



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione (DPSS)

Corso di laurea magistrale in Psicologia Clinica dello sviluppo

Tesi di laurea magistrale

**Associazione tra salute mentale materna ed esposizione
all'inquinamento dell'aria: la depressione perinatale e i suoi effetti**

*Association between maternal mental health and air pollution: perinatal depression
and outcomes*

Relatrice:

Dott.ssa Sacchi Chiara

Laureanda: Grossi Federica

Matricola: 2080392

Anno Accademico 2023/2024

INDICE

INTRODUZIONE	3
1. SALUTE MENTALE MATERNA PERINATALE: LA DEPRESSIONE PERINATALE COME FATTORE DI RISCHIO	7
1.1 GRAVIDANZA E TRANSIZIONE ALLA GENITORIALITÀ	8
1.1.1 Neurobiologia del periodo perinatale	10
1.2 SALUTE MENTALE MATERNA	13
1.2.1 Salute mentale materna prenatale e fonti di stress materno.....	15
1.2.2 Stress materno prenatale e sviluppo	20
1.2.3 Salute mentale materna postnatale e fonti di stress materno	23
1.3 DEPRESSIONE PERINATALE COME FATTORE DI RISCHIO: CONSEGUENZE ED ESITI.....	30
1.3.1 Neurobiologia della depressione post partum	30
1.3.2 Depressione perinatale e genitorialità.....	33
1.3.3 Depressione perinatale e sviluppo del bambino	36
2. AMBIENTE E INQUINAMENTO: EFFETTI SULLA SALUTE MATERNA E SULLO SVILUPPO DEL BAMBINO.....	41
2.1 L'INQUINAMENTO DELL'ARIA: DEFINIZIONE ED EFFETTI SULLA SALUTE FISICA E PSICOLOGICA UMANA	42
2.1.1 Effetti sulla salute fisica	45
2.1.2 Effetti sulla salute mentale	48
2.2 INQUINAMENTO DELL'ARIA E SALUTE MENTALE MATERNA	51
2.2.1 Inquinamento dell'aria e depressione antenatale.....	53
2.2.2 Inquinamento dell'aria e depressione post partum.....	56
2.3 INQUINAMENTO DELL'ARIA ED EFFETTI SULLO SVILUPPO DEL BAMBINO	60
2.4 INQUINAMENTO DELL'ARIA, DEPRESSIONE PERINATALE E SVILUPPO DEL BAMBINO	65
3. RICERCA.....	71
3.1 PRESENTAZIONE DELLO STUDIO LONGITUDINALE	71
3.2 IPOTESI DI RICERCA E OBIETTIVI	72
3.3 METODO	73
3.3.1 Reclutamento del campione.....	73
3.3.2 Procedura.....	74
3.3.3 Strumenti	76
3.3.4 Analisi statistiche.....	78
4. RISULTATI DELLA RICERCA.....	81
4.1 ANALISI STATISTICHE DESCRITTIVE DEL CAMPIONE	81
4.1.1 Caratteristiche del campione	81

4.1.2 Variabili di interesse prese in considerazione	83
4.2 VERIFICA DELLE IPOTESI	87
4.2.1 Analisi dei dati della prima ipotesi	87
4.2.2 Analisi dei dati della seconda ipotesi	88
4.2.3 Analisi dei dati della terza ipotesi.....	90
5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI.....	93
5.1 DISCUSSIONE DEI RISULTATI.....	93
5.2 PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLA RICERCA	96
5.3 CONCLUSIONI E RICERCHE FUTURE.....	98
BIBLIOGRAFIA	101
SITOGRAFIA.....	121

INTRODUZIONE

Il presente lavoro di tesi si colloca all'interno del corpus di ricerche che indagano la salute mentale perinatale e si è occupato di indagare la relazione tra salute mentale materna, prendendo in considerazione la sintomatologia materna depressiva durante la gravidanza e nel primo periodo post partum, e l'esposizione materna prenatale all'inquinamento dell'aria, valutando come questi fattori influenzino lo sviluppo affettivo-comportamentale del bambino e della bambina a 12 mesi. È ormai ben rilevato in letteratura come il periodo perinatale, in particolare la gravidanza, sia una fase complessa nella vita di una donna che decide di intraprendere il percorso di genitorialità per i profondi e incisivi cambiamenti da vari punti di vista che impattano sulla salute mentale materna e attraversano il processo di transizione alla genitorialità, che diventa dunque una finestra temporale caratterizzata da una maggiore vulnerabilità per l'insorgenza o l'aggravamento di diverse forme di disagio o stress. Queste ultime, se non adeguatamente riconosciute e trattate, possono cronicizzarsi in forme psicopatologiche più strutturate, quali ad esempio la depressione perinatale, e avere effetti sul bambino e sulla bambina già a partire dalla gravidanza, dato che l'ambiente intrauterino può influenzare lo sviluppo fetale e l'esposizione a stress pone il feto su traiettorie a rischio per la sua crescita futura. Nella società moderna l'industrializzazione e la modernizzazione hanno portato dei benefici per la società, ma allo stesso tempo hanno contribuito, se non peggiorato, le condizioni dell'ecosistema e della salute umana. Ciò ha portato tra le altre cose al cambiamento climatico e alla presenza sempre più pervasiva dell'inquinamento ambientale, che ha conseguenze negative sia sulla salute fisica che su quella mentale umana. L'impatto dell'inquinamento dell'aria e i suoi effetti sulla salute riguardano anche il periodo perinatale: c'è ancora poca attenzione a come il cambiamento climatico e l'inquinamento dell'aria abbiano effetti nello specifico sulla salute mentale della donna, ma è comunque importante studiarli, così come è fondamentale analizzare gli outcome avversi di sviluppo infantile e di psicopatologia nel bambino e nella bambina, dato che l'inquinamento rappresenta un importante e attuale fattore di rischio ambientale.

Il primo capitolo tratta il tema della salute mentale materna, con un'attenzione specifica agli aspetti epidemiologici, sintomatologici ed eziopatologici dei disturbi depressivi perinatali materni e sottolineando le implicazioni sul processo di transizione alla genitorialità e sullo sviluppo del bambino e della bambina. In primo luogo viene descritto il processo di transizione alla genitorialità, focalizzandosi anche sulla

neurobiologia perinatale e in particolare sui cambiamenti che avvengono a livello cerebrale. In seguito viene sviluppato il tema della salute mentale materna prenatale, operazionalizzando lo Stress Materno Prenatale (PNMS) e gli esiti sullo sviluppo fetale *in utero* all'interno della cornice teorica relativa all'ipotesi di Programmazione Fetale e concentrandosi in particolare sulla depressione in gravidanza, e il tema della salute mentale materna postnatale, focalizzando l'attenzione sulla depressione post-partum. Successivamente viene sviluppata una riflessione sulla depressione perinatale quale fattore di rischio, discutendo delle possibili conseguenze dal punto di vista della neurobiologia materna, del parenting, in particolare per quanto riguarda l'interazione madre-bambino o bambina, e dello sviluppo del bambino e della bambina.

Nel secondo capitolo è stato approfondito il tema dell'inquinamento atmosferico e del suo impatto sulla salute mentale materna e sullo sviluppo del bambino e della bambina. Per prima cosa è stato definito l'inquinamento dell'aria, che è formato da diverse sostanze tossiche inquinanti presenti nell'aria, tra cui particolato aerodisperso (PM), gas e particelle inorganiche, e sono stati descritti i suoi effetti sulla salute fisica e mentale umana. In seguito è stata posta attenzione sull'argomento di nostro interesse, ovvero la salute mentale materna, e nello specifico come l'inquinamento dell'aria e gli inquinanti, in particolare il particolato atmosferico (PM_{2.5}), possano influenzare l'insorgenza e la gravità della sintomatologia depressiva in gravidanza e nei primi mesi post-partum. Successivamente vengono illustrati gli effetti dell'esposizione prenatale ma anche tardiva all'inquinamento dell'aria sul bambino e sulla bambina, considerando il periodo perinatale oltre che un periodo di sviluppo più lungo, quale ad esempio l'adolescenza. In ultima analisi viene discussa la relazione tra inquinamento atmosferico, depressione materna e sviluppo del bambino e della bambina, anche se gli studi sono ancora limitati in letteratura.

Dal terzo capitolo è stata descritta la ricerca dell'attuale lavoro di ricerca, che fa parte di uno studio longitudinale condotto dal Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione (DPSS) dell'Università degli Studi di Padova. Nello specifico, nel terzo capitolo è stata illustrata la metodologia, specificando gli obiettivi e le ipotesi di ricerca e descrivendo il metodo. In seguito, all'interno del quarto capitolo sono stati esposti i risultati della ricerca, dal punto di vista sia di analisi descrittive che di analisi statistiche; il quinto capitolo, oltre a discutere i risultati ottenuti, offre una riflessione sulla ricerca condotta, in cui vengono evidenziati punti di forza e limiti della ricerca stessa e vengono offerti spunti per eventuali ricerche future.

Nel primo e nel secondo capitolo verrà utilizzato come termine generico “bambino” per semplicità di scrittura. Anche se riconosciamo il fatto che sia una generalizzazione, il termine “bambino” durante la trattazione teorica sarà usato per indicare sia il bambino che la bambina.

1. SALUTE MENTALE MATERNA PERINATALE: LA DEPRESSIONE PERINATALE COME FATTORE DI RISCHIO

Il periodo perinatale, arco temporale che parte dalla gravidanza e arriva fino a 18-24 mesi di vita del bambino, corrisponde a una fase di sviluppo molto ricca nella vita di una donna che decide di intraprendere il percorso della gravidanza e della genitorialità. Nell'ottica del genitore si può parlare di "perinatalità psichica", che implica un ipotetico progetto generativo/genitoriale, la pianificazione e la realizzazione fino al primo sviluppo del bambino e costituisce una delle prime sequenze del processo di genitorialità (Cena e Imbasciati, 2012). Il periodo perinatale fin dalla gravidanza è dunque una finestra di profondi e incisivi cambiamenti neurobiologici, fisiologici, psicologici, emotivi, relazionali e sociali che si inseriscono all'interno del percorso di transizione alla genitorialità e che incidono sulla salute mentale materna, portando anche a una maggiore vulnerabilità verso forme di stress e/o disagio, le quali se non riconosciute e trattate possono cronicizzarsi in future forme psicopatologiche più strutturate e avere effetti sullo sviluppo del bambino. Stress, ansia e depressione sono alcuni tra i più comuni problemi a livello di salute mentale durante la gravidanza e il periodo post partum: il loro impatto ha delle conseguenze significative a breve e lungo termine per le donne stesse, per i bambini e anche all'interno della propria famiglia. Ad esempio, Kimmel (2020) riporta come la depressione perinatale e l'ansia perinatale non trattate clinicamente siano spesso associate a complicazioni in gravidanza come la nascita pretermine, ad outcome negativi nel periodo perinatale, quali allattamento compromesso, suicidio e infanticidio, e ad eventi negativi dopo il periodo perinatale, non solo per le madri e i bambini, ma anche per l'intera famiglia, come una compromissione del legame madre-bambino, divorzio, disturbi psichiatrici successivi e un conseguente alto tasso di rischio suicidario.

In questo contesto diventa quindi importante occuparsi di salute mentale materna perinatale, che ha conseguenze sia sulla salute della donna che su quella del bambino nascituro, discutendo del periodo della gravidanza, della transizione alla genitorialità e in seguito del primo anno post partum, dei cambiamenti che avvengono, delle fonti possibili di stress e delle implicazioni sulla genitorialità futura e sullo sviluppo del bambino, con un focus maggiore sui disturbi depressivi perinatali. È importante in ultimo sottolineare che comunemente, per indicare questa categoria di disturbi depressivi legati a una fase specifica della vita, è utilizzato il termine "depressione post partum", anche se sarebbe più accurato indicare questi disturbi come "disturbi depressivi perinatali", dato che la loro

insorgenza coincide con il periodo pre-gravidanza per il 27%, con la gravidanza per il 33% e con il periodo post partum per il 40% (Moore Simas, Whelan e Byatt, 2023).

1.1 Gravidanza e transizione alla genitorialità

La gravidanza e l'attesa di un bambino corrisponde per la donna a un tempo di transizione alla genitorialità e di cambiamento, caratterizzato da una complessità trasformativa per il senso di sé da un punto di vista neurobiologico, emotivo, relazionale e sociale e dalla necessità di acquisire nuovi equilibri nella propria identità individuale e di coppia (Cena e Imbasciati, 2012). La nascita di un figlio è un evento cruciale nella vita di un adulto, uno spartiacque che distingue in modo netto due fasi della propria vita, un prima e un dopo l'essere genitore, ed è dunque una svolta irreversibile. Per questo in letteratura, per delineare questa crisi ma anche "opportunità evolutiva di maturazione" (Benedek, 1970) nello sviluppo di un individuo, si fa riferimento a una "transizione chiave" nella vita individuale ma anche di coppia (Binda, 1997). Il termine "transizione alla genitorialità" indica un processo complesso che inizia con la gravidanza e prosegue fino a quando il bambino ha un'età compresa tra due e tre anni (Wright e Leahey, 1994). Dal punto di vista psicologico, la transizione alla genitorialità implica sia per la donna che per il partner un processo riorganizzativo, di riassetamento e rielaborativo delle dinamiche interne ed esterne agli individui, alla futura coppia genitoriale e alla famiglia (Parolin e Sudati, 2014). In primo luogo, la donna, in particolare negli ultimi mesi di gravidanza e nei primi mesi di vita del bambino, vede modificare il proprio status sociale, con un allontanamento dal luogo del lavoro, dato che la condizione lavorativa della donna è sempre più frequente nell'attuale società, e successivamente una situazione di ritiro sociale, con un assestamento ai ritmi e ai bisogni del neonato (Parolin e Sudati, 2014). Ciò può influire, oltre che sull'identità individuale e sulla rete di rapporti sociali, sulla salute mentale materna: può portare a una maggiore vicinanza e dipendenza al neonato, così come a un rapporto simbiotico sentito come soffocante e quindi a una vulnerabilità per la salute psichica, con il rischio di vissuti affettivi negativi, depressione e ansia. In secondo luogo, si assiste a un cambiamento nei ruoli e nelle relazioni intergenerazionali, cosa che implica un'ulteriore differenziazione dalla famiglia di origine, l'affacciarsi all'esperienza della genitorialità, la rielaborazione della propria posizione come figlia e la ristrutturazione a livello personale e individuale di identità e della propria vita interiore (Raphael-Leef, 1991). In terzo luogo, nella transizione alla genitorialità si verifica anche

un riassetto relazionale, in cui la relazione tra i partner futuri genitori va incontro a delle trasformazioni (Parolin e Sudati, 2014). La nascita di un bambino porta i componenti della coppia genitoriale a diventare genitori reali e contemporaneamente rimodella gli altri legami di parentela, facendo acquisire anche ad essi un nuovo ruolo.

Il percorso per la “*nascita di una madre*” è laborioso e il percorso perinatale è caratterizzato da peculiari processi affettivi e cognitivi (Stern e Bruschiweiler-Stern, 1998), tipici della transizione alla genitorialità. Nello specifico, dal punto di vista psicologico Stern (1995) parla di “costellazione materna” riferendosi proprio all’introduzione di una nuova organizzazione psichica che si forma all’interno della madre prima della nascita del bambino e che rappresenterebbe la sua struttura cardine interna nel periodo perinatale. Nella teorizzazione di Stern si parla della donna, ma attualmente si può espandere il concetto a qualsiasi adulto che si prepari mentalmente al diventare genitore. A partire dal concepimento e durante la gravidanza l’adulto inizia a predisporre mentalmente a diventare genitore, quindi ad accogliere un bambino di cui si dovrà prendere cura con una funzione di cura e protezione. In questo periodo si attivano e si costruiscono all’interno della mente del futuro genitore una serie di rappresentazioni mentali che riguardano la preparazione dapprima mentale, poi anche operativa-fisica, dell’adulto all’incontro con il proprio bambino e quindi all’attivazione della propria funzione genitoriale. In queste rappresentazioni rientra un sistema di pensieri, emozioni, stati d’animo e ricordi che riguarda le cure ricevute nell’infanzia ma anche il futuro incontro con il proprio bambino. Secondo Stern (1995) questo sistema è rappresentato come un triangolo in cui vengono ad agire diverse rappresentazioni: un livello intergenerazionale (“madre della madre”), che riguarda il rapporto *della madre con la madre* e in generale con le proprie figure genitoriali e come si sono prese cura della persona; un livello personale (“donna come madre”), che riguarda il rapporto *della donna in quanto sé*, quindi con la propria storia personale e la propria identità che si devono ristrutturare con l’aggiunta del nuovo ruolo genitoriale; il legame con il futuro nascituro (“madre con il bambino”), ossia il rapporto *della madre con il futuro* bambino, in cui si viene a creare una rappresentazione del bambino ideale, con tutte le proiezioni sul proprio bambino in termini di caratteristiche, competenze e futuro. Durante la costellazione materna inoltre secondo Stern il pensiero delle donne è focalizzato su quattro temi principali, compiti che proiettano verso il ruolo di madre: la crescita della vita, ossia se la donna è in grado di garantire la vita e far crescere il futuro bambino, supportando il suo sviluppo; la riorganizzazione dell’identità, ossia se la donna è in grado di riorganizzare la

propria identità per integrare il ruolo di madre e la funzione genitoriale, senza però perdere la propria individualità e gli altri ruoli ricoperti; la matrice di supporto, ossia se la donna è in grado di creare sistemi di supporto sociale e permettere che adempiano anch'essi le funzioni a sostegno, aiutandola ad essere il genitore che vuole; la relazionalità primaria, ossia se la donna è in grado di impegnarsi emotivamente con il bambino in modo autentico, costruendo un legame sicuro e sano.

1.1.1 Neurobiologia del periodo perinatale

La nascita di un bambino è un evento complesso anche dal punto di vista della neurobiologia del futuro genitore, con significativi cambiamenti dal punto di vista della neurofisiologia, endocrinologia e della plasticità cerebrale della donna che iniziano in gravidanza e persistono nel periodo post partum (Cárdenas, Kujawa e Humphreys, 2020). Ad esempio, nella donna alcuni ormoni, quali estrogeni, estradiolo e progesterone, così come anche i glucorticoidi, sono prodotti in maniera maggiore e massiccia in gravidanza. Questi ormoni sono essenziali per il mantenimento della gravidanza e per garantire un parto sicuro a termine e nel post partum l'espressione di comportamenti materni di cura; inoltre servono per regolare indirettamente nel sistema immunitario la risposta allo stress (Brunton e Russel, 2010). Anche l'asse HPA in gravidanza subisce delle modificazioni: nella tarda gravidanza la reattività dell'asse HPA agli stressor psicologici e fisici si riduce drasticamente, data dalla ridotta secrezione di ACTH e corticosterone da parte dell'ipofisi anteriore e della corteccia surrenale e dalla ridotta espressione di mRNA di CRH e vasopressina nel pPVN (Brunton e Russel, 2010). Vi sono altresì numerosi adattamenti del sistema immunitario e delle funzioni cardiache, ematologiche, renali e respiratorie (Duarte-Guterman et al., 2019).

A livello neuroanatomico, i primi modelli della funzione genitoriale provengono da studi su animali, nello specifico sui roditori, più completi e studiati (Numan, 2006). Il primo modello neurobiologico della funzione genitoriale negli esseri umani è il *parental brain* di Swain et al. (2011), che include aree cerebrali che gli studi hanno identificato come coinvolte nell'elaborazione di stimoli infantili, visivi o uditivi (Venuti, Simonelli e Rigo, 2018). Questo modello parte dal presupposto che gli stimoli infantili siano salienti e attivino attraverso l'azione di alcuni ormoni e neurotrasmettitori (quali ossitocina, dopamina e ormoni corticoidi) una risposta da parte del genitore, oltre a una risposta di amplificazione del funzionamento di alcune strutture cerebrali, che però non sono propriamente dedicate alla funzione genitoriale (Venuti, Simonelli e Rigo, 2018).

Secondo Swain (2011), la risposta genitoriale può essere attivata da un'elaborazione sensoriale ed emotiva del segnale infantile che a sua volta attiva sistemi cortolimbici sottostanti a meccanismi sottocorticali di attenzione e stato di allerta del genitore, di memoria e di processi cognitivi e affettivi. Ad esempio, l'ascolto del pianto del bambino incrementa l'attività nella corteccia cingolata anteriore e posteriore, nei nuclei mediali talamici, nelle strutture sottocorticali (ipotalamo, mesencefalo, regione settale, corteccia striata dorsale e ventrale), nella corteccia prefrontale, in particolare nella corteccia orbitofrontale, nell'insula e nella corteccia temporale (Venuti, Simonelli e Rigo, 2018).

Per quanto riguarda propriamente la transizione alla genitorialità, gli studi neurobiologici partono altresì da modelli animali. Le ricerche hanno riportato importanti modificazioni strutturali e funzionali nel cervello delle femmine dei roditori durante la gravidanza e nel periodo post partum (Numan e Stolzenberg, 2009), le quali avvengono principalmente in strutture cerebrali che regolano i comportamenti di cura, prima tra tutte l'area mediale preottica (MPOA) nell'ipotalamo, che ha un ruolo chiave nella genesi del comportamento di accudimento e nella motivazione materna. Sono stati rilevati cambiamenti a livello strutturale nel cervello materno anche in regioni quali ipotalamo, amigdala, lobo parietale e corteccia prefrontale. In seguito studi di neuroimmagine condotti sugli esseri umani hanno dimostrato che molte di queste aree cerebrali, quali amigdala, sostanza nigra, talamo, corteccia parietale e prefrontale, mostrano un'attivazione significativa in risposta agli stimoli infantili, come il pianto e il volto del bambino, supportando la messa in atto di comportamenti genitoriali (Lorberbaum et al., 2002; Strathearn et al., 2009; Swain et al., 2007). Altri studi hanno rilevato che il cervello umano è soggetto a importanti fenomeni plastici sin dall'inizio della gravidanza sotto l'effetto di numerosi ormoni, primo tra tutti l'ossitocina, che caratterizzano questa fase e proseguono nel periodo post partum con l'esposizione a stimoli infantili (Hoekzema et al., 2017; Kim et al., 2010; Kim et al., 2014). Le prime ricerche sulle basi neurobiologiche si sono focalizzate sulla risposta materna, dato il particolare ruolo della madre nella cura del neonato soprattutto nel primissimo periodo dopo il parto e dato il contesto culturale che assegna un ruolo quasi principale alla donna nella cura del neonato. Sempre più ricerche attualmente si stanno focalizzando anche sulla neurobiologia paterna, che presenta molte somiglianze con quella materna, pur avendo le proprie specificità; un esempio di studio è quello di Kim, Rigo, Mayes et al. (2014), dove si rilevano cambiamenti nella plasticità cerebrale paterna. Per quanto riguarda i cambiamenti strutturali, Kim e collaboratori (2010) in uno studio longitudinale hanno indagato i

cambiamenti strutturali che avvengono nel cervello materno in due momenti diversi, a 2-4 settimane post partum (t1) e a 3-4 mesi post partum (t2), utilizzando la tecnica della morfometria basata sui voxel per individuare eventuali cambiamenti nella materia grigia in specifiche strutture cerebrali. Inoltre hanno indagato l'esperienza soggettiva delle madri della genitorialità a t1, andando a vedere se questa percezione poteva facilitare i cambiamenti strutturali in strutture chiave per la motivazione materna, quali ipotalamo, sostanza nigra e amigdala. Dall'analisi dei dati è emerso un aumento del volume della materia grigia in aree dopaminergiche quali il mesencefalo, la corteccia prefrontale, il lobo temporale e il lobo parietale (Kim et al., 2010). Quest'ultima struttura ha un ruolo fondamentale nell'elaborazione di informazioni somatosensoriali: le modificazioni strutturali che avvengono nel cervello materno necessitano dell'esposizione a stimoli infantili (Kim et al., 2010). La corteccia prefrontale risulterebbe invece coinvolta nella regolazione emotiva e nella modulazione del comportamento; assieme alla corteccia parietale è altresì coinvolta come regione nel network implicato nella cognizione sociale. Lo stesso pattern strutturale è stato individuato in aree sottocorticali legate alla motivazione genitoriale, quali ipotalamo bilaterale, amigdala, sostanza nigra, l'area tegmentale ventrale e globo pallido; quindi l'aumento di volume di materia grigia in queste aree nel primo periodo post partum favorirebbe la messa in atto di comportamenti materni responsivi e il loro mantenimento. Inoltre Kim et al. (2010) hanno rilevato come la percezione positiva del proprio bambino a t1, misurata con un'intervista semi-strutturata che valuta pensieri e preoccupazioni in relazione al proprio bambino e alla genitorialità, riesce a predire i cambiamenti strutturali in queste aree cerebrali, in particolare l'aumento della materia grigia. Altri dati sono stati raccolti da Hoekzema e collaboratori (2017) in uno studio longitudinale su madri primipare. Hanno reclutato da una parte un gruppo sperimentale composto da coppie che stavano programmando la gravidanza, dall'altra un gruppo di controllo composto da madri nullipare; lo studio è volto a verificare se la gravidanza comporta dei cambiamenti stabili a livello strutturale nella struttura cerebrale usando la tecnica fMRI in due momenti diversi, a 6 mesi prima della gravidanza (t1) e a 2 mesi dopo il parto (t2). Nell'analisi dei dati hanno osservato che prima della gravidanza non vi erano differenze significative tra i due gruppi; nel confronto tra pre e post gravidanza invece hanno visto nelle donne diventate madri fenomeni di plasticità cerebrale di riduzione del volume della materia grigia in diverse strutture corticali, nello specifico in aree collocate tra la linea mediana anteriore e posteriore (dalla corteccia frontale mediale alla corteccia cingolata anteriore e dal

precuneo alla corteccia cingolata posteriore), nella corteccia prefrontale bilaterale (in particolare, nel giro frontale inferiore) e nella corteccia temporale bilaterale (Hoekzema et al., 2017). Queste aree fanno riferimento a regioni implicate anche nella cognizione sociale e mostrano una similarità con il network cerebrale della teoria della mente individuato da Schurz e collaboratori (2014): sarebbero quindi coinvolte nella capacità di entrare in relazione con l'altro e nella capacità di percepire e valutare gli stati mentali e le emozioni dell'altro. Per quanto riguarda invece il volume della materia bianca, non vi sono cambiamenti significativi tra i due gruppi presi in considerazione nello studio. Dato che i modelli animali hanno visto che i cambiamenti cerebrali in gravidanza si mantengono per tutto l'arco della vita, lo studio di Hoekzema et al. (2017) ha verificato con un follow-up a 2 anni del bambino la permanenza nel tempo della riduzione del volume corticale e delle aree sottostanti. Ciò rappresenterebbe un pruning adattivo che indicherebbe una predisposizione biologica a seguito della gravidanza orientata a facilitare il caregiving e altri comportamenti post partum.

La transizione alla genitorialità risulta quindi caratterizzata da una serie di cambiamenti biologici fin dalla gravidanza, che accompagnano i cambiamenti dal punto di vista psicologico e sociale. Abbiamo visto come i primi mesi della maternità sono accompagnati da una serie di cambiamenti strutturali in regioni cerebrali implicate nella motivazione e nella regolazione dei comportamenti di cura; questo periodo rappresenta dunque un momento importante e critico di passaggio per l'instaurarsi della relazione con il proprio bambino. Questi cambiamenti potrebbero riflettere da un lato l'esperienza stessa della genitorialità, dall'altro, in accordo con i modelli animali, potrebbero verificarsi per promuovere a livello neurobiologico comportamenti sensibili e adeguati di caregiving (Venuti, Simonelli e Rigo, 2018).

1.2 Salute mentale materna

Durante la gravidanza il corpo e la mente della donna subiscono importanti e profonde trasformazioni per prepararsi al parto e alla futura genitorialità, che possono essere accompagnate da felicità ed emozioni positive, ma per alcune persone anche da tensione, preoccupazione e disperazione. Come per ciascuna fase di transizione nella vita di un essere umano, rappresenta un periodo di opportunità, trasformazione e cambiamento, ma anche di estrema vulnerabilità psicologica. Anche se molti genitori si adattano bene ai cambiamenti dovuti all'ingresso alla genitorialità, la transizione alla

genitorialità è associata con effetti avversi sulla salute mentale genitoriale, come depressione e ansia (Parfitt e Ayes, 2014). Molto spesso la maternità nella nostra cultura è glorificata e vista in un'ottica solo positiva, a tal punto che le donne incinte e le future madri spesso si sentono in colpa ad avere esperienza di emozioni negative (Satyanarayana et al., 2011): anche questo porta ad effetti avversi sul benessere psicologico materno. In questo senso la salute mentale materna è dunque un'area importante da tenere in considerazione nel periodo perinatale, dato che alcune condizioni psicologiche, da forme di distress fino a forme strutturate di psicopatologia, possono influenzare negativamente il benessere materno e lo sviluppo del bambino, come ormai largamente documentato dalla letteratura. Come sottolinea Satcher (1999), "la salute mentale è fondamentale per la salute": risulta infatti cruciale per la capacità della madre di funzionare in modo ottimale, per beneficiare delle relazioni, per prepararsi alla nascita del bambino, per affrontare gli stress e per apprezzare le gioie della genitorialità (Wisner, Chambers e Sit, 2006). La transizione alla genitorialità coinvolge numerosi cambiamenti e adattamenti neurobiologici, psicologici e sociali per la donna, che possono essere visti da una prospettiva positiva, dato che accompagnano e sono un aiuto nell'ingresso alla genitorialità, ma anche da una prospettiva negativa, poiché possono portare a una maggiore vulnerabilità psicologica e a un peggior benessere psicologico. Un significativo numero di donne affronta una malattia mentale durante la gravidanza e il periodo post partum (Meltzer-Brody, Howard, Bergink et al, 2018). In Van Der Bergh et al. (2020) è indicato che l'8-12% delle donne incinta incontra i criteri per la diagnosi di un disturbo mentale durante la gravidanza, comunemente un disturbo dell'umore o un disturbo d'ansia. Le forme di stress psicologico e le forme strutturate di psicopatologia hanno effetti duraturi sulla salute mentale materna, sulle interazioni madre-bambino e sullo sviluppo stesso del bambino. Le malattie mentali materne più comuni e più studiate coinvolgono l'ansia e la depressione: almeno l'8-12% delle donne in gravidanza e nel primo periodo post partum soffre di un disturbo d'ansia e almeno il 10% affronta un disturbo depressivo (Cooper, 1999; Fisher et al., 2004, 2009; O'Hara and McCabe, 2013; Russel et al., 2013; Shrestha et al., 2014; Goodman et al., 2016). Nel periodo perinatale le difficoltà materne legate all'umore materno e all'ansia sono associate a esiti avversi della gravidanza, capacità di parenting compromesse, compromissione degli affetti e della regolazione e rischio di sviluppo di un attaccamento insicuro nei bambini (Fairbrother et al., 2015).

1.2.1 Salute mentale materna prenatale e fonti di stress materno

In letteratura, lo stress materno prenatale (PNMS) è operazionalizzato in diversi modi (Mahaffey et al, 2022). Nello specifico, si fa riferimento a uno o più stress che la madre può sperimentare durante il periodo della gravidanza, che possono riferirsi ad eventi stressanti della vita, a una percezione generale dello stress, allo stress specifico della gravidanza o all'esperire sintomi psicologici a livello emotivo durante la gravidanza quali ansia o depressione, e alla risposta affettiva a questi stressors (Mepham, Nelles-McGee, Andrews e Gonzalez, 2023). Nello studio di comunità a larga scala di Loomans et al. (2013) è indicato come il 30% delle donne in gravidanza riporta un qualche tipo di stress nella vita quotidiana, inclusi stress lavorativo, sintomi d'ansia o sintomi depressivi (Van Der Bergh et al., 2020). Il PNMS è particolarmente studiato poiché può influenzare negativamente il funzionamento emotivo, comportamentale e fisiologico materno (Glover, 2015): ad esempio, lo stress in gravidanza è associato ad un cambiamento del sistema immunitario, che porta a incrementare la produzione degli ormoni che rilasciano corticotropina attraverso l'attivazione dell'asse HPA e ad aumentare le citochine proinfiammatorie in circolazione (Mepham, Nelles-McGee, Andrews e Gonzalez, 2023). Circa il 10-29% delle donne incinte fa esperienza di PNMS durante la gravidanza (Andersson et al., 2006). Un insieme di evidenze ha visto come il PNMS contribuisca anche ad esiti avversi alla nascita del bambino (Lobel et al., 2000), come prematurità e basso peso alla nascita. Inoltre è stato evidenziato come il PNMS abbia degli effetti a lungo termine sullo sviluppo infantile (Ping, Laplante et al., 2015), portando a differenze nello sviluppo del cervello, nella compromissione dello sviluppo cognitivo, linguistico e socioemazionale e in problemi a livello di umore e di comportamento (Mepham, Nelles-McGee, Andrews e Gonzalez, 2023), i quali si evidenziano in infanzia e in adolescenza e possono poi persistere lungo l'arco della vita. Le ricerche hanno indicato come fattori di rischio salienti per una salute mentale povera nel periodo della gravidanza una storia passata personale o familiare di malattia mentale o abuso di sostanze, una storia personale passata di abuso fisico, sessuale o emotivo, l'esposizione al momento attuale a violenza del partner intimo o coercizione, mancanza di supporto sociale, un'avversità sociale attuale ed eventi avversi di vita stressanti concomitanti (Satyanarayana et al., 2011).

I problemi mentali durante la gravidanza hanno un effetto avverso sul benessere e sulla salute materna e sono associati a diversi outcome, inclusi depressione e suicidio (Lindhal et al., 2005). Gli studi in letteratura si focalizzano essenzialmente su malattie

mentali comuni, nello specifico ansia e depressione, con un range dall'8% al 30%. Sempre più evidenze suggeriscono che problemi nella salute mentale nel periodo antenatale possono essere precursori di problemi mentali successivi nella vita di una donna (Satyanarayana et al., 2011). In Meltzer-Brody et al. (2018) si stima che l'11% soffra di depressione in gravidanza e il 15% di ansia in gravidanza. Lee et al (2007) hanno trovato una relazione a U tra il trimestre di gravidanza e i sintomi ansiosi e depressivi antenatali: sia l'ansia che la depressione antenatale sembrano decrescere dall'inizio della gravidanza alla metà della gravidanza, ma aumentano nuovamente verso la fase più avanzata della gravidanza. Nonostante ciò, in letteratura vi è più attenzione ai sintomi nel periodo post partum e meno all'impatto dei sintomi nel periodo della gravidanza, anche se vi è evidenza che sia i sintomi depressivi che ansiosi siano molto comuni nel periodo antenatale e che i sintomi di ansia e depressione durante la gravidanza spesso si presentino assieme, indicando alti tassi di comorbidità (Field, Diego et al., 2010).

