

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

Scuola di Medicina e Chirurgia

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

Dipartimento di Neuroscienze

Direttore: Ch.mo Prof. Edoardo Stellini

U.O.C. Psichiatria 3

Direttore: Ch.mo Prof. Fabio Sambataro

TESI DI LAUREA

**Correlati neuropsicologici del rischio di depressione post partum e
psicosi post partum: studio PRAM**

Relatore: Ch.mo Prof. Fabio Sambataro

Correlatore: Dott.ssa Giulia Cattarinussi

Laureanda: Aurora Peserico

ANNO ACCADEMICO 2025/2026

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT.....	3
1. INTRODUZIONE.....	4
1.1 Depressione post-partum (DPP).....	4
1.1.1 Definizione e sintomatologia.....	4
1.1.2 Epidemiologia.....	6
1.1.3 Eziologia.....	8
1.1.4 Terapia	11
1.1.5 Prognosi.....	14
1.2 Psicosi post-partum (PPP)	15
1.2.1. Definizione e sintomatologia.....	15
1.2.2. Epidemiologia.....	16
1.2.3. Eziologia.....	17
1.2.4. Terapia	19
1.2.5. Prognosi.....	23
1.3 Studio PRAM	24
1.3.1 Caratteristiche dello studio PRAM.....	24
1.3.2 Ipotesi dello studio.....	24
1.3.3 Reclutamento	25
1.3.4 Criteri di inclusione ed esclusione.....	25
1.3.5 Design dello studio	26
1.3.6 Test cognitivi	27
1.4 Funzioni cognitive.....	30
1.4.1 Deficit delle funzioni cognitive nelle malattie psichiatriche	30
1.4.2 Test cognitivi utilizzati nello studio PRAM	38
2. SCOPO DELLO STUDIO.....	43
3. MATERIALI E METODI	44
3.1 Partecipanti.....	44

3.2 Test Diagnostici	46
3.3 Test Cognitivi	47
3.4 Analisi Statistiche.....	48
4. RISULTATI.....	49
4.1 Caratteristiche demografiche e cliniche	49
<i>Caratteristiche demografiche e cliniche di AR-PD, AR-PP and NR</i>	<i>51</i>
<i>Caratteristiche demografiche e cliniche di AR-PP-well, AR-PP-unwell e NR.....</i>	<i>53</i>
4.2 Differenze nella performance neuropsicologica	54
<i>Differenze nelle performance neuropsicologiche tra AR-PD, AR-PP e NR</i>	<i>55</i>
<i>Differenze nella performance neuropsicologica tra AR-PP well, AR-PP-unwell e NR.....</i>	<i>58</i>
5. DISCUSSIONE.....	61
6.CONCLUSIONE.....	65
BIBLIOGRAFIA.....	66

RIASSUNTO

Background e scopo dello studio: Il periodo perinatale espone a un alto rischio di disturbi psichiatrici quali depressione e psicosi post-partum. Questo studio confronta il profilo neuropsicologico nel terzo trimestre di gravidanza in tre coorti di donne (a rischio depressivo, psicotico e controlli sani) tramite test standardizzati. L'obiettivo è identificare specifici pattern di compromissione cognitiva che fungano da marker predittivi precoci, offrendo evidenze empiriche per futuri screening clinici e programmi di prevenzione secondaria a tutela della salute mentale materna.

Materiali e metodi: Nel terzo trimestre di gravidanza, una batteria di test neuropsicologici è stata somministrata a: donne definite a rischio di depressione postpartum (DP, N=53) in quanto aventi una diagnosi attuale o pregressa di disturbo depressivo maggiore; donne a rischio di psicosi postpartum (PP, N=43) a causa di una diagnosi di disturbo bipolare o disturbo schizoaffettivo e/o di un precedente episodio di PP; e donne non a rischio (NR, N=48). Le abilità cognitive generali e specifiche sono state confrontate tra i gruppi.

Risultati: Le donne a rischio di PP hanno presentato funzioni esecutive e velocità di elaborazione peggiori rispetto al gruppo NR, e prestazioni inferiori rispetto alle donne a rischio di DP in tutti i domini cognitivi. Inoltre, le donne a rischio di PP che hanno sviluppato una ricaduta psichiatrica nelle prime quattro settimane postpartum hanno mostrato, durante la gravidanza, peggiori capacità di apprendimento e memoria verbale, memoria visiva, funzioni esecutive e velocità di elaborazione rispetto al gruppo NR; al contrario, le donne a rischio di PP che sono rimaste in salute hanno presentato prestazioni neuropsicologiche intermedie tra quelle delle donne NR e quelle delle donne a rischio di PP che hanno sviluppato sintomi. Non sono state riscontrate differenze nelle prestazioni tra le donne a rischio di DP e le donne NR, anche se 31 donne a rischio di DP presentavano sintomi depressivi al momento della valutazione cognitiva.

Conclusioni: I nostri risultati nelle donne a rischio di PP sono in linea con i riscontri neuropsicologici osservati in individui con psicosi, o a rischio di essa, non correlata alla gravidanza. Inoltre, l'evidenza iniziale secondo cui le donne a rischio di PP che sviluppano una ricaduta psichiatrica nel postpartum mostrano prestazioni neuropsicologiche

particolarmente scarse in gravidanza suggerisce che questo elemento potrebbe essere considerato parte di un fenotipo della malattia, e potrebbe aiutare a guidare le future strategie preventive in questa popolazione clinica. Nelle donne a rischio di DP, la presenza di sintomi depressivi non ha influenzato le prestazioni cognitive.

ABSTRACT

Background and purpose: The perinatal period carries a high risk of psychiatric disorders, such as postpartum depression and psychosis. This study compares the neuropsychological profile during the third trimester of pregnancy across three cohorts of women (at risk for depression, at risk for psychosis, and healthy controls) using standardized tests. The objective is to identify specific patterns of cognitive impairment that can serve as early predictive markers, providing empirical evidence for future clinical screenings and secondary prevention programs aimed at safeguarding maternal mental health.

Materials and Methods: A neuropsychological test battery was administered to women defined at risk of postpartum depression (PD, N=53) because having either a current or past diagnosis of major depressive disorder, women at risk of postpartum psychosis (PP, N=43) because of a diagnosis of bipolar disorder or schizoaffective disorder and/or a previous episode of PP and women not at risk (NR, N=48) in the third trimester of pregnancy. Generalized and specific cognitive abilities were compared between groups.

Results: Women at risk of PP presented worse executive functions and processing speed compared to NR and worse performance compared to women at risk of PD across all cognitive domains. In addition, women at risk of PP who developed a psychiatric relapse in the first four weeks post-partum showed worse verbal learning and memory, visual memory, executive functions and processing speed in pregnancy compared to NR, whereas women at risk of PP who remained well presented neuropsychological performance that was intermediate between that of the women NR and those at risk of PP who developed symptoms. There were no differences in performance between women at risk of PD and the NR women, even if 31 women at risk of PD presented depressive symptoms at the time of cognitive assessment.

Conclusions: Our findings in women at risk of PP align with neuropsychological findings in individuals with, or at risk of psychosis unrelated to pregnancy. In addition, initial evidence that women at risk of PP who develop a psychiatric relapse in the postpartum show a particularly poor neuropsychological performance in pregnancy suggests that this could be considered part of a phenotype for the disease and help guiding future preventive strategies in this clinical population. In women at risk of PD, the presence of depressive symptoms did not influence cognitive performance.

1. INTRODUZIONE

1.1 Depressione post-partum (DPP)

1.1.1 Definizione e sintomatologia

La depressione postpartum rappresenta una delle complicanze più frequenti e significative del periodo perinatale (1). Si caratterizza principalmente per un umore depresso persistente e per una marcata perdita di interesse o piacere nello svolgimento delle attività quotidiane (2,3).

I criteri temporali per la diagnosi di depressione postpartum variano in base ai sistemi di classificazione adottati. Secondo il *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, quinta edizione (DSM-5), la depressione post-partum si manifesta entro le prime quattro settimane dal parto [American Psychiatric Association, DSM-5]. L'*International Statistical Classification of Diseases*, decima revisione (ICD-10), estende questo intervallo fino a sei settimane dopo il parto [World Health Organization], mentre l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e i *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) considerano il periodo di rischio fino a dodici settimane postpartum [World Health Organisation; Centers for Disease Control and Prevention].

Dal punto di vista clinico, la depressione postpartum maggiore si distingue dal cosiddetto “*baby blues*” per la maggiore durata e gravità dei sintomi, riassunti nella tabella sottostante (Figura 1) (4). Il *baby blues* compare generalmente entro i primi due-tre giorni dopo il parto e tende a risolversi spontaneamente entro circa dieci giorni. Tra i sintomi più frequenti vi sono episodi di pianto improvvisi, irritabilità, disturbi del sonno, nervosismo e accentuata reattività emotiva, senza presenza di ideazione suicidaria.

Sebbene in passato il *baby blues* fosse considerato una condizione transitoria e benigna, evidenze recenti suggeriscono che le donne che ne soffrono possono presentare un rischio aumentato di sviluppare una depressione postpartum maggiore (4).

I sintomi della depressione postpartum comprendono frequentemente disturbi del sonno non direttamente imputabili alla cura del neonato, ansia, irritabilità, sensazione di sopraffazione e preoccupazioni eccessive e ossessive riguardo alla salute e all'alimentazione del bambino. Tali disturbi, insieme ad altri sintomi somatici, possono rendere complessa la valutazione della gravità della depressione durante la gravidanza o il periodo post-partum, poiché molte

manifestazioni si sovrappongono ai normali cambiamenti fisici e psicologici legati al parto (5,6).

In generale, la persistenza di disturbi del sonno oltre quanto normalmente osservabile nel periodo perinatale suggerisce l'importanza di un'attenzione clinica specifica. Le interruzioni del sonno possono determinare problemi lievi e transitori di memoria e concentrazione; tuttavia, difficoltà persistenti nell'attenzione o nell'esecuzione di compiti cognitivi possono costituire indicatori di un disturbo dell'umore (7).

Le donne con depressione maggiore postpartum tendono a riferire meno frequentemente sentimenti di tristezza, ma manifestano più spesso marcati sentimenti di colpa o autosvalutazione, associati a una perdita di interesse o piacere nelle attività quotidiane (8). La depressione postpartum non trattata può avere conseguenze significative sia per la madre sia per il bambino. Nelle madri, è stata associata a un aumento della morbidità (9), a tassi ridotti di allattamento al seno (10) e a un deterioramento del legame madre-bambino (11). Nei bambini, la presenza del disturbo si associa frequentemente a ritardi nello sviluppo. Quando la sintomatologia assume forme particolarmente gravi, può sfociare in conseguenze estreme, tra cui episodi suicidari o, nei casi più rari, infanticidi (12). Questo dato mette in luce la necessità di un riconoscimento tempestivo e di un trattamento immediato per prevenire tali esiti.

Fino al 60% delle donne affette da depressione maggiore postpartum può sperimentare pensieri ossessivi riguardanti atti aggressivi verso il neonato (13). Questi pensieri intrusivi, simili a quelli riscontrati nei disturbi ossessivo-compulsivi, non indicano un reale desiderio di fare del male al bambino, ma possono indurre comportamenti di evitamento nei confronti del neonato nel tentativo di controllare o ridurre l'insorgenza di tali immagini o impulsi. Il senso di colpa e la vergogna che accompagnano questi pensieri spesso impediscono alle madri di parlarne spontaneamente con i professionisti della salute.

Oltre agli effetti emotivi sulla madre, la depressione postpartum può avere ripercussioni sullo sviluppo neuroevolutivo dei figli, non immediatamente evidenti alla nascita. Alcuni studi hanno evidenziato un aumento del rischio di disturbi dello spettro autistico (14) e di disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) (15) nei bambini nati da madri affette da depressione postpartum.

In questo contesto, il supporto sociale e familiare riveste un ruolo cruciale. L'assistenza del partner, in particolare, si è dimostrata fondamentale nel ridurre l'incidenza della depressione postpartum e nel migliorare il benessere materno (16).

<i>Characteristic</i>	<i>Baby blues</i>	<i>Postpartum major depression</i>
Duration	Less than 10 days	More than two weeks
Onset	Within two to three days postpartum	Often within first month; may be up to one year
Prevalence	80 percent	5 to 7 percent
Severity	Mild dysfunction	Moderate to severe dysfunction
Suicidal ideation	Not present	May be present

Figura 1: principali caratteristiche distintive tra baby blues e depressione post-partum (4).

1.1.2 Epidemiologia

La prevalenza della depressione post-partum a livello globale varia tra il 10% e il 20% (17), mentre negli Stati Uniti si attesta intorno al 13% (18), rendendola una delle complicanze più comuni legate alla gravidanza (19). Il livello di sviluppo dei paesi e le disuguaglianze di reddito esercitano un'influenza significativa sull'epidemiologia della depressione post-partum. In particolare il sud Africa presenta il tasso di prevalenza più elevato (39,96%, 95% CI: 27,81–53,48), ma nonostante il suo impatto rilevante, la depressione nel periodo postnatale rimane ancora poco studiata e spesso sotto trattata (20). Nei paesi occidentali, la prevalenza della depressione post-partum varia dal 10% al 15% nel corso del primo anno successivo al parto (21). È importante sottolineare come, anche tra nazioni appartenenti a fasce economiche simili, emergano differenze significative nelle stime nazionali di prevalenza della depressione post-partum. Ad esempio, nel Regno Unito la prevalenza è pari al 21,5%, mentre in Nuova Zelanda, anch'essa un paese ad alto reddito, si attesta al 10,58%. Analogamente, in Ghana ed Egitto, entrambi paesi a basso reddito, la prevalenza della depressione post-partum è

rispettivamente del 3% e del 23%. I risultati degli studi attuali indicano che la prevalenza nelle regioni dell'Asia meridionale e occidentale è significativamente superiore rispetto a quella del Nord America, dell'Europa e dell'Oceania (22).

Comprendere come i tassi di depressione post-partum varino in base all'appartenenza razziale ed etnica è fondamentale per individuare i gruppi a maggior rischio e affrontare le disuguaglianze nell'accesso e nella qualità delle cure per la salute mentale materna. Ulteriori fattori, quali un indice di massa corporea (BMI) elevato prima della gravidanza (23), lo svantaggio socioeconomico del quartiere di residenza (24) e l'esposizione prolungata all'inquinamento atmosferico (24), contribuiscono anch'essi ad aumentare il rischio di insorgenza della depressione post-partum.

Anche lo stato civile si è rivelato significativamente associato alla depressione post-partum, con le madri sposate che mostravano una probabilità inferiore di sviluppare depressione post-partum rispetto alle madri single. Inoltre, le madri che manifestavano maggiore apertura nel discutere la salute mentale con i familiari mostravano una probabilità inferiore di sviluppare la depressione post-partum. Questi risultati sottolineano l'importanza di considerare molteplici fattori demografici, psicosociali e di coping nella corretta identificazione e gestione della depressione post-partum nelle madri (25).

Diversi studi hanno identificato numerosi fattori che aumentano la probabilità di sviluppare depressione postpartum, coinvolgendo ambiti biologici, psicologici e sociali. Tra i principali fattori di rischio figurano la presenza di sintomi depressivi o ansiosi durante la gravidanza, difficoltà nell'instaurare un rapporto equilibrato con il neonato, carenza di supporto sociale, tensioni o problemi nelle relazioni coniugali, e situazioni di stress economico (26,27). Inoltre, eventi di vita negativi o traumatici possono contribuire in maniera significativa alla vulnerabilità materna, aumentando la probabilità di insorgenza di sintomi depressivi nel periodo post-partum. Infatti, le donne che hanno subito abusi sessuali nell'infanzia o nell'età adulta, mostrano un rischio significativamente più elevato di sviluppare depressione postpartum, fino a tre volte maggiore rispetto a coloro che non hanno subito tali traumi (28). Altri fattori che aumentano la probabilità di insorgenza della depressione post-partum includono la comparsa dei cosiddetti "*maternity blues*" ed eventuali problemi di salute del neonato (29,30). Le donne che manifestano i *baby blues* risultano particolarmente vulnerabili: circa il 20% di loro sviluppa una forma di depressione maggiore entro il primo anno dopo il parto (31).

1.1.3 Eziologia

La depressione postpartum deriva da una complessa interazione di fattori genetici, epigenetici, biochimici e ambientali, con un ruolo centrale dell'asse neuroendocrino ipotalamo–ipofisi–surrene (HPA) (32). La brusca riduzione dei livelli di ormoni riproduttivi dopo il parto sembra favorire lo sviluppo della depressione post-partum nelle donne predisposte, sebbene la patogenesi specifica rimanga ancora poco chiara (33). Oltre agli squilibri ormonali (33,34), numerosi studi hanno identificato come fattori di rischio componenti genetiche e modificazioni epigenetiche che influenzano la vulnerabilità al disturbo (35,36), così come fattori sociali, quali scarso supporto sociale, difficoltà coniugali, violenza del partner, esperienze pregresse di abuso e altri eventi negativi della vita (37,38).

Dal punto di vista neurobiologico, la depressione post-partum appare più omogenea rispetto ad altre forme di depressione, spesso innescata dai cambiamenti ormonali legati al parto e caratterizzata da un periodo di insorgenza relativamente prevedibile nelle donne più vulnerabili.

Degno di nota è il fatto che alcune evidenze suggeriscono una diversa sensibilità agli effetti degli steroidi gonadici nelle donne con depressione postpartum: la sospensione di dosi soprafisiologiche di estradiolo e progesterone ha infatti provocato un aumento dei sintomi depressivi esclusivamente nelle pazienti con una storia pregressa di tale disturbo (39). Inoltre, concentrazioni più basse di ossitocina si sono rivelate un fattore predittivo sia per l'insorgenza della depressione postpartum sia per la maggiore intensità dei sintomi (40). Durante la gravidanza i livelli di neurosteroidi aumentano, per poi ridursi bruscamente nel periodo postparto; in particolare, l'allopregnanolone risulta diminuito nei soggetti con disturbo depressivo maggiore, mentre aumenta dopo trattamento con antidepressivi (41,42). Polimorfismi genetici e modificazioni epigenetiche correlati alla depressione postpartum sono stati altresì proposti come possibili biomarcatori e come contributi alla comprensione della neurobiologia del disturbo.

La disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) è stata considerata un elemento chiave della neuropatologia della depressione postpartum (43,44). Infatti, nei soggetti con depressione postpartum sono stati osservati livelli alterati di cortisolo, ormone adrenocorticotropo (ACTH) e corticotropina (CRH) (43).

Eventi di vita avversi sono noti per modificare la funzione dell'asse HPA, aumentando così la vulnerabilità ai disturbi dell'umore. Inoltre, i cambiamenti neuroendocrini, come le variazioni dei livelli di allopregnanolone, influenzano la trasmissione GABAergica (45), che regola sia l'attività dell'asse HPA sia le risposte neuroinfiammatorie, collegando così alterazioni ormonali e immunitarie a modificazioni dei circuiti cerebrali e a variazioni di umore dipendenti dallo stato. La neuroinfiammazione, modulata dagli ormoni dello stress e da precedenti eventi avversi, interagisce con la trasmissione sinaptica e la funzione dei circuiti neurali, contribuendo alla vulnerabilità depressiva postparto (46).

Lo stress, la neuroinfiammazione, la trasmissione sinaptica e la funzione dei circuiti neurali interagiscono in modo complesso, influenzando direttamente il funzionamento dei circuiti e contribuendo potenzialmente alla depressione postpartum (Figura 2). L'integrazione di questi meccanismi – comprendente disfunzioni ormonali riproduttive e lattogene, alterazioni dell'asse HPA, epigenetica, neuroinfiammazione, trasmissione sinaptica e modificazioni a livello di reti neurali – suggerisce che la depressione post-partum possa derivare dalla convergenza di numerosi fattori interconnessi, determinando un profilo patofisiologico comune. La comprensione di questi processi non solo chiarisce i meccanismi della depressione postpartum, ma offre anche importanti indicazioni sui meccanismi neurobiologici sottostanti il comportamento materno normale (47).

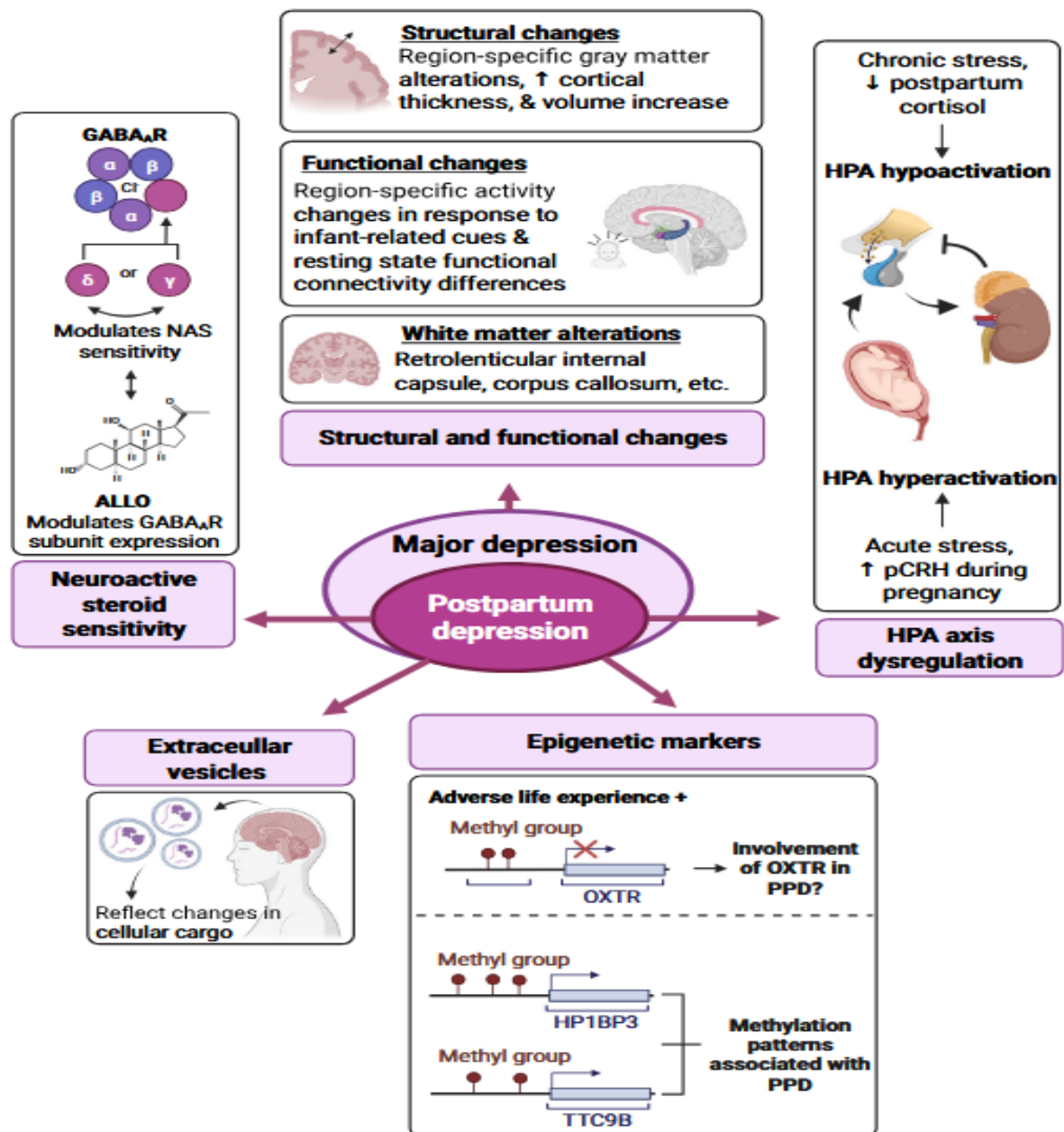


Figura 2. Panoramica delle modificazioni specifiche della depressione postpartum relative alla struttura e funzione cerebrale, all'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), alla sensibilità agli steroidi neuroattivi, ai marcatori epigenetici e alle vescicole extracellulari (48).

1.1.4 Terapia

Trattamento non farmacologico

Gli interventi non farmacologici per la depressione postpartum seguono principi analoghi a quelli delle strategie preventive. Tra questi, la terapia cognitivo-comportamentale e la psicoterapia interpersonale risultano i metodi più investigati e con il maggior supporto basato su evidenze scientifiche (49). Un approccio psicosociale particolarmente promettente è il peer support, ovvero il sostegno fornito tra pari. Questo consiste nell'offrire supporto emotivo (cura e conforto), valutativo (informazioni utili all'autovalutazione e conferma di un'appropriata espressione di emozioni, pensieri e comportamenti) e informativo (condivisione di conoscenze per la risoluzione dei problemi), da parte di un membro di una rete sociale che possiede esperienza diretta di un determinato comportamento o stressor e caratteristiche simili alla popolazione di riferimento, al fine di aiutare una persona potenzialmente o realmente sottoposta a stress (50).

Anche gli interventi sullo stile di vita rappresentano una strategia utile per la prevenzione, la promozione del benessere e il trattamento della depressione. L'attività fisica, in particolare, può costituire un'opzione terapeutica importante (51). Secondo l'*American College of Obstetricians and Gynecologists*, le donne nel periodo perinatale dovrebbero svolgere attività fisica di intensità moderata per 20–30 minuti al giorno, nella maggior parte dei giorni della settimana. La quantità ottimale individuata è superiore a 150 minuti di esercizio aerobico moderato settimanale (52). In aggiunta all'esercizio fisico, anche gli interventi dietetici sono stati considerati come un approccio complementare allo stile di vita nella gestione della depressione postpartum (53).

