

COLEGIUL NOUA EUROPĂ



ACTUALITĂȚI ÎN TULBURĂRILE ANXIOASE

Sub redacția Dr. Radu Teodorescu



Actualități în tulburările anxioase
Copyright © 1999 - Editura **CRIS CAD**

ISBN 973 – 98624 – 1 – 1

GENETICA ANXIETĂȚII

Dr. Maria Grigoroiu-Șerbănescu

Deși anxietatea ca stare a făcut obiectul cercetărilor psihofiziologice și farmacologice de vreme foarte îndelungată, de abia operaționalizarea în ultimii 20 ani a criteriilor diagnostice pentru tulburările anxioase a făcut ca acestea să fie scoase din imperiul psihoterapiei și mai ales al psihanalizei pentru a fi aduse în vizorul epidemiologiei genetice și al geneticii moleculare. Agregarea familială a tulburărilor anxioase a fost însă remarcată anterior apariției primelor seturi de criterii diagnostice operaționalizate.

Cu cât o trăsătură sau o stare deviază mai puțin față de medie cu atât este mai dificil de determinat dacă există factori genetici care o influențează și de aceea ea atrage mai puțin și pe cercetători. Acesta este și cazul tulburărilor anxioase, care nu beneficiază de același corp de date clinico-genetice și molecular genetice ca schizofrenia și boala bipolară.

Spre deosebire de bolile psihice majore, în cazul tulburărilor anxioase elucidarea mecanismelor genetice subiacente este mai complicată datorită importante contribuții a experienței individuale în declanșarea acestor tulburări. Studiile pe gemeni arată că, de exemplu, fobia simplă, tulburare în care experiența individuală este un element declanșator foarte important, are o eritabilitate redusă (Torgersen, 1983; Kendler et al., 1992 b).

Un alt factor care împiedică elucidarea mecanismelor genetice ale tulburărilor anxioase îl reprezintă comorbiditatea tulburărilor anxioase cu tulburări anxioase. De exemplu anxietatea generalizată este adesea însoțită de atacuri de panică la mulți pacienți.

Conform unui studiu longitudinal efectuat de Krieg et al.(1987) 2/3 din cazurile de tulburări anxioase se cronicizează în ciuda tratamentului și pacienții se obișnuiesc cu boala nemaisolicitând ajutor.

Majoritatea datelor care ne stau la dispoziție în prezent despre genetica bolilor anxioase sunt date obținute cu metodele epidemiologiei genetice și anume: studiile pe gemeni, studiile familiale, studiile pe copii cu risc. De aceea vom da prioritate acestor date folosind clasificarea DSM-III- și DSM-III-R, deoarece din motive temporale numai pe baza acestor criterii s-au putut finaliza cercetări până în prezent.

EPIDEMIOLOGIA TULBURĂRILOR ANXIOASE ÎN POPULAȚIA GENERALĂ

Tulburările anxioase sunt frecvente în populația generală. Tulburarea anxioasă generalizată definită atât după criteriile ICD-10, cât și după criteriile DSM-III afectează între 2,5% și 3,1% din populația adultă (Angst și Dobler-Mikola, 1985; Mason și Wilkinson, 1996), atacurile de panică definite după criteriile DSM-III reprezintă 1-2% (Robins și Regier, 1984), boala obsesiv-compulsivă (criterii DSM-III) atinge 2-3% (Robins et al., 1984).

DOVEZI DE TRANSMISIE GENETICĂ A TULBURĂRILOR ANXIOASE

I. Studiile pe gemeni

Studiul ratelor de concordanță la gemeni reprezintă însă prima metoda care aduce dovezi capitale în favoarea condiționării genetice a unei tulburări sau trăsături. Slater și Shields (1969) au observat o rată de concordanță de 50% pentru "stări anxioase" la gemeni monoziigoți, în timp ce rata de concordanță era de numai 2-3% la gemeni dizigoți. Aceste rezultate au fost replicate după apariția criteriilor DSM-III și DSM-III-R de Torgersen (1983) și de Skre et al. (1993), Kendler et al.(1992a și 1992b), Andrews et al.1990).

Studiul norvegian al lui Skre et al. (1993) pe perechi de gemeni de același sex selectate după criteriul ca geamănul proband să prezinte o tulburare anxioasă și în care tulburările anxioase au fost diagnosticate după criteriile DSM-III-R, găsește o rată de concordanță proband-wise pentru orice tulburare anxioasă de 80% la gemenii monoziagoți și de 45% la gemenii dizigoți.

Tabelul nr.1 prezintă ratele de concordanță proband-wise pentru toate tipurile de tulburări anxioase definite în DSM-III-R atât la gemenii monoziagoți (20 perechi), cât și la gemenii dizigoți (29 perechi) din studiul lui Skre et al. (1993).

Tabelul nr. 1.

Diagnostice Axa I-DSM-III-R la cogemenii probanzilor cu tulburări anxioase și la martori (N=81)

| | Perechi cu anxietate | |
|------------------------------------|----------------------|------------|
| | MZ N=20 | DZ N=29 |
| Diagnostice la cogemeni | | |
| Atacuri de panică | 5 (25%) | 3 (10%) |
| Anxietate generalizată | 8 (40%) | 3 (10%) |
| Fobie socială | 2 (10%) | 4 (14%) |
| Fobie simplă | 7 (35%) | 7 (24%) |
| Tulburare obsesiv-compulsivă | 2 (10%) | 0 |
| Agorafobie fără atacuri de panică | 2 (10%) | 0 |
| Tulburare post-traumatică de stres | 4 (20%) | 2 (7%) |
| Orice tulburare anxioasă | 16 (80%) | 13 (45%) |

Din Skre et al., A Twin Study of DSM-III-R Anxiety Disorders, Acta Psychiatrica Scandinavica, 1993. 88, 85-92.

