



Neurobiología del vínculo madre-hijo

Med. Psiquiatra Luis Miguel Peralta Carmelino

- 
- El niño no nacido es un *ser consciente, que siente y recuerda*, y, puesto que existe, lo que le ocurre – lo que nos ocurre a todos nosotros – en los nueve meses que van de la concepción al nacimiento moldea y forma la personalidad, los impulsos y las ambiciones de manera significativa.

Thomas Verny, M.D

La vida Secreta del Niño Antes de Nacer. Urano, 2021.

- El niño intrauterino es sensible a matices emocionales excepcionalmente sutiles. Puede sentir y reaccionar no sólo ante emociones amplias e indiferenciadas, como el amor y el odio, sino también ante complejos estado afectivos más matizados, como la ambivalencia y la ambigüedad.

Thomas Verny, M.D



El Apego Prenatal

Apego

El apego entre el bebé y su madre es una respuesta biológica innata que aumenta la probabilidad de supervivencia



Decir de un niño (o de una persona mayor) que está apegado o que tiene apego a alguien significa que está absolutamente dispuesto a buscar la proximidad y el contacto con ese individuo, y a hacerlo sobre todo en ciertas circunstancias específicas.



La disposición para comportarse de esta manera es un atributo de la persona apegada, un atributo persistente que cambia lentamente con el correr del tiempo y que no se ve afectado por la situación del momento.

El sistema conductual del apego es útil para mantener la seguridad física y sentida, y su activación se produce tras la aparición de alteraciones del equilibrio psicofísico



OPEN ACCESS

EDITED BY
Pasquale Musso,
University of Bari Aldo Moro, Italy

REVIEWED BY
Constance Vissers,
Royal Dutch Kentalis, Netherlands
Anna Truzzi,
Trinity College Institute of Neuroscience,
Ireland

*CORRESPONDENCE
Erica Santaguida
✉ erica.santaguida@santannapisa.it

RECEIVED 18 September 2023

ACCEPTED 08 May 2024

PUBLISHED 22 May 2024

CITATION
Santaguida E and Bergamasco M (2024) A
perspective-based analysis of attachment

A perspective-based analysis of attachment from prenatal period to second year postnatal life

Erica Santaguida* and Massimo Bergamasco

Institute of Mechanical Intelligence, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa, Italy

Attachment is one of the foundational themes in the history of the psychological development of human beings. For this reason, we assume that it must be approached by taking into account multiple scientific perspectives. The present review aims at analyzing the state of the art regarding the genetic, neurobiological and cognitive mechanisms underlying the development of attachment bonding, considering the child as the frame of reference. We hypothesize that attachment may be present in prototypical forms even in the prenatal period, thus our analysis has a temporal origin in the intrauterine



Maternal states that influence attachment formation during gestation
Mental state toward the unborn child
Desire for motherhood
Past attachment experience
Quality of support provided by the environment

Mother-fetus exchanges during gestation

Reciprocal sensory-motor exchanges

Influence of maternal psychophysical state and hormonal discharge on fetus wellbeing

Fetus's soothing/activating response to specific stimuli: mother's tone of voice, her heart-beat rhythm, haptic stimuli



El Apego como Sistema Emergente

El apego es un sistema complejo de regulación emocional y motivacional que emerge de la interacción entre predisposiciones genéticas, neurobiología, experiencias tempranas y entorno.

El apego no aparece repentinamente, sino que es el resultado de un proceso de desarrollo progresivo.

Genética y Apego

– Fundamentos

Como instinto, probablemente dependa de impulsos genéticos, pero las características del entorno social al que el individuo está expuesto tempranamente parecen ser el factor más relevante para la definición de la calidad de una relación de apego.

Estudios genéticos

- Estudios en gemelos muestran mayor influencia ambiental en la infancia.
- En la adolescencia, la genética puede explicar hasta el 35% del apego seguro (Fearon et al., 2014).

Epigenética y Ambiente Social

Epigenética

Procesos como la metilación del ADN modifican la expresión génica sin cambiar el ADN.

Afecta genes como: OXTR, SLC6A4, FBPK5, NR3C1, BDNF (regulación del estrés, apego, emociones).

Ventana crítica de desarrollo

Etapla prenatal y primeros años: influencia decisiva del ambiente.

Factores: estrés materno, nutrición, parto, contacto piel con piel, lactancia.

Efectos negativos del ambiente

Abuso, negligencia o estrés materno → cambios epigenéticos duraderos.

Pueden predisponer a apego inseguro, ansiedad, trastornos del neurodesarrollo.

Maternal nutrition and hormones secretion, environmental perturbations during pregnancy (DOHaD and fetal programming hypotheses)	NR3C1 HSD11B2	Related to the organization and development of biological systems in the fetus and on health outcomes over life	Impacts fetus and baby's neurodevelopment, temperament, body mass. Related to later presence of Anxiety; Depression; Autism; Schizophrenia; ADHD; Cardiovascular pathologies	Seckl and Holmes (2007); Barker (1990); Barker and Godfrey (2004) Simmons (2011); Schwab and Rakers (2022); Forray (2016); Linderkamp and Linderkamp-Skoruppa (2021); Rakers et al. (2017); Van den Bergh et al. (2020); Franklin et al. (2012); Barker and Osmond (1986); Barker et al. (1993); Fujiwara et al. (2019); Yehuda et al. (2014); Conradt et al. (2018); Sosnowski et al. (2018); Bosmans et al. (2018); Monk et al. (2016)
Childbirth (EPIIC hypothesis)	OXTR	Relevance of drugs assumption during delivery, cesarean VS natural delivery, Mechanical manoeuvres, massive maternal hormonal perturbations	Effects on the development of baby's HPA axis	Dahlen et al. (2013); Assmann (2020); Tribe et al. (2018); Ortiz et al. (2017)
Newborn's direct contact with the mother	NR3C1 SLC6A4	Impacts baby's vagal regulation and serotonin secretion	Effects on baby's glucose level regulation; precocity of attachment to mother's breast	Linnér et al. (2020); Murgatroyd et al. (2015); Provenzi et al. (2017)
Breastfeeding	NR3C1 SLC6A4	Impacts on baby's thermoregulation, heart-rate stability, shared regulation	Effects on newborn's physical health and neurodevelopment	Moore et al. (2016); Assmann (2020)
Quality of care	SLC6A4 OXTR	Maternal sensitivity in the first month showed to be important	Effects on socio-emotional abilities	Provenzi et al. (2017); Robakis et al. (2020); Thaler et al. (2020); Ebner et al. (2019); Lecompte et al. (2021)

During the perinatal period, the adaptation (social) environment impacts both psychological and biological organization through epigenetic adjustments. The table presents the events that exert epigenetic influence on genes previously identified as implicated in attachment. It is hypothesized that the social environment (and especially the mother) plays a role in the formation of this bond starting from the prenatal period.