Trattamento farmacologico

La terapia farmacologica è raccomandata in presenza di depressione postpartum quando i sintomi non si risolvono o si risolvono in modo insufficiente con trattamenti psicologici, quando i sintomi sono moderati o gravi e richiedono un intervento rapido, oppure quando corrisponde alla scelta della paziente (54). Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina)

e gli inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (SNRI, venlafaxina, duloxetine), rappresentano il trattamento farmacologico di prima linea secondo la maggior parte delle linee guida internazionali, mentre antidepressivi atipici come bupropione e mirtazapina sono considerati opzioni di seconda linea (Figura 3) (54,55). Generalmente, i farmaci antidepressivi producono miglioramenti iniziali entro 1–2 settimane dall’inizio della terapia, con progressi che possono continuare fino a 8–12 settimane; circa due terzi dei pazienti risponde al primo antidepressivo sperimentato, mentre tra coloro che non rispondono, fino al 50% mostra benefici con un secondo o terzo trattamento (55).

Quando il paziente mostra una risposta parziale senza raggiungere la remissione nonostante la dose ottimizzata, le linee guida raccomandano l’aggiunta di un farmaco complementare. Tra i trattamenti di prima linea vi sono alcuni antipsicotici, tra i farmaci di seconda linea figurano litio, bupropione, mirtazapina e triiodotironina, mentre in terza linea si considerano altri antidepressivi e stimolanti. Per le donne che allattano, la monoterapia è generalmente preferita (56,57).

La depressione post-partum può manifestarsi con ansia marcata che non risponde subito agli antidepressivi (58). Nelle donne non in allattamento, le benzodiazepine possono essere utilizzate temporaneamente per ridurre l’ansia fino all’insorgenza dell’effetto ansiolitico dell’antidepressivo. Anche farmaci sedativo-ipnotici, inclusi gli Z-drugs come zopiclone, eszopiclone, zolpidem o zaleplon, possono essere impiegati per sedazione o controllo dell’ansia, ma vanno somministrati con cautela (58).

Una strategia terapeutica innovativa riguarda i neurosteroidi, che offrono nuove prospettive per la depressione post-partum. La brexanolone, analogo sintetico dell’allopregnanolone (metabolita endogeno del progesterone), rappresenta un esempio di questa classe (59). La somministrazione endovenosa di brexanolone per 60 ore, secondo un protocollo basato sul peso corporeo, ha dimostrato di ridurre in modo significativo i sintomi depressivi rispetto al placebo (60).

Medications	Route/dose	Features	Breastfeeding
First-line medications			
Sertraline	Oral/25–200 mg	Initial medication to start. It is well tolerated. Not expected to increase risk for congenital anomalies. It was associated with neonatal pulmonary hypertension in some studies.	Lowest levels in breast milk.
Citalopram	Oral/20–40 mg	QTc prolongation. Third-trimester use can cause transient neonatal syndrome of central nervous system and motor, respiratory, and gastrointestinal signs.	*
Escitalopram	Oral/10–20 mg	QTc prolongation. Third-trimester use can cause transient neonatal syndrome of central nervous system and motor, respiratory, and gastrointestinal signs.	*
Fluoxetine	Oral/20–80 mg	Long half-life. Third-trimester use can cause transient neonatal syndrome of central nervous system and motor, respiratory, and gastrointestinal signs.	Higher levels in breast milk
Second-line medications			
Duloxetine	Oral/30–120 mg	Need for higher dose in third trimester. No increased risk for congenital anomalies.	*
Venlafaxine	Oral/75–300 mg	No increased risk for congenital anomalies.	*
Paroxetine	Oral/20–60 mg	Need for higher dose in third trimester. First-trimester use may be associated with fetal cardiac defects; studies are inconclusive. Third-trimester use can cause transient neonatal syndrome of central nervous system and motor, respiratory, and gastrointestinal signs. [†]	*
Mirtazapine	Oral/15–45 mg	Antinausea effects. No increased risk for congenital anomalies.	*
Bupropion hydrochloride	Oral/300–450 mg	Human studies have been inconsistent with respect to risk for fetal heart defects.	*
Food and Drug Administration–approved medications for late pregnancy and postpartum period			
Brevarone	IV infusion of 60 h	Quick onset of action in 1–2 d lasting 30 d. No increased risk for congenital anomalies.	*
Zuranolone	Oral/50 mg daily x 14 d	Significant improvement in 15 d. No increased risk for congenital anomalies.	*

Figura 3: terapia farmacologica antidepressiva usata in gravidanza e durante il post-partum (61).

1.1.5 Prognosi

La prognosi della depressione post-partum è variabile e dipende dalla gravità e dalla durata dei sintomi e dalla presenza di fattori di rischio come una storia psichiatrica pregressa, esordio antepartum e difficoltà socioeconomiche. Circa il 66% delle donne raggiunge la remissione completa entro 12 mesi, mentre il 90% è in remissione a 24 mesi; tuttavia, il decorso può essere prolungato, soprattutto in presenza di episodi depressivi precedenti o insorgenza prima del parto (62).

Il rischio di cronicizzazione non è trascurabile: fino al 13-20% delle donne presenta sintomi depressivi persistenti oltre il primo anno, e all'incirca il 40% delle donne, inoltre, sperimenta una ricaduta, che può verificarsi durante gravidanze successive o in periodi non legati alla gravidanza (16,63). La presenza di depressione post-partum aumenta la probabilità di sviluppare ulteriori disturbi psichiatrici e peggiora il funzionamento sociale e familiare a lungo termine (63). La prognosi peggiora nei casi di depressione grave e persistente, con impatto negativo sullo sviluppo neurocomportamentale del bambino e sul benessere familiare (64). La remissione è più rapida e completa con trattamento tempestivo e appropriato, come raccomandato dalla *American Psychiatric Association* (16). Screening e follow-up prolungati sono essenziali per ridurre il rischio di cronicizzazione e recidiva (16,65).

1.2 Psicosi post-partum (PPP)

1.2.1. Definizione e sintomatologia

La psicosi post-partum rappresenta la condizione psichiatrica più grave del periodo perinatale, pur restando una delle meno comprese e meno riconosciute. Pur trattandosi di una condizione relativamente rara, il periodo immediatamente successivo al parto rappresenta una finestra di vulnerabilità estrema: nelle prime quattro settimane dopo la nascita, il rischio di sviluppare una psicosi affettiva è fino a 23 volte più alto rispetto a qualsiasi altro momento della vita di una donna (66).

Nelle donne senza precedenti psichiatriche, i primi sintomi tendono a comparire solitamente tra il terzo e il decimo giorno dopo il parto (67,68). Al contrario, nelle donne con una storia psichiatrica pregressa, l'esordio sintomatologico tende a manifestarsi molto prima: spesso già durante il travaglio o nelle ore immediatamente successive alla nascita (69).

In questo quadro già complesso, il tema del suicidio assume un peso drammatico: nel primo anno dopo il parto il rischio aumenta fino a settanta volte, rendendo il suicidio la principale causa di morte materna entro i dodici mesi dalla nascita. In particolare, le donne che si tolgono la vita in questo periodo tendono a ricorrere con maggiore frequenza a metodi altamente violenti, come l'auto-incenerimento o il salto da grandi altezze, rispetto alle donne che si suicidano in altri momenti della vita (70,71).

I sintomi della psicosi post-partum compaiono assai rapidamente, e in modo improvviso, solitamente nei primi giorni dopo il parto o durante le prime due settimane (72).

I sintomi prodromici rilevati sono: insonnia, fluttuazioni dell'umore e irritabilità ai quali può seguire la presenza di mania, depressione o di uno stato misto. Frequente è la comparsa di uno stato delirante o di paranoia con deliri di grandezza unito a disorientamento, confusione, derealizzazione e depersonalizzazione. Si osservano anche allucinazioni visive, tattili e olfattive, fenomeni che compaiono più comunemente nell'ambito di condizioni di natura organica (73,74).

Normalmente, nella psicosi post-partum, raramente si osservano i sintomi tipici della schizofrenia quali delirio di inserimento, blocco o trasmissione del pensiero, delirio di passività, allucinazioni uditive e ritiro sociale (67,75). La sintomatologia depressiva risulta

essere la più frequente interessando fino al 41% dei casi di psicosi post-partum. Altri sintomi presenti sono l'ansia e attacchi di panico, anedonia e perdita di appetito.

Il 34% delle donne affette da psicosi post-partum presentano sintomi maniacali, unitamente a agitazione e irritabilità, aggressività e insonnia, continuo e accelerato eloquio ma solo nell'1% dei casi si sono verificate tendenze autolesive o danni al bambino. Nel restante 25% dei casi, rispetto alle categorie depressiva e maniacale, si verifica una sintomatologia detta atipica o mista. In questo caso i sintomi presenti riguardano comportamenti disorganizzati, eloquio non strutturato, stato confusionale e difficoltà reattive agli stimoli esterni.

Alle fasi maniacali, caratterizzate da euforia e iperattività, possono alternarsi periodi in cui le pazienti presentano umore depresso, inappetenza, mancanza di energia e ritiro sociale. Ne deriva un'oscillazione continua tra stati maniacali e ipomaniacali, spesso accompagnata da una condizione di confusione mentale (76). Può inoltre manifestarsi uno stato di catatonia, caratterizzato da comportamenti inappropriati e potenzialmente letali (77). Le caratteristiche prevalenti restano comunque il mutismo, il ritiro e il negativismo (78).

1.2.2. Epidemiologia

La psicosi post-partum è la più grave tra le tipologie di disturbi mentali che le donne possono sviluppare dopo il parto. Essa, infatti, richiede assistenza medica urgente e ricovero ospedaliero dopo la comparsa dei primi sintomi per garantire la sicurezza della madre e del bambino. Tra le donne che sviluppano una psicosi postpartum, la maggior parte — circa il 72–88% — presenta una diagnosi di disturbo bipolare o di disturbo schizoaffettivo; solo una minoranza, pari a circa il 12%, riceve invece una diagnosi di schizofrenia (79).

Questo dato è coerente con l'osservazione che le donne con una storia di disturbo bipolare o disturbo schizoaffettivo presentano un rischio particolarmente elevato: più del 50% di loro può andare incontro a un nuovo episodio di psicosi postpartum (80). Di contro, tra il 20 e il 50% dei casi, la psicosi post-partum risulta circoscritta al post-partum. È stato inoltre riscontrato che circa il 75% delle donne la cui anamnesi registra un disturbo bipolare e la presenza di una parente di primo grado che ha sofferto di psicosi post-partum, svilupperà una psicosi rispetto a circa il 30% di donne affette dal solo disturbo bipolare (81).

La psicosi post-partum si manifesta con una incidenza inferiore a 1 caso ogni 1000 nascite (da 0,25 a 0,6) (66,82). È stato inoltre rilevato che, nei paesi a basso e medio reddito, si verificano

tassi di prevalenza della psicosi post-partum compresi tra 1,1 e 3,2 ogni mille parti. Globalmente è stato appurato che la psicosi post-partum risulta presente da circa 12 milioni fino a 352,3 milioni di donne partorienti (83).

Inoltre, la gravidanza e il puerperio rappresentano fasi estremamente sensibili anche per le donne che soffrono già di disturbi psichiatrici, poiché in questi periodi il rischio di riacutizzazioni o destabilizzazioni cliniche può aumentare in modo significativo (84). Questa vulnerabilità sembra dipendere da una combinazione di elementi: da un lato gli stress ambientali legati alla gravidanza, le oscillazioni ormonali e la perdita di sonno; dall'altro, eventuali modifiche o sospensioni della terapia psicofarmacologica già in corso (85). È stato osservato che le donne che sospendono la terapia — in particolare stabilizzatori dell'umore come litio e valproato — vanno incontro a un rischio significativamente più elevato di sviluppare una psicosi postpartum rispetto a quelle che proseguono il trattamento: il 70% contro il 24% (86).

Per quanto concerne il rischio suicidario in forma violenta (autoincenerimento o precipitazione da altezze elevate) è stato registrato in circa 2 su 1000 donne durante il primo anno dopo il parto, mentre è raro l'omicidio nei confronti del figlio e, se presente, è spesso associato a deliri e dissociazioni dell'identità (87).

1.2.3. Eziologia

La psicosi postpartum costituisce uno dei pochi disturbi psichiatrici in cui il fattore scatenante risulta ben individuabile. Nonostante ciò, la sua eziopatogenesi rimane ancora incerta. Si ritiene che vari elementi possano contribuire allo sviluppo della condizione, tra cui le modificazioni ormonali, le complicanze ostetriche (88), la privazione di sonno (89) e stress ambientali, soprattutto in presenza di una vulnerabilità genetica.

Per quanto riguarda la componente genetica, esistono alcune ricerche focalizzate sul rischio di ricaduta nelle donne con disturbo bipolare, le quali hanno evidenziato un enrichment di varianti genetiche legate al gene del trasportatore della serotonina (5HTT) e un segnale genome-wide localizzato sul cromosoma 16p13 (90).

Inoltre, è stato indagato in che modo i bruschi cambiamenti dei livelli ormonali che avvengono dopo il parto possano contribuire allo sviluppo della psicosi postpartum. In particolare, gli

ormoni sessuali che regolano la gravidanza sono il progesterone, gli estrogeni e la gonadotropina corionica umana (HCG). Il rapido aumento degli ormoni sessuali nel periodo post-partum è stato considerato un possibile fattore che innesca la psicosi.

Il corpo luteo è la principale fonte di produzione del progesterone fino all'incirca alla decima settimana di gravidanza (91). Al termine della gravidanza, le concentrazioni di progesterone raggiungono valori compresi tra 100 e 200 ng/ml, mentre la placenta ne sintetizza circa 250 mg al giorno. Durante le prime fasi gestazionali si osserva un incremento dei livelli di 17α -idrossiprogesterone, che tornano ai valori basali intorno alla decima settimana. Successivamente, a partire dalla 32^a settimana, si verifica un nuovo aumento graduale di questo ormone, dovuto all'impiego da parte della placenta dei precursori di origine fetale. Il progesterone è essenziale per modulare la risposta immunitaria materna nei confronti degli antigeni fetali, evitando che il trofoblasto venga rigettato. Inoltre, questo ormone prepara l'endometrio all'impianto e ne garantisce il mantenimento (92).

Per quanto riguarda gli estrogeni, in particolare estradiolo ed estriolo, sono ormoni steroidei prodotti dalla placenta, le cui concentrazioni in gravidanza crescono rispettivamente di circa 100 e 1.000 volte. Questi ormoni modulano l'attività dopaminergica nell'ipotalamo (93) e influenzano l'attività dell'endotelio vascolare: regolano la produzione di fattori angiogenetici, favorendo così sia l'angiogenesi sia la vasodilatazione (94).

Invece la gonadotropina corionica umana (HCG) ha il compito di sostenere il corpo luteo, impedendone la regressione e garantendo così la continua produzione di progesterone da parte delle cellule della granulosa ovarica. È uno dei primi segnali biologici che compaiono dopo il concepimento, quasi un "messaggero" che comunica all'organismo materno che la gravidanza è iniziata. La placenta inizia presto a produrlo, raggiungendo il picco tra l'ottava e la decima settimana, per poi stabilizzarsi su livelli più bassi durante il resto della gestazione. Nel sangue materno, l'HCG arriva a circa 100 IU/L intorno al momento della prima mestruazione mancata, toccando un massimo di circa 100.000 IU/L tra l'ottava e la decima settimana (92).

Si ipotizza che, nelle donne predisposte alla psicosi puerperale, il problema non risieda tanto nei livelli ormonali stessi, quanto nella diversa sensibilità ai rapidi cambiamenti delle loro concentrazioni plasmatiche (95).

Oltre alla diversa sensibilità agli ormoni, si ritiene che anche un'attivazione anomala del sistema immunitario possa contribuire allo sviluppo della psicosi postpartum. In particolare, alcuni studi hanno evidenziato un legame tra questa condizione e la tiroidite autoimmune (67),

nonché la presenza di autoanticorpi nel liquor cerebrospinale delle donne colpite (96). Anche la privazione di sonno e le alterazioni del ritmo sonno-veglia sembrano giocare un ruolo nello sviluppo della psicosi postpartum. Alcuni studi hanno infatti mostrato che, nei primi giorni dopo il parto, il sonno delle donne è frammentato da frequenti risvegli e caratterizzato da un ritardo nell'insorgenza del sonno profondo (stadio 4) e del sonno REM. Tale alterazione dell'architettura del sonno nel periodo immediatamente successivo al parto rappresenta un importante fattore di vulnerabilità psicologica, potendo contribuire allo scompenso dell'equilibrio emotivo e favorire l'insorgenza di quadri psicotici, come la psicosi post-partum (97).

1.2.4. Terapia

Poiché nella maggior parte dei casi la psicosi post-partum si manifesta con sintomi di elevata gravità, l'approccio terapeutico è prioritariamente orientato alla risoluzione della sintomatologia acuta. Tuttavia, gli obiettivi del trattamento non si limitano alla gestione della problematica psichiatrica, ma mirano anche a promuovere la costruzione di una solida autostima, la fiducia nelle proprie capacità di assolvere il nuovo ruolo materno e la creazione di un clima familiare sereno, in grado di garantire un equilibrato sviluppo emotivo del neonato (98).

Trattamento non farmacologico

Per il trattamento della psicosi postpartum esistono in primis diversi interventi non farmacologici che possono supportare in modo significativo il percorso di cura. Queste strategie mirano a stabilizzare il sonno, ridurre lo stress, migliorare il funzionamento quotidiano e rafforzare il sostegno familiare, contribuendo così al recupero globale della madre.

In particolare, i trattamenti non farmacologici risultano essere:

- La terapia cognitivo-comportamentale (**CBT**) volta ad agire sugli schemi cognitivi, sulle credenze e modalità reattive della persona (99),
- La terapia cognitiva fondata sulla mindfulness contro tristezza e episodi depressivi (100),

- La psicoterapia interpersonale (ITP) che ha lo scopo di costruire interazioni e relazionalità non conflittuali (101),
- La terapia elettroconvulsivante (ECT) può essere particolarmente efficace quando i sintomi sono gravi, l'esordio è rapido e la risposta ai farmaci è insufficiente o troppo lenta. In breve, l'ECT agisce applicando delle scariche elettriche al cervello che inducono una crisi convulsiva controllata che provoca una serie di cambiamenti neurochimici e neurobiologici: aumenta la disponibilità di neurotrasmettitori come serotonina, dopamina e noradrenalina, modula i circuiti cerebrali coinvolti nell'umore e nella percezione e riduce rapidamente i sintomi psicotici e affettivi. Nella psicosi postpartum, questi effetti possono portare a un miglioramento molto rapido della sintomatologia psicotica nelle madri (102).

Trattamento farmacologico

Il trattamento farmacologico può riguardare sia il periodo perinatale durante la gravidanza che quello postnatale e deve essere sempre valutato in relazione al rapporto rischi/benefici sia per la madre che per il bambino (103). Ad oggi sono disponibili evidenze limitate riguardo l'efficacia e la sicurezza dell'uso dei farmaci per contrastare il disturbo. Il trattamento della psicosi post-partum può richiedere una combinazione di diversi farmaci: antidepressivi, benzodiazepine, antipsicotici e stabilizzatori dell'umore (104,105).

Gli antidepressivi, in particolare gli SSRI e SNRI, sono risultati efficaci e sicuri (106). Rischi possibili connessi al loro utilizzo in gravidanza sono: basso peso alla nascita, nascita pretermine, malformazioni cardiache (107), ipertensione polmonare persistente nel neonato (108), autismo (109) e prolungamento del QTc (110), anche se non tutti gli studi concordano con tali esiti.

Il litio è uno stabilizzatore dell'umore utilizzato nel disturbo bipolare, riduce l'eccitazione dopaminergica e glutammatergica e aumenta la trasmissione inibitoria del GABA. È utilizzato nella psicosi perinatale anche se è potenzialmente dannoso per lo sviluppo embrionale e, nel primo trimestre di gravidanza, vi è il rischio di sviluppare anomalie cardiache per il feto e tossicità perinatale inclusi ipotonia, cianosi, gozzo neonatale e diabete insipido (111). Il litio presenta rischi elevati per individui con fattori di rischio coronarico, ipertensione, dislipidemia o abitudine al fumo (112). Farmaci poco sicuri se assunti in gravidanza sono gli stabilizzatori dell'umore, come valproato e carbamazepina. Il valproato assunto nel primo trimestre

presenta un rischio del 10% di sviluppare malformazioni, compresi alterazioni del volume cerebrale fetale, anomalie craniofacciali, ipospadia e autismo. L'assunzione di carbamazepina in particolare predispone al rischio di sviluppo di difetti del tubo neurale, anomalie facciali e scheletriche, ipospadia ed ernia diaframmatica (114,115).

Gli antipsicotici si sono rivelati sicuri ed efficaci per il trattamento della psicosi post-partum in gravidanza e la loro mancata assunzione, se prescritti, espone le donne a un elevato rischio di ricaduta sintomatologica. Questi farmaci rappresentano altresì una terapia alternativa per le donne che non possono assumere il litio. Aloperidolo, olanzapina, quetiapina e risperidone hanno il più basso livello di passaggio placentare dalla madre al feto (113), mentre la clozapina non risulta sicura durante l'allattamento (Figura 4) (116). Alcuni studi sull'assunzione del farmaco documentano il rischio di sviluppo di diabete gestazionale e aumento del peso materno e del nascituro, altri hanno evidenziato nei neonati irrequietezza motoria, distonia, ipertonia e tremori (114).

L'insorgenza dell'insonnia può peggiorare i sintomi della psicosi post-partum per cui gli ipnotici e le benzodiazepine sono utilizzati per regolarizzare il sonno e calmare l'agitazione. Durante l'allattamento si raccomanda l'uso di dosi basse di benzodiazepine con emivita breve e senza metaboliti attivi. L'uso delle benzodiazepine è comunque sconsigliato in gravidanza in quanto si può associare a bassi valori nella scala APGAR, ipotonia e scarsa alimentazione (117).

Finora gli studi effettuati non hanno definito protocolli di cura specifici per il trattamento della psicosi post-partum. Un trial (118) svolto su un campione di donne affette da tale patologia, dall'inizio della sintomatologia fino al nono mese post-partum, indica il seguente algoritmo:

- Introduzione di lorazepam 0,5-1,5 mg x 3 die,
- Dopo 3 giorni, aggiunta di un antipsicotico (aloperidolo 2-6 mg o olanzapina 10-15 mg),
- Se non è presente una risposta clinica entro le due settimane dall'aggiunta dell'antipsicotico, introduzione del litio.

Stabilizzato il quadro clinico si può gradualmente sospendere la somministrazione della benzodiazepina e dell'antipsicotico mantenendo però il litio. L'80% delle donne così trattate ha raggiunto una remissione completa del disturbo psicotico a 9 mesi. Per le eventuali successive gravidanze in donne che hanno avuto episodi pregressi di psicosi

post-partum viene consigliata una profilassi con litio durante la gravidanza o subito dopo il parto.

Classe	Farmaco	Uso in gravidanza	Uso in allattamento	FDA status/Note
SSRI	Sertralina	Sì	Sì	Preferito, bassi livelli
SSRI	Citalopram	Sì	Sì	QTc, livelli moderati
SSRI	Escitalopram	Sì	Sì	QTc, livelli moderati
SSRI	Fluoxetina	Sì	Limitato	Livelli alti nel latte
SSRI	Paroxetina	Evitare 1° trim.	Sì	Rischio cardiaco
SNRI	Venlafaxina	Sì	Limitato	Livelli alti nel latte
SNRI	Duloxetina	Sì	Limitato	Dati limitati
Antipsicotico SGA	Quetiapina	Sì	Sì	Profilo sicuro
Antipsicotico SGA	Olanzapina	Sì	Sì	Profilo sicuro
Antipsicotico SGA	Clozapina	Evitare	Evitare	Agranulocitosi
Antipsicotico SGA	Aripiprazolo	Sì	Evitare	Dati limitati
Stabilizzatore	Litio	Limitato	Evitare	Malformazioni cardiache
Stabilizzatore	Valproato	Limitato	Limitato	Monitoraggio necessario
Stabilizzatore	Carbamazepina	Limitato	Limitato	Monitoraggio necessario
Nuovo antidepressivo	Zuranolone	Sì (PPD)	Dati limitati	FDA approvato per PPD

Figura 4: trattamento farmacologico psichiatrico usato in gravidanza e allattamento secondo la classificazione FDA 2025 (116).

1.2.5. Prognosi

Studi condotti in un ampio arco temporale (dal 1949 al 1995) sugli esiti a lungo termine per le donne con psicosi post-partum hanno rilevato che il 40% ha avuto un episodio isolato di psicosi post-partum mentre il 60% ha avuto un successivo episodio di malattia non puerperale durante il periodo di follow-up di 11-16 anni (119).

Uno studio longitudinale prospettico più recente in cui sono state monitorate 106 donne – trattate con litio (76%) e antipsicotici (83%) durante il ricovero presso unità madre-bambino - ha evidenziato che, nel periodo di follow-up di 4 anni, il 68% delle pazienti non ha accusato ricadute e solo il 2% ha avuto ricadute dopo gravidanze successive (120). Altri studi, tuttavia, hanno dimostrato che vi è un rischio del 50% di ricadute a seguito di un'ulteriore gravidanza e un rischio del 70% circa di sviluppare un episodio affettivo non collegato al parto. Nonostante ciò, la prognosi delle donne che manifestano una psicosi nel periodo postpartum risulta generalmente più favorevole rispetto a quella delle pazienti che sviluppano una psicosi affettiva al di fuori della gravidanza (121).

Le donne che presentano i sintomi della psicosi post-partum nel primo mese dopo il parto e con una durata più breve hanno un esito più favorevole rispetto a quelle con esordio tardivo dei sintomi (122).

Rispetto alle donne che esordiscono con una psicosi al di fuori del periodo perinatale, quelle che sviluppano un primo episodio psicotico nel postpartum mostrano livelli più elevati di confusione e disorientamento, ma raggiungono la remissione dei sintomi in un tempo circa dimezzato (123).