Ratele de concordanță din acest tabel nu diferențiază semnificativ gemenii monoziгоți de gemenii dizigoți (probabil și din cauza numărului redus de perechi). Totuși *atacurile de panică* au fost de mai mult de două ori mai frecvente ca la gemenii monoziгоți decât la cogemenii dizigoți ai gemenilor probanzi cu atacuri de panică.

Anxietatea generalizată pură a fost de patru ori mai frecventă la cogemenii probanzilor monoziгоți decât la cogemenii probanzilor dizigoți. O treime din cogemenii probanzilor monoziгоți cu atacuri de panică aveau în același timp și anxietate generalizată față de numai o cincime din cogemenii probanzilor dizigoți. În schimb nici un cogeamăn cu anxietate generalizată nu avea și atacuri de panică. Interpretarea acestor date, care reprezintă replica studiului lui Torgersen din 1983, este aceea că atacurile de panică nu au o componentă genetică mai puternică decât anxietatea generalizată.

Atât în studiul lui Skre et al.(1993), cât și în studiile lui Torgersen (1983), Andrews et al.(1990) și Kendler et al. (1992a) raportul de concordanță între gemenii MZ și cei DZ a fost nesemnificativ, dar în studiul lui Skre et al. raportul MZ:DZ a fost de 4,3:1 în favoarea MZ. Pe de altă parte, toți probanzii cu anxietate generalizată pură din acest studiu aveau în istoria lor și o tulburare afectivă, iar cogemenii probanzilor monoziгоți cu anxietate generalizată aveau semnificativ mai des și o tulburare afectivă comorbidă. Când Kendler et al. (1992a) au exclus din calculul ratei de concordanță toate perechile de monoziгоți care aveau atât anxietate generalizată, cât și depresie majoră, nu le-a mai rămas decât o singură pereche de gemeni monoziгоți concordantă pentru anxietate generalizată. Aceste date pot fi interpretate în sensul ca anxietatea generalizată este eritabilă numai la pacienții în a căror istorie există și o tulburare afectivă.

În 1990, Torgersen a avansat ipoteza ca acele cazuri mixte care prezintă simultan depresie majoră și o tulburare anxioasă sunt din punct de vedere genetic legate de diateza depresiei majore și nu de diateza tulburării anxioase.

Kendler et al.(1992a) a evaluat componenta genetică aditivă a tulburării anxioase generalizate la numai 0,23.

Prevalența *fobiei simple și a fobiei sociale* a fost aceeași la cogemenii probanzilor monoziгоți și a celor dizigoți, ceea ce sugerează că aportul genelor la apariția acestor tulburări nu este important, fapt confirmat și de studiile lui Torgersen (1983) și Kendler et al. (1992b).

Pentru *boala obsesiv-compulsivă* studiul gemenilor nu a relevat o componentă genetică nici în datele lui Skre et al. (1993), nici în datele lui Torgersen et al. (1983).

În fine, conform datelor din studiul lui Skre et al. (1993), *tulburarea post-traumatică de stres* (cu anxietate) are și ea o componentă genetică. La cogemenii probanzilor monoziгоți această tulburare a fost de două ori mai frecventă decât la cogemenii probanzilor dizigoți.

II. Studii familiale

a. Atacurile de panică, anxietatea generalizată, fobiile

Populației de gemeni i se poate reproșa că reprezintă o populație specială, rară, care nu este reprezentativă pentru populația generală. De aceea analiza implicării factorilor genetici în etiologia tulburărilor anxioase trebuie efectuată și prin studiul familiilor recrutate din populația generală.

Noyes et al. (1987) au investigat frecvența tulburărilor anxioase la rudele de gradul I ale probanzilor cu anxietate generalizată, cu atacuri de panică, cu agorafobie și la rudele martorilor normali psihic utilizând criteriile diagnostice DSM-III (tabelul nr. 2). Rudele probanzilor cu anxietate generalizată au prezentat o frecvență crescută a anxietății generalizate în comparație cu rudele martorilor, dar nici o altă tulburare anxioasă nu a diferit ca frecvență la rudele acestor probanzi față de rudele martorilor normali. Este interesant de observat că din cei 20 probanzi cu anxietate generalizată 14 avuseseră și episoade de depresie majoră. De asemenea, și rudele acestor probanzi, care aveau anxietate generalizată, avuseseră și ele la rândul lor episoade de depresie secundară.