In particolare è approfondita come forma di stress prenatale nel campo della salute mentale materna la depressione antenatale (Antenatal Depression, AD). La depressione è uno delle più comuni disturbi durante la gravidanza e colpisce circa il 10% delle donne in tutto il globo (WHO, 2020). Pampaka et al. (2018) indicano il tasso di prevalenza della depressione in gravidanza dal 5 al 30% nei paesi sviluppati. In Italia lo studio di Giardinelli et al. (2012) riporta una percentuale di 16,6% del campione rilevato con lo SCI-D e 21.9% del campione rilevato con l'EPDS che soffre di un disturbo depressivo durante la gravidanza; in particolare c'è un più alto numero di donne con sintomi depressivi (21.9%) nel terzo trimestre piuttosto che nel primo periodo post partum. La diagnosi di disturbo depressivo antenatale non si differenzia da quella di disturbo depressivo in altre fasi della vita (Cox e Holden, 2003), anche se la gravidanza può portare ad esperire il disturbo con caratteristiche specifiche e connesse alla specificità del periodo di vita che la donna vive (Highet et al., 2015). Bennett et al. (2004) nella loro metanalisi hanno trovato che il tasso di depressione nel primo trimestre era simile a quello della popolazione femminile generale, mentre i tassi di depressione nel secondo e terzo trimestre erano doppi in confronto a quello della popolazione femminile generale. In base ai criteri proposti dal DSM-5, la diagnosi di disturbo depressivo maggiore richiede che siano presenti da almeno due settimane cinque sintomi depressivi, che devono comprendere un umore depresso per la maggior parte della giornata, quasi tutti i giorni, o il marcato disinteresse o piacere verso tutte o quasi tutte le normali attività per la

maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni. Possono essere presenti altri sintomi, quali una significativa perdita di peso non dovuta a dieta o un aumento di peso o alterazioni nell'appetito (aumento o diminuzione significativi), insonnia o ipersonnia persistente, agitazione psicomotoria o rallentamento della motricità, sensazione di fatica o di perdita di energie, bassa autostima o eccessivi sensi di colpa eccessivi o inappropriati, diminuzione delle capacità di attenzione, di concentrazione e di decisione, sentimenti di autosvalutazione e di inutilità eccessivi o inappropriati, ricorrenti pensieri di morte, ideazioni suicidarie o tentativi di suicidio (APA, 2013). Nonostante la depressione antenatale sia frequente, ad esempio Bowen e Muhajarine (2006) indicano come percentuale il 20% delle donne incinte, è spesso non diagnosticata e di conseguenza non trattata. Ciò ha delle ricadute importanti in termini di potenziali effetti deleteri sulla donna e sul bambino (Bowen e Muhajarine, 2006): donne con depressione antenatale hanno 6.5 volte il rischio di sviluppare depressione post partum (Heron et al., 2004). I fattori socioeconomici e ambientali, come lo stato di salute generale della donna, sono i principali determinanti della depressione in gravidanza (Pampaka et al., 2018). Rich-Edwards et al. (2006) hanno individuato nella storia passata di depressione un forte predittore dei sintomi depressivi nel periodo antenatale, così anche nella giovane età materna, che a sua volta è associata a difficoltà finanziarie, gravidanza non voluta e mancanza del partner. Lancaster et al. (2010) hanno riassunto i maggiori fattori di rischio per la depressione antenatale riscontrati in letteratura, indicando tra i principali stress di vita, storia di depressione, mancanza di supporto sociale, gravidanza non cercata, assicurazione sanitaria, violenza domestica, basso SES, basso livello di istruzione, fumare e non essere in una relazione. Koleva et al. (2011) hanno individuato come fattori di rischio per la depressione antenatale l'essere non coniugate, avere una gravidanza precoce, basso SES, aborti spontanei e morti fetali. Giardinelli et al. (2012) indicano tra i fattori di rischio età giovane, basso livello di istruzione, basso reddito, storia di depressione, storia di aborto spontaneo, un abuso sessuale infantile, concomitante livello alto di ansia in gravidanza, bassa autostima e basso supporto sociale. Pampaka, Papatheodorou et al. (2018) evidenziano nel loro studio come donne in gravidanza inoltrata, nello specifico nel terzo trimestre, che hanno un basso reddito familiare o che hanno una storia passata di depressione sono a rischio di depressione antenatale. Più recentemente Míguez e Vázquez (2021) nella loro revisione analizzano i fattori di rischio per la depressione antenatale, individuando tre domini: sociodemografico, ostetrico e psicologico. Per quanto riguarda il dominio sociodemografico, variabili quali un basso

livello di istruzione, un basso status socioeconomico, così come non avere uno stipendio ed essere una casalinga, non avere una relazione stabile o avere una relazione insoddisfacente, sono associate a un alto rischio di depressione antenatale. Per quanto riguarda le variabili più propriamente ostetriche, avere una gravidanza non programmata o non voluta, aborti precedenti, complicazioni in precedenti parti e/o gravidanze o nella attuale gestazione, una storia di parto cesareo e sintomi fisici (nausea, vomito e affaticamento) aumentano il rischio di depressione antenatale. Infine per quanto riguarda i fattori psicologici, una storia di depressione o di altre malattie psichiatriche personale o familiare, ansia, alti livelli di stress percepito durante la gravidanza, eventi avversi nella vita e un basso supporto sociale percepito, in particolare l'assenza del supporto del partner, sono associati al rischio di depressione antenatale. Gavin et al. (2005) nella loro revisione sistematica hanno mostrato che del 18% delle donne che riportava un tono dell'umore deflesso durante la gravidanza il 13% rientrava nei criteri diagnostici del DSM-IV per un episodio depressivo maggiore. Molti studi si focalizzano sulla depressione antenatale come categoria diagnostica e non come continuum di sintomi: comunemente infatti sintomi depressivi in gravidanza possono essere riportati sia da donne con una storia clinica sia da donne senza una diagnosi di depressione (Koleva et al., 2011). Inoltre i sintomi di depressione antenatale sono fortemente associati alla depressione post partum (Sánchez-Polán et al, 2021). Per quanto riguarda gli esiti, donne che sviluppano un disturbo depressivo in gravidanza sono a rischio non solo per un peggioramento dei sintomi, ma anche di complicazioni dal punto di vista ostetrico, come ritardo di crescita intrauterino del feto, parto pretermine, rottura della placenta, preeclampsia, parto cesareo, basso peso alla nascita, punteggi bassi nell'indice di Apgar, bambini piccoli per età gestazionale e un'alterazione del comportamento del neonato (Miller, 2002; Marcus, 2009; Pampaka, Papatheodorou, AlSeaidan et al., 2018). Donne con depressione antenatale sono più propense ad attività non salutari durante la gravidanza quali fumare, consumare alcolici e droghe e avere una nutrizione scorretta ed è meno probabile che prestino attenzione alla cura antenatale o che avvieranno l'allattamento al seno (Pampaka et al., 2018). Donne in gravidanza che soffrono di depressione possono incontrare difficoltà nello stabilire un forte legame emotivo con il loro bambino, nell'occuparsi del proprio benessere e nel fare scelte consapevoli (Karnwal e Sharmila, 2024).

Seppur approfondita in misura minore in letteratura, anche l'ansia è considerata un disturbo comune antenatale. L'ansia sperimentata durante la gravidanza comprende alti livelli di preoccupazione, apprensione e disagio relativi a diversi aspetti della gravidanza, del travaglio e del parto, oltre che del ruolo materno (Karnwal e Sharmila, 2024). È importante sottolineare che l'ansia non è intrinsecamente psicopatologica, ma è un meccanismo adattivo, così come in altre epoche della vita: viene riconosciuta una connotazione clinica quando l'ansia diventa pervasiva, persistente e limitante per la vita della persona (Sanavio, 2016). Bayrampour et al. (2018) hanno identificato alcuni segnali che possono indicare una condizione di ansia più grave rispetto a un'ansia fisiologica: atteggiamenti negativi, difficoltà di concentrazione, comportamenti eccessivi di ricerca di rassicurazione, come monitorare ossessivamente i movimenti fetali, impegnarsi molto di frequente in visite sanitarie, richiedere ecografie aggiuntive, o comportamenti di evitamento, come non condividere il proprio stato di gravidanza alle altre persone o evitare di parlarne al fine di distanziarsi da esso. Sempre Bayrampour et al. (2018) sottolineano l'importanza di considerare l'ansia antenatale come costrutto specifico: si potrebbe quindi definire l'ansia durante la gravidanza come stato di nervosismo e paura specifico relativamente alla salute del feto e della madre, alla propria immagine come genitore, all'esperienza con il sistema sanitario, a problemi socio-economici durante la gravidanza, alla nascita e alla genitorialità, accompagnati da una preoccupazione eccessiva, oltre che a sintomi somatici. In Karnwal e Sharmila (2024) sono indicati i frequenti fattori scatenanti l'ansia legata alla gravidanza, che comprendono le preoccupazioni per le condizioni fisiche e il benessere del feto, la trepidazione per il parto e le ansie relative alla propria capacità di svolgere il ruolo di genitore competente. In Italia lo studio di Giardinelli et al. (2012) riporta una percentuale del 24.7% del campione che soffre di un disturbo d'ansia durante la gravidanza. In Dennis, Falah-Hassani e Shiri (2018) si evidenzia come l'ansia prenatale sia associata a paura del parto, preferenza per parto cesareo, una riduzione delle strategie di coping efficaci, più alti tassi di disturbi alimentari, rischio per suicidio, nascita pretermine, punteggi più bassi dell'indice di Apgar e diminuzione della lunghezza del parto. Inoltre l'ansia antenatale è un fattore di rischio per traiettorie di sviluppo inadeguate nel bambino (Glover, 2014): Dennis, Falah-Hassani e Shiri (2018) indicano il rischio per lo sviluppo di disturbi cognitivi a 14-15 anni, problemi emotivi e comportamentali in bambini di 4 anni, aumento di problemi di attenzione e aumento di difficoltà internalizzanti ed esternalizzanti.

Oltre a essere i due disturbi più comuni in gravidanza, è importante sottolineare come ansia antenatale e depressione antenatale siano due rilevanti fattori di rischio per i successivi disturbi psichiatrici post partum (Meltzer-Brody, Howard, Bergink et al, 2018). Nello specifico, l'evidenza empirica suggerisce che il più forte predittore della depressione post partum è proprio la depressione durante la gravidanza, con una forte associazione soprattutto con sintomi depressivi all'inizio della gravidanza, e studi community-based hanno individuato l'ansia antenatale come determinante significativa della depressione post partum, con una forte associazione soprattutto con sintomi di disturbo d'ansia nella fase più avanzata della gravidanza (Lee et al., 2007). Ad esempio, Koutra, Vassilaki, Georgiou et al. (2014) hanno valutato in 438 donne in gravidanza, senza storia di malattia psichiatrica, sintomi di ansia prenatale a 28-32 settimane di gestazione con lo STAI, sintomi di depressione antenatale sempre a 28-32 settimane di gestazione con l'EPDS e sintomi di depressione postnatale a 8 settimane post partum con l'EPDS e hanno trovato una associazione significativa tra i sintomi prenatali sia ansiosi che depressivi e i sintomi di depressione postnatale. Inoltre hanno individuato come fattori di rischio nel loro studio un basso livello di istruzione materno, disoccupazione, gravidanza non programmata e non fare attività fisica, in accordo con la letteratura. Questo dato conferma come il benessere psicologico materno antenatale abbia un effetto significativo sulla salute materna postnatale e sull'insorgenza di un quadro psichiatrico, in primis la depressione post partum, e di quanto sia fondamentale l'individuazione precoce di donne a rischio di depressione post partum e lo sviluppo di strategie di prevenzione e di intervento precoce (Koutra, Vassilaki, Georgiou et al., 2014).

1.2.2 Stress materno prenatale e sviluppo

L'ambiente intrauterino è il primo contesto di crescita e sviluppo del feto e il primo ambiente con cui fa esperienza e di cui può esserne fortemente influenzato, come ha ben evidenziato dall'epidemiologo David Barker durante gli anni '80 nelle sue ricerche sulle conseguenze del deficit nutrizionale durante la gravidanza, che hanno poi portato alla teorizzazione del *fetal programming* (Barker, 1994). L'ambiente prenatale infatti può influenzare lo sviluppo fetale, portando a costruire determinate traiettorie di sviluppo. Nella vita intrauterina il feto inizia il processo di adattamento all'ambiente esterno, strutturandosi e sviluppandosi dai segnali, sia interni che esterni alla madre, che arrivano dalla realtà esterna all'utero (O' Sullivan e Monk, 2020). Ad esempio, in tarda gravidanza il feto riesce a distinguere diversi suoni provenienti dall'esterno, tra cui la musica e la

voce della madre; tuttavia la comunicazione tra madre e feto avviene anche a livello di segnali biologici relativi al corpo della madre, quali ad esempio alti livelli del cortisolo (O' Sullivan e Monk, 2020).

Anche se l'impatto della salute materna sullo sviluppo del bambino parte dal concepimento, gli studi hanno iniziato a indagare la salute mentale antenatale solo recentemente. Esistono numerosi framework teorici relativi all'impatto intergenerazionale dello stress materno sulla salute della prole (Bush, 2024), ma il modello più conosciuto e ben sistematizzato a livello di evidenze scientifiche è il *Developmental Origins of Health and Disease* (DOHaD) teorizzato da Barker (2007), che sostiene che i fattori materni in gravidanza, comprese le esperienze di stress, possano avere delle implicazioni a lungo termine sulla salute del bambino e sull'organizzazione di alcuni sistemi biologici principali del feto, quali il sistema nervoso centrale, il sistema nervoso autonomo, il sistema neuroendocrino, in particolare l'asse HPA, il sistema cardiovascolare e il sistema immunitario (Van Der Bergh et al., 2020; Barker, 2004, 2011). Il modello DOHaD sfida ed estende il quadro concettuale psicologico tradizionale che concettualizza lo sviluppo del bambino come esito dell'interazione tra i fattori "innati" e l'influenza dei fattori ambientali postnatali, proponendo invece che lo sviluppo in utero e forse anche i fattori precedenti alla nascita, come lo stato nutrizionale della madre o la storia di salute mentale materna, possano influenzare il funzionamento materno durante la gravidanza e in questo modo possano essere trasmessi al bambino durante lo sviluppo fetale (Lewis, Austin, Knapp et al., 2015). Questo modello è stato in seguito applicato allo studio della salute mentale materna e dello sviluppo neurocognitivo e neurocomportamentale del bambino, oltre agli esiti a lungo termine psichiatrici (O' Sullivan e Monk, 2020): mentre il cervello del feto continua a svilupparsi, gli adattamenti biologici diventano non più transitori, ma programmati e duraturi, portando al rischio di problemi psicologici o di sviluppo se l'ambiente prenatale e quello postnatale sono disallineati. Nelle ricerche DOHaD il concetto di esposizione ambientale non è ristretto solo a fattori biologici, ma è stato allargato anche al distress psicologico materno, quale depressione, ansia e stress percepito, i quali sono associati a loro volta a cambiamenti biologici materni che alterano l'ambiente intrauterino del feto (O' Sullivan e Monk, 2020). Questi fattori di stress associati all'ambiente materno portano a un adattamento del feto con fenomeni quali un funzionamento alterato dell'asse HPA e cambiamenti nella sensibilità dei recettori dei glucorticoidi e nel funzionamento del sistema nervoso centrale, che a loro volta aumentano il rischio di malattie organiche e di problemi mentali,

determinando la traiettoria dello status di salute dell'individuo (Van Der Bergh et al., 2020).

Secondo il modello DOHaD esistono due forme di adattamento, ossia un adattamento immediato alle richieste dell'ambiente e una modalità di adattamento predittivo agli ambienti futuri previsti (Lewis, Austin, Knapp et al., 2015). Lo sviluppo ha un aspetto di anticipazione, per cui il feto cerca di prevedere il tipo di ambiente che probabilmente incontrerà in futuro: lo sviluppo fetale cerca di ottimizzare non solo la sopravvivenza, ma anche la fitness riproduttiva (Lewis, Austin, Knapp et al., 2015). Quelli che possono essere cambiamenti adattativi dei sistemi endocrino-metabolici fetali in utero possono predisporre in futuro l'adolescente o l'adulto alla vulnerabilità alle sfide biologiche o psicosociali (Lewis, Austin, Knapp et al., 2015). Le ricerche hanno dimostrato ampiamente come il feto faccia esperienza della vita della madre e sia da essa influenzato attraverso pathways biologici e sociali: fattori come la sua salute emotiva e fisica o esperienze di discriminazione e povertà influenzano lo sviluppo del cervello e del comportamento del bambino, portando a esiti a lungo termine sulla salute psichiatrica e sugli esiti socio-emotivi (O' Sullivan e Monk, 2020). In accordo alla teoria DOHaD, il PNMS potrebbe avere effetti a lungo termine sulla salute del bambino (Ozturk & Turker, 2021). Durante il periodo prenatale il feto è particolarmente vulnerabile agli effetti dell'esposizione ambientale, con conseguenze anche a lungo termine, in particolare sull'asse HPA (Monk et al., 2012). Ad esempio, la depressione antenatale e i sintomi ansiosi incrementano la reattività comportamentale e il livello di cortisolo in risposta agli stimoli nuovi nei neonati, aumentano il livello di cortisolo a riposo durante il giorno negli adolescenti e portano a una riduzione della densità della materia grigia nella corteccia prefrontale (Monk et al., 2012). I cambiamenti fisiologici derivanti dai disturbi psicologici materni in gravidanza possono influenzare la disponibilità di ossigeno e glucosio per il feto, alterare le funzioni endocrine materne e placentari, indurre stress ossidativo fetale o ridurre la circolazione fetale di fattori di crescita insulino-simili che regolano direttamente lo sviluppo e la crescita fetale (Lewis, Austin, Knapp et al., 2015). Lo sviluppo neurale del feto può essere influenzato in modo simile, incidendo non solo sulla densità e sulla funzione delle cellule, ma anche sulla connettività che si sviluppa tra le regioni neurali (Seth, Lewis et al., 2015). È possibile che questi processi non solo determinino una restrizione della crescita intrauterina o una nascita pretermine, ma abbiano anche degli effetti duraturi sulla salute mentale attraverso la programmazione dell'asse HPA fetale (Lewis, Austin, Knapp et al., 2015). L'esposizione materna a

stressors come inquinanti ambientali, fattori nutrizionali, stress psicosociale o depressione materna in gravidanza può incrementare per il feto il rischio di crescita non adeguata in un'ampia gamma di sistemi somatici e il rischio per lo sviluppo di psicopatologia in età adulta (Lei, Laplante e King, 2016). Van Der Bergh et al. (2020) hanno riportato come il distress materno predica problemi comportamentali nei primi 10 anni di vita, quali problemi esternalizzanti come attenzione e comportamento aggressivo, problemi comportamentali ed emotivi di tipo ansioso o depresso, problemi internalizzanti o di ansia, problemi a livello di comportamento sociale, tratti autistici e problemi comportamentali o psichiatrici.

Per quanto riguarda nello specifico la depressione perinatale, sono stati visti effetti negativi nello stato di regolazione e problemi nel sonno (Gerardin et al., 2011; Räikkönen et al., 2015) oltre che stabilità autonoma e maturità neurocomportamentale (Figueiredo et al., 2017; Pacheco and Figueiredo, 2012) nei neonati. Cents et al. (2013) hanno riscontrato che la persistenza di elevati sintomi depressivi durante e dopo la gravidanza predice alti livelli di problemi internalizzanti ed esternalizzanti nei bambini di 3 anni. La depressione perinatale è associata anche a disaccordo coniugale e a una più bassa competenza sociale, emotiva e cognitiva nei figli (Rich-Edward et al., 2006). Una cosa interessante riguarda il fatto che il futuro neonato è sensibile a qualsiasi mismatch tra umore materno prenatale e umore postnatale (Van Der Bergh et al., 2020). Ad esempio, Sandman et al. (2012) hanno riscontrato che neonati di 3, 6 e 12 mesi crescono meglio, almeno per quanto riguarda le dimensioni dello sviluppo psicomotorio e mentale, quando i loro ambienti prenatali e postnatali sono congruenti, ovvero quando la depressione materna era alta o bassa in entrambe le occasioni. Il loro sviluppo sembra essere compromesso invece quando l'umore materno non era congruente in entrambe le occasioni.

1.2.3 Salute mentale materna postnatale e fonti di stress materno

Come abbiamo visto, il periodo che include il primo anno di vita del bambino dopo il parto, oltre alla gravidanza, è uno dei maggiori periodi di trasformazione nella vita di una donna ma anche una complessa finestra temporale di maggiore vulnerabilità che può portare a diverse sfide, tra cui l'insorgenza o l'aggravamento di malattie psichiatriche, come disturbi dell'umore, ansia e psicosi (Meltzer-Brody, Howard, Bergink et al, 2018). Tutti i quadri clinici che riverberano in una psicopatologia possono delinearci nel periodo perinatale: possono emergere prima della gravidanza e persistere durante il periodo

gestazionale fino al post partum (Munk-Olsen, Laursen et al, 2006). L'ICD-10 (1993) permette la classificazione di disturbi mentali associati al puerperio se cominciano entro 6 settimane dal parto e se non possono essere classificati con altra etichetta diagnostica. I disturbi psichiatrici post partum (DPPs) includono disturbi più comuni quali depressione post partum e disturbi d'ansia, in particolare il disturbo d'ansia generalizzato che include ansia sulla salute del bambino, il disturbo post-traumatico da stress e le più rare psicosi post partum; altri DPPs includono i disturbi dell'alimentazione e il disturbo ossessivo-compulsivo (Meltzer-Brody, Howard, Bergink et al, 2018). Almeno 1 su 7 donne in gravidanza o nel periodo post partum sperimenta una malattia mentale (Pawluski, Swain e Lonstein, 2021). In particolare, un supporto sociale inadeguato e una storia personale caratterizzata da eventi di vita avversi incrementano il rischio dello sviluppo dei DPPs in tutti i paesi e in tutte le classi sociali, anche se vi è maggiore vulnerabilità in condizioni socioeconomiche più povere e in paesi a basso sviluppo dal punto di vista del reddito, con povertà e limitato accesso alla sanità (Meltzer-Brody, Howard, Bergink et al, 2018).

La depressione post partum (DPP) materna è definita come un episodio di depressione maggiore o minore. In Thurgood, Avery e Williamson (2009) viene descritta come un "ombrello" che include diversi disturbi dell'umore e si associa con sintomi d'ansia e disturbi bipolari. Secondo il DSM-IV-TR (2000) la diagnosi può includere un disturbo depressivo maggiore, un episodio misto o maniacale di disturbo bipolare o un disturbo psicotico breve (Wisner, Chambers e Sit, 2006) e deve avere un criterio temporale di esordio entro 4 settimane dal parto. I sintomi si manifestano nei primi 6 mesi dopo il parto, con insorgenza solitamente entro 2 settimane dal parto e includono umore triste, agitazione/irrequietezza e problemi di concentrazione, assomigliando a un disturbo depressivo maggiore in qualsiasi momento dell'età adulta, con la specificità del periodo di insorgenza, ossia durante la gravidanza o nel primo periodo post partum, e la caratterizzazione di alcuni fattori di rischio fisiologici e psicologici unici e delle conseguenze sulla diade madre-bambino (Pawluski, Swain e Lonstein, 2021). I sintomi possono includere umore disperato, sentimenti di inadeguatezza nel ruolo genitoriale, alterazioni nel sonno, intese come difficoltà ad addormentarsi anche se il bambino dorme, o nell'appetito e difficoltà a concentrarsi (Miller, 2002). Un'alta percentuale di donne con DPP ha pensieri egodistonici di far male al proprio bambino (Jenkins, Ross, Popper et al., 1999). Casi più lievi di DPP, che non soddisfano tutti i criteri diagnostici, secondo il DSM-IV-TR (2000) possono essere diagnosticati come "depressione non altrimenti specificata". Secondo l'ICD-10 (WHO, 1994), devono essere presenti per due o più

settimane i seguenti sintomi: sentimenti di rabbia, tristezza, irritabilità, colpa, mancanza di interesse nei confronti del bambino o della gravidanza, cambi significativi nell'alimentazione e nelle abitudini del sonno, difficoltà a concentrarsi, pensieri di disperazione; a volte possono essere presenti pensieri relativi a fare male a se stesse o al bambino. La durata degli episodi depressivi è variabile, da alcune settimane fino ad alcuni mesi (Vliegen et al., 2014). È importante notare come la diagnosi di DPP sia una sfida, dato che cambiamenti nei ritmi del sonno e nell'appetito ed eccessiva fatica possono essere attribuiti a una normale gravidanza e ai cambiamenti dopo il parto (Pearlstein et al., 2008; Sangwan et al., 2023), con il rischio di non individuare e quindi trattare il disturbo. Il DPP può infatti andare a influenzare il funzionamento quotidiano e il senso di benessere della donna, come anche la qualità della vita, la salute a lungo termine che portano a un rischio di disturbi cronici dell'umore, di mantenimento del peso e di malattie cardiovascolari (Meltzer-Brody e Stuebe, 2014); inoltre impatta le relazioni con il proprio bambino e la famiglia e risulta associato a uno scarso attaccamento madre-neonato, che a sua volta può influenzare la salute e lo sviluppo del bambino (O'Hara e McCabe, 2013; Slomian, Honvo, Emonts et al., 2019). Per quanto riguarda la diagnostica psichiatrica, il DSM-5 (2013) all'interno del capitolo dei disturbi depressivi include lo specificatore "con esordio nel peripartum" per il disturbo depressivo maggiore (i cui criteri diagnostici sono stati già elencati in precedenza), indicandone la finestra temporale dell'esordio, ossia durante la gravidanza o nelle 4 settimane successive al parto, e facendo quindi una distinzione tra disturbo depressivo maggiore generico e depressione perinatale. Il DSM-5 indica inoltre che il DPP può essere in comorbilità con grave ansia e attacchi di panico; inoltre può presentarsi sia con caratteristiche psicotiche che senza. L'infanticidio è più spesso associato a episodi psicotici post partum caratterizzati da allucinazioni o deliri, ma si può verificare anche durante gravi episodi di alterazione dell'umore post partum senza deliri o allucinazioni. Dal punto di vista nosologico, la letteratura dibatte ancora sulla distinguibilità a livello sintomatologico tra disturbo depressivo maggiore e depressione perinatale: nonostante studi epidemiologici riportino che la depressione nelle donne è più comune dopo la nascita che in altri periodi di vita, ci sono evidenze conflittuali per la validità del DPP come disturbo distinto (Di Florio e Meltzer-Brody, 2015). È tuttavia importante distinguere il DPP da un disturbo depressivo in altra fase di vita per le specifiche considerazioni legate alla gravidanza e alla nascita, per la pratica clinica, in particolare riguardo a prognosi e trattamento, e per la ricerca (Di Florio e Meltzer-Brody, 2015). In Koutra et al. (2014) la prevalenza della depressione post partum è simile a quella

antenatale, con un range da 10 a 15%. In Paulson et al. (2016) il DPP ha una prevalenza stimata del 13% in paesi ad alto reddito e di circa 20% nei paesi a medio e basso reddito. Per quanto riguarda le stime di prevalenza in Italia, il Ministero della Salute (2024) indica che la depressione post partum, con diversi livelli di gravità, colpisce dal 7 al 12% delle neo-mamme. Inoltre Vligen et al. (2014) evidenziano come almeno il 30% delle donne hanno sintomi di DPP che continuano oltre il primo anno post partum. Come già evidenziato in precedenza, la depressione antenatale è un fattore di rischio per lo sviluppo della depressione post partum. Underwood et al. (2016) sottolineano come almeno la metà delle donne con DPP hanno anche sofferto di depressione antenatale.

È importante fare una distinzione tra DPP e altri disturbi dell'umore, poiché si sovrappongono nella sintomatologia, ma hanno caratteristiche uniche e differenziate (Thurgood, Avery e Williamson, 2009). In particolare, questi sono i baby blues, il disturbo da panico post partum, il disturbo ossessivo-compulsivo post partum, il disturbo post-traumatico da stress post partum e la psicosi post partum. I "baby blues" sono la più comune perturbazione dell'umore nelle neo-mamme (50-80%), con un esordio precoce, che raggiunge il picco al quinto giorno, e una risoluzione completa e spontanea a 10-14 giorni dopo il parto. Per quanto riguarda la stima di prevalenza in Italia, il Ministero della Salute (2024) indica che il 70-80% delle puerpere sperimenta i baby blues. I sintomi includono labilità emotiva, pianto frequente, ansia, stanchezza, insonnia, rabbia, tristezza e irritabilità. I baby blues possono evolvere in un DPP se i sintomi persistono e/o peggiorano per più di 2 settimane post-partum (Meltzer-Brody et al., 2018) ed è quindi un fattore di rischio molto robusto, con il 25% delle donne che sviluppano dai baby blues un decorso depressivo cronico (Moses-Kolko e Roth, 2004; Beck, 2006). I cambiamenti biologici sottostanti ai baby blues possono portare alla depressione in un contesto di vulnerabilità genetica, stress ambientale o supporto sociale insufficiente (Miller, 2002): ad esempio, somministrare ormoni, nello specifico steroidi gonadici, e rapidamente ridurli è più probabile che porti a sviluppare un disturbo depressivo in donne con storia precedente di depressione piuttosto che in donne senza storia precedente di depressione (Bloch, Schimdt, Danaceau et al., 2000). La differenza tra questa perturbazione e il DPP, oltre alla durata temporale, è il fatto che non interferisce con il ruolo e il funzionamento materno (Thurgood, Avery e Williamson, 2009). Il disturbo da panico post partum è diagnosticato se è esperito per la prima volta nel periodo post partum e indica episodi di paura intensa che comportano palpitazioni, sudorazione, respiro corto, dolore al petto, vertigini, giramenti di testa, intorpidimento, paura di morire e sensazioni di irrealtà o di

perdere il controllo (Thurgood, Avery e Williamson, 2009). Il disturbo ossessivo-compulsivo post partum (PPOCD) è caratterizzato da pensieri ossessivi e indesiderati accompagnati da comportamenti conseguenti. Le donne riconoscono le loro ossessioni come propri pensieri e sentimenti e sanno che seguirli sarebbe sbagliato, arrivando anche a costruire elaborate situazioni per evitare che il pensiero diventi azione, ma spesso agiscono in base a rituali compulsivi, quali ad esempio cambiare il proprio bambino spesso anche quando il pannolino è asciutto (Thurgood, Avery e Williamson, 2009). Il disturbo post-traumatico da stress post partum (PPPTSD) è il risultato di un trauma da parto che comporta la minaccia o l'effettivo danno o morte per la madre o per il suo bambino che deriva da sentimenti di impotenza o da bisogni emotivi ignorati durante la permanenza in ospedale. I sintomi possono includere incubi, flashback, un'esagerata risposta di startle, rabbia o difficoltà ad addormentarsi e/o a concentrarsi, e risposta di evitamento, ad esempio guidare nei pressi dell'ospedale dove la donna ha partorito (Thurgood, Avery e Williamson, 2009). La psicosi post partum (PPP) è il più grave, anche se meno comune, disturbo dell'umore post partum, riguarda da 1 a 2 parti su 1000 e si verifica entro 3 mesi dal parto. I sintomi includono deliri, perdita di contatto con la realtà, allucinazioni uditive o visive, agitazione estrema, confusione, incapacità di dormire o mangiare, euforia, pensieri affannosi, eloquio rapido, rapidi sbalzi d'umore, paranoie e ideazione suicidaria e/o infanticida, il cui 5% sfocia nell'infanticidio e/o suicidio (Thurgood, Avery e Williamson, 2009). Nella prevalenza di donne con DPP (10-15%) il 0.2% di queste può sviluppare psicosi post partum, che è associata a suicidio materno, infanticidio e omicidio (Bowen e Muhajarine, 2006; Wisner, Chambers e Sit, 2006). Un'altra importante caratteristica del DPP, che lo distingue dagli altri disturbi dell'umore e potrebbe spiegare le mancate diagnosi, è il fatto di essere contraddistinto da un'importante componente ansiosa (Thurgood, Avery e Williamson, 2009).

L'eziologia di tutti i disturbi mentali, tra cui anche il DPP, comporta l'interazione complessa di fattori psicologici, sociali e biologici, inclusa l'influenza della genetica e dell'ambiente. Per quanto riguarda i meccanismi biologici, sono stati individuati gli stessi di un disturbo depressivo maggiore, come la riduzione a livello del volume cerebrale, la riduzione del numero di proteine del cervello che promuovono la crescita neuronale e la formazione delle sinapsi, influenzati dall'interazione della suscettibilità genetica e di fattori ambientali, ad esempio gli stress psicosociali che accompagnano la maternità (Thurgood, Avery e Williamson, 2009). Nello specifico, gli effetti neurobiologici della rapida riduzione degli ormoni nel post partum predispongono al DPP donne con

conclamati fattori di rischio (Eydie e Roth, 2004). Per quanto riguarda i meccanismi psicologici e l'affetto sottostante, Beck (2006) descrive il disturbo come un processo in quattro fasi, ossia *“incontrare il terrore”*, che descrive lo stato d'animo e la nebbia che avvolge le donne con l'insorgere del DPP, *“morte del sé”*, che indica la scomparsa del proprio sé quando le donne con DPP si occupano dei propri bambini, *“lottare per sopravvivere”*, che indica i tentativi di ricerca di aiuto delle donne negli operatori sanitari oppure nel conforto in gruppi di supporto, e *“riprendere il controllo”*, che riguarda l'alternanza di giornate positive e negative, finché le giornate positive superano quelle negative e il sentimento di sofferenza delle donne per il tempo perso con i loro bambini. Per quanto riguarda i fattori di rischio, sono stati individuati come possibili lo status socio-economico, l'etnia, il livello di istruzione, il livello di autostima materno, l'età materna, la pianificazione o meno della gravidanza, le circostanze in cui si sono inseriti il travaglio e il parto, problemi con l'allattamento al seno e il temperamento del bambino, anche se rimane un dibattito sul loro contributo (Thurgood, Avery e Williamson, 2009). Miller (2002) indica la perdita del bambino per aborto spontaneo o per parto prematuro come fattore di rischio per lo sviluppo di DPP, con un rischio due volte maggiore per le donne con storia precedente di depressione. Milgrom et al. (2008) citano tra i fattori di rischio legati alla personalità e ai fattori psicologici nevroticismo, introversione, perfezionismo, uno stile cognitivo disfunzionale, un'alta sensibilità interpersonale, uno stile attributivo interno e una bassa autostima. Giardinelli et al. (2012) riportano come fattori di rischio una storia di depressione, depressione prenatale, ansia prenatale, eventi di vita stressanti, stile cognitivo attributivo negativo, bassa autostima, scarso supporto sociale, basso reddito, giovane età, un minor numero di anni di istruzione, una storia di aborto spontaneo e di interruzione di gravidanza e una storia di abuso sessuale infantile. I fattori di rischio più consistenti riguardano una precedente storia di depressione, supporto sociale inadeguato, soprattutto del partner, stress di vita e relativi alla cura del bambino (Miller, 2002). In particolare, come riportato in precedenza, depressione e ansia antenatale sono i più importanti fattori di rischio per sviluppare un conseguente DPP. Qualsiasi storia di depressione, individuale o familiare, è inoltre uno dei maggiori fattori di rischio, con una percentuale compresa tra il 25 e il 55% di madri che soffrono di DPP e che riferiscono il fatto che i sintomi sono incominciati durante la gravidanza (Dietz, Williams et al, 2007). Per quanto riguarda la prognosi, il DPP è trattabile, in particolar modo con la prevenzione e con diagnosi e interventi terapeutici precoci. Nonostante ciò, si evidenzia che la depressione perinatale rimane sotto-individuata e sotto-trattata: oltre il 75% di donne che

risultano positive allo screening non riceve alcun trattamento (Moore Simas, Whelan e Byatt, 2023). Inoltre è alto il rischio di ricaduta: ad esempio donne con storia di depressione post partum rimangono ad alto rischio di episodi ricorrenti nelle successive gravidanze (Miller, 2002). Nonostante il focus sulla DPP materna, anche i padri possono soffrire di depressione post partum: pur se la letteratura è più limitata rispetto alle madri, negli uomini sembra che la prevalenza della depressione dopo la nascita di un figlio sia maggiore che in altri momenti della vita (Meltzer-Brody et al., 2018). Inoltre è stato riportato un forte legame tra depressione materna e depressione paterna: le donne incinte che hanno avuto un partner con depressione durante la gravidanza hanno avuto una peggiore gravità dei sintomi depressivi nei primi 6 mesi dopo il parto (Paulson, Bazemore, Goodman e Leiferman, 2016).

