



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

Sede Amministrativa: Università degli Studi di Padova

Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino

Corso di Dottorato di Ricerca in Medicina dello Sviluppo e Scienze della  
Programmazione Sanitaria

Curriculum in Scienze della Programmazione Sanitaria

Ciclo XXXV

**Condizioni di deafferentazione ambientale e di esposizione tossica  
come causa di alterazioni del neurosviluppo nella prima infanzia**

*Conditions of environmental deafferentation and toxic exposure as a cause  
of neurodevelopmental alterations in early infancy*

**Coordinatore:** Ch.mo Prof. Gianni Bisogno

**Supervisore:** Ch.ma Prof.ssa Paola Facchin

**Dottoranda:** Dott.ssa Francesca Maria Bottari



## *Indice*

<i>Premessa</i> .....	7
<i>Abstract</i> .....	10
<b>1. Introduzione</b> .....	13
Esiti sul neurosviluppo del Neglect precoce .....	17
Esiti sul neurosviluppo del Chemical Abuse .....	21
Esiti sul neurosviluppo della Depressione Perinatale .....	25
Obiettivo del presente lavoro .....	35
<b>SEZIONE I</b> .....	36
<b>a. Introduzione</b> .....	36
<b>b. Obiettivi dello studio</b> .....	37
<b>c. Materiali e Metodi</b> .....	38
<b>d. Risultati</b> .....	48
<b>e. Discussione</b> .....	86
<b>SEZIONE II</b> .....	90
<b>a. Introduzione</b> .....	90
<b>b. Obiettivi dello studio</b> .....	91
<b>c. Materiali e Metodi</b> .....	92
<b>d. Risultati</b> .....	101
<b>e. Discussione</b> .....	141
<b>a. Introduzione</b> .....	145
<i>Il Progetto sulla Depressione Perinatale della Regione Veneto</i> .....	154
<b>b. Obiettivi dello studio</b> .....	160
<b>c. Materiali e Metodi</b> .....	162
<b>d. Risultati</b> .....	169
<b>e. Discussione</b> .....	192
<b>2. Discussione generale e conclusioni</b> .....	197
<b>Bibliografia</b> .....	201
<i>Appendice 1</i> .....	216
<i>Appendice 2</i> .....	220



*A tutti i bambini che ho incontrato,  
a quelli che ancora incontrerò,  
a quelli che sono dentro di noi.*

*Al loro dolore,  
alla loro speranza  
al loro straordinario  
attaccamento alla Vita.*



## *Premessa*

Il Child Neglect, il Chemical Abuse e la Depressione Perinatale rappresentano alcune delle forme più gravi di deafferentazione e tossicità ambientale, endogena ed esogena, che costituiscono fattori di rischio attuali o potenziali per la salute e il neurosviluppo del bambino, sin dall'epoca della gravidanza e nei primi cruciali 1000 giorni di vita, con esiti tanto più gravi quanto più precoce è l'esposizione. Tali fenomeni costituiscono un serio problema di salute pubblica sottodiagnosticato e sottostimato che necessita di interventi altrettanto precoci.

Molti sono i fattori di rischio comuni quali la presenza di patologia psichiatrica, abuso di sostanze stupefacenti e alcol, basso status socio-economico, condizioni di marginalità, mancanza di supporto sociale, violenza intrafamiliare o maltrattamento nell'infanzia della madre. Inoltre, ognuno di questi fenomeni rappresenta un fattore di rischio per l'altro. Spesso si tratta di cicli che si ripetono, di generazione in generazione. Tuttavia, la letteratura sugli esiti strutturali e funzionali del Child Neglect e del Chemical Abuse nella fascia d'età 0-3 è scarsa e i programmi di prevenzione e cura della Depressione Perinatale non sempre esistenti o efficaci.

L'**obiettivo** del presente lavoro è di offrire un contributo allo studio dell'impatto di condizioni precoci di deafferentazione e tossicità ambientale sul neurosviluppo, sia in termini strutturali che funzionali, in bambini di 0-3 anni.

Ogni fenomeno verrà trattato separatamente nelle tre Sezioni della tesi:

*Sezione I. Quando l'ambiente è deprivante: esiti del Neglect precoce sul neurosviluppo;*

*Sezione II. Quando l'ambiente è tossico: esiti del Chemical Abuse sul neurosviluppo;*

*Sezione III. Un'epidemia nascosta: la Depressione Perinatale.*

### **Materiali e Metodi:**

Nelle *prime due Sezioni* verranno descritti ed analizzati i dati ottenuti da due studi osservazionali trasversali retrospettivi multifonte a partire da un totale di 54 bambini con diagnosi di Neglect di età 0-3 anni e 79 bambini con diagnosi di Chemical Abuse di età 0-3 anni, afferiti al Centro Regionale per la Diagnostica del Bambino Maltrattato dell'Azienda Ospedaliera di Padova dal 2008 a settembre 2022.

Per ogni studio verranno mostrati gli esiti strutturali ottenuti alle valutazioni delle indagini di Risonanza Magnetica Cerebrale (RMN), sia di natura qualitativa che nella

specifica misura del Corpo Calloso, gli esiti funzionali valutati tramite le scale di sviluppo psicomotorio Griffiths Mental Development Scale-ER 0-8 anni, e le caratteristiche cliniche e anamnestiche sia dei bambini che dei nuclei familiari. Sono state condotte analisi descrittive univariate, bivariate, multivariate, analisi delle corrispondenze multiple e Step-wise analysis.

Nella *terza Sezione* verrà valutata l'efficacia del programma di screening per la Depressione Perinatale, che combina l'Edinburgh Postnatal Depression Scale con un Questionario sui Fattori di Rischio creato ad hoc, e progettato all'interno del più ampio Progetto Regionale sulla Depressione Perinatale ed implementato su tutto il territorio della Regione Veneto. Attraverso diverse analisi descrittive e multivariate, è stato valutato l'andamento dello screening nel primo semestre di implementazione a regime (Gennaio-Giugno 2021) attraverso l'analisi dei dati raccolti tramite il sistema informativo collegato al Flusso Certificato di Assistenza al Parto. Per verificare gli esiti di malattia, le donne con eventuali disturbi psichiatrici o uso di psicofarmaci sono state rintracciate nei principali flussi correnti regionali sino a 1 anno dopo il parto. Infine, è stata condotta una Sensitivity Analysis per verificare la validità dello strumento di screening combinato.

### **Risultati:**

*Sezione I.* I 54 bambini di 0-3 anni con diagnosi di Neglect hanno mostrato gravi alterazioni sia strutturali (soprattutto a carico del Corpo Calloso, esiti gliotici e aumento degli spazi perivascolari di Virchow-Robin), che funzionali, con ritardi gravi in ogni area dello sviluppo psicomotorio, soprattutto nella scala di *Linguaggio e Performance*. I danni sono correlati fra loro e con alcune caratteristiche dei nuclei familiari multiproblematici, che definiscono una condizione di deafferentazione tale per cui gli esiti appaiono più gravi. Gli esiti strutturali e morfologici si rendono maggiormente visibili dopo i 18 mesi. Di grande interesse, prima dei 18 mesi la gravità del danno strutturale alla RMN viene al pari predetta da diagnosi di Shaken Baby Syndrome e Neglect nutrizionale. La gravità del danno al Corpo Calloso viene predetta dalla bassa scolarità del nucleo e dalla gravità del ritardo di Performance alle GMDS-ER.



*Sezione II.* I 79 bambini di 0-3 anni con diagnosi di Chemical Abuse hanno mostrato gravi alterazioni sia strutturali (soprattutto aumento degli spazi perivascolari di Virchow-Robin ed esiti gliotici), che funzionali, con ritardi gravi in ogni area dello sviluppo psicomotorio, soprattutto alla scala *Personale-sociale* e *Performance*. La gravità del danno strutturale in RMN viene predetta positivamente dall'età del bambino. Esclusa l'età, i livelli di concentrazione di sostanze, poli-sostanze e cocktail di farmaci predicono il danno gliotico e perivascolare, verosimilmente esiti di un meccanismo di danno metabolico e microvascolare in epoca precocissima.

*Sezione III.* Sono stati eseguiti 10.258 screening su 13.442 parti avvenuti fra Gennaio e Giugno 2021, con un'aderenza del 76.3% dei punti nascita della Regione. A livello regionale, il 6% delle donne è risultato ad alto rischio di depressione postpartum, il 6.5% a medio, l'87.5% a basso rischio. I fattori di rischio più frequenti sono i fattori sociofamiliari e quelli psichiatrici, seguiti da abuso di sostanze e violenza intrafamiliare o passata della madre. Il 2.8% delle donne sottoposte a screening si sono rivelate patologiche, di cui quelle ad alto rischio vengono prese in carico entro il mese di vita del bambino, come mostrato dall'analisi delle curve di sopravvivenza. Mediante la Sensitivity Analysis, dal confronto delle curve ROC, si è dimostrato che lo strumento di screening combinato (EPDS+Questionario sui fattori di rischio) è più efficace rispetto all'uso del solo EPDS, poiché permette di ottimizzare sensibilità e specificità dello screening e individuare quadri più approfonditi di rischio, che includono fattori psichici, psicosociali, abuso di sostanze, violenza attuale o pregressa.

**Conclusioni:** Il Child Neglect, il Chemical Abuse e la Depressione Perinatale rappresentano un problema di sanità pubblica nella Regione Veneto, di alta prevalenza e incidenza. Il Child Neglect e il Chemical Abuse precoci compromettono significativamente il neurosviluppo di bambini di 0-3 anni, con danno strutturale e funzionale. Le famiglie presentano elementi di mutiproblematicità, compresi disturbi depressivi in epoca perinatale. Interventi di screening sulla Depressione Perinatale permettono di individuare precocemente contesti di potenziale deafferentazione e tossicità per il neurosviluppo del bambino e di programmare efficaci percorsi, di cura per le mamme e di prevenzione per i bambini.

## ***Abstract***

### **Background**

Among deafferentation and environmental toxicity, the most severe forms are represented by Child Neglect, Chemical Abuse and Perinatal Depression. These diagnoses determine current or potential risk factors for children's health and neurodevelopment, from early phases of pregnancy up to the first 1000 days of life, with more serious outcomes the earlier the exposure. These phenomena constitute a serious underdiagnosed and underestimated public health problem that require early interventions.

These forms of child maltreatment share common risk factors such as the presence of psychiatric pathology in parents or caregivers, drugs and alcohol abuse, low socio-economic status, social isolation and lack of social support, domestic violence or presence of maltreatment in mother's childhood. Furthermore, each of these phenomena represents a risk factor for the other. Often these are cycles that repeat themselves among generations.

International literature about structural and functional outcomes of Child Neglect and Chemical Abuse in the 0-3 age group is still lacking and perinatal depression's prevention and treatment programs are not always existing or effective worldwide.

### **Aim**

The **aim** of this thesis is to study the impact on neurodevelopment of early deafferentation and environmental toxicity, both in structural and functional terms, in children aged 0-3 years.

