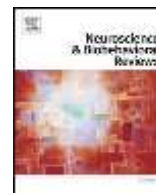




Lista de contenidos disponible en [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Neuroscience and Biobehavioral Reviews

página de la revista: www.elsevier.com/locate/neubiorev



Estilo de apego: El sustrato neurobiológico, la interacción con la genética y el papel en las vías de riesgo de los trastornos del neurodesarrollo



Linda A. Antonucci^{a,b,*}, Paolo Taurisano^a, Gabrielle Coppola^a, Rosalinda Cassibba^a

^a DEPARTAMENTO de EDUCACIÓN, Psicología, COMUNICACIÓN, Universidad de BARI "Aldo Moro", BARI - ITALIA

^b DEPARTAMENTO de PSIQUIATRÍA Y PSICOTERAPIA, LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT, Múnich - ALEMANIA

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Estilo de apego

Trastornos del neurodesarrollo

RMf

Desarrollo Infante

Interacciones gen-ambiente Neurociencia

RESUMEN

La literatura ha sugerido que la inseguridad de apego se ha asociado previamente con la posterior aparición de varias condiciones psiquiátricas caracterizadas por la disregulación de las emociones. Sin embargo, solo unos pocos estudios han investigado las bases neurobiológicas del estilo de apego y si la inseguridad de apego comparte un sustrato neurobiológico común con los trastornos del neurodesarrollo. En esta contribución narrativa, nos propusimos revisar la literatura existente sobre los correlatos neurobiológicos funcionales del estilo de apego para comprender mejor (1) los patrones neurobiológicos específicos asociados a la variación de la seguridad de apego, y (2) si es posible identificar una superposición neurobiológica entre las anomalías relacionadas con la inseguridad de apego y los trastornos del neurodesarrollo. Dada la compleja etiología de estas enfermedades, también revisaremos los estudios sobre las interacciones gen-ambiente para investigar de qué manera la inseguridad de apego interactúa con los factores genéticos en la determinación de este sustrato neurobiológico común. Creemos que una mejor comprensión de cómo las experiencias tempranas de apego pueden desempeñar un papel en la fisiopatología de los trastornos del neurodesarrollo es fundamental para planificar intervenciones clínicas eficaces con miras a reducir tanto la probabilidad de una mala crianza como el riesgo de aparición de trastornos psiquiátricos.

* Autor correspondiente: Departamento de Educación, Psicología, Comunicación, Universidad de Bari Aldo Moro, Via Crisanzio, 42, 70122 Bari - Italia.

CORREO ELECTRÓNICO: linda.antonucci@uniba.it (L.A. Antonucci).

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.11.002>

Recibido el 1 de agosto de 2018; Recibido y revisado a partir del 28 de octubre de 2018; Aceptado el 2 de noviembre de 2018

Available online 06 November 2018

0149-7634/©2018 Elsevier Ltd. Todos los derechos reservados.

1. Introducción

La teoría del apego y sus posibles aplicaciones a la salud mental han sido de gran interés para los clínicos y psicólogos en los últimos 50 años. La teoría de apego surge de los trabajos de John Bowlby y Mary Ainsworth, quienes combinaron conceptos y supuestos fundamentales del psicoanálisis y de la psicología cognitiva y del desarrollo. Su objetivo era definir y describir con precisión el sistema conductual del apego (Bowlby, 1969, 1980), que ha sido evaluado experimentalmente y detallado en los últimos 30 años. El sistema conductual de apego está basado en el vínculo emocional entre el niño y su cuidador, y aparece para que el niño sea capaz de gestionar la necesidad biológica de protección frente a los peligros (Bowlby, 1980; Mikulincer y Shaver, 2003). A través de la regulación de la distancia con el cuidador tanto a nivel físico como emocional, este impulso denominado "búsqueda de proximidad" (Bowlby, 1980) guía los comportamientos individuales y orienta las elecciones y decisiones dentro del entorno social. Se supone que, si el niño mantiene la proximidad con la figura de apego que le proporciona apoyo y cuidados, estará protegido de las condiciones ambientales peligrosas (Mikulincer y Shaver, 2003), lo que incrementa las posibilidades de supervivencia y de reproducción potencial. Según la teoría del apego (Bowlby, 1969; Ainsworth et al., 1978), el sistema de apego está activo cuando las condiciones ambientales adversas requieren la desconexión del sistema conductual exploratorio (Zeanah, Berlin et al. 2011) para recibir el apoyo de la figura de apego. Por lo tanto, cuando el niño, cerca del cuidador, se sienta seguro (Torquati y Vazsonyi, 1999), su motivación para explorar y descubrir el entorno aumentará gradualmente, determinando así la desactivación del sistema conductual de apego y la reactivación del sistema exploratorio. Por tanto, se podría argumentar que la elegibilidad de un cuidador para el papel de figura de apego depende del grado de protección percibido por el niño cuando emerge el instinto de búsqueda de proximidad (Hazan y Shaver, 1987). Además, la figura de apego debe facilitar el afrontamiento del estrés y las emociones negativas, representando así una "base segura" (Bowlby, 1969, 1980, Mikulincer y Shaver, 2003) y siendo el punto de partida de una exploración ambiental segura para el niño, lo que le dará la certeza de que el cuidado y el apoyo estarán garantizados en caso de necesidad. El sistema conductual de apego está, por tanto, regulado por una motivación inherente (Bowlby, 1978, 1982) que permite al niño explorar el entorno con la conciencia especial de que su "base segura" está disponible. Esta motivación ha sido seleccionada durante la evolución porque promueve la supervivencia y, en última instancia, el éxito reproductivo, al garantizar la protección y apoyar la exploración por parte de los miembros jóvenes y altamente vulnerables de la especie humana. Además, la investigación ha sugerido que las experiencias de apego ocurridas durante la infancia se organizan en los llamados "Modelos Operativos Internos" (IWM), que influyen sistemáticamente en las relaciones de apego actuales y posteriores (Feeney, 1999; Simpson et al., 2003). Los IWM se han definido como un "sistema de orientación" (Belsky, 2002) que los individuos utilizan para dirigir acciones y comportamientos y para lidiar con el procesamiento y la regulación de las emociones. Dado que las emociones son cruciales para las relaciones humanas, su procesamiento y regulación se consideran hoy en día como los sistemas primarios que son modulados por las conductas y representaciones de apego (Bowlby, 1973). En efecto, se cree que la seguridad de apego facilita la regulación de las emociones y potencia las conductas de afiliación entre pares. Además, tiende a asociarse con un alto nivel de autoestima, autoestabilidad y satisfacción (Canterberry y Gillath, 2013). En consecuencia, las evidencias anteriores también han sugerido que el estilo de apego adulto podría influir en el funcionamiento social, personal, afectivo y parental (Fisher et al., 2006).

Literatura anterior de Ainsworth et al. (1978) han demostrado mediante el uso del Procedimiento de la Situación Extraña (SSP) la existencia de distintos patrones de activación del vínculo de apego madre-hijo, que podrían oscilar entre un alto grado de seguridad y distintos patrones de inseguridad, articulados principalmente en la evitación y la ansiedad. El apego evitativo se caracteriza por una desactivación del sistema de apego en grados diferentes e individuales, debido a la percepción de la no disponibilidad del cuidador en caso de necesidad. El apego evitativo se origina en el hecho de que se piensa que el cuidador no responde y no se involucra emocionalmente con el niño, quien puede intentar mantener el sistema de apego en un rango bajo de activación de múltiples maneras (como la supresión de las expresiones emocionales o los rasgos negativos del yo). Por el contrario, el apego ansioso está constituido por una hiperactivación del sistema de apego: en la mayor parte de los casos, la figura de apego no es considerada como una base segura debido a los comportamientos caóticos, impredecibles y conflictivos del individuo. Por estas razones, los sujetos no se sienten cómodos al experimentar el entorno y es probable que sientan una mayor necesidad de búsqueda de apoyo por parte del cuidador, que no se experimenta como una base segura. Esta sensación de falta de eficacia puede causar bajos niveles de autoestima y sentimientos negativos autodirigidos en el individuo (Vrticka y Vuilleumier, 2012). Una categoría adicional define a los llamados sujetos "temerosos" o "desorganizados" (Bartholomew y Horowitz, 1991; Griffin y Bartholomew, 1994; Main, Kaplan et al. 1985), que se caracterizan por una elevada ansiedad y evitación, ambas relacionadas con el apego. Esta combinación específica de representaciones negativas tanto del yo como del otro conduce al desarrollo de IWM temerosos/atemorizantes que permiten distinguir el patrón de apego desorganizado de otras categorías inseguras.

2. Evaluación de las disposiciones de apego

El apego se forma durante los primeros años de vida, en consonancia con las capacidades conductuales y físicas del infante. Sin embargo, Bowlby (Bowlby, 1988) asumió que la alternancia de sistemas conductuales de apego-exploración permanece activa a lo largo de toda la vida. Desde este punto de vista, la búsqueda de proximidad es para el individuo adulto la forma de responder adaptativamente a la presión del entorno durante periodos estresantes, experiencias traumáticas o eventos adversos (Mikulincer y Shaver, 2003), ya que estar cerca de alguien que ofrece confort aumenta las posibilidades del ajuste social.

A lo largo de los últimos 30 años, la investigación sobre las diferencias individuales en cuanto al estilo de apego adulto se ha organizado en torno a dos líneas principales de investigación, que reflejan dos conceptualizaciones diferentes del apego adulto (Scharfe y Bartholomew, 1998; Shaver y Mikulincer, 2002). Por un lado, la trayectoria de desarrollo del apego (Belsky, 2002) se basa en la suposición de que la seguridad de apego da forma a los IWM (que tienden a permanecer estables durante toda nuestra vida) a lo largo de las experiencias en la infancia y los recuerdos relacionados, modulando así la forma en que el sujeto se ve a sí mismo e interactúa con los demás en las relaciones cercanas. En este contexto, los investigadores han utilizado con éxito la Entrevista de Apego Adulto (AAI, Main et al., 2003) para investigar el estado mental del adulto con respecto al apego (que tiene una raíz evolutiva demostrada - Belsky, 2002), y su relación con las estrategias de regulación de las emociones, como la represión y supresión de los sentimientos y la memoria, el afrontamiento de las emociones negativas, los mecanismos de disociación (Dozier y Kobak, 1992). La clasificación que puede obtenerse gracias a la AAI de hecho se basa en la evaluación del interlocutor sobre sus propios recuerdos y se fundamenta en la capacidad de recordar acontecimientos generales (semánticos) y específicos (episódicos) que se produjeron durante la infancia. La asignación de un sujeto a la categoría Seguro (F) o a la de Evitativo (D), Ansioso (E) o Desorganizados (U) se basa principalmente en la capacidad de la persona para organizar, recuperar y comprender de forma coherente sus experiencias en la infancia y para reconocer los efectos y el impacto de los eventos recordados durante la entrevista en la conformación de su personalidad adulta y su forma de reaccionar ante las situaciones emocionales (Main y Hesse, 1990;

van IJzendoorn et al., 1992; van IJzendoorn, 1995).

Por otra parte, los relatos en el ámbito de la psicología social y de la personalidad (Hazan y Shaver, 1987; Feeney, 1999) han afirmado que la seguridad y la inseguridad de apego también están moduladas por las relaciones de adultos, por lo que los IWM también pueden considerarse un sistema "en proceso" (Belsky, 2002) que se originan momento a momento a partir de las experiencias directas con los demás. Según esta "trayectoria social del apego" (Belsky, 2002), los estilos de apego adulto se definen como patrones de emociones, disposiciones y estrategias de regulación de las emociones que son conceptualmente paralelos a los patrones de apego consolidados en la infancia (Fraley y Shaver, 2000; Shaver y Mikulincer, 2002). Según esta perspectiva social, el estilo de apego adulto también podría evaluarse mediante el uso de varios instrumentos de autoinforme, como el Experiences in Close Relationships - ECR (Brennan et al., 1998), el Attachment Style Questionnaire - ASQ (Hazan y Shaver, 1987) y el Relationship Questionnaire - RQ (Bartholomew y Horowitz, 1991). Estos tipos de instrumentos pueden captar los procesos mentales conscientes relacionados con el apego, a diferencia de la AAI, cuyo sustrato de desarrollo parece desencadenar los IWM y los mecanismos psicológicos no conscientes a través del procesamiento narrativo.

Cabe destacar que el estado mental respecto del apego y el estilo de apego adulto en las relaciones cercanas no son constructos que se superpongan (Belsky, 2002; Shaver y Mikulincer, 2002) y esto se refleja en el uso de métodos de evaluación diferentes. Si bien la AAI provee las suficientes herramientas para captar los procesos inconscientes de los adultos en la regulación de las emociones (Jacobvitz et al., 2002), las medidas de autoinforme pueden presentar algunas limitaciones en la evaluación de los procesos que caen fuera de la conciencia y el control del individuo; como subrayan Shaver y Mikulincer (2002). De hecho, las medidas de autoinforme deben considerarse como "indicadores superficiales convenientes de las diferencias en las cogniciones, emociones y tendencias de comportamiento relacionadas con el apego". Como confirmación de esta diferencia, los datos empíricos no apoyan de forma consistente la concordancia entre las evaluaciones obtenidas por los dos medios de evaluación (Belsky, 2002; Bouthillier et al., 2002; Waters et al., 2002). Por otra parte, el origen evolutivo de los estilos de apego en las relaciones cercanas no se presupone ni se ha demostrado (Belsky, 2002). Además, una consolidada tradición de investigación ha demostrado una fuerte conexión entre el estilo de apego autodiagnosticado y la crianza de los hijos (Jones et al., 2015). Por lo tanto, debido a estas inconsistencias, como se recomendó anteriormente (Shaver y Mikulincer, 2002) las dos perspectivas de apego deben integrarse para revelar los procesos de regulación inconsciente de la emoción relacionados con el apego (a través de las codificaciones de la AAI), así como las tendencias cognitivas, conductuales y de acción asociadas (a través de las evaluaciones de autoinforme).

3. Objetivos de la contribución narrativa:

A pesar de las diferencias en las formas de conceptualizar y evaluar el estilo de apego, tanto los relatos de desarrollo como los de psicología social coinciden en la idea de que el estilo de apego modula la forma en que se perciben y regulan las emociones a nivel individual (Adam et al., 2004; Vrticka y Vuilleumier, 2012). Además, numerosos estudios (Ainsworth, 1982; Main, 2000; Sette et al., 2015) han destacado la existencia de una relación de doble vínculo entre la seguridad de apego y las habilidades parentales. Específicamente, se cree que los IWM del cuidador modulan su capacidad para interpretar las señales emocionales del niño, influenciando así la sensibilidad y la contingencia de las respuestas de cuidado a sus necesidades. La revisión y los hallazgos metanalíticos (Sette et al., 2015; van IJzendoorn, 1995; van IJzendoorn y Bakermans-Kranenburg, 1997; Verhage et al., 2016) muestran que los cuidadores seguros parecen ser protectores, afectuosos y serviciales, por lo que logran responder de forma sensible a las necesidades manifestadas por el infante. Por el contrario, los cuidadores inseguros tienden a rechazar, sobreproteger, ser ansiosos o negligentes.