L'ansia perinatale non ha specifici criteri diagnostici, quindi il profilo sintomatico è spesso caratterizzato dagli stessi sintomi dei disturbi d'ansia che si riscontrano in altri periodi della vita non perinatali (Pawluski, Swain e Lonstein, 2021). I sintomi spesso includono un'eccessiva e incontrollabile preoccupazione o worry, quando sono associati a un disturbo d'ansia generalizzato, e pensieri intrusivi, impulsi e compulsioni, quando sono associati a un disturbo ossessivo-compulsivo. Molte donne hanno specifiche preoccupazioni sulla vulnerabilità e sulla sicurezza del proprio bambino una volta partorito, ma sono normali, se non benefiche per il benessere infantile (Pawluski, Swain e Lonstein, 2021). In Paulson, Bazemore, Goodman e Leiferman (2016) la stima di prevalenza per i disturbi d'ansia post partum è circa del 10%, con una prevalenza del disturbo generalizzato d'ansia (6%). Quando i livelli di ansia sono alti e prolungati tuttavia possono impattare negativamente sulla madre e sul bambino: ad esempio, in recenti metanalisi alti livelli di sintomi ansiosi materni si associano a complicazioni nel parto, comorbilità con la depressione post partum, allattamento al seno ridotto, uno scarso caregiving e un legame con il bambino meno forte, andando a impattare sullo sviluppo socio-emozionale del bambino e sulle alterazioni strutturali o funzionali nel cervello del bambino (Ho et al., 2014; Elmadih et al., 2016; Guo et al., 2018; Grigoriadis et al., 2019).

Vi è anche un rapido aumento di interesse e preoccupazione per il disturbo da sostanze (DUS) in gravidanza e nel post-partum (Swain et al., 2019; Haight et al., 2018), poiché spesso è in comorbilità con ansia e depressione e interferisce con la funzione genitoriale. Ad esempio, si osserva che madri con DUS sono meno attente e reattive, mentre risultano più intrusive e ostili nei confronti dei loro bambini, oltre a trovare i segnali infantili meno gratificanti e più stressanti (Pawluski, Swain e Lonstein, 2021).

Inoltre le madri con DSU espongono i propri bambini a un rischio 4 volte maggiore di abuso o trascuratezza.

1.3 Depressione perinatale come fattore di rischio: conseguenze ed esiti

Negli ultimi anni è aumentata la consapevolezza delle conseguenze potenzialmente gravi, sia per la madre che per il bambino, associate alle malattie psichiatriche perinatali non trattate (Meltzer-Brody et al., 2018). Per quanto riguarda i disturbi depressivi, ad esempio, il suicidio materno dovuto a disturbi dell'umore post partum (compresi i disturbi depressivi unipolari e bipolari) è una delle principali cause di mortalità materna. Inoltre, i disturbi dell'umore perinatali sono associati a un aumento del rischio di basso peso alla nascita e di parto prematuro, di compromissione dell'attaccamento madre-neonato e di malnutrizione del bambino nel primo anno di vita (Meltzer-Brody et al., 2018).

In questo ultimo paragrafo verranno discusse le conseguenze del DPP in particolare facendo riferimento alla neurobiologia materna, al parenting, riferendosi soprattutto all'interazione madre-bambino, e allo sviluppo del bambino. Si sottolinea l'importanza di identificare il disturbo depressivo post partum il prima possibile, in modo da ridurre gli esiti potenzialmente negativi, non solo per la madre, ma anche per il suo bambino in via di sviluppo (Thurgood, Avery e Williamson, 2009).

1.3.1 Neurobiologia della depressione post partum

Come ben documentato dalla letteratura, avere una diagnosi di depressione implica dei cambiamenti anche a livello biologico. Le strutture cerebrali del sistema nervoso colpito da una malattia psichiatrica perinatale hanno la particolarità di sovrapporsi e di interagire con i sistemi neurali coinvolti nei comportamenti di cura e nella genitorialità (Pawluski, Swain e Lonstein, 2021). Le indagini riguardo alla neurobiologia delle malattie psichiatriche perinatali includono tecniche non invasive quali fMRI, fNIRS e EEG in donne durante la tarda gravidanza e il periodo post partum; generalmente viene presentato un cue emotivo come la faccia di un bambino che viene comparato con un cue non emotivo come una forma. Spesso viene comparato un cue del proprio bambino con un cue di un bambino sconosciuto (Barrett et al., 2012; Wonch et al., 2016).

Per quanto riguarda nello specifico la depressione post partum, la neurobiologia è meno studiata rispetto ai fattori psicosociali associati. Nonostante ciò, l'alterazione dell'attivazione di aree cerebrali nel DPP porta a sua volta all'alterazione dell'attivazione

in network neurali chiave per i comportamenti di caregiving, empatia, stress, motivazione, reazione emotiva alla salienza, ricompensa e funzioni esecutive (Pawluski, Swain e Lonstein, 2021). Per quanto riguarda i cambiamenti strutturali, Silver et al. (2018) evidenziano come donne con DPP abbiano una più bassa integrità della materia bianca nella parte anteriore sinistra della capsula interna, la quale suggerisce un'alterazione dei circuiti sottocorticali frontali, importanti per il comportamento materno adattivo, e della connettività strutturale interemisferica tra amigdala e corteccia prefrontale, oltre che al talamo mediale e allo striato, associata alla gravità dei sintomi. Zhang et al. (2020) confermano questo ultimo dato, rilevando l'attività del cervello nello stato resting-state di donne con diagnosi di DPP e mostrando come in donne con meno di 4 mesi post partum esiste una connettività funzionale interemisferica che correla con la gravità dei sintomi depressivi. In Wang et al. (2011) donne con depressione post partum hanno una maggiore attività resting state nel lobo frontale destro piuttosto che nel lobo frontale sinistro. Per quanto riguarda le aree cerebrali specifiche, donne con depressione post partum ed elevati livelli di ansia hanno una più debole connettività tra l'amigdala, la corteccia cingolata anteriore, la corteccia prefrontale dorsolaterale e l'ippocampo (Deligiannidis et al., 2013; Chase et al., 2014), aree importanti per l'autoregolazione, l'empatia e le emozioni, oltre ad essere aree implicate nella risposta a stimoli infantili salienti e dunque nella funzione genitoriale. Per quanto riguarda la risposta del cervello a stimoli emotivi, infantili o stimoli non infantili, le ricerche mostrano come ci sia una differente attivazione neurale nelle madri con sintomi depressivi rispetto a madri senza sintomi e che la differenza dipende dal tipo di stimolo usato (Pawluski, Swain e Lonstein, 2021). Ad esempio, in Silverman et al. (2007, 2011) si evidenzia un decremento nell'attivazione dell'amigdala destra nelle madri con DPP quando esposte a una parola negativa o a una faccia adulta, oltre a un aumento dell'attivazione di insula e a un decremento dell'attività nello striato. Per quanto riguarda nello specifico gli stimoli infantili, madri con depressione esposte a stimoli del sorriso del proprio bambino vs sorriso di un bambino sconosciuto mostrano un incremento dell'attivazione dell'amigdala destra e un decremento dell'attivazione nella connettività tra amigdala e corteccia insulare (Pawluski, Swain e Lonstein, 2021). Esposte allo stimolo del pianto del proprio bambino vs di un bambino sconosciuto, madri con DPP hanno un incremento nell'attività del nucleo lenticolare, composto da putamen e globo pallido, e nella corteccia prefrontale mediale sinistra, con un'attivazione dell'amigdala sinistra e un decremento nella connettività tra amigdala sinistra e nucleo accumbens (Pawluski, Swain e Lonstein, 2021). Modelli animali dello studio

neurobiologico della DPP mostrano differenze nel cervello materno, tra cui modifiche della plasticità sinaptica, della microglia e dei neurotrasmettitori nelle aree della corteccia prefrontale, del nucleo accumbens, dell'amigdala, dell'ippocampo e dell'ipotalamo, ossia tutte aree che sono state studiate anche nelle donne con depressione e che mostrano un'attività fMRI alterata in risposta ai segnali infantili (Pawluski, Swain e Lonstein, 2021). Gli studi inoltre mostrano come nella depressione post partum vi sia una disregolazione anche a livello dei neurotrasmettitori, nello specifico un aumento della densità delle MAO-A nella corteccia prefrontale e nella corteccia cingolata anteriore (Sacher et al., 2015) e del glutammato nella corteccia prefrontale mediale (Duan et al., 2017, 2019), oltre che una riduzione dei recettori per la serotonina nella corteccia cingolata anteriore, nella corteccia orbitofrontale laterale e nella corteccia mesotemporale (Moses-Kolko et al., 2008) e del GABA nella corteccia occipitale (Epperson et al., 2006). Nello specifico, le ricerche suggeriscono che i sistemi dopaminergici e serotoninergici sono implicati nella DPP, con un ruolo nell'alterazione della motivazione, dei processi di ricompensa e nell'apprendimento (Pawluski et al., 2019; Post e Leuner, 2019). Pawluski, Swain e Lonstein (2021) sottolineano come questi cambiamenti nella neurobiologia delle donne con DPP spesso evidenziano delle alterazioni nell'amigdala e nelle aree corticali.

La fisiopatologia del DPP è ancora in fase di studio, ma sono di interesse il sistema endocrino e in particolare le fluttuazioni degli ormoni sessuali, dato che gli steroidi sessuali svolgono un ruolo centrale nella regolazione e nella sintesi dei neurotrasmettitori, agendo come determinanti nei disturbi dell'umore (Schiller, Meltzer-Brody e Rubinow, 2015). A causa dell'associazione temporale tra i drastici cambiamenti nella concentrazione degli ormoni caratteristici della gravidanza, soprattutto al momento del parto, e l'insorgenza dei sintomi depressivi post-partum, si ipotizza che la riduzione di estrogeni e progesterone dopo il parto agisca come fattore biologico scatenante di alcune forme di DPP (Schiller et al., 2015). Oltre alla sensibilità alle fluttuazioni di estrogeni e progesterone, le teorie biologiche hanno incluso le fluttuazioni di altri ormoni gonadici e dei livelli di steroidi neuroattivi dopo il parto, l'alterazione delle citochine e degli ormoni dell'asse HPA e l'alterazione dei livelli di acidi grassi, ossitocina e arginina vasopressina. La letteratura suggerisce come meccanismo primario dei sintomi depressivi in gravidanza e nel post partum un cambiamento nelle componenti dell'asse HPA, in particolare ACTH e CRH, anche vi è poca evidenza clinica che mostra un'associazione tra disregolazione dell'asse HPA e depressione durante la transizione alla genitorialità, spesso misurata con i livelli di cortisolo (Pawluski, Swain e Lonstein, 2021). Bloch et al. (2003, 2005) hanno

visto come l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi e gli ormoni steroidei originati dalla placenta durante la gravidanza giocano un ruolo nella depressione post partum, con la riduzione degli ormoni al momento del parto e la perdita della placenta che potrebbero portare alla depressione in alcune donne. L'ossitocina infine è un ormone implicato nella DPP (Pawluski, Swain e Lonstein, 2021) e molto importante per i comportamenti di caregiving, l'allattamento e l'attaccamento al neonato. Ad esempio, Skrundz et al. (2011) hanno visto che bassi livelli di ossitocina in gravidanza sono associati con un più alto rischio di DPP.

1.3.2 Depressione perinatale e genitorialità

Se prima della nascita l'influenza sul feto dello stress materno, come una condizione di disagio psicologico quale la depressione, può influenzare attraverso meccanismi biologici, dopo la nascita diventano di prevalente influenza i fattori ambientali e psicosociali, quali pratiche genitoriali e qualità delle interazioni precoci genitore-bambino (Giallo et al., 2014). Come sottolineato dal filone dell'Infant Research e ormai ben dimostrato dalla letteratura, le interazioni tra il caregiver primario e il neonato formano la base per lo sviluppo psicologico e relazionale del bambino (Binda et al., 2019): la qualità delle relazioni e interazioni che il bambino sperimenta fin dall'inizio della vita e anche prima della nascita sono importanti. In particolare, le interazioni precoci sono modulate dalla capacità dell'adulto di rispondere ai segnali del bambino (Shore, 2002). All'interno della teoria dell'attaccamento, Ainsworth concettualizza il costrutto di sensibilità materna o sensitivity, che indica la possibilità di cogliere e rispondere ai bisogni e ai segnali o comportamenti del bambino in modo adeguato, ossia con modalità e tempi opportuni (Ainsworth et al., 1974), oltre alla capacità di leggere e interpretare adeguatamente i segnali del bambino (De Wolff e Van Ijzendoorn, 1997; George e Solomon, 2008). La sensibilità materna comprende una serie di capacità genitoriali, tra cui la disponibilità psicologica, la sintonia e la comunicazione con il bambino (Hazell Raine et al., 2020). L'appropriatezza della risposta è riconducibile alla contingenza rispetto all'espressione del bisogno e all'adeguatezza riguardo la natura del bisogno stesso (Venuti et al., 2018). Le osservazioni delle interazioni diadiche tra mamme depresse e i propri bambini evidenziano quanto la depressione influenzi il comportamento materno a livello dell'espressione emozionale e della qualità degli scambi relazionali, che risultano caratterizzati in particolar modo da affetti negativi. Oltre a essere sensibili, interazioni madre-bambino ottimali sono caratterizzate da comportamenti non intrusivi.

La qualità delle interazioni madre-bambino può quindi dare un quadro tramite cui spiegare gli effetti della depressione postnatale sullo sviluppo del bambino. Donne con sintomi depressivi mostrano meno vicinanza, calore e sensibilità, oltre a un livello significativamente più basso di sintonia reciproca per quanto riguarda la disponibilità emotiva (Sloman et al., 2019); inoltre sperimentano maggiori difficoltà nelle relazioni con il bambino durante il primo anno rispetto alle donne senza sintomi depressivi (Sloman et al., 2019). È stato visto che la depressione post partum materna è associata con una sensibilità materna più bassa (Easterbrooks et al., 2000; Field, 2010). Madri depresse hanno difficoltà nel leggere i segnali comunicativi emotivamente significativi del proprio bambino e nel rispondere ad essi in maniera adeguata (Binda et al., 2019): queste difficoltà si trasformano in disaccordi frequenti, prolungati e raramente risolvibili, che di conseguenza generano in modo cronico esperienze di affetti negativi nell'interazione madre-bambino (Tronick e Reck, 2009). Per quanto riguarda la non intrusività, madri depresse hanno diversi stili di interazione con il proprio bambino e in generale sono stati descritti due gruppi di stili interattivi: intrusivo/controllante e non responsivo/passivo (Binda et al., 2019). Le madri non responsive/passive sono generalmente disconnesse dai propri bambini, hanno un'affettività piatta e hanno maggiori difficoltà a stimolare i propri bambini; madri intrusive/controllanti sono estremamente attive e sovrastimolanti, possono diventare ostili e il loro affetto predominante è l'irritabilità. Nello studio di Binda et al. (2019) hanno valutato se ci fossero differenze nella sensibilità tra madri con DPP e madri con DPP e anche depressione antenatale: i risultati evidenziano l'assenza di differenze nella sensibilità, che in entrambi i gruppi è bassa, ma il dato interessante riguarda la differenza di stili interattivi. Le madri con depressione antenatale e depressione post partum presentano uno stile più intrusivo/controllante nelle interazioni con il proprio bambino, mentre le madri con sola depressione post partum uno stile più non responsivo/passivo. Nella qualità delle interazioni nelle madri depresse è importante tenere conto anche di severità e cronicità dei sintomi: madri con sintomi depressivi cronici presentano un minor numero di interazioni positive faccia-a-faccia e durante la nutrizione (Weinberg et al., 2001). I sintomi depressivi materni possono compromettere la sensibilità per varie ragioni (Norcross, Bailes e Leerkes, 2020). In primis possono determinare cognizioni distorte, che possono portare a un approccio all'accudimento centrato sulla madre piuttosto che sul neonato, come occuparsi dei propri bisogni prima di rispondere ai segnali del neonato, e attribuzioni negative del comportamento del neonato, con il risultato di un caregiving

meno sensibile (Norcross, Bailes e Leerkes, 2020). Madri con depressione sembrano avere dei bias nell'elaborazione degli eventi emotivi, il che può compromettere la loro capacità di leggere efficacemente i segnali del bambino, un tratto distintivo della sensibilità (Norcross, Bailes e Leerkes, 2020). Altri studi si sono concentrati sulla qualità del tocco nell'interazione madre-bambino, una delle centrali modalità di comunicazione non verbale che caratterizza le prime interazioni, oltre ad avere un'importante funzione regolativa. In particolare si distinguono differenti tipi di tocchi (Cordes et al., 2017): il tocco affettivo, come baci, carezze e massaggi, che riduce il livello di attivazione del bambino, il tocco ludico, come solletico, sollevamento e il movimento di gambe e braccia, che è in grado di aumentare gli affetti positivi e il livello di attività, il tocco intrusivo, come pizzicare, punzecchiare, tirare e grattare, che è associato a uno sviluppo negativo del bambino come problemi comportamentali ed emotivi e una minore sicurezza dell'attaccamento, e il tocco associato ai comportamenti di cura, come aggiustare la posizione del bambino, i suoi vestiti o pulire la bocca, meno studiato in letteratura. Diversi studi hanno dimostrato che le madri con depressione toccano i loro bambini in modo più negativo rispetto alle madri senza depressione; altri studi indicano come madri con psicopatologia, come la depressione, mostrano un comportamento di caregiving meno positivo, ossia un coinvolgimento meno positivo, un comportamento meno reattivo e sensibile, e invece più negativo, ossia intrusivo, ritirato e aggressivo (Cordes et al., 2017). I sintomi depressivi materni postnatali sono risultati associati a più alti non coinvolgimento materno, irritabilità e ostilità (Lovejoy et al., 2000), a meno tocco affettivo (Ferber et al., 2008) e a meno sorrisi al bambino (Righetti-Veltema et al., 2002). In Giallo et al. (2014) viene sottolineato come diversi studi hanno dimostrato che rispetto alle madri non depresse le madri depresse sono meno reattive e sensibili ai segnali del loro bambino (Gelfand e Teti 1990) e meno propense ad allattare al seno, a seguire le routine e a impegnarsi in attività di apprendimento precoce come la lettura entro il primo anno post partum (McLearn et al. 2006; Paulson et al. 2006); inoltre le madri depresse si impegnano e giocano meno con il loro bambino e mostrano meno calore rispetto alle madri non depresse entro 3 mesi dal parto (Lovejoy et al. 2000). La depressione materna è stata anche associata a un aumento delle reazioni dure, rabbiose e frustrate, come urlare contro il bambino durante l'infanzia (Gelfand e Teti 1990; Cornish et al. 2006). Quando nella DPP aumenta il carico emotivo con sensi di colpa, la sensazione di essere sopraffatta dalle responsabilità nella cura del neonato e la paura di non essere in grado di farcela, la

madre può avere scoppi di rabbia incontrollata, mostrare meno affetto al bambino ed essere meno reattiva al suo pianto (Thurgood, Avery e Williamson, 2009).

L'influenza della depressione sul funzionamento psicosociale materno include quindi anche effetti sul parenting, considerato uno dei meccanismi di trasmissione intergenerazionale del rischio di sviluppo futuro di depressione nei figli (Meaney, 2018). I sintomi depressivi sono infatti associati a problemi socioemozionali che creano difficoltà anche nel parenting, come la cura del neonato, l'allattamento e la qualità della nutrizione (Thurgood, Avery e Williamson, 2009).

1.3.3 Depressione perinatale e sviluppo del bambino

La salute mentale materna ha degli esiti importanti per quanto riguarda la salute e lo sviluppo del bambino, in particolare quando si parla di psicopatologia e nello specifico caso trattato di depressione perinatale. Sia la depressione antenatale che la depressione post partum sono associate con un rischio aumentato di sviluppo avverso del bambino, andando a influenzare lo sviluppo cognitivo, emotivo e comportamentale (Binda et al., 2019). È però importante sottolineare che si trattano di traiettorie probabilistiche di rischio e che gli effetti avversi della depressione perinatale sul bambino non sono inevitabili: non tutti i bambini di madri depresse saranno negativamente influenzati dalla psicopatologia materna (Lester et al., 2013; Stein et al., 2018). Moderatori importanti nella relazione tra depressione materna ed esiti sullo sviluppo del bambino sono in particolare la severità e la persistenza dei sintomi (Goodman, 2019): alti livelli di sintomi depressivi perinatali sono associati a un più alto rischio di problemi psichiatrici nel bambino. Altri moderatori associati ai fattori contestuali risultano essere lo status socio-economico e la salute mentale paterna (Goodman, 2019). Esiti sul neonato della depressione post partum includono eccessivo pianto o coliche, problemi relativi al sonno e difficoltà temperamentali, che aumentano il rischio di insorgenza della depressione post partum ma sono riportate più frequentemente da donne con DPP (Pearlstein et al., 2009). La depressione post partum influenza altresì negativamente i processi di sviluppo del bambino, con un rischio di compromissione dello sviluppo cognitivo e motorio, un temperamento difficile, processi di autoregolazione poveri, bassa autostima e problemi comportamentali (Wisner, Chambers e Sit, 2006). La review di Slomian et al. (2019) indica come gli studi presi in analisi abbiano trovato un effetto significativo e un'associazione negativa tra sintomi depressivi materni e sviluppo cognitivo, linguistico e motorio. Per quanto riguarda lo sviluppo emotivo e sociale, sempre la review di Slomian

et al. (2019) evidenzia studi che hanno trovato alti punteggi di paura e alti tassi di disturbi emotivi, inclusa l'ansia, nei bambini con madri depresse, oltre a un più basso coinvolgimento sociale a 9 mesi (Fieldman et al., 2015). Miller et al. (2011) hanno proposto come meccanismo l'esposizione allo stress nella prima infanzia, il quale potrebbe alterare le cellule del sistema immunitario, creando una tendenza proinfiammatoria e una vulnerabilità a problemi psicosociali e malattie croniche nel corso della vita, andando in seguito a interagire con fattori ambientali e psicosociali.

Per quanto riguarda l'attaccamento, è stato visto che alti livelli di depressione antenatale sono associati a una minor qualità dell'attaccamento feto-materno (Hart e McMahon, 2006). Madri con diagnosi di depressione hanno maggiori probabilità di avere uno stato d'animo insicuro riguardo all'attaccamento e hanno percezioni più negative della relazione con il neonato rispetto alle madri non depresse (Slomian et al., 2019). McMahon et al. (2006) evidenziano che madri con sintomi depressivi cronici avevano maggiori probabilità di essere classificate come insicure riguardo all'attaccamento, mentre madri depresse per breve tempo non differivano dalle madri che non erano mai state depresse. I bambini di madri con sintomi depressivi cronici avevano maggiori probabilità di sviluppare un attaccamento insicuro, con punteggi meno elevati rispetto alla ricerca di calore, mentre i bambini di madri depresse per breve tempo non differivano dai bambini di madri che non erano mai state depresse (Slomian et al., 2019).

La depressione materna può andare a influenzare anche il temperamento. Nello studio di Hanington et al. (2010) la depressione materna a 6-8 mesi post partum prediceva un temperamento difficile del bambino a 21-24 mesi. Come accennato in precedenza, il temperamento del neonato è un fattore di rischio per il DPP, ma può anche esacerbare o minimizzare i sintomi a seconda dei ritmi del sonno, della frequenza del pianto, del temperamento facile o richiestivo e del fatto che il bambino sia o meno rinforzato da stimoli sociali quali sorrisi e coccole (Thurgood, Avery e Williamson, 2009). I bambini con madri con DPP tendono a essere più irritabili, più distanti e ad avere meno espressioni facciali positive e meno vocalizzazioni (Thurgood, Avery e Williamson, 2009).

Per quanto riguarda outcomes psicopatologici, sono stati riportati problemi internalizzanti ed esternalizzanti (Field, 2011; Goodman et al., 2011), come ADHD, problemi comportamentali, disturbo della condotta e problemi emotivi quali depressione e ansia (Goodman, 2019), che possono iniziare nella prima infanzia e continuare fino alla giovane età adulta. Frasson et al. (2020) hanno analizzato l'associazione tra diverse traiettorie di depressione perinatale e problemi comportamentali del bambino a 18 mesi:

per quanto riguarda i punteggi totali dei problemi comportamentali nei bambini, il rischio era aumentato per tutti i gruppi delle traiettorie di depressione e il maggior effect size è stato osservato per i figli di madri con depressione sia nel periodo prenatale che in quello post-partum, seguiti dai figli di madri con depressione solo prenatale. Slomian et al. (2019) evidenziano come gli studi hanno descritto molteplici tratti comportamentali nei bambini con madri depresse, tra cui un aumento dei problemi comportamentali a 2 anni, un maggior numero di disturbi dell'umore e un temperamento più difficile, maggiori problemi internalizzanti, comportamenti regolatori meno maturi e punteggi più alti di paura che aumentano l'inibizione comportamentale.

Infine è importante evidenziare come in letteratura sia stata riportata una trasmissione intergenerazionale del rischio di depressione dai genitori, in particolare materna (Meaney, 2018). Nello studio MRI di Sandman et al. (2015) in bambini di 6-9 anni la cui madre aveva riportato alti punteggi di depressione in gravidanza lo spessore della corteccia è risultato più sottile in più del 12% della corteccia totale, in particolare la regione prefrontale, quella postcentrale mediale e le regioni precentrali e postcentrali ventrali laterali dell'emisfero destro, con l'associazione più forte rilevata con i sintomi materni a 25 settimane di gestazione, con assottigliamento corticale nel 19% dell'intera corteccia e nel 24% dei lobi frontali. Nello stesso studio l'associazione significativa tra i sintomi depressivi materni prenatali e il successivo comportamento esternalizzante del bambino è stata mediata dall'assottigliamento corticale nelle aree prefrontali dell'emisfero destro. Il pattern di assottigliamento corticale rilevato dallo studio è simile a quello esibito da individui con depressione clinica: è quindi probabile che possa essere un fattore di rischio per problemi a livello affettivo successivi. Bambini con madri che avevano alti livelli di depressione post partum mostrano un ingrandimento dell'amigdala, tipico di individui a rischio per disturbi dell'umore (Meaney, 2018).

In questo primo capitolo abbiamo analizzato lo stato attuale della letteratura riguardo alla salute mentale materna nel periodo perinatale puntando lo sguardo in particolare sulla psicopatologia e sugli aspetti depressivi e come essi possano influenzare le strutture cerebrali, la genitorialità e l'interazione madre-bambino, oltre ad avere effetti sullo sviluppo del bambino. In linea con molti modelli teorici, come ad esempio il modello processuale di Belsky et al. (1985), vi sono una serie di fattori personali e ambientali che possono entrare in gioco ad aumentare il rischio di esiti depressivi materni e di conseguenza influenzare la salute mentale materna e lo sviluppo del bambino.

Prendendo come riferimento sempre il modello di Belsky, per quanto riguarda la funzione genitoriale si evidenzia come fattore di potenziale rischio la *qualità del contesto attuale*, che può essere pensato sia a livello relazionale ma anche a livello puramente di ambiente e di qualità del contesto di vita dal punto di vista fisico. Recentemente è stato preso in considerazione anche l'inquinamento ambientale come fattore di rischio per l'insorgenza di psicopatologia materna e di esiti avversi nel bambino, tema che sarà trattato in maniera approfondita nel prossimo capitolo.

2. AMBIENTE E INQUINAMENTO: EFFETTI SULLA SALUTE MATERNA E SULLO SVILUPPO DEL BAMBINO

Nel 2021 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha descritto il cambiamento climatico come "la più grande minaccia per la salute che l'umanità si trova ad affrontare" (WHO, 2021). La combustione di combustibili fossili, la principale fonte di gas serra che riscaldano il clima, produce un inquinamento atmosferico nocivo (Keswani, Akselrod e Anenberg, 2022), con effetti non solo sull'ambiente, ma anche sull'uomo. L'inquinamento ambientale è diventato un elemento sempre più presente all'interno della società moderna ed è una conseguenza dell'industrializzazione e del riscaldamento globale, che attualmente caratterizzano la vita delle persone. Il contesto attuale nel tempo e con il progresso è diventato sempre più modernizzato, ma allo stesso tempo si è caratterizzato da attività dell'uomo, come quelle industriali e agricole, che producono sostanze inquinanti non presenti nell'ambiente, o che comunque sarebbero presenti in una percentuale inferiore rispetto a quella effettiva (Grossi, 2022). Lo sviluppo industriale ha comportato benefici per la società e la collettività, come la modernizzazione e il miglioramento della vita, ma d'altra parte ha contribuito all'inquinamento ambientale, con conseguenze sull'ambiente e sulla salute umana. Il rilascio di inquinanti o sostanze chimiche contaminanti nell'ambiente infatti ha portato a inquinare l'aria e l'acqua: queste sostanze non hanno solo un impatto negativo sull'ambiente stesso, come il riscaldamento globale e la distruzione degli ecosistemi, ma anche conseguenze negative sull'uomo in termini di salute per l'esposizione diretta o indiretta ad essi. Secondo l'EAA (2016) l'inquinamento atmosferico è una questione ambientale e sociale molto importante, un problema complesso che pone molteplici sfide in termini di gestione e mitigazione degli inquinanti nocivi. Questa tipologia di inquinamento può essere considerata un fattore di rischio di malattia che produce effetti dannosi per la salute di milioni di persone in tutto il mondo, così come può essere un fattore di rischio per la salute mentale materna e per lo sviluppo del bambino. L'esposizione all'inquinamento atmosferico inizia già nell'utero e in luce alla teoria DOHaD può avere un impatto ben prima della nascita, causando potenzialmente malattie croniche che insorgono più tardi nella vita (Serafini et al., 2022). L'esposizione all'inquinamento atmosferico durante la gravidanza aumenta la possibilità di neuroinfiammazione e può portare a danni cerebrovascolari o a stress ossidativo, che a loro volta possono influire sulla salute mentale materna, in particolare ad aumentare il rischio depressivo, sullo sviluppo fetale e di conseguenza su alcune componenti della

salute mentale futura, coerentemente con l'ipotesi del fetal programming (Ai, Wu e Zhou, 2023). In questo capitolo sarà indagato dunque l'inquinamento dell'aria, illustrando gli effetti sulla salute fisica e psicologica umana, e in seguito, nello specifico, l'influenza sul periodo della gravidanza, sulla salute mentale materna e sullo sviluppo del bambino.

2.1 L'inquinamento dell'aria: definizione ed effetti sulla salute fisica e psicologica umana

L'inquinamento atmosferico indica la presenza nell'aria di sostanze, come gas, vapori, nebbie o pulviscoli, che modificano la naturale composizione dell'atmosfera terrestre e che quindi possono risultare nocive o avere effetti dannosi su esseri viventi, animali, vegetali e materiali (Kampa e Castanas, 2008). Gli inquinanti atmosferici possono essere emessi da fonti naturali, come le sostanze rilasciate dopo un incendio o da un'eruzione vulcanica, oppure da fonti antropiche, ossia essere sostanze prodotte dalle attività umane come processi industriali, uso di motori a combustione e riscaldamento domestico (EAA, 2016). In generale sono classificate come "inquinanti primari" le sostanze inquinanti che vengono liberate in modo diretto nell'ambiente e come "inquinanti secondari" le sostanze inquinanti che si formano nell'atmosfera grazie a delle reazioni chimico-fisiche tra inquinanti primari (Serafini et al., 2022); gli inquinanti possono essere trasportati oppure formarsi su lunghe distanze, con un impatto sulla salute, sugli ecosistemi, sull'ambiente edificato e sul clima (EAA, 2016). L'inquinamento atmosferico inoltre può interessare gli ambienti esterni (inquinamento outdoor) ma anche gli ambienti interni (inquinamento indoor). L'inquinamento outdoor riguarda la qualità dell'aria esterna, in particolare gli inquinanti che provengono dall'esterno e sono dunque legati direttamente all'inquinamento atmosferico, come le emissioni dei motori delle automobili; l'inquinamento indoor riguarda invece la qualità dell'aria interna ed è caratterizzato da inquinanti sia provenienti dall'esterno sia prodotti all'interno degli edifici pubblici e privati, come dal riscaldamento e dall'accensione dei fornelli per cucinare, e dai prodotti edili degli edifici (Serafini et al., 2022). In generale si tende ad associare il rischio di effetti negativi e il maggior impatto soprattutto all'inquinamento outdoor, trascurando quindi la qualità dell'aria indoor, quando quest'ultima è un fattore di rischio maggiore: solo negli ultimi anni è emersa la necessità di approfondire a livello scientifico l'inquinamento indoor, soprattutto a seguito di evidenze sugli effetti sanitari legati ad esso (Ministero della Salute, 2023). Come emerge dalle linee guida sull'aria

indoor (WHO, 2023), in media trascorriamo almeno il 90% in ambienti interni, dove l'aria può essere dalle 5 alle 50 volte più inquinata rispetto a quella esterna, dato che molti inquinanti sono spesso più alti all'interno che all'esterno degli edifici: le sostanze delle attività indoor e quelle presenti nell'ambiente interno infatti si sommano agli inquinanti esterni che entrano e si accumulano nelle mura.