Genes de Riesgo y Susceptibilidad

Polimorfismos relevantes

- 5HTTLPR (serotonina): alelo corto = mayor riesgo con cuidado materno insensible.
- COMT (dopamina): Val/Val + apego desorganizado = mayor agresividad.
- DRD4 (dopamina): alelo 7R amplifica impacto del entorno (positivo o negativo).

Genes y sensibilidad ambiental

- BDNF, GR/MR: mayor susceptibilidad a estilos parentales.
- Influencia genética se potencia o atenúa según el contexto emocional.

✦ Conclusión

- No hay "genes del apego", sino genes moduladores sensibles al ambiente.
- El apego es resultado de una interacción compleja entre genética, epigenética y entorno.

Risk/protection factors (A)			
5HTTLPR	Short allele/s polymorphism	Poor self-regulatory skills in the presence of insecure attachment Risk for insecure attachment in case of maternal insensitivity	Kochanska et al. (2009); Barry et al. (2008); Bakermans-Kranenburg et al. (2012); Spangler et al. (2009); Gilissen et al. (2008)
	Long allele/s polymorphism	Higher likelihood of secure attachment regardless of the caring environment	
COMT	Val allele/s polymorphism	Aggressive and anti-social behavior in case of disorganized attachment	Hygen et al. (2014); Luijk et al. (2011)
FBKP5	T allele/s polymorphism	In case of insecure attachment predicts cortisol reactivity	Luijk et al. (2011)
Susceptibility factors (B)			
DRD4	7 repetition polymorphism + compromised maternal caring	Increased probability of attachment disorganization	van Ijzendoorn and Bakermans-Kranenburg (2006); Gervai et al. (2007); Bakermans-Kranenburg et al. (2011)
	7 repetition polymorphism + NOT compromised maternal caring	Decreased probability of attachment disorganization	
Gene for GR and MR receptors	g allele/s polymorphism + sensitive care	Increased probability of secure attachment	Luijk et al. (2011)
	g allele/s polymorphism + sensitive care	Increased probability of insecure attachment	
BDNF	Met allele/s polymorphism	Increased sensitivity to parent style	Suzuki et al. (2012); Erkoreka et al. (2021)

The behavioral systems used by attachment are innate and genetically predisposed, and the specificity of attachment development is attributed to the quality of the interaction experience with the caregiver. The table presents the genetic polymorphisms that act as risk (A) or susceptibility (B) factors for the characterization of the dimensions that are used by the attachment system.

Apego y Neurobiología – Fundamentos

El apego como proceso de regulación alostática

El apego no es necesariamente un instinto innato, sino un proceso aprendido por la necesidad de co-regulación.

Durante la gestación, ya se produce una **co-regulación alostática madre-feto**, lo que influye en la programación del sistema nervioso fetal.

Sistemas implicados

- Involucra múltiples sistemas: HPA, sistema inmunológico, redes neuronales.
- La organización de estos sistemas está influenciada por experiencias afectivas tempranas.

Homeostasis y seguridad

- El cuidador actúa como amortiguador fisiológico: regula el equilibrio psicofísico del infante y reduce su gasto energético.
- La seguridad del apego favorece la maduración de sistemas como el eje HPA, promoviendo la autorregulación.

Experiencia prenatal y aprendizaje protosocial

- Estímulos intrauterinos (cortisol, voz materna, ritmo cardíaco) afectan el desarrollo cognitivo, emocional y social.
- La calidad de la experiencia intrauterina sienta las bases del comportamiento social posnatal.

Modelo NAMA (Functional neuro-anatomical model of human attachment y Neurobiología del Apego)

Describe 4 módulos:

- **Afectivos:** aversión (respuesta al estrés), aproximación (búsqueda de proximidad, seguridad).
- **Cognitivos:** autorregulación emocional, representación de estados mentales (IWM).

Correlatos neuroanatómicos

- **Red de saliencia, amígdala, ínsula:** amenazas → activan módulo de aversión.
- **VTA, corteza prefrontal ventromedial, oxitocina:** proximidad y seguridad → módulo de aproximación.
- **Córtex prefrontales, precúneo, unión temporoparietal:** implicadas en teoría de la mente y empatía.

Modelo NAMA y Neurobiología del Apego

- **Estilos de apego y neurofuncionamiento**

- **Apego seguro:** flexibilidad entre correulación y autorregulación; eficiencia del sistema de recompensa y empatía.
- **Apego ansioso:** hiperactivación ante señales sociales; dificultad para interpretar estados mentales.
- **Apego evitativo:** supresión emocional; desactivación del módulo de aproximación y menor empatía.

- **Implicaciones del apego temprano**

- El desarrollo del eje HPA y otros sistemas reguladores está condicionado por las experiencias tempranas.
- La calidad del apego tiene consecuencias duraderas sobre la salud psicofísica y la adaptación social.

Apego y Parto



Contents lists available at ScienceDirect

Frontiers in Neuroendocrinology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yfrne



Review

Neuroendocrinology of childbirth and mother–child attachment: The basis of an etiopathogenic model of perinatal neurobiological disorders



Ibone Olza-Fernández^a, Miguel Angel Marín Gabriel^b, Alfonso Gil-Sanchez^c, Luis M. Garcia-Segura^{d,*}, Maria Angeles Arevalo^d

^aDepartment of Psychiatry, Autonomous University of Madrid, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, Spain

^bDepartment of Pediatrics, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, Spain

^cUnidad Docente de Salud Mental de la Región de Murcia, Hospital General Universitario Santa María del Rosell de Cartagena, Murcia, Spain

^dInstituto Cajal, CSIC, Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Available online 3 April 2014

Keywords:

Autism

Cesarean section

Childbirth

Maternal behavior

Mother–child attachment

ABSTRACT

This review focuses on the neuroendocrine mechanisms in the mother and the newborn that are involved in the generation and consolidation of mother–child attachment. The role that different hormones and neurotransmitters play on the regulation of these mechanisms during parturition, the immediate postpartum period and lactation is discussed. Interferences in the initiation of mother–child attachment may have potential long-term effects for the behavior and affection of the newborn. Therefore, the possible consequences of alterations in the physiological neuroendocrine mechanisms of attachment, caused by elective Cesarean section, intrapartum hormonal manipulations, preterm delivery, mother–infant postpartum separation and bottle-feeding instead of breastfeeding are also discussed.

- La maternidad conlleva cambios cerebrales neuroquímicos, morfológicos y funcionales diseñados para asegurar la supervivencia de los recién nacidos.
- Los cambios hormonales durante las diferentes etapas de la vida se asocian con la regulación de eventos neuroplásticos específicos que generan respuestas fisiológicas y conductuales apropiadas en la adaptación y en la predicción de las condiciones de vida cambiantes

Olza-Fernández I, Marín Gabriel MA, Gil-Sanchez A, Garcia-Segura LM, Arevalo MA. Neuroendocrinology of childbirth and mother-child attachment: the basis of an etiopathogenic model of perinatal neurobiological disorders. Front Neuroendocrinol. 2014;35(4):459–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.03.007>

Apego y desarrollo del bebé

- Contacto piel con piel y lactancia materna → aumentan oxitocina en madre y bebé.
- Oxitocina favorece la sincronía afectiva y apego seguro.
- Apego temprano esencial para:
 - Regulación emocional
 - Respuesta al estrés
 - Adaptación metabólica
 - Desarrollo social y cognitivo

Oxitocina endógena en el parto y el vínculo materno

Efectos adicionales:
Estimula **prostaglandinas** (PGE2, COX-2), y activa **vías inflamatorias** (NF-κB, MAPK) que facilitan el inicio del parto.

