



UNIVERSITÀ DELLA
VALLE D'AOSTA
UNIVERSITÉ DE LA
VALLÉE D'AOSTE

UNIVERSITÀ DELLA VALLE D'AOSTA
UNIVERSITÉ DE LA VALLÉE D'AOSTE

DIPARTIMENTO DI SCIENZE UMANE E SOCIALI
CORSO DI LAUREA IN SCIENZE E TECNICHE PSICOLOGICHE

ANNO ACCADEMICO 2025/2026

TESI DI LAUREA

Psicobiologia dello stress perinatale nella diade madre-figlio

DOCENTE 1° relatore: Prof. Jordi Manuello

STUDENTESSA: 23D03581, Elena Zavattaro

Indice

INTRODUZIONE	4
CAPITOLO 1: I MODELLI	6
1.1 La storia dello stress: i modelli classici	6
1.2 La neuroendocrinologia	10
1.3 La psiconeuroimmunologia	18
CAPITOLO 2: LO SVILUPPO FETALE	22
2.1 La programmazione fetale e lo stress prenatale	22
2.2 Effetti sull'asse HPA e sistema neuroendocrino	25
2.3 Effetti sulla funzione immunitaria e sullo sviluppo neurocognitivo della prole	30
CAPITOLO 3: DAL PERIODO POSTNATALE ALLA CRESCITA	35
3.1 Il riassetto dell'asse HPA e lo stress post-parto	35
3.2 Dalla disregolazione neuroendocrina alla depressione	36
3.3 Interferenze con lo sviluppo e la salute del bambino	40
CONCLUSIONE	50
DICHIARAZIONE DI UTILIZZO IAG	53
BIBLIOGRAFIA	54

INTRODUZIONE

Il presente lavoro di tesi consiste in una rassegna di studi che ha l'obiettivo di descrivere l'influenza dello stress perinatale, quindi durante e subito dopo il parto, sulla salute della madre e sullo sviluppo del sistema neuroendocrino del feto, concentrandosi anche sulle possibili conseguenze a livello emotivo, comportamentale e immunitario nell'età evolutiva. Lo stress, inteso non solo come risposta adattiva dell'organismo all'ambiente, ma anche come possibile fattore di rischio quando è cronico, è uno degli elementi chiave per comprendere lo sviluppo tipico e atipico; in questo contesto assume un ruolo fondamentale il concetto di programmazione fetale, secondo cui le condizioni ambientali in cui vive la madre hanno un effetto sull'ambiente intrauterino in cui il feto si sviluppa, influenzando in modo duraturo la regolazione fisiologica e psicologica dell'individuo.

Il primo capitolo presenta una panoramica generale sullo stress, spiegando la storia della nascita di questo concetto con riferimenti alle principali teorie psicologiche e con approfondimenti sui modelli classici, come quelli di Cannon, di Selye e di Lazarus e Folkman, per arrivare in seguito al quadro biologico più attuale. Nello specifico, vengono esposti il funzionamento della risposta ad un fattore stressogeno, introducendo i concetti di omeostasi e di reazione *Fight or Flight*, elaborati da Walter Cannon, fino al modello cognitivo-transazionale di Lazarus e Folkman e distinguendo, infine, tra diversi tipi di stress. Nell'ambito della neuroendocrinologia, verrà poi esplorato il ruolo dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (abbreviato in asse *HPA*) per la regolazione dello stress, con particolare attenzione alla produzione di ormoni e ai circuiti cerebrali coinvolti. Il capitolo conclude indagando il contributo della psiconeuroimmunologia, evidenziando quindi le interazioni tra sistema nervoso, endocrino e immunitario, per comprendere meglio il legame tra stress e malattia.

Il secondo capitolo si apre definendo la programmazione fetale e lo stress prenatale ed è dedicato specificatamente alle esperienze stressogene vissute dalla madre nel periodo prenatale, con l'obiettivo di descrivere come lo stress materno viene trasmesso al feto durante la gravidanza e l'impatto che l'ambiente intrauterino può avere sullo sviluppo fetale, soprattutto a livello ormonale, immunitario e neurocognitivo. Partendo dall'ipotesi di David

Barker, ci si focalizza in seguito sull'alterazione dell'asse *HPA* materno e sul suo effetto sullo sviluppo neuroendocrino del feto, rivolgendo particolare attenzione al ruolo della placenta.

Il terzo capitolo si concentra sull'impatto che lo stress perinatale ha sullo sviluppo del figlio, approfondendo prima di tutto il periodo postnatale, partendo dalla descrizione di come il sistema neuroendocrino materno si adatta durante la gravidanza e del graduale riassetto dell'asse *HPA* in seguito al parto. In questo contesto si parlerà anche di stress post-parto, individuando i principali fattori stressanti che possono manifestarsi dopo la gravidanza e descrivendo come questi, insieme allo squilibrio endocrino, possono rappresentare dei potenziali predittori di depressione perinatale e post-partum. In seguito, verrà analizzato come queste condizioni materne di disagio interferiscano con lo sviluppo neurocomportamentale del bambino, soprattutto nei primi anni di vita, con particolare riferimento ai meccanismi biologici sottostanti. Il capitolo conclude approfondendo l'impatto che l'esposizione prenatale e precoce ad eventi di vita stressanti, accompagnato da una maggiore vulnerabilità della madre a sviluppare la depressione perinatale e post-partum, ha sulle principali funzioni biologiche del bambino ed esponendo inoltre la possibilità di sviluppare più facilmente disturbi dell'umore e neuropsichiatrici.

CAPITOLO 1: I MODELLI

1.1 La storia dello stress: i modelli classici

Un concetto fisiologico

Nel corso del XX secolo, il concetto di stress si è progressivamente affermato come uno degli strumenti interpretativi principali per comprendere il rapporto tra individuo e ambiente. Tuttavia, agli inizi del secolo questo concetto non era ancora stato definito in modo preciso, ma si sviluppò principalmente a partire da due filoni di studi: le ricerche sulla fatica e il movimento per l'igiene mentale, interpretati come espressione dell'incapacità dell'individuo di adattarsi alle esigenze della vita moderna (Abbott, 2001, come citato in Cooper, 2004). Gli studi sulla fatica evidenziavano il legame tra l'affaticamento psicofisico e la produzione di energia muscolare, parallelamente il movimento per l'igiene mentale si concentrava sull'efficienza nel lavoro sottolineando l'importanza dell'adattamento psicologico e del benessere individuali al fine di prevenire i disturbi mentali minori che potevano causare problemi invalidanti agli operai e ai dirigenti (Cooper, 2004). Nei primi decenni del XX secolo, inoltre, i medici più progressisti avevano rivolto l'attenzione al ruolo della mente nelle malattie fisiche contribuendo allo sviluppo e all'affermazione della medicina psicosomatica (Wittkower, 1977, come citato in Cooper, 2004). Questo movimento contribuì a superare l'era meccanicistica della medicina, in cui la persona rappresentava un semplice organismo biologico, avvicinandosi all'idea che in realtà la patologia potesse subire l'influenza del contesto esterno, dei pensieri e delle emozioni (Cooper, 2004). Uno dei maggiori esponenti della medicina psicosomatica è stato Walter Cannon, che ha introdotto due concetti fondamentali per l'analisi dello stress, ovvero l'omeostasi e la reazione di *Fight or Flight*, che posero le basi per una comprensione biologica delle risposte dell'organismo agli stimoli ambientali. L'omeostasi riguarda «la relazione tra il sistema nervoso autonomo e l'autoregolazione dei processi fisiologici» (Cannon, 1939, pp. xiii-xiv), cioè la capacità del corpo di mantenere il proprio equilibrio anche di fronte a condizioni di disturbo e quindi di reagire senza compromettere la stabilità interna.

Lo scienziato, nel 1920, spiega anche che nel corso dell'evoluzione l'uomo ha sviluppato delle risposte naturali alle minacce, in grado di garantire la sua sopravvivenza e di affrontare

efficacemente le sfide, che hanno preso il nome di *Fight or Flight*, derivanti da stati emotivi forti. Esisterebbe dunque un'associazione tra determinate emozioni e reazioni istintive, in particolare la paura e la rabbia sono state associate rispettivamente all'istinto di fuggire e di attaccare a livello universale (Cannon, 1939, come citato in Cooper, 2004). Tuttavia, l'autore ha utilizzato il termine "stress" in senso strettamente fisiologico, riferendosi perlopiù alle condizioni di calore, fame, freddo e perdita di ossigeno (Mason, 1975, come citato in Cooper, 2004).

Nel campo dello stress risulta di grande importanza il contributo di Hans Selye, che ha rappresentato una svolta fondamentale poiché fu tra i primi a sistematizzare in modo scientifico questo fenomeno definendolo come una risposta biologica generale e non specifica dell'organismo a qualsiasi richiesta ambientale (Cooper, 2004). Al centro del pensiero di Selye vi è infatti il principio di non specificità secondo cui l'organismo risponderebbe a qualsiasi pressione in modo stereotipato, definendo così «la sindrome del semplice essere malati» (Selye, 1956, come citato in Cooper, 2004). Prima di delineare una teoria dello stress, nel 1936 Selye parla di "sindrome generale di adattamento" in riferimento all'insieme di risposte fisiologiche a fattori nocivi che hanno un effetto sull'organismo, stimolando le difese. Questo processo fu suddiviso in una fase iniziale di allarme, in cui il sistema nervoso simpatico si prepara alla difesa, al quale, se lo stressor non viene eliminato, segue una fase di resistenza, in cui l'organismo cerca di adattarsi. Un prolungamento della resistenza porta ad una fase di esaurimento dell'energia adattativa. A partire da questi studi, Selye iniziò progressivamente ad elaborare il concetto di stress, con delle difficoltà iniziali sia nel determinarne le cause, sia nel trovare un termine adeguato. In un primo momento (1956) parlò di "agenti nocivi" riferendosi a stimoli esterni che agiscono sull'organismo e, in un articolo (1946), usò il termine "stress" nel significato convenzionale di pressione esterna esercitata sul corpo. In un secondo momento, riconobbe che tali agenti avrebbero dovuto essere definiti "fattori di stress" perché erano loro stessi a sottoporre il sistema ad una pressione.

Selye, infine, attribuì al termine "stress" un nuovo significato, definendolo come una condizione interna del sistema che si manifesta in risposta a dei fattori di stress (Cooper, 2004).

Così, questo concetto passò a rappresentare la risposta biologica adattiva, e non specifica, dell'organismo alle pressioni ambientali. Selye ipotizzò inoltre che lo stress potesse suddividersi in quattro varianti: *eustress* (stress positivo), *distress* (stress negativo), *iperstress* (stress eccessivo) e *ipostress* (stress insufficiente) (Selye, 1979, come citato in Cooper, 2004). I lavori di Cannon e Selye hanno posto le basi teoriche per la ricerca sullo stress, sostenendo che la malattia insorge quando un agente minaccia l'equilibrio interno da cui dipende l'integrità dell'organismo. Da questa prospettiva, si può dire che tutte le malattie possano considerarsi "malattie di adattamento", tuttavia queste prime ricerche sul rapporto tra stress e malattia furono considerate insufficienti poiché non consideravano la comunicazione tra individuo e ambiente. L'attenzione iniziò a spostarsi sull'importanza della valutazione delle informazioni e dell'interpretazione soggettiva delle minacce, così si svilupparono i primi approcci psicologici allo studio dello stress (Cooper, 2004).

Contributo psicologico

A partire dagli anni '50, lo stress diventò oggetto di studio anche della psicologia e in questo campo risulta fondamentale il contributo di Lazarus e Folkman che svilupparono il modello cognitivo-transazionale dello stress, per cui la valutazione dello stressor è più importante dello stressor in sé. Secondo questa teoria gli individui, attraverso le loro capacità cognitive, valutano costantemente gli stimoli stressanti dell'ambiente e per contrastare il disagio che ne deriva mettono in atto delle strategie di coping, volte a gestire le emozioni, oppure a modificare la situazione. Questi processi generano un cambiamento nella relazione tra individuo e ambiente che può essere rivalutata come favorevole, sfavorevole, oppure irrisolta suscitando rispettivamente emozioni positive, oppure negative. Lazarus e Folkman descrivono due forme di valutazione cognitiva: la valutazione primaria e la valutazione secondaria. La prima include una valutazione della situazione e dei suoi possibili sviluppi che possono essere positivi, quindi l'evento aumenterà il benessere, stressanti, cioè l'evento è percepito come dannoso, minaccioso, o sfidante, oppure l'evento è irrilevante, ovvero non ha alcun effetto.

La seconda forma implica la valutazione delle risorse a disposizione per affrontare la situazione e che determinano la messa in atto di azioni di coping. Secondo la teoria

transazionale, il coping comporta delle modifiche a livello cognitivo e degli sforzi comportamentali al fine di gestire gli stimoli esterni o interni valutati come dannosi e sulla base di questo, le strategie di coping sono distinte tra quelle centrate sul problema, che mirano a modificare la situazione, e quelle centrate sulle emozioni, che invece sono volte a regolare le emozioni derivanti da un evento stressante. Alla fine, sulla base delle nuove informazioni che l'organismo ha ricevuto, il processo di valutazione ricomincia portando all'estinzione dello stress nel caso in cui gli sforzi abbiano avuto successo, oppure ad un suo incremento, se le strategie si sono rivelate un fallimento. Nel complesso, la loro teoria descrive questo processo come un ciclo continuo di transazioni tra ambiente e individuo che sconvolgono l'equilibrio interno, il quale può essere ristabilito mediante le proprie risorse (Lazarus e Folkman, 1984, come citato in Biggs et al., 2017).

La teoria di Lazarus e Folkman (1984) si focalizza sui processi di coping volti a modificare gli stressor e a ridurre il disagio che deriva dall'interazione con l'ambiente. Tuttavia, studi successivi hanno evidenziato come, anche in situazioni molto stressanti, possano coesistere emozioni positive e negative, portando Folkman (1997) a rivedere la teoria originaria. Nella teoria originaria, la rivalutazione cognitiva determinava il successo o meno degli sforzi di coping, nella sua rivisitazione viene introdotto il concetto di coping focalizzato sul significato, per cui le strategie fallimentari possono innescare tale processo quando gli stressor sono percepiti come incontrollabili. Questo processo consiste nell'attingere ai propri valori e credenze per attribuire un significato positivo all'esperienza stressante e riordinare le priorità della vita, inoltre suscita emozioni che «ripristinano le risorse, influenzano le valutazioni cognitive, sostengono gli sforzi di adattamento nel tempo e forniscono un sollievo dal disagio» (Biggs et al., 2017, p. 358).

Oggi: definizione e tipi di stress

Lo stress viene definito come la risposta fisiologica e psicologica dell'organismo a stimoli interni o esterni, detti stressor, che alterano l'equilibrio interno dell'individuo (omeostasi). Tale risposta coinvolge i sistemi nervoso, endocrino e immunitario, attraverso l'attivazione dell'asse simpatico-adreno-midollare (SAM) e dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) (Mifsud e Reul, 2018).

Generalmente, la risposta allo stress ha una funzione adattiva perché prepara l'organismo ad affrontare gli stimoli stressanti; tuttavia, se i fattori stressanti permangono nel tempo o sono molto intensi, può diventare maladattiva e avere effetti negativi sulla salute (Ketchesin et al., 2017).

Lo stress può assumere diverse forme: lo stress acuto è una risposta immediata e temporanea a situazioni percepite come minacciose o impegnative, mentre lo stress cronico deriva da un'esposizione prolungata agli stressor ed è associato a conseguenze negative come ansia, depressione e disturbi cardiovascolari; esiste inoltre lo stress acuto episodico, che si manifesta con frequenti episodi di stress intenso. Altre forme individuate sono lo stress traumatico, che è connesso ad eventi di vita particolarmente gravi, lo stress ambientale, che è causato da condizioni esterne sfavorevoli, lo stress psicologico, derivante da fattori interni cognitivi ed emotivi ed infine, lo stress fisiologico, associato a condizioni fisiche come malattie, traumi o privazione del sonno. Un'ulteriore importante distinzione da considerare è quella tra eustress e distress, che indicano rispettivamente uno stress positivo e motivante ed uno caratterizzato invece da effetti negativi sul benessere (Chu et al., 2024).