La qualità dell'aria è quindi alterata da alcune sostanze inquinanti che si possono classificare in agenti chimici, fisici (metalli pesanti come piombo e nickel) e biologici (Grossi, 2022). Nello specifico, gli agenti chimici sono presenti nell'aria sotto forma di gas inorganici: i principali sono il monossido di carbonio (CO), il particolato aerodisperso (PM₁₀, PM_{2.5}), l'ossido e il biossido di azoto (NO_x, NO₂), gli ossidi di zolfo (SO_x) e l'ozono (O₃). La maggior parte di questi gas deriva dalle attività dell'uomo, principalmente dalla combustione di combustibili fossili e dai processi industriali (Battista et al., 2016). Secondo l'UE (2024), tra i principali inquinanti nocivi rientrano il particolato, l'ammoniaca, il metano, l'ozono, gli ossidi di azoto, il biossido di zolfo e i composti organici volatili non metanici; alcuni di questi inquinanti possono reagire tra loro attraverso processi chimici diventando particolato e ozono. Come riportato dal documento dell'WHO (2016), l'agente indagato più da vicino e più comunemente usato come indicatore dell'esposizione ai livelli di inquinamento atmosferico è il PM_{2.5}. Il particolato è una miscela di particelle solide e liquide di sostanze organiche e inorganiche sospese in aria; le particelle più pericolose per la salute sono quelle con diametro uguale o inferiore a 10 µm e a 2.5 µm (PM₁₀ e PM_{2.5}) perché possono penetrare ed essere ispirate profondamente nei polmoni e nei bronchi. Nello specifico, il PM₁₀ si accumula generalmente nelle vie aeree superiori, con alterazioni delle membrane mucose oculari e nasali, mentre il PM_{2.5} può arrivare fino alle piccole vie aeree, nello spazio alveolare e attraverso la membrana alveolo-capillare, e può essere trasportata negli organi extrapolmonari (Keswani, Akselrod e Anenberg, 2022). Particelle di particolato ancora più piccole sono le particelle fini, con un diametro inferiore a 1 µm, e le particelle ultrafini di particolato (UFPM), con un diametro inferiore a 100 nm (0.1 µm): queste sono in grado di raggiungere gli alveoli polmonari (Kampa e Castanas, 2008) ed essendo più piccole hanno una maggiore probabilità di entrare all'interno del sistema circolatorio (Keswani, Akselrod e Anenberg, 2022). Il particolato può avere un impatto sulla salute anche a basse concentrazioni e in particolare può portare a malattie e a decessi per malattie cardiache e polmonari. È importante sottolineare che gli effetti del particolato sulla salute dipendono da diversi fattori, tra cui le dimensioni e la composizione delle particelle, il livello e la

durata dell'esposizione e il sesso, l'età e la sensibilità dell'individuo esposto (Sierra-Vargas e Teran, 2012). La maggior parte delle emissioni di particolato deriva dalle attività dell'uomo, principalmente dalla combustione di combustibili fossili solidi per il riscaldamento domestico, dai processi industriali e dal trasporto stradale (Battista et al., 2016; UE, 2024): il report del 2024 dell'UE indica come il 58% di PM_{2.5} provenga dal consumo energetico residenziale, commerciale e istituzionale. Gli attuali standard di qualità dell'aria sia dell'UE che dell'WHO considerano la concentrazione di massa totale del particolato come indicatore per la definizione delle rispettive norme (UE, 2024). Per quanto riguarda i valori limite della concentrazione delle emissioni di PM_{2.5}, essi sono stati delineati sia dall'Unione Europea sia nelle linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Per quanto riguarda i valori annuali, l'UE indica un limite di 25 µg/m³, mentre l'WHO un limite più basso di 15 µg/m³; inoltre le linee guida dell'WHO indicano anche un limite giornaliero, ossia 5 µg/m³. Nel report del 2024 dell'UE sullo status della qualità dell'aria si evidenzia come il 96% della popolazione urbana europea sia esposta a concentrazioni di particolato superiori ai livelli indicati dall'OMS. In particolar modo, concentrazioni di PM_{2.5} superiori al valore limite annuale dell'UE sono state rilevate in Italia e in alcuni Paesi dell'Europa orientale (UE, 2024). Secondo le nuove linee guida sulla qualità dell'aria dell'WHO (2021) quasi tutta la popolazione mondiale (99%) respira aria che supera i limiti raccomandati per gli inquinanti, con la maggiore esposizione a questi inquinanti nei paesi a basso e medio reddito. Nell'Italia settentrionale le elevate concentrazioni sono dovute alla combinazione di un'alta densità di emissioni antropiche e di condizioni meteorologiche e geografiche che favoriscono l'accumulo degli inquinanti atmosferici nell'atmosfera e la formazione di particelle secondarie (UE, 2024). L'inquinamento atmosferico è maggiore nelle aree urbane per la combinazione di fattori quali attività industriali, traffico stradale, produzione dell'energia e riscaldamento domestico; inoltre si osserva un aumento dell'inquinamento durante i mesi invernali (Battista et al., 2016).

Come indicato anche dall'WHO (2024), l'inquinamento dell'aria rappresenta il più grande rischio ambientale per la salute, causando malattie cardiovascolari e respiratorie che a loro volta influenzano negativamente la salute, riducono la qualità della vita e provocano morti: nel 2012 ha causato circa 3 milioni di morti premature (WHO, 2016). Dati più aggiornati indicano come nel 2021 in Europa 253 000 morti premature siano attribuibili all'esposizione a PM_{2.5}, 52 000 all'esposizione a NO₂ e 22 000 all'esposizione acuta a O₃ (UE, 2024); questi stessi inquinanti risultano connessi ad asma, malattie

cardiache e infarti. Peled (2011) elenca le fasce di popolazione più a rischio per l'esposizione all'inquinamento: esse sono rappresentate dalle persone anziane con più di 65 anni, da neonati, infanti e bambini, da adulti e bambini con asma o altre patologie respiratorie, da adulti con malattie cardiovascolari, da adulti con allergie, da donne in gravidanza e da persone con un basso status socio-economico. In particolar modo, per quanto riguarda il SES, O'Neill e colleghi (2003) hanno identificato tre meccanismi per spiegare i maggiori effetti negativi sulla salute associati all'inquinamento atmosferico negli individui con basso SES o "bassa posizione socioeconomica": suscettibilità direttamente correlata alla posizione socioeconomica, come livelli più elevati di stress psicosociale, accesso limitato all'assistenza sanitaria o maggiore probabilità di vivere in abitazioni di qualità inferiore e associata a una maggiore esposizione a fattori di stress come rumore, affollamento, violenza, allergeni e altri inquinanti; maggiore prevalenza di condizioni di salute e comportamenti che aumentano la suscettibilità, come il diabete e il fumo; esposizioni più frequenti o più intense all'inquinamento atmosferico. L'esposizione agli agenti inquinanti può avere dunque molteplici effetti sulla salute, portando a un conseguente aumento della mortalità e della morbilità (Lodovici e Bigagli, 2011). Questi possono essere distinti tra effetti acuti, tra cui l'aumento di decessi e di accessi al pronto soccorso per smog e inquinamento atmosferico, ed effetti cronici, ossia l'insorgenza sul lungo periodo di malattie cardiache e polmonari (Kampa e Castanas, 2008).

2.1.1 Effetti sulla salute fisica

L'inquinamento atmosferico è oggi riconosciuto come la più grande minaccia ambientale per la salute umana, con nove milioni di morti ogni anno principalmente a causa di malattie cardiorespiratorie (Tandjaoui-Lambiotte et al., 2022). L'esposizione agli inquinanti atmosferici avviene principalmente attraverso l'inalazione, l'ingestione e il contatto con la pelle (Serafini et al., 2022). La maggior parte degli studi in letteratura si è concentrata soprattutto sugli effetti dell'inquinamento dell'aria sulla salute fisica: Kampa e Castanas (2007) nella loro review, riportando modelli epidemiologici e animali, evidenziano come i sistemi principalmente interessati sono il sistema cardiovascolare e il sistema respiratorio, ma come possano essere colpiti anche altri organi. Per quanto riguarda il sistema respiratorio, alte concentrazioni di inquinamento dell'aria e un'esposizione prolungata nel tempo a basse concentrazioni possono colpire le vie aeree, aumentando il rischio di malattie respiratorie, in particolare l'asma (Keswani, Akselrod e Anenberg, 2022). I sintomi riscontrati maggiormente sono infiammazione delle mucose

nasali e della gola, broncocostrizione e dispnea soprattutto negli asmatici, infiammazione dei polmoni e riduzione della loro funzionalità, infezioni delle vie respiratorie superiori quali bronchiti e polmoniti e anche cancro ai polmoni (Kampa e Castanas, 2007; Keswani, Akselrod e Anenberg, 2022); questi sono causati essenzialmente dall'esposizione a ossido di azoto, ozono e metalli pesanti come arsenico e nickel. Riguardo al sistema cardiovascolare, il monossido di carbonio può alterare l'emoglobina e ridurre la sua capacità di trasportare ossigeno, andando a colpire il funzionamento di diversi organi, tra cui il cervello e il cuore; inoltre l'esposizione a lungo termine agli inquinanti può portare all'ostruzione delle valvole cardiache, con il rischio di ischemia, o a infarto, a tachicardia, ad anemia, alla progressiva calcificazione delle arterie coronarie, all'aterosclerosi, all'ipertensione e all'innalzamento della pressione arteriosa sia sistolica che diastolica, con maggior rischio di mortalità cardiovascolare (Kampa e Castanas, 2007; Keswani, Akselrod e Anenberg, 2022). Riguardo al sistema immunitario, vi è una ridotta attività e una disregolazione immunologica: l'esposizione ad alti livelli di inquinamento dell'aria, soprattutto a particelle fini e ultrafini di particolato, sembra associato a un aumento delle citochine pro-infiammatorie, soprattutto nel tessuto nervoso (Kampa e Castanas, 2007). Keswani, Akselrod e Anenberg (2022) evidenziano come l'esposizione al PM_{2.5} può essere associata a un aumento del rischio di malattie autoimmuni sistemiche e come in generale l'inquinamento atmosferico è associato a un aumento del rischio di mortalità per cancro. Possono essere colpiti dall'esposizione all'inquinamento atmosferico anche il sistema urinario e il sistema digestivo (Kampa e Castanas, 2007; Keswani, Akselrod e Anenberg, 2022). Anche l'UE (2024) indica come l'esposizione all'inquinamento atmosferico possa provocare malattie respiratorie, tra cui infezioni, asma, bronchite e cancro polmonare, oltre a una riduzione della funzione polmonare; altri effetti sulla salute fisica includono malattie cardiovascolari, mal di testa, ansia, effetti sul SNC, irritazione ad occhi, naso e gola, problemi respiratori, effetti su fegato, milza e sangue, oltre che sul sistema riproduttivo.

Rispetto agli studi sul sistema respiratorio e cardiocircolatorio, solo recentemente in letteratura è stato indagato l'inquinamento atmosferico in relazione al sistema nervoso centrale, in particolare per quanto riguarda ictus, Alzheimer, sclerosi multipla, Parkinson e disturbi del neurosviluppo. A seconda delle dimensioni e della composizione chimica, il particolato o i costituenti solubili possono traslocare dai polmoni alla circolazione sistemica o migrare attraverso il trasporto olfattivo, interagendo direttamente con cellule e tessuti extrapulmonari, compreso il cervello (Thomson, 2019); non è però necessario

che gli inquinanti raggiungano fisicamente il cervello, né che vi sia un'esposizione cronica, per provocare effetti. In Kampa e Castanas (2007) si evidenzia come l'inquinamento dell'aria, in particolare a metalli pesanti come piombo, mercurio e arsenico e a diossine, può portare a neuropatie con disturbi della memoria, disturbi del sonno, rabbia, affaticamento, tremori delle mani, visione offuscata e parlata sbiassicata, fino al tumore al cervello. L'esposizione agli inquinanti presenti nell'aria può contribuire alla genesi di una malattia neurodegenerativa già a partire dalla prima infanzia, soprattutto se gli individui sono esposti in modo cronico agli agenti contaminanti (Genc et al., 2012). Come si vede in Calderón-Garcidueñas et al. (2015) e in Serafini et al. (2022), le particelle fini e ultrafini di particolato sono quelle che rivestono un maggiore interesse in questi studi e sono implicati negli effetti sul SNC, data la loro capacità di raggiungere facilmente le strutture cerebrali: più le particelle sono piccole, migliore è la loro penetrazione nei polmoni e maggiore è il loro accumulo, che poi è direttamente trasportato verso il cervello. Ad esempio, l'UFPM può essere un trigger per una catena di eventi che porta ad attivare le cellule endoteliali e a distruggere la barriera emato-encefalica, a una risposta immunitaria alterata, a neuroinfiammazione e a neurodegenerazione, attivando meccanismi di morte cellulare quali autofagia, apoptosi e necrosi e causando alterazioni cerebrali quali Alzheimer e Parkinson (Genc et al., 2012). Nei modelli animali le strutture cerebrali più colpite dopo l'inalazione di UFPM e manganese sono il bulbo olfattivo, il cervello e il cervelletto (Guxens e Sunyer, 2012). In Genc et al. (2012) si evidenzia come gli inquinanti atmosferici influenzano il sistema nervoso centrale in modo diretto attraverso il trasporto delle particelle nanometriche inquinanti nel SNC o come conseguenza di infiammazioni sistemiche: l'inquinamento dell'aria può colpire il sistema nervoso attraverso varie vie cellulari, molecolari e infiammatorie che danneggiano direttamente le strutture nervose o attraverso il rilascio di agenti infiammatori in altri organi di ingresso o in siti di deposizione secondaria che possono portare o alterare la predisposizione alla neuroinfiammazione e alla neurodegenerazione del SNC, così come a malattie neurologiche. Soprattutto quando l'esposizione all'inquinamento è cronica, gli astrociti, le cellule endoteliali nervose e le cellule della microglia reagiscono alle sostanze inquinanti con un'attivazione cronica gliale, infiammazione e stress ossidativo, dato dall'aumento di citochine pro-infiammatorie. Gli studi in vitro riportati da Genc et al. (2012) hanno dimostrato che tutti i tipi di cellule neuronali, gliali o endoteliali cerebrali analizzati sono bersaglio di effetti tossici degli inquinanti atmosferici e sono presenti relazioni dose-risposta: ad esempio, elevate concentrazioni di O₃ (60 µg/mL) riducono

gravemente la vitalità delle cellule. Il particolato viene inalato regolarmente a causa dell'inquinamento atmosferico, attraversa la barriera alveolo-capillare nei polmoni, accedendo così alla circolazione periferica e distribuendosi a vari organi, tra cui il cervello: in questo contesto Serafini et al. (2022) riportano come il trasporto attivo, la perdita della barriera emato-encefalica e la traslocazione attraverso la via olfattiva nasale siano stati proposti come meccanismi attraverso cui il particolato entra nel cervello. Infine recenti prove sperimentali hanno dimostrato che il particolato e l'ozono possono attivare l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) con una conseguente risposta neuroendocrina allo stress, ossia rilasciando ormoni glucocorticoidi dello stress, come il cortisolo nell'uomo e il corticosterone nei roditori, andando a impattare sul cervello, che è molto sensibile allo stress (Thomson, 2019; Serafini et al., 2022).

2.1.2 Effetti sulla salute mentale

Gli studi sugli effetti dell'esposizione agli inquinanti dell'aria a livello di salute mentale sono meno numerosi di quelli sugli effetti per la salute fisica. Serafini et al. (2022) sottolineano come gli studi epidemiologici hanno iniziato ad analizzare il potenziale impatto dell'inquinamento atmosferico sul sistema nervoso centrale e sulle conseguenze che ne derivano, tra cui la riduzione delle funzioni cognitive nei bambini, negli adulti e negli anziani, le malattie del neurosviluppo, i sintomi depressivi, le disfunzioni olfattive, i deficit uditivi e altri effetti neuropsicologici avversi. Anche se i meccanismi di neurotossicità del particolato atmosferico non sono del tutto chiari, l'infiammazione sistemica e il relativo stress ossidativo cerebrale sembrano svolgere un ruolo importante nei cambiamenti strutturali e funzionali del SNC associati ai disturbi mentali (Buoli et al., 2018). In Calderón-Garcidueñas et al. (2015) si evidenzia come la depressione e in generale i disturbi dell'umore siano associati all'inquinamento dell'aria: in particolare, l'incremento nei livelli di PM₁₀, PM_{2.5}, NO₂, CO, SO₂, O₃ e la combustione della biomassa sono associati a disturbi depressivi negli anziani e a sintomi emotivi e tentativi di suicidio nei giovani; nei modelli animali, l'esposizione a PM_{2.5} porta a una risposta depressiva e a un aumento delle citochine pro-infiammatorie nell'ippocampo, mentre l'esposizione prenatale a UFPM ha un impatto sui neuroni neonatali e sul comportamento adulto dei topi (Calderón-Garcidueñas et al., 2015). Come già sottolineato, lavori recenti hanno dimostrato che tra le prime risposte biologiche innescate dall'esposizione agli inquinanti atmosferici vi è una risposta allo stress attraverso l'attivazione dell'asse HPA e il rilascio di ormoni dello stress (Thomson, 2019). La

disregolazione dell'asse HPA è una caratteristica di molti processi patologici comuni sia allo stress cronico che all'esposizione a lungo termine all'inquinamento atmosferico, come le malattie cardiovascolari e quelle metaboliche, ma anche a disfunzioni nella salute psicologica, come i disturbi cognitivi e la depressione. Recenti ricerche epidemiologiche hanno rivelato la correlazione tra inquinamento atmosferico e i livelli di cortisolo: ad esempio, livelli elevati di esposizione a NO₂, PM_{2.5} e PM₁₀ sono stati associati a un elevato livello di cortisolo al risveglio (Kim et al., 2020). Quando l'asse HPA è attivato dall'inquinamento dell'aria e l'ormone dello stress, il glucocorticoide, si lega al recettore dei glucocorticoidi (GR), vengono espressi il fattore neurotrofico e i geni associati alle reazioni infiammatorie, all'apoptosi e al metabolismo, con compromissione della neurogenesi, della neurotossicità e della reattività delle cellule gliali, portando ad esempio ai meccanismi di infiammazione della depressione (Kim et al., 2020). Nella meta-analisi di Buoli et al. (2018) viene riportato come livelli elevati di inquinanti, in particolare PM, NO₂ e SO₂, possano portare a un aggravamento dei sintomi di disturbi mentali già presenti, come la schizofrenia, e all'aumento dei ricoveri ospedalieri; nello specifico, il particolato è associato a un peggioramento della salute mentale. Braithwaite et al. (2019) hanno condotto una meta-analisi per indagare gli effetti del PM a lungo termine (> 6 mesi) e a breve termine (< 6 mesi) su depressione, ansia e rischio suicidario. I risultati indicano un'associazione tra esposizione a lungo termine a PM_{2.5} e depressione, oltre al rischio di sintomi di ansia, mentre per l'esposizione a lungo termine a PM₁₀ i risultati non sono statisticamente significativi. Sono risultate inoltre associazioni significative tra l'esposizione a breve termine (0-2 giorni) a PM₁₀ e il rischio di suicidio (Glandka et al., 2018; Braithwaite et al., 2019). Sono presenti anche delle evidenze riguardo all'associazione tra l'esposizione a breve termine a PM_{2.5} e PM₁₀ e l'esacerbazione di episodi depressivi e della severità degli episodi depressivi, così come vi è un'associazione significativa tra breve esposizione a PM_{2.5} e sintomi d'ansia, anche se i risultati possono essere influenzati da variabili confondenti. Sono necessari ulteriori studi per investigare la relazione tra esposizione all'inquinamento dell'aria ed effetti sulla salute mentale, utilizzando come mediatori meccanismi biologici quali stress ossidativo e neuroinfiammazione, che rivestono un ruolo importante per sintomi psicologici quali la depressione e per la psicosi. Ad esempio, alcuni studi hanno visto che l'esposizione di modelli animali al PM_{2.5} ambientale provoca risposte depressive e un aumento delle citochine pro-infiammatorie dell'ippocampo (Calderón-Garcidueñas et al., 2015).

Per quanto riguarda nello specifico la depressione, negli anni la letteratura si è maggiormente interessata ai fattori di rischio ambientali, tra cui mancanza di spazi verdi, scarsa qualità delle abitazioni, esposizione a rumore cronico e anche inquinamento dell'aria, i quali risultano fortemente associati alla depressione (Gladka et al., 2022). Ad oggi, molti lavori epidemiologici correlano l'inquinamento atmosferico alla depressione, nonostante questa correlazione rimanga ancora controversa (Kim et al., 2020). Ad esempio, nella meta-analisi di Braithwaite et al. (2019) si evidenzia che il rischio di depressione aumenta significativamente con l'esposizione a lungo termine a PM_{2.5} e a breve termine a PM₁₀, NO₂, SO₂ e CO, ma non con l'esposizione a O₃; altri studi sperimentali invece mostrano come l'esposizione a sostanze inquinanti quali PM_{2.5}, PM₁₀, O₃, NO₂, NO_x e SO₂ aumenta la probabilità di sviluppare sintomi depressivi (Gladka et al., 2018). Sempre nella revisione sistematica di Gladka et al. (2018) vengono citati degli studi in cui l'esposizione al particolato viene associata all'incidenza della depressione: ad esempio, è emerso che il rischio di un episodio depressivo è maggiore con l'aumentare della concentrazione di PM_{2.5} di 10 µg/m³, soprattutto in persone con malattie croniche concomitanti. Anche nella meta-analisi di Buoli et al. (2018) quattro studi indipendenti confermano che l'esposizione a livelli di concentrazione elevata di PM_{2.5}, specie se a lungo termine, può essere associata all'insorgenza o all'aggravamento di sintomi depressivi; sintomi depressivi più gravi sono inoltre associati all'aumento dei livelli di NO₂ in estate e di PM₁₀ in inverno. Nello studio di Yang et al. (2023) sono state rilevate associazioni significative tra i livelli di PM_{2.5}, NO e NO₂ e il rischio di depressione e ansia: le curve esposizione-risposta tra il livello di inquinamento atmosferico e l'incidenza della depressione e dell'ansia sono non lineari, con pendenze più elevate ai livelli più bassi di esposizione all'inquinamento e tendenze al plateau con esposizioni più elevate, suggerendo che il rischio di depressione e ansia tende ad essere più elevato con livelli di inquinamento atmosferico più bassi e a stabilizzarsi con esposizioni più elevate agli inquinanti. Nella meta-analisi di Borroni et al. (2022) si evidenzia un'associazione tra l'esposizione a lungo termine a PM_{2.5}, NO₂, SO₂ e CO e la depressione: nello specifico, è stato stimato un incremento del 10% nel rischio di insorgenza della depressione per ogni aumento di 10 µg/m³ di PM_{2.5} e un incremento del 4% nel rischio per ogni aumento di 10 µg/m³ di PM_{2.5}. Questa associazione risulta confermata anche da studi recenti, in particolare quello di Gladka e al. (2022), dove la depressione risulta associata all'esposizione a lungo termine a elevate concentrazioni di PM_{2.5}, PM₁₀, NO_x ed elevate emissioni di NO_x, SO₂ e CO e CO₂, e quello di Cao et al. (2024), dove l'esposizione a

PM_{2.5} e NO₂, soprattutto a lungo termine, risulta essere associata a un maggiore rischio di insorgenza della depressione. Come descritto in precedenza, l'esposizione all'inquinamento porta all'infiammazione e allo stress ossidativo; è importante ricordare in questa sede che la neuroinfiammazione è uno dei meccanismi patogeni implicati nella depressione, processo che legherebbe a livello biologico l'inquinamento dell'aria al disturbo. In uno studio su topi esposti all'inquinamento atmosferico illustrato nella review di Kim et al. (2020), l'espressione del gene alla base della risposta allo stress ossidativo era attenuata quando nei topi è stato iniettato un inibitore della produzione di cortisolo; quando agli stessi roditori è stato loro iniettato il cortisolo stesso, il gene che causa lo stress ossidativo era attivato. Questi risultati indicano il livello di cortisolo come elemento chiave nell'effetto dell'inquinamento atmosferico sulla depressione. La risposta allo stress inizia nel SNC e agisce attraverso l'ipotalamo e l'ipofisi per aumentare la secrezione di cortisolo dalla corteccia surrenale e di glucocorticoidi. Il cervello è altamente sensibile ai glucocorticoidi, come il cortisolo, che è un ormone dello stress con un ruolo importante nei disturbi cognitivi neurodegenerativi e nella depressione (Kim et al., 2020). Indagando sui meccanismi biologici scatenanti, vari studi in letteratura hanno dimostrato che l'inquinamento atmosferico provoca neuroinfiammazione, stress ossidativo e neurotossicità, che a loro volta risultano associati all'insorgenza della depressione a causa di una disregolazione ormonale e dei neurotrasmettitori (Borroni et al., 2022): lo squilibrio dei neurotrasmettitori serotonina e noradrenalina nel SNC rappresenta un meccanismo eziologico noto della depressione.

2.2 Inquinamento dell'aria e salute mentale materna

Come già accennato, l'inquinamento atmosferico è una condizione che porta all'aggravamento della salute fisica e della mortalità, ma può essere anche un fattore di rischio ambientale per la salute mentale, con un aumentato rischio di insorgenza di sintomi psicopatologici oppure di aggravamento di condizioni psicologiche preesistenti. Anche se l'OMS riconosce l'impatto della crisi climatica sulla salute umana, c'è ancora poca attenzione a come il cambiamento climatico e i suoi effetti, tra cui l'inquinamento dell'aria, abbiano effetti nello specifico sulla salute mentale della donna: molto spesso infatti gli studi si focalizzano sugli outcome avversi di sviluppo o di psicopatologia nel bambino, senza prendere in considerazione la salute materna. Rothschild e Haase (2023) evidenziano come l'innalzamento delle temperature, una delle conseguenze del

cambiamento climatico, giochi un ruolo importante nei disordini mentali comuni alle donne, dato che alcuni neurotrasmettitori, come la serotonina, sono importanti sia nella regolazione della temperatura sia nell'insorgenza di disturbi psichiatrici; inoltre può portare a esiti avversi relativi alla nascita, quali aborti, nascita pretermine e basso peso alla nascita, che a loro volta influenzano la salute mentale materna. Anche per quanto riguarda l'inquinamento atmosferico c'è un aumentato rischio di esiti avversi alla nascita come aborti, nascita pretermine e basso peso alla nascita che possono portare a loro volta ad esiti psicopatologici materni quali PTSD (Pandipati e Abel, 2023; Rothschild e Haase, 2023); l'esposizione a inquinanti inoltre aumenta la prevalenza di psicopatologia, in particolare per quanto riguarda la depressione e la gravità dei sintomi depressivi (Rothschild e Haase, 2023).

La gravidanza è un periodo critico di cambiamento e di complessità trasformativa per la donna dal punto di vista identitario, psicologico e sociale ma anche neurobiologico, che porta a delle modificazioni anche biologiche nell'asse HPA e nella produzione degli ormoni e dei glucorticoidi, così come a un certo rischio di stress e di psicopatologia, con possibili decrementi nella salute e nel benessere della donna. Già di per sé la gravidanza comporta una maggiore vulnerabilità da molti punti di vista, cosa che potrebbe essere amplificata dall'impatto dell'inquinamento dell'aria. Durante la gravidanza infatti diversi fattori aumentano la vulnerabilità agli esiti avversi legati all'inquinamento atmosferico, tra cui alterazioni del sistema endocrino, aumento della frequenza respiratoria e delle gittate cardiache, che possono innescare risposte patofisiologiche alterate quali stress ossidativo, alterazioni metaboliche, cardiovascolari e immuno-infiammatorie (Mazumder et al., 2024). Gli inquinanti atmosferici come il particolato possono agire a livello biologico attraverso dei meccanismi quali neuroinfiammazione e stress ossidativo; questi hanno degli effetti sul SNC ma anche sull'attivazione dell'asse HPA e sulla produzione e rilascio dei glucorticoidi, che come già indicato sopra durante la gestazione subiscono di per sé delle trasformazioni per supportare la gravidanza e per la preparazione della donna al parto. La vulnerabilità agli agenti inquinanti potrebbe sommarsi a quella del periodo perinatale: l'inquinamento atmosferico dunque può essere considerato un fattore di rischio ambientale ulteriore per l'aggravamento della salute mentale materna, aumentando il rischio di forme di distress e di psicopatologia. Ad esempio, nello studio di Kanner et al. (2021) è stata osservata un'associazione tra una maggiore esposizione a inquinanti ambientali, in particolare il PM₁₀ e il NO₂, e un incremento del rischio del 29-73% per disturbo mentale non specificato che complica la gravidanza e del 14-21% per

depressione; è stato inoltre visto che donne residenti in aree con concentrazioni più elevate di NO₂, PM₁₀ e SO₂, oltre a maggiori livelli di stress durante la gravidanza, hanno un rischio maggiore di episodi depressivi (Gładka et al., 2018).

2.2.1 Inquinamento dell'aria e depressione antenatale

Per quanto riguarda la relazione tra inquinamento atmosferico e depressione materna antenatale, la letteratura è recente e dunque non ancora vasta come in altri ambiti. Gli studi presenti hanno comunque visto un'associazione significativa tra l'esposizione a inquinanti atmosferici, nello specifico il particolato, e la depressione antenatale. Nella trattazione presente è già stato citato lo studio di Kanner et al. (2021) che ha valutato la relazione tra uno specifico disordine mentale in gravidanza e la depressione con i livelli medi di esposizione all'inquinamento atmosferico durante 3 mesi prima del concepimento, nel primo trimestre e durante l'intera gravidanza. Il campione reclutato in questo studio, proveniente da uno studio retrospettivo di coorte sulle pratiche di travaglio e di parto, è composto da 211645 donne; l'esposizione all'inquinamento atmosferico è stata stimata attraverso modelli Community Multiscale Air Quality ed è stata associata a ciascun partecipante in base all'esposizione media nella regione di riferimento dell'ospedale di provenienza. È stata vista nei risultati, come sopra riportato, un'associazione delle particelle inquinanti con un incremento del 29-73% dei livelli di disturbo mentale aspecifico (aOR: 0.69, 95%CI: 0.66 to 0.72) e 14-21% dei livelli di depressione (aOR: 0.51, 95%CI: 0.46 to 0.57; aOR: 0.80, 95%CI: 0.76 to 0.83; aOR: 0.90, 95%CI: 0.81 to 1.00; aOR: 0.84, 95%CI: 0.79 to 0.89). Viene ipotizzato come meccanismo biologico alla base la neuroinfiammazione, che porterebbe alla formazione di ossigeno reattivo e di stress ossidativo, i quali possono alterare la barriera emato-encefalica e la risposta del sistema immunitario, fattori di rischio per le malattie psichiatriche, e neurotossicità in particolare nel sistema dopaminergico, che è collegata alla depressione; questo stesso meccanismo è stato visto in studi sul cervello dei roditori esposti a livelli di particolato. Ahlers e Weiss (2021) hanno analizzato la relazione tra esposizione all'inquinamento atmosferico, in particolare al PM_{2.5}, durante la gravidanza e la depressione antenatale, usando come mediatore di questa relazione anche il livello di cortisolo, in un campione di 50 donne reclutate durante il terzo trimestre di gestazione. I livelli di PM_{2.5} sono stati rilevati dall'area residenziale del campione e ricavati attraverso le registrazioni della qualità dell'aria effettuate dai distretti di controllo; la depressione è stata misurata con lo strumento PHQ-9, usando come cut-off clinico un punteggio

maggiore o uguale a 10, mentre i livelli di cortisolo sono stati rilevati dalla saliva attraverso 4 diverse misure. I risultati mostrano un incremento dell'esposizione prenatale a PM_{2.5} associato a sintomi depressivi più severi nel terzo trimestre ($\beta = 0.14$, $p = 0.02$), ma non nel primo e nel secondo trimestre, e a una relazione con i livelli di cortisolo, anche se il cortisolo non sembra mediare l'associazione tra PM_{2.5} e depressione. Data l'associazione tra esposizione all'inquinamento e disregolazione del sistema immunitario ben documentata in letteratura, gli autori hanno ipotizzato come meccanismi biologici alla base della associazione tra esposizione prenatale a PM_{2.5} e depressione antenatale la disregolazione dell'asse HPA e degli ormoni riproduttivi, l'ipermetilazione e i conseguenti stress ossidativo e neuroinfiammazione. Zhao et al. (2022) hanno condotto uno studio per valutare l'associazione tra esposizione a PM_{2.5} e livelli di ansia e depressione in gravidanza e per identificare una finestra critica di rischio all'esposizione al particolato utilizzando un campione derivante dalla coorte di nascita prospettica Shanghai MCPC. Sono state incluse 3731 donne in gravidanza, in cui la depressione è stata valutata attraverso lo strumento CES-D, usando come cut-off clinico un punteggio uguale o superiore a 16; le concentrazioni medie giornaliere di particolato sono state ricavate da modelli statistici sulla base di dati rilevati da satelliti e poi sono stati associati all'indirizzo di residenza materna. I risultati mostrano come un'esposizione prenatale a PM_{2.5} risulta associata a punteggi più elevati di ansia e depressione prenatale ($\beta = 0.710$, 95 %CI: 0.387 to 1.034; $\beta = 0.510$, 95 %CI: 0.216 to 0.803). Viene poi individuata come finestra critica di esposizione il periodo che va dalla 4^a settimana gestazionale alla 13^a settimana: nel primo trimestre il rischio di ansia e depressione sembrerebbe aumentare del 20-25%. I meccanismi sottostanti a questa relazione ipotizzati dagli autori riguardano l'aumento in gravidanza di ormoni sessuali, quali estradiolo, progesterone e glucorticoidi, l'alterazione del cortisolo e dell'asse HPA e la neuroinfiammazione, che di conseguenza portano a neurotossicità e a effetti proinfiammatori, come l'aumento delle citochine proinfiammatorie. Anche Hu et al. (2022) hanno valutato la relazione tra esposizione all'inquinamento e la depressione prenatale, determinando nello specifico l'associazione totale e specifica per trimestre tra qualità dell'aria interna percepita (PIAQ) e depressione prenatale. Sono state reclutate 2166 donne in gravidanza, di cui sono state incluse 1945 nello studio; i sintomi di depressione antenatale sono stati valutati attraverso lo strumento EPDS, usando come cut-off clinico un punteggio uguale o maggiore a 9, mentre la qualità dell'aria percepita è stata calcolata con lo strumento PIAQ, in cui un punteggio elevato indica una peggiore qualità dell'aria indoor, durante tutti i trimestri di gravidanza. I

risultati mostrano come un alto punteggio PIAQ è associato positivamente a un punteggio clinico di depressione in gravidanza (β : 0.27, 95%CI: 0.15 to 0.39) e che donne in gravidanza con un alto punteggio PIAQ hanno un alto rischio di depressione antenatale (OR: 3.24, 95% 95%CI: 2.28 to 4.78). La relazione tra avversa qualità dell'aria e depressione antenatale è “dose-response”, con l'effetto più significativo al terzo trimestre. Viene infine visto nello studio come l'attività fisica sia un fattore importante di mitigazione degli effetti: l'associazione tra esposizione avversa a PIAQ e rischio di depressione è risultata meno pronunciata tra donne che praticavano maggiore attività fisica. Più recentemente anche Qiu, Fang et al. (2024) hanno studiato la relazione tra esposizione a breve termine a PM_{2.5} e depressione antenatale, indagando inoltre il ruolo del microbiota dell'intestino materno come mediatore della relazione. Sono state reclutate come campione 75 donne in gravidanza al terzo trimestre, divise in due gruppi (con depressione antenatale e senza depressione antenatale) sulla base del punteggio ottenuto dall'EPDS; per la valutazione dei sintomi depressivi antenatali è stato quindi utilizzato lo strumento EPDS, scegliendo come cut-off clinico un punteggio uguale o maggiore a 10. La concentrazione di PM_{2.5} e dei componenti chimici è stata calcolata sulla base dell'indirizzo di residenza di ciascuna partecipante con il modello Weather Research and Forecasting-Community Multiscale Air Quality (WRF-CMAQ) usando il database “*Tracking Air Pollution in China*”; il microbiota è stato analizzato dai campioni fecali raccolti dalle madri attraverso tecniche di estrazione del DNA e di analisi del gene 16 S rRNA in regioni distinte. Nei risultati dello studio il PM_{2.5} è risultato associato positivamente ad alti punteggi nell'EPDS e dunque l'esposizione a breve termine (< 30 giorni) a concentrazioni alte di PM_{2.5} e dei suoi componenti chimici aumenterebbe il rischio di depressione antenatale. Viene evidenziato l'effetto di mediazione del microbiota dell'intestino, associato negativamente ai punteggi dell'EPDS (β : -7.21, 95%CI: -11.00 to -3.43, q : 0.01; β : -2.37, 95%CI: -3.87 to -0.87, q : 0.02), che potrebbe dunque essere un fattore di protezione per la salute mentale materna: ad esempio nello studio l'Enterococco spiega il 29,23% (95%CI: 2.16 to 87.13%, p : 0.04) delle associazioni tra il livello di esposizione al PM_{2.5} nel giorno del campionamento e i punteggi ottenuti nell'EPDS. Gli autori ipotizzano alla base il fatto che il particolato potrebbe essere inalato attraverso le sue componenti chimiche e passare attraverso la barriera del sangue nei polmoni o essere assorbito nel tratto intestinale attraverso il microbiota; in seguito questi processi attiveranno una risposta infiammatoria.