Tabelul nr. 2

Frecvența tulburărilor psihiatrice la rudele de gradul I ale martorilor (N= 20), ale probanzilor cu anxietate generalizată (N = 20), ale probanzilor cu atacuri de panică (N = 40) și ale probanzilor cu agorafobie (N = 40).

| | Rude ale martorilor (N=113) | Rude ale probanzilor cu anxietate generalizată (N=123) | Rude ale probanzilor cu anxietate de panică (N=241) | Rude ale probanzilor cu agorafobie (N=256) |
|--|-----------------------------------|--|---|--|
| Diagnostic DSM-III-R | % | % | % | % |
| Tulburări anxioase | 13.3 | 30.1a | 25.7 | 27.7 |
| - Panică | 3.5 | 4.1b | 14.9 | 7.0 |
| - Agorafobie | 3.3 | 3.3b | 1.7 | 9.4 |
| - Fobie socială | 0.9 | 0.8 | 1.7 | 3.5 |
| - Fobie simplă | 1.8 | 1.6 | 1.7 | 2.7 |
| - Tulburare anxi- oasă generalizată | 3.5 | 19.5c | 5.4 | 3.9 |
| - Tulburare obse- siv-compulsivă | 0.0 | 0.8 | 0.0 | 0.8 |
| Tulburări afective | 7.1 | 7.3 | 4.1 | 4.7 |

Din Noyes et al., A Family Study of Generalized Anxiety Disorder, American Journal of Psychiatry, 144, 8, 1987, 1019-1024.

a = diferența semnificativă față de rudele martorilor;

b = diferența semnificativă între rudele probanzilor cu panică și rudele probanzilor cu anxietate generalizată;

c = diferența semnificativă față de rudele martorilor.

Noyes et al. (1987) au mai constatat ca 60% din pacienții cu anxietate generalizată au o tulburare de personalitate de tip dependent sau au cel puțin trăsături pregnante aparținând personalității dependente.

b. Boala obsesiv-compulsivă are o prevalență lifetime de 2-3% în populația generală (Robins et al., 1984). La rudele de gradul I ale probanzilor obsesiv-compulsivi rata de boală obsesiv-compulsivă variază de la 5% (Rüdin, 1953) la 8% (Brown, 1942) la părinți și de la 2.3% (Rüdin, 1953) la 7% (Brown, 1942) la frați. Personalitatea obsesiv-compulsivă variază între 3% (Rüdin, 1953) și 33% (Brown, 1942) la părinți și între 3% (Rüdin, 1953) și 20% (Brown, 1942) la frați. În total, în aceste două studii considerate și astăzi, părinții au fost afectați psihiatric în procent de 40% (Rüdin) - 50% (Brown), iar frații în procent de 19% (Rüdin) - 36% (Brown). Rosenberg (1967) găsește numai un procent de 0,4% boala obsesiv-compulsivă la rudele de gradul I ale probanzilor obsesiv-compulsivi.

Mai recent, studiul familial bazat pe criteriile operaționale RDC realizat de McKeon și Murray (1987) a arătat ca rudele de gradul I ale bolnavilor obsesiv-compulsivi prezintă o morbiditate psihiatrică semnificativă și de două ori mai crescută decât rudele martorilor normali psihic (54% față de 25%), dar acest exces de morbiditate provine din prezența altor tulburări psihice, nu a bolii obsesiv-compulsive, care a avut o rată de 0,7% atât la rudele bolnavilor, cât și la rudele martorilor.

Un alt rezultat interesant al acestui studiu a fost corelația pozitivă semnificativă între gradul de obsesionalitate al probanzilor și cel al mamelor, surorilor și fiilor probanzilor pe de o parte, și absența corelației dintre gradul de obsesionalitate al probanzilor și cel al taților și fraților lor. (Gradul de obsesionalitate a fost determinat prin inventarul de obsesionalitate Leyton)

Două treimi din probanzii obsesiv-compulsivi au prezentat personalitate premorbidă de tip obsesiv-compulsiv.

Atât studiile mai vechi ale lui Brown și Rüdin, dar mai ales studiul modern al lui McKeon și Murray arată că *boala obsesiv-compulsivă în sine nu prezintă o agregare familială importantă, ci pare să fie mai degrabă legată de o vulnerabilitate genetică nespecifică pentru boli psihice.*

COMPONENTA GENETICĂ A ANXIETĂȚII CA TRĂSĂTURĂ DE PERSONALITATE

Anxietatea ca trăsătură stabilă de personalitate are o componentă genetică aditivă estimată la 30% în studiul pe gemeni al lui Silove et al. (1995). Și alte studii de genetică comportamentală efectuate pe gemeni monoziгоți estimează la același nivel de 30%-40% componentă genetică aditivă a trăsăturii anxioase de personalitate (Jardine et al., 1984, MacKinnon et al., 1990). Nevrotismul definit în sensul inventarului de personalitate Eysenck (1975), cu care anxietatea are o corelație în jur de 0,20, are în populația neselectată de gemeni o componentă genetică aditivă care atinge 26% la bărbați și 67% la femei în studiul lui MacKinnon et al., 1990).

COMORBIDITATEA ȘI CO-TRANSMISIA TULBURĂRILOR ANXIOASE

În 1970 Feinstein a introdus termenul de "comorbiditate" pentru a atrage atenția celor care efectuau cercetări cu scop terapeutic asupra efectului pe care îl poate avea coexistența unor tulburări diferite. Se știe că tulburările anxioase sunt frecvent comorbide cu tulburările depresive și cu alcoolismul. Din punct de vedere genetic se pune întrebarea care este relația de co-transmisie a acestor tulburări.

Două studii familiale mai recente, bazate pe criteriile DSM-III-R, (Skre et al., 1994; Merikangas, Risch și Weissman, 1994) încearcă să răspundă acestei probleme.