1.2 La neuroendocrinologia

La nascita

Quando si cita il modello neurobiologico in relazione allo stress, bisogna fare riferimento agli studi di neurologia e ai contributi teorici di Cannon (1914, 1915, 1932) e di Selye (1950, 1956). Dalle loro ricerche emerge che, innanzitutto, esiste una fisiologia specifica dello stress e che una parte di questa è correlata ad alcune funzioni della ghiandola surrenale. Come visto in precedenza, Cannon descrisse la risposta di *fight or flight*, per cui di fronte ad uno stressor, interpretato come una minaccia acuta, il sistema nervoso simpatico si attiva e prepara l'organismo a far fronte alla minaccia. Si concentrò dunque sul sistema nervoso simpatico, compresa la midollare surrenale e il ruolo di specifici ormoni, quali l'epinefrina e la noradrenalina, nella risposta in situazioni stressanti. Selye, invece, elaborò il modello della sindrome generale di adattamento, per cui l'organismo si adatta alle sollecitazioni croniche e che descrive la risposta allo stress suddivisa in tre fasi coinvolgenti i sistemi endocrino, autonomo e immunitario. Lui si concentrò solo sugli ormoni della corteccia surrenale, nello

specifico i glucocorticoidi, ignorando quindi il contributo del sistema nervoso simpatico alla risposta di stress (Levine, 2005). Oggi «la maggior parte delle teorie moderne relative allo stress riconosce il ruolo sia del sistema adenoipofisi-corticale del surrene, sia del sistema nervoso simpatico-midollare del surrene» (Pinel e Barnes, 2018, p. 465). Tutto questo ha condotto alla nascita della neuroendocrinologia, che mette in relazione cervello e sistema endocrino, portando gli studiosi a pensare che il sistema nervoso centrale (SNC) sia coinvolto nella regolazione della corteccia surrenale. Uno dei primi modelli neurobiologici dello stress, sostenuto da Long, riteneva che la secrezione dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH), da parte dell'ipofisi, e dei glucocorticoidi, da parte delle ghiandole surrenali, fosse regolata dai livelli di epinefrina (adrenalina) nel sangue. Questo significa che l'adrenalina era considerata il fattore di rilascio principale della corticotropina (CRF), responsabile dell'attivazione della risposta endocrina allo stress. Dunque, in risposta allo stress, l'aumento della secrezione di adrenalina agisce sull'ipofisi inducendo la secrezione di ACTH. Seguirono molte altre teorie e numerosi esperimenti su animali, ma si può considerare il pioniere di questo modello Geoffrey W. Harris, che nel 1948 pubblicò un articolo intitolato «*Neural Control of the Pituitary Gland*» a dimostrazione che il SNC, nello specifico l'ipotalamo, controlla la ghiandola pituitaria, cioè l'ipofisi, grazie al trasporto di sostanze chimiche trasportate dal sangue attraverso i vasi portali dell'ipotalamo. Harris, inoltre, ipotizzò l'esistenza di uno «specifico fattore di rilascio» (Levine, 2005, p. 9) che indurrebbe la secrezione di ormoni dall'ipofisi, conosciuto oggi come ormone di rilascio della corticotropina (CRF, o CRH). In seguito, nel 1955, fu pubblicata la sua monografia in cui affermava che effettivamente l'ipotalamo, attraverso il rilascio di ormoni nel sangue, controllasse l'ipofisi anteriore, anche grazie alla scoperta del sistema portale ipotalamico, una rete di vasi sanguigni che collega ipotalamo e ipofisi anteriore (Pinel e Barnes, 2018).

Sistemi coinvolti

In risposta allo stress il cervello rilascia nell'organismo diverse sostanze, definite come «mediatori dello stress» (Joëls e Baram, 2009, p. 1), tra cui neurotrasmettitori, come la noradrenalina, neuropeptidi, come l'ormone di rilascio della corticotropina (CRH), e ancora

ormoni steroidei, come il cortisolo.

L'esposizione ad un evento stressante determina un aumento del rilascio di monoamine, tra cui noradrenalina, dopamina e serotonina, che può essere innescato direttamente dai circuiti neuronali coinvolti nella valutazione dell'evento, oppure è avviato indirettamente, tramite il sistema nervoso simpatico; tale aumento avviene in aree quali l'ippocampo, l'amigdala, la corteccia prefrontale e il nucleo accumbens, ma questo dipende soprattutto dall'affinità dei recettori con i singoli mediatori. La risposta monoaminergica è molto rapida, infatti il rilascio avviene entro pochi minuti dall'inizio dell'evento e tende a cessare con la fine dello stimolo. Questi neurotrasmettitori alterano velocemente l'attività dei neuroni, portando l'organismo ad adattarsi immediatamente alla situazione. Le monoamine, inoltre, promuovono la messa in atto di strategie comportamentali che aiutano l'organismo ad affrontare la fase iniziale di un'esperienza stressogena, ad esempio livelli elevati di noradrenalina sostengono una maggiore vigilanza ed esplorazione dell'ambiente generale.

Oltre alle monoamine, lo stress induce il rilascio di diversi neuropeptidi, tra cui la vasopressina e CRH, il quale è espresso nell'ipotalamo, nell'amigdala, nell'ippocampo e nel locus coeruleus. Questo neuropeptide ha un effetto modulatore molto rapido sui neuroni bersaglio grazie all'attivazione dei recettori CRH1, responsabile principalmente degli effetti immediati dello stress, e CRH2, che contribuirebbe a modulare la risposta in tempi più lunghi. Ad esempio, in condizioni di stress moderato, il CRH rilasciato nell'ippocampo favorisce il potenziamento a lungo termine e il consolidamento della memoria; al contrario, livelli elevati di CRH associati a stress intenso possono provocare una ipereccitabilità neurale e, nel lungo termine, alterazioni strutturali correlate allo stress cronico. Anche la vasopressina svolge un ruolo rilevante nella risposta allo stress. Nell'ipotalamo questa interagisce con CRH favorendo il rilascio di ACTH da parte dell'ipofisi, mentre in altre regioni cerebrali, come l'amigdala, contribuisce a modulare le risposte comportamentali, la memoria emotiva e l'ansia.

I corticosteroidi rappresentano un ulteriore importante mediatore della risposta allo stress, la loro secrezione, normalmente, segue un ritmo circadiano, ma gli eventi stressanti provocano un marcato aumento dei loro livelli.

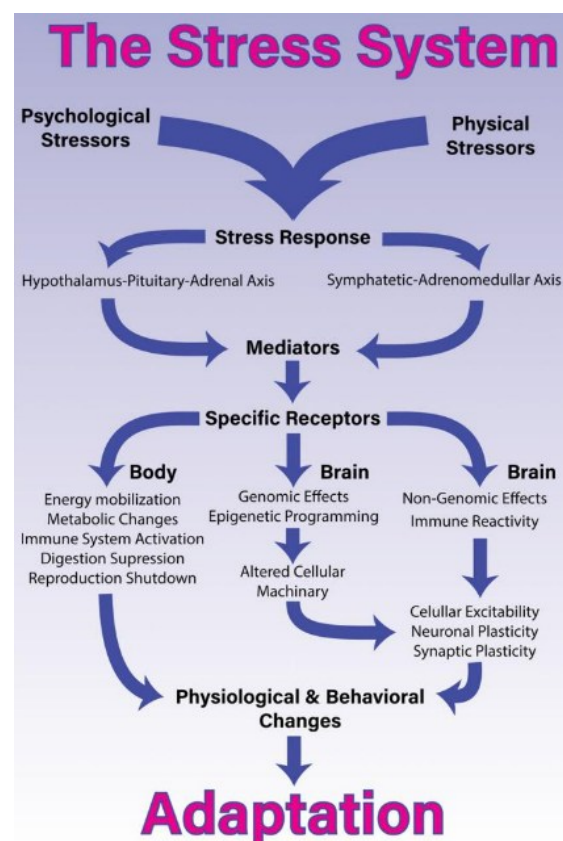
Nel cervello, questi ormoni agiscono attraverso i recettori mineralcorticoidi (MR), che possiedono un'elevata affinità per i corticosteroidi e si attivano anche in condizioni basali, e glucocorticoidi (GR), caratterizzati da un'affinità minore e vengono attivati quando i livelli di corticosteroidi aumentano in seguito allo stress. I recettori MR sono concentrati nelle regioni coinvolte nell'elaborazione cognitiva, emotiva e neuroendocrina degli eventi stressanti, cioè l'ippocampo, l'amigdala, il setto laterale, il nucleo paraventricolare dell'ipotalamo (PVN) e il locus coeruleus; invece, i GR sono distribuiti più diffusamente, ma sono presenti in concentrazioni più elevate nell'ippocampo, nel PVN e nel setto laterale. Dopo il legame con l'ormone, questi recettori migrano nel nucleo cellulare e regolano l'espressione genica, producendo effetti più lenti rispetto a quelli delle monoamine e dei neuropeptidi. L'attivazione dei GR contribuisce ad un meccanismo di regolazione a *feedback* negativo degli aspetti comportamentali della risposta allo stress, attraverso una soppressione dell'eccitabilità neuronale e della plasticità sinaptica che impedirebbe la codifica di nuove informazioni, che potrebbe servire a proteggere le informazioni legate all'evento stressante. Tuttavia, i loro effetti dipendono dalla regione cerebrale coinvolta e dalla storia individuale, per esempio, esperienze avverse precoci possono modificare l'espressione e il funzionamento dei recettori, influenzando la risposta neurobiologica allo stress.

Questa diversità di mediatori favorirebbe quindi risposte specifiche più adattive ai vari stressor, che possono presentarsi come fattori fisici, per esempio la perdita di sangue, oppure psicologici, come l'imbarazzo sociale. Inoltre, nella risposta di stress, questi mediatori agiscono in due momenti temporali diversi: il primo fa riferimento all'azione rapida dei neurotrasmettitori e dei neuropeptidi (in cui CRH è mediato da CRH1), favorendo la vigilanza, l'attenzione e l'uso di strategie ottimali e che, generalmente, si attenua velocemente; tuttavia, questa prima ondata non provoca risposte durature nel tempo. Invece, in un secondo momento i corticosteroidi, che agiscono attraverso i recettori dei glucocorticoidi, sono in grado di alterare l'espressione genica e la funzione cellulare (Joëls e Baram, 2009).

Oggi è noto che la risposta allo stress integra l'azione di diverse reti e strutture cerebrali, che

rilevano ed interpretano gli eventi, in base alla tipologia di fattore stressante, ma, indipendentemente da questo, verrà sempre avviato un processo coordinato; infatti, nel sistema di risposta allo stress (Fig.1), gli stressor fisici, che disturbano lo stato fisiologico, sono elaborati principalmente dal tronco encefalico e dall'ipotalamo e, generalmente, implicano una reazione del sistema immediata (Dayas et al., 2001, come citato in Godoy et al., 2018). Infatti, la prima fase di risposta allo stress è innescata dall'attivazione del sistema simpatico-adreno-midollare (SAM), il meccanismo del SNA che avvia la risposta di *fight or flight* e che quindi fornisce un rapido adattamento fisiologico e risposte di breve durata secernendo noradrenalina ed epinefrina; invece, fase secondaria coinvolge il meccanismo ormonale dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA).

Figura 1 Il sistema stress



Fonte: Godoy, L. D., Rossignoli, M. T., Delfino-Pereira, P., Garcia-Cairasco, N., & de Lima Umeoka, E. H. (2018). A comprehensive overview on stress neurobiology: Basic concepts and clinical implications. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12, 127.

L'asse HPA agisce più lentamente e determina una risposta secretoria amplificata, rilasciando glucocorticoidi e CRH dal nucleo paraventricolare dell'ipotalamo (PVN) (Godoy et al., 2018; Chu et al., 2024). Pertanto, quando un fattore di stress viene percepito attraverso segnali fisici

dal tronco encefalico, si attivano il sistema nervoso autonomo e l'asse HPA che generano una risposta coordinata rapida che consente di applicare sia strategie appropriate, sia il ripristino dell'omeostasi. Per raggiungere tale obiettivo, la risposta allo stress favorisce l'adattamento dell'organismo alle richieste ambientali e promuove la mobilitazione delle risorse energetiche, modificazioni metaboliche, l'attivazione del sistema immunitario e la temporanea soppressione di funzioni non vitali nell'immediato, come quelle digestive. A livello cerebrale, lo stress produce sia effetti a breve termine, sia a lungo termine attraverso meccanismi che influenzano l'eccitabilità neuronale e la plasticità sinaptica e neurale; tali modificazioni determinano adattamenti fisiologici e comportamentali che permettono all'individuo di affrontare efficacemente le situazioni stressanti. Oltre ad alcuni nuclei del tronco encefalico, del midollo allungato e del midollo spinale, gli stressor fisici attivano anche altre strutture cerebrali che servono a regolare la risposta autonoma allo stress, quali il nucleo paraventricolare, il nucleo del tratto solitario e l'ipotalamo dorsomediale. Gli stressor psicologici, a differenza di quelli fisici, sono meno controllabili e hanno effetti non solo a livello fisico, ma anche cognitivo (Skoluda et al., 2015, come citato in Godoy et al., 2018). Le regioni cerebrali coinvolte nell'elaborazione dei fattori psicologici sono la corteccia prefrontale, l'amigdala, l'ippocampo, il nucleo paraventricolare, l'area tegmentale ventrale e il nucleo accumbens. Date queste premesse, risulta evidente che le varie sostanze che vengono rilasciate in risposta agli stimoli stressogeni possono influenzare i circuiti neuronali e che diversi fattori di stress attivano diverse reti cerebrali, richiedendo una specifica elaborazione neuroanatomica da parte dell'organismo (Godoy et al., 2018).

La fisiologia della risposta allo stress, dunque, ha due componenti principali: una risposta lenta mediata dall'asse HPA e una rapida mediata dal sistema SAM. Analizzandoli in modo più specifico, la risposta innescata in seguito all'attivazione del sistema SAM coinvolge il sistema nervoso simpatico e il midollo surrenale, provocando un aumento del rilascio di noradrenalina ed epinefrina. Le due catecolamine si legano a specifici recettori di membrana presenti sulle cellule bersaglio innescando una cascata di segnali intracellulari, attraverso cui

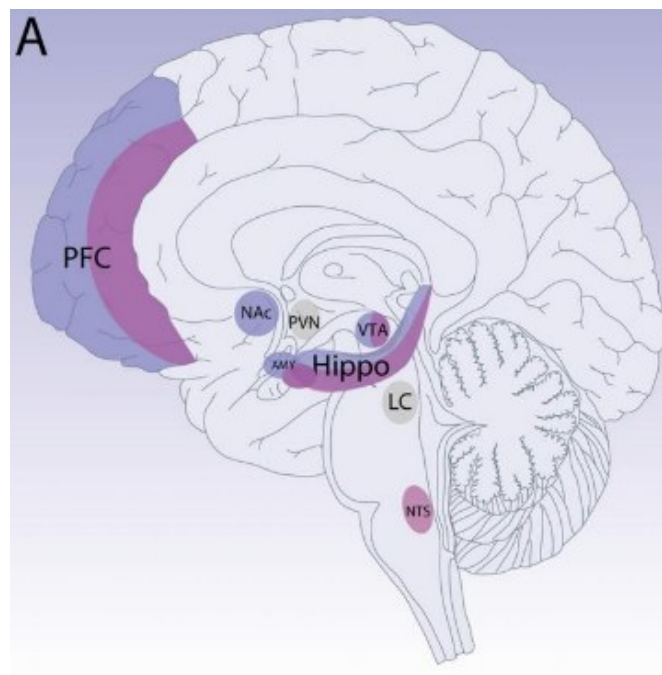
attivano rapidamente numerose modificazioni fisiologiche, come l'aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa e, parallelamente, si riducono le funzioni non essenziali alla sopravvivenza, come la motilità intestinale. A livello comportamentale, questa reazione favorisce vigilanza, attenzione, attivazione cognitiva ed effetti analgesici.

La risposta lenta è mediata dall'asse HPA. In questo caso, lo stress induce il rilascio di CRH dal nucleo paraventricolare dell'ipotalamo, che agisce su recettori specifici (CRH1 e CRH2), e stimola l'ipofisi anteriore a rilasciare l'ACTH nel sangue, che a sua volta induce la corteccia surrenale a produrre glucocorticoidi, in particolare cortisolo (Chu et al., 2024). Sebbene l'asse HPA segua un ritmo ultradiano, cioè è un ciclo che si ripete più volte in un giorno, i livelli di ormoni corticosteroidi seguono un ritmo circadiano, cioè di 24 ore, infatti, negli esseri umani i livelli di cortisolo raggiungono il picco nelle prime ore del mattino; questo ritmo è controllato dal nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo, situato sopra l'ipofisi, che rappresenta infatti l'orologio biologico dell'organismo (Godoy et al., 2018).

Substrati neuroanatomici e stressor fisici e psicologici

Come già affermato in precedenza, ci sono circuiti cerebrali specifici deputati all'elaborazione degli stressor (Fig. 2).

Figura 2 Neuroanatomia dello stress



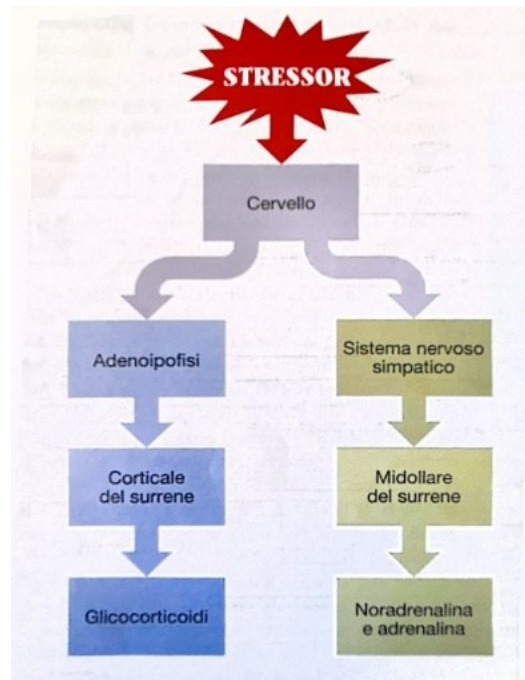
Fonte: Godoy, L. D., Rossignoli, M. T., Delfino-Pereira, P., Garcia-Cairasco, N., & de Lima Umeoka, E. H. (2018). A comprehensive overview on stress neurobiology: Basic concepts and clinical implications. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12, 127.

