



CRESCERE SENZA ANSIA

Comprendere il rischio per prevenire i disturbi d'ansia nei nostri figli

STUDIO DEI FATTORI DI RISCHIO E DEI FATTORI PROTETTIVI VERSO LO SVILUPPO DEI DISTURBI D'ANSIA IN SOGGETTI AD ALTO RISCHIO: L'INTERAZIONE GENE-AMBIENTE.

Background

La prevenzione primaria include tutti gli interventi volti a impedire che un processo patologico si manifesti clinicamente ed è quindi centrata sia sullo studio delle possibili cause del fenomeno da prevenire, sia sulla ricerca delle migliori strategie utilizzabili per poter arginare le suddette cause. La prevenzione secondaria è invece volta a intervenire sui sintomi più precoci di un processo patologico allo scopo di evitare aggravamenti/cronicizzazioni e di restituire il prima possibile una qualità di vita ottimale all'individuo affetto. L'approccio preventivo è fondamentale soprattutto nelle popolazioni di bambini e adolescenti allo scopo di minimizzare il rischio di sviluppo futuro di patologie o di evitare il perpetuarsi delle stesse in caso di manifestazioni sintomatologiche in età precoce.

Nell'ambito della psicopatologia, studi clinici ed epidemiologici hanno mostrato che i figli di soggetti affetti da Disturbi d'Ansia hanno un rischio più elevato di sviluppare tali disturbi rispetto alla popolazione generale e che i Disturbi d'Ansia nell'infanzia possono essere predittori dello sviluppo di disturbi psichiatrici in adolescenza. Una serie di studi scientifici ha suggerito che

l'interazione complessa tra fattori genetici ereditabili e fattori ambientali, che includono sia esperienze individuali di vita sia stili comportamentali genitoriali, possa costituire un terreno di fondo predisponente o, all'opposto, protettivo verso lo sviluppo di fenomeni psicopatologici, tra cui i Disturbi d'Ansia. A tutt'oggi non si è però ancora giunti a conclusioni univoche e a un quadro di riferimento integrato e condiviso, rendendo quindi molto scarse le possibilità concrete e strutturate di interventi preventivi in infanzia e adolescenza.

Scopo del progetto:

Lo studio si propone di indagare fattori genetici, ambientali, psicofisiologici e neuropsicologici, e la loro interazione, come possibili fattori di rischio/protettivi verso lo sviluppo di Disturbi d'Ansia in una popolazione ad alto rischio, rappresentata da figli di soggetti affetti da Disturbi d'Ansia. Come gruppo di confronto, verrà selezionato un campione dalla popolazione generale, rappresentato da figli di soggetti non affetti da disturbi psichiatrici. L'individuazione dei fattori di rischio potrà permettere di progettare interventi mirati di prevenzione primaria sia direttamente sui soggetti a rischio sia sull'ambiente in cui i soggetti sono inseriti, quali il favorire l'ottimizzazione dei comportamenti genitoriali e dell'ambiente relazionale. Poiché lo studio prevede sia una valutazione di eventuali disturbi già in atto al momento della prima valutazione sia una rivalutazione a distanza nel tempo (follow-up), sarà possibile monitorare l'eventuale presenza o insorgenza di disturbi nel tempo e prospettare, se necessario, eventuali interventi di prevenzione secondaria specifica.

Articolazione del progetto:

Il progetto prevede:

- a) una prima fase della durata da 1 a 3 anni in cui verranno effettuate le valutazioni previste dal protocollo su un gruppo di 100 bambini e adolescenti (età: 6-17 anni), figli di soggetti con Disturbi d'Ansia, e su 100 bambini e adolescenti (età: 6-17 anni), figli di soggetti non affetti da disturbi psichiatrici. La partecipazione è su base volontaria e prevede la partecipazione al progetto solo dopo dettagliata ed esauriente spiegazione degli scopi e della procedura dello studio ai soggetti coinvolti e ai genitori e dopo firma del consenso informato, approvato dal Comitato Etico, da parte dei genitori.
- b) una seconda fase (follow-up) di rivalutazione, a distanza di 3 anni, per individuare l'eventuale insorgenza a distanza di Disturbi d'Ansia nei soggetti inclusi nella fase a).

Le valutazioni previste dal protocollo comprendono:

a) Lo studio dei profili clinici e ambientali:

Valutazione dell'eventuale presenza di Disturbi d'Ansia o di sintomi psicopatologici nei soggetti coinvolti attraverso scale di valutazione validate che includano anche l'intervento dei genitori, quando necessario, quali le Diagnostic Interview for Children and Adolescent e Child Behavior Checklist DSM-oriented scales.

Valutazione degli eventi di vita negativi / potenzialmente stressanti a cui i soggetti sono stati esposti (es. avversità familiari, eventi di perdita, ospedalizzazioni, situazioni di allontanamento dalle figure di riferimento), attraverso scale validate, quali la Childhood Trauma Questionnaire.