Studiul lui Skre et al. (1994) aduce precizări asupra co-transmisiei tulburărilor anxioase cu tulburările comorbide de tip afectiv și toxicomanii, în particular alcoolism prin analiza prevalenței tulburărilor, anxioase, afective și a toxicomaniilor la rudele de gradul

I non-gemene ale probanzilor gemeni cu tulburări anxioase, cu tulburări afective și toxicomanii recrutați din cadru clinic. Concluziile studiului arata că: 1) *atacurile de panică și anxietatea generalizată au fost mai frecvente la rudele de gradul I ale probanzilor cu tulburări anxioase, ceea ce confirmă transmisia lor familială*; 2) *diferențe semnificative între sexe în privința prevalenței tulburărilor anxioase au apărut numai la rudele probanzilor anxioși*; 3) *comorbiditatea anxietății cu tulburările afective a apărut numai la rudele probanzilor care prezentau ei înșiși ambele categorii de tulburări*; 4) *toxicomaniile au fost mai frecvente numai la rudele probanzilor care aveau simultan diagnosticul de tulburare anxioasă și toxicomanie*; 5) *frecvența crescută a fobiei simple la rudele tuturor grupurilor de probanzi sprijină ideea că există un risc crescut pentru fobii la rudele diverselor categorii de bolnavi psihici, nu numai la rudele bolnavilor fobici sau anxioși*.

Merikangas, Risch și Weissman (1994) au efectuat o analiză de segregare în care au urmărit co-transmisia în familii cu probanzi depresivi majori, familii cu probanzi cu alcoolism plus depresie plus anxietate, familii cu probanzi cu alcoolism și depresie, familii cu probanzi cu anxietate și depresie și familii normale. Concluziile acestui studiu au fost următoarele: a) diateza alcoolismului se transmite independent de diateza anxietății și a depresiei, deși are un anumit grad de suprapunere cu diatezele celor două categorii de tulburări; b) diateza anxietății se transmite împreună cu diateza depresiei; c) efectele mediului comun asupra co-transmisiei nu au fost semnificative; d) o parte importantă din varianta predispoziției pentru anxietate și depresie a fost atribuită factorilor unici de mediu.

III. Studiile de risc (copiii descendenți din părinți cu tulburări anxioase) și precursorii din copilărie și adolescență ai tulburărilor anxioase de la vârsta adultă

Studiul copiilor descendenți din părinți, în special mame, cu tulburări anxioase, a servit atât scopuri genetice, cât și scopul validării

ca entitate diagnostică a unor tulburări anxioase, deoarece, după cum este cunoscut multe din aceste entități utilizate astăzi curent în practica diagnostică, au apărut de abia odată cu DSM-III.

Studiul lui Breslau et al. (1986) efectuat pe copii în vârstă de 8-23 ani descendenți din mame recrutate din populația generală și diagnosticate prin interviu clinic (DIS bazat pe criteriile DSM-III) cu diagnosticul de anxietate generalizată sau de depresie majoră *nu găsește agregare familială a anxietății generalizate*. Prezența tulburării anxioase generalizate la mame, neînsoțită de o tulburare depresivă majoră, nu conduce la un risc mai crescut pentru anxietate generalizată la copiii de vârstă 8-23 ani în comparație cu copiii de aceeași vârstă descendenți din mame care nu prezintă nici anxietate, nici depresie.

În schimb copiii descendenți din mame cu depresie majoră au risc crescut pentru anxietate generalizată și anxietate de separare în perioada 8-17 ani și pentru depresie majoră în perioada 18-23 ani.

Același rezultat a apărut și în studiile pe copii și adolescenți descendenți din părinți cu depresie majoră unipolară recrutați din populația psihiatrică. Merikangas et al. (1988) și Șerbănescu et al. (1991) au găsit rate semnificativ crescute de tulburări anxioase și mai mari decât ratele de tulburări afective la acești copii și mai ales la fete în comparație cu copiii martori descendenți din părinți normali psihici. Mai mult, Șerbănescu et al. (1991) au găsit că riscul pentru orice tulburare psihopatologică crește la copiii depresivilor majori unipolari dacă în tabloul clinic al depresiei părintelui sunt pregnante simptomele anxioase.

Prevalența crescută a tulburărilor anxioase la copiii sub 18 ani descendenți din părinți cu depresie majoră ridică întrebarea dacă tulburările anxioase în copilărie sunt un semn al unei vulnerabilități specifice pentru boli anxioase sau pentru boli afective la vârsta adultă sau sunt un semn de vulnerabilitate nespecifică pentru orice tulburare psihiatrică, fie ea de etiologie genetică sau provocată de mediu.

Last et al.(1987) constată că 83% din copiii tratați pentru anxietate de separare sau tulburare hiperanxioasă (corespondentul la copil al anxietății generalizate la adulți) au mame cu tulburări anxioase; tulburările afective, în special depresia majoră, nu au avut o frecvență crescută la aceste mame, ceea ce contrastează cu rezultatele majorității studiilor anterior menționate, dar prezintă similitudini cu studiul lui Skre et al. (1994) semnificând faptul că anxietatea se transmite ca anxietate.

Mulți ani teoria atașamentului dezvoltată de Bowlby (1969) a postulat că absența, pierderea sau inconsistența figurilor de referință care fac obiectul atașamentului în copilărie generează anxietate și fobii la vârsta adultă. Klein (1981) consideră că absența figurilor de referință în copilărie produce panică, care ulterior stimulează răspunsul condiționat de anxietate anticipativă. Expresia clinică a pierderii figurilor de referință în copilărie o reprezintă anxietatea de separare. În consecință *anxietatea de separare* din copilărie a fost incriminată ca unul dintre precursorii tulburărilor anxioase adulte.