Gli stressor fisici attivano strutture che controllano le funzioni vitali, situate nel tronco encefalico e nell'ipotalamo, come il nucleo del tratto solitario e il locus coeruleus. Anche regioni del prosencefalo, la parte anteriore dell'encefalo, come la corteccia prefrontale prelimbica, partecipano all'elaborazione dello stress fisico e il nucleo centrale dell'amigdala integra la risposta autonoma. Gli stressor psicologici coinvolgono maggiormente i circuiti limbici e i sistemi di ricompensa, con una forte modulazione della corteccia prefrontale, fondamentale per la regolazione cognitiva e per sviluppare risposte appropriate allo stress. Le sue aree prelimbica e infralimbica svolgono un controllo *top-down* e una disfunzione della corteccia prefrontale può portare ad una maggiore influenza dell'amigdala e ad un passaggio verso un controllo *bottom-up*, associato a risposte emotive più impulsive. Inoltre, la corteccia prefrontale è strettamente connessa alle vie dopaminergiche dell'area tegmentale ventrale e del nucleo accumbens, infatti, una sua disfunzione può tradursi in anedonia e comportamenti anomali di ricerca della ricompensa. L'ippocampo rappresenta un'ulteriore struttura chiave sia per lo stress fisico che psicologico, grazie al suo ruolo nelle funzioni cognitive e mnemoniche e nel feedback negativo dell'asse HPA. Infine, il nucleo paraventricolare dell'ipotalamo e il locus coeruleus costituiscono il punto centrale nell'integrazione della risposta allo stress, coordinando rispettivamente l'attivazione degli assi HPA e SAM e permettendo l'elaborazione cognitiva della risposta allo stress e risposte comportamentali complesse (Godoy et al., 2018).

Alla luce della letteratura analizzata, si può concludere che la risposta allo stress rappresenti un fenomeno complesso e multidimensionale che coinvolge sistemi fisiologici e neurali, ed è prodotta dall'interazione tra processi biologici, psicologici e ambientali. Tale reazione varia in funzione dell'agente stressante, del momento in cui esso agisce, dalle caratteristiche del soggetto e dal modo in cui esso risponde. Nel breve termine lo stress produce cambiamenti adattivi, ma nel lungo termine questi diventano maladattivi. Inoltre, le teorie moderne riconoscono sia il ruolo dell'asse HPA che del sistema SAM (Fig. 3), per cui la risposta allo stress viene attribuita non solo al rilascio di ormoni e glucocorticoidi, bensì anche

all'attivazione del sistema simpatico, che determina un rilascio di adrenalina e noradrenalina (Pinel e Barnes, 2018).

Figura 3 La visione a due sistemi di risposta allo stress



Fonte: Pinel, J. P. J., & Barnes, S. J. (2018). *Psicobiologia*. Milano: Edra.

1.3 La psiconeuroimmunologia

Definizione

La psiconeuroimmunologia (PNI) è un campo di ricerca relativamente recente che studia le interazioni tra il sistema immunitario ed i sistemi ormonali e nervosi, nonché la connessione tra salute e fattori comportamentali, biologici e sociali. Questa disciplina si concentra principalmente sul sistema nervoso centrale, in quanto immagazzinatore delle esperienze dell'organismo, sul sistema nervoso autonomo e neuroendocrino, come produttori di messaggeri, quali neurotrasmettitori e ormoni, e sul sistema immunitario, che difende l'organismo contro minacce interne o esterne (Rezaei e Yazdanpanah, 2024). Prima di addentrarsi in questo campo è però necessario fornire una panoramica del sistema immunitario. Il nostro organismo dispone di quattro sistemi di difesa contro i microrganismi: il sistema immunitario comportamentale, che favorisce l'evitamento di possibili soggetti malati; barriere superficiali, come la cute, che impediscono ai microrganismi di invadere l'organismo; infine, due linee di difesa che costituiscono il sistema immunitario, cioè il sistema immunitario innato e il sistema immunitario adattivo. Il primo entra in azione non appena i microrganismi superano le barriere superficiali, con una serie complessa di reazioni

chimiche e cellulari. Un esempio è l'infiammazione, stimolata dal rilascio di determinate sostanze chimiche da parte delle cellule danneggiate, come le citochine che attraggono i fagociti, cellule che inglobano e distruggono i patogeni, costituendo la reazione immunitaria di fagocitosi. Il sistema immunitario adattivo agisce più lentamente contro antigeni specifici e possiede una memoria immunologica che consente risposte più rapide ed efficaci in caso di esposizioni successive allo stesso patogeno; inoltre, potenzia la reazione infiammatoria attraverso cellule specifiche, come i T helper (Pinel e Barnes, 2018).

Legame tra stress e malattia

La psiconeuroimmunologia ha recentemente evidenziato come lo stress cronico rappresenti un fattore di vulnerabilità importante per diverse patologie. L'esposizione prolungata ad eventi stressanti attiva il sistema di risposta allo stress (asse HPA e asse SAM) e la conseguente secrezione di glucocorticoidi e catecolamine modulerebbe l'attività immunitaria, in particolare il sistema adattivo. La comunicazione tra sistema nervoso e sistema immunitario è bidirezionale: da un lato, il rilascio di adrenalina, noradrenalina e cortisolo influenza le risposte immunitarie, inducendo infiammazione; dall'altro, le citochine prodotte, a seguito della risposta immunitaria, possono attivare i circuiti neuroendocrini dello stress (Rezaei e Yazdanpanah, 2024).

Lo stress può alterare la sensibilità ai glucocorticoidi e attivare direttamente il sistema immunitario tramite l'asse HPA e SAM; contemporaneamente le citochine prodotte dal sistema immunitario sono in grado di modulare l'attività del sistema nervoso centrale e dell'asse HPA. «Pertanto, in situazioni di stress acuto si osserva un aumento delle citochine proinfiammatorie» (Godoy et al., 2018, p. 10) ed è interessante notare che le aree caratterizzate da maggiore reattività immunitaria proinfiammatoria sembrerebbero correlate a modalità di stress acuto. Inoltre, le risposte infiammatorie dipendono dalla natura dello stressor: gli stressor sociali sono associati ad un aumento di citochine proinfiammatorie e all'attivazione di cellule microgliali, cellule immunitarie nel sistema nervoso centrale, in regioni quali l'ippocampo, l'amigdala e la corteccia prefrontale; invece, gli stressor fisici determinano prevalentemente una risposta infiammatoria a livello dell'ipotalamo (Godoy et al., 2018). Nello specifico, lo stress cronico altera l'equilibrio tra l'immunità cellulare e quella

umorale, cioè tra le cellule T helper di tipo 1 (TH1), e di tipo 2 (TH2); l'aumento di glucocorticoidi e catecolamine favorisce uno spostamento della risposta immunitaria verso il profilo TH2, riducendo temporaneamente l'attività TH1. Complessivamente, una volta che l'organismo risponde allo stress, si instaura uno stato infiammatorio che, se mantenuto nel tempo in caso di stress cronico, può aumentare la suscettibilità a patologie infiammatorie. Pertanto, la PNI fornisce un quadro teorico per comprendere come fattori biologici, psicologici e sociali concorrano alla regolazione della salute e della malattia (Rezaei e Yazdanpanah, 2024).

Evidenze scientifiche indicano che lo stress può aumentare la suscettibilità alle patologie infiammatorie ed infezioni attraverso l'incremento della produzione di citochine proinfiammatorie; le citochine prodotte non solo regolano l'infiammazione, ma influenzano anche i sistemi neurochimici e neuroendocrini modulando neurotrasmettitori e ormoni, di conseguenza influenzano il comportamento, la percezione del dolore e la risposta allo stress. Inoltre, la regolazione delle risposte immunitarie, fondamentale per migliorare la qualità generale della vita, è strettamente legata all'asse HPA e al sistema nervoso simpatico: i glucocorticoidi agiscono attraverso specifici recettori che modulano l'espressione genica e inibiscono i processi infiammatori. Tuttavia, l'esposizione prolungata allo stress può alterare tali meccanismi regolatori, favorendo, per esempio, l'attivazione di vie proinfiammatorie come quella di NF- κ B (*Nuclear Factor kappa B*), un importante fattore di trascrizione coinvolto nella regolazione dell'espressione di geni proinfiammatori e nella produzione di citochine. A questo proposito, studi condotti su madri di figli affetti da malattie croniche hanno evidenziato livelli più elevati di stress e sintomi depressivi, insieme ad un'iperattivazione del sistema simpatico e maggiore attivazione della via NF- κ B. Evidenze recenti suggeriscono che gli stressor psicosociali possano avere un impatto sull'immunità ed essere «biologicamente incorporati» (Seyidoglu e Aydin, 2024, p. 337), determinando modificazioni durature nei sistemi biologici. Secondo questo modello (*biological embedding*), l'esposizione cronica allo stress può alterare l'espressione genica e i processi di rimodellamento cellulare; inoltre, esperienze stressanti precoci vengono associate a difficoltà

relazionali e comportamenti maladattivi con possibili ripercussioni sulla salute nel lungo termine.

Nel complesso, risulta evidente che i processi psicologici, neurali e immunitari sono strettamente interconnessi e che l'esposizione allo stress, soprattutto se cronica, può influenzare profondamente l'infiammazione, la funzione immunitaria e la qualità della vita (Seyidoglu e Aydin, 2024).

CAPITOLO 2: LO SVILUPPO FETALE

2.1 La programmazione fetale e lo stress prenatale

La programmazione fetale

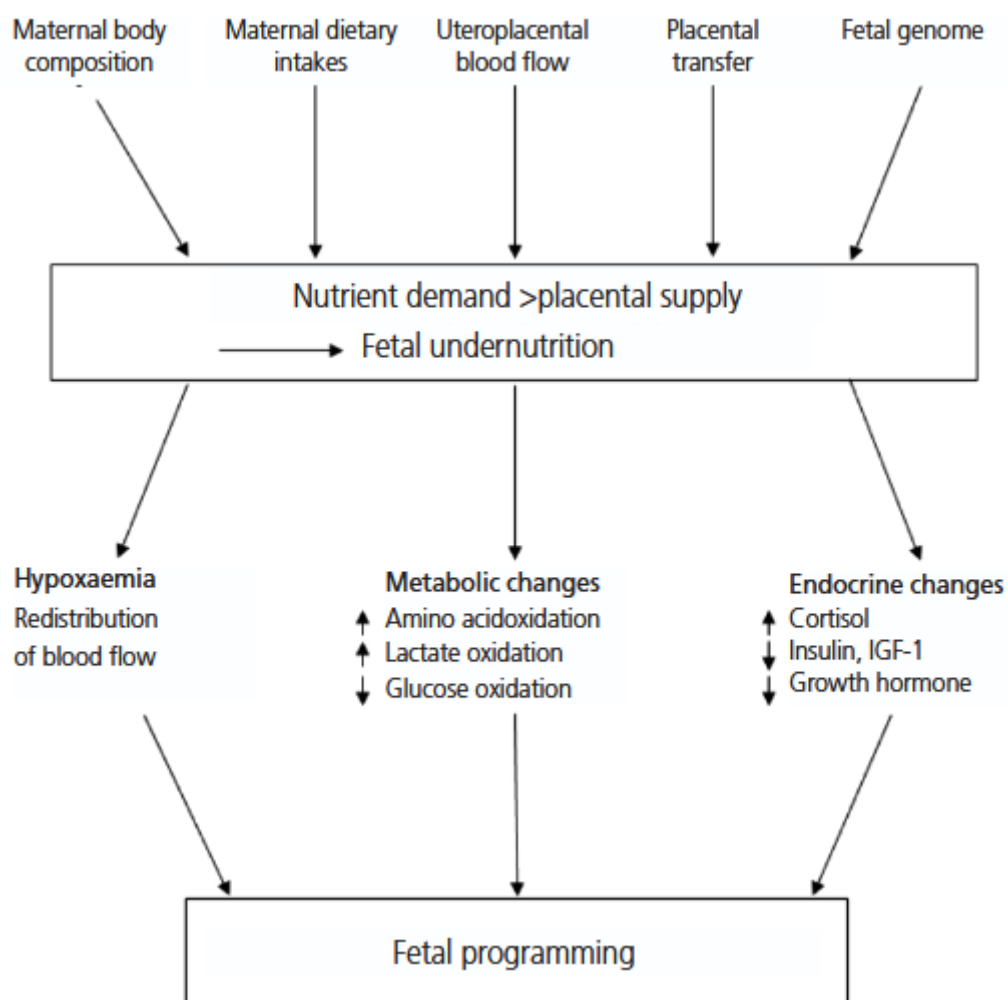
La programmazione fetale è il processo tramite cui il feto percepisce e risponde agli stimoli provenienti dall'ambiente intrauterino, durante specifici periodi sensibili dello sviluppo. Tali stimoli possono determinare modificazioni strutturali e funzionali a livello cellulare, tissutale e sistemico, influenzando la salute e la suscettibilità alle malattie nel corso di vita. In quest'ottica, le condizioni prenatali influenzano non solo la crescita fetale immediata, ma possono esercitare degli effetti duraturi anche sullo sviluppo biologico e psicologico dell'individuo e l'organo maggiormente sensibile a questo processo è il cervello. Durante la vita prenatale, infatti, avviene gran parte della differenziazione delle principali strutture cerebrali, attraverso l'interazione tra fattori materni, fetali ed ambientali; di conseguenza, anche alterazioni minime dell'ambiente intrauterino possono influenzare i processi di sviluppo neuronale, determinando modificazioni nella struttura e nella connettività cerebrale che, nel lungo termine, possono manifestarsi come cambiamenti cognitivi, emotivi, comportamentali e fisiologici (Lindsay et al., 2019).

L'ipotesi di Barker e la malnutrizione

La programmazione fetale avviene nel corso dello sviluppo embrionale e fetale, un periodo critico in cui si formano tessuti e organi e che coincide con la differenziazione cellulare. Secondo l'ipotesi dell'epidemiologo David Barker, nota anche come *Developmental Origins of Health and Disease* (DOHaD), numerose strutture organiche e funzioni fisiologiche sono programmate durante la vita embrionale e fetale; tale programmazione determina l'equilibrio delle future risposte fisiologiche e metaboliche nella vita postnatale e adulta. Di conseguenza, l'esposizione a condizioni stressanti durante periodi critici dello sviluppo del feto, come la malnutrizione, possono indurre adattamenti biologici permanenti, modificando l'organizzazione strutturale e funzionale di organi e sistemi. Queste modificazioni, pur favorendo la sopravvivenza nel breve termine, possono aumentare la suscettibilità dell'individuo a diverse patologie in età adulta, come malattie metaboliche ed endocrine. In questo processo, la placenta svolge un ruolo fondamentale in quanto mediatore tra l'ambiente materno e lo sviluppo fetale, influenza i meccanismi che ci sono alla base di questo (Kwon e

Kim, 2017). Secondo l'ipotesi di Barker, la malnutrizione della madre sarebbe in grado di determinare una serie di risposte adattive finalizzate a garantire la sopravvivenza del feto in un ambiente caratterizzato da una disponibilità limitata di nutrienti. Tra le varie reazioni adattive (Fig.4) vi sono modificazioni metaboliche, endocrine e cardiovascolari, nonché una redistribuzione del flusso sanguigno verso organi essenziali, soprattutto il cervello. Di particolare rilevanza sono le alterazioni endocrine del feto: in condizioni di ridotto apporto nutrizionale materno, diminuiscono i livelli fetali di insulina e del fattore di crescita insulino-simile (IGF), fondamentali per la crescita. Questo calo riduce il trasferimento di aminoacidi e glucosio dalla madre al feto determinando un rallentamento dello sviluppo fetale e, parallelamente alla diminuzione di questi ormoni anabolici coinvolti nei processi di crescita, si osserva un aumento di ormoni catabolici come i glucocorticoidi (Kwon e Kim, 2017).