Valutazione della relazione temporale-longitudinale tra i disturbi del/dei genitori e la nascita/sviluppo dei soggetti; analisi di alcuni comportamenti genitoriali, quali l'iperprotezione o la tendenza a inibire i comportamenti spontanei dei bambini, dei livelli di stress parentale (Parental-Stress Index) e dei livelli percepiti di vulnerabilità/fragilità dei propri figli da parte dei genitori (Child Vulnerability Scale).

Queste variabili verranno indagate nell'ipotesi, suggerita da studi pregressi, che eventi ambientali di diverso genere possano da un lato influenzare l'espressione genica e il funzionamento di diverse aree cerebrali coinvolte nella risposte emotivo-comportamentali, e dall'altro dare un diverso esito a lungo termine a seconda delle caratteristiche genetiche di base del soggetto.

b) Lo studio dei profili emotivi e comportamentali e dei profili psicofisiologici in condizioni basali e durante l'esposizione a stimoli con valenza emotiva. Lo studio dei profili neuropsicologici.

Diversi studi effettuati negli ultimi anni hanno permesso di ipotizzare le basi neurali dei differenti processi che modulano le emozioni e i comportamenti umani. E' stato proposto che la produzione degli stati affettivi e/o dei comportamenti emotivi possa dipendere dalle funzioni integrate del sistema neurale ventrale, importante per la valutazione rapida degli stimoli emotivi e la produzione delle risposte autonome e neuroendocrine, e del sistema neurale dorsale, importante per

l'integrazione tra processi cognitivi e stimoli emotivi, per le prestazioni nelle funzioni esecutive, come l'attenzione selettiva e la pianificazione dei comportamenti, e per il controllo dei processi automatici che sottendono gli stati emotivo-affettivi. Specifiche anomalie di uno di questi sistemi neurali o del loro funzionamento integrato potrebbero quindi essere associate ad anomalie nella produzione e nella regolazione dei comportamenti emotivi; questi processi anomali potrebbero sottendere e produrre nel tempo i sintomi psicopatologici clinicamente osservabili.

Su queste basi verranno indagati i profili psicofisiologici e neuropsicologici dei soggetti, con particolare riferimento ai sistemi coinvolti nelle risposte emotivo-comportamentali e che hanno mostrato anomalie in adulti affetti da diversi disturbi d'ansia:

Valutazione della funzionalità del sistema neuroendocrino Ipotalamo-Ipofisi-Surrene (sistema cardine della risposta allo stress) attraverso l'analisi del cortisolo salivare sia in condizioni basali sia durante stimoli a valenza emotiva.

Valutazione della funzionalità del sistema respiratorio e del sistema autonomo (bilanciamento tra sistema orto- e parasimpatico), attraverso l'analisi del pattern respiratorio, della frequenza cardiaca, della variabilità della frequenza cardiaca, dell'aritmia respiratoria sinusale sia in condizioni basali sia durante stimoli a valenza emotiva.

Valutazione dei potenziali evocati cerebrali evento-correlati, indicatori della risposta a stimoli con diverse valenza emotive che coinvolgono differenti aree cerebrali.

Valutazione di prestazioni neuropsicologiche, quali funzioni esecutive, discriminazione visiva, apprendimento e memoria spaziale, memoria verbale e funzionamento intellettuale generale.

Le valutazioni psicofisiologiche in risposta a stimoli emotivi potranno essere effettuate sia attraverso paradigmi di somministrazioni di immagini a diversa valenza emotiva sia attraverso situazioni create in laboratorio che stimolino diverse strategie comportamentali o risposte adattative nei diversi soggetti. Oltre ai parametri psicofisiologici, verranno valutate le percezioni soggettive e l'entità della verbalizzazione nelle diverse condizioni create.

Le variabili analizzate verranno inoltre confrontate per fasce di età, poiché i cambiamenti longitudinali dei soggetti dall'infanzia alla pubertà comprendono cambiamenti di funzioni cerebrali e modificazioni ormonali che possono sottendere riscontri diversi in differenti periodi della vita.

c) Lo studio delle caratteristiche genetiche ed epigenetiche.

L'attuale visione della genetica nei disturbi d'ansia ha suggerito il ruolo dell'assetto genetico come modulatore delle risposte individuali ad una vasta gamma di stimoli, allontanandosi dal vecchio paradigma "un gene-una malattia". Pertanto, le caratteristiche dei soggetti verranno analizzate secondo due linee:

Valutazione dei polimorfismi genetici, cioè delle diverse espressioni geniche che determinano il diverso livello di funzione di proteine o recettori in ciascun individuo. E' possibile che i polimorfismi di geni regolatori della funzione dell'asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene (CRHR1, FKBP5), della regione promoter del trasportatore della serotonina (5-HTTLPR), del gene per il brain-derived neurotrophic factor (BDNF, Val66Met polymorphism), del gene per la catechol-O-methyltransferase (COMT), della regione promoter per il trasportatore della noradrenalina, abbiano un effetto modulatore sulla risposta alle esperienze emotive o ambientali da parte di ciascun individuo, costituendo un substrato di rischio o di protezione verso lo sviluppo futuro di sintomi psicopatologici. Sono stati proposti come possibili candidati allo studio i geni sopra elencati poiché essi modulano un'ampia gamma di processi, tra cui le risposte allo stress, le funzioni omeostatiche di base (sistema autonomo, sistema cardiorespiratorio), i livelli di eccitabilità corticale, il trofismo neuronale e i meccanismi di processazione degli stimoli emotivi.