1.3 Studio PRAM

1.3.1 Caratteristiche dello studio PRAM

Lo studio PRAM (Psychiatry Research and Motherhood) è una ricerca prospettica e longitudinale che si propone di indagare i meccanismi neurobiologici, endocrini, epigenetici e psicosociali alla base dei disturbi psichiatrici del periodo perinatale, con particolare attenzione alla psicosi post-partum e alla depressione post-partum. Il progetto nasce con l'obiettivo di identificare precocemente i fattori di rischio che predispongono alcune donne a sviluppare gravi ricadute psichiatriche dopo il parto e di delineare i possibili fenotipi neurali di vulnerabilità. Il sistema si suddivide in due sezioni: **PRAM-P**, che si concentra sull'identificazione delle donne a rischio di psicosi post-partum, e **PRAM-D**, finalizzato allo studio delle donne che presentano depressione post-partum. Il modello è stato concepito per essere applicato sia in ambito clinico che di ricerca. Dal punto di vista clinico, il PRAM fornisce un quadro teorico e metodologico utile per lo sviluppo di strumenti di valutazione psicosociale precoce nel percorso di assistenza alla gravidanza. Inoltre, i risultati del progetto pongono le basi per interventi mirati alla prevenzione, gestione e personalizzazione delle cure nelle donne a rischio di disturbi psichiatrici post-partum.

1.3.2 Ipotesi dello studio

Le donne che presentano un rischio elevato di sviluppare disturbi psichiatrici nel periodo perinatale, come la depressione o la psicosi post-partum, mostrano:

1. alterazioni significative della connettività funzionale cerebrale, in particolare delle funzioni esecutive e della velocità di elaborazione
2. disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), i processi infiammatori e l'esposizione a stress perinatale
3. variazioni marcate di progesterone ed estradiolo
4. alterazione del sistema dopaminergico

1.3.3 Reclutamento

Il reclutamento dei partecipanti è stato effettuato presso il King's College Hospital, previa approvazione del Comitato Etico della ricerca (Research Ethics Committee, numero di approvazione REC 07/Q0703/48), e presso il Camberwell St Giles, con il consenso del relativo Comitato Etico (REC 10/H0807/14).

1.3.4 Criteri di inclusione ed esclusione

Criteri di inclusione per le donne a rischio di MDD:

1. età ≥ 18 anni;
2. nel secondo trimestre avanzato o nel terzo trimestre di una gravidanza singola;
3. soggetti madrelingua inglese o capaci di usare l'inglese con buona competenza non essendo madrelingua
4. storia attuale di depressione maggiore (MDD) o episodi precedenti di depressione maggiore pur essendo attualmente senza sintomi

Criteri di inclusione per le donne a rischio di PPP:

1. età ≥ 18 anni;
2. nel secondo trimestre avanzato o nel terzo trimestre di una gravidanza singola;
3. soggetti madrelingua inglese o capaci di usare l'inglese con buona competenza non essendo madrelingua
4. storia attuale di disturbo bipolare, disturbo schizoaffettivo, psicosi, o episodi precedenti di psicosi post-partum pur essendo attualmente senza sintomi;
5. storia familiare di psicosi postpartum.

Criteri di inclusione per le donne non a rischio di MDD e PPP:

1. età ≥ 18 anni;
2. nel secondo trimestre avanzato o nel terzo trimestre di una gravidanza singola;
3. soggetti madrelingua inglese o capaci di usare l'inglese con buona competenza non essendo madrelingua.

Criteri di esclusione:

1. anomalie uterine;
2. complicanze ostetriche note nella gravidanza in corso;
3. patologie mediche croniche gravi o rilevanti, come malattie cardiovascolari, disturbi metabolici o endocrini.

I criteri di esclusione per le donne a rischio di depressione post-partum esclusivamente per una storia di depressione maggiore venivano ulteriormente escluse se:

1. presentavano una diagnosi DSM-IV attuale diversa da un disturbo d'ansia in comorbidità;
2. avevano una storia passata di psicosi o disturbo bipolare;
3. assumevano antidepressivi al momento dell'arruolamento.

Le donne non a rischio (NR) dovevano essere prive di qualsiasi storia personale di problemi di salute mentale e di storia familiare di psicosi post-partum.

1.3.5 Design dello studio

Il presente campione è parte dello studio Psychiatry Research and Motherhood (PRAM), uno studio prospettico e longitudinale che ha incluso donne con diagnosi DSM-IV di disturbo depressivo maggiore in gravidanza o a rischio di depressione perinatale, donne a rischio di psicosi post-partum e un gruppo di controllo di donne incinte senza diagnosi psichiatrica attuale o pregressa. Le partecipanti sono state seguite dal secondo/terzo trimestre di gravidanza fino a un anno dopo il parto.

Al baseline (tra la 25^a e la 30^a settimana di gestazione) sono stati valutati i fattori sociodemografici materni, i fattori di rischio ostetrici e fisici, oltre allo stato clinico delle partecipanti.

Intorno alla 30^a settimana di gestazione, è stata somministrata una batteria di test neuropsicologici per valutare il funzionamento cognitivo.

Lo stato clinico materno è stato rivalutato nelle prime settimane dopo il parto per verificare se le donne a rischio di depressione post-partum e psicosi post-partum avessero sviluppato una ricaduta psichiatrica successivamente alla valutazione di baseline.

1.3.6 Test cognitivi

Tra la 25^a e la 30^a settimana di gestazione, le partecipanti sono state sottoposte a una valutazione cognitiva mediante l'utilizzo di batterie di test standardizzati e scale psicometriche:

- La **Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinician Version (SCID I-CV)** è un'intervista clinica strutturata progettata per valutare i disturbi psichiatrici di Asse I secondo i criteri del DSM-IV. La SCID I-CV è suddivisa in moduli tematici che corrispondono ai principali gruppi diagnostici (ad esempio: disturbi dell'umore, disturbi d'ansia, disturbi psicotici, disturbi da uso di sostanze, disturbi somatoformi, ecc.). Ogni modulo contiene una sequenza di domande standardizzate che guidano il clinico nell'esplorazione dei sintomi specifici richiesti dai criteri diagnostici del DSM-IV (124). L'intervista inizia con una sezione di screening, che permette di identificare rapidamente la presenza di sintomi rilevanti per ciascun disturbo. Se il paziente risponde positivamente a una domanda di screening, il clinico procede con domande di approfondimento per valutare la frequenza, la durata, la gravità e l'impatto funzionale dei sintomi. Le risposte vengono codificate in modo sistematico, consentendo di applicare algoritmi diagnostici per determinare se i criteri per una diagnosi sono soddisfatti (125). La SCID I-CV è pensata per essere somministrata da clinici formati, che possono integrare le risposte del paziente con il proprio giudizio clinico. L'intervista può durare da 45 minuti a diverse ore, a seconda della complessità del quadro clinico.
- La **Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)** è una scala clinica composta da 30 item, ciascuno valutato su una scala Likert da 1 (assenza di sintomo) a 7 (gravità estrema). Gli item sono suddivisi in tre sottoscale originarie: Sintomi Positivi (7 item), Sintomi Negativi (7 item), e Sintomi Generali (16 item). Tuttavia, l'analisi fattoriale condotta su ampi campioni ha mostrato che la struttura più condivisa e clinicamente utile è quella a cinque fattori: Sintomi Positivi, Sintomi Negativi, Disorganizzazione/Cognizione, Depressione/Ansia, e Eccitazione/Ostilità. Gli item del sottoscala Positivo includono deliri, comportamento allucinatorio, sospettosità, grandiosità, pensiero disorganizzato. Il sottoscala Negativo valuta aspetti come appiattimento affettivo, ritiro emotivo e sociale, povertà di rapporti, mancanza di

spontaneità. Il fattore Disorganizzazione/Cognizione comprende disturbi del pensiero astratto, attenzione, volizione e comportamenti stereotipati. Il fattore Depressione/Ansia include ansia, depressione, senso di colpa, tensione, preoccupazione somatica. Il fattore Eccitazione/Ostilità comprende ostilità, controllo degli impulsi, eccitazione e non collaborazione (126,127). La somma dei punteggi fornisce una misura quantitativa della gravità globale della sintomatologia psicotica, utile sia per la diagnosi che per il monitoraggio dell'evoluzione clinica e della risposta al trattamento (126,128).

- La **Young Mania Rating Scale (YMRS)** è uno strumento clinico ampiamente utilizzato per valutare la gravità dei sintomi maniacali nei pazienti con disturbo bipolare. La scala è composta da 11 item, ciascuno dei quali esplora un aspetto specifico della mania, come umore elevato, aumento dell'attività motoria, irritabilità, velocità del pensiero, sintomi psicotici, disturbi del sonno, comportamento sessuale, linguaggio, aggressività, aspetto, e insight. Gli item vengono valutati tramite intervista clinica e osservazione diretta. Ogni item viene punteggiato su una scala da 0 a 4 o da 0 a 8, a seconda dell'item, con un punteggio totale che può variare da 0 a 60. I punteggi più alti indicano una maggiore gravità dei sintomi maniacali. Cut-off clinici comunemente utilizzati sono: 0-8 assenza di sintomi clinicamente significativi, 9-14 lieve, 15-24 moderato, ≥ 25 grave (129). Un punteggio $\geq 20-25$ è spesso utilizzato come soglia per l'inclusione negli studi clinici e per definire la mania grave (129,130). Una riduzione $\geq 50-55\%$ del punteggio YMRS rispetto al basale è considerata risposta al trattamento, mentre un punteggio ≤ 12 è indicativo di remissione (131). La scala è validata in diverse lingue e contesti, con buona affidabilità e sensibilità.
- La **Hamilton Depression Scale (HAM-D)** è una scala clinica di valutazione della gravità della depressione, sviluppata da Max Hamilton nel 1960, e ampiamente utilizzata sia nella pratica clinica che nella ricerca per misurare la severità dei sintomi depressivi in pazienti già diagnosticati con disturbo depressivo maggiore (132,133). La versione più comune è la HAM-D a 17 item (HAM-D17), che viene somministrata tramite intervista clinica strutturata o semi-strutturata da parte di un professionista sanitario formato (134). La scala valuta sintomi come umore depresso, ansia, disturbi del sonno (insonnia iniziale, intermedia, terminale), perdita di peso, agitazione, rallentamento psicomotorio, ideazione suicidaria, sintomi somatici e cognitivi. Ogni item viene valutato su una scala da 0 a 2 o 0 a 4, a seconda della voce, con il punteggio totale che riflette la gravità complessiva della depressione. I range di severità

comunemente accettati sono: nessuna depressione (0-7), depressione lieve (8-16), moderata (17-23), severa (≥ 24) (135). La HAM-D è uno strumento sensibile e valido per monitorare la risposta al trattamento antidepressivo e la progressione della malattia.

- **La Clinical Global Impression scale (CGI)** è uno strumento clinico ampiamente utilizzato che si compone di tre parti principali:

1. **CGI-Severity (CGI-S)**: valuta la gravità della patologia al momento della valutazione su una scala a 7 punti, da "normal, not at all ill" (1) a "among the most extremely ill patients" (7). Il punteggio si basa sull'impressione globale del clinico, integrando sintomi, funzionamento e impatto complessivo (136).
2. **CGI-Improvement (CGI-I)**: misura il cambiamento rispetto alla condizione iniziale, sempre su una scala a 7 punti, da "very much improved" (1) a "very much worse" (7). Il clinico confronta lo stato attuale con quello di baseline, considerando il decorso e la risposta al trattamento (136,137).
3. **CGI-Efficacy Index**: valuta il rapporto tra beneficio clinico e effetti collaterali, meno utilizzato nella pratica corrente (138).

La CGI è apprezzata per la sua semplicità, rapidità di somministrazione e applicabilità trasversale a diversi disturbi psichiatrici. Tuttavia, la scala è soggetta a variabilità inter-rater e può riflettere più l'impressione del clinico che la prospettiva del paziente; per questo motivo, è raccomandato l'uso congiunto di scale auto- e etero-somministrate (139).

- **La Valutazione Globale del Funzionamento (Global Assessment of Functioning, GAF)** è una scala unidimensionale che misura il livello complessivo di funzionamento psicologico, sociale e lavorativo di un individuo, tipicamente su un intervallo da 1 a 100, dove punteggi più alti indicano un funzionamento migliore. La scala GAF integra sia la gravità dei sintomi psichiatrici sia il grado di compromissione funzionale, ma il punteggio finale riflette il livello più basso tra i due domini. Tuttavia, nella pratica clinica il punteggio tende a rappresentare maggiormente la gravità sintomatologica rispetto alla disfunzione sociale o lavorativa (140,141).

La GAF è suddivisa in intervalli di 10 punti, ciascuno con descrizioni ancorate ("anchor points") che guidano il clinico nella valutazione (142).

1.4 Funzioni cognitive

1.4.1 Deficit delle funzioni cognitive nelle malattie psichiatriche

I deficit cognitivi nelle malattie psichiatriche sono un elemento centrale e trasversale, con profili e gravità che variano tra i diversi disturbi.

Per quanto riguarda il disturbo depressivo, esso non influisce solo sull'umore, ma si accompagna spesso a compromissioni cognitive che possono influenzare significativamente il funzionamento quotidiano e la qualità della vita dei pazienti. Questi deficit possono riguardare diversi domini cognitivi. I principali da valutare comprendono memoria, attenzione, funzioni esecutive, velocità di elaborazione, memoria di lavoro, apprendimento verbale e visivo, e capacità di problem solving (143). La memoria include sia la memoria episodica sia quella di lavoro, mentre l'attenzione si articola in componenti sostenuta e selettiva. Le funzioni esecutive riguardano capacità di pianificazione, flessibilità mentale, inibizione e set-shifting, e la velocità di elaborazione riflette la rapidità con cui le informazioni vengono recepite e integrate. L'apprendimento verbale e visivo valuta l'abilità nell'acquisire nuove informazioni, mentre problem solving e fluenza verbale risultano spesso compromessi (143,144).

Questa cornice generale sui deficit cognitivi nella depressione costituisce il punto di partenza per comprendere come tali alterazioni possano manifestarsi e talvolta accentuarsi in contesti particolari, come nel periodo postpartum, in cui fattori biologici, psicologici e sociali interagiscono in modo complesso con il funzionamento cognitivo materno (143).

Numerosi studi hanno infatti indagato l'impatto della depressione post-partum sulle funzioni cognitive, evidenziando in particolare deficit nella memoria di lavoro, nella memoria a breve termine e nelle funzioni esecutive.

Alcuni tra essi hanno evidenziato che le donne con depressione post-partum possono manifestare deficit nella memoria verbale (145,146), e più specificamente in misure di memoria che richiedono un elevato controllo cognitivo esecutivo o la componente esecutiva della memoria di lavoro (146). In particolare, tali deficit sembrano emergere nella fase iniziale di codifica delle informazioni, mentre consolidamento e richiamo sembrano rimanere intatti. Ciò suggerisce un impatto mirato dei sintomi depressivi sulle prime fasi del processing cognitivo.

Inoltre, il passaggio dalla gravidanza al post-partum, caratterizzato da fluttuazioni ormonali significative, richiede un notevole adattamento del cervello materno (147,148), con possibili effetti anche sulle funzioni cognitive.

Una valutazione approfondita sia delle prestazioni cognitive oggettive sia dei deficit cognitivi auto-riferiti in questa popolazione potrebbe contribuire a chiarire l'interazione tra stato post-partum e umore. Poiché i deficit cognitivi osservati sono verosimilmente il risultato di molteplici fattori biopsicosociali interagenti.

Per alcune donne, la gravidanza può costituire un periodo di particolare vulnerabilità, poiché molte sviluppano sintomi di depressione e ansia durante il periodo antenatale che possono persistere anche nel periodo postnatale (149). Tali sintomi possono contribuire a una vera e propria disregolazione cognitiva, manifestandosi sotto forma di problemi di memoria e di funzioni esecutive (150,151). Sono stati riportati problemi nell'esecuzione di compiti che misurano vari aspetti della memoria e delle funzioni esecutive, come l'inibizione della risposta, la memoria di lavoro, l'apprendimento, l'attenzione e il controllo cognitivo (152,153,154).

A livello neurobiologico, tali deficit sono stati associati a modificazioni dell'attività prefrontale (155) o ad alterazioni della connettività corticolimbica (156,157).

Analizzando gli effetti specifici dei diversi sintomi psichiatrici, è emerso che i sintomi depressivi mostravano una correlazione più stabile con i deficit della memoria di lavoro visuo-spaziale, mentre l'ansia legata alla gravidanza risultava associata solo in maniera concomitante. Questi risultati suggeriscono che meccanismi distinti potrebbero sottendere le differenze cognitive osservate tra le donne in gravidanza che presentano sintomi depressivi o ansiosi.

La memoria di lavoro visuo-spaziale riveste un ruolo cruciale non solo per le capacità spaziali in senso stretto, ma anche per la capacità di individuare schemi contestuali nell'ambiente e favorire risposte materne efficienti e tempestive (158). Essa risulta inoltre strettamente correlata alla sensibilità materna e all'efficacia nel mantenere uno stato emotivo regolato (159), contribuendo così a un comportamento di cura ottimale durante l'interazione con il bambino. Rutherford et al. (160) hanno evidenziato un legame specifico tra la memoria di lavoro visuo-spaziale e l'impiego di strategie di regolazione emotiva più adattive nelle madri. Più in generale, un migliore funzionamento delle funzioni esecutive può favorire l'adozione

di strategie di ristrutturazione cognitiva, potenziando la regolazione delle reazioni emotive negative in situazioni di forte coinvolgimento emotivo tipiche della genitorialità (161).

In particolare, lo studio di Hoekzema et al. (147) ha evidenziato che l'ippocampo rappresenta l'unica regione cerebrale a mostrare pattern alterati di variazione volumetrica. Questa struttura è riconosciuta per il suo ruolo fondamentale nella memoria di lavoro visuo-spaziale (162) e nella regolazione dell'affetto e dello stress (163), con implicazioni rilevanti anche nell'adattamento alla gravidanza e nei processi legati alla genitorialità (164). Poiché la depressione è stata associata anche a volumi ippocampali più ridotti (165), il ruolo della plasticità ippocampale rappresenta uno dei potenziali meccanismi alla base dell'associazione tra sintomi psichiatrici prenatali e compromissione del funzionamento cognitivo, meritevole di ulteriori studi.

In generale, i deficit cognitivi associati ai disturbi d'ansia appaiono influenzati da vari fattori, tra cui il carico cognitivo o la tipologia di compito proposto, le caratteristiche cliniche del disturbo e la presenza di eventuali comorbidità con altri disturbi (166,154).

Danion et al. (167) hanno evidenziato come la valenza emotiva delle parole influenzi la memoria, sia nei soggetti affetti da depressione sia nei controlli. L'apprendimento della memoria emotiva sembra dipendere da due fattori principali: la valenza affettiva delle informazioni e il grado di attivazione fisiologica (arousal) che tali informazioni inducono al momento dell'acquisizione. Studi più recenti hanno dimostrato che questi due aspetti sono supportati da reti cerebrali distinte, mentre un circuito specifico, basato sull'interazione tra corteccia prefrontale e ippocampo, mediatizza gli effetti dell'arousal. L'intensità di attivazione di questi circuiti risulta strettamente correlata alla capacità di richiamo successivo del materiale emotivo precedentemente appreso (168,169).

Questi dati assumono particolare rilevanza nel contesto perinatale, in quanto la gravidanza e il periodo post-partum sono caratterizzati da significative modificazioni neuroendocrine e da un aumento del rischio di sintomi depressivi e ansiosi. Le alterazioni nella memoria emotiva e nella funzione esecutiva osservate in soggetti depressi potrebbero riflettersi anche nelle donne in gravidanza o nel post-partum, influenzando la capacità di elaborare e rispondere efficacemente a stimoli emotivi legati al neonato e al contesto familiare. Comprendere i meccanismi neurocognitivi alla base di tali deficit potrebbe quindi fornire indicazioni fondamentali per lo sviluppo di strategie di intervento mirate a sostenere la salute mentale e le abilità cognitive delle madri, migliorando al contempo l'adattamento alla genitorialità e il benessere infantile.

Accanto ai deficit cognitivi osservati nella depressione post-partum, la letteratura ha documentato alterazioni simili anche nei disturbi psicotici. Numerosi studi hanno evidenziato come la psicosi sia associata a compromissioni significative di memoria, attenzione, funzioni esecutive e capacità di pianificazione, suggerendo che tali alterazioni cognitive possano contribuire alla gravità e alla complessità del quadro clinico. L'analisi di questi studi permette di comprendere meglio le interazioni tra disfunzioni cognitive e sintomatologia psichiatrica, offrendo spunti fondamentali per la valutazione e l'intervento precoce in questa popolazione vulnerabile (170).

Negli studi sui pazienti con psicosi, sono stati analizzati i sei principali domini cognitivi al fine di investigare i deficit delle funzioni cognitive. In particolare, sono stati esaminati:

1. Apprendimento e memoria (verbale e visiva), per valutare la capacità di acquisire, conservare e richiamare informazioni.
2. Funzioni esecutive e memoria di lavoro, per indagare pianificazione, flessibilità cognitiva, controllo inibitorio e gestione delle informazioni a breve termine.
3. Attenzione, concentrazione e velocità mentale, per misurare la capacità di mantenere e dividere l'attenzione e la rapidità nell'elaborazione delle informazioni.
4. Linguaggio, comprendente soprattutto la fluidità verbale e le abilità comunicative.
5. Abilità percettive e costruttive visuo-spaziali, per valutare la capacità di percepire, organizzare e riprodurre informazioni spaziali e visive.
6. Intelligenza verbale, misurata secondo la WAIS-R, per stimare le capacità cognitive generali legate al ragionamento e alla comprensione linguistica (171).

In particolare, uno studio dedicato all'analisi delle differenze di genere nei domini cognitivi ha messo in luce come l'impatto dei deficit delle funzioni cognitive possa variare tra uomini e donne a seconda del disturbo. Ad esempio, nella psicosi depressiva si osservano differenze significative tra i due sessi, mentre nella schizofrenia queste discrepanze risultano minime o assenti. Nel disturbo bipolare/maniacale, invece, le donne mostrano performance particolarmente compromesse nel dominio linguistico. Questi risultati suggeriscono che, oltre alla gravità e alla tipologia dei deficit cognitivi, il genere può modulare in modo specifico il profilo cognitivo dei pazienti, offrendo spunti importanti per interventi più mirati e personalizzati (171).

A questo quadro si aggiungono fattori legati alla storia della malattia: età del paziente, età d'esordio, durata complessiva del disturbo e numero di episodi vissuti riflettono aspetti diversi, ma interconnessi, del carico globale della malattia. Questi elementi risultano strettamente correlati ai deficit neurocognitivi e alla loro evoluzione nel tempo, indicando che sia caratteristiche individuali sia variabili cliniche contribuiscono a modellare il profilo cognitivo e la progressione dei disturbi psicotici (172).

Apprendimento e memoria

L'apprendimento è la capacità che ci permette di acquisire e trattenere nuove informazioni, mentre la memoria entra in gioco quando dobbiamo recuperarle in un secondo momento. Si tratta di due processi diversi ma intimamente legati, che richiedono attenzione, concentrazione e un certo impegno mentale per funzionare al meglio. Insieme, rendono possibile il continuo dialogo tra ciò che scopriamo e ciò che ricordiamo.

I soggetti con psicosi presentano una maggiore tendenza a deficit momentanei di attenzione e una rapida decadenza delle informazioni mantenute, con vulnerabilità all'interferenza interna ed esterna (173,174).

Invece nei pazienti con disturbo bipolare (BP) e disturbo depressivo maggiore, sono stati osservati disturbi nella memoria dichiarativa, che interessano in modo particolare la componente semantica ed episodica (175,176,177). In particolare, nei pazienti con disturbo bipolare le ricerche segnalano inoltre problemi nell'apprendimento e nella memoria verbale, aspetti che risultano alterati non solo nelle fasi acute, ma anche durante i periodi di eutimia, quando i sintomi clinici appaiono stabilizzati (178, 179).

Funzioni esecutive

Il sistema esecutivo può essere visto come la parte della mente che ci aiuta a gestire e dirigere le nostre azioni. È ciò che ci permette di pianificare, prendere decisioni, correggere errori e risolvere problemi, soprattutto quando ci troviamo di fronte a situazioni nuove o complesse. Entra in gioco anche quando dobbiamo trattenere un impulso o resistere a una tentazione. In

pratica, le funzioni esecutive rappresentano il meccanismo che regola e coordina i nostri processi mentali, consentendoci di agire in modo consapevole e mirato.

Molte ricerche hanno evidenziato che, in chi soffre di disturbo bipolare, le funzioni esecutive risultano spesso compromesse - ad eccezione del ragionamento - e questo accade in tutte le fasi della malattia, anche nelle sue prime manifestazioni (179,180,181).

Tali alterazioni possono manifestarsi in vari modi: difficoltà nel controllo degli impulsi, nella gestione delle interferenze cognitive o nel mantenere l'attenzione su un obiettivo, fino a comportamenti più rischiosi o scelte impulsive, soprattutto quando è presente anche un abuso di alcol (182,183,184).

Inoltre, vari fattori clinici sembrano modulare l'entità di questi disturbi cognitivi: l'instabilità affettiva, la durata della malattia, la persistenza di sintomi residui, il trattamento con antipsicotici e la storia di psicosi contribuiscono a creare un quadro molto variabile da persona a persona, sottolineando la complessità delle funzioni esecutive nel disturbo bipolare (181).

Nei pazienti con psicosi, le alterazioni delle funzioni esecutive comprendono deficit marcati nella flessibilità cognitiva (set-shifting), nella capacità di pianificazione, nell'inibizione di risposte automatiche, nell'aggiornamento delle informazioni in memoria di lavoro e nell'astrazione del pensiero (185).