Figura 4 Adattamento del feto alla malnutrizione

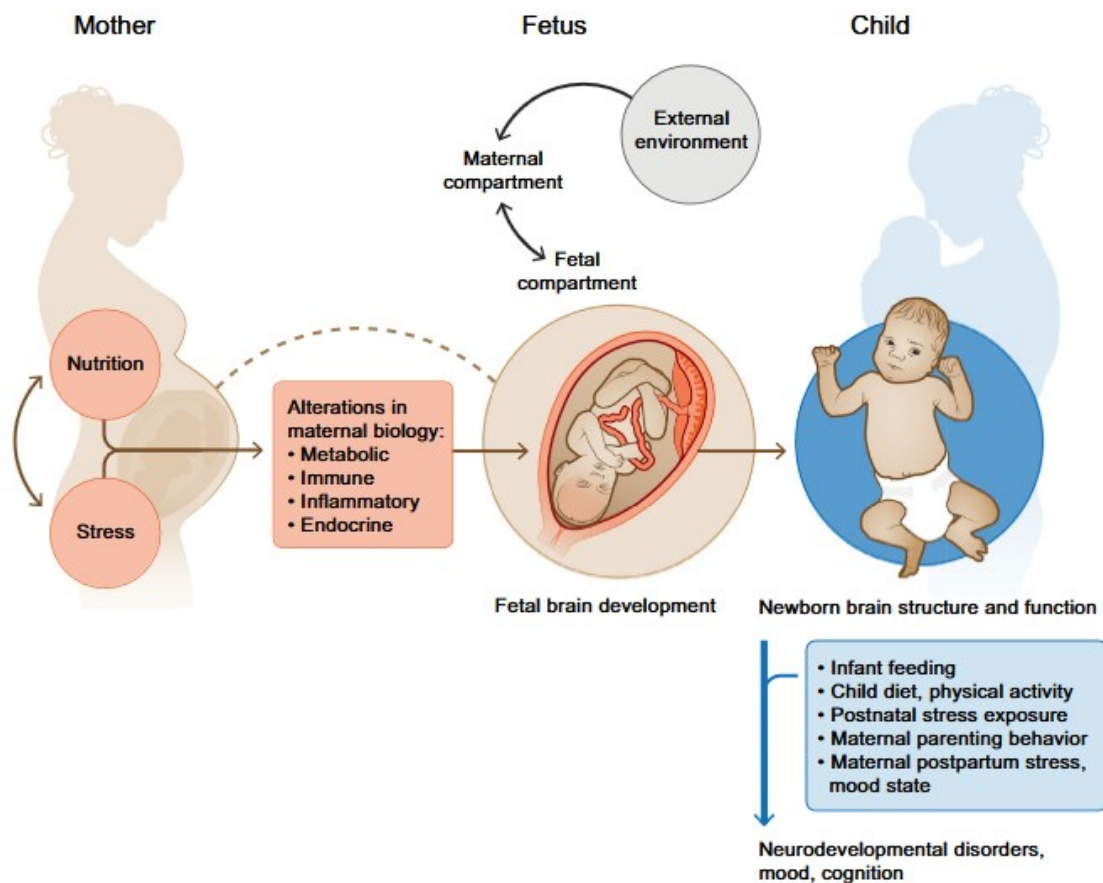


Fonte: Kwon, E. J., & Kim, Y.J. (2017). What is fetal programming?: A lifetime health is under the control of in utero health. *Obstetrics & Gynecology Science*, 60(6), 506-519.

Lo studio di Hales et al. (1991) su uomini nati nell'Hertfordshire orientale tra il 1920 e il 1930, ha dimostrato che esiste una correlazione tra il basso peso alla nascita e la prevalenza di diabete in età adulta. Nello specifico, hanno scoperto che i neonati e i bambini di 1 anno con un basso peso, determinato da una crescita ridotta durante la vita fetale e nel primo anno di vita, in età adulta presentano un rischio maggiore di sviluppare ridotta tolleranza al glucosio, diabete di tipo 2, ipertensione arteriosa e alterazioni della secrezione insulinica. Gli autori ipotizzano che la nutrizione materna influenzi lo sviluppo fetale e infantile, in particolare la struttura e le funzioni delle cellule β pancreatiche, responsabili della produzione di insulina (Hales et al., 1991). Questi risultati hanno portato successivamente allo sviluppo dell'ipotesi *Thrifty phenotype* (fenotipo parsimonioso), secondo cui il feto, esposto a condizioni di scarsità nutrizionale, programma il proprio metabolismo per massimizzare l'utilizzo delle risorse disponibili. Quando, dopo la nascita, l'ambiente risulta invece caratterizzato da abbondanza di nutrienti, questi adattamenti possono diventare disfunzionali e favorire l'insorgenza di disturbi metabolici. Successivamente, il concetto di programmazione fetale è stato ampliato oltre la sola malnutrizione materna, includendo altri fattori ambientali prenatali, tra cui lo stress materno (Fig. 5). In questo contesto, si rivolge una particolare attenzione al ruolo dei glucocorticoidi e dell'asse HPA, considerati come importanti mediatori biologici attraverso cui le condizioni materne possono influenzare lo sviluppo fetale e la salute futura della prole (Kwon e Kim, 2017). Dal punto di vista biologico, gli effetti che lo stress materno ha sullo sviluppo fetale sono mediati dall'attivazione cronica dell'asse HPA della madre, che altera l'ambiente intrauterino ed influenza la programmazione del sistema nervoso autonomo, dell'asse HPA e del sistema immunitario del feto. Tali modificazioni, se persistenti, contribuiscono ad aumentare la vulnerabilità del bambino a disturbi fisici e psicologici nel corso della vita, in accordo con l'ipotesi di Barker (Rezaei e Yazdanpanah, 2024).

Tuttavia, è importante ricordare anche che gli effetti dello stress prenatale sul feto si differenziano a seconda del momento gestazionale in cui si verificano tali eventi, della loro natura e persistenza (Merlot et al., 2008).

Figura 5 Effetti della nutrizione prenatale e dello stress sulla programmazione fetale



Fonte: Lindsay, K. L., Buss, C., Wadhwa, P. D., & Entringer, S. (2019). The interplay between nutrition and stress in pregnancy: Implications for fetal programming of brain development. *Biological Psychiatry*, 85(2), 135-149.

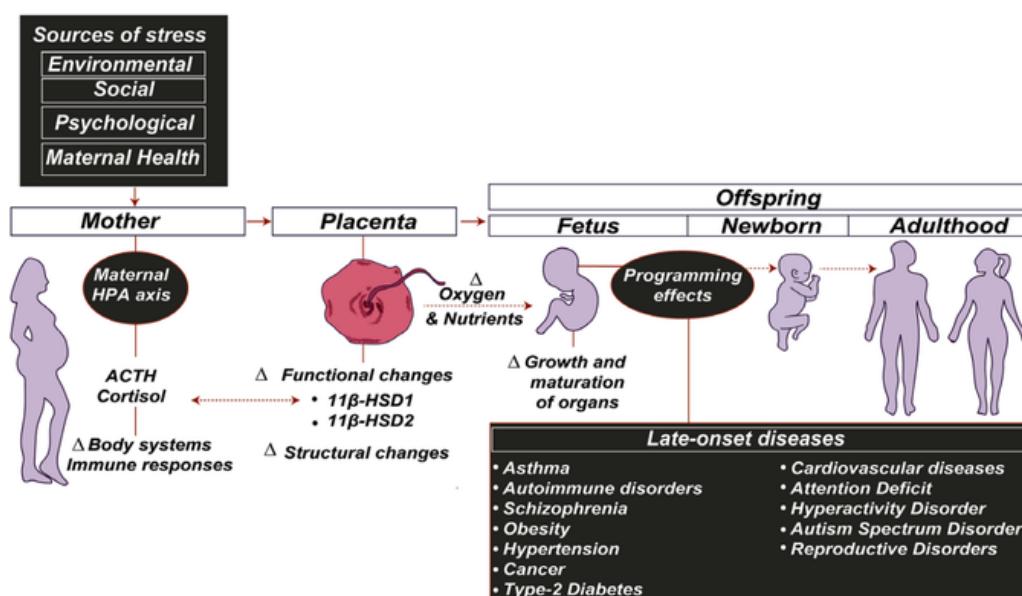
2.2 Effetti sull'asse HPA e sistema neuroendocrino

Il ruolo della placenta e 11 β -HSD2

Un ruolo fondamentale nella programmazione fetale è svolto dalla placenta, che rappresenta l'interfaccia biologica tra madre e feto. Oltre a garantire il trasporto di ossigeno e nutrienti, e l'eliminazione dei prodotti di scarto, la placenta protegge il feto dal rigetto immunitario, che avviene quando il sistema di difesa materno non riconosce l'embrione e provoca per esempio un aborto spontaneo, e regola gli scambi metabolici tra i due organismi. Inoltre, la placenta produce numerosi ormoni peptidici e steroidei in grado di influenzare il metabolismo e lo sviluppo sia materno che fetale. Nell'ambito della teoria delle origini evolutive della salute e della malattia (DOHaD), la placenta rappresenta quindi un elemento chiave dei processi di programmazione fetale. Qualsiasi tipo di alterazione, o variazione nella quantità e qualità dei nutrienti trasferiti, infatti, può indurre adattamenti dello sviluppo fetale che possono

provocare una maggiore suscettibilità a patologie cardiovascolari, metaboliche ed endocrine in fasi successive della vita. Tra le funzioni protettive più importanti della placenta, vi è la regolazione dell'esposizione del feto ai glucocorticoidi materni attraverso l'enzima 11 β -idrossisteroide deidrogenasi di tipo 2 (11 β -HSD2), che converte il cortisolo attivo in cortisone inattivo; tuttavia, lo stress materno può ridurre questa barriera fisiologica e alterare la funzione della placenta. Come dimostrato da Benediktsson e colleghi (1997), quando l'attività della placenta è ridotta, il feto è maggiormente esposto al cortisolo materno; tale condizione è associata a basso peso alla nascita e ritardo della crescita intrauterina. La sovraesposizione prenatale ai glucocorticoidi, oltre ad aumentare il rischio di patologie, può anche collegarsi, dopo la nascita, ad una maggiore reattività allo stress e a livelli più elevati di cortisolo. Evidenze provenienti da studi svolti anche su animali mostrano che tali alterazioni provochino una riprogrammazione dell'asse HPA, influenzando sia la sensibilità dei tessuti ai glucocorticoidi, sia l'espressione dei relativi recettori. Tutte queste modificazioni possono contribuire alla comparsa di disturbi metabolici e alterazioni della risposta allo stress nel corso della vita (Fig. 6) (Benediktsson et al., 1997; Seckl et al., 2000; Kwon e Kim, 2017; Lopez-Tello et al., 2025).

Figura 6 Stress materno durante la gravidanza



Fonte: Lopez-Tello, J., Llorente-Berzal, Á., Arribas, S. M., & Ramiro-Cortijo, D. (2025). Fetal Programming: An Explanation on How Maternal Stress Impacts Future Generations. In R. A. Caparros-Gonzalez, (Ed.), *Maternal Stress during Pregnancy and Postpartum. Impact on Maternal Health and Fetal Development*, (pp. 285-315). Cham: Springer Nature.

L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene

Le variazioni che subisce l'asse HPA materno, durante la gravidanza, sono dovute soprattutto alla comparsa della placenta, che diventa uno dei principali produttori di CRH. Dalla settima settimana di gestazione, la produzione di CRH placentare (pCRH) aumenta fino a raggiungere concentrazioni molto elevate nella circolazione materna e fetale (Jones et al., 1989). A differenza del CRH ipotalamico, la cui sintesi è inibita dai glucocorticoidi, il pCRH è stimolato dal cortisolo, instaurando un meccanismo di *feedback* positivo che determina un progressivo incremento di CRH, ACTH e cortisolo durante tutta la gravidanza. Nonostante questo aumento dei livelli ormonali, la risposta materna allo stress risulta attenuata, questo significa che le donne in gravidanza mostrano una riduzione della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa e delle catecolamine di fronte a stimoli stressanti, oltre ad una minore sensibilità dei recettori per i glucocorticoidi. Questa iporeattività rappresenta un adattamento fisiologico volto a proteggere madre e feto dagli effetti nocivi dello stress. Al contrario, una mancata attenuazione della risposta allo stress è spesso associata al rischio di parto pretermine.

Dopo il parto, la perdita della placenta comporta l'improvvisa interruzione della produzione di pCRH. L'asse HPA necessita dunque di diverse settimane, o mesi, per tornare alle condizioni precedenti alla gravidanza; durante questo periodo persiste una lieve iporeattività dell'asse, dovuta probabilmente sia alla desensibilizzazione dei recettori ipofisari, sia alla temporanea soppressione della funzione del surrene (Glynn et al., 2013). È importante evidenziare che questa fase è stata ipotizzata come uno dei fattori coinvolti nella depressione post-partum (Kammerer et al., 2006). Il pCRH svolge un ruolo essenziale nello sviluppo fetale ed è considerato il principale regolatore dell'"orologio placentare", il quale determina i tempi del travaglio e contribuisce alla maturazione del sistema nervoso, dell'asse HPA fetale e di numerosi organi; analogamente, il cortisolo, purché presente in concentrazioni normali, è indispensabile per la maturazione di polmoni, fegato e sistema nervoso centrale. Nel complesso quindi, alterazioni nella regolazione del pCRH o dell'asse HPA materno possono influenzare lo sviluppo fetale e contribuire ai processi di programmazione fetale, con possibili conseguenze sul bambino (Glynn et al., 2013).

I livelli ormonali neonatali

Uno dei processi primari che determinano gli effetti duraturi degli stressor sui neonati è la riprogrammazione dell'asse HPA fetale tramite il trasferimento placentare di glucocorticoidi materni. È possibile valutare l'entità di questi cambiamenti nel compartimento fetale, dovuti alle variazioni endocrine materne, misurando il contenuto ormonale dei capelli del neonato, cresciuti nel periodo fetale. L'analisi degli ormoni nei capelli permetterebbe di valutare l'esposizione ormonale cumulativa nel corso di settimane, o mesi, a seconda della lunghezza, poiché gli ormoni vengono incorporati durante la crescita del capello attraverso la circolazione sistemica, a differenza di sangue, saliva e urina, che riflettono solo i livelli momentanei. Per questo motivo, tale metodica si afferma come uno strumento promettente per studiare gli effetti dello stress prenatale sullo sviluppo. La maggior parte della ricerca si è concentrata sul cortisolo come principale biomarcatore dell'attività dell'asse HPA, ma bisogna valutare anche altri ormoni steroidei, tra cui androgeni ed estrogeni. (Kapoor et al., 2016).

Per approfondire i meccanismi endocrini alla base di questi processi, Kapoor e colleghi (2014) hanno sviluppato un metodo innovativo e non invasivo basato sull'analisi degli ormoni steroidei nei capelli neonatali, che rappresentano un biomarcatore dell'esposizione ormonale durante gli ultimi mesi di gestazione. Nel feto della scimmia, così come in quello umano, i capelli iniziano a crescere intorno al terzo trimestre di gravidanza; dunque, gli ormoni incorporati nel loro fusto riflettono quelli presenti nel compartimento fetale in cui si è sviluppato e le esperienze vissute nella vita prenatale. Gli autori hanno misurato simultaneamente otto ormoni steroidei nei capelli di macaco rhesus, offrendo una visione più completa di come avviene la loro sintesi. I risultati di questo studio hanno dimostrato che nei capelli neonatali c'era un'elevata concentrazione di ormoni, indicando una prolungata esposizione fetale agli ormoni negli ultimi tre mesi di crescita. Inoltre, i neonati nati da madri primipare, cioè alla prima gravidanza, presentavano livelli significativamente più alti di diversi steroidi, in particolare cortisone, rispetto a quelli nati da madri pluripare, suggerendo che la prima gravidanza sia caratterizzata da un ambiente endocrino diverso. Questo studio

dimostra che i capelli neonatali possono costituire un valido strumento per valutare retrospettivamente l'esposizione ormonale prenatale e suggerisce che le differenze endocrine possano contribuire alla programmazione fetale. Data la natura non invasiva di tale metodo e i risultati ottenuti nei primati non umani, gli autori propongono la sua applicazione anche in ambito clinico umano (Kapoor et al., 2014).

Un altro studio in grado di rafforzare l'ipotesi della programmazione fetale è quello svolto da Deuschle e colleghi (2018) su 79 donne al secondo trimestre di gravidanza, che evidenzia l'importanza del Fattore Neurotrofico Derivato dal Cervello (BDNF), una proteina di origine fetale fondamentale per la crescita e la plasticità del sistema nervoso fetale, e dei glucocorticoidi nell'influenza del neurosviluppo durante la gravidanza. Questo studio è stato particolarmente rilevante poiché è stato il primo ad evidenziare l'esistenza di una relazione tra le esperienze avverse vissute dalla madre durante la gravidanza e l'aumento delle concentrazioni di BDNF nei campioni di liquido amniotico. Concentrazioni alterate di questo fattore suggeriscono un adattamento del feto allo stress materno e il loro aumento significativo è volto a proteggere il sistema nervoso fetale (Deuschle et al., 2018). Nonostante la rilevanza di questi risultati, lo studio ha presentato alcuni limiti, in particolare perché l'analisi è stata svolta principalmente su cortisolo e cortisone, trascurando altri ormoni steroidei coinvolti nello sviluppo neurologico fetale (Seikku et al., 2026). Ricerche più recenti hanno ampliato questa analisi, includendo classi più estese di ormoni con l'obiettivo di ottenere una caratterizzazione più completa dell'ambiente endocrino fetale. Per esempio, lo studio di Miranda e colleghi (2025) si concentra sul ruolo della placenta e sul modo in cui lo stress materno possa alterare il metabolismo dei glucocorticoidi, influenzando la crescita fetale; quindi, l'attenzione si sposta dai soli livelli di glucocorticoidi ai meccanismi placentari che ne regolano il metabolismo. In questo contesto, sono state analizzate le gravidanze con feti piccoli per l'età gestazionale (SGA) e si è notato che le donne in questa condizione presentavano livelli di stress percepito e ansia, rilevati con la Perceived Stress Scale, significativamente più elevati rispetto al gruppo di controllo. Parallelamente, è stata osservata

una riduzione dell'espressione placentare del gene 11 β -HSD2, suggerendo una minore capacità della placenta di limitare l'esposizione fetale ai glucocorticoidi materni; inoltre, lo studio ha rilevato alterazioni del metabolismo del cortisolo nel compartimento fetale, suggerendo una modificazione nell'asse HPA fetale. Rispetto agli studi precedenti, che si erano concentrati prevalentemente sulla misurazione dei livelli di singoli ormoni nel liquido amniotico, questa ricerca evidenzia per la prima volta l'importanza di considerare anche i processi metabolici coinvolti nel compartimento fetale, ponendo le basi per indagini future (Miranda et al., 2025).