Studiul retrospectiv întreprins de Zitrin et al. (1988) pe 120 pacienți agorafobici și 66 pacienți cu fobie simplă sau fobie socială a arătat că anxietatea de separare în copilărie este predictivă pentru o tulburare fobică, în special agorafobie la vârsta adultă numai pentru femei, nu și pentru bărbați. Nu s-a găsit însă o corelație semnificativă între anxietatea de separare manifestată în copilărie și moartea unui părinte sau perturbarea severă și îndelungată a mediului familial.

Silove et al. (1995) studiind 200 de perechi de gemeni adulți voluntari evaluați în privința simptomelor anxietății de separare manifestate în copilărie și a anxietății ca trăsătură de personalitate au constatat că anxietatea de separare are la femei o componentă genetică aditivă semnificativă estimată la 41%; mediul unic are o contribuție de 58%, iar mediul comun (cum este de exemplu mediul familial) are o contribuție de numai 2%. La bărbați, factorul genetic nu are nici o contribuție în dezvoltarea anxietății de separare, în timp ce mediul unic contribuie cu 73% din variantă și mediul comun cu 27%.

Un precursor în copilărie al atacurilor de panică ale adultului îl reprezintă *inhibiția comportamentală* în situații nefamiliare (Rosenbaum et al., 1988). Această inhibiție este exprimată prin blocaj motor și este legată de un prag scăzut de activare a sistemului limbic, care conduce la puls accelerat, dilatare pupilară, hipertonie a musculaturii laringelui, creșterea nivelului cortisolului salivar și a nivelului catecolaminelor în urină. Rosenbaum et al. (1988) au făcut această constatare la copiii descendenți din părinți cu atacuri de panică sau cu agorafobie.

TENDINȚA LA HOMOTIPIE A TULBURĂRILOR ANXIOASE

Atât cercetările pe gemeni, cât și cercetările familiale indică tendința la homotipie a tulburărilor anxioase. Aceasta înseamnă că rudele bolnavilor cu o anumită tulburare anxioasă dezvoltă și ele aceeași tulburare anxioasă. Afirmatia este valabilă mai ales pentru tulburarea anxioasă generalizată și atacurile de panică, dar nu și pentru boala obsesiv-compulsivă, în care rudele de gradul I ale bolnavilor sunt afectate psihiatric în mai mare măsură decât populația generală, dar nu prin boala obsesiv-compulsivă. Prezența homotipiei semnifică o anumită specificitate a factorilor genetici implicați în etiologia tulburărilor anxioase (Propping, 1989).

IV. Modele genetice de transmisie a tulburărilor anxioase

a. Tulburarea de panică.

Toți cercetătorii sunt de acord că atacurile de panică au componenta genetică cea mai pregnantă exprimată prin agregare familială și transmisie părinte-copil. În timp ce în populația generală boala atacurilor de panică are o prevalență de 1-2% (Robins și Regier, 1991) și riscul morbid lifetime variază de la 1,5% la 2.4% în diferite populații nord-americane și europene (Weissman, 1993), frecvența acestei boli la rudele de gradul I ale probanzilor suferinzi de panică

este între 7% și 25%. De aceea s-a încercat determinarea modului de transmisie genetică a acestei tulburări prin analiza de segregare.

Unele studii au sprijinit implicarea unei gene majore în transmitia bolii atacurilor de panică. Pauls et al.(1980) nu au putut respinge un model de transmisie mendeliană dominantă fără fenocopii în analiza de segregare a 19 familii afectate ajungând la concluzia că boala atacurilor de panică este transmisă autosomal dominant, independent de tulburarea anxioasă generalizată. Crowe et al.(1983) au obținut un model de genă majoră dominantă fără fenocopii analizând transmitia bolii definită după criteriile DSM-III la 278 rude de gradul I a 41 probanzi.

Hopper et al. (1990) evidențiază atât o componentă genetică prin transmisie verticală părinte-copil, cât și o componentă de mediu prezentă la frați.

Atât în studiul lui Pauls et al.,(1980), cât și în studiul lui Crowe et al. (1983) probanzilor cu atacuri de panică li s-a admis și comorbiditatea cu depresie majoră, deci nu toate cazurile de probanzi erau pure.

În 1993 Vieland et al. efectuează o analiză de segregare pe un lot constând din 30 probanzi suferinzi strict de boala atacurilor de panică și din rudele lor de gradul I (189).Concluzia acestei analize de segregare este că transmitia atacurilor de panică nu se supune unui model mendelian simplu și atât modelul dominant cu fenocopii, cât și modelul recesiv cu fenocopii au descris plauzibil transmitia bolii în lotul respectiv.

Un alt element, care, conform impresiei clinice ar influența predispoziția pentru atacurile de panică, este nevrotismul (în sens Eysenck) ca trăsătură de personalitate. Studiile pe gemeni arată însă că factorii genetici care stau la baza simptomelor fizice ale atacurilor de panică prezintă un grad foarte mare de independență față de nevrotism, acesta din urmă având la rândul sau o componentă genetică substanțială (Martin et al., 1988). Independența atacurilor de panică de nevrotism este mai pregnant exprimată la femei decât

la bărbați. Atacurile de panică par să fie sub controlul unor factori genetici foarte specifici, care nu influențează alte manifestări anxioase, inclusiv cele implicate de nevrotism ca trăsătură de personalitate (Martin et al., 1988).

Implicația clinică a rezultatelor cercetării de genetică comportamentală este aceea că atacurile de panică la o personalitate fără trăsături nevrotice nu răspund la tratament psihoterapic.

