

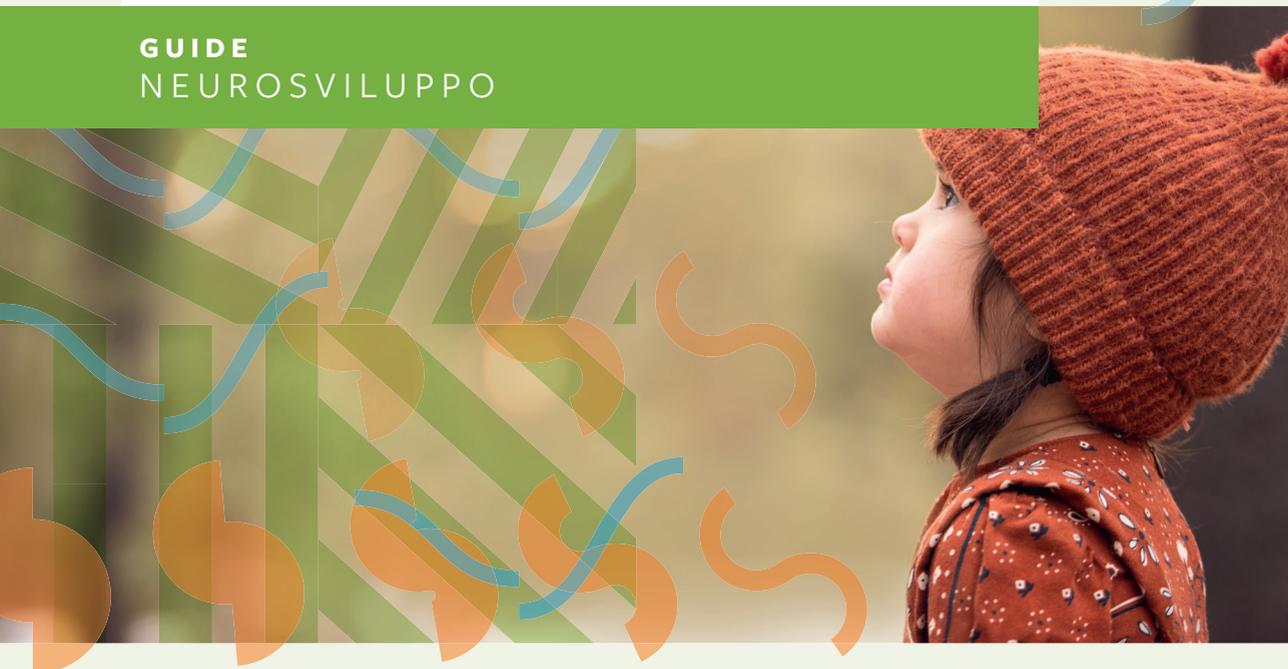
# Trauma e psicopatologia

Biologia, clinica e prospettive di cura  
in età evolutiva

A cura di  
**Stefano Vicari**

Con i contributi di  
**M. Ammaniti, D. Andolina, P. Bergonzini, M. Borgogno, C. Davico,  
P. De Rose, M. Di Segni, C. Ionio, M. Liotti, D. Menghini, L. Milani,  
S. Miragoli, S.D. Pollak, A.M. Speranza, R. Ventura e B. Vitiello**

**GUIDE**  
NEUROSVILUPPO



NEUROPSICOLOGIA IN ETÀ EVOLUTIVA  
Direzione Stefano Vicari

**Erickson**

## IL LIBRO

---

### TRAUMA E PSICOPATOLOGIA

Al giorno d'oggi sono ancora troppi i bambini e le bambine vittime di violenze non riconosciute e per questo non protetti e aiutati.

La ricerca scientifica ha dimostrato come le persone reagiscano alla violenza, ai disastri naturali, alla perdita di figure di attaccamento, alle malattie, al terrorismo e alla guerra manifestando sintomi di natura cognitiva, emotiva e fisica.

I bambini e le bambine che sperimentano ripetute esperienze traumatiche presentano un rischio elevato di sviluppare, in età adolescenziale e nella giovane età adulta, disturbi psicopatologici come il disturbo da stress post-traumatico, disturbi d'ansia, disturbo ossessivo-compulsivo e, nei casi più gravi, psicosi o disturbi dell'umore.

Non tutti i minori esposti a un trauma sviluppano però disturbi psicopatologici, come mai?

Questo libro cerca di rispondere a questa e a molte altre domande grazie al contributo di psicologi, neuropsichiatri infantili e ricercatori impegnati nella cura di bambine e bambini vittime di abusi e maltrattamenti subiti in età pediatrica.

Una guida completa e aggiornata agli strumenti di conoscenza degli effetti che il trauma può avere in età evolutiva, insieme a indicazioni per il loro trattamento.

## IL CURATORE

---



### STEFANO VICARI

Responsabile dell'U.O.C. di Neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza, Dipartimento di Neuroscienze, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma e professore ordinario di Neuropsichiatria infantile, Università Cattolica di Roma.

### NEUROPSICOLOGIA IN ETÀ EVOLUTIVA

TEORIE, MODELLI, STRUMENTI DI DIAGNOSI E INTERVENTO

DIREZIONE STEFANO VICARI

*Neuropsicologia in età evolutiva* raccoglie i contributi di coloro che, per formazione teorica ed esperienza clinica, sono interessati ai temi legati allo sviluppo neuropsicologico e alla loro rilevanza per la comprensione dei disturbi dello sviluppo e per la definizione di trattamenti basati sull'evidenza. I volumi proposti si caratterizzano per il rigore scientifico e metodologico e la conseguente applicazione clinica.

€ 20,00



9 1788859110320211

www.erickson.it

## Indice

<i>Introduzione</i> (Stefano Vicari)	11
CAPITOLO 1	
Genetica ed epigenetica del trauma ( <i>R. Ventura, D. Andolina e M. Di Segni</i> )	17
CAPITOLO 2	
Maltrattamento infantile e sviluppo emotivo ( <i>S.D. Pollak e D. Menghini</i> )	43
CAPITOLO 3	
Il ruolo del trauma nello sviluppo psicologico del bambino e dell'adolescente, tra miti ed evidenze scientifiche ( <i>A.M. Speranza e M. Liotti</i> )	79
CAPITOLO 4	
La sindrome post-traumatica nel bambino ( <i>M. Borgogno, C. Davico e B. Vitiello</i> )	103
CAPITOLO 5	
Il trauma e le ferite che non si vedono: storie di abuso ( <i>P. De Rose e P. Bergonzini</i> )	133
CAPITOLO 6	
Abuso e maltrattamento al tempo del Covid ( <i>L. Milani, C. Ionio e S. Miragoli</i> )	153
CAPITOLO 7	
Bambini e adolescenti e i traumi della guerra ( <i>M. Ammaniti</i> )	173

# Introduzione

*Stefano Vicari<sup>1</sup>*

Nel corso del tempo, il termine trauma ha assunto significati diversi a seconda del contesto d'uso e della disciplina scientifica di riferimento. Le definizioni possibili si sono, così, via via moltiplicate e comprendere oggi cosa si intenda esattamente con «trauma» resta un quesito aperto, di non semplice risoluzione. Un aiuto può esserci fornito dall'etimologia della parola, derivante dal greco «τραῦμα», ovvero «ferita». Se ci riferiamo all'area medico-psicologica potremmo, quindi, considerare il trauma un evento che in maniera improvvisa e scarsamente prevedibile impatta a vari livelli con la vita delle persone determinando una ferita psicologica, interiore, più o meno profonda, che può avere effetti di maggiore o minore gravità, per periodi di tempo anche prolungati o, addirittura, per l'intera esistenza. Nel peggiore dei casi, il trauma può trasformare la stessa percezione del mondo influenzando profondamente lo stato di benessere personale, il come ci si sente con sé stessi e nella relazione con gli altri.

Esistono diverse forme di esperienze potenzialmente traumatiche a cui può andare incontro una persona nel corso della propria vita. Esistono i «piccoli traumi», ovvero quelle esperienze soggettivamente disturbanti che sono caratterizzate da una percezione di pericolo non particolarmente intensa. Si possono includere in questa categoria eventi, nel corso dell'infanzia, come la derisione o la vittimizzazione da parte dei coetanei o quelle interazioni con le

---

<sup>1</sup> Desidero ringraziare Maria Pontillo per l'aiuto fornito nella stesura e nella revisione dell'intero volume.

figure di accudimento (genitori, insegnanti, educatori, ecc.) caratterizzate da svalutazione e ipercriticismo. Accanto a questi si collocano quelli che potremmo definire i «grandi traumi», ovvero tutti quegli eventi che portano alla morte di persone care o che minacciano l'integrità fisica propria o delle persone più vicine. Fanno parte di questa categoria eventi di particolare drammaticità quali, ad esempio, i terremoti o altri disastri naturali, gli abusi sessuali, i maltrattamenti fisici, gli incidenti stradali, ecc.

La ricerca scientifica ha dimostrato ampiamente come le persone possono reagire ai piccoli e ai grandi traumi manifestando sintomi di natura cognitiva, emotiva e fisica. Pensieri intrusivi e improvvisi caratterizzati dal ricordo o, meglio, dal rivivere con profonda partecipazione e angoscia quanto accaduto, con la conseguente difficoltà a mantenere le attività quotidiane; problemi di sonno e incubi notturni frequenti; difficoltà di concentrazione; senso di colpa per essere sopravvissuti a un evento che ha invece determinato la morte di persone care; nausea, cefalea, sudorazioni improvvise e senso di profondo malessere, sono solo alcuni esempi dei segni con cui il trauma può manifestarsi a distanza anche di molto tempo. Inoltre, soprattutto nel caso dei «grandi traumi», si può associare un profondo senso di disperazione e scarsa fiducia nella vita.

Tutti questi sintomi si manifestano, al netto delle differenze dovute all'età cronologica e alla fase di sviluppo, tanto negli adulti che nei più giovani e qualsiasi esperienza in cui il bambino sperimenta oppressione, paura o dolore unito a una sensazione di impotenza, può essere considerato un trauma infantile. Va detto, a onor del vero, che non tutte le esperienze traumatiche lasciano un segno nella psiche e nelle vite delle persone. Variabili individuali, biologiche ed esperienziali, modulano gli effetti che il trauma può determinare nello sviluppo psicologico individuale. Il trauma non ha, quindi, lo stesso effetto su persone diverse.

Quindi, da un lato possiamo certamente affermare il principio per cui i bambini che sperimentano ripetute esperienze traumatiche presentano un rischio elevato di sviluppare, in età adolescenziale e nella giovane età adulta, disturbi psicopatologici come il disturbo da stress post-traumatico, disturbi d'ansia, disturbo ossessivo-compulsivo e, nei casi più gravi, psicosi o disturbi dell'umore. Allo stesso tempo dobbiamo chiederci perché non tutti i bambini esposti a esperienze traumatiche sviluppino successivamente un qualche disturbo psicopatologico. Questo libro cerca di rispondere a questa domanda grazie al contributo di psicologi, neuropsichiatri infantili e ricercatori impegnati da tempo nella cura di persone vittime di abusi e maltrattamenti subiti in età pediatrica. Seguendo i principi delle più recenti evidenze scientifiche, vengono

proposti strumenti di conoscenza degli effetti che il trauma può avere in età evolutiva insieme a indicazioni per il loro trattamento.