Gli studi considerati fino ad ora si concentrano su momenti abbastanza specifici; in una recente ricerca longitudinale è stata evidenziata una marcata eterogeneità nella regolazione dell'asse HPA durante il periodo perinatale. Dukic e colleghi (2026), nel loro studio longitudinale svolto su una coorte di 127 donne nel corso del periodo perinatale, hanno identificato due profili endocrini diversi, analizzando i valori di cortisolo salivare diurno in tre momenti diversi per cinque mesi: un gruppo di donne era caratterizzato da livelli di cortisolo stabili nel periodo perinatale, un secondo gruppo, meno numeroso, presentava livelli più elevati e fluttuanti. Secondo gli autori, tali differenze riflettono modalità specifiche di regolazione dell'asse HPA nel periodo perinatale e diversi processi di adattamento fisiologico, influenzate da fattori biologici; questo potrebbe spiegare perché gli studi precedenti riportassero risultati incoerenti, suggerendo che la risposta endocrina allo stress non sia uniforme, ma dipenda da diversi pattern di adattamento fisiologico. Pertanto, gli autori sottolineano la necessità di approfondire i meccanismi alla base di queste traiettorie di secrezione del cortisolo materno (Dukic et al., 2026).

2.3 Effetti sulla funzione immunitaria e sullo sviluppo neurocognitivo della prole

L'alterazione dell'ambiente intrauterino può avere effetti persistenti anche sulle funzioni di diversi sistemi biologici, come quello immunitario e il sistema nervoso centrale che sono particolarmente sensibili agli stimoli ambientali nelle finestre critiche dello sviluppo fetale.

Stress prenatale e funzione immunitaria

Il timo non è solo un organo del sistema immunitario, ma anche una importante ghiandola endocrina, situata dietro lo sterno, che svolge un ruolo essenziale nella funzione immunitaria

fetale. Infatti, quest'organo, che raggiunge la sua massima attività nella pubertà, è deputato alla maturazione dei linfociti T, i globuli bianchi fondamentali per la risposta immunitaria adattiva. Poiché il timo si sviluppa principalmente durante la fase prenatale e postnatale precoce, alterazioni in questo periodo possono compromettere la sua funzionalità a lungo termine. Numerosi studi sperimentali sugli animali hanno dimostrato che l'esposizione prenatale ai glucocorticoidi, in particolare il desametasone (DEX), interferisce con lo sviluppo del sistema immunitario (Ruiz e Avant, 2005). Nello specifico nei ratti neonati, questo trattamento ha determinato una riduzione dei linfociti T nel timo e nella milza e alterazioni dei neuroni ipotalamici secernenti CRH, suggerendo una maggiore reattività dell'asse HPA nelle fasi successive della vita (Bakker et al., 1995). Anche nell'uomo i linfociti T sono sensibili ai glucocorticoidi ed è stato osservato che l'esposizione al DEX inibisce la loro proliferazione e che questa ridotta capacità può persistere fino ad un anno di vita. Tali evidenze suggeriscono che una disregolazione dell'asse HPA materno possa influenzare lo sviluppo del sistema immunitario fetale negli esseri umani (Kavelaars et al., 1996). Altre ricerche hanno evidenziato che condizioni di stress precoce determinano alterazioni del timo, aumentano i livelli di cortisolo e riducono la proliferazione di linfociti T; inoltre, è stato ipotizzato (von Hertzen, 2002) che lo stress materno cronico in gravidanza possa aumentare il rischio di sviluppare asma, atopia e malattie allergiche nella prole.

Ulteriori studi su animali confermano il legame tra stress materno e funzione immunitaria della prole, suggerendo che lo stress prenatale, attraverso l'alterazione dell'asse HPA e della produzione di citochine, possa alterare la maturazione del sistema immunitario fetale, con possibili conseguenze sulla suscettibilità a infezioni, allergie e malattie infiammatorie (Ruiz e Avant, 2005). Nei neonati, si ipotizza che uno squilibrio, durante la vita fetale, tra citochine pro- e antinfiammatorie possa aumentare la suscettibilità alle infezioni e alle malattie infiammatorie. Ad esempio, nelle placente associate ad un ritardo di crescita intrauterino sono stati riscontrati livelli significativamente ridotti della citochina antinfiammatoria IL-10; una disponibilità ridotta di tale citochina può favorire uno stato infiammatorio persistente, compromettendo il normale sviluppo fetale (Ruiz e Avant, 2005).

Nel complesso, un'adeguata produzione di citochine antinfiammatorie contribuisce al controllo dell'inflammazione, ma uno squilibrio a favore di quelle proinfiammatorie può favorire una risposta eccessiva.

Stepanikova e colleghi (2019), in uno studio longitudinale condotto su un'ampia coorte di nascita ceca, hanno osservato che sia lo stress sperimentato dalla madre durante la gravidanza, sia quello vissuto nei primi sei mesi dopo il parto erano associati ad un maggior rischio di malattie infettive nell'infanzia. Sebbene lo stress postnatale abbia mostrato un impatto marcato, anche quello prenatale si è confermato un predittore della salute del bambino. Gli autori ipotizzano che meccanismi biologici come alterazioni delle funzioni immunitaria e ormonale materne, un'aumentata suscettibilità alle infezioni durante la gravidanza e modificazioni del microbiota materno siano fattori che potrebbero influenzare lo sviluppo immunitario fetale (Stepanikova et al., 2019).

Stress prenatale, sviluppo neurocognitivo e comportamento

Lo stress prenatale può influenzare in modo significativo lo sviluppo del sistema nervoso centrale, in particolare dell'ippocampo, una struttura essenziale per la memoria, l'apprendimento e la regolazione della risposta allo stress, che presenta un'elevata densità di recettori per i glucocorticoidi; infatti, è particolarmente vulnerabile all'esposizione eccessiva al cortisolo.

Durante specifiche finestre critiche dello sviluppo fetale, l'esposizione maggiore ai glucocorticoidi, a causa dello stress, può ridurre l'espressione dei loro recettori, alterandone la densità e, di conseguenza, la sensibilità delle cellule ippocampali all'azione dei glucocorticoidi. Queste modificazioni rappresentano uno dei principali meccanismi attraverso cui l'ambiente prenatale può programmare in maniera duratura la funzione dell'asse HPA e interferire con l'ontogenesi dell'ippocampo (Francis et al., 1996). Bisogna sottolineare che anche l'ambiente postnatale contribuisce alla programmazione neuroendocrina, infatti, molti studi sugli animali hanno dimostrato che una scarsa qualità di cure materne, o la privazione, possono determinare modificazioni persistenti dell'asse HPA, una riduzione della plasticità sinaptica dell'ippocampo, alterazioni nell'espressione dei geni coinvolti nella risposta allo stress e un aumento della morte neurale in diverse aree cerebrali (Ruiz e Avant, 2005). In un

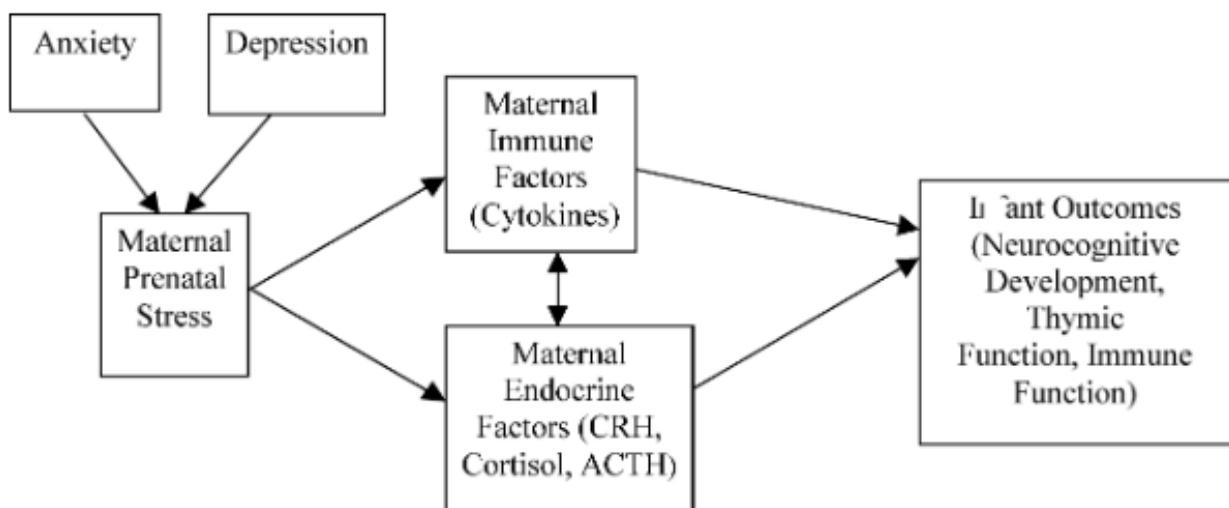
ampio studio condotto su oltre 7400 donne, Thomas G. O'Connor e colleghi (2002) hanno osservato che elevati livelli di ansia e depressione prenatali erano associati ad un aumento del rischio di problemi comportamentali ed emotivi nei bambini di 4 anni. Nello specifico, la depressione prenatale rappresentava un fattore di rischio che contribuiva agli esiti infantili, indicando che lo stato psicologico materno durante la gravidanza fornisce informazioni prognostiche aggiuntive rispetto a quello rilevato dopo la nascita. Tuttavia, l'ansia materna alla 32° settimana rappresentava il più forte predittore di difficoltà comportamentali nel bambino (O'Connor et al., 2002; Ruiz e Avant, 2005).

Uno dei migliori studi recenti svolti sugli esseri umani è quello condotto presso l'University Medical Center Utrecht, nel quale sono stati valutati sia fattori di stress psicologico, sia biomarcatori endocrini, attraverso la misurazione del cortisolo salivare materno. Lo sviluppo dei bambini è stato successivamente monitorato a 3 e 8 mesi mediante le Scale di Sviluppo Infantile di Bayley e questionari sul temperamento. I risultati hanno mostrato che livelli più elevati di ansia in gravidanza e di cortisolo materno erano associati a punteggi inferiori nello sviluppo mentale e psicomotorio, mentre livelli elevati di ACTH erano correlati a maggiori difficoltà di adattamento del bambino a situazioni nuove; tali associazioni rimanevano significative anche dopo aver eliminato i fattori confondenti, come età materna, stato socioeconomico, peso alla nascita, età gestazionale e depressione post-partum. Inoltre, gli effetti dello stress prenatale risultavano più impattanti a 8 mesi, rispetto che a 3, suggerendo che alcune alterazioni neurocomportamentali possano manifestarsi progressivamente con la maturazione del sistema nervoso. Gli autori sottolineano che tali risultati sono coerenti con le evidenze provenienti dai modelli animali e supportano quindi l'ipotesi che lo stress prenatale possa influenzare il neurosviluppo attraverso la programmazione fetale (Buitelaar et al., 2024). Nel complesso, questo studio mostra che gli effetti dello stress materno non si limitano al periodo prenatale, ma possono programmare in modo duraturo il neurosviluppo e il temperamento del neonato attraverso modificazioni endocrine e neurobiologiche, che diventano progressivamente più evidenti nel primo anno di vita.

Tutto questo evidenzia come lo stress materno durante la gravidanza attivi l'asse HPA,

determinando un aumento della secrezione di CRH, ACTH e cortisolo. Questo incremento ormonale favorisce la produzione di citochine e può alterare la normale risposta immunitaria materna, aumentando la suscettibilità alle infezioni. Questa eccessiva esposizione può influenzare anche il compartimento fetale, in particolare, può essere compromesso lo sviluppo del timo fetale, con conseguente alterazione della maturazione dei linfociti T e della futura risposta immunitaria. Parallelamente, lo stress prenatale può interferire con lo sviluppo dell'ippocampo, fondamentale per la memoria, apprendimento e regolazione della risposta allo stress; inoltre, queste alterazioni sono associate ad un aumento del rischio di parto pretermine e di basso peso alla nascita. Nel lungo termine, la compromissione dello sviluppo immunitario può determinare una maggiore suscettibilità a infezioni e patologie, mentre le modificazioni dello sviluppo cerebrale possono predisporre a deficit neurocognitivi, ritardi dello sviluppo e alterazioni della regolazione emotiva (Fig. 5).

Figura 7 Effetti dello stress prenatale sul neonato



Fonte: Ruiz, R. J., & Avant, K. C. (2005). Effects of maternal prenatal stress on infant outcomes: A synthesis of the literature. *Advances in Nursing Science*, 28(4), 345-355.

CAPITOLO 3: DAL PERIODO POSTNATALE ALLA CRESCITA

3.1 Il riassetto dell'asse HPA e lo stress post-parto

Adattamenti neuroendocrini nel periodo perinatale

Come già descritto nel capitolo precedente, dopo il parto avviene un graduale riassetto dell'asse HPA materno in seguito all'interruzione della secrezione di pCRH. Sebbene questo rappresenti un adattamento fisiologico necessario al ritorno all'omeostasi, in alcune donne tale processo, se sommato ad un accumulo di stressor dopo la gestazione, può contribuire all'insorgenza di disturbi dell'umore nel periodo perinatale.

Durante la gravidanza, l'asse HPA materno subisce alterazioni significative, dovute soprattutto alla placenta. A partire dalle prime settimane di gestazione, la placenta sintetizza pCRH, la cui crescente secrezione, a differenza di quello ipotalamico, è stimolata dai glucocorticoidi, determinando un incremento delle concentrazioni di cortisolo.

Parallelamente, la risposta allo stress acuto si attenua per proteggere la madre e il feto da un'eccessiva attivazione fisiologica da parte degli stressor. Dopo il parto, con la perdita della placenta, i livelli di CRH crollano rapidamente e i livelli di cortisolo diminuiscono nelle settimane successive, mentre l'asse recupera la normale responsività gradualmente. Questo riassetto endocrino, sebbene sia adattivo, rappresenta un momento di particolare vulnerabilità biologica, durante il quale alterazioni della regolazione dell'asse possono favorire l'insorgenza di sintomi depressivi nelle donne (Kammerer et al., 2006; Glynn et al., 2013).

Lo stress nel periodo post-parto

«Il periodo post-parto rappresenta un momento di significativi cambiamenti fisici, psicologici e sociali in cui le madri devono affrontare numerosi fattori di stress e richieste specifiche.» (Radoš et al., 2025, p. 41).

Lo stress post-parto viene definito come uno stato emotivo che si sviluppa in risposta a diversi fattori stressanti entro il primo anno dopo il parto. La letteratura individua numerosi fattori di stress in questa fase che possono essere raggruppati in quattro aree principali: ruoli genitoriali, compiti pratici, risorse disponibili e relazioni (Radoš et al., 2025). Nel primo anno dopo il parto, possono emergere diversi problemi di salute mentale che, però, vengono spesso identificati esclusivamente all'interno della depressione post-partum e questo sottolinea la necessità di rivolgere l'attenzione ad uno spettro più ampio di segnali di disagio nel periodo

post-natale, che non sono esclusivamente legati ad eventi di vita maggiori. Per questo motivo, lo studio di Radoš e colleghi (2021) propone lo sviluppo e la validazione di una nuova scala di misurazione dello stress materno post-partum (MPSS), costruita a partire da una revisione della letteratura e validata su un campione di oltre 600 donne, con l'obiettivo di misurare in modo più completo e sensibile le dimensioni dello stress percepito nel primo anno dopo il parto; questo riflette il modo in cui la donna valuta e affronta tali richieste, in accordo con il modello transazionale dello stress di Lazarus e Folkman (1984). Questa scala ha permesso di evidenziare che lo stress nel primo anno dopo il parto è un costrutto multidimensionale articolato in tre aree principali: bisogni personali e affaticamento, cura del neonato e cambiamenti corporei e sessualità. Inoltre, a differenza degli studi precedenti, la MPSS rafforza l'idea che il periodo post-natale è un processo e non un evento, valutando lo stress durante l'intero primo anno postnatale e riconoscendo che i fattori stressanti cambiano nel tempo e che il rischio di difficoltà psicologiche può persistere a lungo. Questo studio ha permesso anche di evidenziare che i livelli più elevati di stress post-partum risultano correlati a sintomi di depressione e ansia, suggerendo che questo tipo di stress potrebbe rappresentare un indicatore di vulnerabilità psicologica (Radoš et al., 2021).

Molti ricercatori ipotizzano che lo stress perinatale possa avere realmente effetti a lungo termine sulla salute e sullo sviluppo successivo della prole, attraverso meccanismi epigenetici. Diversi studi, che verranno esposti successivamente, hanno rivelato che sia lo stress prenatale che quello post-parto, insieme a sintomi depressivi e ansia, possono essere associati alla salute generale futura del neonato, menzionando anche il ruolo delle disregolazioni dell'asse HPA materno nell'influenza permanente dell'asse HPA fetale (Radoš et al., 2025).