ETEROGENITATEA ETIOLOGICĂ

Concluziile studiilor de segregare mai sus menționate ridică problema comună tuturor bolilor psihice, și anume heterogeneitatea etiologică și definirea limitelor spectrului fenotipului considerat afectat. Acești doi factori au un reflex direct asupra modelelor de transmisie genetică. De exemplu există ipoteza genetică conform căreia anxietatea generalizată este expresia fenotipică mai discretă a diatezei atacurilor de panică datorită comorbidității celor două tulburări în unele cazuri, dar cele mai multe studii familiale și pe gemeni nu susțin ipoteza pentru că rudele probanzilor cu atacuri de panică nu prezintă rate semnificativ crescute de tulburare anxioasă generalizată (Torgersen, 1983, 1993; Noyes et al., 1986)

O altă întrebare în definirea fenotipului în studiul genetic o ridică puternica asociere între depresia majoră și atacurile de panică (peste 60% din cazuri) (Angst et al., 1990). Dube et al.(1986) au sugerat că depresia majoră cu atacuri de panică ar reprezenta din punct de vedere genetic o entitate distinctă atât de depresia majoră, cât și de boala atacurilor de panică. Mai multe studii familiale au arătat însă o legătură numai între atacurile de panică și depresia majoră secundară, dar nu între atacuri de panică și depresia majoră primară.

Datele de epidemiologie genetică actuale susțin faptul că determinismul genetic al atacurilor de panică este poligenic și include și componente de mediu. Studiile de linkage efectuate până în prezent nu au evidențiat însă legătura cu nici un locus (Weissman, 1993).

Tehnica scanării genomului și strategia genelor candidat se arată însă promițătoare (vezi rezultatele congresului mondial de genetică psihiatrică de la Santa Fe - 1997).

ANTICIPAȚIA GENETICĂ ȘI EFECTUL PĂRINTELUI TRANSMIȚĂTOR ÎN TULBURAREA DE PANICĂ

În ultimii ani mai multe studii au relatat prezența fenomenelor de anticipație genetică și de imprinting (efect al sexului părintelui transmițător) în bolile psihice majore cum sunt boala maniaco-depresivă și schizofrenia. Foarte recent au apărut date care sugerează intervenția acestor fenomene și în tulburarea de panică.

Mecanismele biologice incriminate în prezent în determinarea anticipației genetice și a efectului sexului părintelui transmițător asupra particularităților de transmisie a bolilor psihice sunt expansiunea repetițiilor de secvențe de trinucleotide ale lanțurilor de ADN în transmisia de la o generație la alta, dependența acestei expansiuni de sexul părintelui și ADN-ul mitocondrial, a cărui transmisie este aproape exclusiv maternă.

Battaglia et al. (1998) constată că tulburarea de panică debutează cu 5-7 ani mai devreme în generația copiilor decât în generația părinților și diferența rămâne constant semnificativă după controlul mai multor surse de distorsiune statistică.

În schimb, severitatea bolii măsurată prin complicarea atacurilor de panică cu agorafobie sau alcoolism/toxicomanii nu a fost diferită în generația copiilor față de generația părinților.

Haghighi et al. (1998) constată că vârsta de debut a tulburării de panică este semnificativ mai tânără la pacienții care moștenesc tulburarea de la tată decât la pacienții care o moștenesc de la mamă. Efectul părintelui de origine în tulburarea de panică pare similar cu efectul din boala bipolară (Șerbanescu-Grigoriu et al., 1997; 1998).

V. Genetica moleculară a tulburărilor anxioase

Deoarece epidemiologia genetică a demonstrat că în etiologia tulburărilor anxioase componenta genetică joacă un rol important, după 1990 metodele de scanare a genomului uman au fost din ce în ce mai des aplicate și pentru depistarea bazei molecular genetice mai ales a bolii atacurilor de panică și a tulburării obsesiv-compulsive, al căror fenotip este bine definit clinic.

Pentru atacurile de panică metodele de linkage, de asociere și strategia genelor-candidat au generat câteva date, care deocamdată trebuie privite cu prudență. În mare, aceste date se referă la implicarea unor gene responsabile pentru funcționarea unor neurotransmițători serotoninergici și a cholecystokininei.

O primă concluzie a studiilor de scanare a genomului este că determinismul genetic al tulburării de panică este aditiv poligenic; mai mulți cromozomi par să fie implicați, între care 1p și 20q, cu transmisie dominantă, 7p, 17p, 18q, 20q, X, cu transmisie recesivă (Weissman et al., 1997).

Trei studii au găsit mutații în gena neurotransmițătorului cholecystokinină la bolnavii cu atacuri de panică. Două studii (Deckert et al., 1997; Zang et al., 1997) au observat mutații punctuale constând din substituirea citozinei cu timina (C- T) în secvențele de baze din structura genei, iar un studiu (Kennedy et al., 1997) a constatat un exces de repetiții de secvențe C-T în structura acestei gene.

Inada et al. (1997) sugerează un rol important în etiologia atacurilor de panică pentru gena receptorului serotoninei 5HT_{2A}.

În boala obsesiv-compulsivă un studiu american (Karayiorgou et al., 1997) a evidențiat recent o legătură semnificativă între microdeleția unei porțiuni din gena responsabilă pentru producerea catechol-O-methyltransferazei (COMT), un modulator al neurotransmisiei dopaminergice și noradrenergice, și susceptibilitatea pentru boală. Gena COMT este situată pe brațul lung (q) al

cromozomului 22 și microdeleția este asociată cu un model recesiv de transmisie, mai ales la bărbați.