2.2.2 Inquinamento dell'aria e depressione post partum

Per quanto riguarda l'associazione tra inquinamento atmosferico e depressione materna post partum, come per la depressione antenatale la letteratura è recente e quindi limitata, soprattutto messa a confronto con le evidenze relative all'associazione tra depressione ed esposizione all'inquinamento nella popolazione generale. Sebbene i fattori di rischio tra disturbo depressivo maggiore e depressione post partum siano simili (APA, 2013), il contesto unico della gravidanza e della transizione alla maternità può rendere le donne nel periodo perinatale più suscettibili alle esposizioni agli inquinanti dell'aria e dunque al rischio di insorgenza di sintomi depressivi. Nonostante ciò, si trova comunque un maggior numero di studi rispetto alla depressione antenatale.

Sheffield et al. (2018) sono stati tra i primi che hanno analizzato l'associazione tra esposizione prenatale al particolato con diametro inferiore o uguale a $2.5 \mu\text{m}$ e il funzionamento psicologico depressivo post-partum in un campione di 557 donne con etnia mista, basso reddito derivato da uno studio di coorte in gravidanza. I sintomi di depressione sono stati rilevati attraverso l'EPDS a 6 e a 12 mesi, mentre i livelli giornalieri di concentrazione del $\text{PM}_{2.5}$ sono stati ottenuti attraverso un modello spaziotemporale satellitare basandosi sulla residenza dei soggetti nel periodo di gravidanza. I risultati indicano un'associazione tra $\text{PM}_{2.5}$ e aumento dei punteggi EPDS, nello specifico dei sintomi depressivi e di anedonia; in particolare sono stati individuati nelle analisi una finestra di vulnerabilità temporale durante il secondo trimestre di gravidanza e un maggior rischio per le donne di etnia africana. I meccanismi biologici ipotizzati alla base riguardano sempre, come per la relazione tra depressione ed esposizione all'inquinamento, stress ossidativo e la disregolazione del sistema endocrino e immunitario. In seguito lo stesso gruppo di ricerca ha esaminato l'associazione tra l'esposizione al $\text{PM}_{2.5}$ e il rischio di depressione postpartum in un campione di 509 donne dello studio PROGRESS (Niedzwiecki et al., 2019). I sintomi depressivi sono stati misurati durante la gravidanza, a 1 mese post partum e a 6 mesi post partum attraverso lo strumento EPDS, prendendo in considerazione come cut-off clinico un punteggio uguale o maggiore a 13; i livelli di concentrazione di $\text{PM}_{2.5}$ sono stati rilevati attraverso un modello basato su dati satellitari. I risultati mostrano come un incremento medio dell'esposizione a $\text{PM}_{2.5}$ ($5 \mu\text{g}/\text{m}^3$) in gravidanza, ma non nel primo anno post partum, è associato a rischio maggiore di sviluppare DPP a 6 mesi post partum (RR: 1.59; 95%CI: 1.11 to 2.28), con un incremento dell'83%, e a un'insorgenza tardiva di DPP (RR: 2.58;

95%CI: 1.40 to 4.73), ovvero nessun sintomo clinico a 1 mese e insorgenza del DPP a 6 mesi, con un incremento del 158%; inoltre la media dell'esposizione a PM_{2.5} in gravidanza risulta associata ad aumento dei punteggi a 6 mesi nelle sottoscale di anedonia ($p = 0.03$) e di depressione ($p = 0.04$). Anche questo studio mostra come l'esposizione all'inquinamento dell'aria può influenzare la salute materna postnatale, individuando come meccanismi biologici alla base la disregolazione dell'asse HPA e conseguenti processi di infiammazione: il sistema neuroendocrino materno subisce infatti cambiamenti drastici durante la gravidanza, in gran parte dovuti agli effetti endocrini della placenta in via di sviluppo, e l'interruzione della normale attività dell'asse HPA durante la gravidanza, eventualmente attraverso l'aumento dei livelli di cortisolo materno indotto dallo stress, può prolungare il periodo refrattario HPA post partum, aumentando così il rischio di depressione. Bastain et al. (2021) hanno indagato la relazione tra esposizione all'inquinamento dell'aria, considerando più inquinanti (NO₂, O₃, PM₁₀ e PM_{2.5}), e depressione materna post partum in un campione di 180 donne provenienti dallo studio MADRES. I livelli di inquinamento prenatale giornalieri sono stati misurati dall'abitazione dei soggetti con modelli di interpolazione spaziale da dati di monitoraggio ambientale; i sintomi di DPP sono stati misurati a 12 mesi con lo strumento CES-D, considerano come cut-off clinico un punteggio uguale o maggiore a 16. Nei risultati si vede un aumento di oltre 2 volte delle probabilità di insorgenza di depressione materna a 12 mesi dal parto associato all'esposizione a NO₂ nel secondo trimestre (OR: 2.63, 95%CI: 1.41 to 4.89) e alla media di NO₂ in gravidanza (OR: 2.04, 95%CI: 1.13 to 3.69); inoltre alti livelli di PM_{2.5} nel secondo trimestre sono associati con un incremento di depressione post partum (OR: 1.56, 95%CI: 1.01 to 2.42), con un effetto simile per il PM₁₀ ma al limite della significatività (OR: 1.58, 95%CI: 0.97 to 2.56). I meccanismi alla base ipotizzati riguardano sempre l'attivazione dell'asse HPA e la neuroinfiammazione. Lo studio di Shih et al. (2021) valuta l'associazione tra l'esposizione all'inquinamento atmosferico in gravidanza e nel periodo post partum e l'incidenza di DPP in un campione di 21188 diadi madre-bambino. I sintomi di DPP sono stati rilevati con un questionario ai soggetti, all'interno del quale una domanda chiedeva se avessero esperito DPP, e attraverso la diagnosi con DMS-IV-TR di psichiatri, mentre l'esposizione prenatale e postnatale agli inquinanti è stata stimata con il modello statistico LUR utilizzando dati ricavati da stazioni di monitoraggio dell'aria. I risultati di questo studio mostrano come l'esposizione a NO₂ (aOR: 1.081, 95%CI: 1.003 to 1.165), e non a PM_{2.5} come invece rilevato dagli studi citati in precedenza, durante la gravidanza, in particolare nel primo

trimestre, è associata al rischio di sviluppo di insorgenza di DPP a 6 mesi (8%). Gli autori hanno ipotizzato come meccanismi biologici l'alterazione degli ormoni dell'asse HPA e la conseguente disregolazione, con effetti di neuroinfiammazione, disregolazione della barriera ematoencefalica, stress ossidativo, disfunzione endoteliale e danno neuronale. Duan et al. (2022) hanno esplorato in un campione di 10209 donne in gravidanza l'associazione tra esposizione prenatale all'inquinamento e depressione post partum a 6 settimane. I sintomi depressivi sono stati rilevati con l'EPDS, tenendo in considerazione come cut-off clinico un punteggio maggiore o uguale sia a 10 che a 13, mentre le concentrazioni giornaliere degli inquinanti in gravidanza sono state ricavate da dati sull'inquinamento provenienti dalle stazioni di monitoraggio nazionale. I risultati mostrano come l'esposizione a PM₁₀ (aOR: 1.47, 95%CI: 1.36 to 1.59), CO (aOR: 2.31, 95%CI: 1.99 to 2.69), NO₂ (aOR: 1.63, 95%CI: 1.44 to 1.85) in gravidanza e a SO₂ (aOR: 1.10, 95%CI: 1.03 to 1.18) nel secondo trimestre è associata al rischio di sviluppare DPP a 6 settimane post partum; non è risultata un'associazione significativa con PM_{2.5} e O₃. I meccanismi biologici implicati secondo gli autori riguardano stress ossidativo, incremento nel livello degli ormoni dello stress e attivazione di una risposta infiammatoria, ampiamente connessa in letteratura alla depressione. Anche Sun et al. (2023) hanno valutato l'associazione tra esposizione materna all'inquinamento ambientale e rischio di depressione post partum in un campione di 340679 donne proveniente da uno studio di coorte retrospettivo. L'esposizione mensile all'inquinamento prenatale e postnatale, basata sulla residenza materna, è stata calcolata con modelli di interpolazione spaziale da dati ricavati da stazioni di monitoraggio nazionale; i sintomi depressivi sono stati rilevati attraverso l'EPDS somministrato a 6 mesi post partum, considerando come cut-off clinico un punteggio maggiore o uguale a 10, e sono stati confermati in colloquio clinico con la diagnosi di DPP, basata sui codici dell'ICD-9 e dell'ICD-10, nelle donne che superavano il punteggio cut-off. I risultati ancora una volta evidenziano come l'esposizione a lungo termine all'inquinamento ambientale sia un fattore di rischio ambientale per lo sviluppo di DPP: l'esposizione prenatale e postnatale a O₃ (aOR: 1.09, 95%CI: 1.06 to 1.12), PM₁₀ (aOR: 1.02, 95%CI: 1.00 to 1.04) e PM_{2.5} (aOR: 1.02, 95%CI: 1.00 to 1.03), ma non NO₂, è risultata associata all'aumento del rischio di DPP, soprattutto per quanto riguarda l'ozono durante l'intero periodo di gravidanza e del postpartum, mentre per quanto riguarda il particolato nel terzo trimestre e nel periodo postpartum. Anche in questo caso gli autori, al pari di precedenti studi, indicano come meccanismi biologici che sembrerebbero implicati una disfunzione

dell'asse HPA con conseguente infiammazione cronica e stress ossidativo. Nella review di Surace et al. (2023), in cui nella discussione dei risultati sono stati inclusi 9 studi idonei, due studi mostrano un'associazione tra solo l'esposizione a PM_{2.5} e l'esposizione a PM_{2.5} e NO₂ con l'insorgenza di DPP a 12 mesi postpartum, mentre un altro studio mostra l'associazione tra sintomi stressanti e l'esposizione al particolato durante la gravidanza. In particolare, risulta che il PM_{2.5} e il NO₂ sembrano incrementare la vulnerabilità a sviluppare DPP. Gli autori si ricollegano alla letteratura indicando come possibili meccanismi biologici l'infiammazione e livelli della vitamina D bassi nel plasma bassi, i quali possono portare a una vulnerabilità nell'insorgenza di sintomi depressivi antenatali e postpartum; sottolineano inoltre l'attivazione della microglia nel SNC, le modificazioni epigenetiche nei geni che regolano ritmi circadiani di funzioni basilari fisiologiche quali il sonno e l'appetito, la metilazione, la modifica dei livelli di ossitocina e dei recettori del glucorticoidi e la disregolazione dell'asse HPA. La revisione ombrello di Mazumder et al. (2024) analizza revisioni sistematiche e meta-analisi che riportano effetti dell'inquinamento sulla salute materna, includendo un totale di 20 studi nella review; i risultati mostrano come il particolato, soprattutto inferiore a 2.5 µm, sia particolarmente dannoso per salute materna, riportando come possibili meccanismi biologici alla base le risposte pro-ossidanti e pro-infiammatorie. Per quanto riguarda la DPP, l'esposizione a particolato inferiore a 10 µm e a 2.5 µm, NO₂, O₃ e CO nelle revisioni prese in analisi non riporta associazioni significative, anche se per il PM_{2.5} l'evidenza complessiva per l'intera gravidanza, il primo e il secondo trimestre indica una tendenza positiva, mentre per il terzo trimestre l'associazione è negativa. Recentemente Cadman et al. (2024) hanno valutato le associazioni tra esposizioni all'ambiente urbano, ovvero esposizione agli inquinanti dell'aria (NO₂, PM₁₀, PM_{2.5}), rumore del traffico stradale, spazi naturali, vicinanza ad aree verdi e zone blu e all'ambiente edilizio, e la depressione postpartum in un campione di 30772 donne provenienti dalla coorte dello studio EUCN. I livelli medi di esposizione agli inquinanti sulla base della residenza materna sono stati ottenuti attraverso modelli statistici con dati ricavati dalle stazioni di monitoraggio della qualità dell'aria; per quanto riguarda la depressione postpartum, gli autori hanno classificato la depressione materna come variabile binaria basata sui self-report delle diverse coorti, dato che sono stati usati strumenti diversi (EPDS, GHQ, CES-D e SDC). I risultati mostrano come l'esposizione al PM₁₀ sia associata a un leggero aumento delle probabilità di insorgenza di DPP (aOR: 1.08, 95%CI: 0.99 to 1.17), mentre le associazioni per l'esposizione a NO₂ e PM_{2.5} sono quasi nulle.

Molto spesso gli studi in letteratura relativi all'associazione tra esposizione all'inquinamento dell'aria e depressione materna riportano risultati inconsistenti tra loro, in parte dovuti a differenze nelle popolazioni di studio, nella numerosità dei campioni, nei metodi di valutazione degli esiti, nelle finestre di esposizione e nelle regioni di studio, che hanno ad esempio diversi livelli e composizioni di particolato (Sun et al., 2023). In linea generale però si può rilevare dai risultati degli studi riportati che l'esposizione ad alte concentrazioni di inquinamento atmosferico, nello specifico al particolato, impatta sulla salute mentale materna e in particolare aumenta il rischio di insorgenza di sintomi depressivi anche nelle donne nel periodo perinatale.

2.3 Inquinamento dell'aria ed effetti sullo sviluppo del bambino

Risultano essere più numerosi in letteratura gli studi che analizzano gli effetti dell'inquinamento atmosferico sulla salute fisica e psicologica del bambino e sul suo sviluppo. In questi studi è considerato il periodo perinatale fino a un anno dopo il parto, ma gli inquinanti atmosferici possono avere un effetto negativo su periodi più lunghi e quindi gli studi si concentrano anche sulle conseguenze dal punto di vista dello sviluppo in periodi successivi, dove un numero crescente di ricerche ha dimostrato anche un'associazione tra inquinamento e psicopatologia. I bambini sono più suscettibili a danni neurologici perché il cervello sta ancora sviluppando (Blockmeyer e D'Angiulli, 2016), soprattutto nel periodo della gravidanza e nel secondo trimestre, così come tendono ad avere meno barriere naturali stabilizzate nei polmoni per proteggersi contro le particelle inalate che quindi possono raggiungere facilmente il cervello in via di sviluppo. Anche se i meccanismi biologici sottostanti sono ancora poco chiari, è ipotizzata l'azione dello stress ossidativo che può provocare un'inflammatione intrauterina, portando a un danno in diversi organi fetali, tra cui il cervello (Chen et al., 2024). L'inquinamento atmosferico causa ogni anno circa un terzo delle morti premature (Serafini et al., 2022) e l'esposizione agli inquinanti atmosferici durante il periodo prenatale può influenzare la crescita durante l'infanzia e la fanciullezza. L'esposizione al particolato durante la gravidanza può portare ad esempio a un ritardo nella maturazione del sistema immunitario: soprattutto i PAHs e il PM_{2.5} possono agire come immunomodulatori con un impatto sulla salute successiva dei neonati e dei bambini.

L'esposizione in utero e nei primi anni di vita al particolato è anche associata a risultati negativi in termini di salute mentale nel corso della vita e a tassi più elevati di

altri disturbi medici cronici come l'asma nei bambini (Serafini et al., 2022). Ad esempio, l'esposizione all'inquinamento atmosferico in utero è associata a un ritardo nello sviluppo, a un quoziente intellettivo più basso, al disturbo da deficit di attenzione e iperattività e a una riduzione della materia bianca nel cervello dei bambini (Rothschild e Haase, 2023). Thomson (2019) riporta studi della letteratura emergente che sostengono un ruolo dell'inquinamento atmosferico nel contribuire alla programmazione fetale e all'invecchiamento accelerato, attraverso gli effetti cumulativi degli stress ossidativi e infiammatori. Riguardo a età più avanzate, in letteratura si trovano studi che riguardano gli effetti a breve e a lungo termine dell'esposizione prenatale ma anche dell'esposizione tardiva, come in infanzia inoltrata, sullo sviluppo e sulla salute mentale. Ci sono infatti evidenze anche contrastanti dell'associazione tra esposizione all'inquinamento dell'aria ed effetti sulla cognizione, sulle abilità psicomotorie, sul neurosviluppo, sullo sviluppo neurocomportamentale e sullo sviluppo affettivo-emotivo, con possibili esiti psicopatologici. Perera et al. (2006) in un campione di 183 bambini di 3 anni hanno valutato il ruolo degli inquinanti (PAHs, pesticidi e fumo di tabacco ambientale, ETS) nella patogenesi dei disturbi neurocognitivi. L'esposizione materna a ETS è stata chiesta con un'intervista, mentre i livelli di PAHs sono stati raccolti durante la gravidanza in 2 giorni attraverso un piccolo zaino con dentro un monitor; a 3 anni del bambino come strumenti psicologici sono stati usati la CBCL 1.5-5 anni e le scale Bayley-II per misurare lo sviluppo e i problemi comportamentali. I risultati evidenziano come l'esposizione prenatale ai PAHs non sia associata all'indice di sviluppo psicomotorio o a problemi comportamentali, ma un'alta esposizione risulta associata a un basso indice di sviluppo mentale a 3 anni (β : -5.69; 95% CI: -9.05 to -2.33, p : < 0.01) e al rischio di ritardo di sviluppo cognitivo (OR: 2.89; 95% CI: 1.33 to 6.25, p : 0.01). Lertxundi et al. (2015) in un campione di 438 diadi madre-bambino hanno valutato l'associazione tra esposizione materna prenatale a inquinanti quali PM_{2.5}, NO₂ e benzene e compromissione dello sviluppo nel secondo anno di vita. I livelli di PM_{2.5} sono stati rilevati attraverso dei campionatori di aerosol messi in tre zone, mentre quelli di NO₂ e benzene attraverso stazioni di monitoraggio e in seguito stimati con modelli statistici; a 15 mesi sono state usate le scale Bayley per misurare gli esiti di sviluppo cognitivo e motorio. I risultati mostrano che l'esposizione a PM_{2.5} sembra essere associata a un ritardo nello sviluppo motorio (90%CI: - 1.75 to - 0.53), mentre a NO₂ a un ritardo nello sviluppo cognitivo (90%CI: - 0.47 to - 0.11) nei bambini durante il secondo anno di vita, in particolare in prossimità a impianti di lavorazione dei metalli; il benzene non risulta invece associato

significativamente a ritardi nello sviluppo. Più recentemente Chen et al. (2024) hanno indagato l'associazione tra esposizione pre-concepimento e prenatale agli inquinanti del traffico (NO₂ e PM_{2.5}) e sviluppo neurocognitivo infantile in un campione di 1174 donne in gravidanza e 946 bambini a 12 mesi. L'esposizione agli inquinanti è stata rilevata attraverso siti di monitoraggio nazionale a partire dall'indirizzo di residenza materno ed è stata calcolata sulla base di modelli statistici; per quanto riguarda lo sviluppo, è stata usata la versione cinese delle scale Bayley a 12 mesi per misurare gli outcome di nascita e il neurosviluppo. I risultati evidenziano come l'esposizione a PM_{2.5} e NO₂ 90 giorni prima della nascita risulta associata a un più basso indice di sviluppo psicomotorio delle scale Bayley (β : -6.15, 95% CI: -8.84 to -3.46; β : -2.83, 95% CI: -4.27 to -1.39), mentre un'esposizione maggiore solo a NO₂ a un rischio di ritardo di sviluppo psicomotorio e all'esito neonatale di *small for gestational age* (SGA), sia nel primo trimestre (OR: 1.57, 95% CI: 1.06 to 2.32) che per tutta la gravidanza (OR: 1.33, 99% CI: 1.01 to 1.75). Altri studi hanno invece analizzato più l'associazione tra esposizione all'inquinamento ambientale ed esiti a livello di sviluppo emotivo e di sintomi psicologici internalizzanti ed esternalizzanti. Yorifuji et al. (2017) in un campione di 976 soggetti hanno valutato l'associazione tra esposizione prenatale e neurosviluppo, in particolare l'area dei problemi comportamentali, in età scolare. I livelli di concentrazione degli inquinanti (particolato sospeso SPM, NO₂, SO₂) sono stati misurati mensilmente nei 9 mesi prima della nascita dei soggetti dagli indirizzi di residenza tramite stazioni di monitoraggio; i problemi comportamentali sono stati misurati con la CBCL. Nei risultati l'esposizione all'inquinamento dell'aria durante la gravidanza è risultato associato positivamente al rischio di problemi comportamentali, di attenzione o delinquenti/aggressivi a 8 anni (OR: 1.09, 95%CI: 1.00 to 1.19; OR: 1.08, 95%CI: 0.97 to 1.19; OR: 1.04, 95%CI: 0.96 to 1.14; OR: 1.12, 95%CI: 1.01 to 1.23). Anche Jorcano et al. (2019) in un campione di 13182 soggetti provenienti da 8 coorti di studi in Europa hanno analizzato l'associazione tra esposizione all'inquinamento e sintomi internalizzanti ed esternalizzanti in età scolare. I dati sulla concentrazione degli inquinanti dell'aria (NO₂, NO_x, PM₁₀, PM_{2.5} e PAHs) sono stati raccolti annualmente dal progetto ESCAPE e i livelli di concentrazione per soggetto sono stati ricavati da modelli di regressione LUR attraverso gli indirizzi di residenza; per misurare i sintomi internalizzanti ed esternalizzanti sono stati usati la CBCL 6-18 e la SDQ. I risultati mostrano però come l'esposizione prenatale e postnatale all'inquinamento dell'aria non risulti associata con sintomi depressivi e ansiosi (OR: 1.02, 95%CI: 0.95 to 1.10) o aggressivi (OR: 1.04, 95%CI: 0.96 to 1.12) nei bambini da 7 a 11

anni. Per quanto riguarda la sfera dell'umore, la review di Volk et al. (2021) ha preso in considerazione alcuni studi che hanno utilizzato soprattutto la CBCL per analizzare la regolazione emotiva e i disturbi internalizzanti, mentre per l'inquinamento atmosferico sono stati analizzati i livelli di PM, di PAHs, di ossidi di zolfo (SO_x) e di ossidi di azoto (NO_x) utilizzando stime basate sui sistemi di qualità dell'aria: nello specifico risulta un'associazione significativa tra esposizione prenatale agli inquinanti atmosferici e sintomatologia internalizzante. Una maggiore esposizione prenatale a PAHs risulta infatti correlata a sintomi di ansia e depressione più elevati a 4 e a 6-7 anni, a una scarsa regolazione emotiva a 7 e 9 anni e a una minore reattività sociale a 11 anni; l'esposizione prenatale a particolato e a SO_x è correlato a una più scarsa capacità di esprimere emozioni a 2 anni e a una maggiore aggressività a 8 anni. Studi sperimentali hanno quindi dimostrato in particolare l'influenza del particolato sullo sviluppo prenatale del SNC e il conseguente aumento del rischio di depressione, così come è stato riscontrato che altri composti pericolosi come i PAHs causano ansia e depressione nei bambini di 7-8 anni (Gładka et al., 2018). Più recentemente Ai, Wu e Zhou (2023) hanno indagato gli effetti a lungo termine sulla salute mentale in adolescenza dell'esposizione prenatale a PM_{2.5}. I dati sui livelli di concentrazione di PM_{2.5} sono stati ottenuti dal database NASA SEDAC, mentre i dati sulla salute mentale derivano dallo studio CFPS, che include le scale di distress psicologico di Kessler per valutare ansia e depressione (6 item) e il CES-D per misurare la sintomatologia depressiva. I risultati mostrano come l'esposizione materna a PM_{2.5} influenzi negativamente la salute mentale di adolescenti tra 10 e 15 anni: un incremento di 1 µg/m³ dell'esposizione agli inquinanti in utero aumenta la probabilità di 0.6% di avere un disturbo mentale grave in adolescenza e di agiti comportamentali quali fare più assenze a scuola e litigare con i genitori. McGuinn et al. (2023) hanno analizzato l'associazione tra esposizione prenatale, oltre all'esposizione tardiva in infanzia, all'inquinamento ambientale e sintomatologia internalizzante in età preadolescenziale in un campione di 517 soggetti. I sintomi di ansia e depressione sono stati misurati con il RCMAS-2 e il CDI-2. I livelli giornalieri di PM_{2.5} sono stati stimati a partire dagli indirizzi di residenza con modelli legati a rilevazioni satellitari e ricavati nel periodo prenatale e in seguito annualmente fino a 8 anni; inoltre sono stati anche rilevati per 2 settimane prima della nuova tappa di somministrazione. I risultati vedono sia l'esposizione prenatale che l'esposizione in infanzia a PM_{2.5} associata a un rischio più elevato di sintomi clinici ansiosi (OR: 1.49, 95%CI: 1.03 to 2.14) e depressivi (OR: 1.54,

95%CI: 1.04 to 2.28) in preadolescenza; nello specifico, l'esposizione a PM_{2.5} due settimane prima della compilazione dei questionari è associata ad alti livelli di ansia.

Anche gli studi dell'esposizione a un'età tardiva rispetto alla gestazione, come in infanzia o in età adolescenziale, mostrano degli effetti a livello di salute mentale. Roberts et al. (2019) in un campione di 219 soggetti provenienti da uno studio longitudinale hanno visto un'associazione tra livelli di esposizione agli inquinanti (PM_{2.5} e NO₂) in tarda infanzia e problemi di salute mentale: nei risultati, pur attenuati dalla forza delle covariate, l'esposizione all'inquinamento dell'aria a 12 anni non è associata a problemi di salute mentale a 12 anni, ma è fortemente associata alla depressione maggiore e a un maggior rischio di insorgenza di disturbi della condotta a 18 anni. I livelli di PM_{2.5} e NO₂ sono stati stimati dalla residenza dei bambini, mentre sono stati usati a 12 anni il CDI per misurare i sintomi di depressione, il MASC per l'ansia, un self report basato su criteri del DSM-IV-TR per il disturbo della condotta e la Rutter Child Scale per genitori e insegnanti per l'ADHD a 12 anni; è stata condotta un'intervista a 18 anni per accertare la diagnosi psichiatrica. Lo studio di Yolton et al. (2019) analizza la relazione tra esposizione all'inquinamento dell'aria derivante dal traffico stradale e sintomi ansiosi e depressivi in un campione di 344 soggetti a 12 anni seguiti longitudinalmente a 1 anno, 2 anni, 3 anni, 4 anni, 7 anni e 12 anni. I sintomi sono stati misurati con parent-report (BASC-2) e self-report (CDI-2 per depressione e SCAS per ansia), mentre gli inquinanti del traffico, tra cui il particolato, sono stati stimati attraverso modelli statistici da dati derivanti dalle stazioni di monitoraggio, calcolando l'esposizione prenatale, quella a 12 anni e quella continua dalla nascita a 12 anni. Nei risultati si vede come l'esposizione prenatale a inquinamento tramite traffico risulti associata a sintomi di ansia (95%CI: 1.6 to 5.5) e di depressione (95%CI: 0.8 to 3.9) riportati dai soggetti a 12 anni. Latham et al. (2021) in un campione di 2232 gemelli hanno analizzato l'associazione tra l'esposizione all'inquinamento atmosferico in infanzia e il rischio di sviluppo di depressione in adolescenza. L'esposizione annuale agli inquinanti a 10 anni dei soggetti è stata stimata con modelli statistici su 4 inquinanti (NO₂, NO_x, PM_{2.5} e PM₁₀) a partire dall'indirizzo di residenza a 10 anni ed è stata raccolta attraverso il *CMAQ-urban modelling system*; i sintomi depressivi sono stati indagati a 18 anni con l'intervista Diagnostic Interview Schedule e in seguito, per identificare i criteri clinici dei soggetti, con una scala creata a partire dai criteri del disturbo depressivo maggiore del DMS-IV. Nei risultati il rischio di sviluppo di disturbo depressivo maggiore risulta essere più alto negli adolescenti con una più alta esposizione a NO_x (OR:1.43, 95%CI: 0.96 to 2.13) e a PM_{2.5} (OR:1.35, 95%CI:

0.95 to 1.92) a 10 anni. Infine anche Jiang et al. (2023) hanno studiato l'associazione tra esposizione all'inquinamento ambientale, che però è stata misurata durante l'adolescenza in linea con gli studi sugli adulti, e sintomi internalizzanti in un campione di 15331 adolescenti. I livelli annuali degli inquinanti presi in considerazione (PM₁, PM_{2.5}, PM₁₀, NO₂) sono stati stimati a partire dal dataset CHAP sulla base degli indirizzi delle scuole; i sintomi depressivi sono stati calcolati con il CES-D, mentre quelli ansiosi con il GAD-7. Nei risultati l'esposizione a PM_{2.5} e PM₁₀ risulta associata al rischio di sviluppare sintomi di ansia (aOR: 1.01, 95%CI: 1.00 to 1.01, *P*: 0.002; aOR: 1.01, 95%CI: 1.00 to 1.01, *P*: 0.029), mentre solo l'esposizione a PM_{2.5} è associata al rischio di insorgenza di sintomi depressivi (aOR: 1.23, 95%CI: 1.04 to 1.46).

2.4 Inquinamento dell'aria, depressione perinatale e sviluppo del bambino

Per quanto riguarda la relazione tra inquinamento dell'aria, depressione perinatale e sviluppo del bambino, gli studi in letteratura sono ancora più limitati rispetto alle relazioni tra variabili indagate in precedenza nel capitolo. Risulterebbe comunque interessante indagare quest'area e valutare le eventuali associazioni dato che esistono evidenze di un impatto dell'inquinamento sia sulla salute materna in termini di depressione sia sullo sviluppo del bambino. Inoltre è ormai documentato il fatto che la depressione materna abbia effetti negativi sullo sviluppo del bambino e nello specifico a livello affettivo-emotivo, con particolare riferimento alle interazioni diadiche.

Tra i modelli animali, lo studio di Bolton et al. (2013) ha studiato l'associazione tra esposizione all'inquinamento atmosferico, stress materno in gravidanza e successivi disturbi neurocognitivi della prole in età adulta. Le madri di topo sono state esposte in maniera intermittente a particelle di gas di scarico diesel o a un veicolo (DEP) per tutta la gestazione attraverso aspirazione orofaringea; l'esposizione DEP era poi combinata in alcune madri con la costruzione dell'abitazione o la limitazione del materiale del nido (NR), fonte di stress materno, durante l'ultimo terzo della gestazione. I risultati mostrano come da adulti la prole che ha avuto esperienza sia di NR che di DEP abbia un incremento di ansia, ma solo i maschi hanno una cognizione compromessa; inoltre la DEP e la NR hanno agito nel cervello della prole attraverso meccanismi di neuroinfiammazione e iperattivazione immunitaria. Lo stress materno durante la gravidanza in questo studio incrementerebbe la vulnerabilità della prole, in particolare dei maschi, agli effetti deleteri dell'esposizione prenatale all'inquinamento ambientale, che può portare a un insieme di

fattori che agiscono sui geni di riconoscimento immunitario innato e sulle cascate neuroinfiammatorie nel cervello in via di sviluppo attraverso un'attivazione e a un incremento dell'espressione genica della microglia, che a sua volta aumenta le citochine proinfiammatorie nel cervello e porta a un danno neurale associato al cambio immunitario. Per quanto riguarda invece gli studi su umani, Perera et al. (2013) hanno valutato le potenziali interazioni tra esposizione prenatale agli idrocarburi policiclici aromatici (PAHs) e lo stress psicologico materno durante la gravidanza sui conseguenti problemi comportamentali nel bambino in un campione composto da 248 bambini di madri non fumatrici provenienti da una coorte di uno studio longitudinale sulla nascita. L'esposizione prenatale ai PAHs è stata misurata attraverso un monitoraggio dell'aria personale nel secondo e terzo trimestre; per quanto riguarda i costrutti psicologici, la demotivazione materna, intesa come distress psicologico non specifico con alta demoralizzazione e incapacità ad affrontare le situazioni stressanti, è stata misurata tramite lo strumento *Psychiatric Epidemiology Research Instrument–Demoralization* (PERI-D) in gravidanza, mentre il comportamento del bambino tramite le Child Behavior Checklist (CBCL) a 6 e 9 anni. I risultati mostrano interazioni significative tra demoralizzazione materna, elevata esposizione nel periodo gestazionale ai PAHs e sintomi ansiosi/depressivi, problemi sociali, comportamento aggressivo, problemi internalizzanti e problemi esternalizzanti della CBCL: gli effetti della demoralizzazione su ansia/depressione, ritiro/depressione, violazione delle regole, comportamento aggressivo e sui punteggi totali di esternalizzazione e internalizzazione sono associati solo con alti livelli di esposizione a PAHs. Lo studio di Joo et al. (2021) in un campione di 1484 diadi madre-bambino provenienti dallo studio PSKC cerca di capire i meccanismi alla base degli effetti dell'inquinamento dell'aria, in particolare l'esposizione al PM_{2.5}, sulla salute mentale del bambino, concentrandosi sui problemi internalizzanti; nello specifico, studia le associazioni tra esposizione al particolato fine, depressione materna, abuso in infanzia e problemi internalizzanti successivi del bambino. I livelli di concentrazione medi di particolato fine sono stati ricavati dai dati del ministero dell'ambiente coreano e dal Panel Study del 2018 tramite monitoraggio del quartiere di residenza; per quanto riguarda la parte psicologica, i problemi internalizzanti sono stati misurati con la CBCL 6-18, mentre i sintomi di depressione materna sono stati rilevati attraverso un sistema di scale per distress psicologico di Kessler et al (2002), nello specifico attraverso 6 item. Per misurare infine abuso e neglect, dato che lo studio PSKC non rilevava tali costrutti, è stata condotta un'analisi fattoriale su 12 item che riguardano le pratiche parentali negative sviluppati da

Robinson et al (1995). Dai risultati risulta un'associazione indiretta tra particolato e problemi internalizzanti del bambino attraverso la depressione materna, l'abuso emotivo e il neglect: nello specifico, vivere in quartieri con alta esposizione al particolato fine è associato positivamente a sintomi depressivi materni ($b = 0.017, p < .001$), incrementando l'abuso emotivo ($b = 0.099, p < .001$) e il neglect ($b = 0.088, p < .001$), che a loro volta sono positivamente e direttamente associati ai problemi internalizzanti del bambino ($b = 0.487, p < .001$; $b = 0.186, p < .05$). Zou et al. (2021) hanno analizzato in un campione di 217 bambini, seguito longitudinalmente a 6, 12 e 24 mesi, l'effetto dell'esposizione agli inquinanti atmosferici durante periodi critici di sviluppo, aggiustando la relazione per la tipologia di uso del suolo e la salute mentale materna. Per quanto riguarda l'aspetto psicologico, lo sviluppo del bambino a 6 ($n = 228$), 12 ($n = 361$) e 24 mesi ($n = 441$) è stato valutato attraverso il Taipei City Pre-School Children Development Progress Evaluation Form, uno strumento di screening per bambini a rischio di ritardo di sviluppo; la salute mentale materna è stata valutata usando gli strumenti EPDS per la depressione e STAI-S per l'ansia. Per quanto riguarda invece l'inquinamento, i livelli di esposizione giornaliera agli inquinanti prenatali e postnatali sono stati ricavati dalle stazioni di monitoraggio attraverso l'interpolazione spaziale usando gli indirizzi di residenza dei bambini; per l'uso del suolo, sono stati utilizzati i dati del Taiwan National Land Surveying and Mapping Center, valutando la lunghezza o l'area di uno specifico tipo di uso del suolo che circonda le residenze dei partecipanti entro un raggio designato e calcolando la distanza dai suoli più vicini all'indirizzo di residenza. I risultati evidenziano come l'esposizione prenatale a PM_{10} e O_3 correli a ritardi nello sviluppo del bambino, mentre l'esposizione postnatale a NO_2 sia associata negativamente a comportamenti di adattamento sociale a 6 e 12 mesi; la scarsa salute mentale materna risulta associata a ritardi di sviluppo nel bambino, così come una vicinanza abitativa a strade ad alto scorrimento, stazioni del gas e generatori della corrente è correlata in modo avverso allo sviluppo del bambino. Uno dei meccanismi biologici ipotizzati alla base riguarda l'incremento del cortisolo materno prenatale e il conseguente passaggio di questo al feto: il cortisolo può infatti inibire la crescita e la differenziazione del SN e indurre morte cerebrale. Inoltre viene ipotizzata una disregolazione del sistema endocrino, che può legarsi ai fattori di crescita placentali e far decrescere lo scambio di ossigeno e nutrienti, l'attivazione di vie apoptiche, alterazioni epigenetiche, infiammazione e stress ossidativo. Liu et al. (2022) in un campione di 153 bambini hanno analizzato gli effetti dell'esposizione ai PAHs prenatale e dello stress materno sulla reattività e regolazione

del bambino. L'esposizione ai PAHs è stata misurata tramite un monitoraggio personale di 48 ore dell'aria al terzo trimestre. Per quanto riguarda l'aspetto psicologico, è stato misurato lo stress materno percepito attraverso un self report adattato dalla *Perceived Stress Scale* di Cohen (1983); a 4 mesi è stata usata una versione breve dell'*Infant Behaviour Questionnaire* (IBQ-R) per misurare stili di comportamento dei bambini, ovvero orientamento/regolazione (OR), reattività (SE) e affettività negativa (NA), mentre a 12 mesi sono stati misurati gli outcome socioemozionali con il *Brief Infant-Toddler Social & Emotional Assessment Questionnaire*. I risultati mostrano che infanti con più alta esposizione prenatale ai PAHs (b: -0.19, p: .02, 95%CI: -0.35 to -0.03) e con madri caratterizzate da un elevato stress percepito (b: -0.46, p < .01, 95%CI: -0.70 to -0.22) hanno un OR più elevato a 4 mesi, che risulta associato a sua volta a una più bassa competenza socioemotiva a 12 mesi (b: -1.28, p < .05, 95%CI: -2.55 to -0.01); gli infanti con alta esposizione prenatale ai PAHs hanno un più basso SE a 4 mesi (b: -0.31, p < .01, 95%CI: -0.50 to -0.13), cosa che predice maggiori problemi comportamentali a 12 mesi (b: 0.54, p < .05, 95%CI: 0.00 to 0.16). Infine l'esposizione prenatale ai PAHs non ha effetto su NA, anche se risulta associato a più elevati problemi comportamentali a 12 mesi (b: 1.49, p: .03, 95%CI: 0.16 to 2.82). Più recentemente Jáni et al. (2024) da un campione di 202 diadi madre-bambino seguite longitudinalmente hanno analizzato in giovani adulti l'associazione tra esposizione materna in gravidanza a inquinamento, salute mentale e invecchiamento cerebrale. L'esposizione mensile a inquinanti (SO₂, NO_x, SPM) durante ogni trimestre è stata calcolata usando la residenza materna e i dati sulla qualità dell'aria; sono state individuate due traiettorie di esposizione, "early exposure", ossia un'alta esposizione fin dal primo trimestre, e "late exposure", ossia una bassa esposizione al primo trimestre seguita da un incremento di esposizione nel resto della gravidanza. Per quanto riguarda l'aspetto psicologico, la salute mentale di giovani adulti di 28-30 anni è stata rilevata attraverso il BDI per la depressione, il Profile of Mood States per la disregolazione dell'umore, lo STAI per l'ansia e lo Schizotypal Personality Questionnaire per i sintomi psicotici, mentre la depressione materna è stata misurata con EPDS durante la prima metà e la seconda metà della gravidanza; tramite MRI è stato inoltre visualizzato l'invecchiamento cerebrale. I risultati evidenziano che nella prima metà della gravidanza la depressione materna interagisce con NO_x predicendo la disregolazione dell'umore e i sintomi schizofrenici dei giovani adulti, mentre nella seconda metà della gravidanza la depressione materna interagisce sia con NO_x che con SO₂ e predice l'invecchiamento cerebrale nei giovani adulti. Nello specifico, nei soggetti con traiettoria "early exposure"

di NO_x si riscontra una peggiore salute mentale e un'accelerazione del processo di invecchiamento cerebrale, mentre nei soggetti della traiettoria “early exposure” di SO₂ la depressione materna si associa a un più lento processo di invecchiamento cerebrale.