Estos estudios muestran de qué manera las experiencias de la primera infancia que dan forma a los IWM son cruciales para el desarrollo emocional y la regulación de las emociones. Aunque el vínculo de apego es un fenómeno psicológico complejo y clave, implicado principalmente en el desarrollo y la calidad de la vida social y personal de los individuos, solo unos pocos estudios han investigado las bases neurobiológicas de la seguridad de apego. En efecto, para garantizar un nivel aceptable de sensibilidad materna y poder reconocer las señales que indican que el niño necesita de cuidados, se involucran diferentes funciones cognitivas, como las funciones ejecutivas (control atencional, atención sostenida, memoria de trabajo, Gonzalez et al., 2009), un buen grado de capacidad de regulación emocional (Anderson et al., 2011; Swain et al., 2014), y una buena motivación. Todas estas capacidades cognitivas se encuentran en redes neuronales específicas y distintas (Kober et al., 2008; Swain et al., 2007). Se debe tener en cuenta que las disregulaciones/disfunciones de estos sistemas neuronales podrían actuar como factores de riesgo en la mala crianza de los hijos (Swain et al., 2014) y que a menudo se encuentran deteriorados en las enfermedades mentales, como los trastornos del estado de ánimo, los síndromes de psicosis y las enfermedades del espectro bipolar (Bertolino y Blasi, 2009; Vrticka y Vuilleumier, 2012).

Sobre la base de la literatura aquí presentada, el objetivo de la presente contribución es investigar los avances respecto a los estudios que se han centrado en los correlatos neurobiológicos funcionales del apego adulto a través de diversos paradigmas durante la resonancia magnética funcional (RMf) con el fin de evaluar el estilo de apego puede modular los patrones neurobiológicos específicos. De hecho, los resultados siguen siendo inconsistentes, probablemente debido a las discrepancias en las características de la muestra, el diseño del estudio y las estrategias de análisis de los datos de imágenes. Además, a través de esta contribución narrativa pretendemos comprender mejor si los fenotipos neurobiológicos de los procesos relacionados con el apego se superponen a las características funcionales del cerebro en el núcleo de los principales trastornos del neurodesarrollo, y cómo lo hacen. En las trayectorias de riesgo de estos trastornos se puede hipotetizar un posible papel de las experiencias adversas en la infancia en interacción con factores genéticos, que desempeñan una función importante en la fisiopatología de estos trastornos.

De acuerdo con estudios previos (Donges et al., 2012; Gillath et al., 2005), creemos que el fuerte impacto biológico que subyace al vínculo de apego, junto con su impacto en la formación de futuras relaciones y en influir en comportamientos sociales complejos y habilidades cognitivas, podría afectar varios mecanismos neurobiológicos que involucran diferentes funciones cognitivas. Por esta razón, también esperamos encontrar anomalías neurobiológicas comunes entre la seguridad de apego, la mala crianza y las enfermedades del neurodesarrollo.

4. Métodos de búsqueda

Se utilizaron las bases de datos Pubmed, Scopus y PsycInfo para realizar una doble búsqueda de artículos según los objetivos descritos anteriormente. En el primer nivel de búsqueda, nuestro objetivo era centrarnos en artículos que investigaran los correlatos neurobiológicos del estilo de apego. Por tanto, primero retiramos todos los artículos generados por las palabras clave "attachment style" y "RMI", unidas por el operador booleano "AND". A continuación, afinamos la búsqueda mediante el operador booleano "OR" para distintos aspectos del constructo de estilo de apego (attachment security OR attachment insecurity OR attachment avoidance OR attachment anxiety OR attachment disorganization) "AND" de las mediciones de los fenotipos neurobiológicos (MRI OR functional MRI OR fMRI OR functional magnetic resonance imaging). Esta búsqueda dio como resultado 59 artículos después de eliminar los resultados duplicados en las bases de datos. Esta lista de artículos se organizó en una tabla en la que se seleccionaron los artículos que se iban a estudiar basándose en estos criterios fijos: el artículo está en inglés, el artículo no es un estudio con animales, el artículo presenta datos originales, el artículo presenta un grupo de sujeto, el artículo presenta datos de un

grupo sano sin ningún diagnóstico psiquiátrico. Después de examinar esos 59 estudios según estos criterios fijos, retuvimos 38 estudios para la primera parte de nuestra discusión narrativa.

En el segundo nivel de búsqueda, nuestro objetivo era centrarnos en los artículos que investigaran los efectos de las experiencias de apego adversas en la infancia y su interacción con los fenotipos neurobiológicos, tanto en controles sanos como en sujetos con un trastorno del neurodesarrollo (es decir, esquizofrenia, trastorno bipolar, trastornos del espectro autista, según Goldstein y Reynolds, 1999). Por tanto, utilizamos los operadores booleanos "AND" y "OR" para construir una búsqueda específica que uniera la genética "AND" diferentes declinaciones de experiencias relacionadas con el apego en la primera infancia (*attachment security OR attachment insecurity OR attachment avoidance OR attachment anxiety OR attachment disorganization OR parental care OR maternal care OR maternal sensitivity OR parental sensitivity OR childhood experiences*) "AND" o fenotipos neurobiológicos (*MRI OR functional MRI OR fMRI OR functional magnetic resonance imaging*). De este modo, tras eliminar los duplicados, se retuvieron 121 estudios en las bases de datos. Esta lista de artículos se redujo tomando en cuenta los siguientes criterios: el artículo está en inglés, el artículo no es un estudio con animales, el artículo presenta datos originales, el artículo presenta un grupo de sujetos, el artículo se centra en controles sanos o en grupos de diagnóstico de personas con un trastorno del neurodesarrollo (es decir, esquizofrenia, trastorno bipolar, trastornos del espectro autista). Después de seleccionar esos 121 estudios según estos criterios fijos, retuvimos 47 estudios en la contribución narrativa para la segunda parte de nuestra discusión cualitativa.

5. El sustrato neurobiológico del procesamiento de las emociones y su relación con el estilo de apego

La seguridad de apego y la sensibilidad a las señales de apego un con específico están en estrecha relación con la capacidad de leer, reconocer y regular las emociones. Ser capaz de responder de forma sensible a las necesidades de los niños reside en la capacidad de distinguir la valencia (positiva o negativa) de las emociones, de identificar las emociones en el rostro del niño y de reconocer las señales de sufrimiento emocional infantil. La capacidad de procesar las expresiones faciales es clave para la creación y constitución de relaciones de apego gracias a las cualidades intrínsecas de las caras para reflejar las emociones y los estados de ánimo y facilitar los procesos de comunicación (Bowlby, 1973).

Por el momento, una amplia variedad de estudios han descrito exhaustivamente el fuerte trasfondo neurobiológico del procesamiento de las emociones y han identificado una compleja red formada por áreas corticales y subcorticales de implicadas de diferentes maneras en la decodificación de las expresiones faciales, en el acercamiento y la evitación de los estímulos emocionales en función de su valencia (positiva o negativa), y en los procesos de regulación emocional (LeDoux, 1996; Phillips et al., 2003). El primer intento por describir esta compleja red fue realizado en 1952 por MacLean (1952), quien identificó el "sistema límbico", un sistema anatómico funcional compuesto por estructuras del lóbulo límbico del cerebro (parahipocampo, giro cingulado, giro dentado, giro subcalloso) y regiones subcorticales (hipocampo, amígdala, hipófisis, núcleo talámico anterior, cuerpo mamilar) y que se cree que se encarga del procesamiento de las emociones (Kotter y Meyer, 1992; LeDoux, 2000). Basándose en el modelo propuesto por MacLean, la conceptualización del sistema límbico fue ampliada por Nieuwenhuys (1996), quien propuso que el "sistema límbico central-parcial" podría extenderse a regiones mesencefálicas y diencefálicas. Además, este sistema límbico central-parcial parece estar estrechamente conectado con varias regiones del prosencéfalo, incluidos la amígdala, el hipotálamo, el hipocampo y el giro parahipocampal.

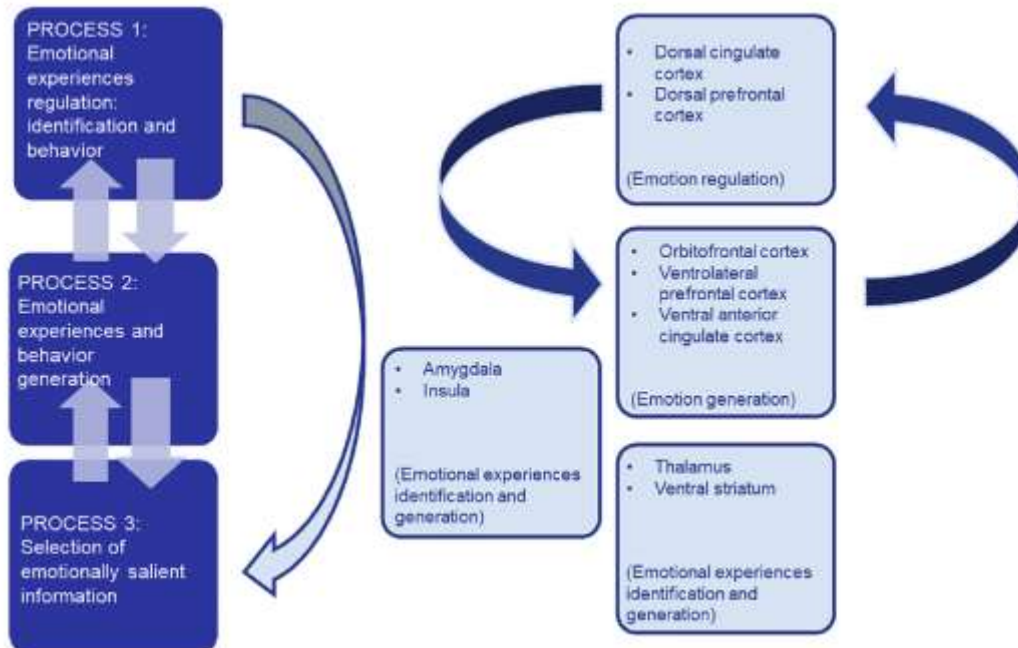


Fig. 1. Los tres procesos principales del sistema emocional (panel izquierdo) y las áreas cerebrales implicadas en cada subproceso (panel derecho). Adaptado de Phillips et al., 2003

Esta nueva conceptualización límbica condujo finalmente a la idea de un "sistema límbico mayor, distribuido o extendido", confirmado por otras contribuciones (de Olmos y Heimer, 1999; Heimer, 2003; Morgane et al., 2005; Morgane y Mokler, 2006; Northoff et al., 2010, 2011). Desde entonces, numerosos estudios han intentado caracterizar aún más el modelo de Nieuwenhuys y comprender mejor las bases neurobiológicas del procesamiento y la regulación de las emociones. En este contexto, las evidencias han revelado la existencia de varias interacciones entre el sistema límbico descrito originalmente y las estructuras neocorticales estrechamente implicadas en los procesos cognitivos (como la corteza prefrontal y las regiones corticales orbitales), probablemente debido a las fuertes conexiones existentes entre la amígdala y el neocórtex (Damasio, 1994a, 1994b; LeDoux, 1996, 2000). Estos hallazgos plantearon la hipótesis de que la aplicación teórica

del paradigma "límbico" podría dar lugar a conclusiones demasiado simplistas y reduccionistas, y que la investigación de las vías implicadas en el procesamiento de las emociones se beneficiaría de un enfoque integrado capaz de tomar en cuenta las interacciones entre los sistemas emocionales y cognitivos. En esta línea de investigación, según [Phillips \(2003\)](#), el procesamiento de las emociones se basa en tres procesos relacionados ([Fig. 1](#)):

- 1 la identificación de información emocionalmente destacada en el entorno,
- 2 la generación de experiencias emocionales y del comportamiento en respuesta a (1),
- 3 la regulación de las experiencias emocionales y del comportamiento.

El último puede implicar una inhibición de (1) y (2) para que el estado afectivo y el comportamiento generado en respuesta a los estímulos ambientales sean contextualmente apropiados.

Como se muestra en la [Fig. 1](#), la identificación de la información destacada (proceso 1) depende principalmente de las regiones ventrales del córtex cingulado anterior, del córtex prefrontal ventromedial y del núcleo dorsomedial talámico ([Alexander, Naeser et al. 1990](#)), así como en regiones subcorticales como la ínsula y la amígdala ([Calder, Lawrence et al. 2001](#)). Específicamente, la ínsula desempeña una función en la respuesta autonómica a los estímulos aversivos, la reactividad al miedo y la ansiedad anticipatoria, y en la identificación de las manifestaciones de asco en los demás ([Calder et al., 2001](#), [Phillips et al., 1997](#)). Por otro lado, [Calder et al. \(2001\)](#) han destacado la importancia de la amígdala para la identificación de las expresiones emocionales mostradas por otros, en particular las emociones relacionadas con la amenaza, como el miedo, pero también la tristeza y la felicidad. Además, la amígdala está implicada en la respuesta a las manifestaciones no faciales de la emoción, incluidos los estímulos desagradables auditivos, olfativos y gustativos, y en la memoria de la información emocional ([Calder et al., 2001](#)).

El proceso 2 (generación de experiencias y comportamientos emocionales), que implica la generación de experiencias y comportamientos emocionales en respuesta a cambios en el entorno; depende principalmente de la amígdala, especialmente en respuesta a estímulos de temor, y de la ínsula, especialmente en respuesta a estímulos relacionados con el asco ([Calder et al., 2001](#)). Otras regiones implicadas en el proceso 2 son el giro cingulado anterior ventral (incluidas las regiones subgenual y pregenual o rostral), que es importante para la función autonómica y el comportamiento emocional ([Drevets, 2000](#)), el córtex prefrontal ventromedial (especialmente la porción orbitofrontal), que tiene conexiones directas con la amígdala y es una región clave para la percepción de olores agradables y desagradables, sabores y estímulos táctiles, así como para la representación del valor de recompensa de un estímulo y la forma en que esta representación guía el comportamiento social normal y el dirigido a objetivos ([Damasio, 1994a, 1994b](#)), y el córtex prefrontal ventrolateral, implicado en la inducción del estado de ánimo triste y el recuerdo de las memorias emocionales personales ([Drevets, 2000](#)).