Attenzione, concentrazione e velocità mentale

L'attenzione non è un'abilità unica, ma un insieme complesso di processi cognitivi che si influenzano e si sostengono reciprocamente. Comprende, ad esempio, la memoria di lavoro, che ci consente di mantenere nella mente un numero limitato di informazioni per un breve periodo; la vigilanza, necessaria per riconoscere uno stimolo specifico tra molti altri; la capacità di ignorare distrazioni o interferenze; e la flessibilità di spostare o dividere rapidamente l'attenzione tra diversi compiti. In pratica, l'attenzione è il filo che tiene insieme e coordina diverse funzioni mentali, permettendoci di rimanere concentrati e reattivi di fronte alle sfide quotidiane. È interessante ricordare che la memoria di lavoro è spesso considerata parte delle funzioni esecutive e valutata in relazione a queste ultime.

La concentrazione può essere vista come la capacità di mantenere l'attenzione su un obiettivo o un compito per un periodo prolungato, resistendo a distrazioni interne ed esterne. È ciò che ci permette di rimanere immersi in un'attività, di seguirne ogni dettaglio e di portarla a termine con continuità, anche quando richiede impegno o resistenza alla noia. In sostanza, la concentrazione trasforma la semplice attenzione in uno sforzo mentale costante e mirato, fondamentale per apprendere, lavorare e affrontare le sfide quotidiane.

Diversi studi suggeriscono che le difficoltà attentive possono manifestarsi fin dalle fasi iniziali dei disturbi psicotici e che la gravità dei sintomi ne modula l'entità: episodi ipomaniacali lievi possono talvolta migliorare temporaneamente l'attenzione, mentre sintomi maniacali di media o elevata intensità tendono a comprometterla (186). Al contempo, alcuni studi hanno riscontrato che pazienti con disturbo bipolare in fase depressiva, pazienti eutimici e soggetti sani di controllo non mostrano differenze significative nelle capacità attentive, indicando una variabilità dei deficit legata alla fase del disturbo e alle caratteristiche individuali dei pazienti (187).

Competenze verbali/linguaggio

Quando si valutano le competenze verbali, un aspetto centrale da considerare è la *fluency*, ovvero la capacità di produrre parole in modo rapido e ordinato, rispettando determinate regole, come iniziare con una lettera specifica o appartenere a una certa categoria semantica. Questa misura offre indicazioni su quanto efficacemente una persona riesce a organizzare e richiamare il linguaggio nella mente. Nei pazienti con disturbo bipolare associato a sintomi psicotici il linguaggio risulta alterato sia a livello micro- che macro-linguistico, con manifestazioni che includono povertà di linguaggio, produzione di frasi più brevi e semplici, ridotta fluidità verbale, errori semantici e compromissione della coerenza discorsiva (188).

È stato osservato che durante le fasi maniacali acute possono comparire errori nel linguaggio, anche quando le capacità attentive risultano preservate. Tali alterazioni linguistiche sono strettamente legate ai deficit delle funzioni esecutive e della memoria di lavoro (189).

Nei pazienti con depressione si osservano deficit delle competenze verbali e del linguaggio, che si manifestano principalmente come riduzione della memoria verbale, compromissione della fluency verbale (sia semantica che fonemica), difficoltà nell'apprendimento verbale e alterazioni delle abilità pragmatiche del linguaggio (190).

Abilità percettive e costruttive visuo-spaziali

Nei soggetti con psicosi, le abilità visuo-spaziali sono alterate in modo significativo e rappresentano un dominio di compromissione dipendente dalle funzioni esecutive, dalla memoria di lavoro, dal linguaggio e dall'intelligenza verbale.

I deficit visuo spaziali includono difficoltà nella rotazione mentale (sia egocentrica che allocentrica), nella memoria visuo-spaziale, nell'integrazione dei contorni visivi e nella discriminazione della velocità visiva. Questi pazienti mostrano una ridotta capacità di codifica ed evocazione delle informazioni visuo-spaziali, con peggioramento nei compiti duali rispetto a quelli singoli, suggerendo un coinvolgimento del sistema esecutivo centrale.

Inoltre, la memoria visuo-spaziale tende a deteriorarsi nel tempo dopo l'esordio psicotico, mentre la memoria verbale può rimanere stabile o migliorare. Il suo impatto sulla qualità di vita e sul funzionamento sociale può essere inferiore rispetto a deficit verbali (191,192,193).

Sia la memoria visuospatiale che quella verbale vengono valutate tramite strumenti come la Figura complessa di Rey o il WAIS-R Block Design.

Pazienti con disturbo bipolare e loro parenti non affetti mostrano deficit nelle abilità visuo-spaziali e costruttive (194), nonché nell'apprendimento e nella memoria visiva (195). È interessante notare che pazienti eutimici con disturbo bipolare e pazienti schizofrenici presentano deficit simili quando si controllano possibili fattori confondenti (196).

Compromissioni percettive e costruttive visuospatiali sono riscontrabili non solo nei disturbi bipolari, ma anche nei pazienti con disturbo depressivo e in questo caso si esprimono in difficoltà nel riconoscere e organizzare pattern visivi, nel ricordare posizioni e forme, nella manipolazione delle informazioni spaziali e nella pianificazione di sequenze visuospatiali (197).

Intelligenza verbale

L'intelligenza verbale rappresenta l'insieme delle abilità coinvolte nella comprensione, nell'elaborazione e nella produzione del linguaggio. Essa comprende competenze lessicali,

semantiche e sintattiche ed è fondamentale per l'organizzazione del pensiero, la comunicazione e l'acquisizione di nuove informazioni.

Nei soggetti con psicosi l'intelligenza verbale è compromessa a causa di una combinazione di alterazioni linguistiche, deficit delle funzioni esecutive e della memoria del lavoro. Le tipiche alterazioni linguistiche includono povertà del linguaggio, ridotta produzione di parole e frasi, difficoltà nella comprensione e nell'uso della sintassi complessa, ridotta fluidità verbale. Questi deficit sono strettamente correlati al deficit delle funzioni esecutive e della memoria del lavoro, che limitano la capacità di organizzare, pianificare e mantenere il discorso, nonché di recuperare e manipolare le informazioni verbali in tempo reale (198,199).

Nel disturbo bipolare, la compromissione dell'intelligenza verbale è presente sia durante le fasi acute che in remissione (euthymia), con un effetto moderato-grande sulla memoria verbale e sull'apprendimento verbale, e una compromissione della fluency verbale che può peggiorare durante episodi depressivi o maniacali (200). La gravità è maggiore nei pazienti con disturbo bipolare I e in quelli con storia di psicosi (201). I deficit verbali sono associati a disfunzione delle aree frontali e limbiche, e contribuiscono alla disabilità funzionale (202). Nel disturbo depressivo, i deficit di intelligenza verbale sono simili a quelli del disturbo bipolare, con compromissione della memoria verbale, fluency verbale e apprendimento verbale, senza differenze significative tra i due disturbi, soprattutto durante gli episodi depressivi (200).

1.4.2 Test cognitivi utilizzati nello studio PRAM

Alle partecipanti, alla trentesima settimana di gravidanza, è stato valutato il funzionamento di sette domini neurocognitivi attraverso una batteria di test specifici, progettati per indagare diverse abilità cognitive in modo dettagliato e sistematico:

- **Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised (WAIS-R):** è una delle scale più utilizzate per la valutazione dell'intelligenza negli adulti, impiegata sia in ambito clinico che di ricerca neuropsicologica. È adattata anche per valutare i domini neurocognitivi nei pazienti con depressione post-partum e psicosi post-partum attraverso l'analisi dei punteggi nei subtest verbali e di performance, che riflettono rispettivamente le funzioni cognitive legate al linguaggio, alla memoria di lavoro, all'organizzazione percettiva e alla velocità di elaborazione. Numerosi studi hanno evidenziato che i pazienti affetti da disturbo depressivo maggiore presentano compromissioni cognitive di grado moderato in diverse aree, tra cui

memoria, attenzione, funzioni esecutive e velocità di elaborazione delle informazioni. Inoltre, alcune di queste difficoltà sembrano persistere anche dopo la scomparsa dei sintomi clinici, suggerendo la presenza di un'alterazione cognitiva duratura (203,204,205). Nei pazienti con disturbo depressivo persistente la WAIRS-R è sensibile soprattutto alle alterazioni della velocità di elaborazione e, in misura minore, della memoria di lavoro e delle funzioni esecutive. I punteggi di performance IQ tendono ad essere inferiori rispetto al verbal IQ, ma la differenza principale riguarda la velocità di elaborazione, che risulta significativamente ridotta nei soggetti depressi rispetto ai controlli sani (206,207). Nei casi di depressione resistente al trattamento, si osservano deficit cognitivi più diffusi e globali, che includono anche una compromissione delle funzioni esecutive. Tuttavia, non emergono differenze significative nei punteggi complessivi della WAIS-R rispetto ai pazienti con depressione episodica. Questo suggerisce che, pur in presenza di una compromissione cognitiva più ampia, il livello intellettuale generale rimane comparabile tra i due gruppi. In linea con queste evidenze, Talarowska et al. (208) hanno rilevato che le persone al primo episodio depressivo presentano prestazioni cognitive migliori rispetto a chi soffre di depressione ricorrente, soprattutto nei domini della memoria, della fluenza verbale e delle funzioni frontali, indicando come la ricorrenza e la cronicità del disturbo possano contribuire a un progressivo deterioramento delle capacità cognitive. Questi deficit cognitivi, insieme alla natura resistente del disturbo, si riflettono anche in una compromissione significativa del funzionamento psicosociale: la maggior parte dei pazienti con depressione resistente al trattamento mostra difficoltà in diversi ambiti della vita quotidiana, tra cui l'autonomia personale, la partecipazione alla comunità, le relazioni interpersonali e la produttività lavorativa (209). In questo senso, il deterioramento cognitivo e le limitazioni funzionali si intrecciano, accentuando l'impatto complessivo della depressione resistente al trattamento sulla qualità di vita dei pazienti (210). Per quanto riguarda la psicosi post-partum i dati sui disturbi psicotici suggeriscono che la WAISR può evidenziare deficit nei domini di memoria di lavoro, attenzione, velocità di elaborazione e organizzazione percettiva. Nei disturbi psicotici, inclusa la psicosi post-partum, si osservano riduzioni del full scale IQ, VIQ e performance IQ, con particolare compromissione della memoria di lavoro e della velocità di elaborazione (208) è emerso che i pazienti con disturbo depressivo maggiore mostravano prestazioni migliori rispetto a quelli con disturbo bipolare di tipo II (BP II) in diversi ambiti cognitivi. In particolare i pazienti con disturbo depressivo maggiore hanno ottenuto risultati superiori nelle funzioni esecutive, valutate tramite il Wisconsin Card Sorting Test, e nella memoria episodica, misurata attraverso i punteggi combinati della memoria logica I e II della WAIS-R. Inoltre,

hanno dimostrato una maggiore abilità e precisione nei compiti di destrezza manuale (test di Purdue Pegboard) rispetto sia ai pazienti con disturbo bipolare depressi sia a quelli in fase eutimica. In sintesi, il profilo cognitivo dei soggetti con disturbo depressivo maggiore sembra meno compromesso rispetto a quello dei pazienti con disturbo bipolare, suggerendo che la compromissione cognitiva possa essere più marcata nel disturbo bipolare (211).

- **Wechsler Test of Adult Reading (WTAR):** è uno strumento progettato per stimare l'abilità cognitiva premorbose, in particolare il quoziente intellettivo verbale misurato con la WAIS, attraverso la lettura di parole irregolari. È stata studiata la capacità di riserva cognitiva, intesa come la facoltà di un individuo di compensare o tollerare alterazioni cerebrali, in relazione sia alla riserva cognitiva sia alla riserva cerebrale (212). La riserva cerebrale, in particolare, rappresenta la resilienza del cervello e la sua capacità di continuare a funzionare anche in presenza di cambiamenti neuropatologici. Questo concetto suggerisce che alcune persone possano mantenere prestazioni cognitive adeguate nonostante danni o alterazioni cerebrali, grazie a una maggiore robustezza strutturale o funzionale del cervello. In effetti, una maggiore capacità di riserva - ad esempio, un livello di istruzione più elevato, una partecipazione più intensa ad attività cognitivamente stimolanti o un volume cerebrale premorbose più ampio - è associata a prestazioni cognitive superiori rispetto a quanto ci si potrebbe aspettare in base all'entità dei cambiamenti patologici presenti nel cervello, come placche e grovigli (213,214). Quindi, individui con una riserva più alta sembrano in grado di compensare meglio gli effetti delle alterazioni cerebrali, mantenendo una funzionalità cognitiva più preservata.

In questo contesto, nei pazienti con disturbo depressivo persistente e disturbo psicotico persistente, strumenti come il WTAR non valutano direttamente i deficit neurocognitivi presenti al momento, ma consentono di stimare il grado di compromissione cognitiva rispetto al livello di funzionamento atteso in base alla riserva cognitiva premorbose. Questo approccio permette di comprendere quanto il deterioramento osservato si discosti dalle capacità originarie dell'individuo, offrendo così una misura più accurata della perdita cognitiva effettiva. Il WTAR valuta principalmente il dominio della conoscenza verbale cristallizzata e la capacità di lettura che tendono ad essere preservate anche in presenza di disturbi neuropsichiatrici, inclusi depressione e psicosi. È uno studio altamente stabile nel tempo (215). Nei pazienti con disturbo depressivo persistente la compromissione cognitiva riguarda soprattutto la memoria di lavoro, memoria a breve termine di informazioni spaziali, la velocità di elaborazione e le funzioni esecutive (in particolare deficit nelle capacità di pianificazione), mentre la performance al WTAR rimane generalmente stabile e rappresenta un valido proxy del livello premorbose (215,216). Nella psicosi post-partum i dati sui disturbi psicotici

indicano che il WTAR mantiene la sua validità come stima della funzione verbale premorbose, anche in presenza di deficit cognitivi attuali, confermando il suo ruolo come indicatore affidabile delle capacità verbali antecedenti alla comparsa del disturbo (215,217).

- **Wechsler Memory Scale-III:** è uno strumento neuropsicologico che valuta in modo dettagliato diversi domini della memoria. Uno studio condotto da Tulsky, et al (2002) riportava inizialmente che un modello a tre fattori - comprendente memoria di lavoro, memoria visiva e memoria uditiva - rappresentasse la soluzione più adeguata per il gruppo di età 16–29 anni, mentre un modello a cinque fattori - articolato in memoria di lavoro, memoria uditiva immediata, memoria visiva immediata, memoria uditiva differita e memoria visiva differita - descriveva in modo più accurato i dati relativi al gruppo di età 65–89 anni(218). Numerosi indici di adattamento del modello hanno mostrato che il modello a tre fattori, costituito da memoria di lavoro, memoria visiva e memoria uditiva, era quello che si accordava in modo più soddisfacente con i dati raccolti (219,220). I subtest che includono *logical memory*, *verbal paired associates*, *visual reproduction*, *faces*, *family pictures* and *spatial span*, permettono una valutazione separata sia della memoria immediata che di quella differita, mantenendo tale distinzione nella pratica clinica (221). Nei pazienti con depressione post partum la WMSIII consente di distinguere tra i deficit soggettivi e oggettivi della memoria. I sintomi depressivi sono fortemente associati a un aumento delle lamentele soggettive di memoria, ma risultano solo debolmente o in modo incoerente correlati alle prestazioni oggettive nei test di memoria (inclusi *logical memory* e *visual reproduction*). Infatti, gli individui con depressione riferiscono frequentemente problemi di memoria, e la gravità di tali lamentele tende a correlare con il livello dei sintomi depressivi e della ruminazione, piuttosto che con la performance effettiva alle misurazioni neuropsicologiche oggettive (222,223). Le prestazioni oggettive di memoria nei soggetti depressi sono spesso conservate o solo lievemente compromesse; quando presenti, i deficit tendono a emergere in contesti affettivi o negativi, piuttosto che in compiti di memoria neutri e standardizzati (223,224). In particolare, nei casi di depressione più gravi, la memoria di lavoro e la memoria visiva sono lievemente compromesse (225).

Alcuni studi basati sulla raccolta di dati longitudinali mostrano che un peggioramento dei sintomi depressivi è associato a un declino più rapido della memoria nel tempo, e che un peggioramento delle prestazioni mnestiche può a sua volta contribuire a un aumento della sintomatologia depressiva, suggerendo una relazione bidirezionale (226). Tuttavia, nelle analisi trasversali, le lamentele soggettive di memoria restano un indicatore più affidabile della gravità della depressione che non di un effettivo deficit cognitivo (227,222).

Invece per quanto riguarda l'utilità della WMS III nella valutazione della memoria nei disturbi psicotici si evidenzia come sia molto sensibile ai deficit nei domini di memoria di lavoro, memoria uditiva e memoria visiva. Infatti, riporta tipicamente una compromissione nell'apprendimento di nuove informazioni, con prestazioni inferiori rispetto ai controlli nella ripetizione immediata di materiale, ma una capacità di consolidamento relativamente preservata rispetto a patologie neurodegenerative come Alzheimer o sindrome di Korsakoff (228). La scala permette di identificare pattern di compromissione neurocognitiva utili per la diagnosi differenziale e la pianificazione terapeutica (219,220).

2. SCOPO DELLO STUDIO

Il presente studio si è proposto di esplorare la possibile presenza di deficit neuropsicologici nei diversi domini cognitivi e di confrontarne l'andamento tra tre gruppi di donne valutate nel terzo trimestre di gravidanza: un gruppo a rischio di depressione post-partum, un gruppo a rischio di psicosi post-partum e un gruppo di donne non a rischio di disturbi neuropsicologici post-partum.

L'obiettivo principale è stato quello di individuare eventuali pattern di compromissione cognitiva associati ai differenti livelli di rischio psicopatologico, contribuendo a chiarire i possibili legami tra vulnerabilità cognitiva e sviluppo di disturbi psichiatrici nel periodo post-partum.

Per il raggiungimento di tale obiettivo, è stata elaborata e somministrata una batteria di test neuropsicologici standardizzati, volta a valutare i principali domini cognitivi - tra cui quoziente intellettivo, apprendimento e memoria, funzioni esecutive, comprensione verbale e velocità di elaborazione.

L'analisi dei profili cognitivi ha l'intento di identificare eventuali pattern di compromissione o vulnerabilità che possano fungere da marker predittivi per l'insorgenza di disturbi psicopatologici nel periodo postnatale.

In questa prospettiva, lo studio si propone non solo di arricchire la letteratura sui correlati neuropsicologici dei disturbi perinatali, ma anche di fornire elementi empirici utili allo sviluppo di strumenti di screening neurocognitivo applicabili in ambito clinico. Tali strumenti potrebbero rappresentare una risorsa fondamentale per l'identificazione precoce delle donne più vulnerabili e per l'attuazione di programmi di prevenzione secondaria, con l'obiettivo ultimo di promuovere la salute mentale materna e favorire un adeguato adattamento al ruolo genitoriale.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Partecipanti

Lo studio ha preso in esame tre distinti gruppi di donne nel periodo post-partum, differenziati in base al loro profilo di rischio psicopatologico. I gruppi erano così composti:

- Il primo gruppo comprendeva donne considerate a rischio di depressione post-partum, poiché presentavano una diagnosi attuale di disturbo depressivo maggiore oppure una storia pregressa di tale disturbo, pur essendo clinicamente stabili durante la gravidanza (At risk of DP).
- Il secondo gruppo era costituito da donne anch'esse clinicamente stabili, ma ritenute a rischio di psicosi post-partum, in virtù di una diagnosi di disturbo bipolare o schizoaffettivo e/o di un precedente episodio di psicosi post-partum (At risk of PP).
- Il terzo gruppo includeva donne senza fattori di rischio, prive di una storia personale o familiare di disturbi psichiatrici e senza precedenti di psicosi post-partum. I criteri di inclusione prevedevano che tutte le partecipanti fossero donne adulte (≥ 18 anni), si trovassero nel secondo trimestre avanzato o nel terzo trimestre di una gravidanza singola e possedessero una buona conoscenza della lingua inglese (Non at risk).

Nel complesso, allo studio hanno partecipato 144 donne, distribuite in tre gruppi distinti: 53 a rischio di depressione post-partum (At risk of DP), 43 erano considerate a rischio di psicosi post-partum (At risk of PP), mentre 48 non presentavano alcun fattore di rischio (Non at risk).

Questa articolazione dei gruppi riflette direttamente l'impianto teorico dello studio e le ipotesi formulate. Sebbene il funzionamento neuropsicologico nelle donne con disturbi psichiatrici sia stato ampiamente indagato nel corso della vita, molto meno si conosce rispetto ai profili cognitivi delle donne che si trovano in una condizione di vulnerabilità specifica durante la gravidanza e nel periodo immediatamente successivo al parto. La distinzione tra donne a rischio di depressione post-partum, donne a rischio di psicosi post-partum e donne senza fattori di rischio ha quindi consentito di esplorare in modo sistematico se diversi livelli e

tipologie di vulnerabilità psicopatologica fossero associati a differenti pattern di funzionamento neuropsicologico già in gravidanza.

Alla luce della scarsità di evidenze disponibili, l'obiettivo è stato quello di chiarire la relazione tra rischio di psicopatologia perinatale e performance cognitiva, nonché di verificare se eventuali differenze osservate durante la gravidanza potessero avere un valore predittivo rispetto allo sviluppo di sintomi psichiatrici nel post-partum. In linea con la letteratura sui deficit neuropsicologici al di fuori del contesto gravidico, è stato ipotizzato un gradiente di compromissione: le donne a rischio di psicosi post-partum avrebbero mostrato la performance peggiore, le donne a rischio di depressione post-partum un profilo intermedio, e le donne non a rischio i risultati migliori. Inoltre, si è ipotizzato che una minore efficienza neuropsicologica in gravidanza fosse associata a una maggiore probabilità di sviluppare sintomi psichiatrici dopo il parto, suggerendo un possibile ruolo del funzionamento cognitivo come indicatore precoce di vulnerabilità clinica.

In questo quadro, un'attenzione particolare è stata rivolta al gruppo a rischio di psicosi post-partum. La psicosi post-partum rappresenta infatti una condizione clinicamente grave, a esordio rapido e con potenziali conseguenze rilevanti per la madre e per il neonato. Per questo motivo, all'interno del gruppo a rischio di psicosi post partum (At risk of PP) è stata ulteriormente distinta la sottopopolazione di donne che, nelle prime settimane dopo il parto, ha effettivamente manifestato una ricaduta psichiatrica (At risk of PP-unwell), rispetto a quelle rimaste clinicamente stabili (At risk of PP-well).

L'insorgenza di una eventuale ricaduta psichiatrica è stata definita come la presenza, nelle prime quattro settimane successive al parto, di una delle seguenti condizioni: a) soddisfacimento dei criteri diagnostici del DSM-IV per disturbo depressivo maggiore, disturbo bipolare, disturbo schizoaffettivo o psicosi non altrimenti specificata (Psychosis NOS); oppure b) presenza di una combinazione di sintomi secondo il DSM-IV che, pur non raggiungendo la soglia diagnostica, determinavano una compromissione del funzionamento quotidiano (ad esempio nella cura di sé o del neonato) e risultavano di intensità tale da richiedere una modifica del trattamento, sia farmacologico sia gestionale (229). Tale definizione estesa è stata ritenuta appropriata in considerazione del fatto che tutte le donne a rischio di psicosi post partum erano attentamente monitorate dai servizi di psichiatria perinatale e che la maggior parte di esse assumeva una terapia psichiatrica, sia a scopo preventivo sia per un trattamento precoce dei sintomi, al fine di evitarne il peggioramento.

L'intervallo temporale di quattro settimane è stato definito in conformità con lo specificatore di esordio nel post-partum previsto dal DSM-IV (230).

La distinzione tra “At risk of PP-unwell” e “At risk of PP-well” non risponde a una semplice esigenza descrittiva, ma costituisce il nucleo centrale della domanda di ricerca: non era sufficiente confrontare gruppi con diverso livello di rischio teorico, ma era fondamentale verificare se il funzionamento neuropsicologico in gravidanza fosse in grado di discriminare tra chi avrebbe effettivamente sviluppato una psicosi post-partum e chi no. In altre parole, il sottogruppo che ha manifestato una ricaduta rappresenta il vero banco di prova dell'ipotesi predittiva dello studio.

Se le donne che hanno sviluppato sintomi nel post-partum mostravano già in gravidanza una performance neuropsicologica più compromessa rispetto alle donne a rischio ma rimaste stabili, ciò avrebbe rafforzato l'ipotesi che alcune alterazioni cognitive possano configurarsi come marcatori precoci di vulnerabilità clinica reale. In questa prospettiva, l'analisi del sottogruppo “At risk of PP-unwell” assume un valore strategico, poiché consente di passare da una valutazione del rischio potenziale a una comprensione più fine dei fattori che possono contribuire alla concreta evoluzione psicopatologica nel periodo post-partum.

Analizzando i dati riportati dallo studio, durante le prime quattro settimane successive al parto, 18 donne del gruppo a rischio di psicosi post-partum hanno manifestato una ricaduta psichiatrica (At risk of PP-unwell), mentre 25 hanno mantenuto una condizione di benessere clinico (At risk of PP-well). In particolare, nel gruppo “At risk of PP-unwell”, 11 donne presentavano una storia di disturbo bipolare (BD), 4 di disturbo schizoaffettivo (SZA) e 3 di precedente psicosi post-partum (PP); invece nel gruppo “At risk of PP-well”, 23 donne presentavano una storia di disturbo bipolare, 1 di disturbo schizoaffettivo e 1 di precedente psicosi post-partum.

3.2 Test Diagnostici

Durante la valutazione iniziale, tra la venticinquesima e la trentesima settimana di gravidanza, tutte le partecipanti sono state esaminate per individuare eventuali disturbi psichiatrici presenti

o pregressi utilizzando la Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID I – CV) (231). Per la valutazione dei sintomi psicotici e dell'umore sono state inoltre impiegate la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (232), la Young Mania Rating Scale (YMRS) (233) e la Hamilton Depression Scale (HAM-D) (234).

Il livello di funzionamento complessivo delle partecipanti è stato misurato con la Clinical Global Impression Scale (CGI) (235) e la General Assessment of Functioning (GAF) (236).