3.2 Dalla disregolazione neuroendocrina alla depressione

Il ruolo dell'ossitocina

L'ossitocina è una sostanza importante della riproduzione femminile che viene prodotta nell'ipotalamo ed esercita diversi effetti sia a livello periferico, per cui viene rilasciata nella circolazione dall'ipofisi posteriore agendo come ormone, sia a livello centrale, agendo come neurotrasmettitore in grado di regolare la risposta allo stress. Queste due azioni distinte

dell'ossitocina dipendono da sistemi di rilascio diversi, sebbene siano strettamente coordinati. A livello periferico, durante e immediatamente dopo la gravidanza, i livelli di ossitocina aumentano notevolmente contribuendo alla regolazione del travaglio, del parto e dell'allattamento, stimolando le classiche contrazioni e quelle delle cellule nelle ghiandole mammarie per indurre l'espulsione del latte durante l'allattamento; parallelamente, a livello centrale, l'ossitocina riduce lo stress, la paura, il dolore e l'infiammazione, potenziando uno stato di calma e benessere. Contemporaneamente, l'allattamento al seno e il contatto pelle a pelle favoriscono l'attivazione del sistema dell'ossitocina sia nella madre che nel neonato contribuendo ad alleviare la risposta allo stress; dato questo, è possibile ridurre i livelli di stress potenziando il rilascio di ossitocina endogena (Uvnäs-Moberg et al., 2024; Uvnäs-Moberg et al., 2025).

Questo neuro-ormone, infatti, svolge un'azione di controbilanciamento del CRH: mentre il CRH viene rilasciato dall'ipotalamo in risposta allo stress, promuovendo l'attivazione dell'asse HPA, l'ossitocina ne limita l'attività attraverso diversi meccanismi, cioè diminuendo le secrezioni di CRH dai neuroni del nucleo paraventricolare, inibendo la secrezione di ACTH dall'ipofisi anteriore e riducendo di conseguenza il rilascio di cortisolo dalla ghiandola surrenale (Uvnäs-Moberg et al., 2024). L'azione antistress dell'ossitocina non si limita alla regolazione dell'asse HPA a livello ipotalamico, poiché, in risposta a stimoli stressanti, anche l'amigdala agisce, attivando i neuroni contenenti CRF che stimolano il locus coeruleus (LC) a rilasciare noradrenalina, che, a sua volta, attiva i neuroni CRF del nucleo paraventricolare dell'ipotalamo (PVN), che controllano l'attività dell'asse HPA e regolano il sistema nervoso simpatico. In questo contesto, l'ossitocina esercita un'azione di controllo su tale circuito a diversi livelli: innanzitutto, agendo sull'amigdala, riduce la paura; inoltre, inibisce l'attivazione delle vie noradrenergiche nel LC, limitando così l'attivazione dell'asse HPA. Parallelamente, l'ossitocina riduce anche l'attività del sistema nervoso simpatico, favorendo un aumento dell'attività del sistema parasimpatico. Oltre alla regolazione neuroendocrina e autonoma, l'ossitocina esercita anche effetti antinfiammatori, modulando, a livello centrale, la produzione di citochine e, a livello periferico, la risposta immunitaria.

In sintesi, si potrebbe quindi affermare che «il sistema CRF e il sistema dell'ossitocina sono in opposizione» e «formano un sistema Yin-Yang» (Uvnäs-Moberg et al., 2025, p. 222), poiché mentre il primo attiva l'asse HPA e il sistema nervoso simpatico, favorendo la risposta allo stress, il secondo li inibisce, riducendo i livelli di stress e promuovendo la crescita e il recupero (Uvnäs-Moberg et al., 2024; Uvnäs-Moberg et al., 2025).

Stress e inibizione del sistema ossitocinergico

Alla luce di quanto esposto fino ad ora, risulta evidente che stress, paura e dolore intensi ostacolano il rilascio di ossitocina, con la possibilità di compromettere il funzionamento delle diverse fasi riproduttive. Durante la gravidanza, ogni madre vive diverse situazioni stressanti e, indipendentemente dal fattore scatenante, si attiva lo stesso sistema di risposta allo stress, che potrebbe determinare una funzionalità ridotta del sistema ossitocinergico. Un travaglio lungo e complicato può provocare dolore, paura e stress molto intensi nella madre, fino a raggiungere uno stato di esaurimento che contrasta l'attività normale dell'ossitocina e i suoi effetti protettivi; di conseguenza, l'esperienza del parto può tradursi, in alcuni casi, in depressione o disturbi d'ansia (Uvnäs-Moberg et al., 2025).

La depressione come conseguenza dello stress perinatale

Sulla base di tutto ciò che è stato spiegato fino ad adesso, sebbene l'attivazione della risposta allo stress rappresenti un meccanismo adattivo, l'esposizione cronica o intensa agli stressor può produrre una disregolazione dei sistemi che la modulano. L'iperattivazione dell'asse HPA, insieme alla riduzione dell'attività del sistema ossitocinergico, può aumentare il rischio di sviluppare disturbi dell'umore nel periodo perinatale.

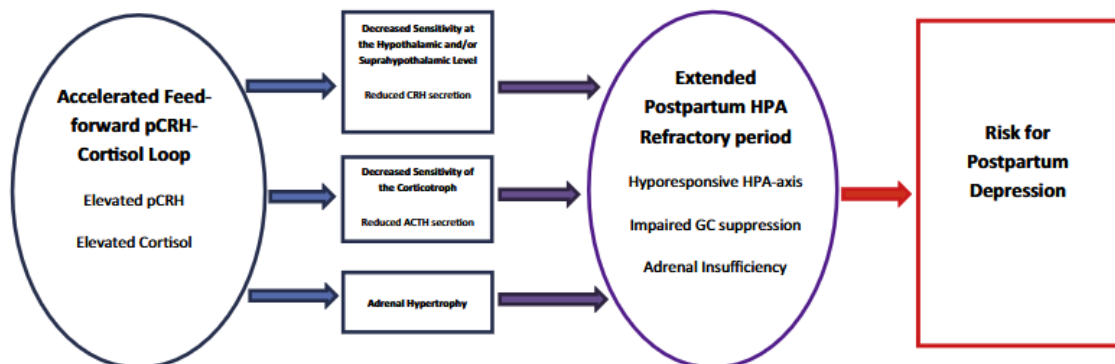
Quando, in questo contesto, si parla di depressione, bisogna distinguere tra la depressione perinatale (PND) e la depressione post-partum (PPD). La PND è un disturbo dell'umore che inizia durante la gravidanza, oppure entro quattro settimane dal parto e deriva dall'interazione di cambiamenti ormonali, predisposizione genetica e fattori ambientali; spesso si manifesta con sintomi come tristezza persistente, disturbi del sonno, ansia, e difficoltà di legame con il neonato. La patogenesi della PND è multifattoriale e può derivare, come già descritto, dall'alterazione dei sistemi endocrini, come quelli dell'asse HPA e dell'ossitocina, ma anche

del sistema immunitario. La PPD è compresa nella definizione di PND e, quindi, inclusa in una diagnosi più ampia (Carlson et al., 2025) e, solitamente, insorge entro due mesi dal parto. La letteratura sottolinea l'importanza di trattare la depressione materna perché anch'essa può influire negativamente sullo sviluppo del bambino (Uvnäs-Moberg et al., 2025).

Per spiegare la relazione tra stress materno prenatale e maggiore vulnerabilità a disturbi dell'umore nel periodo perinatale, si può fare riferimento alla metanalisi eseguita da Ding e colleghi (2023), che è stata la prima revisione ad aver esplorato l'associazione tra eventi stressanti della vita prenatali e la depressione post-partum (PPD) basata su studi di coorte prospettici. Gli autori, servendosi di diversi studi, ipotizzano che tale relazione possa essere mediata, in parte, dalla disregolazione dell'asse HPA a seguito di eventi di vita stressanti prima del parto e, in parte, anche dal sistema immunitario e infiammatorio, poiché un maggiore carico di eventi stressanti prenatali è associato ad una maggiore espressione di geni pro-infiammatori (Ding et al., 2023).

Secondo il modello proposto da Glynn e colleghi (2013), alla base dello sviluppo della PPD potrebbe esserci un'amplificazione del circuito di *feedback* positivo tra cortisolo materno e pCRH, in seguito all'attivazione cronica dell'asse HPA, che determina un progressivo incremento di questi ormoni. L'esposizione prolungata a livelli elevati di pCRH potrebbe alterare la sensibilità dell'ipofisi anteriore al cortisolo, compromettendo la normale regolazione dell'asse. Dopo il parto, l'espulsione della placenta e la conseguente interruzione della produzione di pCRH determinerebbero una fase di iporesponsività dell'asse ed insufficienza surrenale, che nelle donne più vulnerabili potrebbe prolungarsi ed esporle così ad un rischio maggiore di sviluppare PPD (Fig. 8).

Figura 8 Modello di disregolazione dell'asse HPA



Fonte: Glynn, L. M., Davis, E. P., & Sandman, C. A. (2013). New insights into the role of perinatal HPA-axis dysregulation in postpartum depression. *Neuropeptides*, 47(6), 363-370.

A sostegno di questo modello, gli autori riportano diversi studi longitudinali che hanno evidenziato che livelli elevati di pCRH durante la gravidanza, o un'accelerazione nella sua secrezione sono associati ad un rischio maggiore di sviluppare sintomi depressivi dopo il parto (Hahn-Holbrook et al., 2013; Yim et al., 2009, come citato in Glynn et al., 2013). Inoltre, altre ricerche confermerebbero l'ipotesi per cui la PPD sia associata ad una iporesponsività dell'asse HPA, per esempio, evidenziando livelli ridotti di cortisolo nelle donne affette da PPD e una risposta attenuata dell'ACTH alla stimolazione con CRH (Parry et al., 2003; Groer e Morgan, 2007, come citato in Glynn et al., 2013). Per dimostrare l'influenza che le alterazioni endocrine, durante la gravidanza, esercitano sulla regolazione dell'asse HPA nel periodo post-parto, Glynn e Sandman (2014) hanno condotto un'analisi longitudinale su 228 donne, rilevando che livelli più elevati di CRH placentare dalla 25^o settimana di gestazione fino al termine hanno predetto concentrazione più basse di ACTH tre mesi dopo il parto (Glynn et al., 2013).

Nonostante la relazione tra stress prenatale e depressione oggi sia documentata, i meccanismi biologici alla base non sono ancora del tutto chiariti. La depressione perinatale (PND) colpisce circa il 20% delle donne ed essendo che lo stress viene ritenuto un significativo fattore di rischio, Schalla e Stengel (2024) hanno esaminato una serie di studi, sia su modelli animali che umani, con l'obiettivo di individuare il ruolo dei fattori di stress biologici, ma anche psicologici e ambientali, nella PND, con particolare attenzione all'asse HPA e ossitocinergico. Le evidenze relative al ruolo del CRH risultano eterogenee. Sebbene molti studi abbiano osservato un'associazione tra alterazioni dei livelli di CRH e sintomi depressivi, altri non l'hanno confermata e queste discrepanze sembrano dipendere dal momento in cui è stata fatta la valutazione, durante o dopo la gravidanza. Invece, l'ossitocina mostra risultati più coerenti poiché studi condotti su campioni molto ampi hanno evidenziato un'associazione tra bassi livelli di ossitocina e la probabilità maggiore di sviluppare sintomi depressivi e ansiosi nel periodo perinatale (Schalla e Stengel, 2024).

3.3 Interferenze con lo sviluppo e la salute del bambino

L'esposizione ad avversità durante il periodo perinatale può avere delle ripercussioni anche

sullo sviluppo neurocognitivo e sulla salute generale della prole, probabilmente attraverso meccanismi epigenetici e modificazioni permanenti nella regolazione dell'asse HPA fetale; tale osservazione suggerisce l'esistenza di un meccanismo biologico intrauterino. La letteratura riporta studi che, da una parte, hanno evidenziato soprattutto il ruolo delle avversità vissute nel periodo post-partum nel rischio di ritardi nello sviluppo nel bambino piccolo, mentre altri studi hanno rilevato che lo stress e la depressione vissuti durante la gestazione predicono gli esiti di salute mentale nella prole adulta (Radoš et al., 2025).

Nel contesto dell'ipotesi di Barker, quindi della programmazione fetale, il cervello sarebbe uno tra gli organi più suscettibili allo stress materno e risultano determinanti non solo l'intensità e la natura dello stressor, ma anche il momento in cui si manifesta. Infatti, lo sviluppo cerebrale inizia dalla terza settimana dopo il concepimento e procede gradualmente durante la gestazione e, di conseguenza, l'esposizione precoce a fattori stressanti in specifici momenti può interferire con lo sviluppo neurologico tipico di alcune aree cerebrali. Per esempio, lo stress prenatale è stato associato a variazioni del volume cerebrale nei bambini (Buss et. al, 2010, come citato in Lopez-Tello, 2025) e ad una riduzione della materia grigia corticale nei giovani adulti (Marecková et al., 2019, come citato in Lopez-Tello et al., 2025); inoltre, queste alterazioni nello sviluppo possono portare a modificazioni nell'organizzazione della struttura cerebrale, della connettività funzionale e dei sistemi di neurotrasmissione, che potrebbero avere esiti negativi sul comportamento dell'adulto, come difficoltà socio-emotive, nel linguaggio, nella memoria e anche disturbi neuropsichiatrici (Su et al., 2015, come citato in Lopez-Tello et al., 2025).

Come già spiegato, nelle donne maggiormente stressate si osserva una riduzione dell'espressione dell'enzima 11 β -HSD2, che limita il passaggio di cortisolo materno al feto, aumentando l'esposizione al cortisolo materno. Il cervello fetale è molto sensibile ai suoi effetti, infatti, si ritiene che l'alterazione dell'asse HPA abbia un impatto negativo sullo sviluppo del sistema nervoso centrale, che può tradursi in un'alterazione dell'espressione genica nel cervello in via di sviluppo. Inoltre, vista l'influenza che lo stress perinatale può

esercitare sullo sviluppo cerebrale, in diversi studi è stato riportato che lo stress materno può anche aumentare il rischio di sviluppo di psicopatologie, come schizofrenia, disturbo da deficit dell'attenzione e dell'iperattività e disturbo dello spettro autistico, accomunate da un'alterazione precoce dello sviluppo cerebrale determinata, probabilmente, dall'interazione tra stress materno e predisposizione genetica. Infine, è importante sottolineare che gli effetti dello stress prenatale sembrano manifestarsi in modo differente in base al sesso della prole; infatti, l'attività dell'asse HPA, così come i processi epigenetici, sono dipendenti dal sesso e questo contribuirebbe, almeno in parte, a spiegare le differenze, nella prevalenza e nella gravità, osservate nei disturbi dell'umore e dello sviluppo neurologico. Inoltre, anche la tempistica e l'intensità delle esperienze stressanti precoci sono fattori fondamentali perché le aree cerebrali si sviluppino in periodi diversi, insieme all'asse HPA, che svolge un ruolo centrale (Lopez-Tello et al., 2025).

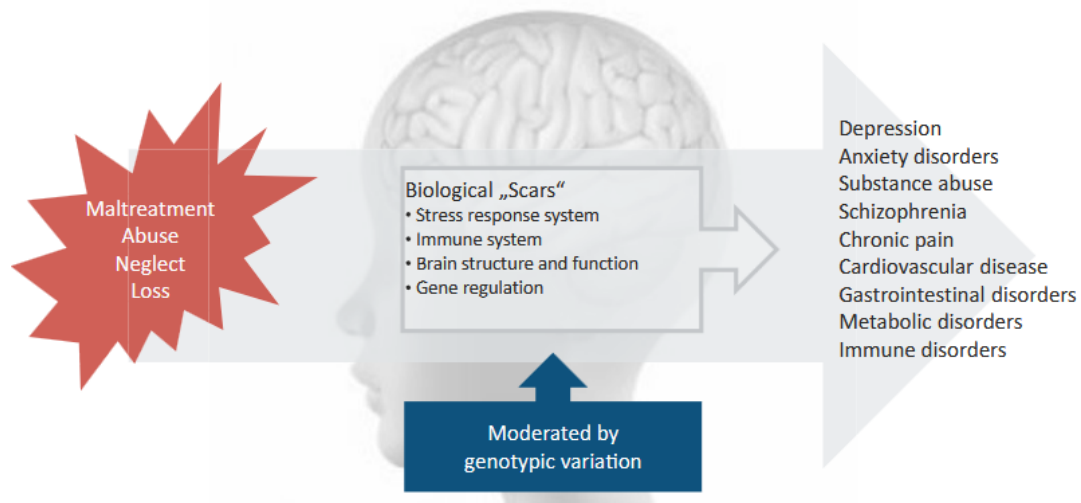
Le evidenze accumulate indicano che l'esposizione allo stress perinatale rappresenta un fattore di vulnerabilità per lo sviluppo di diversi disturbi fisici e mentali nel corso della vita individuale, alla base del quale vi sono alterazioni persistenti a livello endocrino, immunitario, metabolico e cerebrale. Comprendere i meccanismi neurobiologici che legano lo stress precoce al rischio di malattia è quindi utile sia per identificare precocemente i soggetti maggiormente vulnerabili, sia per sviluppare interventi di prevenzione mirati (Knop et al., 2023).

