cluster level $p=0.05$) (Figura 2).

Conclusioni

Il disturbo da uso di cocaina in fase attiva è associato ad alterazioni comportamentali e psicopatologiche, ad un funzionamento compromesso e ad una disfunzione nei compiti esecutivi e di pianificazione. Il pattern emodinamico di ipoperfusione, in gran parte sovrapposto alle aree di riduzione volumetrica (Figura 3), delinea una disfunzione di rete che integra: (i) attribuzione di salienza agli stimoli e codifica del valore soggettivo (OFC/ACC), (ii) controllo esecutivo e pianificazione (aree fronto-parietali), (iii) integrazione contestuale e sociale (regioni temporali), con convergenza su circuiti striato-corticali (nucleo caudato) implicati nello shift verso risposte abitudinarie/compulsive. Questa convergenza VBM-ASL suggerisce che il disturbo da uso di cocaina non sia limitato a singole regioni, ma riflette una alterazione coordinata di sistemi e network cerebrali che guidano salienza, controllo e abitudine-un quadro coerente con craving elevato, impulsività e vulnerabilità alla ricaduta. I risultati supportano l'uso dell'imaging multimodale come potenziale biomarker composito per la caratterizzazione del CUD e per la stratificazione terapeutica dei pazienti.

Figura 1a. Analisi VBM (Morfometria Basata su Voxel). Mappe di riduzione del volume di sostanza grigia nei pazienti affetti da CUD rispetto agli HC, visualizzate su template MNI (Montreal Neurological Institute). La tabella riporta i picchi (statistica t , coordinate MNI) e la design matrix del contrasto.

VRM ANALYSIS

PAZIENTI CUD vs CONTROLLI SANI
CLUSTER LEVEL, $p=0.005$

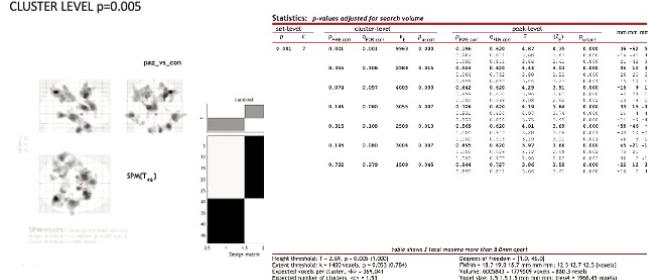


Figura 1b. *Mappe di riduzione del volume di sostanza grigia nei pazienti CUD rispetto agli HC, visualizzate su rendering di superficie e su sezioni ortogonali (sagittale, coronale, assiale). Le principali aree evidenziate in giallo comprendono cingolo anteriore, giro frontale superiore destro, giro frontale medio sinistro, corteccia parietale destra, giro temporale medio bilaterale (con polo temporale destro) e nucleo caudato sinistro.*

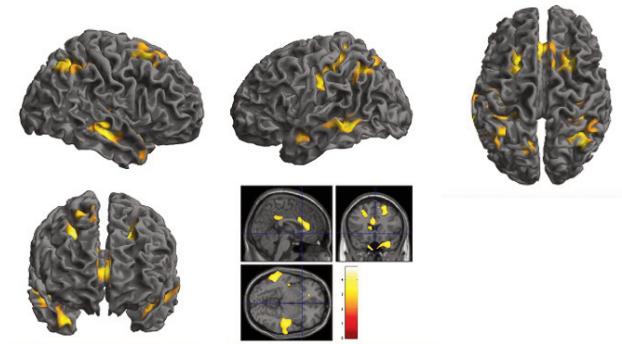


Figura 2. Mappe di ipoperfusione nei pazienti con disturbo da uso di cocaina rispetto ai controlli, mostrate su rendering di superficie e su sezioni ortogonali (sagittale, coronale, assiale). Le principali aree con flusso ematico cerebrale ridotto comprendono la corteccia orbitofrontale sinistra, regioni frontali destre (giro frontale superiore, medio e inferiore), cingolo anteriore, giro temporale medio sinistro, precuneo/corteccia cingolata posteriore, corteccia parietale inferiore sinistra e verme cerebellare.