Each phenomenon will be treated separately in the three sections of the thesis:

*Section I. When the environment is depriving: outcomes of early neglect on neurodevelopment; Section II. When the environment is toxic: outcomes of Chemical Abuse on neurodevelopment; Section III. A hidden epidemic: Perinatal Depression.*

### **Materials and Methods**

The first two Sections will describe and analyze the data obtained from two multisource retrospective cross-sectional observational studies starting from a total of 54 children aged 0-3 years with a diagnosis of Neglect and 79 children aged 0-3 years with a diagnosis of Chemical Abuse, referred to Padua University Teaching Hospital, Child Abuse and Neglect Crisis Unit, from 2008 to September 2022.

For each study the structural outcomes will be illustrated starting from the evaluation of the brain Magnetic Resonance Imaging (MRI) (both in a qualitatively, quantitatively and through Corpus Callosum measurement), the functional outcomes evaluated through psychomotor development scales such as Griffiths Mental Development Scale-ER 0-8 years old, and the clinical and anamnestic characteristics of both the children and the families. Univariate, bivariate, multivariate, multiple correspondence analysis, and step-wise analysis were performed.

In the third Section the effectiveness of the screening program for Perinatal Depression will be evaluated. This screening program combines the Edinburgh Postnatal Depression Scale with an *ad hoc* created Risk Factors Questionnaire which was designed within the wider Regional Project about Perinatal Depression and implemented throughout the area of Veneto Region. In the first semester of full implementation (January-June 2021), the screening was assessed through the analysis of the data collected through the information system connected to the Childbirth Certificate current statistics. These results have been evaluated through various descriptive and multivariate analyses. To verify the disease outcomes, women with any psychiatric disorder or use of psychotropic drugs were tracked in the main regional current statistics up to 1 year after delivery. Finally, a Sensitivity Analysis was conducted to verify the validity of the combined screening tool.

## **Results**

*Section I.* The 54 children aged 0-3 diagnosed with Neglect showed severe structural (especially in the corpus callosum, gliosis and enlarged Virchow-Robin perivascular spaces) and functional alterations, with serious delays in each psychomotor development area, above all in the Language and Performance scale. The injuries are related with each other and with some characteristics of multiproblematic families, which define a condition of deafferentation that has a heavy impact on children's outcomes. The structural and morphological results become more visible after 18 months of age. Of great interest, before 18 months the severity of structural damage on MRI is also predicted by a diagnosis of Shaken Baby Syndrome and nutritional neglect. The severity of injury to the corpus callosum is predicted by low nucleus education and the severity of the GMDS-ER performance delay.

*Section II.* The 79 children aged 0-3 diagnosed with Chemical Abuse showed severe structural (above all increased Virchow-Robin perivascular spaces and gliotic outcomes) and functional alterations, with serious delays in every area of psychomotor development, especially the scale Personal-social and Performance. The severity of structural damage on MRI is positively predicted by the child's age. Excluding age, the concentration levels of substances, poly-substances and cocktails of drugs predict gliotic and perivascular damage, probably the results of a mechanism of metabolic and microvascular damage in a very early period.

*Section III.* 10,258 screenings were performed out of 13,442 births that took place between January and June 2021, with a response rate of 76.3% of the birth wards of the Region. At a regional level, 6% of women were found to be at high risk of postpartum depression, 6.5% at medium risk, 87.5% at low risk. The most frequent risk factors were sociofamilial and psychiatric factors, followed by substance abuse and intrafamilial or past maternal violence. 2.8% of the women screened turned out to be pathological; among these, women at high risk were taken-care-of within 1 month from birth, as shown by the analysis of the survival curves. Through the Sensitivity Analysis, from the comparison of the ROC curves, the combined screening tool (EPDS + Questionnaire on risk factors) turned out to be more effective than the use of the EPDS alone, since it allows to optimize the sensitivity and specificity of the screening and identify more in-depth risk frameworks, which include psychic, psychosocial factors, substance abuse, current or past violence.

## **Conclusions**

Child Neglect, Chemical Abuse and Perinatal Depression represent a public health problem in Veneto Region, with a high prevalence and incidence. Early Child Neglect and Chemical Abuse significantly impair the neurodevelopment of children aged 0-3 years, with structural and functional damage. The families involved show multiple problems, including depressive disorders in the perinatal period. Screening interventions on perinatal depression could possibly precociously identify potential “toxic&depriving” contexts able to impair child neurodevelopment and consequently plan and implement effective treatment programs for mothers and prevention initiatives for children.

## *1. Introduzione*

---

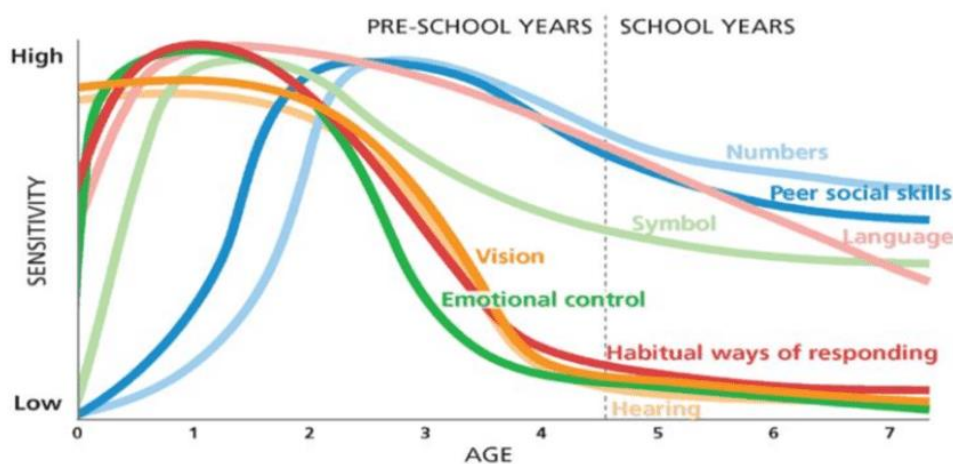
La sopravvivenza fisica e psichica ed il sano sviluppo di un bambino dipendono completamente dalla qualità dell'ambiente in cui nasce, cresce e con cui entra in relazione. Dalla qualità dell'esperienza vissuta nell'ambiente uterino e nei primi cruciali 1000 giorni di vita, dipende l'intero neurosviluppo del bambino in tutte le sue declinazioni, dall'equilibrio ormonale a quello psichico. Come un'impronta che determinerà il successo o l'insuccesso evolutivo e la piena espressione, o viceversa la soppressione, del potenziale genetico del bambino, le esperienze avverse in utero o nella vita post-natale che avvengono soprattutto all'interno di finestre temporali sensibili e cruciali per l'acquisizione di ogni tappa del neurosviluppo, plasmano il cervello del bambino, con sequele che possono interessare anche la sua intera vita e le successive generazioni<sup>1-4</sup>. Quando l'ambiente – uterino o extrauterino – è in qualche misura deprivante, tossico o ammalato, al feto/neonato/bambino infatti è richiesto di adattarsi in modi che gettano le basi per la “programmazione” della malattia, in cui il bambino subisce e diventa portatore di tali affezioni<sup>5,6</sup>.

Lo sviluppo cerebrale è un affascinante e complesso processo sequenziale e non lineare esperienza-dipendente che è influenzato sia dalle caratteristiche del genoma che da quelle dell'ambiente, ed è caratterizzato da continui e progressivi fenomeni di maturazione che avvengono parallelamente ad eventi di degenerazione sin dalle prime settimane dopo il concepimento. Dalla prima tappa della neurogenesi, le cellule cerebrali cominciano a migrare nelle diverse aree che costituiranno il cervello e, una volta raggiunta la destinazione, cominciano a differenziarsi, ovvero a specializzarsi, grazie al processo di arborizzazione, e cominciano a crearsi le connessioni sinaptiche grazie al processo di sinaptogenesi. Il passaggio del segnale da un neurone all'altro, può avvenire grazie alla mielinizzazione, ovvero al rivestimento delle fibre assionali con una guaina mielinica che non solo protegge l'assone, ma velocizza la propagazione dello stimolo nervoso. Durante la vita fetale avviene una produzione sovrannumeraria di neuroni, processo cui seguono, soprattutto nei primissimi anni di vita, fasi di apoptosi o pruning, ovvero di sfoltimento massivo e selettivo di tutti i neuroni e le sinapsi “inutilizzati” e quindi privi di rivestimento mielinico<sup>7</sup>. Le modifiche che avvengono nel cervello fetale sono particolarmente massicce alla fine del terzo trimestre e nei primi

mesi post-natali, come indirettamente sottolineato dalla crescita non lineare della circonferenza cranica. Alla nascita, il cervello del bambino è dotato solo di un sesto delle sinapsi presenti nel cervello dell'adulto ma sin da subito cresce esponenzialmente sulla base dell'esperienza, sino a raggiungere a 12 mesi un numero di sinapsi di due volte superiore rispetto a quelle dell'adulto<sup>8</sup>, per poi, come detto, andare incontro al processo di pruning, così che gradualmente si plasmerà un cervello unico nel suo genere per ogni bambino, sulla base del proprio potenziale genetico e dell'esperienza ambientale<sup>7</sup>. Il processo di mielinizzazione ha un ruolo cruciale nello sviluppo del Sistema Nervoso Centrale, prepara il cervello all'esperienza e da essa ne viene plasmato. Tale processo avviene a partire dalla seconda metà della gravidanza a livello spinale e può perdurare sino a 20 anni, con un picco nel primo anno di vita post-natale<sup>1,9</sup>, epoca fondamentale per la maturazione di aree cruciali per lo sviluppo del bambino, quali il corpo calloso, la principale commessura interemisferica costituita da circa 200 milioni di fibre nervose (assoni) che connettono i due emisferi cerebrali, o le aree del sistema limbico, cruciali nello sviluppo emotivo e affettivo<sup>7</sup>. La crescita e la maturazione, sia in senso accrescitivo che di potatura, sono processi asincroni all'interno delle varie aree cerebrali; ad esempio, le aree sensoriali (e.g. discriminazione e riconoscimento dei volti e dei suoni linguistici) maturano prima già all'interno dell'utero nella seconda metà della gravidanza e nei primi mesi di vita post-natale, basti pensare agli affascinanti studi sulla memoria e l'apprendimento prenatale che mostrano come un feto/neonato sia in grado di discriminare non solo la voce della propria madre da quella di altre donne, ma anche una storia raccontata in gravidanza rispetto ad una sconosciuta<sup>10</sup>. Le aree corticali raggiungono un picco di maturazione a due anni e procedono gradualmente nella loro maturazione durante la prima infanzia; quelle esecutive frontali hanno bisogno di arrivare alla fine dell'adolescenza per essere mature<sup>11</sup>. Ogni cambiamento maturativo del cervello è influenzato da fattori genetici e ambientali.

Il cervello in via di sviluppo, infatti, “*si aspetta*” di ricevere specifici stimoli ed esperienze all'interno di periodi critici e sensibili, ovvero finestre di aumentata plasticità diversamente distribuiti nel corso della vita che permettono al bambino di codificare e assimilare l'esperienza, con effetti permanenti sul suo sviluppo a lungo termine. Allo stesso modo, la plasticità neuronale e quindi le conseguenze sullo sviluppo *dipendono*

dall'esperienza<sup>2,12</sup>. Affinché lo sviluppo, in ogni sua declinazione, avvenga contingentemente rispetto alle finestre sensibili, infatti, è necessario che anche all'interno della relazione diadica avvengano scambi affettivi contingenti, coerenti e sintonizzati, sulla base dei quali si baserà il successivo sviluppo cognitivo, emotivo, comportamentale e sociale del bambino, e un attaccamento sicuro che farà da modello per tutte le successive relazioni del bambino con gli altri, ma anche con se stesso. In *Fig. 1* è raffigurata una rappresentazione delle diverse finestre sensibili di sviluppo.