Il primo capitolo «Genetica ed epigenetica del trauma», curato da Rossella Ventura, Diego Andolina e Matteo Di Segni dell'Università «La Sapienza» di Roma, è dedicato alle modificazioni ereditabili che variano l'espressione genica legate al trauma: nell'interazione genotipo-ambiente è forse possibile individuare una potenziale spiegazione delle differenze individuali nella risposta a eventi traumatici?

Molte ricerche hanno dimostrato che crescere in una famiglia maltrattante incide negativamente sullo sviluppo emotivo del bambino. È quanto viene presentato ai lettori nel secondo capitolo intitolato «Maltrattamento infantile e sviluppo emotivo», scritto da Seth D. Pollak, professore di psicologia al College of Letters and Science e ricercatore nell'unità sui processi sociali e affettivi del Waisman Center presso l'Università del Wisconsin-Madison negli Stati Uniti, e da Deny Menghini, psicologa presso l'IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma. In particolare, i due autori affrontano l'insieme dei meccanismi fisiologici, cognitivi e neurobiologici attraverso cui il maltrattamento in età infantile determina una riduzione nello sviluppo delle capacità di riconoscimento ed espressione emotiva ma anche di reazione allo stress e di risposta alle gratificazioni.

Il terzo capitolo «Il ruolo del trauma nello sviluppo psicologico del bambino e dell'adolescente, tra miti ed evidenze scientifiche» di Anna Maria Speranza e Marianna Liotti dell'Università «La Sapienza» di Roma si pone in continuità con il precedente affrontando, in particolare, gli effetti esercitati dal trauma infantile sullo sviluppo relazionale del bambino. Le due autrici ripercorrono la letteratura scientifica che nel tempo ha affrontato il tema del trauma infantile alla luce, soprattutto, della *Developmental Psychopathology*, dell'*Infant Research* e, più in generale, della Teoria dell'attaccamento.

Cosa succede alla nostra mente e al nostro corpo dopo un evento traumatico? Elementi per poter rispondere a questa domanda ci vengono forniti dal quarto capitolo intitolato «La sindrome post traumatica nel bambino» scritto da Marta Borgogno, Chiara Davico e Benedetto Vitiello dell'Istituto di Neuropsichiatria Infantile dell'Università di Torino: essere stato vittima di un evento traumatico porta a conseguenze che lasciano il segno a livello neurobiologico e produce effetti nella organizzazione del sistema neurale. Le manifestazioni emotive e comportamentali che fanno seguito, spesso, a esperienze traumatiche sono il riflesso di tali alterazioni. Nel capitolo sono riportati i dati scientifici che evidenziano, in chi ha vissuto traumi importanti nel corso della propria vita, una riduzione del volume di due aree cerebrali fondamentali

per la memoria degli eventi e per la regolazione emotiva, ovvero l'ippocampo e l'amigdala. Queste scoperte, avvenute negli ultimi anni grazie all'utilizzo di strumenti di indagine sempre più sofisticati, confermano che intervenire precocemente sull'elaborazione di un evento traumatico determina un effetto positivo anche sullo sviluppo cerebrale. Il quarto capitolo si chiude infatti con la descrizione degli interventi più utilizzati in età evolutiva, tra cui la terapia cognitivo-comportamentale focalizzata sul trauma (TF-CBT – *Trauma-Focused Cognitive Behavioral Therapy*) che ha ottime prove di efficacia nella riduzione dei sintomi emotivi e cognitivi secondari al trauma.

Ai diversi «volti» clinici del trauma in età evolutiva è dato ampio spazio nel quinto capitolo intitolato «Il trauma e le ferite che non si vedono: storie di abuso» di Paola De Rose e Paola Bergonzini entrambe dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma in cui si approfondisce, attraverso il racconto di testimonianze dirette di bambini e adolescenti, la definizione di quelle esperienze sfavorevoli infantili (ACEs – *Adverse Childhood Experiences*) come abuso sessuale e/o fisico, neglect e maltrattamento fisico e/o emotivo che, vissute come eventi negativi cronici durante l'infanzia, compromettono significativamente la costruzione di modalità relazionali adeguate all'età riducendo così notevolmente la capacità del bambino e dell'adolescente di adattarsi in maniera adeguata ai propri contesti di vita quotidiana come famiglia e scuola.

Infine, il sesto capitolo «Abuso e maltrattamento al tempo del Covid» di Luca Milani, Chiara Ionio e Sarah Miragoli dell'Università Cattolica di Milano e il settimo capitolo «Bambini e adolescenti e i traumi della guerra» di Massimo Ammaniti, professore emerito dell'Università «La Sapienza» di Roma, affrontano il trauma in età evolutiva nella prospettiva più attuale possibile: quella della pandemia da Covid-19, del post-pandemia e della guerra.

La recente pandemia da Covid-19, e le misure adottate per contenerla, hanno, purtroppo, moltiplicato i fattori di stress per i minori e, contemporaneamente, il rischio per comportamenti di violenza o di incuria a loro danno. Allo stesso tempo sono mancati i fattori di protezione a causa dell'interruzione di molte attività dei servizi sociali e della scuola ma anche per il minor supporto offerto dalla rete di amici e, più in generale, della comunità locale. Molti ragazzi non hanno avuto possibilità di trovare sostegno e aiuto e le esperienze traumatiche hanno avuto, così, un notevole impatto con effetti ancora visibili. Considerazioni simili, possono essere fatte per l'impatto che il recente conflitto tra Russia e Ucraina sta avendo in termini di stress per le giovanissime generazioni. Questi eventi recenti, infatti, rappresentano forme di «trauma collettivo» che hanno investito tutti noi ma che, nei bambini e adolescenti con già fragilità emotive, hanno rappresentato dei veri e propri detonatori

per l'insorgenza di disturbi psicopatologici conclamati. Saranno forniti dati e numeri relativi all'aumento della sofferenza tra i minori negli ultimi anni e, a chiusura di questo nostro contributo, saranno proposte riflessioni su come migliorare la presa in carico di bambini e adolescenti con storia traumatica in questo momento difficile dal punto di vista storico e sociale.

Il mio augurio è che la lettura di questo manuale possa aiutare le nuove generazioni di clinici ancora in formazione, e i professionisti di consolidata esperienza ma sempre desiderosi di ampliare le proprie conoscenze, nella ricerca di strumenti utili all'individuazione puntuale e precoce dei segni di un possibile abuso o maltrattamento in età evolutiva. Sono ancora troppi, infatti, i bambini e le bambine vittime di violenze non riconosciute e per questo non protetti e aiutati.



# Genetica ed epigenetica del trauma

Rossella Ventura, Diego Andolina e Matteo Di Segni

## Introduzione

Lo sviluppo del cervello dipende dall'interazione tra geni e ambiente. Questa interazione guida la maturazione di circuiti cerebrali diversi durante differenti fasi dello sviluppo dell'individuo, dalla vita pre-natale fino alla tarda adolescenza. Condizioni ambientali avverse, come ad esempio l'esposizione a esperienze traumatiche precoci, possono interferire con il corretto sviluppo e la maturazione di funzioni cognitive, emozionali e motivazionali, incrementando in tal modo il rischio di sviluppare disturbi psichiatrici nel corso della vita.

I primi anni di vita sono caratterizzati da intensi processi di sviluppo e maturazione regione e tempo-dipendenti. Perciò, a seconda dallo stadio di sviluppo di una data regione, fattori ambientali positivi (come un ambiente arricchito) o negativi (come deprivazione socio-emozionale, stress, abuso) agiscono sullo sviluppo del cervello plasmando competenze cognitive ed emozionali e strategie di *coping* future (Matas et al., 2016).

I modelli animali di stress precoce (Di Segni et al., 2018; si veda paragrafo 6) hanno contribuito a rivelare cambiamenti strutturali e funzionali a carico di numerosi circuiti cerebrali, mettendo anche in evidenza come questi cambiamenti siano regione- e sesso-dipendenti. Grazie all'utilizzo di tali modelli stiamo iniziando a comprendere come l'ambiente sia in grado di plasmare i *networks* cerebrali e, di conseguenza, il comportamento, agendo attraverso complessi meccanismi molecolari.

Al fine di proporre interventi preventivi e terapeutici efficaci, è assolutamente necessario comprendere come esperienze avverse durante le fasi precoci dello sviluppo influenzano i meccanismi cellulari e molecolari implicati nella maturazione del cervello indirizzando le traiettorie di sviluppo verso un incremento della vulnerabilità o, al contrario, della resilienza all'espressione di psicopatologie.

### **L'importanza dell'interazione genotipo per ambiente (GxA) nell'espressione delle psicopatologie: il genotipo come «moderatore» degli effetti del trauma**

I disturbi psichiatrici — come il disturbo da stress post-traumatico (PTSD), la depressione maggiore e i disturbi d'ansia — sono disturbi multifattoriali influenzati sia da predisposizione genetica sia da fattori ambientali.

L'interazione genotipo (G) per ambiente (A) fornisce una potenziale spiegazione delle differenze individuali in risposta a eventi ambientali. È ormai noto, infatti, che gli effetti dell'esposizione a un evento ambientale potenzialmente avverso sulla salute mentale di un individuo sono modulati dal genotipo. In particolare, c'è generale accordo che eventi avversi esperiti durante fasi precoci della vita costituiscano uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di quasi tutti i disturbi psichiatrici, inducendo effetti a lungo termine sul cervello (Song e Gleeson, 2018).

Alcuni dei più noti fattori di rischio ambientali includono stress materno durante la gravidanza, utilizzo di sostanze d'abuso da parte della madre, complicanze legate al parto ed esposizione ad eventi avversi/traumatici durante periodi critici dello sviluppo, come maltrattamento, abuso sessuale ed emozionale e neglect, fisico ed emozionale.

Nel corso degli anni sono state proposte numerose ipotesi per spiegare come eventi traumatici precoci possano indurre conseguenze negative a lungo termine sulla salute mentale. Tra i numerosi modelli teorici proposti, alcuni assumono un ruolo centrale nel panorama internazionale: l'«ipotesi diathesis-stress», l'«ipotesi della suscettibilità differenziale», l'«ipotesi dello stress cumulativo» e, infine, il «modello three-hit concept of vulnerability and resilience».