În concluzie, studiile de genetică biometrică au arătat implicarea unei componente genetice poligenice importante, dar cu pondere variabilă atât în determinismul tulburărilor anxioase, cât și în cel al anxietății ca trăsătură de personalitate. Ponderea componentei genetice variază nu numai în funcție de tipul de tulburare, ci și în funcție de sex fiind mai mare la sexul feminin. Puținele date de genetică moleculară pe care le avem la dispoziție tind să confirme datele clinico-biometrice.

BIBLIOGRAFIE

1. Angst J., Dobler-Mikola A., *The Zürich study V. Anxiety and Phobia in Young Adults*. European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences, 1985, 235, 171-178.
2. Andrews G., Stewart S., Allen R., Henderson A.S. *The Genetics of Six Neurotic Disorders: A Twin Study*. J. Affective Disorders, 1990, 19, 23-29.
3. Battaglia M., Bertella S., Bajo S., Binaghi F., Bellodi L., *Anticipation of Age at Onset in Panic Disorder*, American Journal of Psychiatry, 1998, 155, 590-595.
4. Breslau N., Davis G.C., Prabucki K., *Searching for Evidence on the Validity of Generalized Anxiety Disorder: Psychopathology in Children of Anxious Mothers*. Psychiatry Research 1987,20, 285-297.
5. Camarena B., Nicolini H.,Cruz C., *Association Study Between Obsessive Compulsive Disorder And Monoamine Oxidase-A Gene*. American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics, 1997, 74, 6, Po. 638.
6. Comings D.E. , Comings B.G., *Hereditary Agoraphobia and Obsessive - Compulsive Behaviour in Relatives of Patients with*

- Gilles de la Tourette's Syndrome*, British Journal of Psychiatry (1987), 151, 195-199.
7. Coryell W, M., Endicott E , Winokur G., *Anxiety Syndromes as Epiphenomena of Primary Major Depression: Outcome and Familial Psychopathology*, American Journal Psychiatry 149:1,January 1992, 100-106.
 8. Davidson J.R.T., Hughes D.L., George L.K., Blazer D.G., *The Epidemiology of Social Phobia: Findings from the Duke Epidemiological Catchment Area Study*, Psychological Medicine, 1993,23,709-718.
 9. Deckert J., N'then M.M., Franke P., Delmo C., Fritze J., Knapp M., Maier W., Beckmann H. *Adenosine A2a. Receptor Gene: Association of a Silent Intragenic Polymorphism With Panic Disorder*. American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics, 1997, 74, 6, Po.643 .
 10. Dube S., Jones D.A., Bell J., Davies A., Ross E.,Sitaram N. *Interface of Panic and Depression: Clinical and Sleep EEG Correlates*. Psychiatry Research, 1986,19,119-133.
 11. Grunhaus Leon., Gloger S., Weisstub E., *Panic Attacks. A Review of Treatments and Pathogenesis*,The Journal of Nervous and Mental Disease ,1981,No.10,608-613.
 12. Haghghi F., Fyer A.J., Weissman M.M., Knowles J.A., Hodge S.E., *Parent-of-Origin Effect in Panic Disorder*. American Journal of Medical Genetics-Neuropsychiatric Genetics, 88, 1998.
 13. Hopper J.L., Judd F.K.,Derrick P.L., Burrows G.D., *A Family Study of Panic Disorder*, Genetic Epidemiology 1987, 4:33-41.
 14. Hopper J.L., Judd F.K., Derrick P.L., Macaskill G.T., Burrows G.D. *A Family Study of Panic Disorder: Reanalysis Using a Regressive Logistic Model that Incorporates a Sibship Environment*. Genetic Epidemiology, 1990,7,151-161.
 15. Inada V., Nonomura V., Kono V.,Koh J., Sukai J., Himei A., Sukai T., *Serotonin 2a Receptor Polymorphism Associated With Panic*

- Disorder*. American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics, 1997, 74, 6, p. 616.
16. Karayiorgou M., Sobin C., Blundell M., Galke B., Gogos J. A. *Genetic Studies in Obsessive-Compulsive Disorders*. American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics, 1997, 74, 6, p.648.
 17. Khanna S., Channabasavanna S.M., *Birth Order in Obsessive-Compulsive Disorder*, psychiatry Research, 1987, 21, 349-354.
 18. Kendler K.S., Neale M.C., Kessler R.C., Heath A.C., Eaves L.J., *Generalized Anxiety Disorder in Women. A Population-based Twin Study*. Arch. Gen. Psychiatry 1992 :49:267-272.
 19. Kendler K.S., Neale M.C., Kessler R.C., Heath A.C., Eaves L.J. *The Genetic Epidemiology of Phobias in Women: the Interrelationship of Agoraphobia, Social Phobia, Situational Phobia and Simple Phobia*. Arch.Gen. Psychiatry 1992: 49:273-281.
 20. Kendler K.S., Walters E.E., Neale M.C., Kessler R.C., Heath A.C., Eaves L.J. *The structure of the Genetic and Environmental Risk Factors for Six Major Psychiatric Disorders in Women*, Arc Gen. Psychiatry. 1995; 52:374-383.
 21. Kennedy J.L., Bradwejn J., Kozsycki D., Katzman F., Vaccarino F., King N. *Cholecystokinin and Dopamine Genes in Panic Disorder*. American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics, 1997, 74, 6, 648.
 22. Last G.C., Hersen M., Kazdin A.E., Francis G., Grubb H.J., *Psychiatric Illness in the Mothers of Anxious Children*, American Journal Psychiatry 1987, 144:12, 1580-1583.
 23. Martin N.G., Jardine R., Andrews G., Heath A.C., *Anxiety Disorders and Neuroticism: Are There Genetic Factors Specific to Panic ?*, Acta Psychiatrica Scandinavica, 1988 :77 : 698-706.
 24. Mackinnon A.J., Henderson A.S, Andrews G., *Genetic and Environmental Determinants of the Liability of Trait Neuroticism and the Symptoms of Anxiety and Depression*, Psychological Medicine. 1990. 20. 581-590.