*Figura 1. Finestre sensibili di sviluppo.*

Questi meccanismi, da un lato comportano che se uno stimolo non arriva al momento giusto e atteso, l'area di sviluppo viene deafferentata, e la finestra prima o poi si chiuderà; come può avvenire in condizioni quali il Neglect. Se un'esperienza avversa avviene all'interno di una finestra sensibile, l'area di sviluppo viene "intossicata"<sup>2</sup>; come può avvenire ad esempio in caso di maltrattamento, esposizione a sostanze stupefacenti sia in gravidanza che in epoca post-natale. La Depressione Perinatale rappresenta una condizione che si colloca a cavallo fra le due condizioni, in quanto sia causa di alterazioni nella qualità dell'accudimento del bambino una volta nato, sia di alterazioni biochimiche, ormonali e neurotrasmettitoriali se l'esordio è in gravidanza<sup>4,13</sup>, come verrà approfondito nei prossimi capitoli.

In ogni caso l'aspettativa di un ambiente prevedibile, accudente, nutriente, stimolante, sicuro, viene violata e le conseguenze in termini evolutivi sono drammatiche. In particolare, la gravità e la pervasività degli esiti dipendono da fattori quali la durata, il

tempo e il numero delle esperienze avverse cui è esposto il bambino, come illustrato in Fig. 2<sup>2</sup>.

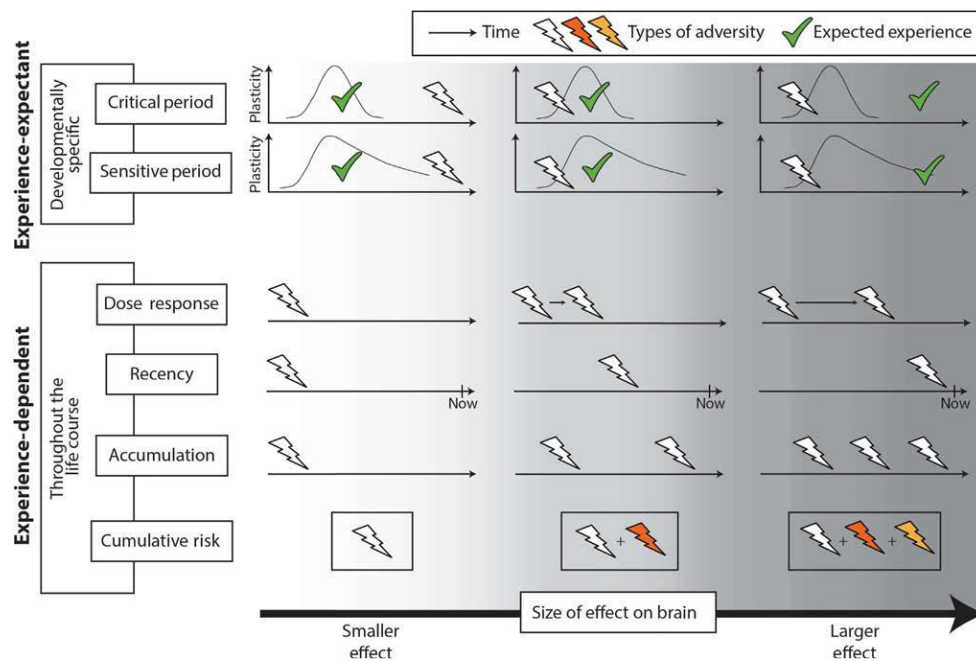


Figura 2. Modello concettuale dell'impatto ambientale sul neurosviluppo. Tratto da (2)

In merito agli esiti evolutivi, le esperienze avverse in epoca prenatale o postnatale compromettono il neurosviluppo del bambino sotto molteplici domini, sempre intrecciandosi con il personale corredo genetico del bambino. Ad esempio, vivere 9 mesi nella pancia di una mamma fortemente stressata o traumatizzata, espone il feto ad alti livelli di cortisolo materno, il cosiddetto ormone dello stress, che lo raggiungono sia attraverso la barriera placentare, sia attraverso disregolazioni dell'asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene (HPA), così che già in utero il feto mostrerà un'aumentata attività motoria, ma una rallentata responsività nella frequenza cardiaca<sup>14</sup>, come fosse in una condizione di "allarme", pronto a nascere in un mondo pericoloso. Alla nascita, una madre affetta da un disturbo d'ansia o da depressione, può manifestare alterazioni nella qualità dell'interazione diadica col bambino, mostrandosi particolarmente intrusiva, oppure ritirata, con conseguenze sull'instaurarsi di un attaccamento sicuro<sup>15</sup>. Il bambino, continuerà a mostrare livelli elevati di cortisolo per molti anni, mostrando una marcata ipereattività dell'asse HPA, o viceversa concentrazioni molto basse associate ad una ipoattività, successiva ad uno stato "allostatico"<sup>16</sup>. Il bambino, poi, mostrerà alterazioni sia strutturali che funzionali a livello di aree corticali preziose per la



regolazione emotiva, cognitiva, comportamentale, quali l'amigdala (che peraltro soffre molto della tossicità del cortisolo in quanto ricca di ricettori glucocorticoidi), la corteccia cingolata, prefrontale e orbitofrontale, l'ippocampo<sup>17</sup>, alterazioni nella produzione e la ricaptazione neurotrasmettitoriale, soprattutto a carico della serotonina e della dopamina, svilupperà attaccamenti insicuri, sino a manifestare alterazioni quali disturbi comportamentali, disturbi esternalizzanti o internalizzanti, scarse prestazioni scolastiche, difficoltà socio-relazionali, sino all'esordio di ansia o depressione, o malattie organiche spesso stress-relate (i.e. malattie autoimmuni) in adolescenza e in età adulta a chiusura, in termini epigenetici, del ciclo ambientale patologico<sup>17-20</sup>.

Condizioni di trascuratezza, maltrattamento, esposizione a sostanze stupefacenti, o la presenza di Disturbi Psichiatrici genitoriali in epoca perinatale, rappresentano tra le più gravi *Esperienze Avverse Precoci*<sup>1</sup> cui un bambino può essere esposto nel corso della sua vita, con esiti pervasivi sul neurosviluppo, in termini strutturali e funzionali, e sulla salute psicofisica sia a breve che a lungo termine, talvolta infausti. Verranno di seguito approfonditi singolarmente.

### ***Esiti sul neurosviluppo del Neglect precoce***

Il neglect è una forma di maltrattamento di natura omissiva definito dall'OMS come una mancanza da parte del genitore di sufficiente responsabilità e protezione nei confronti del bambino e una incapacità di provvedere ai bisogni fondamentali e specifici della sua età in ogni sfera di salute, educazione, sviluppo emotivo, alimentazione, riparo e condizioni di vita sicure, all'interno di un rapporto di responsabilità, fiducia e potere, che provoca un danno attuale, potenziale o evolutivo<sup>21</sup>. Esso quindi può assumere le forme di neglect fisico-nutrizionale, medico, educativo, emozionale-psicologico.

Sebbene sia una delle forme di maltrattamento più frequenti, esso rimane ancora sottodiagnosticato e misconosciuto<sup>22</sup>.

Si tratta di una patologia delle cure, ma anche della relazione, dagli esiti gravissimi, pervasivi e potenzialmente infausti. Essa rappresenta una delle forme di *aspettative violate* che comporta l'assenza di stimoli adeguati allo sviluppo del bambino all'interno di una delle finestre sensibili pocanzi nominate, dunque una condizione di *deafferentazione* ambientale, relazionale, emotiva, cognitiva che comporta danni strutturali e funzionali gravissimi, sin dalla gravidanza.

Una relazione diadica con la madre responsiva, sintonizzata e nutriente in senso affettivo, non solo fisico, è alla base dello sviluppo dei bambini e dell'instaurarsi di un attaccamento sicuro che pone le basi per tutte le successive relazioni con l'altro. Se l'ambiente è trascurante e deprivante le connessioni neurali associate alle reti emozionali e relazionali non si creano e vanno incontro ad una accelerazione del processo di pruning, ad un'alterazione del metabolismo dei neuroni, ad un ritardo della mielinizzazione, sino all'inibizione della neurogenesi e alla diminuzione dei livelli di fattori di crescita cerebrali, che si manifestano con danni strutturali e funzionali severi<sup>23,24</sup>. Nello caso specifico del neglect, si riscontrano gravi alterazioni a carico dell'integrità e della connettività della sostanza bianca in diverse reti neurali, con riduzioni dell'anisotropia frazionaria rilevata in indagini DTI che potrebbe essere dovuta a demielinizzazione o ad una diminuzione del numero di fibre conseguente ad una ipostimolazione e deafferentazione ambientale, in particolare a carico del sistema limbico e paralimbico. Tali fasci sono collegati a quelle aree dette fibre di associazione (fascicolo arcuato, uncinato e cingolo), che sono implicati nel linguaggio, nella regolazione emotiva, ma anche nella memoria, nell'apprendimento, nel comportamento e nelle più alte funzioni esecutive, che nel neglect risultano compromesse.

Una delle aree maggiormente colpite da una condizione di trascuratezza è il corpo calloso, come evidenziato da studi animali e umani. Ad esempio, studi animali sulle scimmie Rhesus che hanno riprodotto situazioni di deprivazione o di separazione materna, hanno rilevato sia riduzioni sinaptiche corticali, sia dell'integrità della sostanza bianca nelle regioni posteriori del corpo calloso, verosimilmente dovuti ad una accelerazione dello sfoltimento sinaptico e ad un ritardo di mielinizzazione, e non ad un difetto di produzione iniziale, nelle fibre cross-emisferiche dell'area somatosensoriale primaria e secondaria, della corteccia di associazione parietale posteriore, della circonvoluzione temporale superiore caudale, del cingolo posteriore e dell'area uditiva primaria. Tali aree sono strettamente dipendenti dall'esperienza e risentono estremamente di condizioni di deprivazione e deafferentazione ambientale; i cuccioli degli studi sviluppavano comportamenti simil-autistici<sup>25-27</sup>. Tali alterazioni, sia in senso strutturale che comportamentale, si sono rilevate anche in bambini istituzionalizzati e precocemente deprivati, dall'infanzia<sup>28</sup>, all'adolescenza<sup>29</sup>, sino all'età adulta<sup>30</sup>. Nei bambini esposti a deprivazione materna e ambientale è stata osservata una maggiore

incidenza di disturbi del linguaggio in forte relazione con la riduzione dell'anisotropia frazionale del fascicolo arcuato nell'emisfero sinistro, e di disturbi dell'attenzione e dell'iperattività in relazione con aumentate diffusività del cingolo, area inclusa nelle vie limbiche. Inoltre, sono state rilevate compromissioni a carico della corteccia associativa visiva, un'area che in caso di contesto minaccioso risulta viceversa iperattivata in linea con lo stato di ipervigilanza del bambino, soprattutto di fronte ad espressioni di tristezza e paura<sup>31</sup>.