Secondo l'*ipotesi diathesis-stress*, mentre gli individui geneticamente «vulnerabili» svilupperanno con grande probabilità un disturbo mentale in risposta a un evento avverso, soccombendo così a stressor ambientali, gli individui «resilienti» saranno protetti da tali nefasti esiti. Un punto di vista

alternativo, ispirato alla teoria evuzionistica, suggerisce che la maggiore vulnerabilità a fattori ambientali debba essere intesa come un'incrementata responsività agli stimoli, sia negativi sia positivi, ovvero una sorta di plasticità o «susceptibilità differenziale». Quest'ultima teoria sostiene che gli individui vulnerabili mostrerebbero un più elevato livello di plasticità *for-better-and-for worse*. Al contrario, gli individui resilienti sarebbero generalmente meno responsivi a eventi ambientali siano essi positivi o negativi (Belsky & Pluess, 2013). In tal senso, la vulnerabilità in un ambiente potrebbe rappresentare un vantaggio in un ambiente diverso.

Ancora, l'*ipotesi dello stress cumulativo* postula che, se l'esposizione a stress nel corso della vita eccede una determinata soglia critica, il rischio di sviluppare psicopatologie risulterà aumentato negli individui a rischio (McEwen, 2006).

Infine, nel tentativo di riconciliare prospettive diverse, è stata proposta l'*ipotesi delle three-hit concept of vulnerability and resilience* (Daskalakis et al., 2013). Secondo questo modello, l'interazione di fattori genetici (*hit 1*) con esperienze precoci avverse (*hit 2*) programma, durante lo sviluppo del cervello, pattern di espressione genica rilevanti per le future fasi di sviluppo. Un determinato «fenotipo programmato» quando esposto a uno specifico ambiente nel corso della vita (*hit 3*) potrà andare incontro a incrementata vulnerabilità all'espressione di disturbi psichiatrici, ma quando esposto a un ambiente diverso potrà, al contrario, mostrare resilienza.

Tuttavia, nonostante le diverse ipotesi avanzate e le numerose ricerche condotte, molte domande rimangono ancora senza risposta; ad esempio, non è ancora chiaro quale sia la combinazione di eventi stressanti più rilevante per predire un esito psicopatologico o come gli eventi stressanti agiscano in differenti periodi della vita o, ancora, da cosa dipenda la differente prevalenza di genere riportata per molti disturbi. Complessivamente, come precedentemente osservato, dati ottenuti sia sull'uomo sia su modelli animali mostrano chiaramente l'enorme eterogeneità nella risposta individuale a eventi ambientali potenzialmente avversi (Di Segni et al., 2018).

Questa eterogeneità è stata associata a differenze pre-esistenti relative a temperamento, personalità, risposte cognitive ed emozionali, strategie di *coping*, così come a diverse risposte fisiologiche messe in atto per far fronte a eventi avversi; tutti fattori riconducibili, nel loro insieme, a differenze genetiche. C'è, complessivamente, un ampio consenso sull'osservazione che la variabilità interindividuale (resilienza e vulnerabilità) nella risposta a eventi ambientali possa essere «moderata» dal *make-up* genetico (Caspi & Moffit, 2006; Klenkel & Binder, 2015; Wermter et al., 2010). A conferma di ciò bambini esposti a uno stressor ambientale, noto come fattore di rischio per un dato disturbo

psichiatrico, hanno una maggiore probabilità di manifestare quel disturbo se si associa una specifica suscettibilità genetica. Viceversa, bambini che presentano un diverso *make-up* genetico (ad esempio, specifiche varianti alleliche) in grado di incrementare la vulnerabilità all'espressione di uno specifico disturbo mentale, svilupperanno tale patologia solo se esposti a fattori di rischio ambientali.

Infine, bisogna tenere a mente che l'interazione GxA non ha un ruolo centrale solo nella patogenesi di un disturbo, ma contribuisce anche al suo sviluppo e mantenimento, così come alla risposta a possibili interventi terapeutici sia farmacologici che ambientali.

L'interazione GxA è stata, ed è tutt'oggi, oggetto di indagine nell'ambito dello studio dell'eziopatologia di tutti i disturbi mentali (e non solo). Inoltre, più recentemente, grande attenzione è rivolta alla comprensione del ruolo di tale interazione nello sviluppo della resilienza, considerata oggi non più come assenza di modifiche (ovvero un meccanismo passivo) ma, al contrario, come un processo attivo finemente regolato da fattori genetici, ambientali ed epigenetici (Smeeth et al., 2021; McEwen et al., 2015).

Al di là del modello teorico di riferimento, comprendere come fattori genetici e ambientali interagiscono modulando il rischio di sviluppare un disturbo psichiatrico rappresenta la sfida attuale. In particolare, la comprensione dei meccanismi molecolari di «rischio» indotti da esposizione ad esperienze avverse e la loro interazione con la vulnerabilità genetica è necessaria per ipotizzare misure preventive e trattamenti mirati. All'interno di questo contesto, modificazioni epigenetiche (si veda in questo capitolo il paragrafo «Epigenetica e trauma») stanno recentemente emergendo come parte integrante di eventi molecolari che conducono allo sviluppo di disturbi psichiatrici correlati a stress, in interazione con esperienze traumatiche precoci e predisposizione genetica.

Uno dei principali temi derivanti dalla letteratura sull'uomo e sull'animale è che le differenze individuali, come sesso, background genetico, età, tipo e durata dello stress possono modulare la relazione tra trauma, *pattern* epigenetico, espressione genica e *outcome* comportamentali. In particolare, crescenti evidenze suggeriscono che eventi stressanti durante la vita post-natale precoce possono condurre ad alterazioni epigenetiche in numerose regioni cerebrali e disregolare la cascata di segnali neuroendocrini e del sistema immunitario, inducendo, tal volta, effetti a lungo termine (Thumfart et al., 2022). Inoltre, alcune alterazioni epigenetiche sembrano essere sesso ed età-dipendenti.

L'impatto dello stress precoce sui meccanismi epigenetici è stato investigato a livello di numerosi *pathways*, incluso l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA – *Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis*), il fattore neurotrofico cerebrale (BDNF; *Brain-Derived Neurotrophic Factor*), l'acido gamma-amminobutirrico

(GABA – *Gamma-Aminobutyric Acid*), il glutammato, gli estrogeni e l'ossitocina. Per un approfondimento su questo specifico tema si rimanda a rassegne sull'argomento (Burns et al., 2018; Thumfart et al., 2022).

L'epigenetica costituisce, complessivamente, la possibile cornice molecolare per comprendere come i fattori genetici e ambientali interagiscono per «settare» il rischio (o, al contrario, la resilienza) per lo sviluppo di disturbi psichiatrici (Smeeth et al., 2021). Il ruolo dei fattori epigenetici sarà approfondito nei paragrafi successivi.

### **Differenze di sesso, trauma e psicopatologia**

Disturbi legati a stress, come il disturbo depressivo maggiore, il PTSD e i disturbi d'ansia colpiscono più di 500 milioni di persone nel mondo ogni anno e le donne sono colpite fino a 2-3 volte in più degli uomini (Brivio, Lopez & Chen, 2020). Inoltre, anche la sintomatologia, il decorso e la risposta ai trattamenti differiscono sostanzialmente tra i sessi.

Al di là delle caratteristiche specifiche, ciò che tali disturbi hanno in comune è l'esposizione a eventi stressanti come principale fattore di rischio. Dal momento che esistono differenze legate al sesso nella risposta allo stress, investigare come i sistemi cerebrali preposti alla regolazione di questa risposta funzionino nei due sessi potrebbe aiutare a comprendere la diversa prevalenza di molte malattie psichiatriche. In particolare, comprendere come e perché i *pathways* molecolari sono regolati in modo sesso-dipendente in risposta a un evento stressante appare cruciale per comprendere i meccanismi implicati nell'eziologia, espressione e mantenimento dei disturbi stress-relati. Ancora più importante, la comprensione di queste differenze può condurre allo sviluppo di approcci orientati al sesso sia nella diagnosi che nel trattamento (Brivio, 2020).

I circuiti cerebrali attivati dall'esposizione a fattori stressanti includono, tra gli altri, l'HPA, il sistema cortico- limbico e la midollare surrenale. Nello specifico, lo stress attiva il nucleo paraventricolare dell'ipotalamo che attiva una cascata di eventi molecolari culminanti con la secrezione di glucocorticoidi (principalmente cortisolo nell'uomo e corticosterone nell'animale). Questi ormoni steroidei attraversano la barriera ematoencefalica agendo direttamente sul cervello e modulando le sue funzioni attraverso la regolazione dell'espressione genica. Sia l'ipotalamo sia il sistema cortico- limbico (che include amigdala, ippocampo e corteccia orbito/prefrontale) hanno pattern di attivazione e morfologici sessualmente dimorfici. Ad esempio, sia le donne sia le femmine di roditore mostrano una più elevata attivazione dell'asse HPA in

risposta a stress e un minor *feedback* negativo. Allo stesso modo, regioni come l'ippocampo e l'amigdala, mostrano una più elevata attivazione in risposta a emozioni negative nel sesso femminile. Molte di queste regioni presentano anche dimorfismo sessuale relativamente alla struttura, connettività, composizione cellulare e profilo trascrizionale.

Nel corso degli anni, numerosi studi hanno mostrato cambiamenti trascrizionali in geni regolatori di processi neurobiologici in cervelli *post-mortem* di pazienti psichiatrici. Sebbene solo pochi di questi studi abbiano investigato differenze tra uomini e donne, alcuni geni sono stati identificati come possibili candidati in grado di spiegare la differente risposta da stress nei due sessi (Brivio, Lopez & Chen, 2020). Tra questi, ad esempio, il gene per CRF e i geni per gli ormoni sessuali.

Un pionieristico studio di Labontè e colleghi (2017) su cervelli *post-mortem* di persone con depressione ha mostrato che la quantità di cambiamenti trascrizionali in comune tra uomini e donne dipende dalla regione osservata ma che è, comunque, piuttosto limitata. Risultati analoghi sono stati riportati da Seney e colleghi (2018) che hanno trovato solo un piccolo numero di geni differentemente espressi condiviso tra uomini e donne con depressione. Ancora, un lavoro di Breen e colleghi (2018) su campioni ematici di persone con PTSD ha identificato un pattern analogo di profonda differenza nell'espressione genica tra i sessi.

Altri studi hanno anche mostrato che aspetti strutturali possono essere influenzati dall'esposizione a stress precoce. Il trauma, infatti, interferisce con lo sviluppo cerebrale inducendo alterazioni del volume della sostanza grigia e alterando l'integrità della sostanza bianca. Inoltre, esso è in grado di alterare la connettività funzionale tra regioni come la corteccia prefrontale, l'ippocampo e l'amigdala inducendo ovvie conseguenze a lungo termine sullo sviluppo. È interessante notare, in questo contesto, come alcune modifiche strutturali, ad esempio del volume ippocampale e dello spessore del corpo calloso, sembrano mostrare delle differenze legate al sesso (White et al., 2020).

Complessivamente, questi e altri studi suggeriscono che uomini e donne mostrano differenziali pattern centrali e periferici di risposta allo stress che risultano essere, quindi, fortemente sesso-dipendenti. Tuttavia, gli studi sull'essere umano sono profondamente influenzati da numerosi fattori limitanti, tra i quali la variabilità intrinseca dovuta alla storia individuale dei pazienti e a fattori genetici, all'età, alla modalità di raccolta delle informazioni sui pazienti e allo stesso processo di trattamento dei tessuti *post-mortem*.