Por otro lado, la regulación emocional (proceso 3) depende de un "sistema nervioso dorsal" ([Phillips et al., 2003](#)), que incluye regiones dorsales del giro cingulado anterior y las cortezas prefrontales dorsomedial y dorsolateral, estructuras que desempeñan una función esencial en la atención selectiva, la planificación, las respuestas motoras a los estímulos emocionales y la integración de estos procesos con las entradas emocionales ([Drevets, 2000](#)). Por tanto, los substratos neurobiológicos de procesamiento y regulación de las emociones parecen estar constituidos por una amplia y compleja conexión entre las estructuras corticales y subcorticales, con un alto nivel de interacción entre los procesos emocionales y cognitivos, así como entre sus sustratos biológicos subyacentes.

Dado que el procesamiento y la regulación de las emociones parecen ser características fundamentales asociadas a la seguridad/inseguridad de apego ([Bowlby, 1973](#)), múltiples estudios han intentado investigar la modulación de las variables relacionadas con el apego respecto de las características neurobiológicas de las emociones, investigando mediante diversos instrumentos los correlatos neurobiológicos de las dos principales dimensiones de la inseguridad de apego, la ansiedad de apego y la evitación del apego, que podrían afectar de forma diferente las capacidades de la regulación emocional. La ansiedad de apego se ha asociado previamente a dificultades en la regulación de la excitación fisiológica y a un mayor tiempo necesario para recuperarse de las experiencias estresantes ([Fraley y Shaver, 2000](#)), mientras que la evitación del apego se ha asociado previamente a la tendencia a suprimir las emociones negativas porque se perciben como amenazantes para los individuos evitativos ([Mikulincer y Shaver, 2003](#)), con los resultados de una estrategia de afrontamiento que no consigue atenuar los indicios fisiológicos del estrés (por ejemplo, frecuencia cardíaca, conductancia de la piel, véase [Carpenter y Kirkpatrick, 1996](#); [Diamond et al., 2006](#)).

En este contexto, [Donges et al., \(2012\)](#) encontraron que los individuos con altas puntuaciones en la ansiedad de apego mostraron una mayor actividad en las áreas prefrontales izquierdas, como el área de Brodmann (AB) 10 y BA47, que están fuertemente implicadas en el juicio y la cercanía social ([Cunningham et al., 2003](#); [Krienen y Buckner, 2009](#)), el globo pálido y el claustrum, que a su vez parecen ser importantes para la tendencia a la imitación ([Arkadir et al., 2004](#)), y el cerebelo derecho, que está implicado en las interacciones sociales y en el procesamiento de las caras felices ([Critchley et al., 2000](#)) que aquellos que tenían niveles bajos de ansiedad de apego, pero solo cuando las caras estaban enmascaradas con expresiones felices. Estos datos sugieren que las personas que muestran niveles elevados de ansiedad de apego podrían estar más motivadas para reconocer señales positivas (es decir, felices) en los rostros de las personas con el fin de alcanzar un mayor nivel de intimidad. De forma coherente, [Gillath et al. \(2005\)](#) descubrieron que cuando los sujetos pensaban en escenarios con valencia emocional negativa, los sujetos con alta ansiedad de apego presentaban una mayor activación en el córtex del polo temporal anterior, pero una menor activación en el córtex orbitofrontal en comparación con las personas con alta evitación de apego, lo que refleja una estrategia específica de afrontamiento de las emociones negativas. Por otro lado, las personas evitativas fallaron en la desactivación del córtex orbitofrontal, lo que sugiere que son menos eficientes en el manejo de las estrategias de afrontamiento de los pensamientos que tienen una valencia emocional negativa ([Mikulincer et al., 2004](#)). Curiosamente, los autores descubrieron que las personas menos evitativas mostraban una disminución de la actividad localizada también en el córtex prefrontal izquierdo en comparación con las más evitativas. El córtex prefrontal es un locus en el centro de la cognición, las funciones ejecutivas, la memoria, la atención y la regulación de la atención-emoción ([Bertolino y Blasi, 2009](#); [Blasi et al., 2009](#); [Gray et al., 2002](#)). En conjunto, los resultados sugieren que el apego adulto también podría ser capaz de modular la actividad relacionada con las funciones cognitivas, especialmente la memoria y la atención. En esta línea de estudio, [Warren et al. \(2010\)](#) encontraron que el córtex orbitofrontal lateral y medial estaba más activo durante el procesamiento de palabras desagradables en sujetos inseguros, lo que sugiere que este aumento de la activación podría interpretarse como un fuerte intento por regular los efectos de las emociones negativas. La activación de la corteza orbitofrontal se ha asociado previamente a los esfuerzos por mantener y sostener la atención mientras intervienen distractores ([D'Esposito et al., 1995](#)) y a los esfuerzos por suprimir las emociones negativas ([Depue et al., 2007](#)).

La importancia del estudio de los correlatos neurobiológicos del estilo de apego en la edad adulta queda ilustrada también por los estudios que han revelado que las experiencias adversas de crianza durante la infancia no solo tienen más probabilidades de estar asociadas a modelos de apego inseguros en la edad adulta ([Main et al., 1985](#)), sino también a estrategias de afrontamiento neurobiológico desregulado con experiencias de estrés expresadas en términos de una liberación excesiva de cortisol ([Carpenter et al., 2009](#)). En este contexto, una reciente línea de investigación ha tenido como objetivo investigar la modulación de la ansiedad y la evitación del apego sobre la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS), que depende de la liberación de cortisol y que se ha asociado previamente a múltiples enfermedades relacionadas con el estrés ([Claes, 2004](#); [Narita et al., 2012](#)). El aumento de la liberación de cortisol en humanos y animales se ha correlacionado previamente con reducciones significativas de la materia gris ([Sheline, 2003](#)). Otros estudios sobre pacientes que padecen enfermedades relacionadas con el estrés han indicado que los sujetos que están muy expuestos a experiencias estresantes podrían presentar atrofia cerebral ([Gross, 2007](#)), lo

que sugiere que la investigación de las variables ambientales que contribuyen a un nivel creciente de estrés experimentado tanto a nivel percibido como fisiológico [SIC]. Siguiendo esta línea de razonamiento, un estudio reciente (Quirin et al., 2008) también ha demostrado que la ansiedad de apego se ha asociado previamente a la liberación de cortisol relacionada con el estrés (Gillath et al., 2006; Powers et al., 2006; Quirin et al., 2008); los sujetos se sometieron a una resonancia magnética con morfometría basada en vóxeles para investigar la distribución de la materia gris en el cerebro y los resultados sugirieron que tanto la ansiedad de apego como la evitación se asociaban con una reducción selectiva de la materia gris en el hipocampo, que su infiere que esta anomalía podría reflejar las dificultades que los individuos inseguros podrían tener para regular sus respuestas emocionales a las experiencias estresantes (Mikulincer y Shaver, 2007), y que las influencias neurobiológicas del estilo de apego adulto en los mecanismos neurobiológicos no solo se reflejan en las anomalías funcionales de loci específicos, sino también a nivel central, estructural y anatómico.

En este contexto, varios estudios de resonancia magnética han investigado recientemente la dinámica del apego adulto a través de tareas que implican características visuales o acústicas relacionadas con los niños, con una atención especial a las señales relacionadas con el propio hijo. Se ha demostrado anteriormente que los estímulos relacionados con el propio infante tienen una alta importancia social debido a su altos y peculiares significado y relevancia. Estos estímulos son capaces de provocar el sistema de apego y sus conductas relacionadas. Además, se cree que son fuertemente gratificantes y, por esta razón, la exposición a estas señales se asocia a la participación del llamado "sistema de recompensa", que se activa para alcanzar metas, incentivos y premios. En esta red, especialmente el globo pálido, el núcleo accumbens y otras regiones parecen estar fuertemente relacionadas tanto con el comportamiento de apego como con la recompensa (Bartels y Zeki, 2004; Northoff y Hayes, 2011). Los estímulos relacionados con los infantes se han utilizado en estudios anteriores de diferentes maneras. Tanto la exposición visual como la acústica a los estímulos relacionados con los infantes parecen ser una estrategia fiable para investigar la base neuronal de la conducta de apego. En concreto, Strathearn et al. (2008) expusieron a un grupo de madres a imágenes de sus propios hijos y de un niño desconocido durante una sesión de RMf, contrabalanceando los estímulos para la valencia emocional (feliz, triste y neutro), encontrando activaciones generalizadas en el sistema límbico (corteza prefrontal medial, cíngulo anterior, ínsula), sistema de recompensa (estriado ventral, putamen, cabeza caudada, área ventral tegmental y sustancia negra) y áreas clave para el procesamiento cognitivo (córtex prefrontal dorsolateral). Estos datos son coherentes con la hipótesis de que la conducta de apego depende de procesos mentales diferentes y múltiples y que, mientras las madres observan una emoción en la cara de su hijo, necesitan operar una integración de toda la información (afectiva, cognitiva, motivacional) necesaria para responder a esa emoción.

En este contexto, en un estudio reciente Riem et al. (2012) investigaron el principal efecto del estilo de apego adulto, medido por la AAI, sobre la activación de la amígdala relacionada con la exposición al llanto de un infante. Descubrieron que los individuos con apego inseguro (preocupados y evitativos), cuando se exponían al llanto del bebé, tenían una mayor activación de la amígdala que los sujetos seguros. Además, tendían a estar más irritados cuando se exponían al llanto del infante.

La activación de la amígdala se ha asociado previamente a las emociones negativas, como la ira y el miedo (Bertolino et al., 2005; Blasi et al., 2009) y esta activación parece ser provocada particularmente por los comportamientos maternos, especialmente en el reconocimiento de las señales de alerta y la indicación de la necesidad de comportamientos sensibles (Barrett y Fleming, 2011). Además, esta región parece estar estrechamente conectada con una serie de loci cerebrales que forman parte de la red de recompensa: estudios previos han demostrado que la amígdala está extremadamente interconectada con el núcleo accumbens para procesar el valor de los estímulos provenientes del infante y con el objetivo de asignar o reasignar la atención y la sensibilidad de los padres para satisfacer las necesidades del niño (Numan y Woodside, 2010).

Por otro lado, otros estudios han informado de la hipoactivación de la amígdala, especialmente cuando se trata de sujetos que han estado expuestos a traumas (Frewen y Lanius, 2006a, 2006b; Lanius et al., 2010), lo que sugiere que esto podría interpretarse como una estrategia de defensa ante la exposición prolongada a experiencias traumáticas (Bowby, 1988; Vanderlinden et al., 1995). En efecto, estudios anteriores han revelado que los traumas interpersonales de la infancia, como el abuso físico, sexual y emocional, así como la negligencia y las experiencias de rechazo en las relaciones entre padres e hijos, se han relacionado empíricamente con varias manifestaciones subclínicas en los adultos, como los síntomas somáticos y los problemas de apego. En concreto, se ha descubierto que el apego inseguro en la edad adulta actúa como mediador en la relación estadística entre el maltrato infantil y la sintomatología relacionada con el trauma en la edad adulta (Muller et al., 2012; Roche et al., 1999). Además, en una investigación reciente se diluyó que el trauma infantil no solo modula los comportamientos de apego, sino también sus fundamentos neurobiológicos en lo que respecta a la actividad espontánea y relacionada con la tarea (Duncan et al., 2015).

En esta línea de razonamiento, Kim et al. (2014) utilizaron la AAI para investigar experiencias no resueltas/desorganizadas de pérdida, abuso o trauma. Los sujetos se sometieron a una sesión de RMf mientras veían caras infantiles felices y tristes que incluían las caras de los propios hijos de las madres. Los autores descubrieron que las madres con experiencias no resueltas/desorganizadas, en el contexto de la activación del sistema de apego (mientras veían la cara de sus propios bebés cuando estaban tristes), mostraban una menor activación de la amígdala. Esto podría interpretarse como una estrategia de supresión de las emociones negativas generadas por las expresiones faciales de angustia de sus bebés. Las madres no traumatizadas, por el contrario, mostraron una mayor activación de la amígdala que las madres inseguras, lo que confirma el papel central de esta área en la respuesta a las señales de alerta, como las caras tristes, y que la amígdala es un locus cerebral de gran interés en el contexto de la investigación de las modulaciones neurobiológicas del estilo de apego adulto. La disminución de la actividad encontrada en la amígdala de las madres traumatizadas podría interpretarse entonces como el reflejo neurobiológico de una serie de estrategias de afrontamiento conductuales que estas madres utilizan para protegerse de la reexperimentación de sentimientos negativos en el contexto del apego (como la supresión de emociones).

En general, estos estudios muestran la existencia de un patrón específico de activación, localizado principalmente en estructuras límbicas y corticales, asociado al estilo de apego. También debemos señalar que este patrón de activación parece coincidir con los encontrados en estudios anteriores (Bartels y Zeki, 2004; Leibenluft et al., 2004; Musser et al., 2012; Seifritz et al., 2003; Swain, 2008), demostrando así que el impulso innato de los padres para responder, cuidar y proteger a sus hijos (Rosenblatt, 1967) se refleja en un sustrato neurobiológico específico.

En particular, los patrones de actividad límbica y cortical anómalos parecen ser elementos clave para la fisiopatología de algunos trastornos del neurodesarrollo con etiologías complejas (es decir, trastornos de la función cerebral que afectan las capacidades emocionales y cognitivas y despliegan el desarrollo neurobiológico de los individuos (Goldstein y Reynolds, 1999), como la esquizofrenia (Eack et al., 2016), el trastorno bipolar (Phillips et al., 2008) y los trastornos del espectro autista (Loveland et al., 2008), lo que sugiere (1) que la inseguridad de apego y estas condiciones psiquiátricas pueden compartir un sustrato neurobiológico común, y (2) que las experiencias adversas de la primera infancia en el contexto del apego pueden contribuir a explicar el aumento del riesgo ambiental de estas condiciones de enfermedad.