Valutazione delle caratteristiche epigenetiche dei soggetti, cioè di quelle modificazioni ereditabili nella funzione del genoma che si verificano senza cambiamenti della sequenza di DNA. Tali fenomeni di regolazione dell'espressione genica, che avvengono tramite processi chimici quali la metilazione di alcune sequenze geniche con effetto modulatore su diverse regioni promoter, possono modificare il fenotipo dell'individuo e/o della progenie e sono modulate dall'ambiente e dalle esperienze vissute dall'individuo. Questo approccio può suggerire ipotesi esplicative riguardo a come il materiale genetico si relazioni ai cambiamenti ambientali, come mostrato in modelli animali e umani, ed è in linea con la visione più accreditata nel mondo scientifico che vede i fenomeni osservabili, psicopatologici e non, come il risultato di una complessa interazione tra la suscettibilità genetica individuale e le influenze ambientali, che possono spaziare da eventi stressanti precoci ad abitudini di vita. Anche i cambiamenti epigenetici, che hanno un significato evolutivo di adattamento a breve/medio termine verso un certo tipo di evento con cui il soggetto si confronta, potrebbero avere diversi esiti futuri nel corso della vita, a seconda delle diverse situazioni o richieste ambientali con cui il soggetto entrerà in contatto, e possono costituire le basi delle differenze individuali di suscettibilità allo sviluppo di un disturbo o di un suo specifico profilo.

Nel progetto verranno indagate, quando possibile dal punto di vista tecnico, le eventuali metilazioni dei geni sopra elencati.

d) Lo studio dell'interazione tra i fattori analizzati ai punti a,b,c, allo scopo di individuare profili psicobiologici e comportamentali a rischio o protettivi verso lo sviluppo di Disturbi d'Ansia.

Le analisi sui dati ottenuti verranno effettuate con sia con statistiche lineari, quando appropriate, sia con statistiche non-lineari e modelli di reti neurali, oggi considerati come i metodi più idonei per lo studio dei sistemi complessi.

I risultati ottenuti saranno comunicati in itinere nelle sedi idonee, quali convegni/incontri scientifici, nel rispetto della privacy dei partecipanti, e finalizzati a pubblicazione su riviste scientifiche internazionali, con la speranza di poter contribuire alle creazione delle basi per la messa a punto di interventi preventivi mirati in un'area cruciale per l'assistenza medica e il benessere della persona.

Bibliografia

Biederman J, Petty C, Hirshfeld-Becker DR, Henin A, Faraone SV, Dang D, Jakubowski A, Rosenbaum JF. A controlled longitudinal 5-year follow-up study of children at high and low risk for panic disorder and major depression. *Psychol Med* 2006, 36(8):1141-52

Edwards SL, Rapee RM, Kennedy S. Prediction of anxiety symptoms in preschool-aged children: examination of maternal and paternal perspectives. *J Child Psychol Psychiatry* 2009, Sep 21.

Gillespie CF, Phifer J, Bradley B, Ressler KJ. Risk and resilience: Genetic and environmental influences on development of the stress response. *Depress Anxiety* 2009, 26(11):984-992.

Laucht M, Treutlein J, Blomeyer D et al. Interaction between the 5-HTTLPR serotonin transporter polymorphism and environmental adversity for mood and anxiety psychopathology: evidence from a high-risk community sample of young adults. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009 12(6): 737-747.

Licht CM, de Geus EJ, van Dyck R, Penninx BW. Association between anxiety disorders and heart rate variability in the Netherlands study of Depression and Anxiety (NESDA). *Psychosom med* 2009, 71(5):508-18.

Mathew SJ, Price RB, Charney DS. Recent advances in the neurobiology of anxiety disorders: implications for novel therapeutics. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2008, 148C(2):89-98.

Murray L, Creswell C, Cooper PJ. The development of anxiety disorders in childhood: an integrative review. *Psychol Med* 2009, 39 (9): 1413-23.

Perna G, Ieva A, Caldirola D, Bertani A, Bellodi L. Respiration in Children at Risk for Panic Disorder. *Arch Gen Psych* 2002, 59(2): 185-186

Szyf M, Weaver ICG, Champagne FA, Diorio J, Meaney MJ. Maternal programming of steroid receptor expression and phenotype through DNA methylation in rat.

Frontiers in Neuroendocrinology 2005, 26 (3-4): 139-162

Depress Anxiety 2009, 26(11):984-992.

Milano li, 3 Novembre 2009

Per informazioni contattare FIDANS rivolgersi a:

Via Colico , 36 - Milano

Tel. +39 02 89656300 (Centralino 4 linee)

Mail cresceresenzaansia@fidans.it

Web www.fidans.it