A causa di queste limitazioni, la ricerca preclinica rappresenta uno strumento di grande importanza per investigare le conseguenze molecolari dello

stress permettendo l'«accesso diretto» al cervello e un fine controllo di variabili sia ambientali sia genetiche.

L'evento stressante è elaborato da un *network* di regioni interagenti, tra le quali ipotalamo, ippocampo, amigdala, corteccia prefrontale e sistema cortico- limbico. La risposta di queste regioni all'evento stressante è mediata da numerosi cambiamenti trascrizionali. I risultati degli studi sui modelli animali hanno confermato come molte regioni e geni coinvolti nella risposta da stress mostrino una regolazione legata al sesso, puntando quindi ad esso, insieme al *make-up* genotipico, come a un importante «modulatore» di tale risposta. Ad esempio, in alcuni studi è stato riportato che le femmine sembrano mostrare una più elevata plasticità trascrizionale rispetto ai maschi in risposta a eventi stressanti e questo potrebbe, a sua volta, essere responsabile della maggiore suscettibilità agli eventi avversi che agiscono come fattori di rischio ambientali per l'espressione di disturbi neuropsichiatrici (Lo Iacono et al., 2021). Tuttavia, risultati contrastanti sono stati riportati in altre ricerche non permettendo, a oggi, conclusioni definitive (Brivio, Lopez & Chen, 2020).

Il ruolo del sesso (inclusi aspetti genetici, ormonali e relativi al genere) è particolarmente ben documentato negli effetti indotti da esperienze avverse precoci sulla salute mentale (White & Kaffman, 2019). Ad esempio, le femmine hanno un tasso più alto di traumi e abuso che, a sua volta, influenza il tasso di espressione di alcune psicopatologie, come la depressione, in età adulta.

Comprendere come eventi traumatici precoci interagiscono con il sesso o con l'assetto genotipico per modulare il successivo rischio di sviluppare disturbi psichiatrici è, quindi, di fondamentale importanza. Studi di sequenziamento *genome-wide* dell'espressione genica, sia nell'uomo sia nei modelli animali, iniziano a fornirci informazioni su come trauma e sesso possano alterare ampi pattern di trascrizione e *networks* genetici ed epigenetici, confermando il ruolo di moderazione del sesso (White & Kaffman, 2019). Ad esempio, ci sono differenze ormonali significative legate al sesso nel controllo trascrizionale dei meccanismi neurali sottostanti numerosi comportamenti (non esclusivamente patologici) che potrebbero svolgere un ruolo centrale nella differente espressione dei disturbi psichiatrici nei due sessi. Inoltre, alcuni di questi geni sono coinvolti nella regolazione di funzioni neurali e architettura cerebrale, proliferazione e regolazione del sistema immunitario.

A oggi, studi sull'uomo non hanno ancora esaminato in modo adeguato differenze legate al sesso nella risposta allo stress precoce e, ancor meno, il ruolo di fattori (come gli ormoni sessuali) in questi effetti.

Studi focalizzati sull'indagine delle differenze legate al sesso e una migliore comprensione dei cambiamenti trascrittomici ed epigenomici attraverso lo

sviluppo, indotti da una moltitudine di fattori come, ad esempio, quelli ormonali, permetteranno una migliore comprensione di come lo stress precoce interagisce con il sesso aumentando il rischio di disturbi neuropsichiatrici. Solo tale conoscenza sarà in grado di facilitare lo sviluppo e l'implementazione di trattamenti personalizzati, in linea con quanto proposto nell'ambito della medicina di precisione.

### **I modelli animali nello studio degli effetti del trauma**

Sebbene sia difficile ridurre la complessità dell'esperienza umana nella sperimentazione animale, la ricerca pre-clinica risulta cruciale nello studio dell'eziopatogenesi, decorso e cura delle psicopatologie indotte dall'esposizione a condizioni traumatiche.

La ricerca preclinica offre, infatti, l'opportunità di superare alcune limitazioni etiche proprie degli studi sull'uomo e di impiegare tecniche di analisi maggiormente invasive, senza tuttavia rinunciare alla complessità dello studio su un sistema *in vivo*, non riproducibile con modelli alternativi (*in silico*; *in vitro*, computazionali). Nello specifico della ricerca sul trauma, i modelli animali permettono di valutare il ruolo di numerose variabili sperimentali — singolarmente e in combinazione — fornendo informazioni fondamentali per indagare il nesso causale tra specifiche condizioni ambientali, alterazioni comportamentali e sottostanti substrati neurobiologici. La modellizzazione pre-clinica permette, inoltre, di indagare gli elementi alla base della variabilità interindividuale, ampiamente riportata nella clinica, di patologie indotte da trauma valutando gli effetti delle diverse condizioni ambientali in diversi fasi di vita, così come in individui con differenti caratteristiche costitutive (sesso, corredo genetico, ecc.) evidenziando in tal modo fattori di suscettibilità/resilienza che predicono il possibile decorso della patologia. Ad esempio, per comprendere i meccanismi neurobiologici alla base degli effetti a lungo termine delle esperienze traumatiche con la figura di attaccamento (*caregiver*), diversi studi si sono concentrati sul tentativo di modellare nell'animale quelle esperienze personali emotivamente travolgenti, croniche o acute, di minaccia all'integrità fisica o personale o di esposizione a situazioni drammatiche. A questo fine, sulla base dei lavori di Bowlby (1953; 1958) e a partire dai pionieristici studi di Lorenz (1973), Levine (1957; 1960) e Denenberg (Denenberg & Smith, 1963) sono diverse le manipolazioni messe a punto per mimare quelle forme di maltrattamento fisico/affettivo, incuria o negligenza proprie delle condizioni traumatiche con la figura di attaccamento/riferimento.

Nel complesso, i protocolli sperimentali sviluppati hanno cercato di produrre alterazioni quantitative o qualitative delle cure materne orientate verso la prole attraverso procedure di separazione/deprivazione materna (*maternal separation; maternal deprivation*; Alves et al., 2020) e/o dei conspecifici (*social isolation*; Matsumoto et al., 2019) variabili nella loro frequenza, periodo di vita e durata di somministrazione. Altri hanno provato a combinare tali manipolazioni con l'esposizione della madre a ulteriori condizioni stressanti durante la separazione (*maternal separation combined with unpredictable maternal stress*). Questi studi, nel loro complesso, hanno evidenziato come la separazione materna di breve durata, seppur ripetuta, abbia effetti protettivi a lungo termine nella modulazione della risposta a stimoli stressati successivi, analogamente a quanto riscontrato con la procedura di *handling* (stimolazione tattile durante la separazione materna) (Molet et al., 2014, Ladd et al., 2000). Viceversa, una prolungata separazione materna è associata a conseguenze negative nelle fasi successive di vita con un incremento del fenotipo simil-depressivo (Holmes et al., 2005; Ladd et al., 2000).

Ulteriormente, facendo riferimento alle evidenze cliniche che indicano una relazione tra contesti di povertà, esperienze traumatiche precoci e sviluppo di psicopatologia, si è anche tentato di valutare nei modelli animali il peso della condizione di depauperamento ambientale riducendo il materiale disponibile alla madre per formare il nido e limitando le possibilità di accudimento della prole da parte della stessa (ad esempio, *scarcity-adversity models, LBN – Limited Bedding and Nesting material*).

Questi studi hanno evidenziato come la mancanza di elementi funzionali all'accudimento fisico della prole produca pattern disorganizzati e imprevedibili di cure materne verso la prole che appare poi mostrare in età adulta una riduzione dei comportamenti sociali e un'aumentata responsività a stimoli stressanti (Walker et al., 2017). Inoltre, la combinazione di tali procedure con protocolli di adozione (*cross-fostering*) è stata fruttuosamente impiegata per valutare il ruolo specifico di fattori ereditari (genetici, *nature*) e acquisiti (ambientali, *nurture*) nel mediare gli effetti a lungo termine dell'esposizione precoce a condizioni traumatiche. Recentemente, è stato sviluppato dal nostro laboratorio un modello originale di esperienza precoce avversa che mira ad alterare la naturale formazione del legame di attaccamento tra prole e madre mediante un protocollo di adozione ripetuta della prole nei primi giorni di vita (RCF – *Repeated Cross Fostering*, D'Amato et al., 2011). Tale modello ha evidenziato come le alterazioni a lungo termine nella risposta a stimoli avversivi non siano mediate da alterazioni del comportamento di accudimento materno ma, piuttosto, dalla mancata forma-

zione di un legame di attaccamento stabile con una figura di riferimento (Lo Iacono et al., 2021). Sebbene le prime fasi di vita rappresentino un periodo critico caratterizzato da un'elevata sensibilità agli insulti ambientali, è tuttavia noto come i fenotipi patologici possano essere indotti anche dall'esposizione a condizioni traumatiche in età successive al primo periodo post-natale (Lupien et al., 2009). In questa categoria rientrano patologie quali il disturbo da stress post-traumatico (PTSD), il disturbo depressivo maggiore (MD), disturbo di panico (PD) ed ansia cronica (AC).

Numerosi paradigmi sono stati sviluppati per modellare nell'animale l'esposizione a eventi stressanti in diverse fasi della vita e tutti prevedono l'esposizione a una o più condizioni stressanti noti dalla clinica costituire potenziali fattori scatenanti (ad esempio, isolamento sociale, stress fisico, abuso fisico) (Antoniuk et al. 2019). Infine, in riferimento alle fasi più precoci del neurosviluppo, la ricerca pre-clinica ha sviluppato paradigmi in grado di mimare possibili insulti durante la fase gestazionale, come l'esposizione della madre a condizioni traumatiche durante la gravidanza. Questi modelli, oltre a permettere di valutare eventuali alterazioni del comportamento materno e gli effetti di tali alterazioni sulla prole, offrono la possibilità di indagare possibili mediatori non comportamentali (meccanismi epigenetici) dell'esperienza traumatica subita dalla madre che inducono alterazioni fenotipiche nella prole.