6. La investigación de las experiencias de apego en la primera infancia en los estudios de interacción gen-ambiente: implicaciones en la comprensión de las vías de riesgo de los trastornos del neurodesarrollo

Los estudios epidemiológicos han revelado que los niños expuestos a experiencias adversas tempranas asociadas con la alteración del vínculo parental y la inseguridad de apego presentan un mayor riesgo de desarrollar ansiedad, depresión y otras enfermedades relacionadas con el estrés, tanto durante la adolescencia (McCauley et al., 1997; Martin et al., 2004; Rey, 1995) como durante la edad adulta (Enns et al., 2002; Lomanowska et al., 2017). Además, la literatura anterior

sugiere que las alteraciones del apego pueden ser fundamentales para el desarrollo de trastornos psiquiátricos caracterizados por la desregulación emocional, como el trastorno límite de la personalidad (Fonagy y Luyten, 2009), los trastornos del espectro de la psicosis, el trastorno bipolar y la depresión mayor (Berry et al., 2007; Vrticka y Vuilleumier, 2012). Además, como ya se ha dicho, la literatura permite plantear la hipótesis de que la inseguridad de apego y algunas de estas condiciones psiquiátricas pueden compartir un sustrato neurobiológico común. Por tanto, es probable que una investigación de los fenotipos neurobiológicos de los trastornos del neurodesarrollo permita a los investigadores dilucidar los complejos mecanismos a través de los cuales las experiencias infantiles adversas tempranas implicadas en las vías de riesgo de la inseguridad en el apego pueden desempeñar una función en la aparición de dichas enfermedades.

Sin embargo, la literatura coincide ampliamente en afirmar que las enfermedades del neurodesarrollo con etiologías complejas, como la esquizofrenia, el trastorno bipolar y los trastornos del espectro autista, presentan un enorme componente genético y, por tanto, son extremadamente heredables (heredabilidad estimada para la esquizofrenia: 80 %; heredabilidad estimada para los trastornos del espectro autista: alrededor del 90 %; heredabilidad estimada para los trastornos bipolares: 63 % - van Loo y Martens, 2007). En particular, este componente de riesgo genético puede interactuar con los factores de riesgo ambiental de numerosas y complejas maneras. Por ejemplo, las características de riesgo genético y ambiental pueden tener un efecto aditivo, o los factores genéticos pueden acentuar o atenuar la influencia ambiental en un fenotipo neurobiológico, o las variantes ambientales pueden tener un impacto en la expresión genética.

Dado que (1) los trastornos del neurodesarrollo y la inseguridad de apego parecen compartir anomalías neurobiológicas comunes; (2) las experiencias tempranas de apego adversas pueden explicar parte del riesgo ambiental de múltiples condiciones psiquiátricas; (3) las experiencias adversas de crianza están fuerte y directamente asociadas con la inseguridad del apego tanto en la infancia como en la edad adulta (van IJzendoorn y Bakermans-Kranenburg, 1997; Sette et al., 2015; Verhage et al., 2016), que a su vez se asocia con una escasa sensibilidad materna y habilidades de crianza deficientes (Sette et al., 2015), las interacciones gen-ambiente (GxE) pueden representar una vía prometedora para entender mejor cómo tanto las experiencias adversas en la infancia que conducen a la inseguridad de apego, como la propia inseguridad de apego, pueden interactuar con factores genéticos en la determinación de anomalías cerebrales más cercanas al sustrato biológico de las enfermedades del neurodesarrollo que las que se expresan a nivel conductual, lo que aumenta la posibilidad de identificar nuevos fenotipos neurobiológicos de riesgo de trastornos cerebrales, y de probar los predictores candidatos de la enfermedad.

Así, no sorprende que exista un gran consenso sobre el hecho de que "la crianza engendra la crianza" (Fleming et al., 2002; Mileva-Seitz et al., 2016), es decir, los aspectos tanto adaptativos como inadaptativos de la experiencia de crianza tienden a transmitirse a través de las generaciones familiares tanto en animales como en humanos (Maestripieri et al., 2005, 2007; Mileva-Seitz et al., 2012; Newcomb y Locke, 2001; van IJzendoorn et al., 1992). Sin embargo, la contribución de los factores genéticos y ambientales a esta transmisión intergeneracional, así como su papel en las vías de riesgo para los trastornos del neurodesarrollo, aún no están claras.

En este contexto, diversos informes independientes destacan que las influencias genéticas también pueden explicar la variabilidad en las habilidades parentales (para una revisión, Mileva-Seitz et al., 2016). Además, en la literatura existente se informa que las interacciones GxE modulan el comportamiento materno (para una revisión, véase Lomanowska et al., 2017). Específicamente, el genotipo materno parece predecir la sensibilidad materna en función de las experiencias tempranas y el estilo de apego. Por otra parte, la expresión de los genes relacionados con las habilidades parentales puede verse afectada por las experiencias tempranas (Lomanowska et al., 2017). Por tanto, se puede hipotetizar que los factores genéticos que subyacen tanto al comportamiento parental como a las condiciones del neurodesarrollo pueden influir en los procesos cognitivos y emocionales generales que se activan por los estímulos ambientales que activan las funciones cognitivas que son clave para la sensibilidad parental y que están fuertemente comprometidas por trastornos psiquiátricos. Por tanto, una posible forma de entender mejor cómo la genética interactúa con las experiencias adversas de apego en la infancia en la modulación de los fenotipos cerebrales y cómo estos hallazgos se superponen a las anomalías encontradas en las condiciones de la enfermedad sería centrarse en los sistemas que (1) regulan los procesos perceptivos y motivacionales implicados en el comportamiento materno y (2) que se encuentran como comprometidos en los trastornos psiquiátricos cerebrales. Este enfoque puede beneficiarse de la investigación de los genes candidatos implicados en los sistemas que subyacen al comportamiento materno, incluidos la dopamina, la serotonina y el neuropéptido oxitocina (Mileva-Seitz et al., 2016) y que también son capaces de modular la neurobiología de las enfermedades cerebrales durante las funciones cognitivas.

En esta línea de razonamiento, varios estudios de genética molecular han dilucidado que polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) específicos que forman parte de los sistemas dopaminérgicos y serotoninérgicos pueden actuar como moderadores dentro de la relación estadística entre el comportamiento parental y la seguridad de apego en los niños (Gervai et al., 2005, 2007; Gervai, 2009; Lakatos et al., 2000). Una posible explicación sobre la relevancia de las variantes genéticas dopaminérgicas y serotoninérgicas en los resultados relacionados con el apego puede ser que tanto la señalización de la dopamina como de la serotonina están muy implicadas en el funcionamiento psicológico general (Caspi et al., 2002, 2003; Jaffee et al., 2005; Kaufman et al., 2004). Por otra parte, la llamada "hipótesis de la dopamina" (Howes y Kapur, 2009) postula que la fisiopatología de la esquizofrenia y los trastornos del espectro de la psicosis puede deberse en gran medida a la desregulación dopaminérgica cortical y subcortical que conduce a la aparición de la psicopatología completa. Dado el papel de la dopamina en la cognición (Nieoullon, 2002), la recompensa (Schultz y Romo, 1987) y los aspectos motivacionales de la crianza de los hijos (Afonso et al., 2008, 2009; 2011), se ha investigado previamente la influencia de numerosos genes implicados en su señalización en el comportamiento parental. Por ejemplo, la variación en el transportador de dopamina (DAT) se ha asociado a la crianza negativa (Lee et al., 2010). Además, se ha encontrado una interacción GxE entre la variación del DAT y la crianza negativa en el nivel de los comportamientos perturbadores en los niños (Lee et al., 2010). Curiosamente, Taurisano et al. (2013) investigaron la interacción entre la variación del DAT (DAT 3' VNTR) y el cuidado materno (medido a través del PBI, Parker, 1990) en la actividad y la conectividad cerebrales. Los resultados mostraron que los sujetos con altas puntuaciones de cuidado materno y portadores de 10-10 para el DAT 3' VNTR (que implica una recaptación más rápida de la dopamina y una mayor señalización de la dopamina) presentaban una menor actividad localizada en la circunvolución frontal inferior mientras procesaban caras temerosas. Además, la interacción entre el DAT y el cuidado materno moduló la conectividad funcional entre la circunvolución frontal inferior y la amígdala durante el procesamiento implícito de las emociones, lo que revela la existencia de una interacción entre los genes y el ambiente que modifica la respuesta neurobiológica a los estímulos emocionales y demuestra que el cuidado materno afecta los niveles de dopamina. Cabe destacar que se ha reportado que la actividad y la conectividad funcional de la circunvolución frontal inferior están alteradas en pacientes con esquizofrenia durante el procesamiento emocional y otras funciones cognitivas (Eack et al., 2016; Guimond et al., 2018; Yue et al., 2018).

Por otro lado, estudios en mamíferos y humanos (Bakermans-Kranenburg y van IJzendoorn, 2008; Maestripieri et al., 2006, 2007; Maestripieri, 2011; Mileva-Seitz et al., 2011) revelaron que el sistema de serotonina (5 H T) es un importante modulador de la sensibilidad materna y del comportamiento de crianza, solo o en interacción con los sistemas de dopamina y oxitocina. Su papel clave en el comportamiento de crianza parece deberse en gran medida a su capacidad de modulación en los sistemas de procesamiento y regulación de las emociones, que son clave para las capacidades de crianza (Mileva-Seitz et al., 2016). Específicamente, la variación genética en el sistema 5 H T se ha asociado a la sensibilidad materna (Bakermans-Kranenburg y van IJzendoorn, 2008), la agresión a lo largo de la vida (Moore et al., 2008) y el abuso materno de los infantes (Maestripieri et al., 2005). Asimismo, tanto en animales como en humanos, se han observado interacciones entre las variaciones genéticas de la 5 H T y las experiencias traumatogénicas tempranas, como el trauma infantil (Dayer, 2014). En particular, las desregulaciones de la 5 H T se asocian a un aumento de los comportamientos agresivos y al desarrollo de psicopatologías afectas, como la depresión y el trastorno bipolar (Lucki, 1998; Mahmood y Silverstone, 2001). Solo un estudio reciente investigó en las madres la relación entre las experiencias adversas en la infancia, las disfunciones del sistema 5 H T y las distorsiones de la base de seguridad en los niños en los fenotipos neurobiológicos funcionales (Schechter et al.,

2017). Aquí, los autores mostraron que la metilación del gen del receptor de serotonina 3 A (HTR3 A) estaba relacionado con la exposición materna a la violencia interpersonal, que a su vez estaba asociada a las perturbaciones relacionadas con el apego de base segura en sus hijos. Es importante destacar que el estado de metilación en un sitio de metilación específico (CpG2 III) se asoció a la disminución de la actividad cortical prefrontal medial en las madres mientras veían películas de interacciones violentas entre adultos durante la RMf y a la agresión verbal y física materna, lo que demuestra que las experiencias violentas en la primera infancia tienen consecuencias epigenéticas en un gen del receptor de la serotonina que es clave para la regulación emocional, tanto a nivel conductual como neurobiológico. Cabe destacar que las anomalías en la actividad y la conectividad prefrontal medial durante las tareas de procesamiento sociales y de las emociones son una característica fundamental de numerosos trastornos del desarrollo neurológico, como el trastorno del espectro autista (Gilbert et al., 2008), el trastorno bipolar (Strakowski et al., 2012) y la esquizofrenia (Antonucci et al., 2016), lo que demuestra la superposición de las vías neurobiológicas de los procesos de apego y crianza y la psicopatología del desarrollo neurológico.

Otros estudios han revelado que la oxitocina (OXT) desempeña una función crucial en la conformación del estilo de cuidado materno, y en dirigirlo hacia comportamientos sincrónicos o intrusivos (Feldman et al., 2011; Gordon et al., 2010). En particular, estudios independientes de asociación de todo el genoma revelaron que la variación del receptor de oxitocina (OXTR) desempeña un papel significativo en los trastornos del espectro autista (Campbell et al., 2011; Ylisaukko-oja et al., 2006; Yrigollen et al., 2008). De hecho, la OXT y el OXTR están fuertemente implicados en las habilidades sociales, incluidos la empatía, la vinculación, la crianza, el altruismo, el comportamiento prosocial y el reconocimiento de emociones (Bosch, 2011; Campbell, 2008; Da Costa et al., 1996; Galbally et al., 2011; Heinrichs et al., 2009; Melchers et al., 2013), que son todas las habilidades cognitivas y sociales clave para la crianza positiva que se reportan como alteradas en los trastornos del espectro autista (Fett et al., 2011; Horan et al., 2012). De acuerdo con esto, el OXTR se expresa en gran medida en regiones cerebrales clave para el procesamiento y el reconocimiento de las emociones, como la amígdala (Gimpl y Fahrenholz, 2001; Skuse y Gallagher, 2009) y la corteza prefrontal (Gould y Zingg, 2003; Liu et al., 2005; Meyer-Lindenberg et al., 2011; Mitre et al., 2016). Además, la señalización de la OXT se ve afectada por las experiencias tempranas, especialmente en el contexto de la relación entre padres e hijos (Bales y Perkeybile, 2012; Ross y Young, 2018). Específicamente, los estudios en modelos animales han explicado claramente que las diferencias individuales en las medidas de cuidado y vínculo materno se asocian a la expresión del OXTR en regiones cerebrales implicadas en el procesamiento de estímulos emocionales y sociales, como la amígdala (Champagne et al., 2001; Francis et al., 2002; Lukas et al., 2010).

Los estudios en humanos han revelado que el maltrato infantil se ha asociado a una alteración del nivel de OXT en el líquido cefalorraquídeo (Heim et al., 2009) y con la modulación intranasal inducida por la OXT de la conectividad funcional entre regiones clave para el procesamiento social (Riem et al., 2013), lo que demuestra la estrecha relación entre las experiencias traumáticas tempranas y el sistema OXT. En el marco de GxE, el polimorfismo de nucleótido único (SNP) OXTR rs53576 (G/A), que se ha asociado previamente a la empatía (Rodrigues et al., 2009), al comportamiento sensible (Bakermans-Kranenburg y van IJzendoorn, 2008) y a una mayor activación de la amígdala durante el procesamiento de la emoción (Tost et al., 2010) ha sido investigado recientemente en su interacción con la seguridad de apego temprana en su capacidad moduladora sobre la respuesta neuronal durante un paradigma mental (Schneider-Hassloff et al., 2016). Los autores descubrieron que únicamente en los homocigotos del rs53576 GG, y no en los portadores del A, el apego inseguro se asociaba a una mayor ansiedad de apego, a una mayor alexitimia y a una mayor actividad del precúneo y del polo temporal durante la mentalización. Estas alteraciones cerebrales también se asociaron a la ansiedad de apego. Las anomalías de la actividad del precúneo y del polo temporal bilateral durante el procesamiento social se encontraron tanto en pacientes con trastornos del espectro autista (Yang y Lee, 2018), como en pacientes con esquizofrenia (Benedetti et al., 2009; Mothersill et al., 2017), lo que sugiere que estas anomalías están (1) moduladas por los procesos de crianza, y (2) en el núcleo de la fisiopatología de diferentes trastornos del desarrollo neurológico.