Le donne a rischio di depressione post partum e psicosi post partum sono state inoltre seguite nel tempo al fine di accertare l'eventuale insorgenza di una ricaduta psichiatrica.

3.3 Test Cognitivi

Alla trentesima settimana di gravidanza ($30,2 \pm 3,7$ settimane, intervallo: 21,7–39,1), sono stati valutati sette domini neurocognitivi utilizzando la Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised (WAIS-R) (237), il Wechsler Test of Adult Reading (WTAR) (238) e la Wechsler Memory Scale-III (WMS-III) (239).

I domini considerati includevano: quoziente intellettivo totale (FSIQ), quoziente intellettivo premorbido (WTAR), apprendimento e memoria verbale (Richiamo immediato e ritardato del Logical Memory della WMS-III), memoria visiva (Richiamo immediato e ritardato della Visual Reproduction della WMS-III), funzioni esecutive (Trail Making Test B, Verbal Fluency della WMS-III), comprensione verbale (Similarities e Vocabulary della WAIS-III) e velocità di elaborazione (Trail Making Test A e Digit Symbol della WAIS-III).

Ad eccezione dei punteggi già standardizzati secondo le norme di popolazione (FSIQ, WTAR), le altre misure neurocognitive sono state trasformate in punteggi *z* utilizzando come riferimento gli standard normativi del campione di controllo. Dall'analisi preliminare dei dati è emerso che solo il Trail Making Test B presentava una significativa asimmetria nella distribuzione. Per questo motivo, i valori considerati anomali ($\text{media} \pm 3$ deviazioni standard) sono stati ricondotti al limite corrispondente di ± 3 deviazioni standard dalla media, seguendo l'approccio descritto da Zanelli et al (240).

3.4 Analisi Statistiche

In una prima fase, sono stati messi a confronto i dati demografici, clinici e neuropsicologici delle donne a rischio di depressione postpartum, di quelle a rischio di psicosi postpartum e del gruppo non a rischio. Poiché le differenze nella performance neuropsicologica rispetto al gruppo non a rischio sono emerse esclusivamente nelle donne a rischio di psicosi postpartum, l'analisi è stata successivamente approfondita all'interno di questo gruppo, distinguendo tra coloro che hanno sviluppato una ricaduta psichiatrica nelle prime quattro settimane postpartum (At risk of PP-unwell), coloro che sono rimaste in buone condizioni (At risk of PP-well) e il gruppo non a rischio.

Le differenze tra i gruppi sono state esaminate mediante t-test o ANOVA a una via per i dati parametrici e tramite test del Chi-quadrato, Mann-Whitney o Kruskal-Wallis per quelli non parametrici, a seconda delle caratteristiche delle variabili considerate. La normalità delle distribuzioni è stata verificata con il test di Shapiro-Wilk, fissando il livello di significatività a $p < 0,05$ (a due code).

Per il confronto della performance neuropsicologica tra i tre gruppi sono state impiegate l'analisi della covarianza univariata (ANCOVA) e il modello lineare generalizzato, includendo il livello di istruzione come covariata per i dati parametrici e non parametrici, rispettivamente. In presenza di differenze statisticamente significative, sono state condotte analisi post-hoc, applicando la correzione di Tukey per l'ANOVA e la correzione di Bonferroni-Holm per l'ANCOVA e il modello lineare generalizzato.

Le correlazioni sono state infine valutate mediante i coefficienti di Pearson e Spearman, rispettivamente per dati parametrici e non parametrici. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando i software SPSS (versione 29.0.1.0) e Jamovi (versione 2.3.21.0).

4. RISULTATI

4.1 Caratteristiche demografiche e cliniche

Non sono emerse differenze significative tra le donne a rischio di depressione postpartum, quelle a rischio di psicosi postpartum e il gruppo non a rischio per età ($k = 0,378$; $p = 0,828$), etnia ($\chi^2 (2) = 12,4$; $p = 0,054$), parità ($\chi^2 (3) = 4,38$; $p = 0,357$) e linguaggio ($\chi^2 (2) = 1,23$; $p = 0,542$) (Tabella 1). Diversamente, i gruppi mostravano differenze significative nel livello di istruzione ($\chi^2 = 7,88$; $df = 2$; $p = 0,019$), nella condizione occupazionale ($\chi^2 = 10,7$; $df = 3$; $p = 0,03$) e nello stato civile ($\chi^2 = 8,26$; $p = 0,016$): da un lato una maggiore proporzione di donne a rischio di depressione postpartum presentava livelli di istruzione e tassi di occupazione più bassi rispetto alle donne a rischio di psicosi postpartum e al gruppo non a rischio, dall'altro i tassi di donne sposate a rischio di depressione post partum erano più alti rispetto agli altri due gruppi.

Per quanto riguarda le scale cliniche, sia le donne a rischio di depressione postpartum sia quelle a rischio di psicosi postpartum riportavano punteggi peggiori alle scale PANSS ($K = 30,317$; $p < 0,001$), HAM-D ($K = 18,335$; $p < 0,001$), CGI ($K = 37,047$; $p < 0,001$) e GAF ($K = 65,853$; $p < 0,001$) rispetto al gruppo non a rischio. Le donne a rischio di psicosi postpartum mostravano inoltre punteggi YMRS più elevati ($K = 9,218$; $p = 0,01$). Non si osservavano invece differenze tra le donne a rischio di psicosi postpartum e quelle a rischio di depressione postpartum (tutti i $p > 0,05$) (Tabella 1).

Analizzando le correlazioni tra le scale cliniche e le performance neuropsicologiche, non sono emerse associazioni significative per PANSS, YMRS, HAM-D e CGI, mentre i punteggi GAF risultavano positivamente correlati con apprendimento e memoria verbale, funzioni esecutive e velocità di elaborazione (tutti i $p < 0,001$; Tabella 2).

I punteggi PANSS risultavano positivamente correlati con i punteggi YMRS, HAM-D e CGI (tutti $p < 0,001$) e negativamente correlati con i punteggi GAF ($p < 0,001$). I punteggi YMRS mostravano una correlazione positiva con PANSS, HAM-D e CGI (tutti $p < 0,001$) e una correlazione negativa con GAF ($p < 0,001$). I punteggi CGI erano positivamente correlati con PANSS, YMRS e HAM-D (tutti $p < 0,001$) e negativamente correlati con GAF ($p < 0,001$).

Infine, tutti i punteggi delle performance neuropsicologiche risultavano positivamente correlati tra loro (tutti $p < 0,001$).

All'interno del gruppo a rischio di psicosi postpartum, la dose media di antipsicotici nel terzo trimestre di gravidanza ($\chi^2 (2) = 0.667$; $p = 0.414$) non differiva tra le donne che hanno sviluppato una ricaduta post-partum (At risk of PP-unwell) e quelle rimaste in buone condizioni (At risk of PP-well), né si osservavano differenze nel livello di istruzione ($\chi^2 (2) = 2.22$; $df = 2$; $p = 0.330$).

Le donne a rischio di psicosi postpartum che hanno avuto una ricaduta nel post-partum (At risk of PP-unwell) presentavano già al baseline sintomi più gravi in tutte le scale cliniche rispetto al gruppo non a rischio. Allo stesso modo, anche le donne a rischio di psicosi postpartum senza episodi di psicosi nel post-partum (At risk of PP-well) mostravano al baseline sintomi più elevati rispetto al gruppo non a rischio, ad eccezione della YMRS ($K = 11.6$; $p = 0.003$). In aggiunta, le donne a rischio di psicosi postpartum che hanno sviluppato una ricaduta (At risk of PP-unwell) mostravano punteggi PANSS ($K = 30.88$; $p < 0.001$) e HAM-D ($K = 21.56$; $p < 0.001$) più elevati al baseline rispetto alle donne rimaste in buone condizioni (At risk of PP-well) (Tabella 3).

Dopo la correzione per confronti multipli, non sono state riscontrate correlazioni significative tra PANSS, YMRS, HAM-D e CGI e le performance neuropsicologiche. Al contrario, i punteggi GAF mantenevano una correlazione positiva con le funzioni esecutive e la velocità di elaborazione (tutti i $p < 0,001$).

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e cliniche di AR-PD, AR-PP and NR

	AR-PD n=53	AR-PP n=43	NR n=48	Statistiche	p-value
età (anni), m (SD)	32.3 (6.7)	32.3 (5.8)	32.9 (4.6)	K=0.378	0.828
Etnia (Caucasica), n (%)	41 (77.4%)	27 (62.8%)	38 (79.2%)	$\chi^2(2)=12.4$	0.054
parità(primarietà), n (%)	32 (60.4%)	27 (62.8%)	25 (52.1%)	$\chi^2(3)=4.38$	0.357
Linguaggio:				$\chi^2(2)=1.23$	0.542
Inglese	50	38	43		
Non inglese	3	5	5		
Stato civile:				$\chi^2(2)=8.26$	0.016
sposata	11	5	1		
Single	42	38	47		
Livello educativo:	*			$\chi^2(2)=7.88$	0.019
Laurea/diploma	31	32	40		
Formazione professionale/college o livello inferiore	22	11	8		
Livello occupazionale:	*			$\chi^2(3)=10.7$	0.030
Professionale/dirigenziale	26	21	37		
Non-professionale/non-dirigenziale	22	19	9		
Mai occupato	5	3	2		
Diagnosi	MDD	34 BD, 5 SZA, 4 PP	N/A	N/A	N/A
Farmaci (si), n (%) ^a	12 (22.6%)	21 (48.8%)	N/A	$\chi^2=7.22$	0.007
PANSS score totale, m (SD) ^b	34.0 (<u>5.0</u>)*	34.5 (<u>6.7</u>)*	30.4 (1.1)	K=30.317	< 0.001
YMRS score totale, m (SD) ^b	1.3 (1.8)	1.9 (<u>2.3</u>)*	0.65 (1.3)	K=9.218	0.01
HAM-D score totale, m (SD) ^b	7.8 (<u>7.2</u>)*	6.5 (<u>5.1</u>)*	2.8 (2.5)	K=18.335	< 0.001
CGI score totale, m (SD) ^b	2.9 (<u>1.0</u>)*	2.7 (<u>0.8</u>)*	2.0 (0.0)	K=37.047	< 0.001
GAF score totale, m (SD) ^b	79.5 (<u>10.6</u>)*	75.1 (<u>10.6</u>)*	91.5 (4.2)	K=65.853	< 0.001

Note : AR-PD: donne a rischio di depressione perinatale; AR-PP: donne a rischio di psicosi post-partum; BD: disturbo bipolare; CGI: Clinical Global Impression (Impressione Clinica Globale); GAF: Global Assessment of Functioning (Valutazione Globale del Funzionamento); HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale (Scala di Valutazione della Depressione di Hamilton); MDD: disturbo depressivo maggiore; m: media; N/A: non applicabile; NR: donne non a rischio; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale (Scala dei Sintomi Positivi e Negativi); PP: precedente episodio di psicosi post-partum; SD: deviazione standard; SZA: disturbo schizoaffettivo; YMRS: Young Mania Rating Scale.

^aterzotrimestre

^b baseline (25–30 settimane di gestazione)

I p-value si riferiscono al confronto tra AR-PD, AR-PP e NR.

*Risultati significativi delle analisi post-hoc tra AR-PD e NR e tra AR-PP e NR.

Punteggi più elevati a PANSS, YMRS, HAM-D e CGI indicano una maggiore gravità dei sintomi, mentre punteggi più elevati alla GAF indicano un migliore funzionamento.

Tabella 2: Correlazioni tra le scale cliniche e la performance neuropsicologica nel campione complessivo

		PANSS score totale	YMRS score totale	HAM-D score totale	CGI score totale	GAF score totale
Apprendimento e memoria verbale	rho	-0.198	-0.237	0.037	-0.129	0.272
	p-value	0.052	0.056	0.671	0.138	< 0.001
Memoria visiva	rho	0.040	-0.003	0.045	0.004	0.149
	p-value	0.644	0.976	0.600	0.960	0.079
Funzioni esecutive	rho	-0.108	-0.107	-0.072	-0.083	0.343
	p-value	0.232	0.232	0.424	0.358	< 0.001
Comprensione verbale	rho	-0.168	-0.196	-0.152	-0.080	0.203
	p-value	0.047	0.060	0.071	0.346	0.015
Velocità di elaborazione	rho	-0.089	-0.060	-0.122	-0.043	0.297
	p-value	0.312	0.492	0.165	0.630	< 0.001

Note: CGI: Impressione Clinica Globale; GAF: Valutazione Globale del Funzionamento; HAM-D: Scala di Valutazione della Depressione di Hamilton; PANSS: Scala per la Valutazione dei Sintomi Positivi e Negativi; YMRS: Scala di Valutazione della Mania di Young.

Tabella 3. Caratteristiche demografiche e cliniche di AR-PP-well, AR-PP-unwell e NR

	AR-PP-well n=25	AR-PP-unwell n=18	NR n=48	Statistiche	p-value
età (anni), m (SD)	33.3 (5.5)	30.9 (5.9)	32.9 (4.6)	F=0.994	0.380
Etnia (Caucasica), n (%)	18 (72%)	9 (50%)	38 (79.2%)	$\chi^2(2)=5.46$	0.065
parità(primarietà), n (%)	17 (68%)	10 (55.5%)	25 (52.1%)	$\chi^2(3)=8.62$	0.071
Linguaggio:					
Inglese	50				
Non inglese					
Livello educativo:				$\chi^2(2)=2.22$	0.330
Laurea/diploma	20	12	40		
Formazione professionale/college o livello inferiore	5	6	8		
Diagnosi	23 BD, 1 PP, 1 SZA	11 BD, 4 SZA, 3 PP	N/A	N/A	N/A
Farmaci (si), n (%) ^a	13 (52%)	11 (61.1%)	N/A	$\chi^2(2)=0.667$	0.414
Dose giornaliera di antipsicotico in mg (equivalenti CPZ), m (SD) ^a	222 (303)	375 (292)	N/A	U=17.0	0.073
PANSS score totale, m (SD) ^b	32.1 (8.7)* **	38.3 (3.5)*	30.4 (1.1)	K=30.88	< 0.001
YMRS score totale, m (SD) ^b	1.4 (2.6)	2.5 (2.2)*	0.65 (1.3)	K=11.6	0.003
HAM-D score totale, m (SD) ^b	4.8 (5.8)**	9.1 (4.5)*	2.8 (2.5)	K=21.56	< 0.001
CGI score totale, m (SD) ^b	2.4 (0.8)*	3.0 (0.7)*	2.0 (0.0)	K=35.72	< 0.001
GAF score totale, m (SD) ^b	68.8 (8.4)*	77.6 (10.4)*	91.5 (4.2)	K=57.191	< 0.001

Note: AR-PD: donne a rischio di depressione perinatale; AR-PP: donne a rischio di psicosi post-partum; BD: disturbo bipolare; CGI: Clinical Global Impression (Impressione Clinica Globale); GAF: Global Assessment of Functioning (Valutazione Globale del Funzionamento); HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale (Scala di Valutazione della Depressione di Hamilton); MDD: disturbo depressivo maggiore; m: media; N/A: non applicabile; NR: donne non a rischio; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale (Scala dei Sintomi Positivi e Negativi); PP: precedente episodio di psicosi post-partum; SD: deviazione standard; SZA: disturbo schizoaffettivo; YMRS: Young Mania Rating Scale.

^aterzotrimestre

^bbaseline (25–30 settimane di gestazione)

I valori di *p* si riferiscono al confronto tra AR-PP-well, AR-PP-unwell e NR

*Risultati significativi delle analisi post-hoc tra AR-PP-well e NR e tra AR-PP-unwell e NR

** Risultati significativi delle analisi post-hoc tra AR-PP-well e AR-PP-unwell

Punteggi più elevati a PANSS, YMRS, HAM-D e CGI indicano una maggiore gravità dei sintomi, mentre punteggi GAF più elevati indicano un migliore funzionamento.

4.2 Differenze nella performance neuropsicologica tra donne a rischio di depressione postpartum, donne a rischio di psicosi postpartum e gruppo non a rischio

Dopo aver controllato per il livello di istruzione, il QI premorbo (WTAR) non mostrava differenze tra i tre gruppi, mentre il QI complessivo (Full-scale IQ) risultava leggermente più basso nelle donne a rischio di psicosi postpartum rispetto a quelle a rischio di depressione postpartum ($F = 3,31$; $p = 0,04$), senza differenze significative rispetto al gruppo non a rischio.

Analizzando le varie funzioni cognitive, le donne a rischio di psicosi postpartum mostravano difficoltà più marcate rispetto agli altri gruppi in diversi domini, tra cui apprendimento e memoria verbale ($F = 3,75$; $p = 0,026$), memoria visiva (χ^2 Wald = 16,8; $p < 0,01$), funzioni esecutive ($F = 7,12$; $p = 0,001$), comprensione verbale (χ^2 Wald = 8,9; $p = 0,012$) e velocità di elaborazione (χ^2 Wald = 9,2; $p = 0,01$) (Tabella 4).

Le analisi post-hoc Bonferroni-Holm hanno evidenziato che le differenze più rilevanti riguardavano funzioni esecutive ($p = 0,007$) e velocità di elaborazione ($p = 0,011$), significativamente peggiori rispetto al gruppo non a rischio. Inoltre, rispetto alle donne a rischio di depressione postpartum, le donne a rischio di psicosi postpartum presentavano punteggi più bassi in tutti i domini valutati: apprendimento e memoria verbale, memoria visiva, funzioni esecutive, comprensione verbale e velocità di elaborazione (tutti i $p < 0,025$; Tabella 5).

Le donne a rischio di depressione postpartum, invece, non differivano dal gruppo non a rischio in alcuna misura, suggerendo che la performance neuropsicologica di questo gruppo rimaneva sostanzialmente preservata. Per questo motivo non sono state effettuate ulteriori analisi per confrontare la performance neuropsicologica tra le donne a rischio di depressione postpartum che hanno avuto una ricaduta nel post-partum ($n = 6$) e quelle rimaste in buone condizioni ($n = 47$).

Tabella 4. Differenze nelle performance neuropsicologiche tra AR-PD, AR-PP e NR

Variabile	AR-PD (n=53)	AR-PP (n=43)	NR (n=48)	Statistica	p-value
QI totale (FSIQ), media (SD)	100 (16.9)**	96.7 (14.1)	104.0 (15.0)	F=3.31	0.040
QI (WTAR), m (SD)	106 (16.2)	104 (15.0)	108 (14.5)	χ^2 Wald=5.46	0.065
Apprendimento e memoria verbale, m (SD)	-0.212 (0.93)**	-0.536 (1.17)	-0.026 (0.97)	F=3.75	0.026
Memoria visiva, m (SD)	0.080 (0.81)**	-0.481 (1.02)	-0.0002 (0.90)	χ^2 Wald=16.8	<0.001
Funzioni esecutive, m (SD)	-0.262 (1.01)**	-0.752 (1.18)*	0.009 (0.90)	F=7.12	0.001
Comprensione verbale, m (SD)	-0.018 (1.24)**	-0.278 (0.93)	-0.040 (1.13)	χ^2 Wald=8.9	0.012
Velocità di elaborazione, m (SD)	-0.194 (0.84)**	-0.555 (1.01)*	0.070 (0.76)	χ^2 Wald=9.2	0.010

Note: AR-PD: donne a rischio di depressione perinatale; AR-PP: donne a rischio di psicosi post-partum; FSIQ: quoziente intellettivo totale; IQ: quoziente intellettivo; m: media; NR: donne non a rischio; SD: deviazione standard; WTAR: Wechsler Test of Adult Reading.

Tutti i valori, eccetto FSIQ e IQ, sono espressi come z-score. Uno z-score negativo indica che il punteggio è inferiore agli standard normativi del campione di controllo.

I valori di p si riferiscono al confronto tra AR-PD, AR-PP e NR

**Risultati significativi delle analisi post-hoc tra AR-PD e NR e tra AR-PP e NR*

*** Risultati significativi delle analisi post-hoc tra AR-PD e AR-PP*

Tabella 5: Analisi post-hoc delle differenze nelle prestazioni neuropsicologiche tra AR-PD, AR-PP e NR

		AR-PD	AR-PP	NR
FSIQ				
AR-PD	Differenza media	—	6.63	1.96
	p-value	—	0.039	1.00
AR-PP	Differenza media		—	-4.67
	p-value		—	0.249
IQ (WTAR)				
AR-PD	Differenza media	—	5.90	3.09
	p-value	—	0.059	0.442
AR-PP	Differenza media		—	-2.80
	p-value		—	0.442
Apprendimento e memoria verbale				
AR-PD	Differenza media	—	0.502	0.144
	p-value	—	0.025	0.444
AR-PP	Differenza media		—	-0.357
	p-value		—	0.135
Memoria visiva				
AR-PD	Differenza media	—	0.7129	0.3059
	p-value	—	< 0.001	0.056
AR-PP	Differenza media		—	-0.4069
	p-value		—	0.056

<u>Funzioni esecutive</u>				
AR-PD	<u>Differenza media</u>	—	0.6917	0.0855
	p-value	—	0.002	0.682
AR-PP	<u>Differenza media</u>		—	-0.6062
	p-value		—	0.007
<u>Comprensione verbale</u>				
AR-PD	<u>Differenza media</u>	—	0.4991	0.3952
	p-value	—	0.012	0.069
AR-PP	<u>Differenza media</u>		—	-0.1039
	p-value		—	0.569
<u>Velocità di elaborazione</u>				
AR-PD	<u>Differenza media</u>	—	-0.46	-0.10
	p-value	—	0.025	0.553
AR-PP	<u>Differenza media</u>		—	-0.56
	p-value		—	0.011

Note: AR-PD: donne a rischio di depressione postnatale; AR-PP: donne a rischio di psicosi postpartum; FSIQ: quoziente intellettivo totale; IQ: quoziente intellettivo; NR: donne non a rischio; WTAR: Test di Lettura per Adulti di Wechsler.

I risultati sono corretti utilizzando la correzione di Bonferroni-Holm.

Differenze nella performance neuropsicologica nelle donne a rischio di psicosi postpartum con ricaduta

Le donne a rischio di psicosi postpartum che hanno avuto una ricaduta nel post-partum (“At risk of PP-unwell”) mostravano un QI complessivo (Full-scale IQ) significativamente più basso rispetto al gruppo non a rischio ($p = 0,008$).

Analizzando i diversi domini cognitivi, si osservavano differenze significative tra le donne a rischio di psicosi postpartum rimaste in buone condizioni (“At risk of PP-well”), le donne a rischio di psicosi postpartum con ricaduta (At risk of PP-unwell) e il gruppo non a rischio in apprendimento e memoria verbale ($F = 3,791$; $p = 0,032$), memoria visiva ($K = 6,09$; $p =$

0,048), funzioni esecutive ($F = 6,411$; $p = 0,004$) e velocità di elaborazione ($K = 11,75$; $p = 0,003$) (Tabella 6).

Le analisi post-hoc di Tukey hanno evidenziato che le donne a rischio di psicosi postpartum che hanno avuto una ricaduta mostravano punteggi peggiori in apprendimento e memoria verbale ($p = 0,003$), memoria visiva a livello di tendenza ($p = 0,056$), funzioni esecutive ($p = 0,001$) e velocità di elaborazione ($p = 0,003$) rispetto al gruppo non a rischio.

Inoltre, le donne a rischio di psicosi postpartum rimaste in buone condizioni dopo il parto riportavano un apprendimento e una memoria verbale significativamente migliori rispetto a quelle che hanno sviluppato una ricaduta ($p = 0,035$), suggerendo un possibile legame tra queste funzioni cognitive e la resilienza nel periodo postpartum (Tabella 7).

Tabella 6. Differenze nella performance neuropsicologica tra AR-PP well, AR-PP-unwell e NR.

<u>Variabile</u>	AR-PP-well (n=25)	AR-PP-unwell (n=18)	NR (n=48)	Statistica	p-value
FSIQ, <u>media</u> (SD)	101 (12.0)	91.5 (15.4)*	104.0 (15.0)	$F=4.019$	0.025
IQ (WTAR), m (SD)	107 (11.8)	99.4 (17.9)*	108 (14.5)	$K=4.13$	0.127
Apprendimento e memoria verbale, m (SD)	-0.207 (0.92)**	-1.05 (1.35)*	-0.026 (0.97)	$F=3.791$	0.032
Memoria <u>visiva</u> , m (SD)	-0.349 (0.96)	-0.665 (1.10)	0.0002 (0.90)	$K=6.09$	0.048
<u>Funzioni</u> <u>esecutive</u> , m (SD)	-0.519 (1.13)	-1.06 (1.19)*	0.009 (0.90)	$F=6.411$	0.004
<u>Comprensione</u> verbale, m (SD)	-0.032 (0.78)	-0.620 (1.03)	-0.040 (1.13)	$K=5.15$	0.076
Velocità di elaborazione, m (SD)	-0.255 (0.85)	-0.978 (1.09)*	0.070 (0.76)	$K=11.75$	0.003

Note: AR-PP: donne a rischio di psicosi post-partum; FSIQ: quoziente intellettivo totale; IQ: quoziente intellettivo; m: media; NR: donne non a rischio; SD: deviazione standard; WTAR: Wechsler Test of Adult Reading.

Tutti i valori, eccetto FSIQ e IQ, sono espressi come z-score. Uno z-score negativo indica che il punteggio è inferiore agli standard normativi del campione di controllo.

I valori di *p* si riferiscono al confronto tra AR-PP-well, AR-PP-unwell e NR.

