

L'IMPRINTING IN PERICOLO

CARLO V. BELLINI

UO di Terapia Intensiva Neonatale, Azienda Ospedaliera di Siena



In utero il feto riceve numerosi stimoli che serviranno a modellare il suo sistema nervoso centrale, e che costituiranno anche una forma di apprendimento precoce dell'ambiente esterno mediato dal filtro materno. Ovviamente le sensazioni inviate direttamente dalla madre sono quelle che arriveranno al feto in modo più diretto e cospicuo.

È il fenomeno dell'imprinting. L'imprinting è il segno indelebile di un'esperienza precoce sullo sviluppo psico-affettivo¹. Conosciamo le osservazioni di Karl Lorenz, che veniva seguito, come ne fosse la madre, dall'uccellino neonato, per il quale rappresentava il primo oggetto animato che vedeva. Erano i primi passi della scoperta dell'imprinting, che si ritiene oggi legato non solo a esperienze visive extrauterine, ma a tutti i sensi, e ben prima della nascita. Vediamo ora come questo fenomeno possa presentare dei problemi.

Periodo embrionario

Fecundazione

Il più precoce fenomeno di imprinting è l'imprinting genomico. Si tratta, per la verità, di qualcosa di molto diverso dall'imprinting di cui vogliamo parlare qui, cioè dell'effetto precoce di eventi ambientali sullo sviluppo psicosomatico.

In alcuni geni l'espressione differisce a seconda che siano di origine paterna o materna. Se, a causa di una delezione, l'allele perduto è quello che di norma è attivo, il gene risulterà funzionalmente assente, anche se l'altro allele della coppia è presente². Gli embrioni di topo, derivati dalla duplicazione del patrimonio cromosomico solo materno o solo paterno, non sono vitali³. Per lo sviluppo normale occorre una serie di cromosomi di ciascun genitore. Lo stesso fenomeno si è osservato nell'uomo. La mola idatiforme è caratterizzata dal fatto di avere tutti i cromosomi di origine paterna, e viene dalla fecondazione di un ovulo enucleato da parte di uno spermatozoo aploide, mentre le cisti dermoidi originano dall'attivazione spontanea di un ovocita nell'ovaio⁴.

Gli effetti dell'imprinting possono anche trovarsi in sindromi dovute a delezione: la sindrome di Prader-Willi e quella di Angelman sono entrambe associate a delezioni della stessa regione del cromosoma 15. Se la delezione avviene nel 15 paterno, si avrà la sindrome di Prader-Willi, se nel 15 materno si avrà la sindrome di Angelman.

Ecco un primo pericolo: è stato recentemente descritto⁵ il caso di due bambini con la sindrome di

Angelman, concepiti con l'uso della tecnica ICSI (microiniezione intracitoplasmatica di spermatozoi negli ovociti), cui si fa risalire l'aver interferito con l'imprinting materno nell'ovocita o nel pre-embrione. Sono state infatti descritte, dopo ICSI, delle anomalie nel rimodellamento nucleare⁶, dovute forse alla persistenza dell'acrosoma e della teca perinucleare all'apice dello spermatozoo introdotto nell'ovocita⁷.

È altrettanto chiaro come possano esservi rischi nella cosiddetta clonazione, dal momento che nel prodotto del concepimento si avrebbe solo patrimonio genetico uniparentale⁸.

Annidamento

Subito dopo il concepimento possono presentarsi altri problemi. L'importanza fondamentale della tuba di Falloppio nel concepimento e nell'impianto è stata descritta bene da Gandolfi⁹. La tuba agisce sull'ovulo, secernendo specifiche proteine a lunga catena e alto peso molecolare, differenti giorno per giorno nei primi cinque giorni dopo l'ovulazione e attive al momento dell'impianto e sull'ovulo fecondato con un ruolo attivo sulla divisione e la crescita e attivazione del genoma. Questa azione è essenziale per i primi passi della crescita, e quasi assente in caso di fecondazione in vitro, con possibili conseguenze a lunga scadenza dopo la nascita¹⁰.