7. Conclusiones y orientaciones futuras

Esta contribución narrativa tenía como objetivo revisar la literatura reciente para aclarar la forma en que el apego adulto, solo o en combinación con variantes genéticas, podría modular características neurobiológicas también vinculadas a algunas enfermedades psiquiátricas importantes. La literatura que se revisa en este documento destaca el papel de varios loci cerebrales que están en el centro de múltiples procesos cognitivos y que están altamente modulados por el apego adulto, como el sistema de recompensa y la regulación de las emociones.

En esta línea de razonamiento, la literatura es consistente en identificar anomalías límbicas, frontomediales y subcorticales en sujetos que presentan ya sea inseguridad general de apego, un alto nivel de ansiedad de apego, o una fuerte evitación de apego. Las anomalías funcionales orbitofrontales y de la amígdala parecen ser los resultados que más se reportan en la literatura, aunque los datos son inconsistentes. A pesar de estas diferencias entre los estudios, cuya causa probablemente sean las tareas y los diseños no similares, los autores interpretan las alteraciones de estos circuitos frontolímbicos como un compromiso no eficiente de la emoción clave. Esta desregulación puede, a su vez, reflejar estrategias anormales de afrontamiento de las emociones negativas, ya sea activando en un grado extremo el mecanismo de supresión emocional, o haciendo un mayor esfuerzo por manejar y afrontar los estímulos desagradables. En ambos casos, estos datos dan cuenta de la importancia del estilo de apego adulto como una tendencia de emoción y acción que parece guiar firmemente los sentimientos, las elecciones y las actitudes, lo que produce un impacto también a un nivel intermedio los correlatos neurobiológicos de estas características, expresándose así no solo a un nivel observable.

Del mismo modo, la activación de la amígdala parece ser un correlato neurobiológico fuerte del apego adulto, y los datos que se revisan aquí muestran que no solo se trata de un centro crucial del sistema límbico para el procesamiento y la regulación de las emociones, sino que su activación es provocada con mucha fuerza por los estímulos que están vinculados a las conductas maternas, como la visión de los estímulos infantiles y el llanto del bebé. Ya se ha informado sobre la función principal de la amígdala en el reconocimiento de la señal de alerta relativa a la conducta materna sensible (Barrett y Fleming, 2011), incluso si los datos a veces resultan discordantes: Riem et al. (2012) informaron sobre un aumento de la activación de la amígdala por parte de sujetos inseguros (evitativos) mientras están expuestos al llanto del bebé, mientras que otros estudios han mostrado una disminución de la activación de la amígdala (Frewen y Lanius, 2006a, 2006b). De nuevo, estas diferencias pueden atribuirse a diferencias técnicas y metodológicas en el diseño de los estudios, pero todos dan cuenta de que una activación anormal de la amígdala podría reflejar una dinámica de apego alterada e insegura.

Los resultados de las investigaciones sobre los mecanismos moleculares y genéticos implicados en el apego adulto y en la maternidad se han centrado principalmente en la investigación sobre la dopamina, la serotonina y la oxitocina, que parecen ser los principales sistemas moleculares implicados en estos procesos. El hecho de que los mecanismos moleculares y genéticos sean capaces de modular el comportamiento materno y su procesamiento asociado no es sorprendente, ya que el apego adulto reside en gran medida en la percepción, la motivación y el procesamiento de la recompensa (Barrett y Fleming, 2011; Mileva-Seitz et al., 2012). Por lo tanto, los datos contenidos en este documento sugieren que la investigación molecular y genética puede unirse a la investigación psicológica del desarrollo para analizar de qué modo los mecanismos biológicos pueden modular los procesos cognitivos mediante la modulación intermedia de las características neurobiológicas, como la activación cortical y subcortical durante los procesos cognitivos y emocionales. Siguiendo esta línea de razonamiento, los resultados de los estudios que aquí se abordan sugieren que los estudios de la interacción gen-ambiente parecen ser una vía prometedora para entender mejor la compleja relación entre la etiología heterogénea de las enfermedades del neurodesarrollo y los factores ambientales tempranos que podrían incrementar el

riesgo de desarrollo de esta enfermedad, pudiendo así añadir información sobre los mecanismos neurobiológicos que subyacen a estos trastornos. Sin embargo, resulta pertinente realizar una mayor investigación en este campo, teniendo en cuenta también que con frecuencia se desconocen los mecanismos moleculares modulados por las variantes genéticas asociadas al diagnóstico.

Además, deberían identificarse futuras direcciones específicas para utilizar el desentrañamiento de las características neurobiológicas y las vías de riesgo con fines de prevención a nivel clínico. Una gran variedad de estudios dan cuenta de la existencia de una transmisión intergeneracional del apego (Verhage et al., 2016) y, por tanto, de la sensibilidad y la disponibilidad de los padres (Fleming et al., 2002; Mileva-Seitz et al., 2016; Newcomb y Locke, 2001; van IJzendoorn, 1995; van IJzendoorn et al., 1992; Verhage et al., 2016). A la luz de los resultados de los estudios de la interacción GxE tanto a nivel cerebral como conductual y de la función que cumplen los factores moleculares en la modulación de la conducta materna, se podría argumentar que no solo los factores ambientales, como el estilo de apego de la madre, sino también los biológicos y, más específicamente, los genéticos, podrían estar implicados en la transmisión intergeneracional de las vías del comportamiento parental. En este sentido, podemos plantear la hipótesis de que los genes podrían desempeñar una función crucial en la configuración de la transmisión intergeneracional de la seguridad de apego, así como la crianza sensible y otros factores ambientales individuales, como se ha explicado anteriormente (Lomanowska et al., 2017; Sette et al., 2015). Por ejemplo, se podría hipotetizar que la variación genética dopaminérgica, serotoninérgica y oxitocinérgica puede moderar el efecto del apego inseguro adulto y la varianza explicada en la transmisión del apego intergeneracional tanto a nivel neurobiológico como observable. Además, ser portador de alelos específicos podría ocasionar que determinadas personas estuvieran más expuestas que otras a determinados acontecimientos de la vida, lo que daría lugar que el primer grupo presentara una mayor sensibilidad a sus efectos.

Creemos que la literatura examinada en esta contribución narrativa destaca que esta futura dirección de investigación no sería factible sin tener en cuenta no solo la interacción entre la genética y el medio ambiente, sino entre la genética, el medio ambiente y el sustrato neurobiológico común de los trastornos del apego y del neurodesarrollo, dentro de un marco interdisciplinario que incluya la psiquiatría biológica, la neurociencia y la psicología del desarrollo. De hecho, las anomalías biológicas comunes de la inseguridad de apego y los trastornos del neurodesarrollo pueden llenar el vacío entre el genotipo y el fenotipo en estos fenómenos tan complejos (Fig. 2). En vista de su importante contribución genética en los trastornos del neurodesarrollo (Van Loo y Martens, 2007) y de las numerosas contribuciones recientes que destacan el papel de la genética en la formación del estilo de apego y el comportamiento materno (Gervai et al., 2007; Lakatos et al., 2000; Lomanowska et al., 2017; Mileva-Seitz et al., 2016), la investigación sobre las características neurobiológicas podría reducir la heterogeneidad genética o proporcionar fenotipos con una arquitectura genética más simple (Antonucci et al., 2017; Bertolino y Blasi, 2009). De esta manera, sería posible realizar pruebas de jerárquicamente en las interacciones entre los genes, experiencias relacionadas con el apego y anomalías neurobiológicas en la modulación del riesgo de trastornos del neurodesarrollo y de la psicopatología, generando así modelos de riesgo complejos que tienen más probabilidades de reflejar la heterogeneidad de los determinantes y fenómenos relacionados con estos trastornos debilitantes.

En conclusión, la investigación futura debería hacer grandes esfuerzos para explicar con claridad los complejos mecanismos que regulan el comportamiento materno y el apego adulto, y para comprender mejor de qué forma el apego adulto y la sensibilidad materna pueden interactuar jerárquicamente con los mecanismos genéticos y neurobiológicos en la configuración del comportamiento parental y el riesgo de psicopatología del neurodesarrollo. Es pertinente realizar futuros estudios longitudinales que se centren en la compleja interacción gen-ambiente entre las características interaccionales, diádicas e individuales de la madre y el niño a lo largo del tiempo, posiblemente a través de un enfoque predictivo multivariante estructurado, para entender de qué forma la psicopatología puede predecirse a lo largo del tiempo gracias a las características genéticas, ambientales o neurobiológicas en diferentes periodos de tiempo del desarrollo humano, así como durante la edad adulta. En concreto, los estudios multivariantes deberían investigar si los conjuntos de características multidominio de los factores de riesgo comunes en la inseguridad de apego y las enfermedades del neurodesarrollo pueden predecir la psicopatología y los síntomas clínicos con un alto nivel de precisión y generalización. De esta manera, la investigación podría identificar trayectorias de riesgo, en lugar de características de riesgo, posiblemente beneficiándose de un enfoque poligénico, que tiene el potencial de describir la heterogeneidad del riesgo psiquiátrico de la manera más realista (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics and Consortium, 2014).

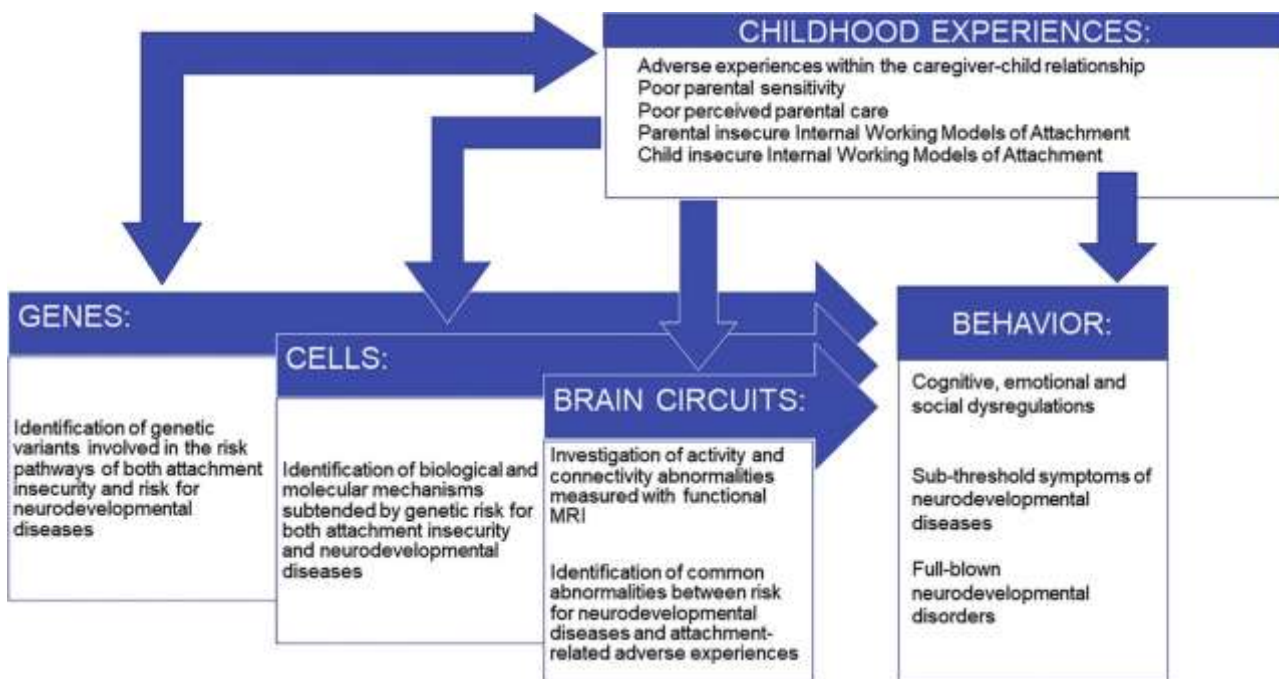


Fig. 2.
el
camino
desde
los
genes
hasta

comportamiento y el papel de las experiencias adversas en la infancia dentro de este camino. Los fenotipos funcionales de la RM están más cerca del efecto de los genes en comparación con los correlatos conductuales. Adaptado de Antonucci et al., 2017 y Bakermans-Kranenburg et al., (2013).

Una mayor comprensión de cómo las experiencias adversas de la primera infancia en las relaciones de apego pueden afectar las trayectorias de riesgo psiquiátrico a través de efectos neurobiológicos y conductuales moduladores, especialmente a nivel longitudinal y multivariante, también tendría un impacto crucial a nivel clínico. Comprender esto permitiría (1) identificar claramente la contribución real de todas y cada una de las características genéticas, neurobiológicas y ambientales relacionadas con el apego al riesgo de psicopatología; (2) dar una idea realista de hasta qué punto las estrategias de prevención e intervención para la inseguridad de apego son factibles y eficaces para evitar el desarrollo de enfermedades del neurodesarrollo; (3) dar ideas cruciales sobre cuáles deberían ser las variables objetivo individualizadas para dichas estrategias de prevención e intervención dentro de un marco intergeneracional. Por un lado, esas intervenciones pueden dirigirse a los padres, con el fin de mejorar su sensibilidad y enseñarles a responder adecuadamente a las señales de necesidad de los niños. De hecho, esto tendría un gran impacto en su bienestar y, por tanto, reduciría radicalmente el riesgo de inseguridad de apego en los niños. Por otra parte, las intervenciones tempranas dirigidas específicamente a los niños y encaminadas a restaurar los modelos operativos internos inseguros probablemente darían lugar a una disminución del riesgo tanto de (i) transmisión intergeneracional del apego inseguro, como de (ii) psicopatología. Esto también promovería beneficios a largo plazo en términos de salud mental y promoción de la crianza positiva.

Por tanto, creemos firmemente que estos modelos de predicción interdisciplinarios basados en la genética, la neurobiología y el ambiente pueden traducirse en nuevas y desafiantes preguntas de investigación y en la práctica clínica, al ayudar a los médicos generalistas, psicólogos y psiquiatras a planificar el mejor período de tiempo para intervenir en la prevención de la transmisión intergeneracional de la inseguridad de apego y, así, intentar (1) reducir la probabilidad de una mala crianza y (2) mitigar el riesgo de aparición de psicopatología y los consiguientes trastornos emocionales, cognitivos y funcionales.

Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de organismos de financiación de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Conflictos de interés

Todos los autores declaran no tener intereses financieros biomédicos ni posibles conflictos de interés

Referencias

- Adam, E.K., Gunnar, M.R., Tanaka, A., 2004. Adult attachment, parent emotion, and observed parenting behavior: mediator and moderator models. *Child Dev.* 75 (1), 110–122. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2004.00657.x>.
- Afonso, V.M., Grella, S.L., Chatterjee, D., Fleming, A.S., 2008. Previous maternal experience affects accumbal dopaminergic responses to pup-stimuli. *Brain Res.* 1198, 115–123.
- Afonso, V.M., King, S.J., Novakov, M., Burton, C.L., Fleming, A.S., 2011. Accumbal dopamine function in postpartum rats that were raised without their mothers. *Horm. Behav.* 60 (5), 632–643. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2011.08.016>.
- Afonso, V.M., King, S., Chatterjee, D., Fleming, A.S., 2009. Hormones that increase maternal responsiveness affect accumbal dopaminergic responses to pup- and food-stimuli in the female rat. *Horm. Behav.* 56 (1), 11–23. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2009.02.003>.
- Ainsworth, M.D.S., 1982. Attachment: retrospect and prospect. En: Parkes, C.M., Stevenson-Hinde, J. (Eds.), *The Place of Attachment in Human Behavior*. Basic Books, New York, pp. 3–30.
- Ainsworth, M.S., Blehar, M.C., Waters, E., Wall, S., 1978. *Patterns of Attachment: a Psychological Study of the Strange Situation*. Erlbaum, Oxford, UK.
- Alexander, M.P., Naeser, M.A., Palumbo, C., 1990. Broca's area aphasia: aphasia after lesions including the frontal operculum. *Neurology* 40 (2), 353–362.
- Anderson, I.M., Shippen, C., Juhasz, G., Chase, D., Thomas, E., Downey, D., Deakin, J.F., 2011. State-dependent alteration in face emotion recognition in depression. *Br. J. Psychiatry* 198 (4), 302–308. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.078139>.
- Antonucci, L.A., Taurisano, P., Fazio, L., Gelao, B., Romano, R., Quarto, T., Blasi, G., 2016. Association of familial risk for schizophrenia with thalamic and medial pre-frontal functional connectivity during attentional control. *Schizophr. Res.* 173 (1–2), 23–29. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.03.014>.
- Antonucci, L.A., Bertolino, A., Blasi, G., 2017. En: Scarabino, T., Pollice, S., Popolizio, T. (Eds.), *3.0 T fMRI in Psychiatry*. En "High Field Brain MRI: Use in Clinical Practice". Springer International Publishing Switzerland. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-44174-0>.
- Arkadir, D., Morris, G., Vaadia, E., Bergman, H., 2004. Independent coding of movement direction and reward prediction by single pallidal neurons. *J. Neurosci.* 24 (45), 10047–10056 doi:24/45/10047 [pii].
- Bakermans-Kranenburg, M.J., van IJzendoorn, M.H., 2008. Oxytocin receptor (OXTR) and serotonin transporter (5-HTT) genes associated with observed parenting. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 3 (2), 128–134. <https://doi.org/10.1093/scan/nsn004>.
- Bakermans-Kranenburg, M.J., van, I., IJzendoorn, M.H., 2013. Sniffing around oxytocin: review and meta-analyses of trials in healthy and clinical groups with implications for pharmacotherapy. *Transl Psychiatry* 21 (3), e258. <https://doi.org/10.1038/tp.2013.34>. Mayo 2013.
- Bales, K.L., Perkeybile, A.M., 2012. Developmental experiences and the oxytocin receptor system. *Horm. Behav.* 61 (3), 313–319. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2011.12.013>.
- Barrett, J., Fleming, A.S., 2011. Annual Research Review: all mothers are not created equal: neural and psychobiological perspectives on mothering and the importance of individual differences. *J. Child Psychol. Psychiatry* 52, 368–397.
- Bartels, A., Zeki, S., 2004. The neural correlates of maternal and romantic love. *Neuroimage* 21 (3), 1155–1166. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.11.003>.
- Bartholomew, K., Horowitz, L.M., 1991. Attachment Styles among Young-Adults - a Test of a 4-Category Model. *J. Pers. Soc. Psychol.* 61 (2), 226–244. <https://doi.org/10.1037//0022-3514.61.2.226>.
- Belsky, J., 2002. Developmental origins of attachment styles. *Attach. Hum. Dev.* 4 (2), 166–170. <https://doi.org/10.1080/14616730210157510>.
- Benedetti, F., Bernasconi, A., Bosia, M., Cavallaro, R., Dallaspezia, S., Falini, A., Smeraldi, E., 2009. Functional and structural brain correlates of theory of mind and empathy deficits in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 114 (1–3), 154–160. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.06.021>.
- Berry, K., Barrowclough, C., Wearden, A., 2007. A review of the role of adult attachment style in psychosis: unexplored issues and questions for further research. *Clin. Psychol. Rev.* 27 (4), 458–475.
- Bertolino, A., Blasi, G., 2009. The genetics of schizophrenia. *Neuroscience* 164 (1), 288–299. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.04.038>.
- Bertolino, A., Arciero, G., Rubino, V., Latorre, V., De Candia, M., Mazzola, V., Scarabino, T., 2005. Variation of human amygdala response during threatening stimuli as a function of 5-HTTLPR genotype and personality style. *Biol. Psychiatry* 57 (12), 1517–1525. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.02.031>.
- Blasi, G., Hariri, A.R., Alce, G., Taurisano, P., Sambataro, F., Das, S., Mattay, V.S., 2009. Preferential amygdala reactivity to the negative assessment of neutral faces. *Biol. Psychiatry* 66 (9), 847–853. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.06.017>.
- Bosch, O.J., 2011. Maternal nurturing is dependent on her innate anxiety: the behavioral roles of brain oxytocin and vasopressin. *Horm. Behav.* 59 (2), 202–212. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2010.11.012>.
- Bowlby, J., 1969. *Attachment and Loss*. Basic Books, New York.

- Bowlby, J., 1973. Attachment and loss. Separation: Anxiety and Anger Vol. 2 Basic Books, New York.
- Bowlby, J., 1978. Attachment theory and its therapeutic implications. *Adolesc. Psychiatry* 6, 5–33.
- Bowlby, J., 1980. Attachment and Loss. Basic Books, New York.
- Bowlby, J., 1982. Attachment and loss: retrospect and prospect. *Am. J. Orthopsychiatry* 52 (4), 664–678.
- Bowlby, J., 1988. Developmental psychiatry comes of age. [Review]. *Am. J. Psychiatry* 145 (1), 1–10.
- Bouthillier, D., Julien, D., Dubé, M., Bélanger, I., Hamelin, M., 2002. Predictive validity of adult attachment measures in relation to emotion regulation behaviours in marital interactions. *J. Adult Dev.* 9 (4), 291–305.
- Brennan, K.A., Clark, C.L., Shaver, P.R., 1998. Self-report measurement of adult romantic attachment: an integrative overview. En: Simpson, J.A., Rholes, W.S. (Eds.), *Attachment Theory and Close Relationships*. Guilford Press, New York, pp. 46–76.
- Calder, A.J., Lawrence, A.D., Young, A.W., 2001. Neuropsychology of fear and loathing. *Nat. Rev. Neurosci.* 2 (5), 352–363.
- Campbell, A., 2008. Attachment, aggression and affiliation: the role of oxytocin in female social behavior. *Biol. Psychol.* 77 (1), 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2007.09.001>.
- Campbell, D.B., Datta, D., Jones, S.T., Batey Lee, E., Sutcliffe, J.S., Hammock, E.A., Levitt, P., 2011. Association of oxytocin receptor (OXTR) gene variants with multiple phenotype domains of autism spectrum disorder. *J. Neurodev. Disord.* 3 (2), 101–112. <https://doi.org/10.1007/s11689-010-9071-2>.
- Canterberry, M., Gillath, O., 2013. Neural evidence for a multifaceted model of attachment security. *Int. J. Psychophysiol.* 88 (3), 232–240. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2012.08.013>.
- Carpenter, E.M., Kirkpatrick, L.A., 1996. Attachment style and presence of a romantic partner as moderators of psychophysiological responses to a stressful laboratory situation. *Pers.* 3, 351–367.
- Carpenter, L.L., Tyrka, A.R., Ross, N.S., Khoury, L., Anderson, G.M., Price, L.H., 2009. Effect of childhood emotional abuse and age on cortisol responsivity in adulthood. *Biol. Psychiatry* 66 (1), 69–75. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2009.02.030>.
- Caspi, A., Harrington, H., Milne, B., Amell, J.W., Theodore, R.F., Moffitt, T.E., 2003. Children's behavioral styles at age 3 are linked to their adult personality traits at age 26. *J. Pers.* 71 (4), 495–513.
- Caspi, A., McClay, J., Moffitt, T.E., Mill, J., Martin, J., Craig, I.W., Poulton, R., 2002. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 297 (5582), 851–854. <https://doi.org/10.1126/science.1072290>.
- Champagne, F., Diorio, J., Sharma, S., Meaney, M.J., 2001. Naturally occurring variations in maternal behavior in the rat are associated with differences in estrogen-inducible central oxytocin receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98 (22), 12736–12741. <https://doi.org/10.1073/pnas.221224598>.
- Claes, S.J., 2004. Corticotropin-releasing hormone (CRH) in psychiatry: from stress to psychopathology. *Ann. Med.* 36 (1), 50–61.
- Critchley, H., Daly, E., Phillips, M., Brammer, M., Bullmore, E., Williams, S., Murphy, D., 2000. Explicit and implicit neural mechanisms for processing of social information from facial expressions: a functional magnetic resonance imaging study. *Hum. Brain Mapp.* 9 (2), 93–105.
- Cunningham, W.A., Johnson, M.K., Gatenby, J.C., Gore, J.C., Banaji, M.R., 2003. Neural components of social evaluation. *J. Pers. Soc. Psychol.* 85 (4), 639–649. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.85.4.639>.
- Da Costa, A.P., Guevara-Guzman, R.G., Ohkura, S., Goode, J.A., Kendrick, K.M., 1996. The role of oxytocin release in the paraventricular nucleus in the control of maternal behaviour in the sheep. *J. Neuroendocrinol.* 8 (3), 163–177.
- Damasio, A.R., 1994a. Descartes' error and the future of human life. *Sci. Am.* 271 (4), 144.
- Damasio, A.R., 1994b. Descartes' error and the future of human life. *Sci. Am.* 271 (4), 144.
- Dayer, A., 2014. Serotonin-related pathways and developmental plasticity: relevance for psychiatric disorders. *Dialogues Clin. Neurosci.* 16 (1), 29–41.
- de Olmos, J.S., Heimer, L., 1999. The concepts of the ventral striatopallidal system and extended amygdala. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 877, 1–32.
- Depue, B.E., Curran, T., Banich, M.T., 2007. Prefrontal regions orchestrate suppression of emotional memories via a two-phase process. *Science* 317 (5835), 215–219. <https://doi.org/10.1126/science.1139560>.
- D'Esposito, M., Detre, J.A., Alsop, D.C., Shin, R.K., Atlas, S., Grossman, M., 1995. The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature* 378 (6554), 279–281. <https://doi.org/10.1038/378279a0>.
- Diamond, L.M., Hicks, A.M., Otter-Henderson, K.A., 2006. Physiological evidence for repressive coping among avoidantly attached adults. *J. Soc. Pers. Relat.* 23, 205–229.
- Donges, U.S., Kugel, H., Stuhmann, A., Grotegerd, D., Redlich, R., Lichev, V., Dannowski, U., 2012. Adult attachment anxiety is associated with enhanced automatic neural response to positive facial expression. *Neuroscience* 220, 149–157. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.06.036>.
- Dozier, M., Kobak, R.R., 1992. Psychophysiology in attachment interviews - converging evidence for deactivating strategies. *Child Dev.* 63 (6), 1473–1480.
- Drevets, W.C., 2000. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol. Psychiatry* 48 (8), 813–829.
- Duncan, N.W., Hayes, D.J., Wiebking, C., Tiret, B., Pietruska, K., Chen, D.Q., Northoff, G., 2015. Negative childhood experiences alter a prefrontal-insular-motor cortical network in healthy adults: a preliminary multimodal rsfMRI-fMRI-MRS-dMRI study. *Hum. Brain Mapp.* 36 (11), 4622–4637. <https://doi.org/10.1002/hbm.22941>.
- Eack, S.M., Wojtalik, J.A., Barb, S.M., Newhill, C.E., Keshavan, M.S., Phillips, M.L., 2016. Fronto-limbic brain dysfunction during the regulation of emotion in schizophrenia. *PLoS One* 11 (3), e0149297. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149297>.
- Enns, M.W., Cox, B.J., Clara, I., 2002. Parental bonding and adult psychopathology: results from the US National Comorbidity Survey. *Psychol. Med.* 32 (6), 997–1008.
- Feeney, J.A., 1999. Adult attachment, emotional control, and marital satisfaction. *Pers. Relat.* 6 (2), 169–185.
- Feldman, R., Gordon, I., Zagoory-Sharon, O., 2011. Maternal and paternal plasma, salivary, and urinary oxytocin and parent-infant synchrony: considering stress and affiliation components of human bonding. *Dev. Sci.* 14 (4), 752–761. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2010.01021.x>.
- Fett, A.K., Viechtbauer, W., Dominguez, M.D., Penn, D.L., van Os, J., Krabbendam, L., 2011. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35 (3), 573–588. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.07.001>.
- Fisher, P.A., Gunnar, M.R., Dozier, M., Bruce, J., Pears, K.C., 2006. Effects of therapeutic interventions for foster children on behavioral problems, caregiver attachment, and stress regulatory neural systems. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1094, 215–225. <https://doi.org/10.1196/annals.1376.023>.
- Fleming, A.S., Kraemer, G.W., Gonzalez, A., Lovic, V., Rees, S., Melo, A., 2002. Mothering begets mothering: the transmission of behavior and its neurobiology across generations. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 50.
- Fonagy, P., Luyten, P., 2009. A developmental, mentalization-based approach to the understanding and treatment of borderline personality disorder. *Dev. Psychopathol.* 21 (4), 1355–1381.
- Fraley, R.C., Shaver, P.R., 2000. Adult romantic attachment: theoretical developments, emerging controversies, and unanswered questions. *Review of General Psychology*. *hem Behav* 73 (1), 61–75.
- Francis, D.D., Young, L.J., Meaney, M.J., Insel, T.R., 2002. Naturally occurring differences in maternal care are associated with the expression of oxytocin and vasopressin (V1a) receptors: gender differences. *J. Neuroendocrinol.* 14 (5), 349–353.
- Frewen, P.A., Lanius, R.A., 2006a. Neurobiology of dissociation: unity and disunity in mind-body-brain. *Psychiatr. Clin. North Am.* 29 (1), 113–128. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2005.10.016>. ix.
- Frewen, P.A., Lanius, R.A., 2006b. Toward a psychobiology of posttraumatic self-dysregulation: reexperiencing, hyperarousal, dissociation, and emotional numbing. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1071, 110–124. <https://doi.org/10.1196/annals.1364.010>.
- Galbally, M., Lewis, A.J., Ijzendoorn, M., Permezel, M., 2011. The role of oxytocin in mother-infant relations: a systematic review of human studies. *Harv. Rev. Psychiatry* 19 (1), 1–14. <https://doi.org/10.3109/10673229.2011.549771>.
- Gervai, J., 2009. Environmental and genetic influences on early attachment. *Child Adolesc. Psychiatry Ment. Health* 3 (1), 25. <https://doi.org/10.1186/1753-2000-3-25>.
- Gervai, J., Nemoda, Z., Lakatos, K., Ronai, Z., Toth, I., Ney, K., Sasvari-Szekely, M., 2005. Transmission disequilibrium tests confirm the link between DRD4 gene polymorphism and infant attachment. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 132B (1), 126–130. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30102>.
- Gervai, J., Novak, A., Lakatos, K., Toth, I., Danis, I., Ronai, Z., Lyons-Ruth, K., 2007. Infant genotype may moderate sensitivity to maternal affective communications: attachment disorganization, quality of care, and the DRD4 polymorphism. *Soc. Neurosci.* 2 (3–4), 307–319. <https://doi.org/10.1080/17470910701391893>.
- Gilbert, S.J., Bird, G., Brindley, R., Frith, C.D., Burgess, P.W., 2008. Atypical recruitment of medial prefrontal cortex in autism spectrum disorders: an fMRI study of two executive function tasks. *Neuropsychologia* 46 (9), 2281–2291. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.03.025>.