*Risultati significativi delle analisi post-hoc tra AR-PP-unwell e NR

** Risultati significativi delle analisi post-hoc tra AR-PP-well e AR-PP-unwell

Tabella 7: Analisi post-hoc delle differenze nelle prestazioni neuropsicologiche tra AR-PP-benessere, AR-PP-malessere e NR

		AR-PP-well	AR-PP-unwell	NR
FSIQ				
AR-PP-well	Differenza media	—	9.02	-3.10
	p-value	—	0.110	0.659
AR-PP-unwell	Differenza media		—	-12.12
	p-value		—	0.008
IQ (WTAR)				
AR-PP-well	Differenza media	—	1.81	-1.32
	p-value	—	0.406	0.619
AR-PP-unwell	Differenza media		—	-2.72
	p-value		—	0.133
Apprendimento e memoria verbale				
AR-PP-well	Differenza media	—	0.841	-0.181
	p-value	—	0.035	0.765
AR-PP-unwell	Differenza media		—	-1.022
	p-value		—	0.003
Memoria visiva				
AR-PP-well	Differenza media	—	1.25	-2.16
	p-value	—	0.649	0.279
AR-PP-unwell	Differenza media		—	-3.26
	p-value		—	0.056

<u>Funzioni esecutive</u>				
AR-PP-well	<u>Differenza media</u>	—	0.543	-0.528
	p-value	—	0.219	0.123
AR-PP-unwell	<u>Differenza media</u>		—	-1.071
	p-value		—	0.001
<u>Comprensione verbale</u>				
AR-PP-well	<u>Differenza media</u>	—	2.647	-0.526
	p-value	—	0.147	0.927
AR-PP-unwell	<u>Differenza media</u>		—	-3.046
	p-value		—	0.079
<u>Velocità di elaborazione</u>				
AR-PP-well	<u>Differenza media</u>	—	3.16	-1.97
	p-value	—	0.065	0.345
AR-PP-unwell	<u>Differenza media</u>		—	-4.65
	p-value		—	0.003

Note: AR-PD: donne a rischio di depressione perinatale; AR-PP: donne a rischio di psicosi postpartum; FSIQ: quoziente intellettivo totale; IQ: quoziente intellettivo; NR: donne non a rischio; WTAR: Test di Lettura per Adulti di Wechsler.

I risultati sono corretti utilizzando la correzione di Tukey.

5. DISCUSSIONE

A nostra conoscenza, questo è il primo studio che ha confrontato le performance neuropsicologiche nel terzo trimestre di gravidanza tra donne a rischio di psicosi post-partum, donne a rischio di depressione perinatale e donne non a rischio di disturbi psichiatrici. I risultati principali indicano che le donne a rischio di psicosi post partum presentano un funzionamento esecutivo compromesso e una ridotta velocità di elaborazione rispetto alle donne non a rischio, oltre a prestazioni inferiori in tutti i domini cognitivi rispetto alle donne a rischio di depressione post partum. Al contrario, le donne a rischio di depressione post partum non differivano significativamente dalle donne non a rischio.

Le donne a rischio di psicosi post partum che hanno sviluppato una ricaduta psichiatrica nelle prime quattro settimane post-partum mostravano già in gravidanza deficit neuropsicologici rispetto alle donne non a rischio, mentre quelle rimaste clinicamente stabili avevano performance intermedie, collocandosi tra le donne non a rischio e le donne che invece hanno sviluppato sintomi. Questo suggerisce che le difficoltà cognitive potrebbero rappresentare un indicatore precoce di vulnerabilità alla ricaduta post-partum.

In particolare, i deficit nelle funzioni esecutive –ovvero l’insieme di abilità che regolano la pianificazione, il controllo comportamentale e la gestione delle risposte (241) – sono ampiamente documentati negli individui con psicosi (242;243) e nel disturbo bipolare (244;245). Analogamente, evidenze meta-analitiche hanno evidenziato che i deficit di velocità di elaborazione rappresentano un elemento centrale del funzionamento cognitivo compromesso sia nella psicosi (246;247) sia nel disturbo bipolare (248). La maggiore compromissione osservata nelle donne a rischio di psicosi post partum rispetto a quelle a rischio di depressione post partum è coerente con studi che mostrano come gli individui con psicosi abbiano abilità cognitive inferiori rispetto a chi presenta depressione maggiore (249;250). Da notare che 31 donne a rischio di depressione post partum (58,5%) avevano un episodio depressivo in corso, mentre le donne a rischio di PP non mostravano sintomi depressivi rilevanti ($HAM-D = 6,5 \pm 5,1$) (251), suggerendo che la performance cognitiva in gravidanza non dipende dalla presenza di sintomi depressivi acuti.

Fattori biologici potrebbero contribuire a queste differenze. Uno studio condotto su donne senza precedenti psichiatrici ha evidenziato che livelli elevati di deidroepiandrosterone (DHEA) sono associati a migliori performance visuospatiali, memoria episodica verbale,

attenzione e a una minore sintomatologia psicotica, mentre livelli più elevati di progesterone risultano associati a maggiori sintomi psicotici e confusione (252). Inoltre, è stato dimostrato che gli ormoni sessuali, in particolare estradiolo e progesterone, sono in grado di modulare la sintesi, il rilascio e l'attività neuronale della dopamina (253). A loro volta, studi preclinici e clinici indicano che la dopamina svolge un ruolo centrale nei processi cognitivi e che alterazioni del sistema dopaminergico sono coinvolte sia nella fisiopatologia dei disturbi psicotici sia nel deterioramento cognitivo (254).

Sulla base di queste evidenze, è plausibile ipotizzare che le marcate variazioni ormonali che caratterizzano la gravidanza e il periodo post partum possano contribuire a modificazioni del sistema dopaminergico, con possibili ripercussioni sulle performance neuropsicologiche. Tuttavia, tale interpretazione non può essere verificata dai dati del presente studio, poiché non sono stati misurati né i livelli degli ormoni sessuali né gli indicatori della funzione dopaminergica.

Analogamente, si può ipotizzare che l'interazione tra ormoni sessuali e sistema dopaminergico possa contribuire alle differenze cognitive osservate tra i gruppi, e che tale effetto possa essere particolarmente rilevante nelle donne a rischio di psicosi post partum. Tuttavia, questa rimane un'ipotesi che i dati attuali non consentono di confermare. Studi futuri dovranno verificare se alterazioni endocrine e dopaminergiche siano effettivamente associate al profilo cognitivo delle donne a rischio di psicosi post partum e se tali associazioni differiscano rispetto alle donne a rischio di depressione post partum o alle donne non a rischio.

Oltre agli ormoni sessuali e alla dopamina, anche ossitocina e cortisolo sono stati proposti come possibili fattori coinvolti nelle alterazioni cognitive osservate nel periodo perinatale. Tuttavia, le evidenze disponibili sono ancora limitate e non consentono di trarre conclusioni definitive sul loro ruolo specifico nelle donne a rischio di psicosi post partum (255). Anche in questo caso, saranno necessari studi prospettici che includano misure neuroendocrine dirette per chiarire il contributo di tali fattori.

Diversamente, le donne a rischio di depressione post partum non mostravano differenze rispetto alle donne non a rischio. Questo risultato è in parte inatteso, poiché numerosi studi riportano deficit in velocità di elaborazione, apprendimento e memoria negli individui con depressione (256). Tuttavia, può essere spiegato dal fatto che i deficit cognitivi nella depressione tendono a emergere in fasi acute o con l'età e il numero di episodi, risultando meno evidenti in giovani donne in remissione (256) il che potrebbe spiegare la loro assenza nel nostro campione di giovani donne, di cui una larga parte con diagnosi di depressione

maggiore in remissione ($n=22$, 41,5%). Inoltre, le poche donne con disturbo depressivo maggiore attuale presentavano sintomi depressivi lievi ($\text{HAM-D} = 11,4 \pm 7,14$), mentre i deficit cognitivi si associano principalmente a sintomi depressivi gravi (257). Studi precedenti sulla cognizione delle donne con depressione post partum mostrano risultati eterogenei, con alcune indagini che riportano correlazioni tra umore materno e performance cognitive durante la gravidanza (258;259;260) e altre che non trovano associazioni (261), indicando la necessità di ulteriori ricerche.

Abbiamo inoltre osservato che le donne a rischio di psicosi post partum che hanno avuto ricadute psichiatriche nelle prime quattro settimane post-partum mostravano già in gravidanza QI globale e performance peggiori in apprendimento e memoria verbale, memoria visiva, funzioni esecutive e velocità di elaborazione durante la gravidanza rispetto alle donne non a rischio, indipendentemente dalla gravità dei sintomi. Il deterioramento cognitivo è considerato uno dei principali predittori di outcome funzionale negli individui con psicosi (262). Evidenze precedenti suggeriscono che un QI più basso può predire ricadute psicotiche e abbandono degli studi nei pazienti con psicosi (263;264). Inoltre, deficit cognitivi generalizzati e specifici rappresentano marcatori precoci di ricaduta in psicosi (265;266). I nostri risultati confermano queste evidenze e indicano che i deficit neuropsicologici nelle donne a rischio di psicosi post partum che sviluppano sintomi post-partum potrebbero rappresentare un biomarker per identificare chi è più a rischio di ricaduta.

Infine, le donne a rischio di psicosi post partum stabili nel post-partum presentavano performance intermedie tra le donne a rischio di psicosi post partum che hanno sviluppato sintomi e le donne non a rischio, in linea con studi di risonanza magnetica funzionale che mostrano un pattern intermedio di attività cerebrale e connettività funzionale in donne a rischio di psicosi post partum stabili rispetto a quelle che hanno avuto un episodio (267;268). Ciò suggerisce che alcuni meccanismi neurali compensatori potrebbero proteggere le donne a rischio dallo sviluppo della psicosi post partum, associandosi potenzialmente a migliori performance cognitive. Tuttavia, nel nostro studio le donne stabili hanno mostrato vantaggi in un solo dominio rispetto a chi ha avuto ricaduta, pertanto i risultati vanno interpretati con cautela e studi futuri dovrebbero indagare le differenze nei profili cognitivi tra queste sottopopolazioni.

Il nostro studio presenta punti di forza significativi. In primo luogo, abbiamo reclutato una popolazione difficile da seguire, specialmente vicino al parto, a causa di possibili problemi psichiatrici preesistenti o legati all'ansia per il parto o la terapia farmacologica. Siamo riusciti

a condurre valutazioni cliniche e neuropsicologiche dettagliate in questa popolazione e abbiamo incluso un gruppo di confronto di donne senza problemi psichiatrici perinatali nello stesso periodo, riducendo la possibilità che le differenze osservate siano dovute solo a cambiamenti ormonali. Tuttavia, questo studio presenta anche dei limiti. In primis va considerato che il campione era relativamente piccolo. Di conseguenza, non è stato possibile analizzare differenze neuropsicologiche tra donne a rischio di psicopatologia perinatale con sintomi in gravidanza e quelle senza, a causa delle dimensioni limitate dei sottogruppi. Inoltre, la valutazione neuropsicologica è stata effettuata solo in gravidanza; quindi, non è possibile sapere se le differenze si mantengano nel post-partum. Il gruppo a rischio di depressione post partum era eterogeneo dal punto di vista diagnostico (episodi attuali e pregressi di depressione), il che potrebbe influenzare le performance cognitive. Infine, alcune donne assumevano farmaci durante il terzo trimestre ($n=33$), ma non abbiamo trovato correlazioni tra dosi di antipsicotici e performance neuropsicologica né differenze tra sottogruppi a rischio di psicosi post partum, riducendo l'impatto confondente dei farmaci. Non è stato possibile testare l'effetto dei cambiamenti ormonali (estradiolo, progesterone, cortisolo, ossitocina, ormoni tiroidei) sulle performance cognitive. Pertanto, saranno necessari studi longitudinali su campioni più numerosi per confermare questi risultati e chiarire i meccanismi sottostanti alle differenze osservate.

6. CONCLUSIONE

In conclusione, questo studio rappresenta un primo passo verso la comprensione delle modificazioni neuropsicologiche in gravidanza nelle donne a rischio di psicopatologia post-partum.

I nostri risultati, che mostrano performance peggiori nelle donne a rischio di psicosi post partum rispetto a donne a rischio di depressione post partum e donne non a rischio, potrebbero essere spiegati dall'interazione complessa tra ormoni sessuali, dopamina, ossitocina e cortisolo. Inoltre, il fatto che le donne a rischio di psicosi post partum che hanno avuto ricadute post-partum mostrassero peggiori performance neuropsicologiche in gravidanza suggerisce che la cognizione potrebbe rappresentare un fenotipo della malattia, utile a orientare interventi terapeutici precoci. La conferma di tali evidenze e la comprensione dei meccanismi coinvolti rappresentano un'importante direzione per la ricerca futura.

BIBLIOGRAFIA

- 1** Howard LM, Molyneaux E, Dennis C-L, Rochat T, Stein A, Milgrom J. Non-psychotic mental disorders in the perinatal period. *Lancet* 2014; 384: 1775–85.
- 2** The Management of Depression during Pregnancy: A Report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. American Psychiatric Association (2009)
- 3** Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Prevention, Screening and Treatment of Peripartum Depression. Radoš SN, Ganho-Ávila A, Rodriguez-Muñoz MF, et al. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*. 2025;;1-12. doi:10.1192/bjp.2025.43
- 4** Postnatal Blues: A Risk Factor for Postnatal Depression. Henshaw C, Foreman D, Cox J. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology*. 2004 Sep-Dec;25(3-4):267-72. doi:10.1080/01674820400024414.
- 5** Depression During Pregnancy and Postpartum. Becker M, Weinberger T, Chandy A, Schmukler S. *Current Psychiatry Reports*. 2016;18(3):32. doi:10.1007/s11920-016-0664-7
- 6** Primary Care Screening for and Treatment of Depression in Pregnant and Postpartum Women: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. O'Connor E, Rossom RC, Henninger M, Groom HC, Burda BU. *JAMA*. 2016;315(4):388-406. doi:10.1001/jama.2015.18948.
- 7** Postpartum Depression: Current Status and Future Directions. O'Hara MW, McCabe JE. *Annual Review of Clinical Psychology*. 2013;9:379-407. doi:10.1146/annurev-clinpsy-050212-185612.
- 8** Symptom Features of Postpartum Depression: Are They Distinct?. Bernstein IH, Rush AJ, Yonkers K, et al. *Depression and Anxiety*. 2008;25(1):20-6. doi:10.1002/da.20276.
- 9** Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN, Meltzer-Brody S, Gartlehner G, Swinson T. Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obstet Gynecol*. 2005;106(5 Pt 1):1071-1083. doi:10.1097/01.AOG.0000183597.31630.db
- 10** Wouk K, Stuebe AM, Meltzer-Brody S. Postpartum mental health and breastfeeding practices: an analysis using the 2010-2011 pregnancy risk assessment monitoring system. *Matern Child Health J*. 2017;21(3):636-647. doi:10.1007/s10995-016-2150-6

- 11** Kingston D, Tough S, Whitfield H. Prenatal and postpartum maternal psychological distress and infant development: a systematic review. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2012;43(5):683-714. doi:10.1007/s10578-012-0291-4
- 12** Lindahl V, Pearson JL, Colpe L. Prevalence of suicidality during pregnancy and the postpartum. *Arch Womens Ment Health*. 2005;8(2):77-87. doi:10.1007/s00737-005-0080-1
- 13** Obsessions and Compulsions in Women With Postpartum Depression Barbara H. Hanusa; Katherine L. Wisner; Kathleen S. Peindl; Thomas Gigliotti *J Clin Psychiatry* 1999;60(3):176-180
- 14** Peltier M, Fassett M, Mensah N, et al. Postpartum depression increases the risk of autism diagnosis in the offspring. *JAACAP Open*. 2024. doi:10.1016/j.jaacop.2024.02.008
- 15** Nidey NL, Momany AM, Strathearn L, et al. Association between perinatal depression and risk of attention deficit hyperactivity disorder among children: a retrospective cohort study. *Ann Epidemiol*. 2021;63:1-6. doi:10.1016/j.annepidem.2021.06.005
- 16** Postpartum Depression. Stewart DE, Vigod S. *The New England Journal of Medicine*. 2016;375(22):2177-2186. doi:10.1056/NEJMcp1607649
- 17** Fisher J, Cabral de Mello M, Patel V, et al. Prevalence and determinants of common perinatal mental disorders in women in low- and lower-middle-income countries: a systematic review. *Bull World Health Organ*. 2012;90(2):139G-149G. doi:10.2471/BLT.11.091850
- 18** Bauman BL, Ko JY, Cox S, et al. Vital signs: postpartum depressive symptoms and provider discussions about perinatal depression—United States, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(19):575-581. doi:10.15585/mmwr.mm6919a2
- 19** Siu AL, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al; US Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for depression in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2016;315(4):380-387. doi:10.1001/jama.2015.18392
- 20** Postpartum Depression: A Clinical Review of Impact and Current Treatment Solutions. Dennis CL, Singla DR, Brown HK, et al. *Drugs*. 2024;84(6):645-659. doi:10.1007/s40265-024-02038-z.
- 21** Prevalence of Postpartum Depression Based on Diagnostic Interviews: A Systematic Review and Meta-Analysis. Bai Y, Li Q, Cheng KK, et al. *Depression and Anxiety*. 2023;2023:8403222. doi:10.1155/2023/8403222.

- 22** Prevalence and Risk Factors of Perinatal Depression Among Women in South Asian Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. Thakuri AK, Gc VS, Belenky N, et al. *Journal of Affective Disorders*. 2025;:120286. doi:10.1016/j.jad.2025.120286.
- 23** Holton S, Fisher J, Nguyen H, Brown WJ, Tran T. Pre-pregnancy body mass index and the risk of antenatal depression and anxiety. *Women Birth*. 2019;32(6):e508-e514. doi:10.1016/j.wombi.2019.01.007
- 24** Onyewuenyi TL, Peterman K, Zaritsky E, et al. Neighborhood disadvantage, race and ethnicity, and postpartum depression. *JAMA Netw Open*. 2023;6(11):e2342398. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.42398
- 25** Exploring Predictors and Prevalence of Postpartum Depression Among Mothers: Multinational Study.
Amer SA, Zaitoun NA, Abdelsalam HA, et al. *BMC Public Health*. 2024;24(1):1308. doi:10.1186/s12889-024-18502-0.
- 26** O'Hara MW, and McCabe JE, Postpartum Depression: Current Status and Future Directions. *Annual Review of Clinical Psychology* 9 (2013) 379–407.
- 27** Robertson E, Grace S, Wallington T, and Stewart DE, Antenatal risk factors for postpartum depression: a synthesis of recent literature. *General Hospital Psychiatry* 26 (2004) 289–295. [PubMed: 15234824]
- 28** Guintivano J, Sullivan PF, Stuebe AM, Penders T, Thorp J, Rubinow DR, and Meltzer-Brody S, Adverse life events, psychiatric history, and biological predictors of postpartum depression in an ethnically diverse sample of postpartum women. *Psychological Medicine* 48 (2018) 1190–1200. [PubMed: 28950923]
- 29** Maternity Blues as a Predictor of DSM-IV Depression and Anxiety Disorders in the First Three Months Postpartum. Reck C, Stehle E, Reinig K, Mundt C. *Journal of Affective Disorders*. 2009;113(1-2):77-87. doi:10.1016/j.jad.2008.05.003.
- 30** Postpartum Blues: A Predictor of Postpartum Depression, From the IGEDEPP Cohort. Landman A, Ngameni EG, Dubreucq M, et al. *European Psychiatry : The Journal of the Association of European Psychiatrists*. 2024;67(1):e30. doi:10.1192/j.eurpsy.2024.1741.
- 31** Postnatal Blues: A Risk Factor for Postnatal Depression.

Henshaw C, Foreman D, Cox J. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology*. 2004 Sep-Dec;25(3-4):267-72. doi:10.1080/01674820400024414.

32 Couto TC, Brancaglioni MY, Alvim-Soares A, Moreira L, Garcia FD, Nicolato R, et al. Postpartum depression: a systematic review of the genetics involved. *World J Psychiatry*. 2015

33 Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau M, Murphy J, Nieman L, Rubinow DR. Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression. *Am J Psychiatry* 2000;157:924-30.

34 Mehta D, Newport DJ, Frishman G, et al. Early predictive biomarkers for post-partum depression point to a role for estrogen receptor signaling. *Psychol Med* 2014;44:2309-22.

35 Couto TCE, Brancaglioni MYM, Alvim-Soares A, et al. Postpartum depression: a systematic review of the genetics involved. *World J Psychiatry* 2015;5:103-11.

36 Guintivano J, Arad M, Gould TD, Payne JL, Kaminsky ZA. Antenatal prediction of postpartum depression with blood DNA methylation biomarkers. *Mol Psychiatry* 2014;19:560-7.

37 Norhayati MN, Hazlina NHN, Asrenee AR, Wan Emilin WMA. Magnitude and risk factors for postpartum symptoms: a literature review. *J Affect Disord* 2015; 175:34-52.

38 Howard LM, Molyneaux E, Dennis C-L, Rochat T, Stein A, Milgrom J. Non-psychotic mental disorders in the perinatal period. *Lancet* 2014;384:1775-88.

39 Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau M, Murphy J, Nieman L, and Rubinow DR, Effects of Gonadal Steroids in Women With a History of Postpartum Depression. *American Journal of Psychiatry* 157 (2000) 924–930. [PubMed: 10831472]

40 Skrandz M, Bolten M, Nast I, Hellhammer DH, and Meinlschmidt G, Plasma Oxytocin Concentration during Pregnancy is associated with Development of Postpartum Depression. *Neuropsychopharmacology* 36 (2011) 1886–1893. [PubMed: 21562482]

41 Romeo E, Ströhle A, Spalletta G, Michele F.d., Hermann B, Holsboer F, Pasini A, and Rupprecht R, Effects of Antidepressant Treatment on Neuroactive Steroids in Major Depression. *American Journal of Psychiatry* 155 (1998) 910–913. [PubMed: 9659856]

42 Schüle C, Eser D, Baghai TC, Nothdurfter C, Kessler JS, and Rupprecht R, Neuroactive steroids in affective disorders: target for novel antidepressant or anxiolytic drugs? *Neuroscience* 191 (2011) 55–77. [PubMed: 21439354]

- 43** Bloch M, Daly RC, and Rubinow DR, Endocrine factors in the etiology of postpartum depression. *Comprehensive Psychiatry* 44 (2003) 234–246. [PubMed: 12764712]
- 44** Glynn LM, Davis EP, and Sandman CA, New insights into the role of perinatal HPA-axis dysregulation in postpartum depression. *Neuropeptides* 47 (2013) 363–370. [PubMed: 24210135]
- 45** MacKenzie G, and Maguire J, The role of ovarian hormone-derived neurosteroids on the regulation of GABA(A) receptors in affective disorders. *Psychopharmacology* 231 (2014) 3333–3342. [PubMed: 24402140]
- 46** Hucklebridge FH, Smith MD, Clow A, Evans P, Glover V, Taylor A, Adams D, and Lydyard PM, Dysphoria and immune status in postpartum women. *Biological psychology* 37 (1994) 199–206. [PubMed: 7948465]
- 47** Bloch, M. (2000) Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression. *Am. J. Psychiatry* 157, 924–930
- 48** The neurobiology of postpartum depression. Elizabeth S. Wenzel, Department of Psychiatry and Neurobehavioral Sciences, University of Virginia, Charlottesville, VA, USA, Rebekah Frye¹, Roxann Roberson-Nay¹, and Jennifer L. Payne. 2025
- 49** Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Interventions to prevent perinatal depression. US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2019;321(6):580-587.
- 50** Dennis C-L. Peer support within a health care context: a concept analysis. *Int J Nurs Stud*. 2003;40(3):321–32.
- 51** Sigurdsson E, Olafsdottir T, Gottfredsson M. Public views on antidepressant treatment: lessons from a national survey. *Laeknabladid*. 2009;95(12):837–41.
- 52** Physical activity and exercise during pregnancy and the post-partum period: ACOG Committee Opinion, Number 804. *Obstet Gynecol*. 2020;135(4):e178–e88.
- 53** Jacka FN, Cherbuin N, Anstey KJ, Butterworth P. Does reverse causality explain the relationship between diet and depression? *J Affect Disord*. 2015;01(175):248–50.
- 54** Howard LM, Megnin-Viggars O, Symington I, Pilling S, Guideline DG. Antenatal and postnatal mental health: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2014;18(349): g7394.
- 55** Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of

Adults with Major Depressive Disorder: section 3. Pharmacological treatments. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):540–60.

56 Sharma V, Sommerdyk C, Xie B. Aripiprazole augmentation of antidepressants for postpartum depression: a preliminary report. *Arch Womens Ment Health*. 2015;18(1):131–4.

57 Kittel-Schneider S, Felice E, Buhagiar R, Lambregtse-van den Berg M, Wilson CA, Banjac Baljak V, et al. Treatment of peripartum depression with antidepressants and other psychotropic medications: a synthesis of clinical practice guidelines in Europe. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(4):1973.

58 Howard LM, Molyneaux E, Dennis CL, Rochat T, Stein A, Milgrom J. Non-psychotic mental disorders in the perinatal period. *Lancet*. 2014;384(9956):1775–88

59 Schiller CE, Meltzer-Brody S, Rubinow DR. The role of reproductive hormones in postpartum depression. *CNS Spectr*. 2015;20(1):48–59.

60 Meltzer-Brody S, Colquhoun H, Riesenberger R, Epperson CN, Deligiannidis KM, Rubinow DR, et al. Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet*. 2018;392(10152):1058–70.

61 Guideline 2026 Ashley Clark, Lauren D’Andrea, Alison Reminick

62 Course of a major postpartum depressive episode: A prospective 2 years naturalistic follow-up study. Anna Torresa,b,c,1, Estel Gelabertd,1, Alba Rocaa, Purificación Navarroe, Anna Plazaf,Susana Subiràd, Rocío Martín-Santosb,g,h,i, Carlos Ascasob,j, Lluïsa García-Esteva. 2018

63 The long-term course and prognosis of postpartum depression: a retrospective longitudinal cohort study. Miki Bloch · Michal Tevet · Roy Onn · Inbar Fried-Zaig · Gabi Aisenberg-Romano. 2023

64 Association of Persistent and Severe Postnatal Depression With Child Outcomes

Elena Netsi, DPhil¹; Rebecca M. Pearson, PhD²; Lynne Murray, PhD^{3,4,5} et al. *JAMA Psychiatry*
Published Online: March 2018;75;(3):247-253. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.4363

65 Trajectories of Maternal Postpartum Depressive Symptoms .Diane L. Putnick, PhD, a Rajeshwari Sundaram, PhD, b Erin M. Bell, PhD, c Akhgar Ghassabian, MD, PhD, d Risë B.