Ulteriori aree di compromissione sono state riscontrate a carico dei volumi dei lobi frontali e parietali. Il lobo frontale, in particolare, è coinvolto nelle funzioni esecutive, quali la pianificazione, il controllo degli impulsi e dell'attenzione; fra i bambini a reddito più basso, alterazioni a carico di tali aree sono associate a maggiori problemi comportamentali in età prescolare<sup>32</sup>. Anche l'amigdala, fondamentale area del sistema limbico, risulta compromessa in presenza di Neglect, in particolare attraverso i processi di esposizione a stress precoce che da un lato compromettono i recettori GABA<sub>A</sub>, essenziali nella regolazione di manifestazioni quali ansia, irritabilità neuronale e suscettibilità epilettica, dall'altro ne aumentano il volume, soprattutto se l'esposizione allo stress è precoce. Tale aumento di volume, corrisponde anche ad una iperattività agli stimoli emotigeni e ad uno stato di costante iperallerta, con conseguenti compromissioni nella regolazione emotiva<sup>33-35</sup>. Risultano alterazioni anche a livello cerebellare e ippocampale<sup>36</sup>.

Inoltre, alcuni studi hanno rilevato alterazioni a livello degli spazi di Virchow-Robin ad oggi ancora di significato sconosciuto, con componenti probabilmente parafisiologiche, in molte aree che si è visto essere associate all'invecchiamento, all'ipertensione, al declino cognitivo, alla demenza nei soggetti anziani e, più recentemente, a patologie della sostanza bianca conseguenti a ictus o malattie neurodegenerative<sup>37,38</sup>.

Dal punto di vista biologico, la condizione di deprivazione costituisce un forte stress, pertanto si riscontrano severe alterazioni a carico del Sistema Nervoso Simpatico, dell'Asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene e del sistema serotoninergico, implicati in meccanismi quali il controllo dell'umore, degli impulsi e dell'ansia<sup>36</sup>. In particolare, l'iperattivazione dell'asse HPA e un costante innalzamento delle concentrazioni di cortisolo, portano ad un'alterazione nel sistema di feedback negativo tramite cui viene inibito l'ipotalamo nel rilasciare CRH, e l'ipofisi nel rilasciare ACTH. Tali alterazioni

sono correlate ad un cosiddetto “carico allostatico” estremamente tossico che, alla fine, può portare ad una down regolazione secondaria ad un ipercortisolismo e ad uno stato di ipoattivazione. L’esposizione a livelli eccessivi di cortisolo crea danni in strutture quali l’ippocampo e, a livello funzionale, al consolidamento della memoria<sup>36</sup>. Studi animali hanno riscontrato come in risposta a tali alterazioni, conseguenti a condizioni di deprivazione materna, i campioni presentassero condizioni di simil-malattia infiammatoria indicativa di una risposta immunitaria attiva e di simil-depressione; è interessante notare come tali risposte si siano registrate anche in bambini istituzionalizzati<sup>39,40</sup>.

A tal proposito, alcuni degli studi più interessanti che hanno aperto la strada allo studio sul neglect e che aiutano a comprendere le conseguenze di una deprivazione precoce, sono gli studi condotti sui bambini istituzionalizzati negli orfanotrofi rumeni nel 1900<sup>36,41</sup>. Si trattava di bambini che continuavano a presentare elevata suscettibilità alle infezioni, scarsa crescita, bassa circonferenza cranica, disturbi del comportamento, sociali, comportamenti simil-autistici, in condizioni igieniche degradate e con operatori in rapporto 1 a 60 bambini. Erano bambini che, anche se nutriti, morivano perché non accuditi emotivamente e affettivamente. Gli esiti peggiori si riscontravano nei bambini di meno di 3 anni. Johnson et al., hanno condotto uno studio grazie al quale hanno osservato alcuni di questi bambini una volta adottati, riscontrando gravi livelli di scarsa crescita, alta incidenza di malattie parassitarie e alterazioni comportamentali quali diminuzione dell’attività grosso-motoria, polifagia, polidipsia, ritardi del linguaggio, gioco solitario, attacchi d’ira, atteggiamenti oppositivi o viceversa ritirati ed enuresi<sup>42</sup>.

Le conseguenze e i segni più gravi del neglect precoce si possono osservare in presenza di *Failure to thrive* non organica, ridotte o assenti capacità motorie, linguistiche, cognitive, comportamenti autolesivi, autostimolanti, autoconsolativi, oppure disturbi dell’attaccamento sia di tipo reattivo sia disinibito. Sono bambini ritirati in se stessi, i più gravi sembrano sull’orlo di un crollo psicotico e possono essere scambiati per bambini autistici.

In età prescolare, oltre ai segni quali scarsa crescita ed infezioni ricorrenti, possono cominciare a comparire ferite inspiegabili, spesso legate ad incidenti ripetuti. Mostrano gravi ritardi nello sviluppo del linguaggio espressivo e recettivo, sino al mutismo. Dal punto di vista cognitivo e comportamentale manifestano difficoltà nell’attenzione, nella

concentrazione, iperattività, talvolta espressione di ansia, talaltre di rabbia. Appaiono bambini molto in difficoltà nelle relazioni con i pari e, se in presenza di disinibizione dell'attaccamento, cercano costantemente il contatto con l'altro<sup>36,43</sup>. In età scolare mostrano ancora più difficoltà emotive, comportamentali e interpersonali che si aggiungono a difficoltà nelle performance e nell'apprendimento e nel rendimento scolastico. Dal punto di vista intrapersonale, sono bambini senza autostima, che sentono di essere cattivi ed appaiono depressi, come se sentissero di essere privi di alcun valore. Nei casi più gravi agiscono comportamenti autolesivi. Dal punto di vista della regolazione dei ritmi fisiologici, mostrano disturbi del sonno, dell'appetito, oppure comportamenti anomali nel controllo dei bisogni fisiologici, urinando e defecando nei loro stessi indumenti, talvolta intenzionalmente<sup>44</sup>. In adolescenza, risulta una maggiore incidenza di gravidanze giovanili ed una generale attività sessuale precoce e talvolta promiscua, alla costante ricerca di partner sessuali multipli che possano, inconsciamente, riempire un vuoto emotivo. Questi bambini, poi adulti, sono più a rischio di delinquenza, attività criminali e violenza, così come abuso di sostanze stupefacenti. Inoltre, esiste un alto rischio di sviluppare disturbi di personalità, soprattutto di tipo Borderline<sup>24</sup>. Infine, in età adulta, il neglect è associato ad un maggior rischio di malattie somatiche quali ipertensione, sindrome del dolore cronico, malattie delle vie aeree, obesità, e molte altre condizioni.

Inoltre, dal punto di vista dell'impatto dell'ambiente sulle modificazioni epigenetiche, tali esiti possono compromettere la salute della prole, continuando a sostenere le catene intergenerazionali della trasmissione del trauma; molti dei genitori che trascurano i propri figli, infatti, sono stati un tempo bambini trascurati<sup>24</sup>.

### ***Esiti sul neurosviluppo del Chemical Abuse***

Il Chemical Abuse è una forma emergente di maltrattamento infantile che consiste nell'esposizione diretta (i.e. assunzione o somministrazione) o indiretta (i.e. da esposizione ambientale o da contatto con saliva, sudore, latte materno), intenzionale o accidentale, del feto, neonato o bambino a sostanze chimiche o droghe illecite (i.e. chimici, sostanze stupefacenti, alcol, farmaci non prescritti), con esiti gravissimi sulla salute<sup>45</sup>. Le dinamiche che portano ad una esposizione intenzionale hanno un carattere di attiva condotta maltrattante, mentre l'esposizione accidentale del bambino è

maggiormente associata a contesti trascuranti, che non si curano della salubrità dell'ambiente né della supervisione del bambino<sup>46</sup>; in ogni caso, spesso si tratta di una diagnosi multipla. Alcol, cocaina, cannabis, metadone, eroina, amfetaminee, ecstasy e benzodiazepine sono le sostanze cui più frequentemente viene esposto un bambino, molto spesso in forme multiple, alla luce delle motivazioni sottostanti l'assunzione combinata da parte del genitore (e.g. cocaina + eroina per ridurre gli effetti avversi reciproci di paranoia/aggressività e down depressivo, o cocaina + alcol per velocizzare gli effetti)<sup>47</sup>.

L'esposizione a sostanze, di fatto, è un avvelenamento e in quanto tale porta ad esiti gravissimi, potenzialmente infausti, che variano a seconda della tipologia e della quantità di sostanza, e alla durata e all'epoca di esposizione (prenatale vs postnatale).

Ogni sostanza cui viene esposto il feto in utero ha degli effetti specifici che variano in termini di gravità e tipologia di esiti di salute a breve e lungo termine, come riportato in *Tabella 1*. L'alcol, in particolare, risulta l'unica sostanza ad oggi riconosciuta come teratogena. In particolare, un agente si dice teratogeno quando provoca danni di tipo embrionale o embriotossico sul prodotto del concepimento.

Un danno embrionale porta ad aborto spontaneo, riassorbimento della cellula uovo o a morte endouterina; in caso di danno embriotossico il feto sopravvive, ma sviluppa malformazioni strutturali e/o funzionali. Il danno embriotossico da esposizione ad alcol porta il nascituro a sviluppare la cosiddetta Sindrome feto-alcolica o, in generale, disturbi che rientrano nello Spettro dei Disordini feto-alcolici, che includono disabilità e gravi problemi di tipo fisico, mentale, comportamentale e/o di apprendimento, di tipo cronico, che affliggeranno il bambino per tutta la sua vita<sup>48</sup>. Altre sostanze, come gli oppiacei (e.g. eroina) provocano la Sindrome di Astinenza Neonatale (SAN), un insieme di segni e sintomi clinici che il neonato, esposto durante la vita endouterina, può presentare alla nascita a causa della brusca sospensione delle stesse (sebbene nel caso della cocaina tali sintomi siano dovuti alla tossicità intrinseca della sostanza, più che alla sua sospensione).

La sintomatologia della SAN coinvolge molti organi e apparati, in particolare il Sistema Nervoso Centrale e Autonomo e l'apparato digerente, e varia a seconda della sostanza cui il feto è stato esposto, dal tempo intercorso dall'assunzione, e dall'età gestazionale alla nascita. I sintomi, quali pianto inconsolabile, difficoltà nell'alimentazione, tremori e

irritabilità, alterazioni del ritmo sonno-veglia, aumento del tono muscolare, riflessi ipereccitabili, convulsioni, vomito, diarrea, disidratazione, febbre e instabilità della temperatura corporea con sudorazione profusa, tachipnea (respirazione accelerata), possono manifestarsi precocemente entro 24-48 ore dalla nascita, o più tardivamente a 5-10 giorni. I casi più gravi richiedono un trattamento farmacologico (e.g. morfina in caso di SAN da oppioidi) o ricoveri in Terapia Intensiva Neonatale e sono associati ad un rischio maggiore di morte in culla (SIDS)<sup>49</sup>.