## Epigenetica e trauma

Siamo sicuri che nel nostro DNA sia scritto il destino di ciascuno di noi? La totale comprensione del nostro genoma è l'ultimo passo per sapere finalmente chi siamo veramente? Con il rapido sviluppo della tecnologia nel campo della ricerca biomedica, il mondo scientifico, e non solo, sperava di trovare risposte a queste domande. Questo entusiasmo ha portato a molte scoperte, incluso il motivo per cui abbiamo gli occhi azzurri o verdi, o se i nostri figli possono nascere con la sindrome di Down o con la sindrome dell'X-fragile. Il Progetto genoma umano (HGP – *Human Genome Project*), iniziato nel 1990 e concluso nel 2003, aveva come obiettivo quello di svelare e mappare l'intero genoma umano. Dopo qualche tempo, tuttavia, l'euforia si è placata e gli scienziati hanno iniziato a considerare la possibilità che scoprire i geni e collegarli a tratti, malattie e comportamenti fosse solo un preludio alla risoluzione di questo puzzle estremamente complesso. Ad esempio, come spieghiamo che gemelli identici (aventi lo stesso *background* genetico) possono differire fenotipicamente e non sviluppare le stesse malattie? Perché le cellule del nostro corpo sono così diverse pur

provenendo dallo stesso zigote? Per rispondere a questi quesiti, l'epigenetica, un campo relativamente nuovo della biologia, potrebbe venire in nostro soccorso. L'epigenetica è una branca della genetica che si occupa dei cambiamenti nell'espressione genica non risultanti direttamente da mutazioni delle sequenze del DNA che portano alla formazione di tratti ereditari sia intragenerazionali sia intergenerazionali. Ad esempio, immaginiamo due gemelli omozigoti. Tali individui hanno lo stesso identico genoma, ma non necessariamente avranno la stessa personalità, lo stesso carattere, la stessa vulnerabilità allo sviluppo di psicopatologie o la stessa risposta a eventi traumatici.

La risposta risiede indubbiamente negli effetti indotti dall'ambiente e su come esso sia in grado di modificare l'espressione del DNA senza, tuttavia, essere in grado di modificarne le sequenze.

Nel corso degli anni sono stati individuati numerosi fattori epigenetici in grado di modificare il prodotto del DNA, e cioè la sintesi proteica. Tra i principali fattori epigenetici troviamo: la metilazione del DNA, gli RNA non codificanti e l'acetilazione e de-acetilazione degli istoni. Tra questi, la metilazione del DNA sembra essere uno dei più coinvolti nei disturbi psichiatrici legati a esperienze traumatiche durante lo sviluppo e, in particolare, durante l'infanzia.

Questo capitolo affronterà in maniera più approfondita il legame tra metilazione del DNA e trauma, facendo solo cenno agli altri due meccanismi epigenetici (*non coding* RNA e modificazione degli istoni) su cui le informazioni disponibili in letteratura sono al momento meno solide.

## **I processi di metilazione nella relazione tra trauma infantile e disturbo psichiatrico: dal DNA alla proteina**

Le informazioni e le istruzioni per la sintesi di una proteina sono contenute all'interno del DNA. La sintesi proteica avviene all'interno del nucleo e dei ribosomi della cellula ed è regolata da molecole di DNA e di RNA.

Le fasi della sintesi proteica sono duplici. In primo luogo, il codice di una proteina (una catena di amminoacidi in un ordine specifico) deve essere copiato dall'informazione genetica contenuta nel DNA di una cellula. Questa fase iniziale della sintesi proteica è nota come trascrizione. Il risultato della sintesi proteica è una catena di amminoacidi che sono stati attaccati, anello per anello, in un ordine specifico. Tuttavia, come riportato precedentemente, diversi processi, come quelli epigenetici, possono avere degli effetti sull'espressione genica e, quindi, sulla sintesi di proteine. Studi condotti su modelli animali e sull'uomo, insieme ai recenti progressi nel campo dell'epigenetica, hanno

dimostrato che tra i vari meccanismi epigenetici, i processi di metilazione del DNA sono particolarmente sensibili a eventi stressanti durante le fasi dello sviluppo. Inoltre, è stato dimostrato che tali modifiche sono coinvolte nell'espressione di disturbi comportamentali in persone con una storia di traumi o esperienze stressanti durante l'infanzia. La metilazione del DNA è un processo biologico mediante il quale i gruppi metilici vengono aggiunti alla molecola di DNA. La metilazione può modificare l'attività di un segmento di DNA e, quindi, l'espressione di una proteina, senza modificare la sequenza. Quando si trova in un promotore genico, la metilazione del DNA agisce in genere reprimendo la trascrizione.

### **Trauma precoce e metilazione: evidenze da studi clinici e preclinici**

Lo studio degli effetti di uno stress precoce sulle modifiche epigenetiche a carico dell'asse HPA è stata al centro di numerose indagini. I glucocorticoidi sono *ormoni steroidei* prodotti dalla *corteccia del surrene* e appartengono alla classe dei *corticosteroidi*. Il più noto tra i glucocorticoidi prodotti dal nostro organismo è il *cortisolo*, definito anche «ormone dello stress» perché la sua produzione aumenta in condizioni di stress sia fisico sia emotivo.

Alti livelli di glucocorticoidi, e in particolare di cortisolo, così come la disregolazione nel funzionamento e nell'espressione dei loro recettori nel cervello, sono stati fortemente associati a vari disordini psichiatrici. Negli ultimi anni, molti studi hanno individuato alterazioni epigenetiche, nello specifico a livello dei processi di metilazione, a carico dell'asse HPA in seguito a esposizione a esperienze avverse durante l'infanzia. Uno dei primi studi effettuati su ratti da laboratorio ha indagato gli effetti di uno stress post-natale (riduzione sperimentale delle cure materne e di accudimento) sul livello di metilazione del gene che codifica per il recettore dei glucocorticoidi (Nr3c1). In questo studio pionieristico, Weaver e collaboratori (2004) hanno dimostrato che una riduzione delle cure materne è in grado di indurre un incremento nei livelli di metilazione del DNA del gene Nr3c1 a livello ippocampale. Inoltre, studi successivi hanno mostrato che l'incremento dei processi di metilazione a carico di tale gene indotti dalla riduzione delle cure materne persisteva anche in età adulta. Bassi livelli di cure materne e di accudimento (vale a dire, stress precoci) provocano un aumento della reattività dell'asse HPA e dei comportamenti ansiosi, che si riflette in un incremento dei livelli di metilazione del gene Nr3c a livello ippocampale e nel cervelletto (Kundakovic et al 2013; Meaney et al., 2010).

Ulteriori studi sui modelli animali hanno riportato che le alterazioni della metilazione del DNA in seguito alla riduzione sperimentale delle cure materne interessano anche altri geni cruciali per un corretto funzionamento dell'asse HPA, come i geni che codificano per l'ormone di rilascio della corticotropina (CRH) e per l'ormone vasopressina (AVP). Nello specifico, è stato dimostrato che ratti esposti a una temporanea deprivazione materna (MD) durante le prime fasi dello sviluppo post-natale mostrano un aumento della metilazione del DNA sul promotore del gene CRH e una diminuita espressione di questo gene a livello del nucleo paraventricolare (PVN) dell'ipotalamo. Da un punto di vista funzionale, tali modifiche a livello della metilazione causano un'augmentata produzione di CRH in risposta a un evento stressante (Chen et al., 2012). Per quanto riguarda invece il gene codificante AVP, è stata riportata una diminuzione nella metilazione del promotore AVP a livello dell'ipotalamo in topi esposti a deprivazione delle cure materne che si accompagna a un aumento nell'espressione di AVP osservabile fino all'età adulta.

Studi clinici nel campo dell'epigenetica hanno principalmente studiato la relazione esistente tra l'epigenoma e disturbi neuropsichiatrici in pazienti con una storia di traumi infantili. Gli studi sono stati effettuati principalmente su campioni di sangue e saliva, mentre analisi nel cervello sono ancora carenti a causa della limitata disponibilità di tali tessuti. Parallelamente ai risultati ottenuti dagli studi sui roditori, alterazioni nei livelli di metilazione di geni che regolano l'asse HPA sono state riportate anche su popolazioni cliniche con una storia di stress o di traumi in età infantile. Tali studi riportano aumentati livelli di metilazione del DNA nel locus NR3C1 nelle cellule periferiche, come il sangue o la saliva, di pazienti psichiatrici con esperienze di traumi infantili. Nello specifico, l'abuso sessuale infantile è predittivo di un aumento della metilazione del DNA del promotore NR3C1, associato a depressione, PTSD o disturbo borderline di personalità (Perroud et al., 2011; Melas et al., 2013).

Complessivamente, esiste una buona (e incoraggiante) coerenza tra i risultati ottenuti tra uomo e modelli animali circa l'impatto di eventi traumatici sui processi di metilazione a carico dei geni coinvolti nella risposta dell'asse HPA e, in particolare, il gene NR3C1, suggerendo che questo fenomeno epigenetico possa essere biomarcatore un potenzialmente affidabile per i disturbi psichiatrici indotti da traumi infantili. Successive ricerche saranno necessarie per confermare questa possibilità. In aggiunta agli studi condotti sull'asse HPA appena riportati, diversi studi nel campo dell'epigenetica dei traumi infantili sono stati effettuati sul fattore neurotrofico cerebrale (BDNF). Il BDNF svolge un ruolo chiave in diverse fasi del neurosviluppo, come la differenziazione neuronale e la sinaptogenesi. Inoltre, tale molecola è fondamentale per la

neurogenesi, la plasticità sinaptica e lo sviluppo della connettività neuronale anche in età adulta.

Alterazioni a carico del BDNF durante lo sviluppo sono associate a depressione, disturbi d'ansia, e PTSD (Monteggia et al., 2006; Chen et al., 2006; Zovkic et al., 2013).

Un primo studio condotto su ratti da laboratorio ha dimostrato che alterazioni nelle cure materne erano in grado di aumentare la metilazione del gene codificante il BDNF riducendone la sua espressione a livello della corteccia prefrontale (Roth et al., 2009). Successivamente, gli stessi ricercatori hanno dimostrato che una riduzione delle cure materne induceva una maggiore metilazione del gene per il BDNF, oltre che nella corteccia prefrontale, anche nell'ippocampo (Daniels et al., 2009). Tali osservazioni sono in linea con studi condotti in popolazioni cliniche. In particolare, è stato riportato che in individui con diagnosi di disturbo borderline di personalità il numero di traumi infantili era positivamente correlato con l'aumento della metilazione del DNA del promotore BDNF nei leucociti circolanti (Perroud et al., 2013).

Infine, diversi studi hanno dimostrato che i traumi infantili sono anche in grado di malterare la metilazione, e quindi l'espressione, di geni coinvolti nei processi di neurotrasmissione.

La neurotrasmissione GABAergica e glutammatergica è implicata negli adattamenti allo stress, così come nei processi di neurogenesi e di plasticità. Per tali ragioni il rilascio di GABA e glutammato in varie regioni cerebrali è fondamentale per i processi di apprendimento e di memoria. È interessante notare che deficit cognitivi, particolarmente relativi a processi di memoria e apprendimento, sono spesso riportati in modelli animali di stress post-natale, così come in diversi disturbi psichiatrici. Studi sui modelli animali hanno dimostrato che tali deficit sono spesso associati ad alterazioni a carico di molti recettori dei principali neuromediatori eccitatori (glutammatergiche) e inibitori (GABAergiche), come i recettori ionotropici del glutammato (NMDA GluN2A, GluN2B e GluN1) (Bagot et al., 2012; Roceri et al., 2002), quelli metabotropici (mGluR1), (Bagot et al., 2012) e il recettore GABAA in diverse aree cerebrali (locus coeruleus, corteccia prefrontale mediale e amigdala) (Caldji et al., 1998; 2003). Anche modifiche del metiloma a carico di geni coinvolti nell'attività serotoninergica e dopaminergica sembrano essere presenti in animali di laboratorio esposti a traumi in età precoci. Per esempio, Sasagawa e collaboratori hanno studiato nel topo da laboratorio, gli effetti di una riduzione delle cure materne sull'enzima necessario al metabolismo della dopamina, la tirosina idrossilasi (TH) nell'area tegmentale ventrale (VTA) così come sui recettori della dopamina D1 e D2 nel nucleo accumbens (Nac).