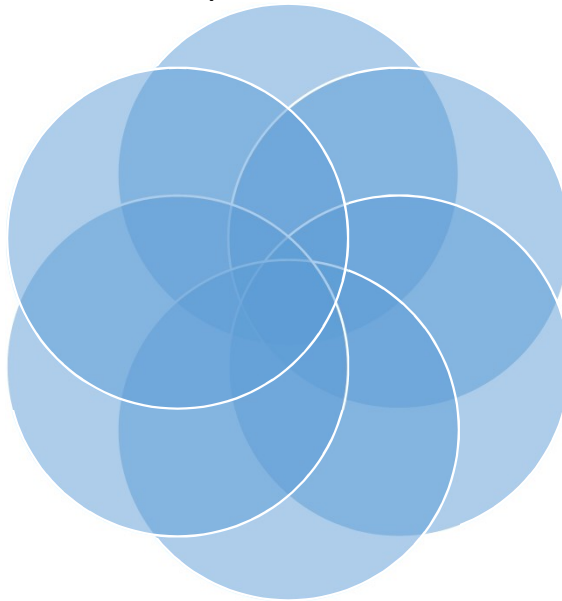
Sensibilidad: Aumenta x300 durante el embarazo; la sensibilidad del receptor potencia el trabajo de parto.

Síntesis: En el hipotálamo (núcleos supraóptico y paraventricular), se almacena en la hipófisis posterior.

Liberación: Pulsátil durante el parto y lactancia, regulada por el **reflejo de Ferguson** (retroalimentación positiva).

Funciones: Induce contracciones uterinas, facilita el parto, la lactancia, modula el estrés, el apego y el vínculo afectivo.

Receptores: Abundantes en el **útero** (más en el fondo uterino), activan contracción del músculo liso vía calcio intracelular.



A

Parturition



B

Early Postpartum



Oxitocina y el Apego Materno

La estimulación vaginal y cervical al nacer

- Induce conducta maternal.
- Favorece reconocimiento olfativo selectivo del recién nacido.
- Aumenta los niveles centrales de oxitocina, clave para el vínculo materno.

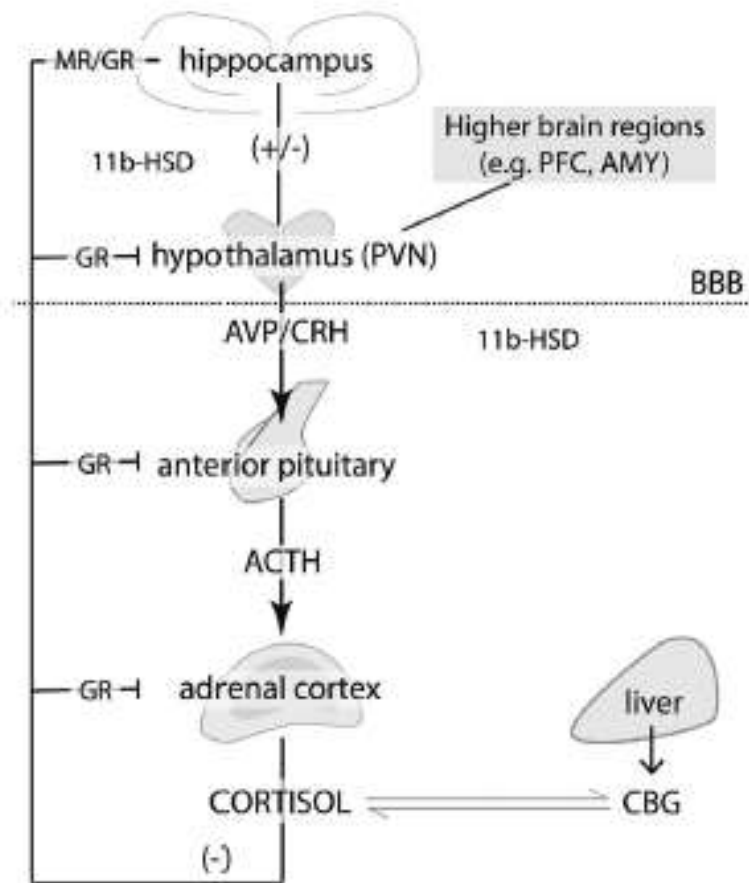
Regulación del sistema oxitocinérgico

- Durante el embarazo, la oxitocina se mantiene inhibida por:
 - Opioides endógenos, que evitan el parto prematuro.
 - Alopregnanolona (derivado de la progesterona), que potencia la inhibición GABAérgica.

Cortisol y el Apego Madre-Hijo

- Durante el parto, los **niveles de cortisol** en la madre aumentan significativamente.
- Este aumento está vinculado a la **interacción madre-bebé** y al desarrollo del **vínculo afectivo**.
- En madres humanas, niveles circulantes o salivales de cortisol se correlacionan positivamente con:
 - **Comportamiento maternal,**
 - **Reconocimiento y atracción hacia el olor del bebé.**