<b>Effetti sulla gravidanza</b>	<b>Tabacco</b>	<b>Alcol</b>	<b>Cannabis</b>	<b>Cocaina/ Stimolanti</b>	<b>Oppiacei</b>
Parto pretermine	✓	✓	✓	✓	✓
Ridotta crescita fetale	✓	✓	✓	✓	✓
Basso peso alla nascita	✓	✓	✓	✓	✓
Aborto spontaneo	✓	✓		✓	
Distacco di placenta	✓			✓	
Prematura rottura membrane	✓			✓	
Gravidanza ectopica	✓				
<b>Effetti sul nascituro</b>					
Deficit cognitivo	✓	✓	✓	✓	✓
Teratogenicità		✓			
Mortalità infantile/sindrome morte improvvisa del lattante	✓				✓
Sindrome di astinenza neonatale		✓		✓	✓
Disturbi del comportamento	✓	✓	✓	✓	✓

Tabella 1. Effetti a breve e lungo termine dell'esposizione in utero a sostanze stupefacenti e alcol. Tratto da (48).

L'esposizione prenatale a cocaina comporta danni vasocostrittivi che compromettono il normale flusso sanguigno placentare. Si associa a gravi effetti sulla gravidanza, come aborto spontaneo, nascita pretermine, problematiche nel funzionamento placentare, e sul feto/neonato, come rallentamento della crescita somatica fetale e postnatale, scarso peso alla nascita, malformazioni, convulsioni, anomalie neurocomportamentali, ipertonia,

paralisi cerebrale e, più avanti, compromissione nell'autoregolazione e ritardo dello sviluppo del linguaggio<sup>50,51</sup>. In termini di esiti strutturali in studi di RMN, i bambini esposti in utero alla cocaina mostrano perdita di materia grigia e alterazioni di materia bianca a livello corticale e sottocorticale, verosimilmente associate a compromissioni o ritardi di mielinizzazione<sup>52</sup>. Studi in fRMN, mostrano alterazioni nelle regioni coinvolte nel circuito dopaminergico, quali la corteccia frontale, la cingolata anteriore e il corpo striato, fondamentali nella regolazione emotiva, comportamentale, cognitiva e di ricompensa<sup>53</sup>. L'esposizione alle amfetamine è associata a gravissime lesioni quali emorragie, infarti, lesioni cavitari ai lobi frontali e atrofia cerebrale, a loro volta associate a deficit visuomotori e cognitivi. L'esposizione alla cannabis vede i suoi esiti nel funzionamento della memoria, del ragionamento verbale e iperattività<sup>50</sup>.

L'esposizione a sostanze multiple in utero, è stata associata ad una iperconnettività tra le regioni frontali e l'amigdala, e una ipoconnettività fra quelle talamiche e ippocampali<sup>54</sup>. In epoca postnatale, spesso i segni mostrati dai bambini sono aspecifici, sebbene talvolta si configurino come "tossindromi", ovvero quadri caratterizzati da segni e sintomi coerenti con specifici gruppi di sostanze quali cocaina o alcol che ne rendono più semplice la diagnosi. In generale, si riscontrano irritabilità, svogliatezza, tachicardia, tachipnea, ipertensione, aumento della temperatura corporea, midriasi, letargia, disorientamento, convulsioni, danni epatici, lesioni cerebrali, stato comatoso, alterazione dei livelli di coscienza, e, nei casi più gravi, morte<sup>55</sup>. Altri sintomi, quali bradicardia, depressione respiratoria, sonnolenza, ipossia e miosi, sono scatenati dall'intossicazione da oppioidi o farmaci come i beta-bloccanti; crisi convulsive, bradicardia, apnea, tachipnea, ipertensione, ipotermia, midriasi, sono associati all'intossicazione da barbiturici<sup>56</sup>. Inoltre, tutte le sostanze psicoattive interferiscono primariamente con il funzionamento neurotrasmettitoriale, con conseguenti danni psichici, neurocomportamentali, alterazioni e compromissioni nei processi cognitivi, nel circuito della ricompensa, nella regolazione delle emozioni, dell'impulsività e dell'attenzione, con iperattività. Gli esiti a lungo termine vedono il bambino, poi adolescente e adulto esposti ad un maggior rischio di esordio di disturbi psichiatrici, disturbi esternalizzanti, comportamenti a rischio, così come un aumentato rischio di sviluppare un disturbo da uso di sostanze (anche sulla base delle alterazioni dopaminergiche nel sistema della ricompensa, che risulta colpito e alterato)<sup>45,53,55</sup>.



Inoltre, l'esposizione continua alla cocaina produce effetti simili a quelli prodotti dalla demenza senile<sup>55</sup>. I principali meccanismi di danno cerebrale registrati nella popolazione adulta coinvolgono canali cerebrovascolari (e.g. ictus ischemici emorragici o non emorragici), probabilmente a livello microvascolare. Tuttavia, l'attuale letteratura a riguardo in popolazioni di bambini piccoli è ancora scarsa.

### ***Esiti sul neurosviluppo della Depressione Perinatale***

La depressione perinatale materna si dimostra sotto molteplici aspetti come un disturbo molto grave, frequente, caratterizzato da una sintomatologia e da alterazioni neurobiologiche, affettive e comportamentali uniche e peculiari, che comportano delle conseguenze drammatiche per la salute e il benessere della mamma, per la delicata costruzione del legame diadico, e per lo sviluppo del feto, che diventerà neonato, poi bambino, adolescente, adulto e, un giorno, genitore. Nel mondo occidentale, si stima che la depressione perinatale colpisca il 10-15% delle puerpere<sup>57,58</sup>, che sembra essere una prevalenza in aumento<sup>59</sup>.

In diverse misure a seconda della gravità, essa causa alterazioni e compromissioni in tutte quelle aree fondamentali per l'instaurarsi di buone relazioni, che sono alla base di un buono sviluppo. Tali alterazioni, diventano come dei "canali" di trasmissione che in diverse e specifiche modalità affliggono le corrispettive aree dello sviluppo biologico, del neurosviluppo e del funzionamento del bambino: il canale biologico-molecolare-ormonale, quello fisiologico, quello neurale, quello psico-comportamentale e quello emotivo-relazionale.

In epoca prenatale la depressione materna, a causa dei processi biochimici sottostanti alla patologia, si ripercuote sul feto attraverso disregolazioni neuroendocrine e alterazioni più o meno gravi e permanenti del suo sviluppo, con conseguenze che possono perdurare sino all'età adulta<sup>60</sup>. Durante lo sviluppo prenatale, infatti, il feto è estremamente sensibile e vulnerabile alla qualità e agli effetti dell'ambiente, che battito dopo battito, ne determinano lo sviluppo neurocomportamentale e gli esiti evolutivi, anche in termini epigenetici, all'interno di finestre temporali critiche e sensibili<sup>4</sup>. L'esposizione del feto durante le finestre sensibili di sviluppo a livelli tollerabili di stress materno stimola cambiamenti adattativi che lo preparano alla vita extrauterina; tuttavia, se lo stress è cronico, la risposta compensatoria adattativa e fisiologica provoca

danni, anche permanenti, in strutture e funzioni a livello sia fisico che emotivo, che attraverso i complessi meccanismi epigenetici possono trasmettersi di generazione in generazione<sup>20</sup>. In tal senso, è stato suggerito che anche i livelli di stress paterno possono causare danni al feto, tramite alterazioni epigenetiche nello sperma che possono essere direttamente trasmesse alla prole<sup>61</sup>.

A livello fisiologico, i feti di madri depresse presentano differenze significative nella risposta a stimoli vibroacustici esterni in termini di variabilità di frequenza cardiaca e reattività motoria, mostrando una responsività fisiologica minore e battiti più lenti, ma una maggiore attività motoria soprattutto fra il 5° e il 7° mese gestazionale<sup>14,62</sup>. Tale discrepanza potrebbe essere dovuta da un lato ad alterazioni biochimiche e ormonali nella madre che influenzano direttamente le reazioni fisiologiche e comportamentali del feto attraverso la placenta<sup>14</sup>, dall'altro, in particolare l'attività motoria intensificata, potrebbe essere un comportamento "indipendente" del feto, come una "reazione d'allarme" ad un potenziale pericolo, o anche ad un agente tossico, nel caso in cui la madre abbia assunto una sostanza stupefacente. Tuttavia, trascorrere la maggior parte della vita in utero in stato di "allarme", esaurisce le riserve fisiologiche e comportamentali del feto, che verso la fine della gestazione, a causa dei continui sforzi adattativi, mostra una ridotta sensibilità ed una rallentata responsività agli stimoli esterni<sup>4</sup>. Tale meccanismo rispecchia la disregolazione catecolaminergica e dell'asse ipotalamo-ipofisi surrene (HPA) che caratterizza e appartiene alla depressione e all'ansia materne<sup>63</sup> e che si manifesta con una iperattivazione del sistema neuroendocrino e della produzione di cortisolo nella mamma durante la gravidanza, generando una condizione di rischio per il feto. Il cortisolo, infatti, attraversa la barriera placentare e le catecolamine ne influenzano il flusso sanguigno, causando alterazioni nei livelli ormonali e neurotrasmettitoriali, nell'attivazione fisiologica dell'asse HPA del feto e compromettendo la connettività funzionale tra diverse aree cerebrali; nel cervello fetale, l'amigdala in particolare è un'area ricca di recettori glucocorticoidi, pertanto le alte concentrazioni di cortisolo materno risultano molto dannose in termini di struttura e funzione<sup>64-66</sup>. I feti di madri depresse, ansiose o stressate presentano infatti concentrazioni maggiori di cortisolo e norepinefrina, ridotte di dopamina e serotonina e stati di iper- o iporeattività dell'asse HPA, alterazioni che permangono sino a 6 (e più) anni dopo il parto<sup>4,16</sup>. L'ipoattivazione dell'asse HPA, in particolare, in caso di stress

sopraggiunge dopo uno stato di iperattivazione in seguito ad un “carico allostatico”, che danneggia i meccanismi di produzione e riassorbimento del cortisolo. Inoltre, l’enzima placentare 11 $\beta$ -idrossisteroide deidrogenasi-tipo2 (11 $\beta$ -HSD2), che inizialmente protegge il feto dalle alte concentrazioni di cortisolo della madre, risulta inibito dall’ansia prenatale<sup>67</sup>. Pertanto, a causa di tutte queste alterazioni ed anche a condizioni infiammatorie e metaboliche, il feto si trova immerso in un ambiente uterino altamente tossico e alla nascita, sulla base della programmazione di “risposte predittive adattative” si aspetterà di venir accolto in un mondo extrauterino stressante, pericoloso e ostile<sup>4,68</sup>. Nel caso in cui l’ambiente extrauterino non fosse così tossico e pericoloso, paradossalmente un ulteriore danno è rappresentato dalla mancata corrispondenza (i.e. *mismatch*) fra aspettativa programmata e realtà, effetto che vale anche nel caso contrario (i.e. ambiente uterino sano, extrauterino patologico)<sup>69</sup>.

In generale, esiste un equilibrio omeostatico tra quantità, tipologia, luogo e durata di interrelazione fra i neurotrasmettitori e gli ormoni che si formano nel corso del neurosviluppo, pertanto modificazioni temporanee o permanenti di tale equilibrio possono causare alterazioni nel funzionamento del cervello fetale e del soma. Concentrazioni eccessive di cortisolo o esposizione prolungata sono correlate a ritardo della crescita intrauterina, nascita prematura e basso peso alla nascita<sup>70</sup>. Inoltre, neonati di madri depresse presentano più bassi indici Apgar e scarsi risultati nella Scala di valutazione del comportamento neonatale di Brazelton (NBAS)<sup>71</sup>. Nell’arco del primo anno di vita, poi, nei figli di madri depresse si riscontrano tassi più alti di sottopeso e arresto della crescita, rilevati a 3 e 12 mesi; dopo i 12 mesi, parallelamente ad una depressione materna cronica, tale effetto non si rileva più, ma viene sostituito da più alte probabilità di sovrappeso durante l’infanzia e l’adolescenza<sup>72,73</sup>.