3. RICERCA

3.1 Presentazione dello studio longitudinale

Il seguente lavoro di ricerca fa parte di uno studio longitudinale condotto dal Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione (DPSS) dell'Università degli Studi di Padova. Lo studio si colloca all'interno della cornice teorica della Programmazione Fetale e dello Stress Materno Prenatale (PNMS) e vuole indagare nello specifico il benessere psicologico delle donne in gravidanza durante l'emergenza sanitaria da COVID-19 e, sfruttando l'opportunità di un parallelismo tra PNMS e ricerca nell'ambito dei disastri naturali, i cui effetti colpiscono trasversalmente la popolazione (Laplante, Brunet e King, 2016), l'analisi delle implicazioni di un'esposizione *in utero* a tale condizione a livello di sviluppo. Lo studio è composto da 5 tappe, ovvero quella della gravidanza (t0), quella dei 6 mesi post-partum (t1), quella dei 12 mesi post-partum (t2), quella dei 18 mesi post-partum (t3) e quella dei 36 mesi post-partum (t4). Al di fuori della tappa t3, il protocollo, analizzato più avanti nella trattazione, ha previsto la compilazione di un questionario self-report con diversi strumenti relativi alla salute mentale materna e allo sviluppo del bambino o della bambina; la tappa t3, a differenza delle altre, ha previsto invece una valutazione attraverso un'intervista sulla funzione riflessiva genitoriale (Five Minutes Speech Sample Coded for Reflective Functioning; FMSS-RF, Sher-Censor, 2015) e un'osservazione dell'interazione madre-bambino (Emotional Availability Scale; EAS, Biringen, 2008). In tutte le fasi della ricerca la coorte di donne reclutate è stata seguita interamente online attraverso l'ausilio di piattaforme che comprendono Qualtrics, spesso utilizzata per la diffusione online di questionari, Mailchimp, usata per la gestione automatizzata delle mail, e Zoom, impiegata per riunioni virtuali in videochiamata.

Nella seguente ricerca sono stati utilizzati per quanto riguarda la salute mentale materna dati provenienti dalla prima tappa, ovvero quella della gravidanza, e dalla seconda tappa (t1) con un focus sulla sintomatologia depressiva; per quanto riguarda lo sviluppo affettivo-comportamentale del bambino o della bambina invece i dati provengono dalla terza tappa (t2). Inoltre dai dati già presenti nel database sono stati stimati i livelli di concentrazione di PM_{2.5}, in modo da avere dati anche sull'esposizione materna all'inquinamento dell'aria.

3.2 Ipotesi di ricerca e obiettivi

Il presente lavoro di ricerca si pone come obiettivo quello di approfondire la relazione tra salute materna mentale perinatale, in particolare l'aspetto depressivo durante la gravidanza e nel primo periodo post-partum, e l'esposizione materna prenatale all'inquinamento dell'aria e di valutare come questi fattori di rischio influenzino lo sviluppo affettivo-comportamentale del bambino o della bambina a 12 mesi.

Per quanto riguarda il primo obiettivo, la ricerca vuole esplorare la relazione tra inquinamento dell'aria, usando come indicatore i livelli di concentrazione del PM_{2.5}, come da linee guida dell'WHO (2021) e dell'UE (2024), e la sintomatologia depressiva materna in due diversi momenti del periodo perinatale: durante la gravidanza a t0 e a 6 mesi post-partum (t1). In letteratura, la relazione tra inquinamento atmosferico e depressione è stata ben indagata, ma solo recentemente è stata posta attenzione anche sul periodo perinatale e sul possibile impatto dell'inquinamento in termini sintomatologici sulla madre. Sia per la depressione antenatale (Zhao et al., 2022; Hu et al., 2022; Qiu, Fang et al., 2024), sia per la depressione post partum (Sheffield et al., 2018; Sun et al., 2023), gli studi, seppur recenti e ancora non vasti, hanno rilevato un'associazione significativa tra inquinamento dell'aria, in particolare l'esposizione al PM_{2.5}, e rischio di sintomi depressivi in gravidanza e nel periodo post partum. Dati questi presupposti, si ipotizza che una peggiore qualità dell'aria, che corrisponde a un'esposizione maggiore e a livelli di concentrazione di PM_{2.5} prenatale più alti (totale dei 4 mesi prima della gravidanza), sia predittiva di una peggiore condizione di salute mentale materna perinatale, corrispondente alla presenza di sintomatologia depressiva, ossia a una più alta presenza di sintomi depressivi in gravidanza (t0) e a 6 mesi post-partum (t1).

Il secondo obiettivo della ricerca è analizzare la relazione tra depressione materna perinatale, prendendo in considerazione sia il periodo in gravidanza (t0) che 6 mesi post-partum (t1), ed eventuali problematiche emotivo-comportamentali del bambino o della bambina a 12 mesi (t2) nel campione di questa ricerca. La letteratura ha evidenziato come il periodo perinatale sia una finestra di maggiore vulnerabilità psicologica materna, da forme di disagio a forme psicopatologiche più strutturate, che possono avere effetti sullo sviluppo del bambino e della bambina e sulle interazioni diadiche madre-bambino/a (Karnwal e Sharmila, 2024), in particolare quando si parla di depressione perinatale. Gli studi hanno mostrato come la depressione materna sia associata a un rischio aumentato

di sviluppo cognitivo, emotivo e comportamentale avverso del bambino o della bambina (Binda et al., 2019) e a un più alto rischio di problemi psichiatrici, come problemi comportamentali internalizzanti ed esternalizzanti (Field, 2011; Goldman et al., 2011; Goodman, 2019). Alla luce di ciò, si ipotizza una relazione positiva tra depressione materna e problematiche emotivo-comportamentali del bambino o della bambina, ossia all'aumentare della sintomatologia depressiva aumenta di conseguenza il rischio di eventuali problematiche internalizzanti ed esternalizzanti del bambino o della bambina a 12 mesi (t2).

Il terzo e ultimo obiettivo della presente ricerca si propone di analizzare la relazione tra livelli di concentrazione di PM_{2.5} e lo sviluppo affettivo-comportamentale del bambino o della bambina a 12 mesi postpartum e di valutare allo stesso tempo se lo stress genitoriale, inteso come depressione materna perinatale, vada a influenzare come mediatore questa relazione. Questo obiettivo è più di natura esplorativa, dato l'esiguo numero di studi che ad oggi ha analizzato questi aspetti assieme. Uno studio interessante in questo ambito è quello di Joo et al. (2021), visto nel capitolo 2, che cerca di capire i meccanismi alla base degli effetti dell'inquinamento dell'aria, in particolare l'esposizione al PM_{2.5}, sulla salute mentale del bambino e della bambina, studiando e trovando un'associazione significativa tra esposizione al PM_{2.5}, depressione materna, abuso in infanzia e problemi internalizzanti successivi del bambino o della bambina. Un altro studio visto nel capitolo 2 e che va in questa direzione è quello Liu et al. (2022), dove vengono analizzati gli effetti dell'esposizione ai PAHs prenatale e dello stress materno sulla reattività e regolazione del bambino o della bambina, mostrando che l'esposizione agli inquinanti assieme allo stress materno percepito risultano associati a esiti negativi a livello di regolazione e reattività nel bambino o nella bambina. In un'ottica esplorativa in ultima istanza si ipotizza quindi un'associazione indiretta tra esposizione prenatale al PM_{2.5} materna e problemi internalizzanti del bambino o della bambina a 12 mesi (t2) attraverso la depressione materna.

3.3 Metodo

3.3.1 Reclutamento del campione

Il campione di questo studio deriva dalla coorte di donne reclutate all'interno dello studio longitudinale del DPSS sopra citato ed è composto da madri che hanno partecipato

volontariamente alla prima tappa dell'indagine svoltasi durante il lockdown nella primavera del 2020 e che hanno poi dato disponibilità per essere ricontattate per le fasi successive della ricerca. Nello specifico, il reclutamento è avvenuto online tramite la pubblicazione del link del questionario online sui social media nel periodo compreso tra l'8 Aprile 2020 e il 4 Maggio 2020. Il numero totale di donne reclutate a t0 è $n = 2502$ e i criteri di inclusione nel campione sono stati essere incinta al momento della compilazione del questionario o aver trascorso almeno due settimane di gravidanza durante il lockdown, avere la residenza italiana, essere maggiorenni e parlare l'italiano in modo fluente. Il mancato completamento del questionario fino alla fine è stato selezionato come unico criterio di esclusione. Tenendo conto di questi criteri, hanno completato interamente l'assessment a t0 $n = 2090$ mamme, di cui $n = 1611$ hanno acconsentito a continuare la partecipazione alla ricerca e hanno dunque lasciato il contatto per essere nuovamente raggiunte.

3.3.2 Procedura

Il reclutamento a t0 è stato volontario da parte delle mamme interessate ed è avvenuto attraverso un questionario online, diffuso attraverso un link sui social media. Il questionario self-report ha indagato vari aspetti legati al benessere, alla salute perinatale e alla salute mentale delle donne reclutate, incluse misure di rilevazione di sintomi depressivi; oltre a queste sono state indagate anche aree relative al periodo Covid-19, a determinanti sociali di salute e al coping. In particolare, per quanto riguarda la sintomatologia depressiva materna, sono stati usati strumenti self-report quali il BDI-2 e l'EPDS. Sono stati poi raccolti dati anagrafici, fra cui età, status socioeconomico, stato civile e livello di educazione. Come riferito prima, la numerosità totale per questa tappa è pari a $n = 2090$ soggetti.

Le donne che avevano dato il consenso per essere ricontattate sono state nuovamente raggiunte, tramite indirizzo e-mail o numero di telefono, a circa 6 mesi post-partum (t1), nel periodo tra il 4 Dicembre 2020 e l'8 Maggio 2021, con l'obiettivo di esplorare l'esperienza del parto e della nascita, il benessere e la salute mentale materna nella fase post-natale, oltre a ottenere informazioni sulla percezione materna del comportamento del bambino o della bambina. Pertanto, in questa tappa sono state ripetute le misure relative al benessere, alla salute perinatale, alla salute mentale materna, al periodo Covid-19, a determinanti sociali di salute e al coping presenti a t0 e ne sono state aggiunte alcune su aspetti relativi a problematiche mentali precedenti, al parenting e

genitorialità e allo sviluppo del bambino o della bambina, facendo particolare riferimento al temperamento. Per quanto riguarda la rilevazione di sintomi depressivi, è stato usato solo l'EPDS. In questa fase i criteri di esclusione riguardano madri che hanno abortito, che avevano partorito da più di 2 settimane a t0, che hanno avuto parti gemellari e che non hanno completato il questionario, raggiungendo in tale modo una numerosità totale di n = 689 soggetti.

A 12 mesi post-partum si è svolta la successiva tappa dello studio longitudinale (t2), nel periodo tra il 28 Aprile 2021 e il 28 Dicembre 2021: il protocollo ha previsto, attraverso la somministrazione online di misure parent-report e self-report, un'indagine sull'area della salute mentale materna, del Covid-19, del coping, dello sviluppo del bambino o della bambina in termini di sviluppo motorio, socio-emozionale, cognitivo e comunicativo, e della genitorialità, con un accento su aspetti critici come lo stress e il burnout genitoriale. In questo questionario per la rilevazione degli aspetti di sviluppo del bambino o della bambina è stata usata la CBCL (*Child Behavior Checklist*; Achenbach e Rescorla, 2001), attraverso domande poste alle madri. Questa indagine è stata proposta a tutte le donne che a t0 avevano acconsentito alla possibilità di essere ricontattate. Tra queste, sono state escluse coloro che non hanno completato tutti i questionari e che non hanno effettivamente finito di compilare t3, per cui la numerosità totale di questa tappa è pari a n = 281 soggetti.

La quarta fase della ricerca è stata realizzata tra 18 e 24 mesi post-partum (t3), nel periodo tra Ottobre 2021 e Ottobre 2022, attraverso l'invio di due newsletter alle donne che a t0 avevano dato il consenso per essere ricontattate, escludendo quelle che avevano espresso la volontà, nelle fasi successive, di non partecipare più allo studio. In questo modo sono state reinserite delle mamme perse dalle tappe precedenti, per un totale di n = 84 mamme aggiunte nuovamente al campione. Questo step ha previsto la somministrazione di uno strumento parent-report per indagare lo sviluppo comportamentale del bambino o della bambina (*Child Behavior Checklist*; CBCL, Achenbach e Rescorla, 2001), integrata con una misura di osservazione dell'interazione madre-bambino/a (*Emotional Availability Scale*; EAS, Biringen, 2008), registrata con la piattaforma Zoom nel contesto ecologico della diade, e con una breve intervista per valutare la funzione riflessiva genitoriale (*Five Minutes Speech Sample Coded for Reflective Functioning*; FMSS-RF, Sher-Censor, 2015). In totale la numerosità di ciascun strumento è pari a n = 107 per la CBCL, n = 85 per le EAS e n = 63 per la FMSS.

A 36 mesi post-partum (t4), nel periodo tra Aprile 2023 e Ottobre 2023, sono state contattate nuovamente le donne che a t2 avevano dato il consenso per essere raggiunte in futuro e quelle che erano state reinserite nuovamente nello studio a t3 attraverso un'altra newsletter. Quest'ultima fase ha avuto lo scopo di indagare aspetti relativi alla salute mentale materna e al benessere della donna, alla genitorialità e al funzionamento familiare, oltre che allo sviluppo comportamentale e sociale del bambino o della bambina attraverso la somministrazione di un questionario self-report e parent-report. Sono state escluse coloro che non hanno effettivamente finito di compilare t4, per cui la numerosità totale di questa tappa è pari a n = 128 soggetti.

A ogni fase della ricerca le partecipanti hanno compilato l'assessment dopo aver letto un consenso scritto e aver esplicitamente acconsentito a partecipare. Tutte le fasi dello studio longitudinale appena descritto sono state approvate dal comitato etico dell'Università di Padova.

3.3.3 Strumenti

Considerati tutti gli obiettivi di ricerca, tra gli strumenti del protocollo dello studio nell'attuale ricerca ci riferiamo all'*Edinburgh Postnatal Depression Scale* (EPDS; Cox et al., 1987) per la depressione perinatale, ai livelli di concentrazione antenatale del PM_{2.5}, ovvero sia prenatale che durante la gravidanza, per l'inquinamento dell'aria e alla *Child Behavior Checklist* (CBCL; Achenbach e Rescorla, 2001) per problematiche di sviluppo relative alla sfera emotiva e comportamentale.

Depressione perinatale materna

L'*Edinburgh Postnatal Depression Scale* (EPDS; Cox et al., 1987) è un questionario self-report che permette di individuare la presenza di sintomi depressivi comuni nel periodo perinatale, con particolare riferimento ad anedonia, sensi di colpa, ansia, paura o panico, tristezza e pianti, senso di fallimento, difficoltà del sonno, dell'alimentazione e del desiderio sessuale, pensieri di farsi del male. La scala comprende 10 item sotto forma di breve affermazione, nei quali alla donna viene chiesto di valutare l'intensità dei sintomi depressivi durante i 7 giorni precedenti alla compilazione dello strumento. La maggior parte delle donne compila facilmente la scala in meno di 5 minuti (Cox et al., 1987). Ciascun item è valutato su scala Likert a 4 punti (da 0 a 3) che varia in modo crescente a seconda della gravità del sintomo indagato ed il punteggio totale è compreso in un range tra 0 e 30. Per l'individuazione di sintomatologia clinica, Cox et al.

(1987) indicano come cut-off clinico un punteggio di 12-13, mentre per lo screening indicano un cut-off di 9-10. Nella versione italiana post-natale di Carpiniello et al. (1997) il cut-off indicato è pari a un punteggio pari o superiore a 9-10 per una massima sensibilità ed alta specificità. Levis et al. (2020) considerano come valori cut-off punteggi uguali o superiori a 14 nella versione prenatale dell'EPDS, punteggi uguali o superiori a 10.5 nella versione postnatale dell'EPDS, tenendoli in considerazione come possibili indicatori di donne che soffrono di depressione.

Esposizione antenatale materna all'inquinamento dell'aria

Un elemento importante per rilevare l'esposizione antenatale materna all'inquinamento dell'aria è stato un item che si trova nel blocco anagrafico del questionario somministrato a t0 e che chiede di riportare il proprio CAP di residenza. Sulla base del CAP di residenza della madre indicato nel questionario, è stata quindi ricavata la geolocalizzazione della città di residenza materna prenatale, ovvero latitudine e longitudine, copiando il CAP su Google Maps e rilevando le coordinate geografiche. A partire da questi dati sono state stimate le concentrazioni mensili di particolato fine (PM_{2.5}) da un insieme di dati ricavati da modelli sulla qualità dell'aria forniti dal servizio “*Copernicus Atmospheric Monitoring Service*”, uno dei sei servizi che formano Copernicus, il programma di osservazione della Terra dell'Unione Europea che osserva l'ambiente del nostro pianeta [cfr. <https://atmosphere.copernicus.eu/>]. I dati di ciascun modello di qualità dell'aria sono stati mediati spazialmente e temporalmente per ottenere misure delle concentrazioni di PM_{2.5} a livello comunale come valori medi mensili di PM_{2.5} attraverso l'utilizzo dei software R (Rcore Team, 2013) e RStudio (RStudio Team, 2016). L'esposizione totale durante i 4 mesi prima della gestazione, l'esposizione totale durante la gravidanza e l'esposizione durante ciascun trimestre sono state calcolate in base all'età gestazionale indicata dalla madre al momento della compilazione a t0.

Child Behavior Checklist

La *Child Behavior Checklist* (CBCL; Achenbach e Rescorla, 2001) nella presente ricerca è stata somministrata nella versione prescolare ed è un questionario proxy-report, nello specifico parent-report, che indaga la presenza di specifiche problematiche relative alla sfera comportamentale ed emozionale di bambini e bambine di età compresa fra 1 ½ e 5 anni. Lo strumento si compone di 100 item, ai quali al genitore sono proposte delle affermazioni riguardanti il comportamento del bambino o della bambina e a cui è richiesto

di valutare su scala Likert a 3 punti quanto ogni singola affermazione rispecchi la realtà (“Non vera per il/la proprio/a bambino/a” = 0; “In parte o qualche volta vera” = 1; Per lo più vera” = 2), considerando il comportamento nello stato attuale o negli ultimi mesi. I 100 item sono riconducibili a un totale di 7 diverse sottoscale sindromiche e 3 scale di punteggi totali. Le sottoscale sindromiche sono *Reattività emotiva*, *Ansia/Depressione*, *Lamentele somatiche* e *Ritiro*, i cui punteggi sommati si riferiscono a problematiche nella sfera internalizzante (Scala internalizzante); *Problemi attentivi* e *Comportamento Aggressivo*, i cui punteggi totali si riferiscono a problematiche nella sfera esternalizzante (Scala esternalizzante); infine *Problemi di sonno*, l’unica sottoscala che rimane non inclusa da questo raggruppamento e che contiene item relativi alla qualità del sonno infantile. La somma dei punteggi a tutti gli item corrisponde al punteggio totale dello strumento.

3.3.4 Analisi statistiche

Le analisi statistiche sono state condotte attraverso l’utilizzo dei software R (Rcore Team, 2013) e RStudio (RStudio Team, 2016).

In primo luogo sono state effettuate delle analisi descrittive al fine di valutare la frequenza, la media e la deviazione standard delle caratteristiche socio-demografiche del campione, delle caratteristiche clinico-ostetriche delle donne e delle caratteristiche perinatali dei bambini e delle bambine appartenenti al campione.

Con lo scopo di valutare le ipotesi di ricerca sono state poi condotte delle analisi di regressione e di mediazione. Per quanto riguarda l’analisi di regressione, sono stati testati dei *Modelli di Regressione Lineare*, controllando per variabili potenzialmente confondenti come età materna, stato civile, status socioeconomico, livello di istruzione, gravidanza pianificata, settimane di gravidanza, lavoro materno, fumo pregravidanza, storia di depressione 3 mesi prima e storia di malattia psichica.

In modo preliminare sono stati anche calcolati anche i valori medi dei livelli di concentrazione di PM_{2.5} in modo tale che potessero essere usati per le analisi: sono state ricavate le variabili dei livelli di esposizione al PM_{2.5} totali dei 4 mesi prima dell’inizio della gestazione (“pm25_pre_gravidanza”), dei livelli di esposizione durante tutta la gravidanza (“pm25_gravidanza”) e dei livelli di esposizione per ciascun trimestre (“pm25_1_trimestre”, “pm25_2_trimestre”, “pm25_3_trimestre”).

Rispetto alla prima ipotesi è stato considerato un modello di regressione lineare che mettesse in relazione ciascun presunto predittore con ciascun presunto esito, al fine di

osservare nel campione considerato se l'esposizione ai livelli di $PM_{2.5}$ prenatale e durante la gravidanza fossero predittivi dei sintomi depressivi riportati dalla madre in gravidanza (t0) e a 6 mesi post-partum (t1).

Riguardo alla seconda ipotesi è stato effettuato un procedimento simile per la salute mentale materna, al fine di testare se sintomi depressivi riportati dalla madre in gravidanza (t0) e a 6 mesi post-partum (t1) predicessero nel campione considerato problematiche emotivo-comportamentali del bambino o della bambina a 12 mesi (t2), in particolare tenendo in considerazione l'aspetto internalizzante.

Infine per la terza ipotesi è stata considerata un'analisi di mediazione per mettere in relazione i diversi aspetti considerati nelle analisi precedenti, ovvero i livelli di esposizione all'inquinamento dell'aria, la depressione materna perinatale e lo sviluppo emotivo-comportamentale del bambino o della bambina con il fine di capire se, nel campione considerato, ci fosse un effetto dei livelli di $PM_{2.5}$ sullo sviluppo del bambino o della bambina a 12 mesi (t2) e se eventualmente questo effetto fosse mediato da sintomi depressivi della madre riportati in gravidanza (t0) e a 6 mesi post-partum (t1).

4. RISULTATI DELLA RICERCA

4.1 Analisi statistiche descrittive del campione

4.1.1 Caratteristiche del campione

Le caratteristiche sociodemografiche e clinico-ostetriche relative alle madri e le caratteristiche perinatali dei bambini e delle bambine del campione dello studio sono riportate nella **tabella 1**. Per le variabili categoriali sono indicate le frequenze assolute e relative, per le variabili numeriche sono invece riportate la media, la deviazione standard e il campo di variazione o range.

Tabella 1. Variabili sociodemografiche, clinico-ostetriche e perinatali del campione dello studio e caratteristiche dei fattori di rischio (n = 351)

<i>Variabili</i>	<i>Valori</i>
Variabili sociodemografiche	
Età, media, ds (range)	32.84, 4.53 (21-46)
Nazionalità, n (%)	
Italiana	344 (98.3%)
Altro	6 (1.7%)
Livello socioeconomico, n (%)	
Basso (reddito < 12.000 €)	20 (5.7%)
Medio basso (reddito 12.000 € - 25.000 €)	82 (23.5%)
Medio (reddito 25.000 € - 50.000 €)	203 (58%)
Medio alto (reddito 50.000 € - 75.000 €)	39 (11.1%)
Alto (reddito > 75.000 €)	6 (1.7%)
Livello di istruzione, n (%)	
Licenza media inferiore	14 (4%)
Licenza media superiore	109 (31%)
Laurea di primo livello (triennale)	85 (24.2%)
Laurea di secondo livello (magistrale)	115 (32.8%)
Dottorato o specializzazione	28 (8%)
Stato civile, n (%)	
Nubile	15 (4.4%)

Convivente	130 (37.8%)
Sposata	195 (56.7%)
Divorziata	4 (1.1%)
Variabili clinico-ostetriche	
Età gestazionale a t0 , media, ds (range)	26.14, 9.31 (5-40)
Trimestre di gravidanza a t0 , n (%)	
Primo trimestre	35 (10%)
Secondo trimestre	94 (26.8%)
Terzo trimestre	200 (57%)
Partorito da meno di 2 settimane	22 (6.2%)
Gravidanza pianificata , n (%)	
No	64 (18.2%)
Sì	287 (81.8%)
Numero di figli/e , n (%)	
Primipara	262 (74.6%)
Pluripara	89 (25.4%)
Perdite fetali , n (%)	
No	270 (78%)
Sì	76 (22%)
Tipo di parto , n (%)	
Parto vaginale non assistito	53 (16%)
Parto vaginale assistito	198 (59.6%)
Parto cesareo programmato	32 (9.6%)
Parto cesareo d'urgenza	49 (14.8%)
Problemi durante il parto , n (%)	
No	243 (73.9%)
Sì	83 (26.1%)
Variabili perinatali	
Età gestazionale alla nascita , media, ds (range)	39.74, 1.33 (34.14-42.29)
Sesso , n (%)	
Maschio	164 (49.9%)
Femmina	165 (50.1%)
Peso alla nascita [kg] , media, ds (range)	3287, 472.3 (1570-4540)

Allattamento al seno, n (%)	
No	62 (22.4%)
Sì	213 (77.6%)
Fattori di rischio	
Fumo pre-gravidanza, n (%)	
No	14 (19.2%)
Sì	59 (80.2%)
Fumo in gravidanza a t0, n (%)	
No	59 (80.2%)
Sì	14 (19.8%)
Depressione pre-gravidanza, n (%)	
No	209 (75.7%)
Sì	67 (24.3%)
Disturbi psichici, n (%)	
No	239 (92.3%)
Sì	20 (7.7%)
Di cui depressione, n (%)	2 (10%)
Di cui depressione e altri disturbi, n (%)	7 (35%)
Peso pregravidanza [kg], media, ds (range)	62, 10.5 (42-100)
Lavoro a t0, n (%)	
No	32 (9.2%)
Sì	315 (90.8%)

4.1.2 Variabili di interesse prese in considerazione

Nella **tabella 2** sono indicate le caratteristiche psicometriche (media, ds, range) delle variabili di interesse a t0, t1 e t2.

Le **figure 1, 2, 3, 4, 5 e 6** mostrano la distribuzione delle variabili relative alla depressione perinatale materna a t0 e t1, ai livelli di esposizione antenatale all'inquinamento dell'aria e allo sviluppo affettivo-comportamentale infantile a t2.