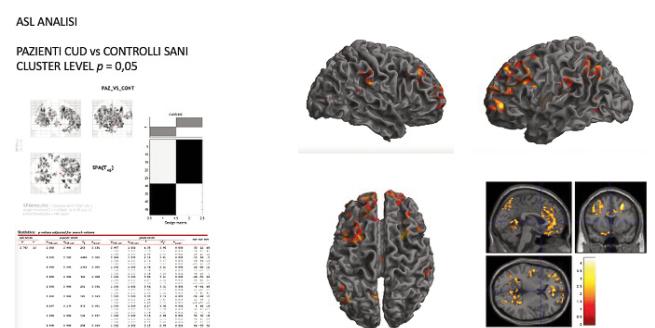


Figura 3. Confronto tra VBM e ASL (CUD < HC).
 Rappresentazioni su superficie corticale: riga superiore = VBM (aree con riduzione del volume di sostanza grigia); riga inferiore = ASL (aree con riduzione del flusso ematico cerebrale). Sono visibili multiple convergenze nelle regioni del cingolo anteriore, regioni frontali e temporali.
 Proiezioni: laterale sinistra, laterale destra e dorsale.

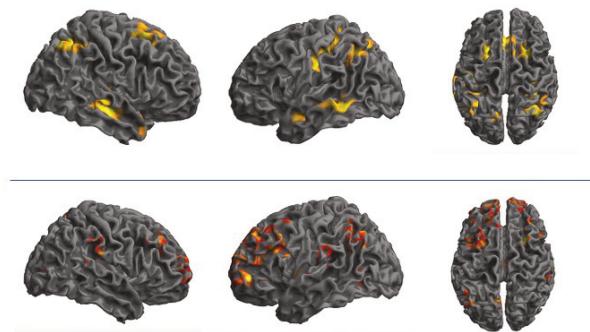


Tabella 1. Caratteristiche sociodemografiche e cliniche del campione. I dati sono espressi come percentuali o medie \pm deviazione standard, a seconda dei casi. Abbreviazioni: CUD: Disturbo da uso di cocaina, HC: Controlli sani, BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale, BIS-11: Barratt Impulsiveness Scale, GAF: Global Assessment of Functioning, SDS: Severity Dependence Scale, VAS-C: Visual Analog Scale, Craving.

	CUD (N=28)	HC (N=20)	p-value
Età in anni ($\bar{x} \pm DS$)	38.53 ± 10.64	31.65 ± 11.20	<i>p = 0.038</i>
Sesso, Maschi (%) [χ^2 test]	20 (71.4%)	7 (35%)	<i>p = 0.027</i>
Livello Educativo (%) [χ^2 test]			<i>Test Fisher</i>
Medie inferiori	10 (36%)	1 (5%)	<i>p = 0.015</i>
Medie superiori	12 (43%)	2 (10%)	<i>p = 0.022</i>
Università, Master, Ph.D.	6 (21%)	17 (85%)	<i>p < 0.001</i>
Età di inizio consumo cocaina (anni $\pm DS$)	22.6 ± 9.55		
Età di uso continuativo (anni $\pm DS$)	26.28 ± 11.27		
Cocaina sniffata (%)	61%		
Cocaina fumata-crack (%)	14%		
Modalità plurima escluso via iniettiva	25%		
Modalità plurima incluso via iniettiva	0%		
BPRS ($\bar{X} \pm DS$)	43.25 ± 7.90		
BIS 11 sottoscalata attentiva ($\bar{X} \pm DS$)	18.71 ± 3.92	13.95 ± 3.41	<i>p = 0.000</i>
BIS 11 sottoscalata motoria ($\bar{X} \pm DS$)	23.5 ± 5.02	21.1 ± 3.99	<i>ns</i>
BIS 11 sottoscalata non-pianificazione ($\bar{X} \pm DS$)	29.10 ± 4.62	22.8 ± 4.51	<i>p = 0.000</i>
BIS 11 totale ($\bar{X} \pm SD$)	71.32 ± 9.74	57.85 ± 7.52	<i>p < 0.000</i>
GAF ($\bar{X} \pm DS$)	56.71 ± 10.77		
SDS ($\bar{X} \pm DS$)	8.14 ± 1.93		
VAS-Craving-intensità ($\bar{X} \pm DS$)	6.28 ± 2.38		
VAS-Craving-frequenza ($\bar{X} \pm DS$)	6.21 ± 2.11		
Torre di Londra/Problem solving ($\bar{X} \pm SD$)	16.28 ± 2.81		