Alti livelli di depressione, ansia e stress sono anche associati a disregolazioni nei ritmi di nutrizione e sonno del bambino fino a 16 settimane dopo il parto. Il sonno ristoratore è fondamentale per lo sviluppo cerebrale del neonato, pertanto pattern sonno-veglia disfunzionali possono causare danni neurocognitivi precoci. In merito alla nutrizione, l’allattamento, sia esso al seno o con latte artificiale, è fondamentale per la salute del bambino, la costruzione della relazione diadica e nel contribuire al senso di autoefficacia della madre in merito alle aspettative personali e sociali sulla maternità. Dati i molteplici benefici sia per il bambino che per la mamma, la WHO raccomanda

l'allattamento esclusivo al seno per i primi 6 mesi di vita (i.e. riduce l'incidenza di infezioni e allergie, migliora lo sviluppo psicomotorio, riduce il rischio di osteoporosi dopo la menopausa e il rischio di cancro al seno e all'ovaio)<sup>74</sup>. Tuttavia, sebbene l'allattamento sia una questione naturale, esso non è scontato e l'insuccesso nell'allattamento esclusivo può rappresentare uno dei fattori di rischio per la depressione perinatale, che a sua volta ne determina spesso una cessazione precoce, per difficoltà e bassa confidenza, oppure per atteggiamenti difficili e ostili della mamma<sup>75</sup>.

Quando il bimbo nasce, la sua sopravvivenza fisica e psichica dipende totalmente dalla madre (o da chi si prenderà cura di lui) e, respiro dopo respiro, dovrà imparare a vivere nel mondo dell'aria, sempre portando con sé le memorie implicite dei nove mesi di esperienza vissuta nel mondo dell'acqua dell'utero, ora depositate nel suo inconscio precoce non rimosso<sup>76</sup>. Affinché lo sviluppo, in ogni sua declinazione, avvenga contingentemente rispetto alle finestre sensibili, è necessario che anche all'interno della relazione diadica avvengano scambi affettivi contingenti, coerenti e sintonizzati, sulla base dei quali si baserà il successivo sviluppo cognitivo, emotivo, comportamentale e sociale del bambino, e un attaccamento sicuro che farà da modello per tutte le successive relazioni del bambino con gli altri, ma anche con se stesso. Il neonato deve sentire che la madre si occupa dei suoi bisogni primari di nutrimento, sia fisico che affettivo, di sicurezza, vicinanza e protezione, deve sentire di poter depositare dentro di lei i suoi terrori e le sue angosce di neonato, senza che questi possano distruggerla, e di poter ricevere indietro le proprie emozioni incomprensibili, i propri "pezzi", più "digeriti", dotati di significato e tradotti per lui. Deve insomma sentirsi tenuto, dalla mente della madre, oltre che dalle sue braccia<sup>77-79</sup>. Se la madre è ammalata di depressione, di ansia o di un disturbo di personalità, tutti questi elementi che fanno sì che la relazione diadica sia buona e di sostegno allo sviluppo vengono a mancare, talvolta sostituiti dal distacco e dal ritiro, talvolta dall'ostilità e dall'intrusività, e il neonato si ritrova, in varia misura a seconda della gravità della malattia della mamma, da solo a dover fare i conti con la propria sopravvivenza, sia fisica che psichica, e questo ha delle conseguenze ingenti sulla sua salute, per tutta la vita.

Il neonato rispecchia il genitore, apprende dall'esperienza e da essa viene modellato. Durante le interazioni diadiche, la patologia psichiatrica perinatale, porta le madri depresse a mostrare più affetti negativi o neutri e meno affetti positivi, oltre che ad

ipostimolare il neonato, secondo stili parentali che possono essere sia ritirati che intrusivi. I primi, in particolare, sono associati a profili fisiologici sottosoglia caratterizzati da livelli di dopamina più bassi e attività EEG frontale destra aumentata, rispetto agli stili intrusivi; alterazioni simili si riscontrano nei neonati, che appaiono più “depressi” e ritirati... sono i neonati che, dopo tanti vani tentativi di segnalare e richiamare a sé l’attenzione e la mente della mamma, “smettono di piangere” e si autoconsolano<sup>80,81</sup>.

Le madri ansiose mostrano comportamenti “esagerati”, troppo intensi e ingestibili per un neonato, nello sguardo, nell’espressività facciale, nella vocalità, nel tocco, ed i bambini diventano “ansiosi”, mostrando risposte caratterizzate da tendenze all’evitamento in situazioni ansiogene e disregolazione nei comportamenti, nelle emozioni e nei segnali durante le interazioni diadiche<sup>82</sup>. Le madri con disturbi di panico tendono ad esprimere più rabbia nei momenti di disciplina<sup>83</sup>. Uno studio ha dimostrato che alterazioni cerebrali strutturali in aree implicate nella regolazione emotiva (amigdala e ippocampo) riscontrate in figli di madri depresse, potrebbero essere alla base dell’aumentato rischio di sviluppo di aggressività e comportamenti violenti nella giovane età adulta<sup>84</sup>. A prescindere dallo specifico disturbo psichico, lo sguardo e la mente dei genitori sono filtrati dalla malattia, e la percezione del bambino e dei suoi segnali ne risulta alterata e distorta. Così, ad esempio, una madre depressa può essere annoiata dal pianto del bambino e non rispondergli a lungo, ma il continuo pianto del bambino la fa anche sentire come una cattiva madre e genera in lei sensi di colpa e autoaccuse, e l’atmosfera emotiva si riempie di ostilità e angoscia, che fanno piangere ancora di più il bambino, come in un circolo vizioso... Quando l’esasperazione e l’agito prendono il sopravvento sul pensiero, tale circolo può essere interrotto da due “vie di fuga” drammatiche ed opposte: il neglect o la Shaken Baby Syndrome, che comportano esiti gravissimi a breve e lungo termine, talvolta infausti.

Un recente studio ha dimostrato come la depressione prenatale aumenti di 4 volte il rischio di maltrattamento nei figli, e i bambini esposti sia alla depressione prenatale che al maltrattamento presentano un rischio di 12 volte maggiore di sviluppare psicopatologia rispetto ai bambini non esposti<sup>85</sup>.

Il maltrattamento, sia esso fisico, psicoemozionale, sessuale, o grave trascuratezza fisica ed emotiva, è una patologia della relazione, pertanto i fattori di rischio più predittivi

sono legati alle caratteristiche dei genitori e di come essi vivono l'essere genitori di quello specifico bambino, che a sua volta ha delle proprie caratteristiche e unicità (e.g. è un bambino facile, difficile, affetto da disabilità, etc.). Un'anamnesi positiva per disturbi psichiatrici pregressi, attivi e un basso livello di istruzione, sono i fattori di rischio maggiormente associati al neglect, una forma di maltrattamento omissiva con la più alta prevalenza rispetto agli altri tipi di maltrattamento.

Vi è poi un'ampia letteratura a sostegno della relazione fra abuso di sostanze e/o alcol in gravidanza, nel postpartum o nel periodo dell'infanzia, e maltrattamento infantile: oltre a costituire esso stesso una forma di maltrattamento denominata *Chemical Abuse*, ovvero l'esposizione del feto/neonato/bambino a sostanze stupefacenti, alcol o farmaci non prescritti, l'abuso di sostanze da parte dei genitori aumenta di due volte il rischio di abuso fisico o sessuale e di neglect nei figli. L'associazione fra abuso di sostanze, depressione, maltrattamento o pratiche parentali disfunzionali (e.g. pratiche coercitive e punitive alimentate da sentimenti di ostilità verso i figli), così come fra storia di maltrattamento nell'infanzia della madre, depressione, disturbi di personalità, abuso di sostanze e maltrattamento infantile della prole, attraverso meccanismi di trasmissione intergenerazionale, è altresì ben noto<sup>86-89</sup>.

La depressione perinatale, l'ansia, lo stress, i disturbi di personalità o altri disturbi psichici perinatali, alterano lo sviluppo del cervello fetale e neonatale in termini sia strutturali che funzionali in aree coinvolte nella regolazione emotiva, comportamentale, nel funzionamento sociale e nello sviluppo cognitivo, soprattutto a carico del linguaggio, e motorio<sup>90</sup>.

In particolare, da recenti revisioni sistematiche della letteratura emerge come i figli di madri affette da depressione e ansia perinatale presentino alterazioni a carico delle strutture limbiche e delle aree fronto-temporali<sup>91</sup>, come rappresentato in *Fig. 3*.

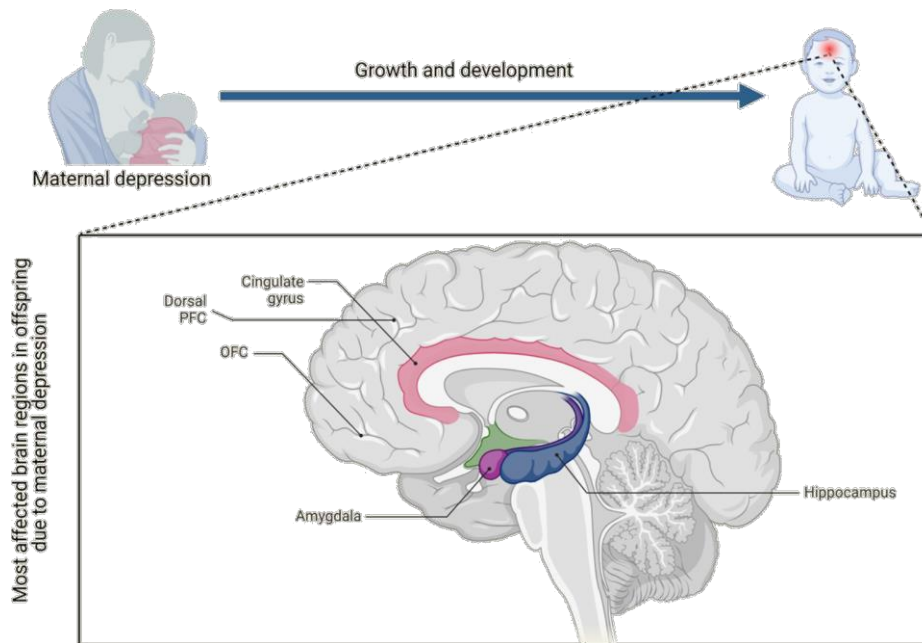


Figura 3. Aree cerebrali più significativamente alterate in bambini esposti a depressione perinatale. Tratto da <sup>(91)</sup>

Dalla letteratura emerge come la depressione prenatale materna sia associata nei neonati a ridotto spessore corticale nelle regioni frontali e temporali, ridotto o aumentato volume nell'amigdala (sia in neonati, infanti e bambini), ridotto volume a livello mesencefalico, e ridotta anisotropia e diffusività assiale nell'amigdala destra. Tali alterazioni sono simili a quelle riscontrate nelle madri depresse e, come anche noto da studi animali, contribuiscono ad aumentare l'emotività negativa, il rischio di depressione e di disregolazioni nell'attaccamento e nelle pratiche di accudimento<sup>4,68,92</sup>. In particolare, è stata riscontrata un'associazione fra riduzione dello spessore corticale frontale e temporale e livelli di cortisolo in figli di madri con depressione sia pre che postpartum<sup>91</sup>. Inoltre, in neonati di 6 mesi figli di madri depresse, è stato riscontrato un incremento ed un'asimmetria nell'attivazione EEG di aree frontali ed una più ampia connettività funzionale fra l'amigdala e la corteccia temporale sinistra, l'insula, il cingolato anteriore, la corteccia orbitofrontale mediale e la corteccia prefrontale ventromediale, tutti pattern correlati al disturbo depressivo maggiore negli adolescenti e negli adulti. Pertanto, tali alterazioni predicono la vulnerabilità di questi neonati per lo sviluppo di disturbi affettivi e dell'umore nel corso della vita<sup>68,93</sup>. Alterazioni dell'ippocampo sono state riscontrate in bambini più grandi, suggerendo la presenza di un periodo di "incubazione" prima che esse si manifestino<sup>94</sup>.