Gli autori hanno scoperto che tale manipolazione è associata ad un aumento della metilazione del DNA del promotore del recettore D1 nel Nac. Inoltre, gli autori hanno anche riportato che tali modifiche sono responsabili di una diminuzione dell'espressione del recettore D1 a livello di questa area cerebrale e tali alterazioni correlano con un incremento del comportamento anedonico (Sasagawa et al., 2017).

Per quanto riguarda il sistema serotoninergico, sono stati condotti alcuni interessanti studi clinici. Wang e collaboratori, ad es., hanno utilizzato la di tomografia a emissione di positroni (PET) per dimostrare come un aumento della metilazione del gene codificante la proteina responsabile della ricaptazione della serotonina (SLC6A4) in persone con una storia di trauma correlasse con disfunzioni della corteccia orbitofrontale. Inoltre, la metilazione risultava positivamente correlata con la sintesi di serotonina nella corteccia orbitofrontale (Wang et al., 2012). La relazione tra esperienze avverse durante l'infanzia e alterazioni della metilazione in numerosi siti del sistema serotoninergico è stata anche evidenziata in un elegante studio condotto sui gemelli monozigoti. In particolare, gli individui vittime di bullismo presentano, rispetto al gemello non esposto, una maggiore metilazione del DNA sul promotore SLC6A4, così come una ridotta risposta del cortisolo allo stress (Ouellet-Morin et al., 2013).

In conclusione, studi sui modelli animali così come studi su popolazioni cliniche, dimostrano il ruolo svolto da traumi e stress subiti durante lo sviluppo post-natale nell'indurre importanti e ampie modifiche epigenetiche. Tali modifiche possono aiutarci a comprendere l'elevata incidenza di psicopatologie in adulti con una storia di traumi subiti durante l'infanzia.

## **Modificazione degli istoni**

Le modificazioni degli istoni stanno ricevendo sempre maggiore attenzione nell'ambito del neurosviluppo, sebbene non siano ancora state studiate in modo approfondito come la metilazione del DNA. Gli istoni si formano da complessi proteici chiamati nucleosomi. La configurazione dei nucleosomi può favorire o inibire la trascrizione genica.

L'esposizione a eventi precoci avversi sembra alterare gli enzimi responsabili della modificazione degli istoni, come gli enzimi istoni-acetiltransferasi (HATs), istoni-metiltransferasi (HMTs), istoni-deacetilasi (HDACs) e istoni-demetilasi (HDMTs).

Tuttavia le informazioni disponibili su possibili alterazioni di questi processi sono ancora insufficienti sia sull'uomo che sui modelli animali.

### **RNA non codificanti (microRNA)**

I microRNA sono piccole molecole di RNA non codificanti in grado di regolare l'espressione genica in una fase post-trascrizionale. Ad oggi, sono stati individuati centinaia di microRNA. Tali molecole sono in grado di bloccare la sintesi di una proteina legandosi all'estremità finale del RNA messaggero grazie ad una sequenza di riconoscimento specifica. Tale processo è chiamato *RNA interference*: un microRNA (miRNA) lega un RNA messaggero e la complementarità di questo legame interferirà con il destino del messaggero e, dunque, della proteina. Se il legame è parziale, questo bloccherà la traduzione della proteina senza distruggere l'RNA; se perfettamente complementare, invece, determinerà la distruzione del messaggero stesso.

La ricerca sul possibile ruolo degli RNA non codificanti, con particolare riferimento ai microRNA, negli effetti indotti da esposizione a trauma precoce è ancora in uno stadio preliminare di investigazione. Tuttavia, ci sono crescenti evidenze del loro coinvolgimento nei processi di neurosviluppo e negli effetti indotti dall'esposizione a stress durante fasi di vita precoci.

### **Trasmissione trans- e inter-generazionale del trauma**

La maggiore incidenza di diversi disturbi psichiatrici tra consanguinei e parenti ha suggerito l'ereditarietà genetica come uno dei fattori eziologici di queste patologie. Basandosi sull'assunto che le informazioni scritte nel DNA fossero l'unica componente ereditabile in grado di definire un fenotipo e che le informazioni epigenetiche non potessero essere trasmesse a causa dei processi biologici di riprogrammazione epigenetica, numerose indagini cliniche e pre-cliniche si sono dunque focalizzate sull'identificazione di specifici geni candidati (Gapp et al., 2014; Montalvo-Ortiz, 2016).

Le scarse evidenze di univoci marcatori genici della trasmissione di diverse psicopatologie (incluse quelle di natura traumatica; Montalvo-Ortiz, 2016), assieme alle prove derivanti da studi sull'adozione (Afifi et al., 2010; Sartor et al., 2012) e sugli effetti sulla prole di esperienze stressanti esperite dalla madre ben prima del concepimento o durante la gestazione (Yehuda et al., 2018), hanno suggerito il coinvolgimento di meccanismi epigenetici nella trasmissione fenotipica attraverso le generazioni. Questo tipo di trasmissione può risultare variabilmente duratura in virtù degli specifici meccanismi epigenetici in atto, del target genico, del momento e in cui il soggetto è esposto allo stimolo di «innesco» e, soprattutto, da quanto sia stabile l'alterazione attraverso le diverse generazioni.

## Il ruolo del trauma nello sviluppo psicologico del bambino e dell'adolescente, tra miti ed evidenze scientifiche

Anna Maria Speranza e Marianna Liotti

Negli ultimi anni, la dimensione traumatica ha assunto sempre di più un'importanza centrale nella psicologia clinica: l'interesse per il suo ruolo nei disturbi mentali rappresenta al contempo una storia antica e relativamente nuova (Herman, 1992).

Le prime teorizzazioni relative al trauma psichico possono essere fatte risalire alla fine dell'Ottocento, secolo in cui germogliarono le prime indagini scientifiche sulla mente umana, sui suoi processi consci e inconsci. Tali teorizzazioni ruotarono in primo luogo attorno al gruppo formato da Jean-Martin Charcot all'ospedale parigino Salpêtrière (gruppo che annoverava al suo interno Sigmund Freud, Pierre Janet, Josef Breuer, Albert Binet e Morton Price) per indagare le manifestazioni e le cause di quella sindrome che andava allora sotto il nome di «isteria».

Negli *Studi sull'isteria* (1895), Freud, e con lui Breuer, identificò come causa di tale sindrome la presenza di esperienze traumatiche reali — poi rimosse — nell'infanzia delle pazienti. Successivamente, tuttavia, Freud negò tale effetto, sostenendo che i sintomi isterici erano espressione non di un trauma subito ma del conflitto tra desideri o fantasie inconsci e difese dell'Io: da quel momento nel discorso psicoanalitico prevalse, per molti anni, una visione fantasmatica del trauma.

Fu nella seconda metà del Novecento, dopo gli eventi con cui quel secolo si dovette misurare, che il concetto di trauma reale tornò a essere

centrale nell'indagine psicologica. La prima diagnosi di PTSD (PTSD – Post-Traumatic Stress Disorder; disturbo da stress post-traumatico) venne aggiunta — non senza controversie e opposizioni — nella terza edizione del *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali* (DSM-III – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; APA, 1980), per descrivere e spiegare i sintomi che i soldati reduci di guerra apparivano sperimentare. Sembrava, infatti, che essi continuassero a rivivere le esperienze traumatiche passate. Come se fossero continuamente trasportati indietro al momento in cui il trauma aveva avuto luogo, il loro organismo tornava a mettere in atto, anche di fronte a stimoli lievemente o per nulla minacciosi, le risposte che l'evoluzione ha fornito all'essere umano quando si trova di fronte a una minaccia alla propria vita: combattere, fuggire, immobilizzarsi, oppure — in caso di pericolo estremo — fingere la morte (Porges, 2011). Obiettivo della nuova classificazione diagnostica era descrivere come, in seguito a un evento stressante di portata eccezionale, qualunque individuo potesse mettere in atto reazioni comportamentali estreme e disadattive. Si voleva, cioè, creare una diagnosi che non descrivesse una vulnerabilità innata o un deficit, ma collegasse i sintomi osservati nei soldati a un fattore esterno, l'evento traumatico. Poco dopo l'introduzione della diagnosi di PTSD si cominciò a notare che vi erano altri individui — vittime di incesto, abuso, maltrattamento, violenza domestica — i cui sintomi erano in buona parte sovrapponibili a quelli dei soldati, ma con una fondamentale differenza: il loro trauma aveva una più marcata coloritura interpersonale, era stato perpetrato da figure familiari, fidate.

Negli ultimi trent'anni, gli studi sul trauma e sui suoi effetti si sono moltiplicati. L'importanza di eventi come l'abuso fisico e sessuale durante l'infanzia, ma anche di forme meno immediatamente riconoscibili di esperienza traumatica come l'abuso psicologico e la trascuratezza da parte delle figure di cura primarie, è divenuta sempre più evidente. Oggi, tuttavia, si tende — soprattutto nella psicologia dello sviluppo — a problematizzare qualunque comportamento si allontani dalle aspettative di «normalità», e a spiegarlo in maniera indiscriminata tramite la presenza di fattori traumatici nella vita del bambino o dell'adolescente. Dalla negazione della realtà degli eventi traumatici si è passati a un interesse ipertrofico e al contempo approssimativo per le esperienze avverse: fenomeno che è stato definito *pantraumatismo* (Liotti & Farina, 2011; Nicolais, 2018). Diviene dunque fondamentale saper discernere tra ciò che è trauma e ciò che non lo è, così come distinguere tra diverse tipologie di evento traumatico (per natura e gravità) e tra i loro diversi effetti.