- Gillath, O., Bunge, S.A., Shaver, P.R., Wendelken, C., Mikulincer, M., 2005. Attachment-style differences in the ability to suppress negative thoughts: exploring the neural correlates. *Neuroimage* 28 (4), 835–847. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.06.048>.
- Gillath, O., Mikulincer, M., Fitzsimons, G.M., Shaver, P.R., Schachner, D.A., Bargh, J.A., 2006. Automatic activation of attachment-related goals. *Pers. Soc. Psychol. Bull.* 32 (10), 1375–1388. <https://doi.org/10.1177/0146167206290339>.
- Gimpl, G., Fahrenholz, F., 2001. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol. Rev.* 81 (2), 629–683. <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.2.629>.
- Goldstein, S., Reynolds, C.R., 1999. *Handbook of Neurodevelopmental and Genetic Disorders in Children*. The Guilford Press, New York, NY.
- Gonzalez, A., Atkinson, L., Fleming, A.S., 2009. Attachment and the comparative psychobiology of mothering. En: de Haan, Michelle, Gunnar, Megan R. (Eds.), *Handbook of Developmental Social Neuroscience*. Guilford Press, New York, NY, US, pp. 225–245 xvii, 558 pp.
- Gordon, I., Zagoory-Sharon, O., Leckman, J.F., Feldman, R., 2010. Oxytocin and the development of parenting in humans. *Biol. Psychiatry* 68 (4), 377–382. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.02.005>.
- Gould, B.R., Zingg, H.H., 2003. Mapping oxytocin receptor gene expression in the mouse brain and mammary gland using an oxytocin receptor-LacZ reporter mouse. *Neuroscience* 122 (1), 155–167.
- Gray, J.R., Braver, T.S., Raichle, M.E., 2002. Integration of emotion and cognition in the lateral prefrontal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99 (6), 4115–4120. <https://doi.org/10.1073/pnas.062381899>.
- Griffin, D., Bartholomew, K., 1994. Models of the self and other - fundamental dimensions underlying measures of adult attachment. *J. Pers. Soc. Psychol.* 67 (3), 430–445.
- Gross, J.J., 2007. *The Handbook of Emotion Regulation*. Guilford Press, New York.
- Guimond, S., Padani, S., Lutz, O., Eack, S., Thermenos, H., Keshavan, M., 2018. Impaired regulation of emotional distractors during working memory load in schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 101, 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.02.028>.
- Hazan, C., Shaver, P., 1987. Romantic love conceptualized as an attachment process. *J. Pers. Soc. Psychol.* 52 (3), 511–524.
- Heim, C., Young, L.J., Newport, D.J., Mletzko, T., Miller, A.H., Nemeroff, C.B., 2009. Lower CSF oxytocin concentrations in women with a history of childhood abuse. *Mol. Psychiatry* 14 (10), 954–958. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.112>.
- Heimer, L., 2003. A new anatomical framework for neuropsychiatric disorders and drug abuse. *Am. J. Psychiatry* 160 (10), 1726–1739. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.10.1726>.
- Heinrichs, M., von Dawans, B., Domes, G., 2009. Oxytocin, vasopressin, and human social behavior. *Front. Neuroendocrinol.* 30 (4), 548–557. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2009.05.005>.
- Horan, W.P., Green, M.F., DeGroot, M., Fiske, A., Hellemann, G., Kee, K., Kern, R.S., Lee, J., Sergi, M.J., Subotnik, K.L., Sugar, C.A., Ventura, J., Nuechterlein, K.H., 2012. Social cognition in schizophrenia, Part 2: 12-month stability and prediction of functional outcome in first-episode patients. *Schizophr. Bull.* 38 (4), 865–872. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr001>.
- Howes, O.D., Kapur, S., 2009. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway. *Schizophr. Bull.* 35 (3), 549–562. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp006>.
- Jacobvitz, D., Curran, M., Moller, N., 2002. Measurement of adult attachment : the place of self-report and interview methodologies. *Attach. Hum. Dev.* 4 (2), 207–215.
- Jaffee, S.R., Caspi, A., Moffitt, T.E., Dodge, K.A., Rutter, M., Taylor, A., Tully, L.A., 2005. Nature X nurture: genetic vulnerabilities interact with physical maltreatment to promote conduct problems. *Dev. Psychopathol.* 17 (1), 67–84.
- Jones, J.D., Cassidy, J., Shaver, P.R., 2015. Parents' self-reported attachment styles: a review of links with parenting behaviors, emotions, and cognitions. *Personal. Soc. Psychol. Rev.* 19 (1), 44–76.
- Kaufman, J., Yang, B.Z., Douglas-Palumberi, H., Houshyar, S., Lipschitz, D., Krystal, J.H., Gelernter, J., 2004. Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101 (49), 17316–17321. <https://doi.org/10.1073/pnas.0404376101>.
- Kim, S., Fonagy, P., Allen, J., Strathearn, L., 2014. Mothers' unresolved trauma blunts amygdala response to infant distress. *Soc. Neurosci.* 9 (4), 352–363. <https://doi.org/10.1080/17470919.2014.896287>.
- Kober, H., Barrett, L.F., Joseph, J., Bliss-Moreau, E., Lindquist, K., Wager, T.D., 2008. Functional grouping and cortical-subcortical interactions in emotion: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage* 42 (2), 998–1031. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.03.059>.
- Kotter, R., Meyer, N., 1992. The limbic system: a review of its empirical foundation. *Behav. Brain Res.* 52 (2), 105–127.
- Krienen, F.M., Buckner, R.L., 2009. Segregated fronto-cerebellar circuits revealed by intrinsic functional connectivity. *Cereb. Cortex* 19 (10), 2485–2497. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp135>.
- Lakatos, K., Toth, I., Nemoda, Z., Ney, K., Sasvari-Szekely, M., Gervai, J., 2000. Dopamine D4 receptor (DRD4) gene polymorphism is associated with attachment disorganization in infants. *Mol. Psychiatry* 5 (6), 633–637.
- Lanius, R.A., Frewen, P.A., Vermetten, E., Yehuda, R., 2010. Fear conditioning and early life vulnerabilities: two distinct pathways of emotional dysregulation and brain dysfunction in PTSD. *Eur. J. Psychotraumatol.* 1. <https://doi.org/10.3402/ejpt.v1i0.5467>.
- LeDoux, J., 1996. Emotional networks and motor control: a fearful view. *Prog. Brain Res.* 107, 437–446.
- LeDoux, J.E., 2000. Emotion circuits in the brain. *Annu. Rev. Neurosci.* 23, 155–184. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.155>.
- Lee, S.S., Chronis-Tuscano, A., Keenan, K., Pelham, W.E., Loney, J., Van Hulle, C.A., Lahey, B.B., 2010. Association of maternal dopamine transporter genotype with negative parenting: evidence for gene x environment interaction with child disruptive behavior. *Mol. Psychiatry* 15 (5), 548–558. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.102>.
- Leibenluft, E., Gobbi, M.I., Harrison, T., Haxby, J.V., 2004. Mothers' neural activation in response to pictures of their children and other children. *Biol. Psychiatry* 56 (4), 225–232. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.05.017>.
- Liu, W., Pappas, G.D., Carter, C.S., 2005. Oxytocin receptors in brain cortical regions are reduced in haploinsufficient (+/-) reeler mice. *Neurol. Res.* 27 (4), 339–345. <https://doi.org/10.1179/016164105X35602>.
- Lomanowska, A.M., Boivin, M., Hertzman, C., Fleming, A.S., 2017. Parenting begets parenting: a neurobiological perspective on early adversity and the transmission of parenting styles across generations. *Neuroscience* 342, 120–139. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.09.029>.
- Loveland, K.A., Bachevalier, J., Pearson, D.A., Lane, D.M., 2008. Fronto-limbic functioning in children and adolescents with and without autism. *Neuropsychologia* 46 (1), 49–62. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.08.017>.
- Lucki, I., 1998. The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biol. Psychiatry* 44 (3), 151–162.
- Lukas, M., Bredewold, R., Neumann, I.D., Veenema, A.H., 2010. Maternal separation interferes with developmental changes in brain vasopressin and oxytocin receptor binding in male rats. *Neuropharmacology* 58 (1), 78–87. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2009.06.020>.
- Maclean, P.D., 1952. Some psychiatric implications of physiological studies on fronto-temporal portion of limbic system (visceral brain). *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 4 (4), 407–418.
- Maestripietri, D., 2011. Emotions, stress, and maternal motivation in primates. *Am. J. Primatol.* 73 (6), 516–529. <https://doi.org/10.1002/ajp.20882>.
- Maestripietri, D., Lindell, S.G., Higley, J.D., 2007. Intergenerational transmission of maternal behavior in rhesus macaques and its underlying mechanisms. *Dev. Psychobiol.* 49 (2), 165–171. <https://doi.org/10.1002/dev.20200>.
- Maestripietri, D., Lindell, S.G., Ayala, A., Gold, P.W., Higley, J.D., 2005. Neurobiological characteristics of rhesus macaque abusive mothers and their relation to social and maternal behavior. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 29 (1), 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.05.004>.
- Maestripietri, D., McCormack, K., Lindell, S.G., Higley, J.D., Sanchez, M.M., 2006. Influence of parenting style on the offspring's behaviour and CSF monoamine metabolite levels in crossfostered and noncrossfostered female rhesus macaques. *Behav. Brain Res.* 175 (1), 90–95. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.08.002>.
- Mahmood, T., Silverstone, T., 2001. Serotonin and bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 66 (1), 1–11.
- Main, M., Hesse, E., 1990. Parents' unresolved traumatic experiences are related to infant disorganized attachment status: Is frightened and/or frightening parental behavior the linking mechanism? En: Greenberg, M.T., Cicchetti, D., Cummings, E.M. (Eds.), *Attachment During the Preschool Years: Theory, Research and Intervention*. University of Chicago Press, Chicago, pp. 161–182.
- Main, M., 2000. The organized categories of infant, child, and adult attachment: flexible vs. inflexible attention under attachment-related stress. *J. Am. Psychoanal. Assoc.* 48 (4), 1055–1096.
- Main, M., Goldwyn, R., Hesse, E., 2003. *Adult Attachment Scoring and Classification Systems*.
- Main, M., Kaplan, N., Cassidy, J., 1985. Security in infancy, childhood, and adulthood - a move to the level of representation. *Monogr. Soc. Res. Child Dev.* 50 (1-2), 66–104.