I meccanismi neurobiologici

La ricerca mostra che l'esposizione allo stress precoce, in tutto il periodo perinatale, esercita una forte influenza sui sistemi fondamentali per l'adattamento dell'organismo allo stress, infatti, possono verificarsi alterazioni di questi in risposta allo stress precoce, mediando probabilmente un aumento della suscettibilità alle malattie (Fig. 9).

L'esposizione precoce allo stress determina una disregolazione persistente dell'asse HPA, sovraregolando i sistemi che attivano la risposta allo stress e sottoregolando quelli neuropeptidici, che la modulano. Questo suggerisce una maggiore sensibilizzazione dei sistemi neuroendocrini e autonomici coinvolti nella risposta, con conseguente aumento della vulnerabilità individuale allo stress.

Figura 9 L'influenza degli stressor precoci



Fonte: Knop, A. J. J., Moog, N. K., & Heim, C. (2023). Neurobiological consequences of early life stress. In G. Roth, A. Heinz, & H. Walter (Eds.), *Psychoneuroscience*, (pp. 175-190). Berlino: Springer-Verlag.

A livello immunitario, il correlato biologico dell'esposizione precoce allo stress è l'infiammazione sistemica. Lo stress precoce può indurre un aumento del rilascio di mediatori infiammatori, come l'interleuchina-6 e la proteina C-reattiva, che, insieme alla maggiore secrezione di cortisolo possono portare ad un'insulino-resistenza, contribuendo all'insorgenza di disturbi metabolici, come il diabete di tipo 2 (Knop et al., 2023).

Tra le prime ricerche sull'uomo, Beijers e colleghi (2010) hanno osservato che i livelli più elevati di ansia e stress materni in gravidanza erano associati ad un maggior numero di malattie respiratorie, cutanee e generali e, di conseguenza, ad un maggior ricorso ad antibiotici nel primo anno di vita del bambino. Lo studio ha dimostrato inoltre che livelli più elevati di cortisolo nella fase tardiva della gravidanza erano correlati ad un maggior numero di malattie nei neonati e che sia gli indicatori psicologici che quelli fisiologici (i livelli di cortisolo) predicevano in modo indipendente gli esiti di salute del neonato, suggerendo che le due misurazioni possono essere complementari nella valutazione dell'esposizione allo stress prenatale. Collegandosi alla riduzione dell'attività dell'enzima 11 β -HSD2, gli autori ipotizzano che l'esposizione a livelli anomali di cortisolo potrebbe modificare la maturazione del sistema immunitario (Beijers et al., 2010).

Effetti dello stress perinatale sul neurosviluppo

Per quanto riguarda il sistema nervoso centrale, il cervello in via di sviluppo è caratterizzato da un'elevata plasticità neurale e, a seguito di esperienze avverse precoci possono verificarsi

diversi effetti sullo sviluppo e sul funzionamento delle strutture cerebrali coinvolte nella regolazione dello stress (Fig. 10).

L'ippocampo contestualizza la paura e possiede un'elevata plasticità nell'arco di tutta la vita. Quest'area presenta un'alta concentrazione di recettori GR, inibendo i neuroni ipotalamici che producono CRH; infatti, in associazione allo stress precoce, studi di risonanza magnetica su

Figura 10 Cambiamenti cerebrali in relazione alle esperienze di stress precoci

Structural Changes • Smaller hippocampus • Altered amygdala volume • Smaller prefrontal cortex and anterior cingulate cortex • Smaller cerebellum • Reduced cortical thickness or volume in sensory processing areas (visual cortex, auditory cortex, somatosensory cortex) • Reduced structural connectivity (corpus callosum, cingulum, fornix, fasciculus arcuatus, fasciculus uncinatus, fasciculus longitudinalis superior)
Functional Changes • Increased reactivity of the amygdala to emotional stimuli (especially threat) • Reduced activation in the striatum during the expectation of reward • Reduced functional frontal-limbic connectivity

Fonte: Knop, A. J. J., Moog, N. K., & Heim, C. (2023). Neurobiological consequences of early life stress. In G. Roth, A. Heinz, & H. Walter (Eds.), *Psychoneuroscience*, (pp. 175-190). Berlino: Springer-Verlag.

adulti hanno rilevato un'atrofia ippocampale, suggerendo una disfunzione nella risposta allo stress (Knop et al., 2023). Inoltre, in questi contesti, avvengono cambiamenti strutturali e funzionali anche nelle reti cortico-limbiche, ad esempio, nella corteccia prefrontale, che svolge principalmente una funzione di controllo e regolazione di comportamenti ed impulsi, osservando una perdita di volume (Heim et al., 2019, come citato in Knop et al., 2023); mentre l'amigdala, che ha un ruolo centrale nell'elaborazione emotiva e nell'attivazione delle reazioni alla paura e allo stress, risulta iperattivata in risposta a stimoli minacciosi (Danlowski et al., 2013, come citato in Knop et al., 2023). La corteccia prefrontale e l'amigdala sono dunque complementari nella regolazione della risposta allo stress, infatti, mentre la prima esercita normalmente un controllo inibitorio sull'attivazione dell'asse HPA, la seconda la favorisce. Le alterazioni di tali strutture, dopo l'esposizione precoce allo stress, suggeriscono

una riduzione del controllo esercitato dalla corteccia prefrontale sull'amigdala, di conseguenza, la risposta allo stress sarà più intensa e prolungata (Knop et al., 2023).

In riferimento al concetto di programmazione fetale, il periodo intrauterino è un'importante finestra sensibile dello sviluppo e la placenta svolge un ruolo fondamentale nella comunicazione tra madre e feto. I mediatori biologici dello stress sono fondamentali nel processo di sviluppo fetale (Knop et al., 2023), tuttavia, alcuni studi, come quello di Buss e colleghi (2012) su una coorte di coppie madre-figlio seguite dalla gestazione all'infanzia, descrivono che elevate concentrazioni di cortisolo materno nelle prime fasi della gravidanza sono associate ad alterazioni del volume e della connettività dell'amigdala del figlio all'età di sette anni e ad una maggiore presenza di problemi affettivi nell'infanzia, soprattutto nelle femmine. Nello stesso studio, invece, non sono state osservate associazioni significative tra i livelli di cortisolo materno e il volume dell'ippocampo, suggerendo che l'amigdala possa essere più vulnerabile agli effetti dello stress prenatale; a tale proposito, gli autori ipotizzano che le conseguenze dell'esposizione allo stress in utero sull'ippocampo si potrebbero manifestare in fasi successive, come la pubertà (Buss et al., 2012).

In un altro studio longitudinale eseguito su un campione di 131 diadi madre-figlio, in cui le misurazioni del volume dell'amigdala e dell'ippocampo sono state prese nel periodo neonatale per evitare l'influenza delle esperienze postnatali, Moog e colleghi (2021) osservano che livelli elevati di stress materno percepito, durante la gravidanza, sono associati ad una riduzione del volume dell'ippocampo sinistro. Gli autori ipotizzano che l'associazione tra stress percepito e volume dell'ippocampo sinistro dipenda in parte dal fatto che questa regione, presentando un elevato numero di recettori GR, sia particolarmente sensibile alle influenze del cortisolo e che questa lateralizzazione potrebbe essere dovuta dal fatto che l'ippocampo destro possiede, invece, un maggior numero di recettori MR, che favoriscono la maturazione neuronale e potrebbero quindi renderlo più resistente agli effetti dello stress prenatale. Questo studio analizza anche come le alterazioni dello sviluppo di strutture come l'ippocampo, nel periodo prenatale, possono correlarsi ad un ritardo nello sviluppo socio-

emotivo nel primo anno di vita. Gli autori notano che questa associazione rimane significativa anche dopo aver controllato la qualità del *caregiving* materno, che rappresenta un importante fattore in grado di influenzare lo sviluppo socio-emotivo. Infine, hanno verificato se il volume dell'ippocampo potesse essere un mediatore tra stress percepito e sviluppo socio-emotivo, rilevando un effetto indiretto significativo; inoltre, hanno osservato che questa associazione era più evidente a 6 mesi di età rispetto che a 12, ipotizzando che il ruolo dell'esposizione prenatale allo stress, con il tempo, venga affiancato da altri fattori ambientali (Moog et al., 2021).

Queste evidenze, complessivamente, suggeriscono che l'esposizione prenatale allo stress può avere effetti negativi duraturi sulla prole, mediati da adattamenti dell'organismo, durante lo sviluppo, in risposta ai segnali biologici dello stress. Le alterazioni cerebrali, associate allo stress materno prenatale, provano che l'ambiente gestazionale può avere un effetto su queste indipendentemente dalle influenze postnatali (Knop et al., 2023).

Vulnerabilità a disturbi dell'umore nel corso di vita

Come dimostrato dalla teoria di Barker e studi successivi, sia su animali che su uomini, le alterazioni nello sviluppo neurobiologico indotte da uno stress prenatale intenso, all'interno di una specifica finestra sensibile dello sviluppo, possono avere effetti a lungo termine sulla salute fisica e mentale della prole, come lo sviluppo di malattie cardiovascolari e metaboliche e la comparsa di sintomi depressivi e disturbi comportamentali in adolescenza e nell'età adulta (Lopez-Tello et al., 2025).

Lo stress precoce, soprattutto quello prenatale, può rappresentare un importante fattore di rischio per lo sviluppo di disturbi mentali nell'adulto, dovuto in particolare ad una persistente disregolazione dell'asse HPA (Jurueña et al., 2021). Numerosi studi condotti sia su modelli animali che umani hanno dimostrato che eventi di vita stressanti durante la gravidanza sono associati ad un aumento del rischio che la prole sviluppi, nel corso di vita, problemi emotivi, comportamentali, oppure cognitivi, includendo per esempio depressione, ansia, o ADHD. Le evidenze provenienti da ampie coorti longitudinali supportano l'ipotesi per cui lo stress prenatale avrebbe un ruolo nello sviluppo di tali disturbi. Più recentemente la ricerca si è concentrata sui meccanismi biologici sottostanti, in particolare, sul ruolo dell'asse HPA

come mediatore tra lo stress materno e il cervello fetale. Coerentemente con questo, studi di neuroimaging hanno evidenziato associazioni tra lo stress prenatale e alterazioni strutturali e funzionali nelle regioni limbiche e frontotemporal, tra cui un assottigliamento della corteccia e un aumento del volume dell'amigdala (Lautarescu et al., 2020).

Per capire come lo stress materno, accompagnato in alcuni casi da sintomi depressivi e ansiosi, soprattutto durante la gravidanza, ma anche successivamente, influenzi il comportamento e l'umore dei figli, sono stati svolti numerosi studi, con risultati tra loro diversi, e ancora oggi la ricerca sta lavorando in questo campo per approfondire meglio il fenomeno.

Una prima prova è stata fornita dalla ricerca longitudinale di coorte svolta da Betts e colleghi (2015), basata su dati raccolti a partire dagli anni '80, che esamina l'associazione tra la combinazione di sintomi di stress, depressione e ansia durante la gravidanza e gli esiti comportamentali ed emotivi della prole adulta. Un dato interessante che emerge dallo studio riguarda il fatto che non erano state riscontrate associazioni tra la salute mentale del figlio adulto e i sintomi materni rilevati esclusivamente post-parto, suggerendo l'esistenza di un meccanismo biologico in utero, alla base di questa relazione; tale meccanismo riguarderebbe proprio l'asse HPA, la cui iperattivazione, come già ampiamente discusso, nel contesto di una gravidanza caratterizzata da stress cronico influenza l'ambiente intrauterino e può alterare la regolazione dell'asse fetale, aumentando il rischio di sviluppare psicopatologie nel corso della vita. Nonostante i risultati riportati, gli autori sottolineano che l'associazione tra esposizione prenatale allo stress e vulnerabilità psicopatologica nella prole potrebbe essere influenzata anche da fattori genetici, soprattutto nei gruppi di madri che presentavano sintomi cronici durante tutto lo studio (Betts et al., 2015).

Uno studio correlazionale più recente è stato svolto da Davis e colleghi (2020), che hanno seguito prospetticamente 74 diadi madre-figlio durante e dopo la gravidanza, con l'obiettivo di verificare se lo stress prenatale può predire sintomi depressivi durante l'adolescenza. Più precisamente, nel periodo prenatale è stato misurato lo stress materno, mentre nel periodo postnatale i figli di 7 anni sono stati sottoposti a risonanza magnetica per misurare lo spessore

corticale e all'età di 12 anni è stata valutata la presenza di sintomi depressivi. Tale ricerca applica un «quadro di rischio neuroevolutivo per la depressione» (Davis et al., 2020, p. 10), ritenendo che l'origine della depressione sarebbe da ricercare nelle prime fasi dello sviluppo cerebrale. I risultati dimostrano infatti che l'esposizione fetale allo stress percepito in gravidanza è associata ad una riduzione accelerata dello spessore corticale nel bambino, soprattutto nelle regioni frontale e temporale, fondamentali per il controllo cognitivo delle emozioni e la loro elaborazione; questa alterazione, in parte, può mediare l'associazione tra stress prenatale e sintomi depressivi in adolescenza.

Lo studio conferma quanto osservato precedentemente, in particolare viene sottolineato il legame tra i sistemi regolatori dello stress e le aree cerebrali coinvolte nella depressione, infatti, diversi studi avrebbero dimostrato che sia le persone con depressione, sia soggetti a rischio spesso presentano uno spessore corticale ed un volume della corteccia cerebrale ridotti; inoltre, gli autori ricordano la possibilità che lo stress materno esponga il cervello fetale a livelli elevati di ormoni, come CRH e cortisolo, ai quali è molto sensibile. Nella loro ricerca, gli autori approfondiscono il ruolo di due regioni in particolare della corteccia frontale superiore, denominate BA6 e BA10, il cui spessore, secondo le analisi statistiche, medierebbe parzialmente la relazione tra stress materno e sintomi depressivi in adolescenza. Infatti, l'area BA6 sarebbe coinvolta nei processi di controllo esecutivo e nell'elaborazione delle emozioni, soprattutto negative, mentre l'area BA10 sarebbe implicata nelle funzioni esecutive superiori, come il *problem solving* e il ragionamento. Essendo che i sintomi depressivi sono stati valutati ad un'età relativamente precoce nella traiettoria di sviluppo della depressione, è possibile che, seguendo gli stessi soggetti in anni successivi, emergano effetti più evidenti e che risultino coinvolte anche altre regioni cerebrali (Davis et al., 2020).

In generale, negli studi sull'uomo sono state utilizzate prevalentemente tecniche di neuroimaging, come la risonanza magnetica (MRI), soprattutto quella strutturale. Queste ricerche hanno fornito dati interessanti riguardo le modificazioni strutturali e funzionali del cervello della prole in relazione allo stress prenatale e su come tali alterazioni possono

aumentare la vulnerabilità a problemi emotivi, comportamentali e cognitivi; per esempio, un aumento del volume dell'amigdala potrebbe spiegare una maggiore predisposizione all'ansia e all'ipervigilanza, mentre una riduzione della sostanza grigia corticale può essere associata ad un maggior rischio di depressione e deficit cognitivi (Lautarescu et al., 2020); nello specifico, la riduzione dello spessore corticale nelle regioni frontali e temporali è risultata correlata ad un aumento dei sintomi depressivi in adolescenza (Davis et al., 2020). Inoltre, gli studi condotti sui neonati suggeriscono che queste differenze strutturali e funzionali siano presenti già alla nascita e, quindi, non siano attribuibili solo alle esperienze postnatali (Lautarescu et al., 2020).

CONCLUSIONE

Questo lavoro di tesi si presenta come una rassegna della letteratura, passata e contemporanea, che ha l'obiettivo di spiegare gli effetti dello stress vissuto durante la gravidanza sulla madre e, soprattutto, verificare se esista una correlazione tra le esperienze stressanti della donna, durante e appena dopo la gravidanza, e gli esiti neonatali, cioè le condizioni di salute del neonato alla nascita, connessi ad alterazioni neurobiologiche precoci e allo sviluppo successivo di patologie fisiche e mentali. Sebbene siano stati presi in esame numerosi studi a sostegno di tale ipotesi, alcuni risultati sono contrastanti e, infatti, la ricerca è ancora attiva in questo ambito della psiconeuroendocrinologia.

Sul piano storico, è stata fatta una panoramica ampia dello stress partendo dalla definizione primaria del concetto, inteso come risposta biologica e adattiva dell'organismo agli stimoli ambientali, fino al contributo della psicologia, che attribuisce una maggiore importanza alla valutazione individuale dello stressor piuttosto che allo stressor in sé, fino ad arrivare alla nascita della neuroendocrinologia. Tutto questo ha spinto la ricerca a rivolgere particolare attenzione ai sistemi neurobiologici, cioè l'asse HPA e SAM, e ai mediatori coinvolti nella risposta allo stress, come neurotrasmettitori, neuropeptidi e ormoni steroidei; inoltre, viene evidenziato che il sistema stress integra diverse reti e strutture cerebrali e, quindi, ci sono substrati neuroanatomici specifici che si attivano per diversi tipi di stressor. In questo contesto è utile introdurre l'ambito della psiconeuroimmunologia, che osserva le interazioni tra il sistema immunitario e i sistemi che vengono attivati normalmente in risposta ai fattori di stress.