A) HPA axis in non-pregnant human



B) HPA axis in pregnant human

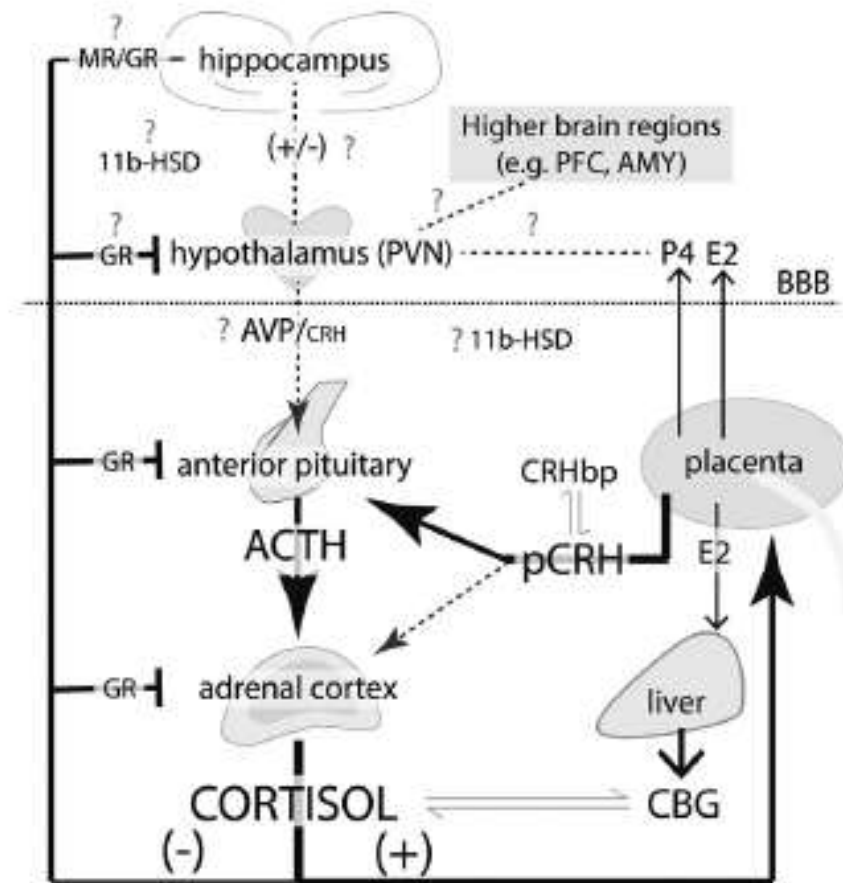


Fig. 5.2. Schematic representation summarizing the key components of the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis in (A) nonpregnant and (B) pregnant humans. Cortisol release by the hormonal cascade along the HPA axis regulates the axis in a classic negative feedback loop, acting through glucocorticoid receptors (GR) and both GR and mineralocorticoid receptors (MR) in the hippocampus. Due to the addition of the placenta during gestation, the dynamics of this system greatly change.

Modelos Preclínicos en Depresión Postparto

- **Modelos en roedores:**

La retirada de hormonas ováricas (progesterona y estradiol) induce **comportamientos depresivos** en ratas.

- **Neuroesteroides:**

La retirada de **alopregnanolona** también induce síntomas depresivos.

Bajos niveles de alopregnanolona están relacionados con mayor riesgo de **depresión postparto**.

- **Mecanismo de acción:**

El alopregnanolona modula los **receptores GABA**, esenciales para la **inhibición neuronal** y la **regulación del estado de ánimo**.

- **Hormonas del estrés:**

Cortisol y **CRH** son factores clave de riesgo para la **depresión perinatal**, correlacionados con la gravedad de los síntomas.

- **Modelos de estrés:**

El **estrés crónico durante el embarazo** induce **comportamientos depresivos** y déficits en el cuidado maternal en modelos preclínicos.

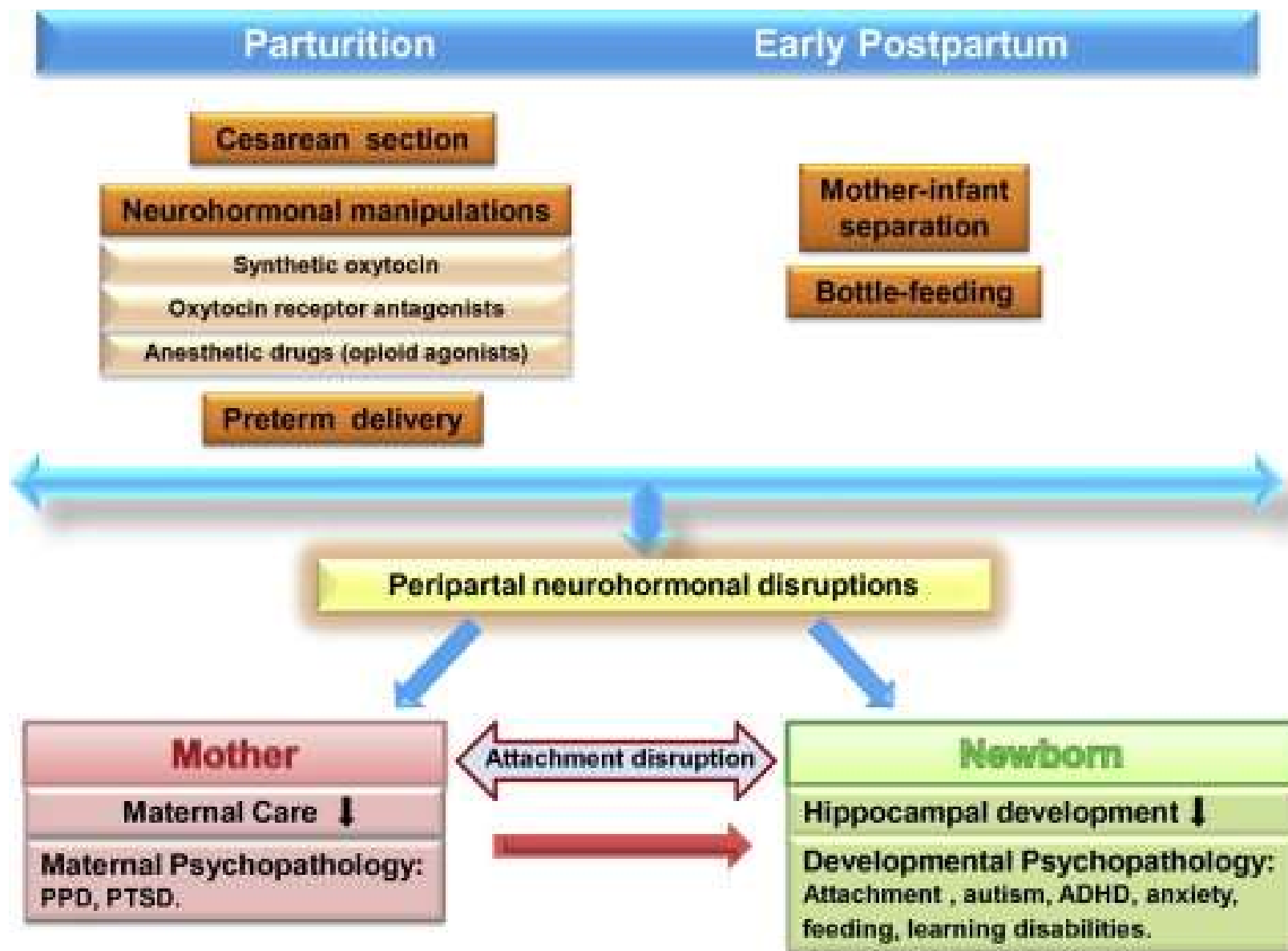
- **Impacto de eventos adversos:**

El estrés y los **eventos adversos previos** aumentan el riesgo de **depresión postparto**, sugiriendo la necesidad de un enfoque de **"ciclo de vida"** en los modelos animales para comprender mejor la **etiología** y el **tratamiento** de la depresión perinatal.

Hormonas del Estrés y Depresión Postparto

Eventos Neuroendocrinos en el Feto Durante el Parto

- **Parto vaginal** implica fuerte compresión del cerebro fetal → desencadena una **liberación neurohormonal masiva**.
- Se activa el **eje simpático-suprarrenal**, aumentando:
 - **Noradrenalina**, **cortisol** y **vasopresina**.
- Este "estrés del parto" es **positivo y necesario**, favoreciendo:
 - **Maduración pulmonar**,
 - **Adaptación a la vida extrauterina**,
 - **Inicio de la lactancia**.
- **Noradrenalina** facilita el **aprendizaje olfativo** → clave para el **apego madre-hijo**.
- **Vasopresina** elevada puede tener efectos **analgésicos** en el recién nacido.