Simili alterazioni sono emerse anche da studi di *imaging* che hanno esplorato l'associazione fra l'ansia perinatale materna e gli esiti sul neurosviluppo dei neonati in termini sia strutturali che funzionali, similitudini che aiutano a comprendere i meccanismi per cui spesso si riscontra comorbidità fra depressione e ansia<sup>68</sup>.

Molto interessanti sono i risultati emersi da un recente studio longitudinale condotto da Borchers et al.<sup>95</sup> del 2021, che ha riscontrato da un lato un'associazione positiva fra sintomi gravi di depressione materna prenatale e sia alta anisotropia frazionaria che bassa diffusività radiale nel ginocchio del corpo calloso nei neonati; dall'altro è stata riscontrata un'associazione positiva fra anisotropia frazionaria nel corpo calloso e problemi comportamentali a 18 mesi<sup>95</sup>. Simili alterazioni si ritrovano anche in bambini esposti a grave trascuratezza dopo la nascita, e fanno riflettere sulla pericolosità e sui gravi esiti di condizioni di deafferentazione ambientale sul neurosviluppo del bambino, sin dall'ambiente uterino.

Tutte le alterazioni sinora descritte, alla fine, diventano visibili manifestandosi sotto forma di disturbi comportamentali, relazionali, cognitivi, neuropsichiatrici e somatici (e.g. malattie autoimmuni, obesità, etc.) nei bambini e negli adolescenti, soprattutto quando la patologia psichica della madre cronicizza.

I figli di madri cronicamente depresse manifestano deficit nelle funzioni esecutive a 6 anni, prestazioni cognitive considerevolmente ridotte, con peggiori prestazioni scolastiche e più bassi livelli di QI, maggiori e più gravi difficoltà emotive e comportamentali, pattern relazionali disfunzionali legati all'interiorizzazione dei modelli di attaccamento disfunzionali, e maggiori livelli di ansia e depressione<sup>96,97</sup>. L'incidenza e la prevalenza di disturbi internalizzanti ed esternalizzanti dei figli di madri affette da disturbi psichiatrici perinatali sono elevate e note<sup>4</sup>. I figli di madri con depressione prenatale mostrano maggiori problemi internalizzanti ed esternalizzanti all'età di 1 anno<sup>98</sup>, i figli di mamme con depressione postpartum mostrano più problemi comportamentali a 2 anni<sup>99</sup>, a 5 o anche più avanti<sup>100,101</sup>, insieme ad un rischio di quattro o cinque volte maggiore di sviluppare depressione, ansia, o altri disturbi psichici a 11<sup>102</sup>, 13<sup>103</sup> e 16 anni<sup>104</sup>. Effetti simili sono correlati anche alla depressione perinatale paterna, e ai disturbi d'ansia perinatali genitoriali, sia materni che paterni<sup>105-107</sup>.

L'ansia materna, in particolare, è associata a temperamento difficile, disturbi comportamentali, aumento del cortisolo nell'infanzia e disturbi d'ansia a 8-11 anni,



questi ultimi tanto più gravi quanto maggiori erano le concentrazioni di cortisolo della madre durante la gravidanza<sup>108,109</sup>. Inoltre, i figli di madri che hanno sofferto di ansia perinatale mostrano disturbi del sonno, crisi di pianto eccessive e inconsolabili, paura dell'estraneo e minor coinvolgimento sociale, probabilmente "appresi" dai comportamenti di evitamento della madre<sup>110</sup>.

I figli di madri affette sia da disturbi di personalità che depressione postpartum, mostrano disregolazioni comportamentali ancora più gravi a 18 mesi<sup>111</sup>.

In generale, i figli di genitori affetti da disturbi psichiatrici perinatali mostrano strategie di regolazione emotiva meno funzionali, comportamenti autodistruttivi, aggressività, ritiro, evitamento, depressione, e possono esperire maggiori difficoltà nel regolare le proprie emozioni negative<sup>4</sup>. Inoltre, i bambini con disturbi comportamentali gravi, mostrano una più marcata e persistente aritmia sinusale respiratoria, ovvero un correlato del tono vagale, quindi dell'attivazione parasimpatica, che in condizioni normali e ottimali decresce, indicando le capacità dell'individuo di mobilitare risorse in risposta alle immediate sfide ambientali, come il far fronte a situazioni frustranti o stressanti. I bambini che mostrano un corretto funzionamento adattativo in situazioni di stress, quindi un normale decremento di tale correlato fisiologico, mostrano meno problemi internalizzanti, esternalizzanti e cognitivi/accademici<sup>4,112</sup>.

Gli effetti dei disturbi psichiatrici perinatali materni e paterni non trattati hanno esiti a lungo termine. In adolescenza, il rischio per i figli esposti di sviluppare depressione, ansia, un altro disturbo psichiatrico o comportamenti antisociali, aumenta esponenzialmente, indice sia di esposizione diretta ad un ambiente postnatale psichicamente (e a volte fisicamente) tossico, sia di una possibile programmazione fetale della malattia che, in termini epigenetici, contribuisce agli esordi che per molte patologie si registrano in epoca adolescenziale, così come alla trasmissione intergenerazionale di genotipi e fenotipi malati<sup>97</sup>.

Al contrario, una sintomatologia genitoriale in remissione correla con buone prestazioni nei figli e con più favorevoli esiti strutturali cerebrali. In particolare, uno studio longitudinale basato su un RCT pilota condotto da Bleker et al. nel 2019, ha dimostrato come il trattamento della depressione materna durante la gravidanza con Terapia Cognitivo Comportamentale (CBT) migliori gli esiti cerebrali microstrutturali nei figli sino a 7 anni dopo, in particolare in termini di aumento nello spessore della corteccia

occipitale destra e del giro linguale, aumento di concentrazioni di sostanza grigia nel lobo temporale mediale destro (misurata con Voxel-Based Morphometry analysis) e ridotta sezione trasversale del fascio di fibre nel fornice, nel tratto ottico e nella stria terminalis (misurata con Fixel-Based analysis)<sup>96,113</sup>.

In merito agli outcome ostetrico-ginecologici, una depressione o un altro disturbo insorti in gravidanza debilitano molto la donna, rendendola più vulnerabile a una serie di complicanze che, a catena, ricadono sul feto. In particolare, soprattutto nella finestra del terzo trimestre, aumenta il rischio di preeclampsia, di necessità di anestesia epidurale, e di parto complicato e/o strumentale<sup>114,115</sup>.

Per quanto riguarda l'impatto sulla qualità del legame (i.e. *bonding*), della relazione diadica mamma-bambino e sulla sicurezza dell'attaccamento, i disturbi psichici perinatali manifestano i loro effetti sin dalla gravidanza, se quella è l'epoca di insorgenza, ostacolando o compromettendo sin da subito l'instaurarsi di un attaccamento con il feto, con drammatiche conseguenze nel continuum della vita extrauterina. Dopo il parto, infatti, le mamme affette da disturbi psichici perinatali mostrano deficit di sensibilità, sensitività, sintonizzazione affettiva, rispecchiamento, una ridotta capacità di mutua regolazione affettiva ed emotiva rispetto alle emozioni sia positive che negative del neonato, una difficoltà nel rispondere alle richieste e ai bisogni del neonato in modo coerente, contingente e *sufficientemente buono*<sup>79</sup>, oppure si mostrano più controllanti, o incapaci di prestare attenzione e valutare condizioni che potrebbero essere rischiose per la salute o la sicurezza e, in generale, mostrano una percezione distorta del comportamento e dei segnali del neonato, con drammatiche conseguenze sulla bontà dell'interazione diadica, nell'adempimento delle funzioni genitoriali e nella qualità degli stili genitoriali<sup>116-118</sup>.

Così, le modalità relazionali con il neonato che ne derivano, possono essere caratterizzate da un lato da intrusività, avversione e ostilità (soprattutto nel caso di disturbi d'ansia o di personalità), dall'altro da ritiro, disinteresse e distacco (sia in caso di depressione che in alcune forme di ansia), esponendo in ogni caso la diade mamma-bambino a sviluppare stili di attaccamento insicuri o anche disorganizzati, se tali modalità sono talmente gravi da configurarsi come abuso o maltrattamento in un caso, neglect nell'altro<sup>4,13</sup>. Antichi fantasmi di abusi e/o maltrattamenti e/o trascuratezza subiti dalla madre durante la propria infanzia, non solo rappresentano un forte rischio

per la depressione o altri disturbi psichiatrici perinatali ma, venendo drammaticamente risvegliati dall'arrivo di un bambino, essi rappresentano un rischio elevato di ripetere i cicli della violenza sul figlio, e così di generazione in generazione<sup>87</sup>. Quando la depressione è gravissima, o quando i deliri psicotici prendono il sopravvento, i fantasmi materni possono concretizzarsi nei loro esiti più estremi: l'infanticidio o il suicidio.

Concludendo, alla luce della pericolosità e della nocività della patologia psichiatrica perinatale per ogni area di funzionamento e sviluppo dell'individuo, sia esso la mamma, il papà o il bambino, interventi precoci di prevenzione e cura sono prioritari e contribuiscono da un lato a rompere le catene che trasmettono la patologia di generazione in generazione, dall'altro a salvaguardare il benessere dei bambini, che rappresentano la popolazione con il massimo potenziale di salute.

### ***Obiettivo del presente lavoro***

Alla luce di tali premesse l'obiettivo generale del presente lavoro di ricerca è di offrire un contributo allo studio dell'impatto di condizioni precoci di deafferentazione e tossicità ambientale, sia endogena che esogena, quali il Neglect, il Chemical Abuse e la Depressione Perinatale sul neurosviluppo di bambini in fascia d'età 0-3 anni, sia in termini di esiti strutturali che funzionali, così come di fattori di rischio predittivi di tale danno, a partire da un'ampia casistica totale di 133 bambini afferiti nell'arco di quasi 15 anni presso il Centro Regionale per la Diagnostica del Bambino Maltrattato dell'Azienda Ospedaliera di Padova con diagnosi di Neglect, Chemical Abuse e valutazioni neuroradiologiche e psicomotorie funzionali.