Periodo fetale

Stress fisici

Il dolore fetale è stato ben dimostrato. Ormai si sa che dalla 18^a settimana di vita prenatale il feto avverte il dolore. Ci si può dunque immaginare l'effetto che possano provocare manovre invasive in utero sul feto, se eseguite senza adeguata anestesia. Oggi un'anestesia sul feto viene richiesta da molti, in caso di interventi chirurgici in utero. Anche l'amniocentesi è un esame potenzialmente doloroso, e dunque anche questo particolare dovrebbe essere reso noto alle madri al momento di richiedere il loro consenso informato all'esecuzione.

Un capitolo a parte merita il rumore in gravidanza: secondo l'*American Academy of Pediatrics* il rumore può danneggiare il feto. Molte donne incinte sono esposte a rumore nei loro posti di lavoro. Molti lavori descrivono danni uditivi in bambini esposti prenatalmente a rumori eccessivi, nonché altri danni alla salute (AAP 1997). In uno studio, bambini con deficit uditivo per le alte frequenze, esaminati a 4 e 10 anni di età, risultavano in modo significati-



vo nati da donne esposte a rumore occupazionale nel range di 85-95 dB, in gravidanza¹¹.

Stress psicologico

Anche lo stress psicologico è di grande importanza: lo stress acuto, ampiamente studiato da Relier¹², è stato dimostrato essere all'origine di danni psicologici a lungo termine. Questo è il caso, ad esempio, di un grave lutto per la madre durante la gravidanza. Lo stress cronico è stato studiato dalla Richards nel 1990¹³, che intervistò 100 donne incinte, rilevando il loro stato psicoaffettivo a sei mesi di gravidanza e poco dopo il parto. I bambini furono controllati appena nati e all'età di 6-8 mesi. Le donne furono divise in tre gruppi a seconda del loro equilibrio psicologico (normale, moderatamente alterato, disordini psicoaffettivi maggiori). La ricercatrice trovò una differenza significativa tra i due gruppi estremi per nascite premature, complicazioni alla nascita, problemi nell'allattamento. Le differenze sono ancor più marcate nel successivo controllo. La Richards interpreta così i dati: «Ogni influenza negativa, come l'ansia materna, fa correre il rischio di danneggiare la sottile interazione della coppia madre-figlio». D'altronde, altri Autori hanno dimostrato che il livello di attaccamento prenatale è indice dell'attaccamento postnatale tra madre e figlio¹⁴. Anche alterazioni ormonali nell'adulto sono talora dovute a stress prenatali¹⁵.

Ancor più chiare sono le parole di Vial¹⁶, che descrive le alterazioni dell'imprinting sul piano psicoaffettivo. A fronte dei grandi e benefici progressi della sorveglianza medica della gravidanza, che hanno permesso di migliorare il futuro dei bambini e delle loro madri, la responsabile della maternità di Beclère (Parigi) mette in guardia contro alcuni errori: «Ogni esplorazione fetale, in particolare la realizzazione del cariotipo, provoca soprattutto nella madre una vera "interruzione" della relazione con il bambino, che riprenderà solo dopo il risultato di normalità. I genitori descrivono quasi tutti questa "sospensione" del loro progetto, che si manifesta con l'arresto di ogni preparativo materiale della nascita, ma anche con un distacco transitorio da questo bambino sospetto di non dover sopravvivere, nell'ansia di non "attaccarsi inutilmente"». Continua la studiosa: «Alla minima anomalia, il sospetto portato sulla qualità del bambino, induce nei genitori una reazione di rigetto totalmente sproporzionata alla gravità reale». Sappiamo che il feto risente dello stato di ansia materna, perché è stato descritto che in caso di depressione^{17,18} o ansia¹⁹, modifica i parametri fisiologici (movimenti, frequenza cardiaca).

Periodo neonatale

Dopo la nascita varia l'ambiente, ma permane il rischio che stimoli negativi interferiscano con lo sviluppo. Anand e Scalzo²⁰ propongono due quadri di anomala stimolazione postnatale: l'iperstimolazione e la ipostimolazione.