- Martin, G., Bergen, H.A., Roeger, L., Allison, S., 2004. Depression in young adolescents: investigations using 2 and 3 factor versions of the Parental Bonding Instrument. *J. Nerv. Ment. Dis.* 192 (10), 650–657.
- McCauley, J., Kern, D.E., Kolodner, K., Dill, L., Schroeder, A.F., DeChant, H.K., Bass, E.B., 1997. Clinical characteristics of women with a history of childhood abuse: unhealed wounds. *JAMA* 277 (17), 1362–1368.
- Melchers, M., Montag, C., Markett, S., Reuter, M., 2013. Relationship between oxytocin receptor genotype and recognition of facial emotion. *Behav. Neurosci.* 127 (5), 780–787. <https://doi.org/10.1037/a0033748>.
- Meyer-Lindenberg, A., Domes, G., Kirsch, P., Heinrichs, M., 2011. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nat. Rev. Neurosci.* 12, 524–538.
- Mikulincer, M., Shaver, P.R., 2003. The attachment behavioral system in adulthood: activation, psychodynamics, and interpersonal processes. *Adv. Exp. Soc. Psychol.* 35 (35), 53–152.
- Mikulincer, M., Shaver, P.R., 2007. Boosting attachment security to promote mental health, prosocial values, and inter-group tolerance. *Psychol. Inq.* 18 (3), 139–156.
- Mikulincer, M., Dolev, T., Shaver, P.R., 2004. Attachment-related strategies during thought suppression: ironic rebounds and vulnerable self-representations. *J. Pers. Soc. Psychol.* 87 (6), 940–956. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.87.6.940>.
- Mileva-Seitz, V.R., Bakermans-Kranenburg, M.J., van, IJendoorn, M.H., 2016. Genetic mechanisms of parenting. *Horm. Behav.* 77, 211–223. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.06.003>.
- Mileva-Seitz, V., Fleming, A.S., Meaney, M.J., Mastroianni, A., Sinnwell, J.P., Steiner, M., Sokolowski, M.B., 2012. Dopamine receptors D1 and D2 are related to observed maternal behavior. *Genes Brain Behav.* 11 (6), 684–694. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2012.00804.x>.
- Mileva-Seitz, V., Kennedy, J., Atkinson, L., Steiner, M., Levitan, R., Matthews, S.G., Fleming, A.S., 2011. Serotonin transporter allelic variation in mothers predicts maternal sensitivity, behavior and attitudes toward 6-month-old infants. *Genes Brain Behav.* 10 (3), 325–333. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2010.00671.x>.
- Mitre, M., Marlin, B.J., Schiavo, J.K., Morina, E., Norden, S.E., Hackett, T.A., Froemke, R.C., 2016. A distributed network for social cognition enriched for oxytocin receptors. *J. Neurosci.* 36 (8), 2517–2535. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2409-15.2016>.
- Moore, T.M., Stuart, G.L., Meehan, J.C., Rhatigan, D.L., Hellmuth, J.C., Keen, S.M., 2008. Drug abuse and aggression between intimate partners: a meta-analytic review. *Clin. Psychol. Rev.* 28 (2), 247–274. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2007.05.003>.
- Morgane, P.J., Mokler, D.J., 2006. The limbic brain: continuing resolution. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 30 (2), 119–125. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.04.020>.
- Morgane, P.J., Galler, J.R., Mokler, D.J., 2005. A review of systems and networks of the limbic forebrain/limbic midbrain. *Prog. Neurobiol.* 75 (2), 143–160. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2005.01.001>.
- Mothersill, O., Tangney, N., Morris, D.W., McCarthy, H., Frodl, T., Gill, M., Donohoe, G., 2017. Further evidence of alerted default network connectivity and association with theory of mind ability in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 184, 52–58. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.11.043>.
- Muller, R.T., Thornback, K., Bedi, R., 2012. “Attachment as a mediator between childhood maltreatment and adult symptomatology”. *J. Fam. Violence* 27 (3), 243–255.
- Musser, E.D., Kaiser-Laurent, H., Ablow, J.C., 2012. The neural correlates of maternal sensitivity: an fMRI study. *Dev. Cogn. Neurosci.* 2 (4), 428–436. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2012.04.003>.
- Narita, K., Fujihara, K., Takei, Y., Suda, M., Aoyama, Y., Uehara, T., Majima, T., Kosaka, H., Amanuma, M., Fukuda, M., Mikuni, M., 2012. Associations among parenting experiences during childhood and adolescence, hypothalamus-pituitary-adrenal axis hypoactivity, and hippocampal gray matter volume reduction in young adults. *Hum. Brain Mapp.* 33, 2211–2223.
- Newcomb, M.D., Locke, T.F., 2001. Intergenerational cycle of maltreatment: a popular concept obscured by methodological limitations. *Child Abuse Negl.* 25 (9), 1219–1240.
- Nieouillon, A., 2002. Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Prog. Neurobiol.* 67 (1), 53–83.
- Nieuwenhuys, R., 1996. The greater limbic system, the emotional motor system and the brain. *Prog. Brain Res.* 107, 551–580.
- Northoff, G., Hayes, D.J., 2011. Is our self nothing but reward? *Biol. Psychiatry* 69 (11), 1019–1025. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.12.014>.
- Northoff, G., Qin, P., Feinberg, T.E., 2011. Brain imaging of the self-conceptual, anatomical and methodological issues. *Conscious. Cogn.* 20 (1), 52–63. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2010.09.011>.
- Northoff, G., Qin, P., Nakao, T., 2010. Rest-stimulus interaction in the brain: a review. *Trends Neurosci.* 33 (6), 277–284. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2010.02.006>.
- Numan, M., Woodside, B., 2010. Maternity: neural mechanisms, motivational processes, and physiological adaptations. *Behav. Neurosci.* 124 (6), 715–741. <https://doi.org/10.1037/a0021548>.
- Parker, G., 1990. The parental bonding instrument - a decade of research. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 25 (6), 281–282.
- Phillips, M.L., 2003. Understanding the neurobiology of emotion perception: implications for psychiatry. *Br. J. Psychiatry* 182, 190–192.
- Phillips, M.L., Young, A.W., Senior, C., Brammer, M., Andrew, C., Calder, A.J., Bullmore, E.T., Perrett, D.I., Rowland, D., Williams, S.C., Gray, J.A., David, A.S., 1997. A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature* 389 (6650), 495–498.
- Phillips, M.L., Drevets, W.C., Rauch, S.L., Lane, R., 2003. Neurobiology of emotion perception I: the neural basis of normal emotion perception. *Biol. Psychiatry* 54 (5), 504–514.
- Phillips, M.L., Ladouceur, C.D., Drevets, W.C., 2008. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol. Psychiatry* 13 (9), 833–857. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.65>.
- Powers, S.I., Pietromonaco, P.R., Gunlicks, M., Sayer, A., 2006. Dating couples’ attachment styles and patterns of cortisol reactivity and recovery in response to a relationship conflict. *J. Pers. Soc. Psychol.* 90 (4), 613–628. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.90.4.613>.
- Quirin, M., Pruessner, J.C., Kuhl, J., 2008. HPA system regulation and adult attachment anxiety: individual differences in reactive and awakening cortisol. *Psychoneuroendocrinology* 33 (5), 581–590. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.01.013>.
- Rey, J.M., 1995. Perceptions of poor maternal care are associated with adolescent depression. *J. Affect. Disord.* 34 (2), 95–100.
- Riem, M.M., Bakermans-Kranenburg, M.J., van, IJendoorn, M.H., Out, D., Rombouts, S.A., 2012. Attachment in the brain: adult attachment representations predict amygdala and behavioral responses to infant crying. *Attach. Hum. Dev.* 14 (6), 533–551. <https://doi.org/10.1080/14616734.2012.727252>.
- Riem, M.M., van, IJendoorn, M.H., Tops, M., Boksem, M.A., Rombouts, S.A., Bakermans-Kranenburg, M.J., 2013. Oxytocin effects on complex brain networks are moderated by experiences of maternal love withdrawal. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 23 (10), 1288–1295. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.01.011>.
- Roche, D.N., Runtz, M.G., Hunter, M.A., 1999. Adult attachment: a mediator between child sexual abuse and later psychological adjustment. *J. Interpers. Violence* 14 (2), 184–207.
- Rodrigues, S.M., Saslow, L.R., Garcia, N., John, O.P., Keltner, D., 2009. Oxytocin receptor genetic variation relates to empathy and stress reactivity in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106 (50), 21437–21441. <https://doi.org/10.1073/pnas.0909579106>.
- Rosenblatt, J.S., 1967. Nonhormonal basis of maternal behavior in the rat. *Science* 156 (3781), 1512–1514.
- Ross, H.E., Young, L.J., 2018. Oxytocin and the neural mechanisms regulating social cognition and affiliative behavior. *Front. Neuroendocrinol.* 30 (4), 534–547.
- Scharfe, E., Bartholomew, K., 1998. Do you remember?: recollections of adult attachment patterns. *Pers.* 5 (2), 219–234.
- Schechter, D.S., Moser, D.A., Pointet, V.C., Aue, T., Stenz, L., Paoloni-Giacobino, A., Dayer, A.G., 2017. The association of serotonin receptor 3A methylation with maternal violence exposure, neural activity, and child aggression. *Behav. Brain Res.* 325 (Pt B), 268–277. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.10.009>.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 511 (7510), 421–427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>.
- Schneider-Hassloff, H., Straube, B., Jansen, A., Wemken, G., Witt, S.H., Kircher, T., 2016. Oxytocin receptor polymorphism and childhood social experiences shape adult personality, brain structure and neural correlates of mentalizing. *Neuroimage* 134, 671–684. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.04.009>.
- Schultz, W., Romo, R., 1987. Responses of nigrostriatal dopamine neurons to high-intensity somatosensory stimulation in the anesthetized monkey. *J. Neurophysiol.* 57 (1), 201–217. <https://doi.org/10.1152/jn.1987.57.1.201>.
- Seifritz, E., Esposito, F., Neuhofer, J.G., Luthi, A., Mustovic, H., Dammann, G., Di Salle, F., 2003. Differential sex-independent amygdala response to infant crying and laughing in parents versus nonparents. *Biol. Psychiatry* 54 (12), 1367–1375.
- Sette, G., Coppola, G., Cassibba, R., 2015. The transmission of attachment across generations: the state of art and new theoretical perspectives. *Scand. J. Psychol.* 56 (3), 315–326. <https://doi.org/10.1111/sjop.12212>.
- Shaver, P.R., Mikulincer, M., 2002. Attachment-related psychodynamics. *Attach. Hum. Dev.* 4 (2), 133–161. <https://doi.org/10.1080/14616730210154171>.
- Sheline, Y.I., 2003. Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biol. Psychiatry* 54 (3), 338–352.
- Simpson, J.A., Rholes, W.S., Campbell, L., Wilson, C.L., 2003. Changes in attachment orientations across the transition to parenthood. *J. Exp. Soc. Psychol.* 39 (4),

- 317–331. [https://doi.org/10.1016/S0022-1031\(03\)00030-1](https://doi.org/10.1016/S0022-1031(03)00030-1).
- Skuse, D.H., Gallagher, L., 2009. Dopaminergic-neuropeptide interactions in the social brain. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* 13 (1), 27–35. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2008.09.007>.
- Strakowski, S.M., Adler, C.M., Almeida, J., Altshuler, L.L., Blumberg, H.P., Chang, K.D., Townsend, J.D., 2012. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. *Bipolar Disord.* 14 (4), 313–325. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01022.x>.
- Strathearn, L., Li, J., Fonagy, P., Montague, P.R., 2008. What's in a smile? Maternal brain responses to infant facial cues. *Pediatrics* 122 (1), 40–51. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-1566>.
- Swain, J.E., 2008. Baby stimuli and the parent brain: functional neuroimaging of the neural substrates of parent-infant attachment. *Psychiatry Edgmont (Edgmont)* 5 (8), 28–36.
- Swain, J.E., Kim, P., Spicer, J., Ho, S.S., Dayton, C.J., Elmadih, A., Abel, K.M., 2014. Approaching the biology of human parental attachment: brain imaging, oxytocin and coordinated assessments of mothers and fathers. *Brain Res.* 1580, 78–101. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.03.007>.
- Swain, J.E., Lorberbaum, J.P., Kose, S., Strathearn, L., 2007. Brain basis of early parent–infant interactions: psychology, physiology, and in vivo functional neuroimaging studies. *J. Child Psychol. Psychiatry* 48 (3–4), 262–287. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2007.01731.x>.
- Taurisano, P., Blasi, G., Romano, R., Sambataro, F., Fazio, L., Gelao, B., Bertolino, A., 2013. DAT by perceived MC interaction on human prefrontal activity and connectivity during emotion processing. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 8 (8), 855–862. <https://doi.org/10.1093/scan/nss084>.
- Torquati, J.C., Vazsonyi, A.T., 1999. Attachment as an organizational construct for affect, appraisals, and coping of late adolescent females. *J. Youth Adolesc.* 28 (5), 545–562.
- Tost, H., Kolachana, B., Hakimi, S., Lemaitre, H., Verchinski, B.A., Mattay, V.S., Meyer-Lindenberg, A., 2010. A common allele in the oxytocin receptor gene (OXTR) impacts prosocial temperament and human hypothalamic-limbic structure and function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107 (31), 13936–13941. <https://doi.org/10.1073/pnas.1003296107>.
- van IJzendoorn, M.H., 1995. Adult attachment representations, parental responsiveness, and infant attachment: a meta-analysis on the predictive validity of the Adult Attachment Interview. *Psychol. Bull.* 117, 387–403.
- van IJzendoorn, M.H., Bakermans-Kranenburg, M.J., 1997. Intergenerational transmission of attachment: a move to the contextual level. In: Atkinson, J., Zucker, K.J. (Eds.), *Attachment and Psychopathology*. Guilford Press, New York, pp. 135–170.
- van IJzendoorn, M.H., Goldberg, S., Kroonenberg, P.M., Frenkel, O.J., 1992. The relative effects of maternal and child problems on the quality of attachment: a meta-analysis of attachment in clinical samples. *Child Dev.* 63 (4), 840–858.
- van Loo, K.M., Martens, G.J., 2007. Genetic and environmental factors in complex neurodevelopmental disorders. *Curr. Genomics* 8 (7), 429–444. <https://doi.org/10.2174/138920207783591717>.
- Vanderlinden, J., Spinhoven, P., Vandereycken, W., van Dyck, R., 1995. Dissociative and hypnotic experiences in eating disorder patients: an exploratory study. *Am. J. Clin. Hypn.* 38 (2), 97–108. <https://doi.org/10.1080/00029157.1995.10403188>.
- Verhage, M.L., Schuengel, C., Madigan, S., Fearon, R.M.P., Oosterman, M., Cassibba, R., van IJzendoorn, M.H., 2016. Narrowing the transmission gap: a synthesis of three decades of research on intergenerational transmission of attachment. *Psychol. Bull.* 142 (4), 337–366. <https://doi.org/10.1037/bul0000038>.
- Vrticka, P., Vuilleumier, P., 2012. Neuroscience of human social interactions and adult attachment style. *Front. Hum. Neurosci.* 6, 212. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00212>.
- Warren, S.L., Bost, K.K., Roisman, G.I., Siltan, R.L., Spielberg, J.M., Engels, A.S., Heller, W., 2010. Effects of adult attachment and emotional distractors on brain mechanisms of cognitive control. *Psychol. Sci.* 21 (12), 1818–1826. <https://doi.org/10.1177/0956797610388809>.
- Waters, E., Crowell, J., Elliott, M., Corcoran, D., Treboux, D., 2002. Bowlby's secure base theory and social/personality of attachment styles: work(s) in progress. *Attach. Hum. Dev.* 4 (2), 230–242.
- Yang, J., Lee, J., 2018. Different aberrant mentalizing networks in males and females with autism spectrum disorders: evidence from resting-state functional magnetic resonance imaging. *Autism* 22 (2), 134–148. <https://doi.org/10.1177/1362361316667056>.
- Ylisaukko-oja, T., Alarcon, M., Cantor, R.M., Auranen, M., Vanhala, R., Kempas, E., Peltonen, L., 2006. Search for autism loci by combined analysis of Autism Genetic Resource Exchange and Finnish families. *Ann. Neurol.* 59 (1), 145–155. <https://doi.org/10.1002/ana.20722>.
- Yrigollen, C.M., Han, S.S., Kochetkova, A., Babitz, T., Chang, J.T., Volkmar, F.R., Grigorenko, E.L., 2008. Genes controlling affiliative behavior as candidate genes for autism. *Biol. Psychiatry* 63 (10), 911–916. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.11.015>.
- Yue, J.L., Li, P., Shi, L., Lin, X., Sun, H.Q., Lu, L., 2018. Enhanced temporal variability of amygdala-frontal functional connectivity in patients with schizophrenia. *Neuroimage Clin.* 18, 527–532. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.02.025>.
- Zeanah, C.H., Berlin, L.J., Boris, N.W., 2011. Practitioner Review: clinical applications of attachment theory and research for infants and young children. *J. Child Psychol. Psychiatry* 52 (8), 819–833.