## Di cosa parliamo quando parliamo di trauma?

In primo luogo, è utile distinguere tra trauma singolo e trauma cumulativo. Ancora oggi, nel DSM-5-TR (APA, 2022), la diagnosi di PTSD descrive un quadro sintomatologico legato all'esposizione — per l'adulto, l'adolescente o il bambino — a un singolo evento comportante morte o minaccia di morte, gravi lesioni, minaccia all'integrità fisica propria e altrui, o violenza sessuale reale o temuta. Tale disturbo comporta la presenza di sintomi caratteristici, che è possibile suddividere in quattro categorie principali: 1) *ri-sperimentazione* del trauma (ad esempio attraverso ricordi ricorrenti, involontari e intrusivi; incubi; reazioni dissociative); 2) *evitamento* delle situazioni che ricordano l'evento traumatico, siano esse interne o esterne; 3) *iper-attivazione neurovegetativa* e difficoltà a modulare il grado della stessa (ad esempio ipervigilanza, irritabilità, rabbia, difficoltà di concentrazione, problemi del sonno); e 4) *alterazioni negative dell'umore e del pensiero* (ad esempio incapacità di ricordare l'evento traumatico o parti di esso; convinzioni negative e persistenti su di sé e sul mondo; sentimenti di colpa e autoaccusa; emozioni negative perduranti). Per i bambini al di sotto dei sei anni, il DSM inserisce criteri diversi. In linea generale, è bene tenere a mente che nei bambini la ri-sperimentazione del trauma può manifestarsi attraverso il gioco (che non ha in questo caso natura simbolica ma esclusivamente ripetitiva), oppure attraverso affermazioni o domande ripetute sull'evento. L'iperattivazione neurovegetativa può invece mostrarsi tramite la comparsa di terrori notturni con risveglio, pianto inconsolabile, difficoltà ad andare a letto e ad addormentarsi. Segni tipici di un'alterazione in senso negativo dell'umore in età precoce sono l'isolamento sociale, la riduzione delle capacità di gioco e la perdita di competenze acquisite precedentemente (ad esempio legate al linguaggio o al controllo degli sfinteri), perdita che può comportare ulteriori arresti o distorsioni dei processi evolutivi in corso. Si può osservare un significativo aumento dell'aggressività — verso gli adulti, il gruppo dei pari o gli animali — e delle reazioni di paura (possono ad esempio comparire paura del buio, difficoltà ad andare in bagno da soli, ansia di separazione). È possibile, inoltre, che il bambino manifesti comportamenti autolesivi o comportamenti sessuali non adeguati all'età, e che torni a «rimettere in scena» alcune reazioni sperimentate al momento del trauma. Lenore Terr (1991) suggerisce di considerare quattro caratteristiche che comunemente si osservano nei bambini che hanno subito traumi. In primo luogo, i ricordi dell'evento vengono rivissuti con intensità, spesso attraverso modalità sensoriali, non soltanto visive. Paure prolungate o shock circoscritti possono infatti generare ricordi esclusivamente tattili, posturali, olfattivi; la

tendenza a rivivere le immagini sembra essere dominante anche in bambini che hanno subito abusi in età precocissima. Tale aspetto è fondamentale da ricordare in ambito clinico. In secondo luogo, i bambini che hanno subito un trauma tendono a presentare comportamenti ripetitivi, soprattutto nel gioco: si tratta di un gioco che non ha niente di elaborativo, niente di creativo, in cui il bambino sembra impossibilitato a trasformare l'esperienza e semplicemente la ripete, senza simbolizzazione (*gioco post-traumatico*). Ci sono poi ovviamente le paure specificamente connesse al trauma e, infine, la modificazione degli atteggiamenti: verso le persone, la vita, il futuro.

Dobbiamo ricordare che la presenza di traumi ripetuti e cronici — soprattutto se durante lo sviluppo — ha effetti più pervasivi e invalidanti sulla salute mentale e fisica di quanto si osserva nel caso di traumi singoli, puntiformi (Cloitre et al., 2009; Felitti et al., 1998; Karam et al., 2014; van der Kolk et al., 2005). Le conseguenze psicologiche del trauma cumulativo tendono a essere difficilmente inquadrabili all'interno di una categoria diagnostica precisa, e a variare per tipologia e complessità a seconda della natura e del numero delle esperienze avverse vissute dal soggetto, nonché a seconda della specifica fase evolutiva. A tal proposito, seguendo Clara Mucci (2019), crediamo sia utile effettuare una distinzione tra traumi dovuti a mano umana e traumi dovuti a catastrofi naturali, distinzione tutt'ora assente nei criteri diagnostici del DSM, nonostante la letteratura indichi che gli eventi traumatici tendano ad avere effetti ben più gravi se perpetrati da altri esseri umani e se avvenuti nel contesto di una relazione affettiva (Herman, 1992; Isobel et al., 2017; van der Kolk, 2007). All'interno della categoria di trauma dovuto a mano umana — o trauma interpersonale — Mucci distingue tre livelli: trauma relazionale infantile (livello 1), maltrattamento, abuso e identificazione con l'aggressore (livello 2) e trauma sociale massivo, con trasmissione intergenerazionale (livello 3). Il primo livello è caratterizzato dalla presenza di importanti difficoltà all'interno della relazione tra il bambino e il genitore, legate alla ripetuta incapacità della madre di leggere adeguatamente i segnali del piccolo e rispondervi (*misattunement*); esse non necessariamente avranno valenza traumatica, sebbene possano costituire un fattore di rischio rispetto a un sano sviluppo psicologico. Il secondo livello è invece caratterizzato dalla presenza di forme più profonde e pervasive di mancata sintonizzazione, in cui si osservano grave trascuratezza, maltrattamento e abuso verbale, psicologico, fisico o sessuale; come vedremo, tale livello comporta spesso (seppur non *necessariamente*) manifestazioni sintomatologiche nel bambino, nell'adolescente e nell'adulto. Nel terzo livello, infine, si collocano esperienze traumatiche legate a traumi sociali, collettivi, come quello della Shoah. In questo caso, l'eredità del trauma può essere tra-

smessa alla seconda generazione o alla terza attraverso una combinazione di influenze epigenetiche<sup>1</sup> e sociopsicologiche (Kogan, 2012; Sagi-Schwartz et al., 2003; Yehuda et al., 2016), com'è stato discusso nel Capitolo 1, *Genetica ed epigenetica del trauma*.

Se «al principio è la relazione», come voleva Martin Buber (1923), l'essenza del trauma è, a vari livelli di gravità e pervasività, la perdita del legame io-tu, della fiducia tra esseri umani. Si perde — o non si riesce mai a costruire — la «fiducia nell'ordine e nella continuità della vita» e «il senso di avere un posto sicuro dove tornare, all'interno o al di fuori di sé stessi, per affrontare le emozioni terrificanti» sperimentate (van der Kolk, 1987, p. 31). Tale distinzione ci ricorda l'importanza dell'elemento relazionale negli eventi traumatici; getta inoltre luce sull'esistenza di forme di trauma meno visibili (come la trascuratezza o l'abuso psicologico), apparentemente molto lontane dalla definizione che ancora oggi troviamo nel DSM-5-TR eppure estremamente diffuse, tanto da meritarsi il nome di «epidemia nascosta» (Lanius, Vermetten & Pain, 2010), fino a pochi anni fa difficile da identificare anche per l'occhio clinico allenato. In questo capitolo ci concentreremo proprio sul trauma di natura ripetuta e interpersonale e sulla sua importanza per lo sviluppo, facendo riferimento principalmente al livello 2 tra quelli postulati da Mucci, ossia ai concetti di disorganizzazione dell'attaccamento (Farina et al., 2019) e trauma complesso (Cook et al., 2005), che illustreremo meglio nei paragrafi successivi.

Prima, però, è importante delineare le caratteristiche essenziali di quella che consideriamo essere un'esperienza traumatica: a) la presenza di una condizione di minaccia, che può essere un singolo evento oppure una situazione prolungata; b) la sensazione, per il soggetto, che a tale esperienza sia impossibile sfuggire; c) il suo essere soverchiante rispetto alle capacità di resistenza e resilienza dell'individuo; d) la sperimentazione di un senso di impotenza. Non tutto, dunque, è trauma, e certo non lo sono le normali esperienze di «rottura» della sintonizzazione che avvengono all'interno degli scambi genitore-bambino. La presenza di eventi stressanti, frustrazioni più o meno prolungate, o di genitori non in grado di offrire al figlio cure ottimali *non* costituisce inevitabilmente un trauma, e *non* va considerata con leggerezza come tale, come invece si tende a fare oggi. A giocare un ruolo decisivo è l'esperienza soggettiva che la persona

---

<sup>1</sup> L'epigenetica è quella branca della genetica che si occupa di studiare tutte quelle modificazioni ereditabili che portano a variazioni dell'espressione genica dell'individuo (fenotipo) senza però alterare la sequenza del suo DNA (genotipo), dunque senza provocare cambiamenti nella sequenza dei nucleotidi che lo compongono.

(adulta o bambina che sia) fa di quell'evento, la possibilità che quest'ultimo venga pensato, elaborato, inserito all'interno della propria storia.

Per capire in che modo esperienze infantili avverse durante lo sviluppo possano esercitare effetti sulla salute fisica e mentale dell'individuo, è utile fare riferimento al modello della *Developmental Psychopathology*, adottando un'ottica di complessità. Oltre a tale modello, nelle prossime pagine verranno illustrate alcune importanti cornici teoriche per la comprensione del trauma in senso psicomodinamico, tra cui la teoria dell'attaccamento elaborata da John Bowlby e i contributi di alcuni importanti autori all'interno del paradigma dell'*Infant Research*.

### **Il contributo della *Developmental Psychopathology* e dell'*Infant Research***

Il bambino è, sin dalla nascita, un soggetto molto più attivo e socialmente competente di quanto ipotizzato nelle prime teorie psicoanalitiche: appare infatti predisposto alla comunicazione interpersonale, in particolar modo per quanto riguarda l'espressione delle emozioni; è motivato a osservare il volto del genitore e in grado di percepire le corrispondenze tra ciò che vede sul viso del caregiver e ciò che sente a livello propriocettivo nel proprio, meccanismo che facilita il processo di differenziazione sé-altro e lo sviluppo del sé. Quest'ultimo è infatti fortemente influenzato dalle esperienze interattive tra il bambino e la madre e dal processo di sintonizzazione tra di loro — una danza diadica, interattiva (Stern, 1985). I contributi dell'*Infant Research* ci dimostrano che la mente del bambino è organizzata in forma innatamente dialogica: sin dalle primissime fasi di vita il neonato è predisposto a entrare in relazione con l'altro e a condividere e negoziare intenzioni, emozioni e significati (Trevarthen, 1980). Il caregiver ha un ruolo fondamentale nel coinvolgere il piccolo nello scambio comunicativo, interpretando correttamente i suoi stati fisiologici e affettivi così da adattare il dialogo verbale e non verbale in modo tale che sia sintonizzato sullo stato del piccolo (Stern, 1985) e così da poter regolarne le emozioni. Tale aspetto a sua volta favorirà, nel bambino, lo sviluppo di competenze fondamentali come la capacità di riflettere sugli stati mentali propri e altrui, di identificare e regolare gli affetti, e di avere fiducia nel fatto che le informazioni trasmesse dagli altri possano essere per lui rilevanti (la cosiddetta «fiducia epistemica»; Fonagy, Gergely & Jurist, 2018; Jurist, 2018; Luyten, Campbell & Fonagy, 2020).