Iperstimolazione

Nonostante i nostri tentativi per riprodurre un ambiente quanto più prossimo a quello uterino, il microambiente dell'incubatrice è sempre un ambito

non naturale. L'innaturalità più evidente è data dal brusco passaggio tra uno stato di ipostimolazione continuo, poiché il prematuro è isolato in una specie di gabbia di cristallo, e l'interruzione di questo isolamento per eseguire manovre, il più delle volte dolorose. Il quadro più chiaro di iperstimolazione neonatale è il dolore acuto. Procedure invasive provocano nel prematuro sbalzi nella pressione intracranica, che possono anche portare a emorragia intraventricolare o a leucomalacia²¹. Grunau e coll²² riportano che ex-prematuro giunti all'età di 18 mesi sono meno sensibili al dolore in confronto a bambini della stessa età ma nati a termine. Maggiore è il numero di procedure dolorose cui erano stati sottoposti da neonati, minore è la risposta al dolore durante l'infanzia. Un comportamento anomalo continua a età maggiori (4-5 anni), con aumento della somatizzazione negli ex-prematuro²², fino ai 10 anni²³.

Ipostimolazione

Riguardo all'ipostimolazione, Kuhn e Schanberg²⁴ hanno notato che la stimolazione sensorio-motoria del piccolo ratto alterava la regolazione della secrezione di GH, e Field²⁵ ha riportato i benefici effetti della stimolazione tattile-cinestetica sull'aumento di peso e sullo sviluppo dei neonati prematuri. Recentemente questi principi sono stati la base della formulazione della "kangaroo care", che fornisce benefici fisiologici e comportamentali nei neonati critici.

Al contrario, la separazione prolungata tra madre e neonato porta a sviluppare risposte ormonali esagerate e alterazione nella produzione di neurotrasmettitori²⁶.

Anand e Scalzo²⁰ hanno proposto due ipotesi per spiegare il legame tra esperienze sensoriali perinatali e comportamento adulto: a) una stimolazione neonatale eccessiva, dovuta a trauma perinatale causa un'eccitotossicità NMDA-mediata in aree multiple del cervello in sviluppo; b) l'assenza di stimoli sensoriali appropriati nel periodo neonatale aumenta la normale apoptosi (morte programmata) nel cervello del neonato. Scrivono: «Se i risultati epidemiologici che correlano esperienze precoci e comportamenti autodistruttivi nell'adulto possono essere spiegati con l'aumento di eccitotossicità o con l'apoptosi, potrebbero essere sviluppate nuove strategie terapeutiche. L'importanza clinica di questi meccanismi risiede nella prevenzione dell'insulto precoce, nello sviluppare trattamenti efficaci contro il dolore e lo stress neonatali e nello scoprire nuovi approcci terapeutici per limitare l'eccitotossicità o l'apoptosi. Sarebbe anche importante provvedere a un intervento precoce per i bambini o adolescenti esposti a simili condizioni perinatali o neonatali. Per esempio, dati recenti suggeriscono che l'arricchimento ambientale durante lo sviluppo riduce la morte cellulare da apoptosi e protegge contro il danno eccitotossico da kainato».

Dunque la fragilità delle prime fasi della vita deve essere tutelata. È una grande sfida per l'ostetrico e per il pediatra, che vedono allargarsi gli orizzonti del loro intervento: il primo perché ha ormai la consapevolezza che durante la gravidanza si trova di fronte alla responsabilità di tutelare oltre alla gestante anche il concepito; il secondo perché vede





riportata a epoche più precoci, addirittura all'epoca prenatale, il rischio di insorgenza di patologia e dunque la necessità di tutela e di cura.

Già da alcuni anni si sta cercando di riconoscere e promuovere la dignità del prematuro come paziente e come persona: se fino agli anni Ottanta non gli si attribuiva neanche la possibilità di sentire dolore, oggi si cerca di creare attorno a lui un ambiente favorevole, permettendo, anzi incoraggiando, la presenza dei genitori, programmando quella che viene definita la "care" del neonato.