Tabella 2. Variabili relative alla salute mentale materna, ai fattori di rischio, all'inquinamento e allo sviluppo affettivo-comportamentale (n = 351)

<i>Variabili</i>	<i>Valori</i>
Salute mentale materna e fattori di rischio	
EPDS a t0 (punteggio totale), media, ds (range)	7.64, 5.06 (0-26)
EPDS a t1 (punteggio totale), media, ds (range)	9.19, 5.1 (0-29)
Esposizione antenatale all'inquinamento dell'aria	
Livelli PM_{2.5} prenatale dei 4 mesi prima della gravidanza [$\mu\text{g}/\text{m}^3$], media, ds (range)	
Livelli di PM _{2.5} 4 mesi pregravidanza	14.7, 4.5 (6.5-23.2)
Livelli di PM _{2.5} 3 mesi pregravidanza	13.2, 1.8 (6.8-18.0)
Livelli di PM _{2.5} 2 mesi pregravidanza	12.1, 1.7 (6.3-16.4)
Livelli di PM _{2.5} 1 mese pregravidanza	15.9, 2.1 (9.6-21.5)
Livelli di PM _{2.5} medi pregravidanza	14.0, 2.2 (7.4-18.8)
Livelli PM_{2.5} prenatale durante la gravidanza [$\mu\text{g}/\text{m}^3$], media, ds (range)	
Livelli di PM _{2.5} nel primo trimestre	18.3, 7.6 (6.1-31.0)
Livelli di PM _{2.5} nel secondo trimestre	22.0, 9.2 (6.8-36.5)
Livelli di PM _{2.5} nel terzo trimestre	12.0, 2.4 (6.0-16.3)
Livelli di PM _{2.5} medi durante la gravidanza	17.5, 6.3 (6.3-27.7)
Sviluppo affettivo-comportamentale	
CBCL (“externalizing problems”) a t2, media, ds (range)	8.29, 7.23 (0-44)
CBCL (“internalizing problems”) a t2, media, ds (range)	5.50, 8.97 (0-71)

Figura 1. Istogramma della distribuzione dei punteggi EPDS a t0

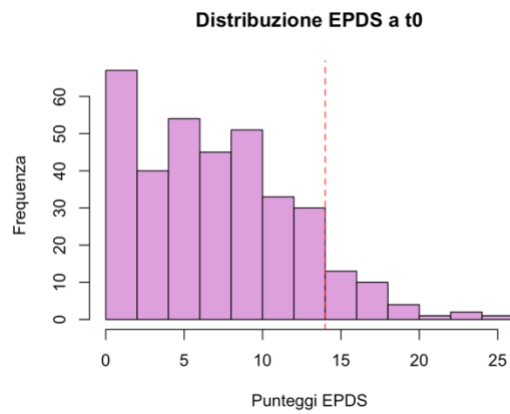


Figura 2. Istogramma della distribuzione dei punteggi EPDS a t1

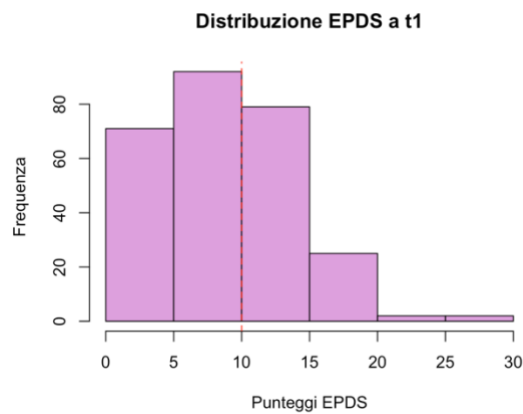


Figura 3. Istogramma della distribuzione dei livelli di PM_{2.5} pregravidanza [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]

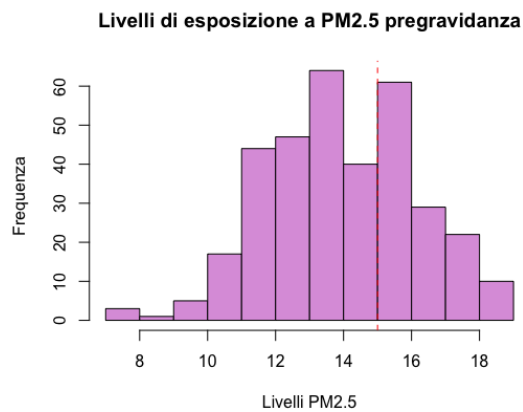


Figura 4. Istogramma della distribuzione dei livelli di PM_{2.5} in gravidanza [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]

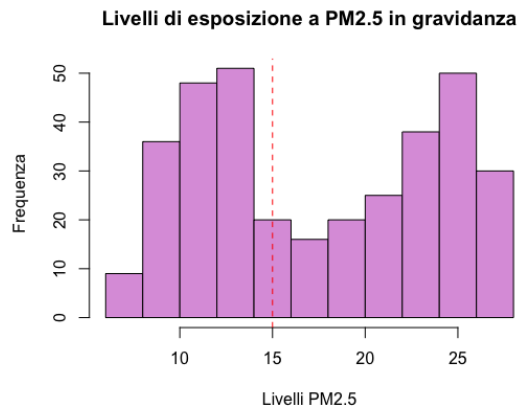


Figura 5. Istogramma della distribuzione della scala “Externalizing Problems” della CBCL a t2

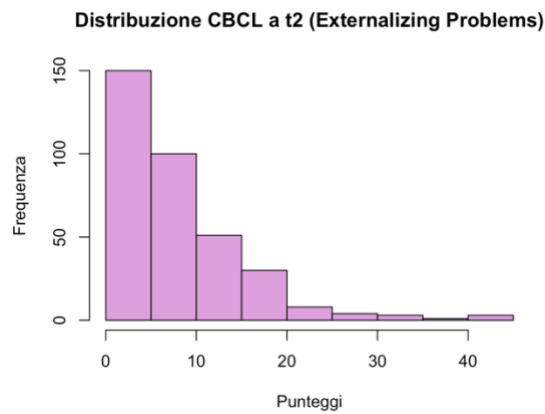
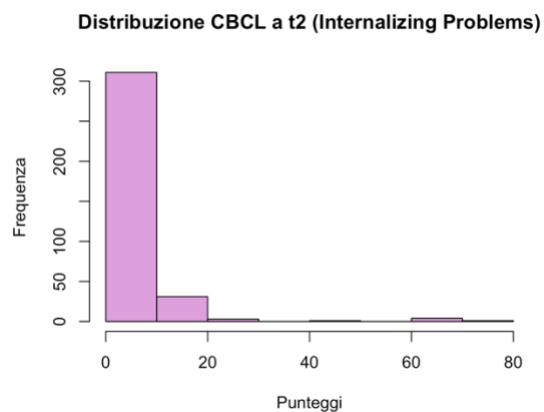


Figura 6. Istogramma della distribuzione della scala “Internalizing Problems” della CBCL a t2



4.2 Verifica delle ipotesi

4.2.1 Analisi dei dati della prima ipotesi

Rispetto alla prima ipotesi, dalle analisi di correlazione emerge un'associazione significativa, seppur debole, tra livelli di PM_{2.5} pregravidanza e punteggi EPDS a t0 con una direzione negativa ($p = .01$; $r = -.05$; 95%ci = -0.09, 0.01) e tra livelli di PM_{2.5} pregravidanza e punteggi EPDS a t1 con una direzione negativa ($p = .04$; $r = -.04$; 95%ci = -0.086, 0.002). Per quanto riguarda le analisi di regressione lineare, includendo nei modelli un set di covariate (e.g. età materna, status socioeconomico, minacce di aborto, storia di depressione prima della gravidanza, uso di sigarette prima della gravidanza) e assumendo come soglia di significatività statistica un valore p -value $< .05$, è emerso che i livelli di inquinamento pregravidanza predicano significativamente i sintomi depressivi materni a t0 ($p = .0143$; 95%ci = -.09, -.01) e questa relazione rimane statisticamente significativa anche inserendo nel modello le covariate ($p < 0.001$; 95%ci = -3.74, 16.21), mentre i livelli di inquinamento pregravidanza ($p = .815$; 95%ci = -.08, .06) e in gravidanza ($p = .515$; 95%ci = -.09, .05) non sembrano predire i sintomi depressivi materni a t1, anche inserendo nel modello le covariate ($p = .075$; 95%ci = -.33, .41; $p = .076$; 95%ci = -.13, .13). Tuttavia nel modello con covariate risulta un'associazione significativa con la covariata relativa allo status socioeconomico medio basso sia con i livelli di inquinamento pregravidanza ($p = .0337$; 95%ci = .67, 16.58) sia con i livelli di inquinamento in gravidanza ($p = .0355$; 95%ci = .67, 16.58).

I risultati delle analisi di regressione sono riportati nella **tabella 3** nella quale, come avverrà per le tabelle successive in questo paragrafo, è stata scritta parte delle matrici di regressione emerse dalle analisi, nello specifico il valore dei parametri stimati dell'intercetta e del coefficiente di regressione associato al presunto predittore (β), la probabilità a essi associata, sia relativa al modello senza covariate (p) sia relativa al modello con le covariate (p -adj), e la probabilità associata al modello con le covariate (p -value).

Tabella 3. Modelli di regressione lineare comprendenti predittori relativi ai livelli di inquinamento prenatale (pm_{2.5}) ed esiti relativa alla sintomatologia depressiva materna in gravidanza (t0) e a 6 mesi post partum (t1)

Mod.1a: db\$epds_t0 ~ db\$pm25_pre_gravidanza			
	β	p	p -adj*
Intercetta	9.89	< 0.001	0.219
pm25_pre_gravidanza	-0.12	0.0143	0.728
p-value			< 0.001

Mod.2a: db\$epds_t1 ~ db\$pm25_pre_gravidanza			
	β	p	p -adj*
Intercetta	10.08	< 0.001	0.538
pm25_pre_gravidanza	-0.02	0.815	0.831
p-value			0.075

Mod.3a: db\$epds_t1 ~ db\$pm25_gravidanza			
	β	p	p -adj*
Intercetta	10.14	< 0.001	0.421
pm25_pre_gravidanza	-0.02	0.515	0.989
p-value			0.076

* p-value calcolato con i fattori confondenti presi in esame

4.2.2 Analisi dei dati della seconda ipotesi

Rispetto alla seconda ipotesi, dalle analisi di correlazione emerge un'associazione significativa, seppur debole, tra i punteggi EPDS a t0 e la scala "Externalizing Problems" della CBCL a t2 ($p = .01$, $r = .14$, $95\%ci = 0.03-0.24$). Per quanto riguarda le analisi di regressione lineare, includendo nei modelli un set di covariate (e.g. età materna, status socioeconomico, minacce di aborto, storia di depressione prima della gravidanza, sesso del bambino o della bambina) e assumendo come soglia di significatività statistica un valore p -value $< .05$, è emersa una relazione statisticamente significativa tra depressione

materna in gravidanza e sintomi esternalizzanti del bambino o della bambina a 12 mesi ($p = .01$; 95%ci = .03, .24), la quale rimane significativa anche inserendo le covariate nel modello ($p = .001$; 95%ci = -.02, .35), mentre la relazione tra depressione materna a 6 mesi post partum e sintomi esternalizzanti a 12 mesi non è risultata significativa ($p = .197$; 95%ci = -.06, .29), ma inserendo le covariate nel modello risulta statisticamente significativa ($p = .001$; 95%ci = -.19, .17). Per quanto riguarda invece la relazione tra depressione materna e sintomi internalizzanti nel bambino o nella bambina a 12 mesi, i risultati non sono significativi né a t0 ($p = .073$; 95%ci = -.01, .20), anche inserendo nel modello le covariate ($p = .094$; 95%ci = -.18, .29), né a t1 ($p = .286$; 95%ci = -.05, .18), anche inserendo nel modello le covariate ($p = .094$; 95%ci = -.18, .29). I risultati delle analisi di regressione per la seconda ipotesi sono riportati nella **tabella 4**.

Tabella 4. Modelli di regressione lineare comprendenti predittori relativi alla sintomatologia depressiva materna in gravidanza (t0) e a 6 mesi post partum (t1) ed esiti relativi a sintomi affettivi-comportamentali del bambino o della bambina (t2)

Mod.4a: db\$cbcl_internalizing_ Problems_t2 ~ db\$epds_t0			
	β	p	$p\text{-adj}^*$
Intercetta	4.20	< 0.001	0.219
Db\$epds_t0	0.17	0.0731	0.728
p-value			0.094

Mod.5a: db\$cbcl_externalizing_ Problems_t2 ~ db\$epds_t0			
	β	p	$p\text{-adj}^*$
Intercetta	6.77	< 0.001	0.009
Db\$epds_t0	0.20	0.00957	0.088
P-value			0.001

Mod.6a: db\$cbcl_internalizing_ Problems_t2 ~ db\$epds_t1			
	β	p	$p\text{-adj}^*$
Intercetta	4.28	0.000216	0.264
Db\$epds_t1	0.12	0.286252	0.649
P-value			0.094

Mod.7a:

**db\$cbcl_externalizing_
Problems_t2 ~ db\$epds_t1**

	β	p	$p\text{-adj}^*$
Intercetta	7.19	1.37e-13	0.002
Db\$epds_t1	0.11	0.197	0.928
P-value			0.001

* p-value calcolato con i fattori confondenti presi in esame

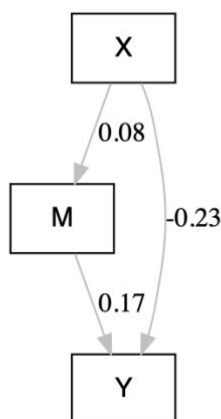
4.2.3 Analisi dei dati della terza ipotesi

Per quanto riguarda la terza e ultima ipotesi, il modello di mediazione non è risultato statisticamente significativo ($t = 4.68$, $p = .197$). Nel quadro di questo modello, l'effetto totale è pari a $c = -.22$, l'effetto diretto a $c = -.23$ e l'effetto indiretto o mediato a $c = .014$, come riportato nella **tabella 5**. Nelle analisi di mediazione non sono state quindi trovate associazioni statisticamente significative. I risultati delle analisi per quanto riguarda la stima dell'effetto, il p-value e gli intervalli di confidenza, divisi in effetti diretti, indiretti e totali, sono riportati nella **tabella 5** e nella **figura 7**.

Tabella 5. Modello di mediazione sem della relazione indiretta tra livelli di esposizione materna prenatale al $pm_{2.5}$ (x) e sintomi internalizzanti del bambino o della bambina a t_2 (y) usando come mediatore la sintomatologia depressiva materna a t_0 (m)

	Stima	p-value	95%CI
Effetto mediato	0.01	0.534	[-0.03, 0.6]
Effetto diretto	-0.23	0.292	[-0.67, 0.20]
Effetto totale	-0.22	0.325	[-0.66, 0.22]

Figura 7. Grafico della relazione indiretta tra livelli di esposizione materna prenatale al $pm_{2.5}$ (x) e sintomi internalizzanti del bambino o della bambina a t2 (y) usando come mediatore la sintomatologia depressiva materna a t0 (m)

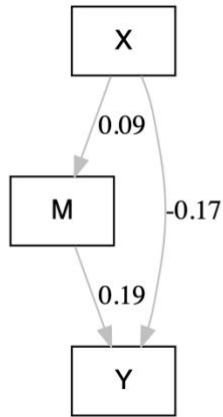


Data la significatività, seppur debole, tra punteggi all’EPDS durante la gravidanza e sintomi esternalizzanti a 12 mesi del bambino o della bambina, è stato deciso di provare un secondo modello di mediazione per vedere la relazione indiretta tra livelli di esposizione al $PM_{2.5}$ materni pregravidanza e sintomi esternalizzanti del bambino o della bambina a 12 mesi, usando come mediatore sempre la depressione perinatale materna. A tal proposito, il modello di mediazione è risultato quasi sulla soglia statisticamente significativa ($t = 7.496$, $p = .058$). Nel quadro di questo modello, l’effetto totale è pari a $c = -.157$, l’effetto diretto a $c = -.174$ e l’effetto indiretto o mediato a $c = .017$, come riportato nella **tabella 6**. Nelle analisi di mediazione non sono state anche qui trovate associazioni statisticamente significative. I risultati delle analisi per quanto riguarda la stima dell’effetto, il p-value e gli intervalli di confidenza, divisi in effetti diretti, indiretti e totali, sono riportati nella **tabella 6** e nella **figura 8**.

Tabella 6. Modello di mediazione sem della relazione indiretta tra livelli di esposizione materna prenatale al $pm_{2.5}$ (x) e sintomi esternalizzanti del bambino o della bambina a t2 (y) usando come mediatore la sintomatologia depressiva materna a t0 (m)

	Stima	p-value	95%CI
Effetto mediato	0.017	0.491	[-0.03, 0.07]
Effetto diretto	-0.174	0.0328	[-0.52, 0.17]
Effetto totale	-0.157	0.610	[-0.51, 0.19]

Figura 8. Grafico della relazione indiretta tra livelli di esposizione materna prenatale al pm_{2.5} (x) e sintomi esternalizzanti del bambino o della bambina a t₂ (y) usando come mediatore la sintomatologia depressiva materna a t₀ (m)



5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

5.1 Discussione dei risultati

Il presente lavoro di tesi si è occupato di indagare la relazione tra salute mentale materna perinatale, in particolare prendendo in considerazione la sintomatologia materna depressiva durante la gravidanza e nel primo periodo post partum, e l'esposizione materna prenatale all'inquinamento dell'aria, valutando inoltre come questi influenzino lo sviluppo affettivo-comportamentale del bambino o della bambina a 12 mesi.

In primo luogo abbiamo ipotizzato che un'esposizione materna maggiore ad alti livelli di concentrazione di PM_{2.5} prenatale, ovvero nei 4 mesi prima della gravidanza, fosse associata a una peggiore condizione di salute mentale materna perinatale, nei termini di una più alta presenza di sintomatologia depressiva in gravidanza e a 6 mesi post-partum. Le analisi hanno supportato in parte tale ipotesi: emergono infatti associazioni significative, seppur deboli, tra i livelli di esposizione al PM_{2.5} pre-gravidanza e la sintomatologia depressiva in gravidanza. Come visto nel capitolo 2, in letteratura la relazione tra inquinamento atmosferico e depressione solo recentemente è stata indagata anche nel periodo perinatale e in particolare focalizzandosi sulla salute mentale della madre. I risultati trovati per quanto riguarda la depressione antenatale sono in linea con gli studi in letteratura che evidenziano un'associazione significativa tra esposizione prenatale agli inquinanti atmosferici, soprattutto al PM_{2.5}, e rischio di sintomi depressivi in gravidanza: già Kanner et al. (2021) hanno sottolineato un'associazione tra esposizione all'inquinamento nel periodo prenatale e di gestazione e aumento di sintomi di disturbo mentale aspecifico e in particolare di depressione nelle donne, così come Zhao et al. (2022) e Hu et al. (2022) hanno evidenziato una relazione significativa tra esposizione materna prenatale agli inquinanti e sintomi depressivi in gravidanza. A differenza di quanto trovato nei risultati, a nostra conoscenza gli studi in letteratura hanno trovato evidenze a favore di una relazione significativa tra esposizione all'inquinamento prenatale e aumento del rischio di sintomi depressivi nel periodo post partum già fin dagli studi del gruppo di ricerca di Sheffield (Sheffield et al., 2018; Niedzwiecki et al., 2019). Anche Sun et al. (2023) evidenziano nei risultati come l'esposizione a lungo termine all'inquinamento ambientale possa essere considerato un fattore di rischio ambientale per lo sviluppo di sintomi depressivi post-partum, prendendo in analisi diversi inquinanti. È

possibile che nella ricerca non sia emersa una relazione significativa anche nel post-partum per la complessità della relazione nel periodo dopo la gravidanza che comprende ulteriori fattori che possono entrare in gioco e andare a influenzare la salute mentale materna e che potrebbero non essere stati presi in analisi. Un'ulteriore riflessione va posta in merito alla numerosità campionaria del nostro studio e alle caratteristiche dell'inquinante atmosferico preso in considerazione: gli studi in letteratura sono caratterizzati da campioni ben più elevati rispetto al nostro, derivanti anche da studi di coorte, cosa che potrebbe aver influenzato le nostre analisi, e inoltre prendono in analisi diversi inquinanti atmosferici, come il PM₁₀, O₃ e NO₂. L'aver preso in considerazione solo il PM_{2.5} potrebbe essere un vantaggio perché ha portato a una minore variabilità del campione rispetto alla scelta di un solo inquinante, ma allo stesso tempo potrebbe non aver evidenziato effetti che altri inquinanti potrebbero invece avere. È importante sottolineare come nel modello con covariate risulti un'associazione significativa con la covariata relativa allo status socioeconomico medio basso sia con i livelli di inquinamento pregravidanza sia con i livelli di inquinamento in gravidanza. In letteratura si vede infatti che le persone con un basso status socioeconomico sono considerate un soggetto più a rischio per quanto riguarda gli effetti dell'esposizione all'inquinamento, dato che possono avere più elevati livelli di stress psicosociale, avere un accesso limitato all'assistenza sanitaria, vivere in abitazioni di qualità inferiore e con maggiori inquinanti ed esposizioni più frequenti o intense all'inquinamento (O'Neill et al., 2003). Per quanto riguarda la relazione tra salute mentale materna e inquinamento, è importante concludere sottolineando che l'eziologia della depressione materna è complessa e numerosi fattori entrano in gioco rispetto all'inquinamento dell'aria (Duan et al., 2022), ma, come abbiamo visto, gli inquinanti dell'aria potrebbero essere un fattore scatenante o esacerbante della sintomatologia depressiva, per cui possono essere considerati dei fattori di rischio ambientali per la salute mentale materna.

In secondo luogo, abbiamo analizzato la relazione tra depressione materna perinatale, sia in gravidanza che a 6 mesi post-partum, ed eventuali problematiche emotivo-comportamentali del bambino o della bambina a 12 mesi, ipotizzando una relazione positiva tra depressione materna e problematiche emotivo-comportamentali del bambino o della bambina, nello specifico internalizzanti ed esternalizzanti. I risultati hanno in parte supportato questa ipotesi: nello specifico, emerge una associazione statisticamente significativa e predittiva solo per la sintomatologia depressiva materna in gravidanza e solo per i sintomi esternalizzanti a 12 mesi del bambino e della bambina.

Abbiamo ben sottolineato nel corso della trattazione come il periodo perinatale è una finestra di maggiore vulnerabilità verso l'insorgenza o l'aggravamento di forme di disagio e stress acuto, che potrebbero trasformarsi in forme psicopatologiche strutturate: questo ha conseguenze sul benessere e sulla salute mentale materna, ma anche sullo sviluppo del bambino e della bambina, in particolare per quanto riguarda le interazioni diadiche (Karnwal e Sharmila, 2024) e l'insorgenza di eventuali sintomi psicopatologici, come quelli internalizzanti ed esternalizzanti. I risultati sono solo in parte in linea con la letteratura, nello specifico riguardo la sintomatologia esternalizzante, mentre per la sintomatologia internalizzante non sono risultati significativi: gli studi hanno mostrato come sia la depressione antenatale che la depressione post partum siano associate, oltre a un rischio aumentato di sviluppo cognitivo, emotivo e comportamentale avverso del bambino o della bambina (Binda et al., 2019), a un più alto rischio di problemi psichiatrici nel bambino o nella bambina, in particolare sintomi internalizzanti ed esternalizzanti (Field, 2011; Goodman et al., 2011), quali ADHD, problemi comportamentali, disturbo della condotta e problemi emotivi come depressione e ansia (Goodman, 2019), che possono iniziare nella prima infanzia e continuare fino alla giovane età adulta. Anche Slomian et al. (2019) hanno evidenziato molti tratti comportamentali nei bambini con madri depresse, tra cui un aumento dei problemi comportamentali a 2 anni, un maggior numero di disturbi dell'umore e un temperamento più difficile, maggiori problemi internalizzanti, comportamenti regolatori meno maturi e punteggi più alti di paura che aumentano l'inibizione comportamentale. La natura dei risultati trovati nel nostro studio potrebbe essere influenzata dalla percezione materna, che potrebbe aver portato a una sottostima dei comportamenti sintomatologici. Una riflessione in questo senso va posta in merito all'età presa in analisi, che potrebbe essere ancora troppo precoce per poter evidenziare le conseguenze a livello sintomatologico o comunque di traiettorie di sviluppo affettivo diverse: gli studi in letteratura infatti prendono in analisi nella maggior parte dei casi campioni di bambini e bambine a partire dall'età prescolare e sono ancora pochi gli studi nell'ambito perinatale.

Infine, abbiamo analizzato la relazione tra esposizione materna a livelli di concentrazione di PM_{2.5} e lo sviluppo affettivo-comportamentale del bambino o della bambina a 12 mesi postpartum usando come fattore mediatore della relazione la depressione materna perinatale, aspettandoci di trovare una mediazione. Per quanto riguarda i sintomi internalizzanti, tale ipotesi è stata scarsamente supportata dai risultati delle analisi: non sono state trovate associazioni statisticamente significative e non risulta

esserci mediazione e dunque un'associazione indiretta. Anche se non era stata posta come ipotesi specifica, dato che la relazione tra depressione materna e sintomi esternalizzanti nel nostro campione è risultata significativa, abbiamo deciso di testare un ulteriore modello di mediazione tra esposizione materna a livelli di concentrazione di PM_{2.5} e sintomi esternalizzanti, sempre usando come mediatore la depressione materna. Non sono state trovate comunque associazioni statisticamente significative e non risulta esserci mediazione e un'associazione indiretta. A nostra conoscenza, gli studi che analizzano la relazione tra inquinamento dell'aria, depressione perinatale e sviluppo del bambino sono ancora pochi. Nonostante sia plausibile, dati gli effetti sia della depressione materna sullo sviluppo psico-affettivo (e.g. Goodman, 2019; Slomian et al., 2019; Fransson et al., 2020), sia dell'inquinamento sulla depressione materna perinatale (e.g. Sheffield et al., 2018; Kanner et al., 2021; Sun et al., 2023) e sullo sviluppo del bambino e della bambina (e.g. Lertxundi et al., 2015; Yorifuji et al., 2017; McGuinn et al., 2023). Uno studio che va in questa direzione è il lavoro di Joo et al. (2021), che ha trovato in un campione di 1484 diadi un'associazione significativa e una relazione con effetti di mediazione tra esposizione materna al PM_{2.5}, depressione materna, abuso in infanzia e successivi problemi internalizzanti del bambino o della bambina.

È possibile che nella ricerca non sia emersa la relazione indiretta tra esposizione materna all'inquinamento e sviluppo affettivo-comportamentale del bambino o della bambina non tanto perché i fattori non siano associati tra loro, quanto per l'effetto della numerosità. In linea con la letteratura, nei risultati la depressione materna in gravidanza risulta infatti associata all'esposizione materna pre-gravidanza al PM_{2.5}, così come per quanto riguarda lo sviluppo affettivo-comportamentale, nonostante non si rilevi un'associazione tra depressione materna e sintomi internalizzati a 12 mesi, si evidenzia un'associazione con i sintomi esternalizzanti a 12 mesi.

5.2 Punti di forza e limiti della ricerca

Il presente lavoro di ricerca ha contribuito ad arricchire la letteratura sulla relazione tra l'esposizione all'inquinamento dell'aria, specialmente nel periodo prima della gravidanza, e salute mentale materna, prendendo in analisi nello specifico la sintomatologia depressiva durante la gravidanza e nel primo periodo post-partum, e i loro effetti sullo sviluppo del bambino e della bambina. Un punto di forza di tale ricerca è

costituito dall'aver confermato l'effetto dell'esposizione materna al particolato sui sintomi depressivi in gravidanza, oltre che aver indagato gli effetti di questi due fattori ambientali sullo sviluppo psico-affettivo del bambino o della bambina, ambito ad oggi scarsamente indagato dagli studi. Un altro punto di forza riguarda il fatto di aver ribadito e dimostrato come l'inquinamento ambientale sia un fattore di rischio ambientale per la salute mentale materna, andando a impattare sulla sintomatologia depressiva in gravidanza, e di conseguenza come possa porre a rischio lo sviluppo futuro del bambino e della bambina. Un ulteriore punto di forza è costituito dalla struttura longitudinale del disegno di ricerca dello studio, che ha previsto la raccolta di informazioni su diadi madre-bambino/a a partire dalla gravidanza, proseguendo per 6 e 12 mesi post-partum. In letteratura infatti le ricerche nell'ambito perinatale e soprattutto quelle che indagano gli effetti dell'inquinamento dell'aria sulla salute mentale materna si focalizzano solo sul periodo antenatale o sul periodo post-partum, mentre la nostra ricerca offre dunque una prospettiva che si pone su un continuum perinatale, andando ad analizzare gli effetti dell'inquinamento sia durante la gravidanza che nei primi mesi post-partum.

Il lavoro presenta anche diversi limiti, sia relativi alla metodologia che ad alcuni aspetti dell'analisi dei dati. In primo luogo, abbiamo usato solo dati sull'esposizione al PM_{2.5} outdoor basati sugli indirizzi di residenza delle madri durante la gravidanza, quindi mancano i dati relativi all'esposizione all'inquinamento atmosferico interno, dato importante poiché, come abbiamo visto, in media trascorriamo almeno il 90% in ambienti interni in cui l'aria può essere dalle 5 alle 50 volte più inquinata rispetto a quella esterna. Inoltre, poiché le concentrazioni di PM_{2.5} sono state valutate a livello comunale tramite i CAP, gli effetti di raggruppamento potrebbero potenzialmente influenzare le stime che sono state fatte.

In secondo luogo, un altro limite è sicuramente la numerosità del campione: anche se abbiamo un campione di dimensioni ragionevoli per testare gli effetti principali, la dimensione del campione è ancora relativamente piccola per testare i modelli statistici, dato che non ha un grande power statistico, portando a risultati meno precisi e attendibili, oltre che a una minor variabilità nei risultati dei dati.

In terzo luogo, gli strumenti presi in analisi sia per la depressione materna sia per lo sviluppo del bambino e della bambina sono misure self-report e parent-report, cosa che potrebbe aver influito sulla percezione personale e sulla rilevazione dei sintomi e delle capacità di sviluppo del bambino e della bambina, sopra o sotto-stimandoli, e potrebbe aver condizionato di conseguenza i risultati dello studio.

Ancora, un ulteriore limite è dato dalla possibile influenza di altre variabili o caratteristiche che potrebbero essere rilevanti per interpretare correttamente i risultati ottenuti sulla relazione tra esposizione all'inquinamento prenatale e sintomi depressivi in gravidanza e che quindi non sono state prese in considerazione nelle analisi come fattori confondenti. Riguardo a ciò, il fatto che la ricerca si è svolta durante un periodo particolare, ossia durante la pandemia Covid-19, potrebbe ad esempio aver influenzato la percezione dei sintomi depressivi in gravidanza, sovra o sottostimandoli, così come la stima delle concentrazioni di PM_{2.5}, dato che i soggetti hanno passato più tempo in casa e potrebbero essere usciti di meno rispetto ad altri momenti.

Infine, un altro limite potrebbe essere l'età di sviluppo presa in considerazione. La letteratura evidenzia un impatto importante dell'inquinamento dell'aria sullo sviluppo e sulla psicopatologia del bambino e della bambina, ma la maggior parte degli studi evidenziano effetti ad età successive rispetto a quella presa da noi in analisi. Misurare i sintomi internalizzanti a 12 mesi potrebbe quindi essere precoce per poter rilevare degli effetti significativi: a questa età di sviluppo potrebbero essere più osservabili aspetti esternalizzanti, come anche sottolineato dagli studi in letteratura. Inoltre rilevare sintomatologia internalizzante ed esternalizzante può essere difficoltoso nei primi anni di vita, dato che si manifestano in modo differente rispetto a età successive.

5.3 Conclusioni e ricerche future

Il contesto in cui il bambino o la bambina si sviluppa e cresce si inizia a strutturare fin dal periodo prenatale e in particolare a livello ambientale e a livello materno. Si possono individuare diversi fattori di rischio che possono andare a modificare l'ambiente di crescita del bambino o della bambina fin dalla gravidanza, quali, come abbiamo analizzato in questo lavoro, la salute mentale materna e l'esposizione all'inquinamento ambientale, andando così a impattare sulle future traiettorie di sviluppo. L'inquinamento dell'aria ha anche degli effetti sulla salute mentale ben documentati dalla letteratura, in particolare per quanto riguarda la depressione; può essere altresì considerato un fattore di rischio per l'insorgenza e l'aggravamento di sintomi depressivi nella donna che si appresta a diventare madre, con particolar riferimento al periodo antenatale e post partum.

Il presente lavoro ha evidenziato come l'inquinamento ambientale possa influenzare in maniera negativa la salute mentale materna nel periodo perinatale, in particolare i sintomi depressivi, e come entrambi i fattori possano esercitare un impatto negativo sullo sviluppo del bambino e della bambina. L'inquinamento dell'aria è ormai ben presente nella società moderna e deve essere preso in considerazione come importante fattore di rischio ambientale che può portare non solo ad effetti sulla salute fisica, ma può andare anche a influenzare il benessere psicologico e la salute mentale della popolazione generale e nel nostro caso specifico delle madri e dei bambini e delle bambine, influenzando in questo ultimo caso le traiettorie di sviluppo.

Dai risultati ottenuti e dalle riflessioni sui punti di forza e sui limiti di questo lavoro si evidenziano alcuni spunti per l'implementazione di ricerche future. Innanzitutto, sarebbe importante ampliare la numerosità campionaria per avere più power statistico. In questo modo si potrebbe vedere se l'associazione tra la depressione in gravidanza e l'esposizione prenatale all'inquinamento dell'aria diventa più forte, così come se l'esposizione prenatale materna all'inquinamento dell'aria con una numerosità più ampia potrebbe predire anche i sintomi depressivi post-partum, come dimostrato ampiamente dalla letteratura.

Dato che la letteratura ha evidenziato l'impatto dell'inquinamento dell'aria sullo sviluppo e sulla psicopatologia del bambino o della bambina in età successive rispetto a quella da noi considerata, studi futuri potrebbero estendere longitudinalmente lo studio a età successive per vedere se ci sono effetti sullo sviluppo affettivo-comportamentale del bambino e della bambina anche in età più avanzate.

Data l'influenza dell'esposizione all'inquinamento dell'aria, in particolare al particolato, sarebbe interessante andare a indagare altre aree di associazione per quanto riguarda la salute mentale materna, ad esempio, vedere l'impatto dell'inquinamento sul trauma e sulla sintomatologia post-traumatica materna, dato che i meccanismi biologici alla base di base sono simili e riguardano la risposta allo stress. Sempre in questo senso, sarebbe importante anche analizzare con una complessità maggiore la relazione tra esposizione all'inquinamento e depressione materna con altri fattori influenti sullo sviluppo del bambino o della bambina, quali il temperamento e le capacità cognitive e motorie, oppure a livello interattivo, come l'interazione madre-bambino/a, testando modelli come quelli di mediazione o moderazione.

Infine, la ricerca ha iniziato a indagare per quanto riguarda la salute mentale materna e lo sviluppo infantile le finestre critiche di esposizione per un maggiore rischio

di vulnerabilità, come nello studio di Zhao et al. (2022), in cui è stato individuato il periodo che va dalla 4^a settimana gestazionale alla 13^a settimana per il rischio di aumento dei sintomi ansiosi e depressivi. Sarebbe quindi interessante andare ad analizzare le finestre di vulnerabilità all'esposizione all'inquinamento per capire quali periodi pongono più a rischio la salute mentale materna e lo sviluppo del bambino e della bambina, in modo tale da accrescere la conoscenza dei fattori di rischio e intervenire preventivamente a promozione del benessere psicologico della diade.

In conclusione, l'inquinamento atmosferico rappresenta un ulteriore fattore di rischio ambientale critico per quanto riguarda la salute mentale materna, con particolare riferimento alla sintomatologia depressiva antenatale, e anche per lo sviluppo del bambino e della bambina. In un'ottica preventiva, sarebbe quindi fondamentale continuare a indagare quest'area di studi, in modo tale da comprendere sempre di più le implicazioni a livello della salute materna, pensando anche a plausibili modalità di intervento cliniche, e a livello del bambino e della bambina, andando a indagare le conseguenze a livello evolutivo e di scambi transazionali che intessono il mondo affettivo del bambino e della bambina e quello della madre.

BIBLIOGRAFIA

Achenbach T., Rescorla L. (2001). *Manual for the ASEBA school-age forms & profiles: An integrated system of multi-informant assessment*. University of Vermont Research Center for Children, Youth, & Families.

Ahlers N.E., Weiss S.J. (2021) Exposure to particulate matter, prenatal depressive symptoms and HPA axis dysregulation, *Heliyon*, 7(6). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07166>.

Ai H., Wu J., Zhou Z. (2023) The long-run effects of fetal PM_{2.5} exposure on mental health: evidence from China, *Environ Sci Pollut Res Int*, 30(12), pp. 34158-34173. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11356-022-24661-7>.

Ainsworth M.D.S., Bell S.M., Stayton D.J., Richards M.P. (1974). Infant-mother attachment and social development. In M. P. Richards (Ed.). *The introduction of the child into a social world* (pp. 99–135). London: Cambridge University Press.

American Psychiatric Association (APA) (2000), DSM IV-TR. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, tr. it. Masson, Milano, 2007.

American Psychiatric Association APA (2013). Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali – Quinta edizione. DSM-5. Tr.it. Raffaello Cortina, Milano, 2015.

Barker D. J. P. (1994) The fetal origins of adult disease. *Fetal and Maternal Medicine Review*, 6(2), pp. 71-80. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0965539500001005>.

Barker D. J. P. (2004) The developmental origins of well-being, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 359(1449), pp. 1359-1366. DOI: <http://doi.org/10.1098/rstb.2004.1518>.

Bastain T.M., Chavez T., Habre R. et al. (2021) Prenatal ambient air pollution and maternal depression at 12 months postpartum in the MADRES pregnancy cohort. *Environ Health* 20, 121. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12940-021-00807-x>.

Battista G., Pagliaroli T., Mauri L., Basilicata C., De Lieto Vollaro R. (2016) Assessment of the Air Pollution Level in the City of Rome (Italy), *Sustainability*, 8(9):838. DOI: <https://doi.org/10.3390/su8090838>.

Bayrampour H., Vinturache A., Hetherington E., Lorenzetti D.L. & Tough, S. (2018). Risk factors for antenatal anxiety: A systematic review of the literature, *Journal of Reproductive and Infant Psychology*, 36(5), pp. 476–503. DOI: <https://doi.org/10.1080/02646838.2018.1492097>.

Beck C.T. (2006) Postpartum depression: it isn't just the blues, *Am J Nurs*, 106(5), pp. 40-50. DOI: <https://doi.org/10.1097/00000446-200605000-00020>.

Belsky J., Lang M. E., Rovine M. (1985) Stability and Change in Marriage across the Transition to Parenthood: A Second Study, *Journal of Marriage and Family*, 47(4), pp. 855–865. DOI: <https://doi.org/10.2307/352329>.

Bennett H.A., Einarson A., Taddio A., Koren G., Einarson T.R. (2004) Prevalence of depression during pregnancy: systematic review, *Obstet Gynecol*, 103(4), pp. 698–709. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000116689.75396.5f>.

Binda V., Figueroa-Leigh F., Olhaberry M. (2019) Antenatal and postnatal depressive symptoms: Association with quality of mother–infant interaction, *Infant Behavior and Development*, 57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2019.101386>.

Biringen Z. (2008). Emotional Availability (EA)TM Scales; 4th Edition, penultimate draft.