Goldstein, PhD, e Sonia L. Robinson, PhD, a Yassaman Vafai, PhD, a Stephen E. Gilman, ScD,e,f Edwina Yeung, PhD, ScMa.2020

66 Munk-Olsen, T., Laursen, T. M., Pedersen, C. B., Mors, O., & Mortensen, P. B. (2006). New parents and mental disorders: a population-based register study. *JAMA*, 296(21), 2582-2589. doi:10.1001/jama.296.21.2582

67 Bergink, V., Lambregtse-van den Berg, M. P., Koorengevel, K. M., Kupka, R., & Kushner, S. A. (2011). First-onset psychosis occurring in the postpartum period: a prospective cohort study. *J Clin Psychiatry*, 72(11), 1531-1537. doi:10.4088/JCP.10m06648

68 Kendell, R. E., Chalmers, J. C., & Platz, C. (1987). Epidemiology of puerperal psychoses. *Br J Psychiatry*, 150, 662-673.

69 Heron, J., McGuinness, M., Blackmore, E. R., Craddock, N., & Jones, I. (2008). Early postpartum symptoms in puerperal psychosis. *BJOG*, 115(3), 348-353. doi:10.1111/j.1471-0528.2007.01563.x

70 Hawton, K. (2000). Sex and suicide. Gender differences in suicidal behaviour. *Br J Psychiatry*, 177, 484-485.

71 VanderKruik R., Barreix M, Chou D, et al. The global prevalence of postpartum psychosis: A systematic review. *BMC Psychiatry*. 2017; 17 (1):1-9

72 Brockington, I. F., Cernik, K. F., Schofield, E. M., Downing, A. R., Francis, A. F., & Keelan, C. (1981). Puerperal Psychosis. Phenomena and diagnosis. *Arch Gen Psychiatry*, 38(7), 829-833.

73 Dean, C., & Kendell, R. E. (1981). The symptomatology of puerperal illnesses. *Br J Psychiatry*, 139, 128-133.

74 Wisner, K. L., Peindl, K., & Hanusa, B. H. (1994). Symptomatology of affective and psychotic illnesses related to childbearing. *J Affect Disord*, 30(2), 77-87.

75 Spinelli, M. G. (2009). Postpartum psychosis: detection of risk and management. *Am J Psychiatry*, 166(4), 405-408. doi:10.1176/appi.ajp.2008.08121899

76 NHS. Postpartum Psychosis. 2023.

77 Cleveland Clinic. Catatonia. Available online: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/23503-catatonia> (accessed on 7 january 2024)

- 78** Osborne, L. Baby Blues and postpartum Depression: Mood Disorders and Pregnancy. 2023. Available online: <https://www.Hopkinsmedicine.org/health/wellness-and-prevention/postpartum-mood-disorders-what-new-moms-need-to-know> (accessed on 7 january 2024)
- 79** Wisner, K. L., Peindl, K. S., & Hanusa, B. H. (1995). Psychiatric episodes in women with young children. *J Affect Disord*, 34(1), 1-11.
- 80** Jones, I., & Craddock, N. (2001). Familiality of the puerperal trigger in bipolar disorder: results of a family study. *Am J Psychiatry*, 158(6), 913-917. doi:10.1176/appi.ajp.158.6.913
- 81** Robling, S. A., Paykel, E. S., Dunn, V. J., Abbott, R., & Katona, C. (2000). Long-term outcome of severe puerperal psychiatric illness: a 23 year follow-up study. *Psychol Med*, 30(6), 1263-1271.
- 82** Valdimarsdottir, U., Hultman, C. M., Harlow, B., Cnattingius, S., & Sparen, P. (2009). Psychotic illness in first-time mothers with no previous psychiatric hospitalizations: a population-based study. *PLoS Med*, 6(2), e13. doi:10.1371/journal.pmed.1000013
- 83** Professional CC Medical. Postpartum Psychosis: What It Is, Symptoms & Treatment. Available online: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/24152-postpartum-psychosis> (accessed on 7 january 2024)
- 84** Langan Martin, J., McLean, G., Cantwell, R., & Smith, D. J. (2016). Admission to psychiatric hospital in the early and late postpartum periods: Scottish national linkage study. *BMJ Open*, 6(1), e008758. doi:10.1136/bmjopen-2015-008758
- 85** Marks, M. N., Wieck, A., Checkley, S. A., & Kumar, R. (1992). Contribution of psychological and social factors to psychotic and non-psychotic relapse after childbirth in women with previous histories of affective disorder. *J Affect Disord*, 24(4), 253-263.
- 86** Viguera, A. C., Nonacs, R., Cohen, L. S., Tondo, L., Murray, A., & Baldessarini, R. J. (2000). Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry*, 157(2), 179-184. doi:10.1176/appi.ajp.157.2.179
- 87** Spinelli, M. G. (2001). A systematic investigation of 16 cases of neonaticide. *Am J Psychiatry*, 158(5), 811-813. doi:10.1176/appi.ajp.158.5.811
- 88** Brockington, I. F., Oates, M., & Rose, G. (1990). Prepartum psychosis. *J Affect Disord*, 19(1), 31-35.

- 89 Sharma, V., Smith, A., & Khan, M. (2004). The relationship between duration of labour, time of delivery, and puerperal psychosis. *J Affect Disord*, 83(2-3), 215-220. doi:10.1016/j.jad.2004.04.014
- 90 Coyle, N., Jones, I., Robertson, E., Lendon, C., & Craddock, N. (2000). Variation at the serotonin transporter gene influences susceptibility to bipolar affective puerperal psychosis. *Lancet*, 356(9240), 1490-1491. doi:10.1016/S0140-6736(00)02877-4
- 91 Csapo, A. I., Pulkkinen, M. O., & Wiest, W. G. (1973). Effects of luteectomy and progesterone replacement therapy in early pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol*, 115(6), 759-765.
- 92 Kumar, P., & Magon, N. (2012). Hormones in pregnancy. *Niger Med J*, 53(4), 179-183. doi:10.4103/0300-1652.107549
- 93 Wieck, A., Kumar, R., Hirst, A. D., Marks, M. N., Campbell, I. C., & Checkley, S. A. (1991). Increased sensitivity of dopamine receptors and recurrence of affective psychosis after childbirth. *BMJ*, 303(6803), 613-616.
- 94 Rosenfeld, C. R., & Rivera, R. (1978). Circulatory responses to systemic infusions of estrone and estradiol-17alpha in nonpregnant, oophorectomized ewes. *Am J Obstet Gynecol*, 132(4), 442-448.
- 95 Schiller, C. E., Meltzer-Brody, S., & Rubinow, D. R. (2015). The role of reproductive hormones in postpartum depression. *CNS Spectr*, 20(1), 48-59. doi:10.1017/S1092852914000480
- 96 Bergink, V., Kushner, S. A., Pop, V., Kuijpers, H., Lambregtse-van den Berg, M. P., Drexhage, R. C., . . . Drexhage, H. A. (2011). Prevalence of autoimmune thyroid dysfunction in postpartum psychosis. *Br J Psychiatry*, 198(4), 264-268. doi:10.1192/bjp.bp.110.082990
- 97 Sharma, V. (2003). Role of sleep loss in the causation of puerperal psychosis. *Med Hypotheses*, 61(4), 477-481.
- 98 Heron J, Gilbert N, Dolman C, et al: Information and support needs during recovery from postpartum psychosis. *Arch Donne Ment Salute* 2012; 15:155-165
- 99 American Psychological Association. What Is Cognitive Behavioral Therapy? Available online: <https://www.apa.org/ptsd-guideline/patients-and-families/cognitive-behavioral> (accessed on 7 january 2024)
- 100 CBCT. 2021. Available online: <https://www.mbct.com/> (accessed on 7 January 2024)

- 101** MGH Center for Women's Mental Health. Postpartum Depression and Its Effects on Children's IQ. 2017. Available online: <https://womensmentalhealth.org/posts/postpartum-depression-effects-childrens-iq/#>: (accessed on 7 January 2024)
- 102** Focht A, Kellner CH. Electroconvulsive therapy (ECT) in the treatment of postpartum psychosis. *J ECT*. 2012 Mar;28(1):31-3. doi: 10.1097/YCT.0b013e3182315aa8. PMID: 22330704.
- 103** Chen AS, Kendall LK. The role of lamotrigine in postpartum psychosis. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2022;24(4):21cr03187
- 104** Cranford K, Gedzior J, Su V. Postpartum psychosis in a young VA patient: Diagnosis, implications, and treatment recommendations. *Fed Pract* 2018; 35(2):28-33
- 105** Kimmel MC, Lara-Cinisomo S, Melvin K, et al. Treatment of severe perinatal mood disorders on a specialized perinatal psychiatry inpatient unit. *Arch Womens Ment Health*. 2016;19(4):645-53
- 106** Huang, H., Coleman, S., Bridge, J. A., Yonkers, K., & Katon, W. (2014). A meta-analysis of the relationship between antidepressant use in pregnancy and the risk of preterm birth and low birth weight. *Gen Hosp Psychiatry*, 36(1), 13-18. doi:10.1016/j.genhosppsych.2013.08.002
- 107** Chisolm, M. S., & Payne, J. L. (2016). Management of psychotropic drugs during pregnancy. *BMJ*, 532, h5918. doi:10.1136/bmj.h5918
- 108** Walsh-Sukys, M. C., Tyson, J. E., Wright, L. L., Bauer, C. R., Korones, S. B., Stevenson, D. K., Fanaroff, A. A. (2000). Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics*, 105(1 Pt 1), 14-20.
- 109** [Risk for Autism Spectrum Disorders According to Period of Prenatal Antidepressant Exposure: A Systematic Review and Meta-analysis](#). JAMA Pediatrics. 2017. Mezzacappa A, Lasica PA, Gianfagna F, et al.
- 110** [QT Interval and Antidepressant Use: A Cross Sectional Study of Electronic Health Records](#). BMJ. 2013. Castro VM, Clements CC, Murphy SN, et al.
- 111** Cohen, L. S., Friedman, J. M., Jefferson, J. W., Johnson, E. M., & Weiner, M. L. (1994). A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA*, 271(2), 146-150.
- 112** Payne, J Treatment of Postpartum Psychosis; UpToDate: Waltham, MA, USA, 2019; pp.1-20

- 113** Newport, D. J., Calamaras, M. R., DeVane, C. L., Donovan, J., Beach, A. J., Winn, S., . . . Stowe, Z. N. (2007). Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcomes. *Am J Psychiatry*, 164(8), 1214-1220. doi:10.1176/appi.ajp.2007.06111886
- 114** Bromley, R. L., Mawer, G. E., Briggs, M., Cheyne, C., Clayton-Smith, J., Garcia-Finana, M., Manchester Neurodevelopment, G. (2013). The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 84(6), 637-643. doi:10.1136/jnnp-2012-304270
- 115** Pearlstein, T. (2013). Use of psychotropic medication during pregnancy and the postpartum period. *Womens Health (Lond)*, 9(6), 605-615. doi:10.2217/whe.13.54
- 116** FDA drug label 2025
- 117** Payne, J. L. (2017). Psychopharmacology in Pregnancy and Breastfeeding. *Psychiatr Clin North Am*, 40(2), 217-238. doi:10.1016/j.psc.2017.01.001
- 118** Bergink, V., Burgerhout, K. M., Koorengel, K. M., Kamperman, A. M., Hoogendijk, W. J., Lambregtse-van den Berg, M. P., & Kushner, S. A. (2015). Treatment of psychosis and mania in the postpartum period. *Am J Psychiatry*, 172(2), 115-123. doi:10.1176/appi.ajp.2014.13121652
- 119** Gilden J, Kamperman AM, Munk-Olsen T, et al. Long-term outcomes of post-partum psychosis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2020;81(2):19r12906
- 120** Rommel AS, Molenaar NM, Gilden J, et al. Long-term outcome of postpartum psychosis: A prospective clinical cohort study in 106 women. *Int J Bipolar Disord*. 2021;9(1):31
- 121** Blackmore, E. R., Rubinow, D. R., O'Connor, T. G., Liu, X., Tang, W., Craddock, N., & Jones, I. (2013). Reproductive outcomes and risk of subsequent illness in women diagnosed with postpartum psychosis. *Bipolar Disord*, 15(4), 394-404. doi:10.1111/bdi.12071
- 122** Burgerhout, K. M., Kamperman, A. M., Roza, S. J., Lambregtse-Van den Berg, M. P., Koorengel, K. M., Hoogendijk, W. J., . . . Bergink, V. (2017). Functional Recovery After Postpartum Psychosis: A Prospective Longitudinal Study. *J Clin Psychiatry*, 78(1), 122-128. doi:10.4088/JCP.15m10204

- 123** Kirpinar, I., Coskun, I., Caykoylu, A., Anac, S., & Ozer, H. (1999). First-case postpartum psychoses in Eastern Turkey: a clinical case and follow-up study. *Acta Psychiatr Scand*, 100(3), 199-204.
- 124** Validity of Prototype Diagnosis for Mood and Anxiety Disorders. DeFife JA, Peart J, Bradley B, et al. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(2):140-8. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.270
- 125** Inter-Rater Reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID I) and Axis II Disorders (SCID II). Lobbestael J, Leurgans M, Arntz A. *Clinical Psychology & Psychotherapy*. 2011 Jan-Feb;18(1):75-9. doi:10.1002/cpp.693.
- 126** Meta-Analysis of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Factor Structure. Shafer A, Dazzi F. *Journal of Psychiatric Research*. 2019;115:113-120. doi:10.1016/j.jpsychires.2019.05.008
- 127** Searching for a Consensus Five-Factor Model of the Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia. Wallwork RS, Fortgang R, Hashimoto R, Weinberger DR, Dickinson D. *Schizophrenia Research*. 2012;137(1-3):246-50. doi:10.1016/j.schres.2012.01.031.
- 128** Stability of the Five-Factor Structure of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Lançon C, Auquier P, Nayt G, Reine G. *Schizophrenia Research*. 2000;42(3):231-9. doi:10.1016/s0920-9964(99)00129-2.
- 129** Mania With and Without Depression in a Community Sample of US Adolescents. Merikangas KR, Cui L, Kattan G, et al. *Archives of General Psychiatry*. 2012;69(9):943-51. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2012.38
- 130** Young Mania Rating Scale: How to Interpret the Numbers? Determination of a Severity Threshold and of the Minimal Clinically Significant Difference in the EMBLEM Cohort. Lukasiewicz M, Gerard S, Besnard A, et al. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*. 2013;22(1):46-58. doi:10.1002/mpr.1379.
- 131** Response and Remission in Adolescent Mania: Signal Detection Analyses of the Young Mania Rating Scale. Patel NC, Patrick DM, Youngstrom EA, Strakowski SM, Delbello MP. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2007;46(5):628-635. doi:10.1097/chi.0b013e3180335ae4
- 132** Standardizing the Hamilton Depression Rating Scale: Past, Present, and Future. Williams JB. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2001;251 Suppl 2:II6-12. doi:10.1007/BF03035120.

133 The Hamilton Depression Rating Scale: Has the Gold Standard Become a Lead Weight?. Bagby RM, Ryder AG, Schuller DR, Marshall MB. *The American Journal of Psychiatry*. 2004;161(12):2163-77. doi:10.1176/appi.ajp.161.12.2163.

134 The Hamilton Rating Scales for Depression: A Critical Review of Clinimetric Properties of Different Versions. Carrozzino D, Patierno C, Fava GA, Guidi J. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2020;89(3):133-150. doi:10.1159/000506879.

135 Severity Classification on the Hamilton Depression Rating Scale. Zimmerman M, Martinez JH, Young D, Chelminski I, Dalrymple K. *Journal of Affective Disorders*. 2013;150(2):384-8. doi:10.1016/j.jad.2013.04.028.

136 The Validity of the CGI Severity and Improvement Scales as Measures of Clinical Effectiveness Suitable for Routine Clinical Use. Berk M, Ng F, Dodd S, et al. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*. 2008;14(6):979-83. doi:10.1111/j.1365-2753.2007.00921.x.

137 A Characterization of the Clinical Global Impression Scale Thresholds in the Treatment of Adolescent Depression Across Multiple Rating Scales. Zhang CY, Voort JLV, Yuruk D, et al. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2022;32(5):278-287. doi:10.1089/cap.2021.0111.

138 Reliability and Clinical Concepts Underlying Global Judgments in Dementia: Implications for Clinical Research. Dahlke F, Lohaus A, Gutzmann H. *Psychopharmacology Bulletin*. 1992;28(4):425-32.

139 The Clinical Global Impression Scale and the Influence of Patient or Staff Perspective on Outcome. Forkmann T, Scherer A, Boecker M, et al. *BMC Psychiatry*. 2011;11:83. doi:10.1186/1471-244X-11-83.

140 The Assessment of Symptom Severity and Functional Impairment With DSM-IV Axis V. Smith GN, Ehmann TS, Flynn SW, et al. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*. 2011;62(4):411-7. doi:10.1176/ps.62.4.pss6204_0411.

141 Global Assessment of Functioning Ratings and the Allocation and Outcomes of Mental Health Services. Moos RH, Nichol AC, Moos BS. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*. 2002;53(6):730-7. doi:10.1176/appi.ps.53.6.730.

142 A Qualitative Study of Clinicians Experience With Rating of the Global Assessment of Functioning (GAF) Scale. Aas IHM, Sonesson O, Torp S. *Community Mental Health Journal*. 2018;54(1):107-116. doi:10.1007/s10597-016-0067-6.

- 143** Kriesche D, Woll CFJ, Tschentscher N, Engel RR, Karch S. Neurocognitive deficits in depression: a systematic review of cognitive impairment in the acute and remitted state. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2023 Aug;273(5):1105-1128. doi: 10.1007/s00406-022-01479-5. Epub 2022 Sep 1. PMID: 36048295; PMCID: PMC10359405
- 144** Arnone D, Ramaraj R, Östlundh L, Arora T, Javaid S, Govender RD, Stip E, Young AH. Assessment of cognitive domains in major depressive disorders using the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): Systematic review and meta-analysis of cross-sectional and longitudinal studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2025 Apr 2;138:111301. doi: 10.1016/j.pnpbp.2025.111301. Epub 2025 Feb 24. PMID: 40010427
- 145** Buckwalter, J.G., Stanczyk, F.Z., McCleary, C.A., Bluestein, B.W., Buckwalter, D.K., Rankin, K.P., et al., 1999. Pregnancy, the postpartum, and steroid hormones: effects on cognition and mood. *Psychoneuroendocrinology* 24, 69–84
- 146** Henry, J.D., Rendell, P.G., 2007. A review of the impact of pregnancy on memory function. *J. Clin. Exp. Neuropsychol*. 29 (8), 793–803. <http://dx.doi.org/10.1080/13803390701612209>
- 147** Hoekzema, E., Barba-Müller, E., Pozzobon, C., Picado, M., Lucco, F., García-García, D., Vilarroya, O., 2016. Pregnancy leads to long-lasting changes in human brain structure. *Nat. Neurosci*. 20 (2), 287–297. <http://dx.doi.org/10.1038/nn.4458>
- 148** Workman, J.L., Barha, C.K., Galea, L.A.M., 2012. Endocrine substrates of cognitive and affective changes during pregnancy and postpartum. *Behav. Neurosci*. 126 (1), 54–72. <http://dx.doi.org/10.1037/a0025538>.
- 149** Agrati, D., Lonstein, J.S., 2016. Affective changes during the postpartum period: influences of genetic and experiential factors. *Horm. Behav*. 77, 141–152.
- 150** Hampson, E., Phillips, S.D., Duff-Canning, S.J., Evans, K.L., Merrill, M., Pinsonneault, J.K., Sadee, W., Soares, C.N., Steiner, M., 2015. Working memory in pregnant women: relation to estrogen and antepartum depression. *Horm. Behav*. 74, 218–227
- 151** Logan, D.M., Hill, K.R., Jones, R., Holt-Lunstad, J., Larson, M.J., 2014. How do memory and attention change with pregnancy and childbirth? A controlled longitudinal examination of neuropsychological functioning in pregnant and postpartum women. *J. Clin. Exp. Neuropsychol*. 36 (5), 528–539. <http://dx.doi.org/10.1080/13803395.2014.912614>.
- 152** McIntyre, R.S., Cha, D.S., Soczynska, J.K., Woldeyohannes, H.O., Gallagher, L.A., Kudlow, P., et al., 2013. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder:

determinants, substrates, and treatment interventions. *Depress. Anxiety* 30, 515–527. <http://dx.doi.org/10.1002/da.2206>.

153 Naismith, S.L., Hickie, I.B., Turner, K., Little, C.L., Winter, V., Ward, P.B., Wilhelm, K., Mitchell, P., Parker, G., 2003. Neuropsychological performance in patients with depression is associated with clinical, etiological and genetic risk factors. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 25 (6), 866–877. <http://dx.doi.org/10.1076/jcen.25.6.866.16472>.

154 Vytal, K.E., Cornwell, B.R., Letkiewicz, A.M., Arkin, N.E., Grillon, C., 2013. The complex interaction between anxiety and cognition: insight from spatial and verbal working memory. *Front. Human. Neurosci.* 7, 93. <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2013.00093>.

155 Arnsten, A., 2009. Stress signaling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nat. Rev. Neurosci.* 10 (6), 410–422. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2648>.

156 Korgaonkar, M.S., Grieve, S.M., Etkin, A., Koslow, S.H., Williams, L.M., 2013. Using standardized fMRI protocols to identify patterns of prefrontal circuit dysregulation that are common and specific to cognitive and emotional tasks in major depressive disorder: first wave results from the iSPOT-D study. *Neuropsychopharmacology* 38(5), 863–871.

157 Levone, B.R., Cryan, J.F., O’Leary, O.F., 2014. Role of adult hippocampal neurogenesis in stress resilience. *Neurobiol. Stress* 21 (1), 145–155. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ynstr.2014.11.003>.

158 Pawluski, J.L., Lambert, K., Kinsley, C., 2015. Neuroplasticity in the maternal hippocampus: relation to cognition and effects of repeated stress. *Horm. Behav.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.06.004>.

159 Gonzalez, A., Jenkins, J.M., Steiner, M., Fleming, A.S., 2012. Maternal early life experiences and parenting: the mediating role of cortisol and executive function. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 51, 673–682. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaac.2012.04.003>.

160 Rutherford, H.J., Booth, C.R., Crowley, M.J., Mayes, L.C., 2015a. Investigating the relationship between working memory and emotion regulation in mothers. *J. Cogn. Psychol.* 28 (1), 52–59. <http://dx.doi.org/10.1080/20445911.2015.1075542>.

161 Deater-Deckard, K., Sewell, M.D., Petrill, S.A., Thompson, L.A., 2010. Maternal working memory and reactive negativity in parenting. *Psychol. Sci.* 21, 75–79. <http://dx.doi.org/10.1177/0956797609354073>. Deater-Deckard, K., Wang, Z., Chen, N., Bell, M.A., 2012.

Maternal executive function, harsh parenting, and child conduct problems. *J. Child Psychol. Psychiatry* 3, 1084–1091. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-7610.2012.02582.x>.

162 Burgess, N., Maguire, E.A., O'Keefe, J., 2002. The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron* 35, 625–641.

163 Revest, J.M., Dupret, D., Finger, M., Strobel, A., Lauer, M., Schmitt, A., Lesch, K.P., 2009. Adult hippocampal neurogenesis is involved in anxiety-related behaviors. *Mol. Psychiatry* 14, 959–967.

164 Pawluski, J.L., Lambert, K., Kinsley, C., 2015. Neuroplasticity in the maternal hippocampus: relation to cognition and effects of repeated stress. *Horm. Behav.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.06.004>.

165 Frodl, T., Schaub, A., Banac, S., Charypar, M., Jäger, M., Kümmler, P., Meisenzahl, E.M., 2006. Reduced hippocampal volume correlates with executive dysfunctioning in major depression. *J. Psychiatry Neurosci.* 31 (5), 316–325

166 Castaneda, A.E., Suvisaari, J., Marttunen, M., Perälä, J., Saarni, S.I., Aalto-Setälä, T., Aro, H., Koskinen, S., Lönnqvist, J., Tuulio-Henriksson, A., 2008. Cognitive functioning in a population-based sample of young adults with a history of non-psychotic unipolar depressive disorders without psychiatric comorbidity. *J. Affect. Disord.* 110 (1–2), 36–45

167 Danion, J.M., Kauffmann-Muller, F., Grangé, D., Zimmermann, M.A., Greth, P., 1995. Affective valence of words, explicit and implicit memory in clinical depression. *Journal of Affective Disorders* 34 (3), 227–234.