Si passa dalla cura alla "care", all'"aver cura di". La sfida nella tutela della salute ci conduce nel mondo della prevenzione e dell'ecologia ambientale, e vi ritrova degli orizzonti inaspettati²⁷⁻⁴³.

Bibliografia

1. Mazet P, Missioner S, Wrobel N, Wrobel G, Simonnot AL. Les interactions foeto-maternelles et les premières interactions entre le bébé et son entourage. Quelle empreinte sur le développement? *Progrès en Néonatalogie* 1996;16:256-69.
2. Korf BR. Human genetics, a problem based approach. Boston: Blackwell Science, 1996.
3. Falls JG, Pulford DJ, Wylie AA, Jirtle RL. Genomic imprinting: implications for human disease. Review. *Am J Pathol* 1999;154:635-47.
4. Miozzo M, Simoni G. The role of imprinted genes in fetal growth. *Biol Neonate* 2002;81:217-28.
5. Cox GF, Burger J, Lip V, Mau UA, Sperling K, Wu BL, Horsthemke B. Intracytoplasmic sperm injection may increase the risk of imprinting defects. *Am J Hum Genet* 2002;71(1):162-4.
6. Ceelen M, Vermeiden JP. Health of human and livestock conceived by assisted reproduction. *Twin Res* 2001;4(5):412-6.
7. Hewitson L, Simerly c, Dominko T, Schatten G. Cellular and molecular events after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Theriogenology* 2000;53(1):95-104.
8. Rideout WM 3rd, Eggan K, Jaenisch R. Nuclear cloning and epigenetic reprogramming of the genome. *Science* 2001;293(5532):1093-8.
9. Gandolfi F. The role of the fallopian tube: Communication at "The early Human Life". Rome, September 6-8, 2000.
10. Relier JP, Monset-Couchard M, Huon C. The neonatologist's experience of in vitro fertilization risks. In: Stephenson P, Wagner MG (eds). *Though choices. In vitro fertilization and the reproductive technologies*. Philadelphia: Temple University Press, 1993:135-43.
11. Lalonde NM, Het R, Lambert J. Is occupational noise exposure during pregnancy a risk factor of damage to the auditory system of the fetus? *Am J Ind Med* 1986;10:427-35.
12. Relier JP. Influence of maternal stress on fetal behavior and brain development. *Biol Neonate* 2001;79:168-71.
13. Richards T. Can a fetus feel pain? *BMJ* 1985; 291: 1220-1.
14. Siddiqui A, Hagglof B. Does maternal prenatal attachment predict postnatal mother-infant interaction? *Early Hum Dev* 2000;59(1):13-25.
15. Maccari S, Vallée M, Mayo V, Le Moal M. Stress prénatal au cours de la grossesse et conséquences métaboliques chez le rat adulte. *Arch Pédiatr* 1997;4 (Suppl 2):138s-140s.
16. Vial M, Benoit A, Schneider Z, Soubbaramayer J. Maltraitance du fœtus et du nouveau-né. *Ann Pédiatr* 1996;43:446-55.

17. Monk C. Stress and mood disorders during pregnancy: implications for child development. *Psychiatr Q* 2001;72(4):347-57.

18. Allister L, Lester BM, Carr S, Liu J. The effects of maternal depression on fetal heart rate response to vibroacoustic stimulation. *Dev Neuropsychol* 2001;20(3):639-51.

19. Sjöstrom K, Valentin L, Thelin T, Marsal K. Maternal anxiety in late pregnancy. Effect on fetal movements and fetal heart rate. *Early Hum Develop* 2002;67:87-100.

20. Anand KJ, Scalzo FM. Can adverse neonatal experiences alter brain development and subsequent behavior? *Biol Neonate* 2000;77(2):69-82.