25. Mason P., Wilkinson G., *The Prevalence of Psychiatric Morbidity OPCS Survey of Psychiatric Morbidity in Great Britain*, British Journal of Psychiatry 1996, 168, 1-3.
26. Merikangas K.R., Risch N.J., Weissman M.M., *Comorbidity and Co-transmission of Alcoholism, Anxiety and Depression*. Psychological Medicine, 1994, 24, 69-80.
27. McKeon P., Murray R., *Familial Aspects of Obsessive-Compulsive Neurosis*, British Journal of Psychiatry 1987, 151, 528-534.
28. Noyes R.Jr., Clarkson C M.S.W., Crowe R.R., Yates W.R., McChesney C.M., *A Family Study of Generalized Anxiety Disorder*, American Journal Psychiatry 1987, 144:8:1019-1024.
29. Pauls D.L., Bucher K.D., Crowe R.R., Noyes R.Jr., *A Genetic Study of Panic Disorder Pedigrees*. American Journal of Human Genetics (1980),32, 639-644.
30. Propping P., *Psychiatrische Genetik*, Springer Verlag, Berlin, 1989.
31. Reich J.H., *The Epidemiology of Anxiety*, Journal of Nervous and Mental Disease, 1986, No.3, 129-136.
32. Robins L.N., Regier D.A., *Psychiatric Disorders in America: The Epidemiologic Catchment Area Study*. The Free Press, New York 1991.
33. Rosenbaum J.F, Biederman.J, Gersten.M, Hirshfeld D.R., Meninger. S.R, Herman.J.B, Kagan J, Reziek.J.S, Snidman N, *Behavioral Inhibition in Children of Parents With Panic Disorder and Agoraphobia*. Arch. Gen. Psychiatry 1988;45;463-470.
34. Șerbănescu-Grigoroiu M., Christodorescu D., Măgureanu S., Jipescu I., Totoescu A., *Adolescent Offspring of Endogenous Unipolar Depressive Parents and of Normal Parents*. J. Affective Disorders, 21, 185-198.
35. Șerbănescu-Grigoroiu M., Wickramaratne P., Hodge S.E., Milea S., Mihailescu R., *Genomic Imprinting and Anticipation in the Bipolar I Illness*. British Journal of Psychiatry, 1997, 170, 162-166.

36. Șerbănescu-Grigoroiu M., Martinez M., N then M.M., Propping P., Milea S., Mihăilescu R., Marinescu E., *Patterns of Parental Transmission and Familial Aggregation Models in Bipolar Affective Disorder*, American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics, 1998, 81, 397-404.
37. Silove D., Manicavasagar V, O'Connel V., Morris-Yates A. *Genetic Factors in Early Separation Anxiety: Implications for the Genesis of Adult Anxiety Disorders*. Acta Psychiatr Scand, 1995, 92, 17-24.
38. Skre I, Onstad S, Torgersen S, Lygren S., Kringlen E., *A Twin Study of DSM-III-R- Anxiety Disorder*, Acta Psychiatrica Scandinavica, 1993: 88: 85-92.
39. Skre I, Onstad S, Edvardsen J, Torgersen S, Kringlen E., *A Family Study of Anxiety Disorders: Familial Transmission and Relationship to Mood Disorder and Psychoactive Substance Use Disorder*, Acta Psychiatrica Scandinavica 1994:90: 366-374.
40. Torgersen S., *Genetic Factors in Anxiety Disorders*. Arch Gen. Psychiatry 1983 : 40: 1085-1089.
41. Torgersen S., *Childhood and Family Characteristics in Panic and Generalized Anxiety Disorders*, American Journal Psychiatry, 1986, 143:5:630-632.
42. Vieland V.J., Hodge S.E., Lish J.D., Adams P., Weissman M.M., *Segregation Analysis of Panic Disorder*, Psychiatric Genetics 1993, 3, 63-71.
43. Weissman M.M., *Family Genetic Studies of Panic Disorder*, Journal Psychiat.Res.,1993, vol.27.Suppl.1.pp.69-78.
44. Weissman M.M., Fyer A.J., Haghighi F., Hodge S.E., Heiman G.A., Jesus G., Vieland V.J., Cunjak J., Mick S., Adams P.B., Klein D.F., Gilliam T.C., Knowles J.A., *Progress in the Second Stage of a Genome Search For Genetic Factors For Panic Disorder*. American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics, 1997, 74, 6, p. 649.

45. Zitrin Marker C., Ross D.C., *Early Separation Anxiety and Adult Agoraphobia*. The Journal of Nervous and Mental. Vol. 176. No.10, 621-625.
46. Zang Z., Valdes J., Noyes R., Zoega T., Crowe R.R., *Polymorphism in The Cholecystinin in Promotor is a Candidate Susceptibility Allele for Panic Disorder*. American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics, 1997, 74, 6, 647.