L'analisi della letteratura ha evidenziato come, durante la gravidanza, i meccanismi biologici della madre subiscano alterazioni molto significative, soprattutto a causa della placenta; queste modificazioni sono adattive, ma possono diventare disfunzionali nel caso di una disregolazione ormonale dovuta a forte stress. Inoltre, viene analizzato come l'esposizione prenatale a elevati livelli di stress possa influenzare lo sviluppo fetale attraverso diverse vie, tra cui l'alterazione dell'asse HPA e cambiamenti nei processi di sviluppo neurale. Tutto questo rientra nel concetto di programmazione fetale, per cui l'ambiente intrauterino può modificare lo sviluppo del feto, con delle ripercussioni anche sul futuro del neonato; di

conseguenza, possono manifestarsi effetti duraturi nel corso della crescita sui livelli ormonali, sulla funzione immunitaria e sullo sviluppo neurocognitivo e psicologico della prole attraverso, per esempio, il processo di riprogrammazione dell'asse HPA fetale.

Tutte queste modificazioni hanno un forte impatto nel periodo postnatale, sia sulla madre che sul figlio. Dopo il parto l'organismo materno inizia gradualmente a riadattarsi, tuttavia, essendo questo un periodo di forte vulnerabilità, uno stress cronico potrebbe alterare l'equilibrio ormonale materno e rallentare il ritorno ad una condizione di stabilità; in questo processo è fondamentale il ruolo dell'ossitocina, che contrasta la risposta allo stress, inibendo i sistemi che la attivano. Quando, però, gli eventi stressanti vissuti all'interno di questa finestra temporale si cronicizzano, provocando così una disregolazione dei sistemi regolatori della risposta allo stress, può aumentare il rischio per la madre di sviluppare disturbi come la depressione perinatale, oppure, successivamente, la depressione post-partum. Gli studi eseguiti fino ad ora, sia su modelli animali che umani, sulla relazione tra stress prenatale e depressione materna, riportano risultati contrastanti, tuttavia, è riconosciuto un ruolo dei sistemi biologici nella patogenesi di tali disturbi.

In riferimento al concetto di programmazione fetale, ipotizzato Barker, durante la gestazione, madre e figlio potrebbero essere intesi come un corpo solo, infatti, tutto ciò che sente e prova la madre viene indirettamente trasmesso al feto. Lo stress perinatale cronico può avere conseguenze negative sul neurosviluppo, in particolare su strutture cerebrali come l'ippocampo e l'amigdala, e sulla salute generale della prole, attraverso un meccanismo biologico intrauterino. Tali modificazioni neurobiologiche possono essere associate ad una maggiore vulnerabilità della prole adulta a manifestare patologie sia fisiche che mentali e, per esempio, grazie a diversi studi longitudinali, è stato dimostrato un aumentato rischio di sviluppare disturbi dell'umore.

In questo lavoro, l'accento è stato posto soprattutto sull'aspetto psicobiologico dello stress e della sua influenza, allo stesso tempo, le evidenze disponibili suggeriscono che la relazione tra stress materno e sviluppo fetale è molto complessa e dipende non solo da fattori biologici, ma anche ambientali e individuali; inoltre, gli studi differiscono per le metodologie usate nelle

misurazioni e la multifattorialità di questo fenomeno rende difficile definire con precisione tutti i meccanismi sottostanti.

Nonostante la presenza di alcuni limiti, i risultati riportati dagli studi considerati sottolineano l'importanza del benessere psicologico materno, e quindi anche della prevenzione, non solo per la salute della donna, ma anche per quella del figlio e, infatti, una maggiore attenzione a questi processi potrebbe contribuire a chiarire il ruolo dei diversi fattori di rischio interagenti e ad individuare i fattori di protezione necessari a ridurre l'impatto dello stress perinatale.

DICHIARAZIONE DI UTILIZZO IAG

Durante la stesura del presente elaborato è stato utilizzato uno strumento di Intelligenza Artificiale Generativa (IAG) per supportare la comprensione di concetti e termini scientifici e l'analisi della letteratura, creando schemi riassuntivi per facilitare la selezione dei contenuti più rilevanti, nonché per tradurre alcuni articoli originariamente in lingua inglese. La validità delle informazioni ottenute è stata sempre verificata attraverso la consultazione diretta delle fonti originali; dunque, sono state fatte una selezione e una riformulazione precise, senza delegare allo strumento la ricerca dei contenuti e l'elaborazione della tesi.

BIBLIOGRAFIA

- Bakker, J. M., Schmidt, E. D., Kroes, H., Kavelaars, A., Heijnen, C. J., Tilders, F. J., & van Rees, E. P. (1995). Effects of short-term dexamethasone treatment during pregnancy on the development of the immune system and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in the rat. *Journal of Neuroimmunology*, 63(2), 183-191.
- Benediktsson, R., Calder, A. A., Edwards, C. R., & Seckl, J. R. (1997). Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: A key regulator of fetal glucocorticoid exposure. *Clinical Endocrinology*, 46(2), 161-166.
- Beijers, R., Jansen, J., Riksen-Walraven, M., & de Weerth, C. (2010). Maternal prenatal anxiety and stress predict infant illnesses and health complaints. *Pediatrics*, 126(2), e401-e409.
- Betts, K. S., Williams, G. M., Najman, J. M., & Alati, R. (2015). The relationship between maternal depressive, anxious, and stress symptoms during pregnancy and adult offspring behavioral and emotional problems. *Depression and anxiety*, 32(2), 82-90.
- Biggs, A., Brough P., & Drummond S. (2017). Lazarus and Folkman's Psychological Stress and Coping Theory. In C. L. Cooper & J. C. Quick (Eds.), *The handbook of stress and health: A guide to research and practice* (pp. 351-364). Hoboken: John Wiley & Sons.
- Buss, C., Davis, E. P., Shahbaba, J. C., Pruessner, J. C., Head, K., & Sandman, C. A. (2012). Maternal cortisol over the course of pregnancy and subsequent child amygdala and hippocampus volumes and affective problems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(20), E1312-E1319.
- Buitelaar, J. K., Huizink, A. C., Mulder, E. J., de Medina, P. G., & Visser, G. H. (2003). Prenatal stress and cognitive development and temperament in infants. *Neurobiology aging*, 24, S53-S68.
- Cannon W. B. (1939). *The Wisdom of the Body*. New York: W. W. Norton & Company.
- Carlson, K., & Mikes, B. A. (2025). Postpartum Thyroiditis. In *StatPearls Publishing*.
- Coe, C. L., Kramer, M., Krischbaum, C., Netter, P., & Fuchs, E. (2002). Prenatal stress diminishes the cytokine response of leukocytes to endotoxin stimulation in juvenile rhesus monkeys. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 87(2), 675-681.

- Cooper C. L., & Dewe P. (2004). *Stress: A brief history*. Oxford: Blackwell Publishing.
- Chu B., Marwaha K., Sanvictores T., et al. (2024). Physiology, Stress Reaction. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Davis, E. P., Hankin, B. L., Glynn, L. M., Head, K., Kim, D. J., & Sandman, C. A. (2020). Prenatal Maternal Stress, Child Cortical Thickness, and Adolescent Depressive Symptoms. *Child Development, 91*(2), e432-e450.
- Deuschle, M., Hendlmeier, F., Witt, S., Rietschel, M., Sánchez-Guijo, A., Fañanás, M. L., Hentze, S., Wudy, S. A., & Hellweg, R. (2018). Cortisol, cortisone, and BDNF in amniotic fluid in the second trimester of pregnancy: Effect of early life and current maternal stress and socioeconomic status. *Development of Psychopathology, 30*(3), 971-980.
- Ding, X., Liang, M., Wang, H., Song, Q., Guo, X., Su, W., Li, N., Liu, H., Ma, S., Zhou, X., & Sun, Y. (2023). Prenatal stressful life events increase the prevalence of postpartum depression: Evidence from prospective cohort studies. *Journal of Psychiatric Research, 160*, 263-271.
- Dukic, E., Johann, A., Henninger, M., & Ehlert, U. (2026). Heterogeneous cortisol patterns during the peripartum: Insights from a longitudinal trajectory analysis. *Psychoneuroendocrinology, 184*, 107692.
- Francis, D., Diorio, J., LaPlante, P., Weaver, S., Seckl, J. R., & Meaney, M. J. (1996). The role of early environmental events in regulating neuroendocrine development. Moms, pups, stress, and glucocorticoid receptors. *Annals of the New York Academy of Sciences, 794*, 136-152.
- Glynn, L. M., Davis, E. P., & Sandman, C. A. (2013). New insights into the role of perinatal HPA-axis dysregulation in postpartum depression. *Neuropeptides, 47*(6), 363-370.
- Godoy, L. D., Rossignoli, M. T., Delfino-Pereira, P., Garcia-Cairasco, N., & de Lima Umeoka, E. H. (2018). A comprehensive overview on stress neurobiology: Basic concepts and clinical implications. *Frontiers in Behavioral Neuroscience, 12*, 127.
- Hales, C. N., Barker, D. J., Clark, P. M., Cox, L. J., Fall, C., Osmond, C., & Winter, P. D. (1991). Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ, 303*(6809), 1019-1022.
- Joëls, M., & Baram, T. Z. (2009). The neuro-symphony of stress. *Nature Reviews Neuroscience, 10*(6), 459-466.

- Jones, S. A., Brooks, A. N., & Challis, J. R. G. (1989). Steroids modulate corticotropin-releasing hormone production in human membranes and placenta. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 68(4), 825-830.
- Juruena, M. F., Bourne, M., Young, A. H., & Cleare, A. J. (2021). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction by early life stress. *Neuroscience Letter*, 759, 136037.
- Kammerer, M., Taylor, A., & Glover, V. (2006). The HPA axis and perinatal depression; A hypothesis. *Archives of Women's Mental Health*, 9(4), 187-196.
- Kapoor, A., Lubach, G. R., Hedman, C., Ziegler, T. E., & Coe, C. L. (2014). Hormones in infant rhesus monkeys' (*Macaca mulatta*) hair at birth provide a window into the fetal environment. *Pediatric Research*, 75(4), 476-481.
- Kapoor, A., Lubach, G. R., Ziegler, T. E., & Coe, C. L. (2016). Hormone levels in neonatal hair reflect prior maternal stress exposure during pregnancy. *Psychoneuroendocrinology*, 66, 111-117.
- Kavelaars, A., Cats, B., Visser, G. H., Zegers, B. J., Bakker, J. M., van Rees, E. P., & Heijnen, C. J. (1996). Ontogeny of the responses of human peripheral blood T cells to glucocorticoids. *Brain, Behavior, and Immunity*, 10(3), 288-297.
- Ketchesin, K. D., Stinnett, G. S., & Seasholtz, A. F. (2017). Corticotropin-releasing hormone-binding protein and stress: From invertebrates to humans. *Stress*, 20(5), 449-464.
- Knop, A. J. J., Moog, N. K., & Heim, C. (2023). Neurobiological consequences of early life stress. In G. Roth, A. Heinz, & H. Walter (Eds.), *Psychoneuroscience*, (pp. 175-190). Berlino: Springer-Verlag.
- Kwon, E. J., & Kim, Y.J. (2017). What is fetal programming?: A lifetime health is under the control of in utero health. *Obstetrics & Gynecology Science*, 60(6), 506-519.
- Lautarescu, A., Craig, M. C., & Glover, V. (2020). Prenatal stress: Effects on fetal and child brain development. In A. Clow & N. Smyth (Eds.), *International review of neurobiology* (Vol. 150, pp. 17-40).
- Levine, S. (2005). Stress: An historical perspective. In T. Steckler, N. H. Kalin, & J. M. H. M. Reul, (Eds.), *Techniques in the Behavioral and Neural Sciences*, (pp. 3-23). Amsterdam: Elsevier.

- Lindsay, K. L., Buss, C., Wadhwa, P. D., & Entringer, S. (2019). The interplay between nutrition and stress in pregnancy: Implications for fetal programming of brain development. *Biological Psychiatry*, 85(2), 135-149.
- Lopez-Tello, J., Llorente-Berzal, Á., Arribas, S. M., & Ramiro-Cortijo, D. (2025). Fetal Programming: An explanation on how maternal stress impacts future generations. In R. A. Caparros-Gonzalez, (Ed.), *Maternal stress during pregnancy and postpartum: Impact on maternal health and fetal development* (pp. 285–315). Cham: Springer Nature.
- Merlot, E., Couret, D., & Otten, W. (2008). Prenatal stress, fetal imprinting and immunity. *Brain, Behavior, and Immunity*, 22(1), 42-51
- Mifsud, K. R., & Reul J. M. H. M. (2018). Mineralcorticoid and glucocorticoid receptor-mediated control of genomic responses to stress in the brain. *Stress*, 21(5), 389-402.
- Miranda, J., Benitez, L., Macias-Redondo, S., Paules, C., Gomez-Gomez, A., Basso, A., Crovetto, F., Youssef, L., Pozo, O. J., Schoorlemmer, J., Crispi, F., & Gratacós, E. (2025). Maternal stress and fetoplacental cortisol regulation in small-for-gestational-age newborns. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 65(6), 738-748.
- Moog, N. K., Nolvi, S., Kleih, T. S., Styner, M., Glimore, J. H., Rasmussen, J. M., Heim, C. M., Entringer, S., Wadwha, P. D., & Buss, C. (2021). Prospective association of maternal psychosocial stress in pregnancy with newborn hippocampal volume and implications for infant social-emotional development. *Neurobiology of Stress*, 15, 100368.
- Myatt, L., & Roberts, V. (2006). Placental mechanism and developmental origins of health and disease. In P. Gluckman, & M. Hanson (Eds.), *Developmental origins of health and disease* (pp. 130-142). Cambridge: Cambridge University Press.
- Nakić Radoš, S., Brekalo, M., & Matijaš, M. (2021). Measuring stress after childbirth: development and validation of the Maternal Postpartum Stress Scale. *Journal of reproductive and Infant Psychology*, 41(1), 65-77.
- O'Connor, T. G., Heron, J., & Glover, V. (2002). Antenatal anxiety predicts child behavioral/emotional problems independently of postnatal depression. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 41(12), 1470-1477.
- Pinel, J. P. J., & Barnes, S. J. (2018). *Psicobiologia*. Milano: Edra.

Radoš, N. S., Žutić, M., & Kolić, L. (2025). The Overlooked Burden: Maternal Stress in the Postpartum Period. R. A. In Caparros-Gonzalez, (Ed.), *Maternal Stress during Pregnancy and Postpartum. Impact on Maternal Health and Fetal Development*, (pp. 41-66). Cham: Springer Nature.

Rezaei N., & Yazdanpanah N. (2024). Introduction to Psychoneuroimmunology. In N. Rezaei, & N. Yazdanpanah, (Eds.), *PsychoNeuroImmunology*, (pp. 1-16). Cham: Springer Nature.

Ruiz, R. J., & Avant, K. C. (2005). Effects of maternal prenatal stress on infant outcomes: A synthesis of the literature. *Advances in Nursing Science*, 28(4), 345-355.

Schalla, M. A., & Stengel, A. (2024). The role of stress in perinatal depression and anxiety – A systematic review. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 72, 101117.

Seckl, J. R., Cleasby, M.; & Nyirenda, M. J. (2000). Glucocorticoids, 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase, and fetal programming. *Kidney International*, 57(4), 1412-1417.

Seikku, T., Lahti-Pulkkinen, M., Girchengo, P., Salo, V., Heinonen, K., Tukiainen, T., Phelan, E., Billen, M., Simpson, L. P., Reynolds, R. M., Homer, N. Z. M., & Räikkönen, K. (2026). Maternal prenatal depression and anxiety and steroid hormones in amniotic fluid. *Psychoneuroendocrinology*, 186, 107758.

Seyidoglu N., & Aydin C. (2024). Insight of the Recent Perspectives from Psychoneuroimmunology: Stress, Nutrition and Life Quality. In N. Rezaei, & N. Yazdanpanah, (Eds.), *PsychoNeuroImmunology*, (pp. 331-353). Cham: Springer Nature.

Stepanikova, I., Baker, E., Oates, G., Acharya, S., Uddin, J., Thon, V., Svancara, J., Kukla, L. (2019). Perinatal Maternal Stress and Susceptibility to Infectious Diseases in Later Childhood: An Early Life Programming Perspective. *The Journal of Psychology*, 153(1), 67–88.

Uvnäs-Moberg, K., Gross, M. M., Calleja-Agius, J., & Turner, J. D. (2024). The Yin and Yang of the oxytocin and stress system: opposites, yet interdependent and intertwined determinants of lifelong health trajectories. *Frontiers in endocrinology*, 15, 1272270.

Uvnäs-Moberg, K., Bolling, M., & Petersson, M. (2025). Oxytocin: The Protective Factor Against High Levels of Maternal Stress and its Adverse Consequences. In R. A. Caparros-Gonzalez, (Ed.), *Maternal Stress during Pregnancy and Postpartum. Impact on Maternal Health and Fetal Development*, (pp. 217-250). Cham: Springer Nature.

Von Hertzen, L. C. (2002). Maternal stress and T-cell differentiation of the developing immune system: Possible implications for the development of asthma and atopy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 109(6), 923-928.