21. Anand KJS. Clinical importance of pain and stress in preterm neonates. *Biol Neonate* 1998;73:1-9.

22. Grunau RV, Whitfield MF, Petrie JH, Fryer EI. Early pain experience, child and family factors as precursors of somatization: A prospective study of extremely premature and fullterm children. *Pain* 1994;56:353-59.

23. Grunau RV, Whitfield MF, Petrie JH. Children's judgments about pain at age 8-10 years: Do extremely low birth-weight (<1000 g) children differ from full birthweight peers. *J Child Psychol Psychiatry* 1998;39:587-94.

24. Kuhn CM, Schanberg SM. Stimulation in infancy and brain development. In Carroll BJ, Barrett JE (eds). *Psychopathology and the Brain*. New York: Raven Press, 1991:97-111.

25. Field T. Alleviating stress in newborn infants in the intensive care unit. In: Lester BM, Tronick E (eds). *Clinics in Perinatology. Stimulation and the preterm infant*. Philadelphia: Saunders, 1990;17(5):1-9.

26. Kuhn CM, Pauk J, Schanberg SM. Endocrine responses to mother-infant separation in developing rats. *Dev Psychobiol* 1990;23:395-410.

27. American Academy of Pediatrics. Noise: A Hazard for the fetus and newborn. *Pediatrics* 1997;100(4):724-27.

28. Conseur A, Rivara FP, Barnoski R, Emanuel I. Maternal and perinatal risk factors for later delinquency. *Pediatrics* 1997;99(6):785-90.

29. Evans S, Newnham J, MacDonald W, Hall C. Characterisation of the possible effect on birthweight following frequent prenatal ultrasound examinations. *Early Hum Dev* 1996;45(3):203-14.

30. Goddard-Finegold. The neurologically compromised fetus. *Seminars in Perinatology* 1993;17(5):304-11.

31. Granboulan V. Evolution de la prise en charge de l'extreme prématurité. *Arch Pédiatr* 2000;7 Suppl 2:225-6.

32. Greenough A, Nalk S, Yuksel B, Thompson PJ, Nicolaide KH. First-trimester invasive procedures and congenital abnormalities. *Acta Paediatr* 1998;86:1220-3.

33. Greenough A, Yuksel B, Naik S, Cheeseman P, Nicolaides KH. Invasive antenatal procedures and requirement for neonatal intensive care unit admission. *Eur J Pediatr* 1997;156:550-2.

34. Hamon I. Voies anatomiques de la douleur chez le nouveau-né prématuré. *Arch Pédiatr* 1996;3:1006-12.

35. Kimber C, Spitz L, Cuschieri A. Current state of antenatal in utero surgical interventions. *Arch Dis Child* 1997;76:F134-F139.

36. Mahieu-Caputo D. Prise en charge de la douleur chez le fœtus et le nouveau-né. *La lettre du Gynécologue* 1999;242-66.

37. Maroteaux P. "J'accuse"! La petite taille a-t-elle encore droit de cité? *Arch Pédiatr* 1996;3:649-50.

38. Mulder EJ, Morssink LP, Van der Schee T, Visser GHA. Acute maternal alcohol consumption disrupts behavioral state organization in the near-term fetus. *Pediatr Res* 1998;44:774-9.

39. Newnham JP, Evans SF, Michael CA, Stanley FJ, Landau LI. Effects of frequent ultrasound during pregnancy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1993;342 (8876):887-91.

40. Ramòn y Cajal CL. Description of human fetal laryngeal functions: phonation. *Early Human Development* 1996;45:63-72.

41. Richard S. Influence du vécu émotionnel de la femme enceinte sur le tempérament et la santé physique du nourrisson. In: Relier JP (ed). *Progrès en néonatalogie*. Paris: Karger, 1996;vol 16:241-55.

42. Rivkees SA, Hao H. Developing circadian rhythmicity. *Seminars in Perinatology*. 2000;24(4):232-42.

43. Winberg J, Porter RH. Olfaction and human neonatal behavior: clinical implications. *Acta Paediatr* 1998;87:6-10.