168 Dolcos, F., LaBar, K.S., Cabeza, R., 2004. Interaction between the amygdala and the medial temporal lobe memory system predicts better memory for emotional events. *Neuron* 42 (5), 855–863

169 Kensinger, E.A., Corkin, S., 2004. Two routes to emotional memory: distinct neural processes for valence and arousal. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (9), 3310–3315

170 Sheffield JM, Karcher NR, Barch DM. Cognitive Deficits in Psychotic Disorders: A Lifespan Perspective. *Neuropsychol Rev.* 2018 Dec;28(4):509-533. doi: 10.1007/s11065-018-9388-2. Epub 2018 Oct 20. PMID: 30343458; PMCID: PMC6475621

- 171** Zanelli J, Morgan K, Dazzan P, Morgan C, Russo M, et al. (2013) Gender Differences in Neuropsychological Performance across Psychotic Disorders – a Multi-Centre Population Based Case-Control Study. *PLoS ONE* 8(10): e77318. doi:10.1371/journal.pone.0077318
- 172** The neurocognitive functioning in bipolar disorder: a systematic review of data Eirini Tsitsipa and Konstantinos N. Fountoulakis, 2015. DOI 10.1186/s12991-015-0081-z
- 173** Gold JM, Barch DM, Feuerstahler LM, Carter CS, MacDonald AW, Ragland JD, Silverstein SM, Strauss ME, Luck SJ. Working Memory Impairment Across Psychotic disorders. *Schizophr Bull.* 2019 Jun 18;45(4):804-812. doi: 10.1093/schbul/sby134. PMID: 30260448; PMCID: PMC6581132.
- 174** Gotra MY, Keedy SK, Hill SK. Interactive effects of maintenance decay and interference on working memory updating in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2022 Jan;239:103-110. doi: 10.1016/j.schres.2021.11.028. Epub 2021 Dec 4. PMID: 34871994.
- 175** Malloy-Diniz LF, Neves FS, Abrantes SS, Fuentes D, Correa H. Suicide behavior and neuropsychological assessment of type I bipolar patients. *J Affect Disord.* 2009;112(1–3):231–6
- 176** Oertel-Knochel V, Reinke B, Feddern R, Knake A, Knochel C, Prvulovic D, Fusser F, Karakaya T, Loellgen D, Freitag C, et al. Verbal episodic memory deficits in remitted bipolar patients: a combined behavioural and fMRI study. *J Affect Disord.* 2013;150(2):430–40.
- 177** Thompson JM, Hamilton CJ, Gray JM, Quinn JG, Mackin P, Young AH, Ferrier IN. Executive and visuospatial sketchpad resources in euthymic bipolar disorder: implications for visuospatial working memory architecture. *Memory.* 2006;14(4):437–51.
- 178** Altshuler LL, Ventura J, van Gorp WG, Green MF, Theberge DC, Mintz J. Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biol Psychiatry.* 2004;56(8):560–9.
- 179** Martino DJ, Igoa A, Marengo E, Scapola M, Strejilevich SA. Neurocognitive impairments and their relationship with psychosocial functioning in euthymic bipolar II disorder. *J Nerv Ment Dis.* 2011;199(7):459–64.
- 180** Seidman LJ, Kremen WS, Koren D, Faraone SV, Goldstein JM, Tsuang MT. A comparative profile analysis of neuropsychological functioning in patients with schizophrenia and bipolar psychoses. *Schizophr Res.* 2002;53(1–2):31–44

- 181** Frangou S, Donaldson S, Hadjulis M, Landau S, Goldstein LH. The Maudsley Bipolar Disorder Project: executive dysfunction in bipolar disorder I and its clinical correlates. *Biol Psychiatry*. 2005;58(11):859–64.
- 182** Stoddart SD, Craddock NJ, Jones LA. Differentiation of executive and attention impairments in affective illness. *Psychol Med*. 2007;37(11):1613–23.
- 183** Larson ER, Shear PK, Krikorian R, Welge J, Strakowski SM. Working memory and inhibitory control among manic and euthymic patients with bipolar disorder. *J Int Neuropsychol Soc*. 2005;11(2):163–72
- 184** Arduini L, Kalyvoka A, Stratta P, Rinaldi O, Daneluzzo E, Rossi A. Insight and neuropsychological function in patients with schizophrenia and bipolar with psychotic features. *Can J Psychiatry*. 2003;48(5):338–41
- 185** [Cognitive Function and Variability in Antipsychotic Drug–Naive Patients With First-Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis](#). *JAMA Psychiatry*. 2024. Lee M, Cernvall M, Borg J, et al)
- 186** Kolur US, Reddy YC, John JP, Kandavel T, Jain S. Sustained attention and executive functions in euthymic young people with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2006;189:453–8.
- 187** Ha TH, Chang JS, Oh SH, Kim JS, Cho HS, Ha K. Differential patterns of neuropsychological performance in the euthymic and depressive phases of bipolar disorders. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2014;68(7):515–23
- 188** Gargano G, Caletti E, Perlini C, Turtulici N, Bellani M, Bonivento C, Garzitto M, Siri FM, Longo C, Bonetto C, Cristofalo D, Scocco P, Semrov E, Preti A, Lazzarotto L, Gardellin F, Lasalvia A, Ruggeri M, Marini A, Brambilla P; GET UP Group. Language production impairments in patients with a first episode of psychosis. *PLoS One*. 2022 Aug 11;17(8):e0272873. doi: 10.1371/journal.pone.0272873. PMID: 35951619; PMCID: PMC9371299.
- 189** Lundin NB, Jones MN, Myers EJ, Breier A, Minor KS. Semantic and phonetic similarity of verbal fluency responses in early-stage psychosis. *Psychiatry Res*. 2022 Mar;309:114404. doi: 10.1016/j.psychres.2022.114404. Epub 2022 Jan 17. PMID: 35066310; PMCID: PMC8863651.
- 190** [Neurocognitive Profiles of Patients With First-Episode and Recurrent Depression: A Cross-Sectional Comparative Study From China](#). *Journal of Affective Disorders*. 2021. Lin J, Su Y, Shi C, et al

- 191** Bâ MB, Curtis L, Pellizzer G. Viewer and object mental rotation in young adults with psychotic disorders. *Schizophr Res.* 2022 Feb;240:92-102. doi: 10.1016/j.schres.2021.12.040. Epub 2022 Jan 3. PMID: 34991043; PMCID: PMC9271235.
- 192** Türközer HB, Hasoğlu T, Chen Y, Norris LA, Brown M, Delaney-Busch N, Kale EH, Pamir Z, Boyacı H, Kuperberg G, Lewandowski KE, Topçuoğlu V, Öngür D. Integrated assessment of visual perception abnormalities in psychotic disorders and relationship with clinical characteristics. *Psychol Med.* 2019 Jul;49(10):1740-1748. doi: 10.1017/S0033291718002477. Epub 2018 Sep 4. PMID: 30178729.
- 193** Wannan CMJ, Bartholomeusz CF, Cropley VL, Van Rheenen TE, Panayiotou A, Brewer WJ, Proffitt TM, Henry L, Harris MG, Velakoulis D, McGorry P, Pantelis C, Wood SJ. Deterioration of visuospatial associative memory following a first psychotic episode: a long-term follow-up study. *Psychol Med.* 2018 Jan;48(1):132-141. doi: 10.1017/S003329171700157X. Epub 2017 Jun 19. PMID: 28625185.
- 194** Dittmann S, Seemuller F, Grunze HC, Schwarz MJ, Zach J, Fast K, Born C, Dargel S, Engel RR, Bernhard B, et al. The impact of homocysteine levels on cognition in euthymic bipolar patients: a cross-sectional study. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(6):899–906.
- 195** Sapin LR, Berrettini WH, Nurnberger JI Jr, Rothblat LA. Mediation factors underlying cognitive changes and laterality in affective illness. *Biol Psychiatry.* 1987;22(8):979–86
- 196** Addington J, Addington D. Facial affect recognition and information processing in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res.* 1998;32(3):171–81
- 197** [Relationship of Depression With Executive Functions and Visuospatial Memory in Elderly.](#) *International Journal of Aging & Human Development.* 2017. Klotčnik M, Kavcic V, Bakracevic Vukman K
- 198** Kerns JG. Verbal communication impairments and cognitive control components in people with schizophrenia. *J Abnorm Psychol.* 2007 May;116(2):279-289. doi: 10.1037/0021-843X.116.2.279. PMID: 17516761.
- 199** Panikratova YR, Lebedeva IS, Akhutina TV, Tikhonov DV, Kaleda VG, Vlasova RM. Executive control of language in schizophrenia patients with history of auditory verbal hallucinations: A neuropsychological and resting-state fMRI study. *Schizophr Res.* 2023 Dec;262:201-210. doi: 10.1016/j.schres.2023.10.026. Epub 2023 Nov 1. PMID: 37923596.

- 200** [Exploring Cognitive Symptoms in Patients With Unipolar and Bipolar Major Depression: A Comparative Evaluation of Subjective and Objective Performance.](#) Psychiatry Research. 2025. Rosso G, Porceddu G, Portaluppi C, et al
- 201** [Neurocognitive Features in Clinical Subgroups of Bipolar Disorder: A Meta-Analysis.](#) Journal of Affective Disorders. 2018. Bora E
- 202** [Association Between the Fronto-Limbic Network and Cognitive and Emotional Functioning in Individuals With Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis.](#) JAMA Psychiatry. 2023. Mesbah R, Koenders MA, van der Wee NJA, et al
- 203** Lee RS, Hermens DF, Porter MA, Redoblado-Hodge MA. A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. J Affect Disord. 2012 Oct;140(2):113-24. doi: 10.1016/j.jad.2011.10.023. Epub 2011 Nov 15. PMID: 22088608.
- 204** Hasselbalch BJ, Knorr U, Hasselbalch SG, Gade A, Kessing LV. The cumulative load of depressive illness is associated with cognitive function in the remitted state of unipolar depressive disorder. Eur Psychiatry. 2013;28(6):349–355. doi:10.1016/j.eurpsy.2012.03.004
- 205** Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. Psychol Med. 2014;44(10):2029–2040. doi:10.1017/S0033291713002535
- 206** Gorlyn M, Keilp JG, Oquendo MA, Burke AK, Sackeim HA, John Mann J. The WAIS-III and major depression: absence of VIQ/PIQ differences. J Clin Exp Neuropsychol. 2006 Oct;28(7):1145-57. doi: 10.1080/13803390500246944. PMID: 16840241.
- 207** Matsuo J, Hori H, Ishida I, Hiraishi M, Ota M, Hidese S, Yomogida Y, Kunugi H. Performance on the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) in Japanese patients with bipolar and major depressive disorders in euthymic and depressed states. Psychiatry Clin Neurosci. 2021 Apr;75(4):128-137. doi: 10.1111/pcn.13191. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33368739; PMCID: PMC8048446.
- 208** Talarowska M, Zajączkowska M, Gałęcki P. Cognitive functions in first-episode depression and recurrent depressive disorder. Psychiatr Danub. 2015 Mar;27(1):38-43. PMID: 25751430.
- 209** Petersen T, Papakostas GI, Mahal Y, Guyker WM, Beaumont EC, Alpert JE, Fava M, Nierenberg AA. Psychosocial functioning in patients with treatment resistant depression. Eur Psychiatry. 2004 Jun;19(4):196-201. doi: 10.1016/j.eurpsy.2003.11.006. PMID: 15196600.

- 210** Mollon J, David AS, Zammit S, Lewis G, Reichenberg A. Course of cognitive development from infancy to early adulthood in the psychosis spectrum. *JAMA Psychiatry*. Published online January 31, 2018.doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.4327
- 211** Rao D, Xu G, Lu Z, Liang H, Lin K, Tang M. Comparative Study of Cognitive Function Between Treatment-Resistant Depressive Patients and First-Episode Depressive Patients. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019 Dec 9;15:3411-3417. doi: 10.2147/NDT.S226405. PMID: 31849475; PMCID: PMC6910859.
- 212** Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2012 Nov;11(11):1006-12. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70191-6. PMID: 23079557; PMCID: PMC3507991.
- 213** Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and cognitive decline: a non-parametric systematic review. *Psychol Med*. 2006 Aug;36(8):1065-73. doi: 10.1017/S0033291706007744. Epub 2006 May 2. PMID: 16650343.
- 214** Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychol Med*. 2006 Apr;36(4):441-54. doi: 10.1017/S0033291705006264. Epub 2005 Oct 6. PMID: 16207391.
- 215** Saczynski JS, Inouye SK, Kosar C, Tommet D, Marcantonio ER, Fong T, Hsieh T, Vasunilashorn S, Metzger ED, Schmitt E, Alsop DC, Jones RN; SAGES Study Group. Cognitive and brain reserve and the risk of postoperative delirium in older patients: analysis of data from a prospective observational study. *Lancet Psychiatry*. 2014 Nov;1(6):437-443. doi: 10.1016/S2215-0366(14)00009-1. Epub 2014 Nov 5. PMID: 25642414; PMCID: PMC4307596.
- 216** Arnone D, Ramaraj R, Östlundh L, Arora T, Javaid S, Govender RD, Stip E, Young AH. Assessment of cognitive domains in major depressive disorders using the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): Systematic review and meta-analysis of cross-sectional and longitudinal studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2025 Apr 2;138:111301. doi: 10.1016/j.pnpbp.2025.111301. Epub 2025 Feb 24. PMID: 40010427.
- 217** Mollon J, David AS, Morgan C, et al. Psychotic Experiences and Neuropsychological Functioning in a Population-based Sample. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(2):129–138. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.2551
- 218** Price L, Tulskey D, Millis S, Weiss L. Redefining the factor structure of the Wechsler Memory Scale-III: confirmatory factor analysis with cross-validation. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2002 Aug;24(5):574-85. doi: 10.1076/jcen.24.5.574.1013. PMID: 12187442

- 219** Millis SR, Malina AC, Bowers DA, Ricker JH. Confirmatory factor analysis of the Wechsler Memory Scale-III. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1999 Feb;21(1):87-93. doi: 10.1076/jcen.21.1.87.937. PMID: 10421004.
- 220** Bosnes O, Troland K, Torsheim T. A Confirmatory Factor Analytic Study of the Wechsler Memory Scale-III in an Elderly Norwegian Sample. *Arch Clin Neuropsychol.* 2016 Feb;31(1):12-7. doi: 10.1093/arclin/acv060. Epub 2015 Oct 21. PMID: 26490231.
- 221** Price L, Tulskey D, Millis S, Weiss L. Redefining the factor structure of the Wechsler Memory Scale-III: confirmatory factor analysis with cross-validation. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2002 Aug;24(5):574-85. doi: 10.1076/jcen.24.5.574.1013. PMID: 12187442.
- 222** Szyszkowska J, Bala A. The impact of depressive symptomology, rumination and objective memory performance on subjective cognitive complaints. *Int J Psychophysiol.* 2023 Aug;190:1-7. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2023.05.351. Epub 2023 Jun 2. PMID: 37270144.
- 223** Gass CS, Patten B. Depressive symptoms, memory complaints, and memory test performance. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2020 Aug;42(6):602-610. doi: 10.1080/13803395.2020.1782848. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32752927.
- 224** Schweizer S, Kievit RA, Emery T; Cam-CAN; Henson RN. Symptoms of depression in a large healthy population cohort are related to subjective memory complaints and memory performance in negative contexts. *Psychol Med.* 2018 Jan;48(1):104-114. doi: 10.1017/S0033291717001519. Epub 2017 Jun 19. PMID: 28625188; PMCID: PMC5729845.
- 225** Bradley Burton D, Ryan JJ, Axelrod BN, Schellenberger T, Richards HM. A confirmatory factor analysis of the WMS-III in a clinical sample with crossvalidation in the standardization sample. *Arch Clin Neuropsychol.* 2003 Aug;18(6):629-41. doi: 10.1016/s0887-6177(02)00149-x. PMID: 14591437.
- 226** Hülür G, Hertzog C, Pearman A, Ram N, Gerstorf D. Longitudinal associations of subjective memory with memory performance and depressive symptoms: between-person and within-person perspectives. *Psychol Aging.* 2014 Dec;29(4):814-27. doi: 10.1037/a0037619. Epub 2014 Sep 22. PMID: 25244464; PMCID: PMC4331619.
- 227** Petersen JZ, Porter RJ, Miskowiak KW. Clinical characteristics associated with the discrepancy between subjective and objective cognitive impairment in depression. *J Affect Disord.* 2019 Mar 1;246:763-774. doi: 10.1016/j.jad.2018.12.105. Epub 2018 Dec 27. PMID: 30623822.

- 228** Hawkins KA. Memory deficits in patients with schizophrenia: preliminary data from the Wechsler Memory Scale-Third Edition support earlier findings. *J Psychiatry Neurosci*. 1999 Sep;24(4):341-7. PMID: 10516802; PMCID: PMC1189037.
- 229** American Psychiatric Association, 1994
- 230** Wesseloo R, Kamperman AM, Munk-Olsen T, Pop VJM, Kushner SA, Bergink V (2016) Risk of Postpartum Relapse in Bipolar Disorder and Postpartum psychosis: a systematic review and Metaanalysis. *Am J Psychiatry* 173:117–127. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2015.15010124>
- 231** First M (1996) Structured clinical interview for DSM-IV. American Psychiatric Press, Inc, Washington: DC
- 232** Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13:261–276. <https://doi.org/10.1093/SCHBUL/13.2.261>
- 233** Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA (1978) A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 133:429–435. <https://doi.org/10.1192/BJP.133.5.429>
- 234** Hamilton M (1960) A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23:56–62. <https://doi.org/10.1136/JNNP.23.1.56>
- 235** Busner J, Targum SD (2007) The Clinical Global impressions Scale: applying a Research Tool in Clinical Practice. *Psychiatry (Edgmont)* 4:28
- 236** Aas IM (2010) Global Assessment of Functioning (GAF): properties and frontier of current knowledge. *Ann Gen Psychiatry* 9:20. <https://doi.org/10.1186/1744-859X-9-20>
- 237** Wechsler D (1981) The Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised, Psychological Corp. ed. New York
- 238** Wechsler D (2001) Wechsler test of adult reading. San Antonio
- 239** Wechsler D (1997) Wechsler memory scale. San Antonio
- 240** Zanelli J, Morgan K, Dazzan P, Morgan C, Russo M, Pilecka I, Fearon P, Demjaha A, Doody GA, Jones PB, Murray RM, Reichenberg A (2013) Gender differences in neuropsychological performance across psychotic disorders—a multi-centre population based casecontrol study. *PLoS ONE* 8. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0077318>.
- 241** Diamond A (2013) Executive functions. *Annu Rev Psychol* 64:135. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-PSYCH-113011-143750>

- 242** Orellana G, Slachevsky A (2013) Executive functioning in Schizophrenia. *Front Psychiatry* 4. <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2013.00035>
- 243** Thai ML, Andreassen AK, Bliksted V (2019) A meta-analysis of executive dysfunction in patients with schizophrenia: different degree of impairment in the ecological subdomains of the behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome. *Psychiatry Res* 272:230–236. <https://doi.org/10.1016/J.PSYCHRES.2018.12.088>
- 244** Huang Y, Zhang Z, Lin S, Zhou H, Xu G (2023) Cognitive impairment mechanism in patients with bipolar disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 19:361. <https://doi.org/10.2147/NDT.S396424>
- 245** Xu G, Lin K, Rao D, Dang Y, Ouyang H, Guo Y, Ma J, Chen J (2012) Neuropsychological performance in bipolar I, bipolar II and unipolar depression patients: a longitudinal, naturalistic study. *J Affect Disord* 136:328–339. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2011.11.029>
- 246** Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM (2007) Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 64:532–542. <https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.64.5.532>
- 247** Knowles EEM, David AS, Reichenberg A (2010) Processing speed deficits in schizophrenia: reexamining the evidence. *Am J Psychiatry* 167:828–835. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2010.09070937/ASSET/IMAGES/LARGE/0937F3.JPEG>
- 248** Bora E, Yücel M, Pantelis C (2010) Neurocognitive markers of psychosis in bipolar disorder: a meta-analytic study. *J Affect Disord* 127:1–9. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2010.02.117>
- 249** Bogie BJM, Noël C, Alftieh A, MacDonald J, Lei YT, Mongeon J, Mayaud C, Dans P, Guimond S (2024) Verbal memory impairments in mood disorders and psychotic disorders: a systematic review of comparative studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 129:110891. <https://doi.org/10.1016/J.PNPBP.2023.110891>
- 250** Trapp W, Dotterweich S, Hintner L, Wollny H, Lautenbacher S, Hajak G (2017) Speed and capacity of working memory and executive function in schizophrenia compared to unipolar depression. *Schizophr Res Cogn* 10:1–6. <https://doi.org/10.1016/J.SCOG.2017.07.002>
- 251** Zimmerman M, Martinez JH, Young D, Chelminski I, Dalrymple K (2013) Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. *J Affect Disord* 150:384–388. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2013.04.028>

- 252** Galen Buckwalter J, Stanczyk FZ, McCleary CA, Bluestein BW, Buckwalter DK, Rankin KP, Chang L, Goodwin M, T (1999) Pregnancy, the postpartum, and steroid hormones: effects on cognition and mood. *Psychoneuroendocrinology* 24:69–84. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(98\)00044-4](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(98)00044-4)
- 253** Taylor CM, Furman DJ, Berry AS, White RL, Jagust WJ, D'esposito M, Jacobs EG (2023) Striatal dopamine synthesis and cognitive flexibility differ between hormonal contraceptive users and nonusers. *Cereb Cortex* 33:8485–8495. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHAD134>
- 254** Conn KA, Burne THJ, Kesby JP (2020) Subcortical dopamine and cognition in Schizophrenia: looking beyond psychosis in preclinical models. *Front Neurosci* 14. <https://doi.org/10.3389/FNINS.2020.00542>
- 255** Palacios-Hernández B, Ramírez-Alvarado G, Téllez-Alanís B, LinoGonzález AL, Penagos-Rivera M, Hernández-Galván A (2024) Hormones, psychotic disorders, and cognition in perinatal women: a mini review. *Front Psychiatry* 14:1296638. <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2023.1296638>
- 256** Kriesche D, Woll CFJ, Tschentscher N, Engel RR, Karch S (2023) Neurocognitive deficits in depression: a systematic review of cognitive impairment in the acute and remitted state. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 273:1105–1128. <https://doi.org/10.1007/S00406-022-01479-5>
- 257** McDermott LM, Ebmeier KP (2009) A meta-analysis of depression severity and cognitive function. *J Affect Disord* 119:1–8. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2009.04.022>
- 258** Hampson E, Phillips SD, Duff-Canning SJ, Evans KL, Merrill M, Pinsonneault JK, Sadée W, Soares CN, Steiner M (2015) Working memory in pregnant women: relation to Estrogen and Antepartum Depression. *Horm Behav* 74:218. <https://doi.org/10.1016/J.YHBEH.2015.07.006>
- 259** Kataja EL, Karlsson L, Huizink AC, Tolvanen M, Parsons C, Nolvi S, Karlsson H (2017) Pregnancy-related anxiety and depressive symptoms are associated with visuospatial working memory errors during pregnancy. *J Affect Disord* 218:66–74. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2017.04.033>
- 260** Xu Y, Zheng P, Feng W, Chen L, Sun S, Liu J, Tang W, Bao C, Xu L, Xu D, Zhao K (2023) Patterns of attentional bias in antenatal depression: an eye-tracking study. *Front Behav Neurosci* 17:1288616. <https://doi.org/10.3389/FNBEH.2023.1288616/BIBTEX>

- 261** Liakea I, C K, Bränn A, Fransson E, Sundström E, Poromaa I, Papadopoulos FC, Skalkidou A (2022) Working memory during late pregnancy: associations with Antepartum and Postpartum Depression symptoms. *Front Glob Womens Health* 3:820353. <https://doi.org/10.3389/FGWH.2022.820353/BIBTEX>
- 262** Green MF, Kern RS, Heaton RK (2004) Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res* 72:41–51. <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2004.09.009>
- 263** Di Michele V, Bolino F, Mazza M, Roncone R, Casacchia M (2007) Relapsing versus non relapsing course of schizophrenia: a cohort study in a community based mental health service. *Epidemiol Psychiatr Sci* 16:50–58. <https://doi.org/10.1017/S1121189X00004607>
- 264** Fond G, Bulzacka E, Boucekine M, Schürhoff F, Berna F, Godin O, Aouizerate B, Capdevielle D, Chereau I, D'Amato T, Dubertret C, Dubreucq J, Faget C, Leignier S, Lançon C, Mallet J, Misdrahi D, Passerieux C, Rey R, Schandrin A, Urbach M, Vidailhet P, Leboyer M, Boyer L, Llorca PM (2019) Machine learning for predicting psychotic relapse at 2 years in schizophrenia in the national FACE-SZ cohort. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 92:8–18. <https://doi.org/10.1016/J.PNPBP.2018.12.005>
- 265** Cuesta MJ, Ballesteros A, Sánchez-Torres AM, Amoretti S, López-Illundain JM, Merchán-Naranjo J, González-Ortega I, Salgado P, Rodríguez-Jiménez R, Roldán-Bejarano A, Sarró S, Ibáñez Á, Usall J, Escartí MJ, Moreno-Izco L, Mezquida G, Parellada M, González-Pinto A, Berrocoso E, Bernardo M (2022) Relapse of first-episode schizophrenia patients and neurocognitive impairment: the role of dopaminergic and anticholinergic burden. *Schizophr Res* 248:331–340. <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2022.09.014>
- 266** Tao TJ, Hui CLM, Hui PWM, Ho ECN, Lam BST, Wong AKH, Se SHW, Chan EWT, Suen YN, Lee EHM, Chan SKW, Chang WC, Lo WTL, Chong CSY, Siu CMW, Choi YY, Pomarol-Clotet E, McKenna PJ, Honer WG, Chen EYH (2023) Working memory deterioration as an early warning sign for relapse in remitted psychosis: A one-year naturalistic follow-up study. *Psychiatry Res* 319. <https://doi.org/10.1016/J.PSYCHRES.2022.114976>
- 267** Kowalczyk OS, Pauls AM, Fusté M, Williams SCR, Hazelgrove K, Vecchio C, Seneviratne G, Pariante CM, Dazzan P, Mehta MA (2021) Neurocognitive correlates of working memory and emotional processing in postpartum psychosis: an fMRI study. *Psychol Med* 51:1724–1732. <https://doi.org/10.1017/S0033291720000471>

268 Sambataro F, Cattarinussi G, Lawrence A, Biaggi A, Fusté M, Hazelgrove K, Mehta MA, Pawlby S, Conroy S, Seneviratne G, Craig MC, Pariante CM, Miele M, Dazzan P (2021) Altered dynamics of the prefrontal networks are associated with the risk for postpartum psychosis: a functional magnetic resonance imaging study. *Transl Psychiatry* 11:1–11. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01351-5>