Cambios que produce la
Gestación al cerebro materno

Redes funcionales según la parcelación de Thomas Yeo *et al.* (*Journal of Neurophysiology*, 2011).

Red visual: procesamiento de información visual; red somatomotora: procesamiento de información somatosensorial así como control y planificación motora; red atencional dorsal: tareas atencionales dirigidas por los objetivos; red atencional ventral: procesamiento atencional dirigido por los estímulos; red límbica: procesamiento emocional; red frontoparietal: funciones ejecutivas como la inhibición, la planificación o la memoria de trabajo; red por defecto: pensamiento interno e introspectivo, pensamientos autorreferenciales y cognición social.

Thomas Yeo BT, Krienen FM, Sepulcre J, Sabuncu MR, Lashkari D, Hollinshead M, et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol* [Internet]. 2011;106(3):1125–65



Red visual

Red somatomotora

Red atencional dorsal

Red atencional ventral

Red límbica (emocional)

Red frontoparietal (ejecutiva)

Red por defecto

Pregnancy leads to long-lasting changes in human brain structure

Elseline Hoekzema^{1-3,8}, Erika Barba-Müller^{1,8}, Cristina Pozzobon⁴, Marisol Picado¹, Florencio Lucco⁴, David García-García⁵, Juan Carlos Soliva¹, Adolf Tobeña¹, Manuel Desco⁵, Eveline A Crone^{2,3}, Agustín Ballesteros⁴, Susanna Carmona^{1,5,6,9} & Oscar Vilarroya^{1,7,9}

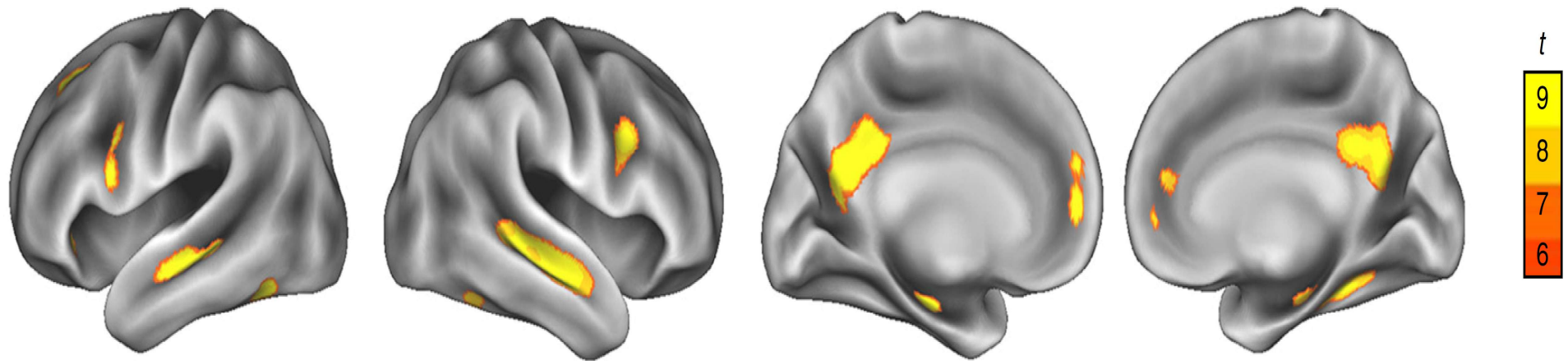
Pregnancy involves radical hormone surges and biological adaptations. However, the effects of pregnancy on the human brain are virtually unknown. Here we show, using a prospective ('pre'-'post' pregnancy) study involving first-time mothers and fathers and nulliparous control groups, that pregnancy renders substantial changes in brain structure, primarily reductions in gray matter (GM) volume in regions subserving social cognition. The changes were selective for the mothers and highly consistent, correctly classifying all women as having undergone pregnancy or not in-between sessions. Interestingly, the volume reductions showed a substantial overlap with brain regions responding to the women's babies postpartum. Furthermore, the GM volume changes of pregnancy predicted measures of postpartum maternal attachment, suggestive of an adaptive process serving the transition into motherhood. Another follow-up session showed that the GM reductions endured for at least 2 years post-pregnancy. Our data provide the first evidence that pregnancy confers long-lasting changes in a woman's brain.

Hoekzema E, Barba-Müller E, Pozzobon C, Picado M, Lucco F, García-García D, et al. Pregnancy leads to long-lasting changes in human brain structure. *Nat Neurosci* [Internet]. 2017;20(2):287–96

Estudio Prospectivo de neuroimagenes sobre Cambios en la Materia Gris Cerebral Durante el Embarazo

- **Estudio de cohorte prospectivo de 25 madres primerizas y 20 mujeres nulíparas**
 - **Objetivo:** Investigar si el embarazo está asociado con cambios en la estructura de la materia gris (MG) del cerebro.
 - **Participantes:**
 - 25 madres primerizas
 - 20 mujeres nulíparas
 - **Metodología:**
 - Para las madres primerizas: Resonancia magnética antes de la concepción (PRE) y en el posparto temprano (POST).
 - Tiempo medio entre las sesiones PRE y POST: 1,27 ($\pm 0,30$) años.
 - **Para las mujeres nulíparas:**
 - Dos sesiones de resonancia magnética en intervalos comparables.

a



(a) Surface maps of the GM volume changes in primiparous ($N = 25$) compared to nulliparous control women ($N = 20$) (at a whole-brain threshold of $P < 0.05$, family-wise error (FWE)-corrected).

Hoekzema E, Barba-Müller E, Pozzobon C, Picado M, Lucco F, García-García D, et al. Pregnancy leads to long-lasting changes in human brain structure. Nat Neurosci [Internet]. 2017;20(2):287–96

EL EMBARAZO CONLLEVA REDUCCIONES EN EL VOLUMEN DE SUSTANCIA GRIS CEREBRAL

- **Reducciones en el volumen de sustancia gris cerebral.**

Cambios prominentes en la **red por defecto**:

- Corteza prefrontal medial
- Precuneus
- Unión temporoparietal
- Otros nodos de la red

- **Alteraciones profundas** en las regiones cerebrales que sustentan:

- Representación reflexiva del "yo"
- Empatía
- Altruismo
- Cognición social

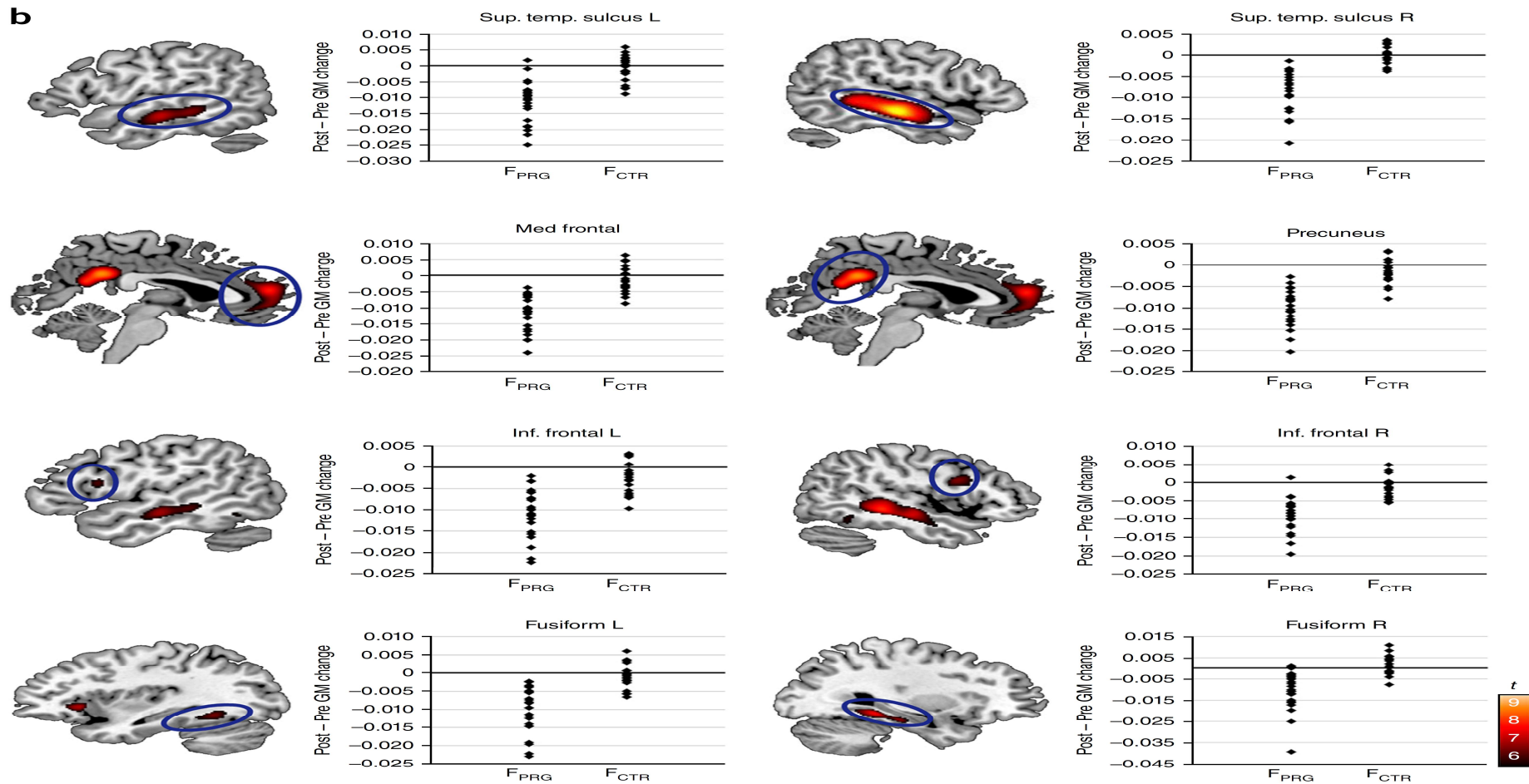


Figure 1 GM volume changes between pre-pregnancy and post-pregnancy session. (a) Surface maps of the GM volume changes in primiparous ($N = 25$) compared to nulliparous control women ($N = 20$) (at a whole-brain threshold of $P < 0.05$, family-wise error (FWE)-corrected). (b) Sagittal slice overlays and plots representing mean signal from the smoothed normalized jacobian difference images for each cluster. See **Figure 7** and **Supplementary Figure 1** for plots of the three remaining clusters. Statistics are reported in **Table 1**. F_{CTR} , nulliparous control women who were not pregnant between sessions; F_{PRG} , nulliparous women who became pregnant and gave birth between sessions. Sup. Temp., superior temporal; Med., medial; Inf., inferior, L, left; R, right.