Bloch M., Schimdt P.J., Danaceau M. et al. (2000) Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression, *AM J Psychiatry*, 157, pp. 924-930. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.6.924>.

Blockmeyer S. and D'Angiulli A. (2016) How air pollution alters brain development: the role of neuroinflammation, *Translational Neuroscience*, 7(1) pp. 24-30. DOI: <https://doi.org/10.1515/tnsci-2016-0005>.

Bolton J.L., Huff N.C., Smith S.H., Mason S.N. et al (2013). Maternal Stress and Effects of Prenatal Air Pollution on Offspring Mental Health Outcomes in Mice, *Environmental Health Perspective*, 121(9), pp. 1075-1081. DOI: <https://doi.org/10.1289/ehp.1306560>.

Borroni E., Pesatori A.C., Bollati V., Buoli M., Carugno M. (2022) Air pollution exposure and depression: A comprehensive updated systematic review and meta-analysis, *Environ Pollut*, 292(Pt A). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.118245>.

Bowen A., Muhajarine N. (2006) Antenatal depression. *Can Nurse*, 102(9), pp. 26-30.

Braithwaite I., Zhang S., Kirkbride J.B., Osborn D.P.J., Hayes J.F. (2019) Air Pollution (Particulate Matter) Exposure and Associations with Depression, Anxiety, Bipolar, Psychosis and Suicide Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Environ Health Perspect*, 127(12). DOI: <https://doi.org/10.1289/EHP4595>.

Brunton P. J., Russell J. A. (2010) Endocrine induced changes in brain function during pregnancy, *Brain Research*, 1364, pp. 198-215. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.09.062>.

Buoli M., Grassi S., Caldiroli A. et al. (2018) Is there a link between air pollution and mental disorders?, *Environ Int*, 118, pp. 154-168. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.05.044>.

Bush N. R. (2024). Programming the next generation of prenatal programming of stress research: A review and suggestions for the future of the field. *Developmental and Psychopathology*, pp. 1-24. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0954579424000488>.

Cadman T., Strandberg-Larsen K., Calas L., Christiansen M., et al. (2024) Urban environment in pregnancy and postpartum depression: An individual participant data meta-analysis of 12 European birth cohorts, *Environment International*, 185. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.108453>.

Calderón-Garcidueñas L., Calderón-Garcidueñas A., Torres-Jardón R., Avlia-Ramírez J., Kulesza R.J., Angiulli A.D. (2015), Air pollution and your brain: what do you need to

know right now, *Primary Health Care Research & Development*, 16(4), pp. 329-345. DOI: <https://doi.org/10.1017/S146342361400036X>.

Cao T., Tian M., Hu H., Yu Q. et al. (2024) The relationship between air pollution and depression and anxiety disorders - A systematic evaluation and meta-analysis of a cohort-based study, *Int J Soc Psychiatry*, 70(2), pp. 241-270. DOI: <https://doi.org/10.1177/00207640231197941>.

Cárdenas E.F., Kujawa A., Humphreys K.L. (2020) Neurobiological changes during the peripartum period: implications for health and behavior, *Soc Cogn Affect Neurosci*, 15(10), pp. 1097-1110. DOI: <https://doi.org/10.1093/scan/nsz091>.

Carpiniello B., Pariante C.M., Serri F., Costa G., Costa M.G. (1997) Validation of the Edinburgh Postnatal Depression Scale in Italy, *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 18(4), pp. 280-285. DOI: <https://doi.org/10.3109/01674829709080700>.

Cena L., Imbasciati A. (2012). La ricerca in psicologia clinica perinatale: fattori di rischio e protezione per la tutela della salute mentale. Springer Verlag. DOI: https://doi.org/10.1007/978-88-4702472-4_3.

Chen Y., Kuang T., Zhang T., et al. (2024) Associations of air pollution exposures in preconception and pregnancy with birth outcomes and infant neurocognitive development: analysis of the Complex Lipids in Mothers and Babies (CLIMB) prospective cohort in Chongqing, China, *BMJ Open*, 14. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-082475>.

Cordes K., Egmoose I., Smith-Nielsen J., Køppe S., Væver M.S. (2017) Maternal touch in caregiving behavior of mothers with and without postpartum depression, *Infant Behavior and Development*, 49, pp. 182-191. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.infbeh.2017.09.006>.

Cox J.L., Holden J.M., Sagovsky R. (1987) Detection of postnatal depression: Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale, *British Journal of Psychiatry*, 150, pp. 782-786. DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.150.6.782>.

De Wolff M., Van Ijzendoorn M.H. (1997) Sensitivity and attachment: a meta-analysis on parental antecedents of infant attachment, *Child Development*, 68(4), pp. 571-591. DOI:<https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.1997.tb04218.x>.

Dennis C.L., Falah-Hassani K., Shiri R. (2018) Prevalence of antenatal and postnatal anxiety: systematic review and meta-analysis, *Br J Psychiatry*, 210(5), pp. 315-323. DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.187179>.

Di Florio A., Meltzer-Brody S. (2015) Is Postpartum Depression a Distinct Disorder?, *Curr Psychiatry Rep*, 17(76). DOI: <https://doi.org/10.1007/s11920-015-0617-6>.

Dietz P.M., Williams S.B., Callaghan W.M., Bachman D.J., Whitlock E.P., Hornbrook M.C (2007) Clinically Identified Maternal Depression Before, During, and After Pregnancies Ending in Live Births, *American Journal of Psychiatry*, 164(10), pp. 1515-1520. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06111893>.

Duan C., Li C., Xu J., He Y. et al. (2022). Association between prenatal exposure to ambient air pollutants and postpartum depressive symptoms: A multi-city cohort study, *Environmental research*, 209. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.112786>.

Duarte-Guterman P., Leuner B., Galea L. A. M. (2019) The long and short term effects of motherhood on the brain, *Frontiers in Neuroendocrinology*, 53, 100740. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.02.004>.

Easterbrooks M.A., Biesecker G., Lyons-Ruth K. (2000) Infancy predictors of emotional availability in middle childhood: the roles of attachment security and maternal depressive symptomatology, *Attach Hum Dev*, 2 (2), pp. 170–187. DOI: <https://doi.org/10.1080/14616730050085545>.

Eiden R.D., Schuetze P., Coles C.D. (2011) Maternal cocaine use and mother–infant interactions: Direct and moderated associations, *Neurotoxicology and Teratology*, 33(1), pp. 120-128. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2010.08.005>.

Eydie M. and Roth E.K. (2004) Antepartum and Postpartum Depression: Healthy mom, healthy baby, *Journal of the American Medical Women's Association*, 59, pp. 181-91. PMID: 15354371.

Fairbrother N., Young A.H., Jansenn P., Antony M.M., Tucker E. (2015) Depression and anxiety during perinatal period, *BMC Psychiatry*, 15(206). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0526-6>.

Ferber S.G., Feldman R., Makhoul R.I. (2008) The development of maternal touch across the first year of life, *Early Human Development*, 84, pp. 363–370. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2007.09.019>.

Field T. (2010) Postpartum depression effects on early interactions, parenting, and safetypractices: a review, *Infant Behav Dev*, 33 (1), pp. 1–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2009.10.005>.

Field T. (2011) Prenatal depression effects on early development: a review, *Infant Behav Dev*, 34(1), pp. 1-14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2010.09.008>.

Field T., Diego M., Hernandez-Reif M., Figueiredo B., Deeds O., Ascencio A., Schanberg S., Kuhn C. (2010) Comorbid depression and anxiety effects on pregnancy and neonatal outcome, *Infant Behav Dev*, 33(1), pp. 23–29. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2009.10.004>

Fransson E., Sörensen F., Kallak T.K., Ramklint M. et al. (2020) Maternal perinatal depressive symptoms trajectories and impact on toddler behavior – the importance of symptom duration and maternal bonding, *Journal of Affective Disorders*, 273, pp. 542-551. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.04.003>.

Gavin N.I., Gaynes B.N., Meltzer-Brody S., Gartlehner G., Swinson T. (2005) Perinatal depression: A systematic review of prevalence and incidence, *Obstet Gynecol*, 106, pp. 1071-1083. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000183597.31630.db>.

Genc S., Zadeoglulari Z., Fuss S.H., Genc K. (2012), The Adverse Effects of Air Pollution on the Nervous System, *Journal of Toxicology*, 2012, pp. 1-23. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/782462>.

George C., Solomon J. (2008) The caregiving system: A behavioral systems approach to parenting. In J. Cassidy & P. R. Shaver (Eds.), *Handbook of attachment: Theory, research, and clinical applications* (2nd ed., pp. 833–856). The Guilford Press.

Giallo R., Cooklin A., Wade C., D'Esposito F. and Nicholson J.M. (2014) Postnatal mental health and child well-being *Child Care Health Dev*, 40, pp. 327-336. DOI: <https://doi.org/10.1111/cch.12028>.

Giardinelli L., Innocenti A., Benni L. et al. (2012) Depression and anxiety in perinatal period: prevalence and risk factors in an Italian sample, *Arch Womens Ment Health*, 15, pp. 21–30. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00737-011-0249-8>.

Gładka A., Rymaszewska J., Zatoński T. (2018) Impact of air pollution on depression and suicide, *Int J Occup Med Environ Health*, 31(6), pp. 711-721. DOI: <https://doi.org/10.13075/ijomeh.1896.01277>.

Gładka A., Zatoński T., Rymaszewska J. (2022) Association between the long-term exposure to air pollution and depression, *Adv Clin Exp Med*, 31(10), pp. 1139-1152. DOI: <https://doi.org/10.17219/acem/149988>.

Goodman J.H. (2019) Perinatal depression and infant mental health, *Arch Psychiatr Nurs*, 33(3), pp. 217-224. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apnu.2019.01.010>.

Goodman S.H., Rouse M.H., Connell A.M., Broth M.R., Hall C.M., Heyward D. (2011) Maternal depression and child psychopathology: a meta-analytic review, *Clin Child Fam Psychol Rev*, 14(1), pp. 1-27. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10567-010-0080-1>.

Grossi F. (2022) Lo sviluppo emotivo nei primi tre anni di vita e l'impatto dell'inquinamento ambientale.

Guxens M., Sunyer J. (2012), A review of epidemiological studies on neuropsychological effects of air pollution, *Swiss Medical Weekly*, 142, pp. 1-7. DOI: <https://doi.org/10.57187/smw.2012.13322>.

Hanington L., Ramchandani P., Stein A. (2010) Parental depression and child temperament: Assessing child to parent effects in a longitudinal population study, *Infant Behav Dev*, 33, pp. 88-95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2009.11.004>.

Hart R., McMahon C.A (2006) Mood state and psychological adjustment to pregnancy, *Arch Womens Ment Health*, 9, pp. 329-37. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00737-006-0141-0>.

Hazell Raine K., Nath S., Howard L.M. et al. (2020) Associations between prenatal maternal mental health indices and mother–infant relationship quality 6 to 18 months' postpartum: A systematic review, *Infant Ment Health J*, 41, pp. 24–39. DOI: <https://doi.org/10.1002/imhj.21825>

Hoekzema E., Barba-Müller E., Pozzobon C. et al. (2017) Pregnancy leads to long-lasting changes in human brain structure. *Nat Neurosci*, 20, pp. 287-296. DOI: <https://doi.org/10.1038/nn.4458>.

Hu J., Wan N., Ma Y., Liu Y, et al. (2022) Trimester-specific association of perceived indoor air quality with antenatal depression: China Medical University Birth Cohort Study, *Indoor Air*, 32(11). DOI: <https://doi.org/10.1111/ina.13167>.

Jáni M., Mikeš O., Marecek R., Brazdil M., Mareckova K. (2024) Prenatal exposure to air pollution and maternal depression: Combined effects on brain aging and mental health in young adulthood, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 134. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2024.111062>.

Jenkins K.D., Ross S., Popper S. et al. (1999) Thoughts of harming infants in depressed and nondepressed mothers, *J Affect Disord.*, 100, pp. 63-73. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(98\)00185-2](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(98)00185-2).

Jiang Q., Luo X., Zheng R., Xiang Z. et al. (2023) Exposure to ambient air pollution with depressive symptoms and anxiety symptoms among adolescents: A national population-based study in China, *J Psychiatr Res*, 164, pp. 1-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2023.05.077>.

Joo Y.S., Kim J., Lee J., Chung I.J. (2021) Understanding the link between exposure to fine particulate matter and internalizing problem behaviors among children in South Korea: Indirect effects through maternal depression and child abuse, *Health Place*, 68. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.healthplace.2021.102531>.

Jorcano A., Lubczyńska M.J., Pierotti L., Altug H. et al. (2019) Prenatal and postnatal exposure to air pollution and emotional and aggressive symptoms in children from 8 European birth cohorts, *Environment International*, 131. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.104927>.

Kampa M., Castanas E. (2008) Human health effects of air pollution, *Environ Pollut*, 151(2), pp. 362-367. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2007.06.012>.

Kanner J., Pollack A.Z., Ranasinghe S, Stevens D.R. et al. (2021) Chronic exposure to air pollution and risk of mental health disorders complicating pregnancy, *Environmental Research*, 196. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.110937>.

Karnwal R., Sharmila K. (2024) Perspective View of Stress, Anxiety, and Depression among Pregnant Women: A Review, *Journal of Ecophysiology and Occupational Health*, 24(1), pp. 7–19. DOI: <https://doi.org/10.18311/jeoh/2024/35771>.

Keswani A., Akselrod H., Anenberg S.C. (2022) Health and Clinical Impacts of Air Pollution and Linkages with Climate Change, *NEJM Evid*, 1(7). DOI: <https://doi.org/10.1056/EVIDra2200068>.

Kim H., Kim W.H., Kim Y.Y., Park H.Y. (2020) Air Pollution and Central Nervous System Disease: A Review of the Impact of Fine Particulate Matter on Neurological Disorders, *Front Public Health*, 8. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.575330>.

Kim P., Leckman J. F., Mayes L. C., Feldman R., Wang X., Swain J. E. (2010) The plasticity of human maternal brain: longitudinal changes in brain anatomy during the early postpartum period. *Behavioral neuroscience*, 124, 695. DOI: <https://doi.org/10.1037/a0020884>.

Kimmel M. (2020) Maternal Mental Health MATTERS. *NC Med J*, 81(1), pp. 45-50. DOI: <https://doi.org/10.18043/ncm.81.1.45>.

Koleva H., Stuart S., O'Hara M.W. & Bowman-Reif J. (2011) Risk factors for depressive symptoms during pregnancy, *Arch Womens Ment Health*, 14, pp. 99-105. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00737-010-0184-0>.

Koutra K., Vassilaki M., Georgiou V. et al. (2014) Antenatal maternal mental health as determinant of postpartum depression in a population based mother-child cohort (Rhea Study) in Crete, Greece, *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 49, pp. 711-721. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00127-013-0758-z>.

Laplante D.P., Brunet A., King S. (2016) The effects of maternal stress and illness during pregnancy on infant temperament: Project Ice Storm, *Pediatr Res*, 79(1-1), pp. 107-113. DOI: <https://doi.org/10.1038/pr.2015.177>.

Latham R.M., Kieling C., Arseneault L., Botter-Maio Rocha T. et al. (2021) Childhood exposure to ambient air pollution and predicting individual risk of depression onset in UK adolescents, *J Psychiatr Res*, 138, pp. 60-67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.03.042>.

Lee A.M., Lam S.K., Sze Mun Lau S.M., Chong C.S., Chui H.W., Fong D.Y. (2007) Prevalence, course, and risk factors for antenatal anxiety and depression, *Obstet Gynecol*, 110(5), pp. 1102-1112. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000287065.59491.70>.

Lertxundi A., Baccini M., Lertxundi N., Fano E. et al. (2015) Exposure to fine particle matter, nitrogen dioxide and benzene during pregnancy and cognitive and psychomotor developments in children at 15 months of age, *Environment International*, 80, pp. 33-40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.03.007>.

Lester B., Conradt E., Marsit C. (2013) Epigenetic basis for the development of depression in children, *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 56, pp. 556-565. DOI: <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e318299d2a8>.

Levis B., Negeri Z., Sun Y., Benedetti A., Thombs B. D. (2020) Accuracy of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) for screening to detect major depression

among pregnant and postpartum women: systematic review and meta-analysis of individual participant data, *BMJ*, 371. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m4022>.

Lewis A.J., Austin E., Knapp E., Vaiano T. & Galbally M. (2015) Perinatal maternal mental health, fetal programming and child development, *Healthcare*, 3, pp. 1212-1227. DOI: <https://doi.org/10.3390/healthcare3041212>.

Liu R., DeSerisy M., Fox N.A., Herbstman J.B., Rauh V.A., Beebe B. and Margolis A.E. (2022) Prenatal exposure to air pollution and maternal stress predict infant individual differences in reactivity and regulation and socioemotional development, *J Child Psychol Psychiatr*, 63, pp. 1359-1367. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpp.13581>.

Lobel M., DeVincent C. J., Kaminer A., & Meyer B. A. (2000) The impact of prenatal maternal stress and optimistic disposition on birth outcomes in medically high-risk women. *Health Psychology*, 19(6), pp. 544–553. DOI: <https://doi.org/10.1037/0278-6133.19.6.544>.

Lodovici M., Bigagli E. (2011) Oxidative stress and air pollution exposure, *J Toxicol*. DOI: <https://doi.org/10.1155/2011/487074>.

Lovejoy M.D., Graczyk P.A., O'Hare E., Neuman G. (2000) Maternal depression and parenting behavior: a meta-analytic review, *Clin Psychol Rev*, 20 (5), pp. 561–592. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0272-7358\(98\)00100-7](https://doi.org/10.1016/S0272-7358(98)00100-7).

Mahaffey B.L., Tilley J.L., Molina L.K., Gonzalez A., Park E., Lobel M. (2022) “How am I going to make it through pregnancy?” A qualitative examination of prenatal maternal stress. *Birth*, 49, pp. 253–260. DOI: <https://doi.org/10.1111/birt.12598>.

Marcus S.M. (2009) Depression during pregnancy: rates, risks and consequences, *Can J Clin Pharmacol*, 16(1), pp.15–22. DOI: <https://jptcp.com/index.php/jptcp/article/view/295>.

Mazumder H., Rimu F.H., Shimul M.H., Das J. et al. (2024) Maternal health outcomes associated with ambient air pollution: An umbrella review of systematic reviews and

meta-analyses. *Sci Total Environ*, 914. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.169792>.

McGuinn L.A., Gutiérrez-Avila I., Rosa M.J., Just A. et al. (2023) Association between prenatal and childhood PM_{2.5} exposure and preadolescent anxiety and depressive symptoms, *Environ Epidemiol*, 8(1). DOI: <https://doi.org/10.1097/EE9.0000000000000283>.

Meaney M.J. (2018) Perinatal maternal depressive symptoms as an issue for population health, *Am J Psychiatry*, 175, pp. 1084-1093. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17091031>.

Meltzer-Brody S., Howard L.M., Bergink V. et al (2018) Postpartum psychiatric disorders, *Nat Rev Dis Primers*, 4. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.22>.

Meltzer-Brody S., Stuebe A. (2014) The long-term psychiatric and medical prognosis of perinatal mental illness, *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 28(1), pp. 49-60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2013.08.009>.

Mepham J., Nelles-McGee T., Andrews K., & Gonzalez, A. (2023) Exploring the effect of prenatal maternal stress on the microbiomes of mothers and infants: A systematic review, *Developmental Psychobiology*, 65. DOI: <https://doi.org/10.1002/dev.22424>.

Míguez M.C., Vázquez M.B. (2021) Risk factors for antenatal depression: A review. *World J Psychiatr*, 11(7), pp. 325-336. DOI: [10.5498/wjp.v11.i7.325](https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i7.325).

Milgrom J., Gemmill A.W., Bilstza J.L., Hayes B. et al. (2008) Antenatal risk factors for postnatal depression: a large perspective study, *Journal of Affective Disorders*, 108, pp. 147-157. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.10.014>.

Miller G.E., Chen E. & Parker K.J. (2011) Psychological stress in childhood and susceptibility to the chronic diseases of aging: moving toward a model of behavioral and biological mechanisms, *Psychological Bulletin*, 137(6), pp. 959–997. DOI: <https://doi.org/10.1037/a0024768>.

Miller L.J. (2002) Postpartum Depression, *Jama*, 287(6), pp. 762-765. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.287.6.762>.

Ministero della Salute (2023) Nuove evidenze a supporto del documento “Inquinamento atmosferico e cambiamenti climatici. Elementi per una strategia nazionale di prevenzione”. Aggiornamento 2023. DOI: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3401_allegato.pdf.

Monk C., Spicer J., Champagne F.A. (2012) Linking prenatal maternal adversity to developmental outcomes in infants: The role of epigenetic pathways. *Development and Psychopathology*, 24(4), pp.1361-1376. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0954579412000764>.

Moore Simas T.A., Whelan A. & Byatt N. (2023) Postpartum Depression – New Screening Recommendations and Treatments, *Jama Insight Women’s Health* 330(23), pp. 2295-2296. DOI: https://edhub.ama-assn.org/jn-learning/module/10.1001/jama.2023.21311?utm_campaign=articlePDF%26utm_medium=articlePDFlink%26utm_source=articlePDF%26utm_content=.

Niedzwiecki M.M., Rosa M.J., Solano-González M., Kloog I. et al. (2019) Particulate air pollution exposure during pregnancy and postpartum depression symptoms in women in Mexico City, *Environ Int*, 134. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105325>.

Norcross P.L., Bailes L.G., Leerkes E. (2020) Effects of maternal depressive symptoms on sensitivity to infant distress and non-distress: Role of SES and race, *Infant Behavior and Development*, 61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2020.101498>.

O’Hara M.W. (2009), Postpartum depression: what we know, *J. Clin. Psychol.*, 65, pp. 1258-1269. <https://doi.org/10.1002/jclp.20644>.

O’Hara M.W., McCabe J.E. (2013) Postpartum depression: current status and future directions, *Annu Rev Clin Psychol*, 9, pp. 379-407. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185612>.

O'Neill M.S., Jerrett M., Kawachi I., Levy J.I. et al. (2003) Workshop on Air Pollution and Socioeconomic Conditions. Health, wealth, and air pollution: advancing theory and methods, *Environ Health Perspect*, 111(16), pp. 1861-70. DOI: <https://doi.org/10.1289/ehp.6334>.

O' Sullivan A. Monk C. (2020) Maternal and Environmental Influences on Perinatal and Infant Developmental, *Future of Children*, 30(2), pp. 11-34. DOI: <https://www.jstor.org/stable/27075013>.

Pampaka D., Papatheodorou S.I., AlSeidan M. et al. (2018) Depressive symptoms and comorbid problems in pregnancy - results from a population based study, *Journal of Psychosomatic Research*, 112, pp. 53-58. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2018.06.011>.

Pandipati S., Abel D.E. (2023) Anticipated impacts of climate change on women's health: A background primer, *Int J Gynaecol Obstet*, 160(2), pp. 394-399. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.14393>.

Parfitt Y., Ayers S. (2014) Transition to parenthood and mental health in first time parents. *Infant Mental Health Journal*, 35(3), pp. 263-273. DOI: <https://doi.org/10.1002/imhj.21443>.

Parolin M., Sudati L. (2014) *Il processo di transizione alla genitorialità*. In Simonelli A. (a cura di), "La funzione genitoriale. Sviluppo e psicopatologia". Raffaello Cortina Editore, Milano.

Paulson J.F., Bazemore S.D., Goodman J.H. & Leiferman J.A. (2016) The course and interrelationship of maternal and paternal perinatal depression, *Arch. Womens Ment. Health*, 19, pp. 655–663. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00737-016-0598-4>.

Pawluski J.L., Swain J.E., Lonstein J.S. (2021) Neurobiology of peripartum mental illness, *Handbook of Clinical Neurology*, 182 (3rd series). In Swaab D.F. et al. "The Human Hypothalamus: Neuropsychiatric Disorder". DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819973-2.00005-8>.

Pearlstein T., Howard M., Salisbury A., Zlotnick C. (2008) Postpartum depression, *American Journal of Obstetric & Gynecology*, pp. 357-364. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.11.033>.

Peled R. (2011) Air pollution exposure: Who is at high risk?, *Atmospheric Environment*, 45(10), pp. 1781-1785. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2011.01.001>.

Perera F.P., Rauh V., Whyatt R.M., Tsai W.Y. et al. (2006) Effect of prenatal exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children, *Environ Health Perspect*, 114(8), pp. 1287-1292. DOI: <https://doi.org/10.1289/ehp.9084>.

Perera F.P., Wang S., Rauh V., Zhou H. et al. (2013) Prenatal exposure to air pollution, maternal psychological distress, and child behavior, *Pediatrics*, 132(5). DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3844>.

Ping E.Y., Laplante D. P., Elgbeili G., Hillerer K.M., Brunet A., O'Hara M.W., King S. (2015) Prenatal maternal stress predicts stress reactivity at 2½ years of age: The Iowa Flood Study, *Psychoneuroendocrinology*, 56, pp. 62-78. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.02.015>.

Qi J., Xiaomin L., Ruimin Z., Zhen X. et al. (2023) Exposure to ambient air pollution with depressive symptoms and anxiety symptoms among adolescents: A national population-based study in China, *Journal of Psychiatric Research*, 164, pp. 1-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2023.05.077>.

Qiu T., Fang Q., Zeng X., Zhang X et al. (2024) Short-term exposures to PM_{2.5}, PM_{2.5} chemical components, and antenatal depression: Exploring the mediating roles of gut microbiota and fecal short-chain fatty acids. *Ecotoxicol Environ Saf*, 1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.116398>.

Rich-Edwards J.W., Kleinman K., Abrams A. et al. (2006) Sociodemographic predictors of antenatal and postpartum depressive symptoms among women in a medical group

practice, *Journal of Epidemiology & Community Health*, 60, pp. 221-227. DOI: <https://doi.org/10.1136/jech.2005.039370>.

Righetti-Veltema M., Conne-Perréard E., Bousquet A., Manzano J. (2002) Postpartum depression and mother-infant relationship at 3 months old, *J. Affect. Disord*, 70 (3), pp. 291–306. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(01\)00367-6](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(01)00367-6).

Roberts S., Arseneault L., Barratt B., Beevers S. et al. (2019) Exploration of NO₂ and PM_{2.5} air pollution and mental health problems using high-resolution data in London-based children from a UK longitudinal cohort study, *Psychiatry Research*, 272, pp. 8-17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.12.050>.

Rothschild J., Haase E. (2023) The mental health of women and climate change: Direct neuropsychiatric impacts and associated psychological concerns, *Int J Gynaecol Obstet*, 160(2), pp. 405-413. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.14479>.

Sanavio E. (2016). *Manuale di psicopatologia e psicodiagnostica*, Il mulino, Bologna.

Sánchez-Polán M., Franco E., Silva-José C., Gil-Ares J., Pérez-Tejero J., Barakat R., Refoyo I. (2021) Exercise During Pregnancy and Prenatal Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Front Physiol*, 12. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.640024>.

Sandmand C.A., Buss C., Head K., Davis E.P. (2015) Fetal exposure to maternal depressive symptoms is associated with cortical thickness in late childhood, *Biological Psychiatry*, 77, pp. 324-334. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.06.025>.

Sangwan V., Singla K. & Singh S. (2023) Prevalence of perinatal depression in rural settings and knowing risk factors, *Obstetrics & Gynecology International Journal*, 14(6), pp. 196-201. DOI: <https://doi.org/10.15406/ogij.2023.14.00720>.

Satyanarayana V. A., Lukose A., Srinivasan K. (2011) Maternal mental health in pregnancy and child behavior. *Indian Journal of Psychiatry*, 53(4), pp. 351-361. DOI: <https://doi.org/10.4103/0019-5545.91911>.

Schiller C.E., Meltzer-Brody S., Rubinow D.R. (2015) The role of reproductive hormones in postpartum depression, *CNS Spectr*, 20(1), pp. 48-59. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1092852914000480>.

Serafini M.M., Maddalon A., Iulini M., Galbiati V. (2022) Air Pollution: Possible Interaction between the Immune and Nervous System?, *Int J Environ Res Public Health*, 19(23). DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph192316037>.

Sheffield P.E., Speranza R., Chiu Y.H.M., Hsu H.H.L. et al. (2018) Association between particulate air pollution exposure during pregnancy and postpartum maternal psychological functioning, *PLOS ONE*, 13(4). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195267>.

Sher-Censor E. (2015). Five Minute Speech Sample in developmental research: A review, *Developmental Review*, 36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dr.2015.01.005>.

Shih P., Wu C., Chiang T., Chen P. et al. (2021) The association between postpartum depression and air pollution during pregnancy and postpartum period: a national population study in Taiwan, *Environmental Research Letters*, 16(8). DOI: <https://doi.org/10.1088/1748-9326/ac1224>.

Sierra-Vargas M.P., Teran L.M. (2012) Air pollution: impact and prevention, *Respirology*, 17(7), pp. 1031-1038. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02213.x>.

Silver M., Moore C.M., Villamarin V. et al. (2018) White matter integrity in medication-free women with peripartum depression: a tract-based spatial statistics study, *Neuropsychopharmacol*, 43, pp. 1573–1580. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0023-y>.

Slade, A., Sadler, L. S. (2019). Pregnancy and Infant Mental Health. In *Handbook of Infant Mental Health* (Fourth, pp. 25340).

Slomian J., Honvo G., Emonts P., Reginster J.Y., Bruyère O. (2019) Consequences of maternal postpartum depression: A systematic review of maternal and infant outcomes, *Womens Health (Lond)*, 15. DOI: <https://doi.org/10.1177/1745506519844044>.

Stein A., Netsi E., Lawrence P. J., Murray L. et al. (2018) Mitigating the effect of persistent postnatal depression on child outcomes through an intervention to treat depression and improve parenting: A randomised controlled trial, *Lancet Psychiatry*, 5(2), pp. 134–144. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30006-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30006-3).

Stern D.N. (1995). *La costellazione materna*. Boringhieri, Torino.

Stern D.N., Bruschiweiler-Stern N. (1998). *Nascita di una madre*. Mondatori, Milano.

Sun Y., Headon K.S., Jiao A., Slezak J.M. et al. (2023) Association of Antepartum and Postpartum Air Pollution Exposure With Postpartum Depression in Southern California. *JAMA Netw Open*, 6(10). DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.38315>.

Surace T., Quitadamo C., Caldiroli A., Capuzzi E. et al. (2023) Air Pollution and Perinatal Mental Health: A Comprehensive Overview, *J Clin Med*, 12(9). DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12093146>.

Tandjaoui-Lambiotte Y., Crockett F., Nunes H., Annesi-Maesano I., Sésé L. (2022) Air pollution: the silent killer is also indoors, *Int J Tuberc Lung Dis*, 26(4), pp. 296-297. DOI: <https://doi.org/10.5588/ijtld.22.0033>.

Thomson E.M. (2019) Air Pollution, Stress, and Allostatic Load: Linking Systemic and Central Nervous System Impacts, *J Alzheimers Dis*, 69(3), pp. 597-614. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-190015>.

Thurgood S., Avery D.M., Williamson L. (2009) Postpartum Depression (PPD), *American Journal of Clinical Medicine*, 6(2), pp. 17-22. DOI: <https://www.aapsus.org/wp-content/uploads/Postpartum-Depression.pdf>.

Tronick E., Reck C. (2009) Infants of Depressed Mothers, *Harvard Review of Psychiatry*, 17(2), pp. 147-156. DOI: <https://doi.org/10.1080/10673220902899714>.

Underwood L., Waldie K., D'Souza S., Peterson E.R., Morton S. (2016) A review of longitudinal studies on antenatal and postnatal depression, *Arch Womens Ment Health*, 19(5), pp. 711-20. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00737-016-0629-1>.

Venuti P., Simonelli A., Rigo P. (2018) Basi biologiche della funzione genitoriale. Condizioni tipiche e atipiche. Raffaello Cortina Editore. Milano.

Vliegen N., Casalin S., Luyten P. (2014) The course of postpartum depression: a review of longitudinal studies, *Harv Rev Psychiatry*, 22(1), pp. 1-22. DOI: <https://doi.org/10.1097/HRP.000000000000013>.

Volk E. H., Perera F., Braun J. M., Kingsley S. L. et al (2021) Prenatal air pollution exposure and neurodevelopment: A review and blueprint for a harmonized approach within ECHO, *Environmental Research*, 196. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110320>.

Weinberg M. K., Tronick E. Z., Beeghly M., Olson K. L., Kernan H., Riley J. M. (2001) Subsyndromal depressive symptoms and major depression in postpartum women, *American Journal of Orthopsychiatry*, 71(1), pp. 87-97. DOI: <https://doi.org/10.1037/0002-9432.71.1.87>.

Winer K.L., Chambers C., Sit D.K.Y. (2006) Postpartum Depression. A Major Public Health Problem, *JAMA*, 296(21), pp. 2616-2618. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.296.21.2616>.

World Health Organization, WHO (1994). International statistical classification of disease and health related problems (ICD-10).

World Health Organization, WHO (2021) WHO global air quality guidelines: particulate matter (PM_{2.5} and PM₁₀), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide. Geneva, Switzerland. DOI: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240034228>.

World Health Organization, WHO (2023) WHO global air quality guidelines: ambient air quality. DOI: [https://www.who.int/publications/m/item/who-ambient-air-quality-database-\(update-2023\)](https://www.who.int/publications/m/item/who-ambient-air-quality-database-(update-2023)).

Yang T., Wang J., Huang J., Kelly F.J., Li G. (2023) Long-term Exposure to Multiple Ambient Air Pollutants and Association With Incident Depression and Anxiety, *JAMA Psychiatry*, 80(4), pp. 305-313. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.4812>.

Yolton K., Khoury J.C., Burkle J., LeMasters G. et al. (2019) Lifetime exposure to traffic-related air pollution and symptoms of depression and anxiety at age 12 years, *Environmental Research*, 173, pp. 199-206. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.03.005>

Yorifuji T., Kashima S., Diez M.H., Kado Yet al. (2017) Prenatal exposure to outdoor air pollution and child behavioral problems at school age in Japan, *Environment International*, 99, pp. 192-198. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.11.016>.

Zhao W., Zhao Y., Wang P., Zhou Y., Meng X., Ma W., Li J., Zhang Y. (2022) PM2.5 exposure associated with prenatal anxiety and depression in pregnant women, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 248. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.114284>.

Zou M.L., Jiang C.B., Chen Y.H., Wu C.D. et al. (2021) Effects of air pollution, land-use type, and maternal mental health on child development in the first two years of life in the Greater Taipei area, *Environ Res*, 197. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111168>.

SITOGRAFIA

EEA (2016), Air Quality in Europe – 2016 report. <https://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2016>. Consultato in data 12/08/2024.

EEA (2024), Air Quality in Europe – 2024 report. <https://www.eea.europa.eu/publications/europes-air-quality-status-2024>. Consultato in data 12/08/2024.

Ministero della Salute (2024) <https://www.salute.gov.it/portale/donna/dettaglioContenutiDonna.jsp?lingua=italiano&iid=4496&area=Salute%20donna&menu=nascita>. Consultato in data 22/07/2024.

Rcore Team (2013) <https://www.r-project.org/>. Consultato in data 28/08/2024.

RStudio Team (2016) <https://www.r-project.org/>. Consultato in data 28/08/2024.

UE (2024) <https://www.consilium.europa.eu/it/infographics/air-pollution-in-the-eu>. Consultato in data 13/08/2024.