Oltre all'innata predisposizione a entrare in relazione affettiva con l'altro, il neonato è dotato di alcune competenze di autoregolazione: di fronte a uno

stimolo stressante, di tipo ambientale o relazionale, è in grado di mettere in atto strategie come l'evitamento dello sguardo e, poco tempo dopo, anche comportamenti di autoconsolazione autodiretti o eterodiretti (Tronick, 2007). Quando i processi di etero- e auto-regolazione sono in equilibrio e la madre appare sintonizzata sullo stato del bambino, possibili rotture e *mismatch* comunicativi vanno incontro a processi di riparazione efficaci, in cui i membri della diade riescono a sintonizzarsi nuovamente. Tale processo consente al piccolo di formarsi una rappresentazione di sé come efficace e amabile, e del caregiver come affidabile e disponibile, accessibile a livello emotivo e in grado di riparare ai propri errori. L'esperienza ripetuta di rotture comunicative e di fallimenti nei processi di riparazione, invece, può condurre il bambino a costruire un nucleo affettivo negativo caratterizzato da rabbia, tristezza e impotenza, basato su una rappresentazione di sé come inefficace e dell'altro come non disponibile. Questa breve introduzione ci permette di comprendere in che modo una «cattiva sintonizzazione» tra madre e bambino (il livello 1 indicato da Mucci) possa esercitare effetti negativi sul suo sviluppo, pur non andando a costituire necessariamente un trauma.

I legami diadici nei primi anni di vita, infatti, sembrano esercitare un profondo effetto sullo sviluppo del bambino — tanto sui suoi processi fisiologici diretti quanto sulla costruzione di rappresentazioni e di significati attraverso cui interpretare gli eventi futuri, in cui costruire modalità stabili di fare esperienza di sé e del mondo e di comportarsi (ossia sulla costruzione dei nuclei di personalità). In accordo con il modello transazionale (Sameroff, 2000, 2010), crediamo sia fondamentale considerare il continuo intrecciarsi di predisposizioni biologiche, caratteristiche neurobiologiche ed esperienze relazionali, e il modo in cui natura e cultura non solo giocano entrambe un ruolo di primo piano nel determinare i processi di sviluppo e la personalità, ma si influenzano reciprocamente. Il comportamento o la manifestazione sintomatologica del bambino non è né funzione della sua individualità né della sola esperienza che egli fa, ma un prodotto della combinazione tra questi fattori; va letto alla luce dell'ambiente di relazioni in cui il piccolo è inserito, che porterà all'amplificazione di alcune sue caratteristiche iniziali e alla riduzione di altre. Qualunque siano le caratteristiche che l'individuo possiede in forma innata, esse condurranno a esiti diversi in presenza di differenti strutture familiari e di differenti insiemi di esperienze. Al contempo, anche i bambini plasmano continuamente il loro ambiente: partecipano in maniera attiva alle proprie esperienze e possono essere un forte determinante delle stesse. La loro mente si sviluppa cioè in senso dialettico e contestuale (Sroufe, 1979).

La presenza di caregiver in grado di rispondere in maniera sensibile al bambino, favorendo in lui la progressiva acquisizione di capacità e competenze, rappresenta un importante fattore protettivo (Masten & Powell, 2003); relazioni di qualità non ottimale costituiscono invece un importante fattore di rischio per lo sviluppo di sofferenza psicologica. Gli effetti di una mancata sintonizzazione andranno dunque letti alla luce del *modello biopsicosociale* (Sameroff, 2010), in cui la psicopatologia viene vista come una disfunzione tra il sistema bambino, con il suo corredo neurobiologico, e il sistema di adulti significativi all'interno del quale il piccolo fa esperienza del mondo. Nel processo evolutivo vi sono dei nodi cruciali, delle finestre entro le quali avvengono complessi processi di integrazione delle competenze sociali, affettive e cognitive acquisite fino a quel momento sulla base dell'esperienza; si crea così una sequenza organizzata che costituisce un punto di partenza e un vincolo per le riorganizzazioni successive, creando una vulnerabilità o, al contrario, una risorsa. In quest'ottica, la presenza di esperienze avverse all'interno del contesto interpersonale va letta non solo declinandola attraverso alcune dimensioni di base (come la tipologia, il tempo in cui avvengono, la frequenza), ma anche secondo i diversi elementi strutturali ed evolutivi caratteristici dell'individuo che le esperisce, così come dell'ambiente in cui tale individuo è inserito. Nella prospettiva della *Developmental Psychopathology* è necessario cioè tenere conto del complesso intreccio di fattori psicologici, biologici e ambientali che possono portare a uno stesso esito, sia esso la resilienza o una maggiore vulnerabilità alla psicopatologia (principio noto come *equifinalità*), e ricordare che un determinato evento traumatico non conduce necessariamente allo stesso esito in ognuno (principio noto come *multifinalità*).

### **La teoria dell'attaccamento**

Per poter meglio comprendere gli effetti del trauma durante l'età dello sviluppo è bene fare brevemente riferimento alla teoria dell'attaccamento, elaborata da John Bowlby (1969; 1973; 1980). Tale teoria assegna un ruolo centrale agli avvenimenti reali che caratterizzano le prime relazioni, alle modalità tramite cui si formano e consolidano i legami diadici genitore-figlio e all'effetto che esperienze avverse all'interno del nucleo familiare possono esercitare sulla salute mentale e fisica del bambino.

Bowlby ha postulato l'esistenza di un sistema motivazionale biologicamente determinato, il sistema d'attaccamento, attivo durante tutto l'arco di vita ma operante con maggiore intensità e frequenza nel corso delle prime

fasi dello sviluppo, quando la vulnerabilità alle minacce ambientali è maggiore, e minore è invece la capacità di gestire da soli il pericolo o il disagio. Questa fase di vulnerabilità rende necessario che i bambini siano forniti di un sistema comportamentale relativamente stabile e avente come fine quello di promuovere la vicinanza a una figura che possa garantire sicurezza. Il sistema di attaccamento, dunque, si attiva quando il piccolo si sente spaventato, confuso, affaticato o angosciato, condizioni in cui è spinto a cercare la vicinanza e il conforto di una figura percepita come più forte e/o più saggia (Bowlby, 1980). Dopo i primi 2-3 mesi di vita, l'attaccamento si attiva o inibisce in riferimento a figure specifiche (caregiver) che si prendono abitualmente cura del piccolo, in genere e in primo luogo la madre. Compito del caregiver è svolgere nei confronti del bambino il ruolo di base sicura, da cui questi «possa partire per affacciarsi nel mondo esterno e a cui possa ritornare sapendo per certo che sarà il benvenuto, nutrito sul piano fisico ed emotivo, confortato se triste, rassicurato se spaventato» (Bowlby, 1988, p. 10). Mostrando di possedere caratteristiche come l'accessibilità e la capacità di rispondere in modo sensibile ai segnali del bambino, il caregiver favorisce a quest'ultimo la possibilità di tornare a uno stato di sicurezza, dunque di tornare a esplorare l'ambiente e a fare esperienza del mondo.

Per capire, invece, cosa accade in assenza di caregiver disponibili e sensibili è necessario introdurre un ultimo concetto elaborato da John Bowlby e dai teorici dell'attaccamento, quello di Modello Operativo Interno (MOI). Esso trae le sue origini dalla teoria di Craik (1943), secondo cui gli organismi viventi costruiscono dei modelli del mondo esterno, «strutture di riferimento» in cui viene conservata la configurazione della realtà, così che sia possibile rappresentarsi la gamma di azioni potenzialmente attuabili, adattarsi ai cambiamenti dell'ambiente e ampliare il proprio repertorio comportamentale. Partendo da questa formulazione, Bowlby (1969; 1973; 1980) pone l'enfasi sulla dinamicità di tali schemi rappresentazionali (che vengono plasmati dalle esperienze nell'arco di tutta la vita) e sul loro carattere intrinsecamente interpersonale: nelle concettualizzazioni dell'autore, infatti, i MOI costituiscono rappresentazioni di sé e delle figure di attaccamento che sono modelli interiori di sé-conl'altro, cioè della relazione. L'elemento fondamentale nella costruzione dei MOI è, appunto, la presenza del caregiver, la sua disponibilità e il modo in cui risponde alle richieste del piccolo: tali elementi, interagendo con le esperienze soggettive del bambino durante l'interazione, portano alla creazione di una mappa interna del mondo che permette al piccolo — e poi all'adolescente e all'adulto — di fare previsioni sulle future interazioni con le figure di attaccamento e, per estensione, con gli altri, guidando così la percezione degli eventi

e influenzando i processi di attribuzione di significato. I MOI rappresentano dunque una sorta di schema, un'interiorizzazione delle esperienze relazionali, che opera come un filtro nell'elaborazione delle informazioni esterne e interne, guidando e organizzando il comportamento e le emozioni: è attraverso di essi che facciamo predizioni sulla realtà, entriamo in relazione con essa e costruiamo opinioni su di noi e sugli altri. Si tratta, cioè, di un elemento fondamentale per la strutturazione del nostro funzionamento mentale. Attraverso i paragrafi successivi vedremo come chi ha una storia di esperienze avverse all'interno del proprio contesto di accudimento primario sia privato di alcuni strumenti fondamentali per la costruzione della sua soggettività e della sua possibilità di riconoscere e relazionarsi all'altro.

### **Attaccamento disorganizzato e trauma complesso**

I brevi cenni agli elementi teorici necessari per comprendere in che modo la mente del bambino si sviluppa ci consentono, ora, di salire al secondo livello tra quelli postulati da Mucci: quello in cui troviamo, nella storia infantile dell'individuo, esperienze di maltrattamento, abuso o grave trascuratezza all'interno delle relazioni di cura primarie. In questi casi, ci troviamo spesso di fronte a una disorganizzazione del sistema di attaccamento (si veda Cyr et al., 2010, per una serie di meta-analisi), ossia di fronte alla presenza di comportamenti contraddittori e incoerenti in risposta all'attivazione di tale sistema. In condizioni di vulnerabilità o paura, i bambini con attaccamento disorganizzato appaiono infatti guidati *simultaneamente* da una ricerca di vicinanza con il caregiver e da un evitamento dello stesso, come se in loro fossero attive intenzioni diverse e diversi nuclei di significato, senza che nessuno di essi riesca a essere inibito in maniera coerente (Main & Hesse, 1990; Liotti, 1994).

Nell'attaccamento disorganizzato, infatti, il bambino sperimenta un paradosso che è stato definito della «paura senza sbocco» (*fright without solution*: Main e Hesse, 1990): la sua fonte di conforto, il caregiver, diventa allo stesso tempo causa di una paura imprevedibile — o perché francamente abusante, o perché vista come impotente — come accade ad esempio nella violenza domestica, oppure ancora assorbita nei propri stati mentali, oppure oscillante fra ostilità o impotenza, stati che conducono il genitore ad abdicare alle sue funzioni di cura e accudimento (Lyons-Ruth et al., 2005). È importante cioè ricordare che la presenza di un attaccamento disorganizzato non implica *necessariamente* la presenza di esperienze di abuso o maltrattamento diretto nella storia precoce (Granqvist et al., 2017). Il contesto di accudimento del