Regiones de la corteza que se activan cuando una madre ve o escucha a su bebé

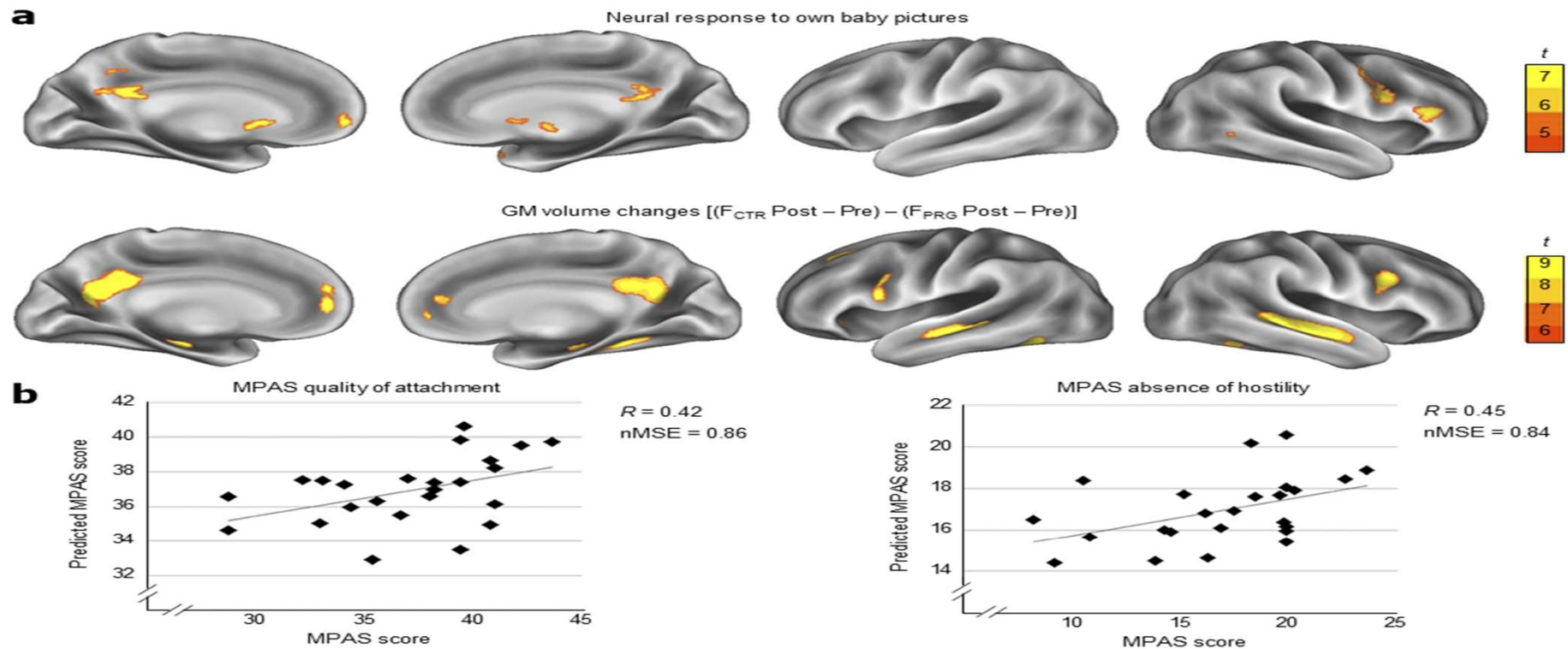


Figure 6 Postpartum infant-related neural activity and attachment scores. **(a)** fMRI results for the 'own > other baby' contrast ($N = 20$) alongside GM volume changes repeated from **Figure 1**. For illustrative purposes, the fMRI results are depicted at the more lenient threshold of $P < 0.001$ uncorrected (the right inferior frontal cluster and a trend for the posterior cingulate cortex are observed at the $P < 0.05$ FWE-corrected threshold; see **Supplementary Table 11**). There were no statistically significant results for the 'other > own' baby pictures contrast at either threshold. **(b)** Multivariate prediction of Maternal Postpartum Attachment Scale (MPAS) scores based on the GM volume changes of pregnancy. Multivariate kernel ridge regression results ($N = 24$, leave-one-out cross-validation) with the MPAS scores ($N_{\text{permutations}} = 10,000$). Quality of attachment: mean $\pm$ s.d. = 37.11 ± 3.99 . $P = 0.030$, $p_{nMSE} = 0.024$. Absence of hostility: mean $\pm$ s.d. = 16.93 ± 4.10 . $P = 0.026$, $p_{nMSE} = 0.021$. Pleasure in interaction: mean $\pm$ s.d. = 20.88 ± 3.10 . $P = 0.985$, $p_{nMSE} = 0.918$. Predicted versus actual MPAS scores are plotted for the two MPAS scores that were found to be associated with the GM volume changes; nMSE, normalized mean squared error.

Regiones de la corteza que se activan cuando una madre ve o escucha a su bebé

- **Red Atencional Ventral**

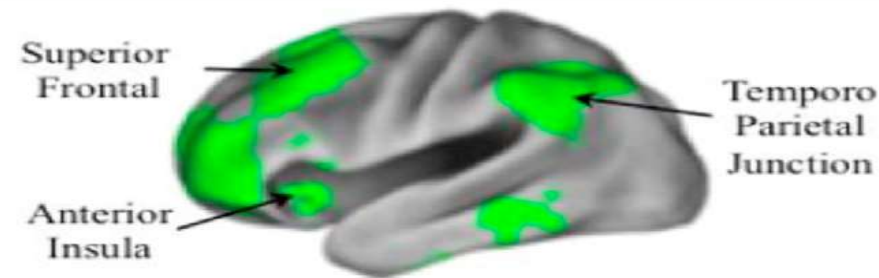
- **Componentes principales:**

- Cingulado anterior
- Ínsula
- Comunicación estrecha con regiones subcorticales
 - Hipotálamo
 - Amígdala
 - Núcleo accumbens

- **Función:**

- Los **estímulos procedentes del bebé** pueden activar una **respuesta fisiológica**.
- Secuestran los **recursos atencionales** de la madre, dirigiéndolos hacia el procesamiento de estos estímulos, como si fueran vitales para la **supervivencia**.

Ventral Attention Network



**Mediate activation of other networks
Engages attention to salient stimuli**

La red por defecto

- **Circuito cerebral por defecto:**

- Se activa cuando nos **ensimismamos** en nuestro mundo interior, reflexionando sobre:
 - Quiénes somos
 - Planes futuros
 - Experiencias pasadas
- **Construcción de la cognición social** a partir del "yo".

- **De la autopercepción al otro:**

- Simulamos y nos proyectamos en el otro (en este caso, en el bebé).
- Esto da lugar a la **empatía** y a **conductas prosociales y altruistas**.

- **Activación en la madre** al percibir estímulos de su bebé:

- Corteza prefrontal medial
- Precuneus
- Unión temporoparietal
- Estos centros son clave en esta red cortical.

Cambios Cerebrales y Vínculo Materno

- **No se evidenció asociación** entre cambios cerebrales y capacidades cognitivas.
- **Indicios de que el embarazo prepara al cerebro materno** para afrontar los retos de la maternidad.
- **Sesión posparto:**
 - Se administró el cuestionario **Maternal Postnatal Attachment Scale (MPAS)** para medir el vínculo materno-filial.
 - **Resultados:** A mayor cambio en el cerebro de las madres, **mejor vínculo** con el bebé.

Article

Do Pregnancy-Induced Brain Changes Reverse? The Brain of a Mother Six Years after Parturition

Magdalena Martínez-García ^{1,2,†}, María Paternina-Die ^{1,†}, Erika Barba-Müller ³, Daniel Martín de Blas ¹, Laura Beumala ⁴, Romina Cortizo ⁵, Cristina Pozzobon ⁶, Luis Marcos-Vidal ^{1,2,7}, Alberto Fernández-Pena ¹, Marisol Picado ⁸, Elena Belmonte-Padilla ⁹, Anna Massó-Rodríguez ¹⁰, Agustín Ballesteros ¹¹, Manuel Desco ^{1,2,7,12}, Óscar Vilarroya ^{4,8,*}, Elseline Hoekzema ^{13,14,†} and Susanna Carmona ^{1,2,*}



Citation: Martínez-García, M.; Paternina-Die, M.; Barba-Müller, E.; Martín de Blas, D.; Beumala, L.; Cortizo, R.; Pozzobon, C.; Marcos-Vidal, L.; Fernández-Pena, A.; Picado, M.; et al. Do Pregnancy-Induced Brain Changes Reverse? The Brain of a Mother Six Years after Parturition. *Brain Sci.* **2021**, *11*, 168. <https://doi.org/10.3390/brainsci11020168>

Academic Editors: María José Rodrigo and Livio Provero

Received: 16 December 2020

Accepted: 22 January 2021

Published: 28 January 2021

- ¹ Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, 28007 Madrid, Spain; mmartinez@hggm.es (M.M.-G.); mpaternina@hggm.es (M.P.-D.); dmartindeblas@hggm.es (D.M.d.B.); lmarcos@hggm.es (L.M.-V.); afernandez@hggm.es (A.F.-P.); desco@hggm.es (M.D.)
- ² Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), 28007 Madrid, Spain
- ³ Institut de Mental Health Vidal i Barraquer, Ramon Llull University, 08022 Barcelona, Spain; erika.barba.muller@gmail.com
- ⁴ Departament de Psiquiatria i Medicina Legal, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Cerdanyola del Vallés, Spain; laurabeumalaa@gmail.com
- ⁵ CSMA Ciutat Vella, Parc Sanitari Sant Joan de Déu, 08003 Barcelona, Spain; r.cortizo@pssjd.org
- ⁶ Instituto Valenciano de Infertilidad, 20145 Milan, Italy; cristina.pozzobon@ivirma.com
- ⁷ Departamento de Bioingeniería e Ingeniería Aeroespacial, Universidad Carlos III de Madrid, 280829 Madrid, Spain
- ⁸ Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, 08003 Barcelona, Spain; marisol.picado@gmail.com
- ⁹ Divisió de Salut Mental, Althaia, Xarxa Assistencial Universitària de Manresa, 08243 Manresa, Spain; ebelmontep@althaia.cat
- ¹⁰ Instituto de Neuropsiquiatría y Adicciones (INAD), Parc de Salut Mar, 08003 Barcelona, Spain; annamasso20@gmail.com
- ¹¹ Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI Barcelona), 08017 Barcelona, Spain; agustin.ballesteros@ivirma.com
- ¹² Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), 28029 Madrid, Spain
- ¹³ Brain and Development Research Center, Leiden University, 2333 Leiden, The Netherlands; e.a.hoekzema@fsw.leidenuniv.nl
- ¹⁴ Leiden Institute for Brain and Cognition, 2300 Leiden, The Netherlands
- * Correspondence: oscar.vilarroya@uab.cat (O.V.); scarmona@hggm.es (S.C.)
- † Shared co-first authorship.
- ‡ Shared co-last authorship.

Abstract: Neuroimaging researchers commonly assume that the brain of a mother is comparable to that of a nulliparous woman. However, pregnancy leads to pronounced gray matter volume reductions in the mother's brain, which have been associated with maternal attachment towards the baby. Beyond two years postpartum, no study has explored whether these brain changes are maintained or instead return to pre-pregnancy levels. The present study tested whether gray matter volume reductions detected in primiparous women are still present six years after parturition. Using

Martínez-García M, Paternina-Die M, Barba-Müller E, Martín de Blas D, Beumala L, Cortizo R, et al. Do pregnancy-induced brain changes reverse? The brain of a mother six years after parturition. *Brain Sci* [Internet]. 2021;11(2):168. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/brainsci11020168>

Table 1. Demographic characteristics of the sample.

Group	MOTHERS			NULLIPAROUS		
	PRE	POST	POST6y	PRE	POST	POST6y
Session						
<i>n</i> of participants	25	25	7	22	21	5
Age (mean ± s.d.) (years)	33.87 ± 3.89	35.14 ± 3.87	40.55 ± 3.14	31.17 ± 5.77	32.12 ± 6.03	38.83 ± 6.37
Education (<i>n</i> of subjects)	2	2	0	2	2	1
-School	4	4	2	4	3	1
-College	19	19	5	16	16	3
-University						
Means of conception (<i>n</i> of subjects)	9	9	3			
-Natural	16	16	4	-	-	-
-Fertility assisted						
Time since the PRE session (mean ± s.d.) (years)	-	1.27 ± 0.30	7.22 ± 0.50	-	1.11 ± 0.31	7.57 ± 0.56
Time since parturition date (mean ± s.d.) (months)	-	2.45 ± 1.59	75.80 ± 7.07	-	-	-

The variables "age", "education", and "time since the PRE session" did not differ significantly between the groups of mothers and nulliparous women at POST6y (age: *p*-value = 0.545, education: *p*-value = 0.462, time since the PRE session: *p*-value = 0.285). The means of conception at the PRE and POST sessions were skewed toward fertility treatment. However, as stated in Hoekzema et al., 2017 [14], "there were no gray matter volume differences between the groups." Abbreviations are as follows: PRE = pre-pregnancy session, POST = early postpartum session, POST6y = six years after parturition session, s.d. = standard deviation.

Martínez-García M, Paternina-Die M, Barba-Müller E, Martín de Blas D, Beumala L, Cortizo R, et al. Do pregnancy-induced brain changes reverse? The brain of a mother six years after parturition. *Brain Sci* [Internet]. 2021;11(2):168. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/brainsci11020168>

Seguimiento a 6 años (POST6y):

Muestra original: 25 madres primerizas y 20 mujeres nulíparas.

- **Muestra final de madres:** 7 madres (edad media: $40,55 \pm 3,14$ años).

- Razones para no participar: otras maternidades, embarazo, lesión cerebral, mudanzas, falta de interés.

- **Puntuaciones en la Escala de Apego Posnatal Materno (MPAS):**

- **Calidad del apego:** $36,87 (\pm 4,75)$

- **Ausencia de hostilidad:** $16,19 (\pm 2,94)$

- **Placer en la interacción:** $22,00 (\pm 1,83)$

Mujeres nulíparas:

- **Muestra final:** 5 mujeres nulíparas (edad media: $38,83 \pm 6,37$ años).

- Se incluyeron 2 mujeres adicionales que no estaban en el estudio anterior.

- **Consentimiento informado** obtenido para todas las participantes.

Martínez-García M, Paternina-Die M, Barba-Müller E, Martín de Blas D, Beumala L, Cortizo R, et al. Do pregnancy-induced brain changes reverse? The brain of a mother six years after parturition. Brain Sci [Internet]. 2021;11(2):168. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/brainsci11020168>

Conclusiones:

- **Persistencia de Cambios Cerebrales a Largo Plazo**
Reducciones de volumen de materia gris (GM) inducidas por el embarazo en las regiones cerebrales de Teoría de la Mente (ToM) **persisten al menos seis años después del parto.**
- Con los cambios de volumen de GM a los seis años, **se puede clasificar a las mujeres como embarazadas o no con 91,67% de precisión.**
- **Asociación con el apego madre-hijo:**
Los cambios cerebrales a los seis años están **asociados con las mediciones del apego materno-filial tomadas durante el posparto temprano.**

Martínez-García M, Paternina-Die M, Barba-Müller E, Martín de Blas D, Beumala L, Cortizo R, et al. Do pregnancy-induced brain changes reverse? The brain of a mother six years after parturition. Brain Sci [Internet]. 2021;11(2):168. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/brainsci11020168>

Menos es más...

Asociación: El grado de **reducción del volumen cerebral** se relacionó con una **mayor activación funcional** de las mismas regiones en respuesta a las señales del bebé.

Implicación: Estos cambios anatómicos durante el **periparto** facilitan una **mayor capacidad de respuesta** del circuito de recompensa neuronal de la madre al bebé

- ***En otras palabras, las regiones corticales que cambian con el embarazo coinciden con las que se activan cuando una madre ve a su hijo. En conjunto, los resultados convergen con los datos en modelos animales no humanos: el embarazo modifica la anatomía del cerebro materno preparándolo para responder de forma prioritaria a estímulos del bebé, facilitando así la interacción con este, el vínculo y la conducta maternal.***





Agradecimientos

- Especial agradecimiento a la Dra Ibone Olza, psiquiatra perinatal del Instituto Europeo de Salud Mental Perinatal
- Declaración de Casablanca
- Universidad de Piura



CASABLANCA
DECLARATION
For the universal abolition of surrogacy



ICF
Instituto de Ciencias
para la Familia



UNIVERSIDAD
DE PIURA