Alla luce dei fattori di rischio condivisi fra questi tre fenomeni e rappresentando, ognuno di questi fenomeni, un fattore di mutuo e reciproco rischio, si è analizzata l'efficacia di un programma di screening per la Depressione Perinatale progettato all'interno del più ampio Progetto Regionale sulla Depressione Perinatale ed implementato su tutto il territorio della Regione Veneto.

## ***SEZIONE I***

### **QUANDO L'AMBIENTE È DEPRIVANTE:**

#### **ESITI DEL NEGLECT PRECOCE SUL NEUROSVILUPPO**

---

##### ***a. Introduzione***

Dal rapporto del 2020 sulla prevenzione della violenza contro i bambini della World Health Organization, emerge come annualmente, nel mondo, sono circa 1 miliardo i bambini vittima di una forma di maltrattamento, di cui 40.000 muoiono<sup>119</sup>. In Europa, il 34.7% dei bambini esposti ad una forma di maltrattamento, subiscono neglect<sup>22,120</sup>. In Italia, un'indagine condotta dal Cismai su una popolazione di 2,1 milioni di bambini ha rilevato come 193 bambini su 1000 siano vittima di almeno una forma di maltrattamento, di cui il 40.7% di una patologia delle cure, in cui rientra il neglect<sup>22</sup>.

Come descritto nel capitolo introduttivo, gli esiti di salute sul neurosviluppo dei bambini trascurati, soprattutto se precocemente, sono molteplici, pervasivi, cronici, e riguardano tutte le principali aree di funzionamento, dalle regolazioni ormonali, agli esiti strutturali e funzionali sul cervello e lo sviluppo psicomotorio, sociale, relazionale e affettivo<sup>24</sup>. Molti sono i fattori di rischio associati all'insorgenza del neglect, una condizione di deprivazione e omissione grave che nasce da relazioni genitoriali disfunzionali. Fra i principali fattori di rischio, seguendo un approccio ecologico, si ritrova l'interazione fra fattori sistemici e contestuali che interagiscono tra loro a vari livelli e che includono fattori individuali (variabili biologiche e proprie del bambino o del genitore), relazionali (con i genitori e con le reti sociali allargate), comunitari (contesti ambientali) e sociali (norme sociali, disuguaglianze economiche e assenza di reti protettive)<sup>121,122</sup>. Condizioni di depressione materna, monogenitorialità, bassa istruzione scolastica, giovane età, basso status socio-economico o disoccupazione, abuso di alcol e sostanze stupefacenti, sono fra i fattori di rischio maggiormente associati al rischio di Neglect, così come esperienze infantili di trascuratezza del genitore stesso<sup>123</sup>. In merito al bambino, rientrano condizioni di disabilità fisica o psichica, patologia organica, pattern comportamentali esternalizzanti che sono stressanti per i genitori. A livello relazionale, la instabilità relazionale, violenza domestica, predisposizioni del genitore all'uso di mezzi di correzione corporali, gravidanza

indesiderata e nuclei familiari molto numerosi rappresentano un ulteriore grave fattore di rischio, così come, dal punto di vista sociale, l'isolamento, contesti di criminalità, o di inadeguate politiche di Welfare<sup>120</sup>.

In merito agli esiti strutturali e funzionali sul bambino esposto a neglect in età così precoce, la ricerca nell'ambito della neuroradiologia e nella neuropsicologia presenta studi prevalentemente animali, oppure retrospettivi in popolazioni adulte o adolescenti, pertanto resta un ambito ancora da coltivare.

### ***b. Obiettivi dello studio***

Obiettivo generale di questo lavoro è valutare come condizioni di deafferentazione ambientale derivanti dall'esposizione a contesti familiari precocemente trascuranti possano impattare sul neurosviluppo del bambino sia sul piano strutturale che su quello funzionale. Con l'intento di studiare sia le caratteristiche delle famiglie, che dei bambini, gli *obiettivi specifici* sono sintetizzabili nei seguenti punti:

1. Studiare un'ampia casistica di bambini in fascia 0-3 anni con diagnosi di neglect precoce come forma singola o associata ad altri tipi di maltrattamento attraverso: una descrizione delle caratteristiche anamnestiche e dei quadri clinici riscontrati; una revisione delle immagini di risonanza magnetica con e senza DTI attraverso analisi qualitative e semi-quantitative delle alterazioni cerebrali riscontrate; una valutazione della gravità dei quadri di ritardo di sviluppo psicomotorio rilevati alle scale di livello *Griffiths Mental Development Scales-ER* (GMDS-ER), confrontati con il danno strutturale.
2. Descrivere le caratteristiche socio-economiche, relazionali, cliniche dei nuclei familiari e dei genitori dei bambini della casistica, nonché raccogliere informazioni riguardo alla gravidanza e al periodo neonatale e perinatale per ogni bambino.
3. Analizzare il ruolo e il peso delle caratteristiche degli ambienti familiari, dei bambini e della presenza di forme associate di maltrattamento, nel determinare e predire la natura e la gravità del danno strutturale e funzionale dei bambini.

### ***c. Materiali e Metodi***

È stato effettuato uno studio osservazionale trasversale retrospettivo multifonte a partire dall'intera casistica di bambini afferiti al Centro Regionale per la Diagnostica del Bambino Maltrattato dell'A.O.U. di Padova dall'avvio dell'attività nel 2008 sino a Luglio 2022 (n=1250), selezionando un campione finale di bambini con diagnosi di Neglect precoce di età compresa fra 0 e 3 anni e con almeno un esame di Risonanza Magnetica Cerebrale (RMN con o senza DTI) (n=54). La selezione del campione è avvenuta secondo la seguente flow-chart (*Tabella 2*).

Intera casistica del Centro 2008-2022	1250
Diagnosi di Neglect	250
Casi di Neglect con RMN	129
Casi di Neglect con RMN di età 0-3 anni	<b>54</b>

*Tabella 2. Flow-chart per la selezione del campione.*

#### ***Fonti informative***

È stato raccolto un vasto numero di variabili riguardanti sia il bambino che la famiglia, descritte nel successivo paragrafo, attingendo dalle seguenti fonti informative:

- *Cartelle cliniche di ricovero e territoriali (informatizzate e cartacee)*: per la raccolta di tutte le informazioni di natura anagrafica e clinica del paziente che viene ricoverato in struttura ospedaliera o assistito ambulatorialmente in struttura territoriale extra-ospedaliera, e dei genitori (e.g.colloqui clinici, esami tossicologici).
- *DEA di Pronto Soccorso*: per la raccolta della natura e della gravità dei sintomi all'accesso in urgenza/emergenza presso la Struttura sanitaria.
- *Flusso Certificato di Assistenza al Parto (CedAP)*: per la raccolta delle informazioni sulla natalità e perinatalità del bambino, inclusa la presenza di esposizione a sostanze in gravidanza, l'eventuale presenza di Sindrome di Astinenza Neonatale o di Sindrome Feto-alcolica, ed alcune informazioni anamnestiche dei genitori.

#### ***Variabili raccolte***

Dalle fonti appena descritte, per ogni paziente si è raccolto un vasto numero di informazioni a carattere anamnestico e clinico sulla storia di trascuratezza e sulle

condizioni di salute prossime e remote del bambino, così come informazioni sul nucleo familiare di appartenenza.

In particolare, fra i dati di natura *anagrafica e anamnestica* si sono raccolti: età, sesso, nazionalità, età alla diagnosi, segni e sintomi all'accesso, eventuali accessi presso il Pronto Soccorso Pediatrico o ricoveri precedenti, curve di crescita (dalla nascita al momento della diagnosi e nei vari controlli successivi, o eventualmente precedenti).

Sono state poi raccolte informazioni sulla *perinatalità*: età gestazionale alla nascita, tipo di parto (naturale o taglio cesareo), tipo di allattamento (latte materno, latte in formula, misto), grado di programmazione della gravidanza, esposizione a sostanze o a malattie infettive materne in gravidanza, parametri auxologici alla nascita (peso corporeo, lunghezza, circonferenza cranica).

È stata approfonditamente indagata *l'obiettività al momento dell'accesso*, raccogliendo: parametri auxologici, segni di trascuratezza (condizioni igieniche, adeguatezza dell'abbigliamento, carie, stato di denutrizione, eventuali lesioni), esame neurologico, valutazione psicologica e dello sviluppo psicomotorio.

Per ogni bambino, si è poi proceduto alla raccolta e alla revisione delle *immagini di Risonanza Magnetica Cerebrale* (con e senza DTI), per la definizione del danno strutturale, e delle valutazioni del grado di compromissione di sviluppo psicomotorio effettuate tramite il *test di livello Griffiths Mental Development Scale-Extended Revised 0-8 anni* (GMDS-ER 0-8 anni), per la definizione del danno funzionale. I criteri di analisi di entrambe le valutazioni, strutturale e funzionale, verranno di seguito approfonditamente descritti.

Inoltre, quando disponibili, si sono raccolti gli esiti di *esami strumentali* quali lo studio dell'età ossea e gli esami tossicologici su matrice cheratinica, urine e/o sangue, per la rilevazione di sostanze stupefacenti e/o alcol e/o farmaci non prescritti.

In merito alle *informazioni anamnestiche relative ai genitori* sono state raccolte: età, nazionalità, condizione di immigrazione (i.e. regolare, irregolare, e da quanto tempo in Italia), scolarità, stato occupazionale e lavorativo, presenza di altre relazioni diverse dal padre o dalla madre biologici del paziente, oppure di altre figure significative (e.g. altri familiari di supporto), isolamento sociale, storia pregressa di maltrattamento e/o trascuratezza nell'infanzia del genitore, storia di tossicodipendenza, conflittualità di coppia e/o violenza intrafamiliare, criminalità (con o senza detenzione).

Rispetto alle *informazioni relative ai nuclei familiari* si è considerato: la composizione del nucleo convivente in termini di numerosità di membri, di natura del legame (i.e. biologico o no) e di rapporti fra gli adulti conviventi, l'eventuale consanguineità fra i genitori, la presenza di fratelli o fratellastri e, se presenti, si è valutato se anch'essi fossero esposti a condizioni di maltrattamento e/o trascuratezza; si è poi considerata la distanza fra le gravidanze e se i figli o i genitori fossero affetti da patologie organiche. Infine, si sono raccolte *informazioni circa i provvedimenti di tutela o giuridici* pregressi, ovvero se il nucleo al momento dell'accesso fosse già noto ai Servizi Sociali e/o al Tribunale per i Minorenni e da quanto tempo, e attuali, ovvero la natura dei provvedimenti emessi da parte del Tribunale per i Minorenni e/o del Tribunale Ordinario a seguito della segnalazione effettuata dal Centro.

*Valutazione delle alterazioni sul piano strutturale: analisi qualitative e quantitative delle immagini di Risonanza Magnetica*

Per la valutazione delle alterazioni e del danno strutturale di ogni bambino, sono state revisionate e rivalutate le immagini di Risonanza Magnetica Cerebrale da parte di un Neuroradiologo esperto, in cieco rispetto al referto clinico disponibile in cartella ed è stata successivamente verificata la coerenza tra le due letture, risultata altamente coerente.

Tutti i bambini della casistica sono stati sottoposti a RMN 3T (Ingenia, Philips Healthcare, Best, Netherlands) e una bobina per lo studio della testa a 32 canali. Sono state eseguite le seguenti sequenze per il confronto anatomico e l'acquisizione della DTI: 3D high-resolution T1 weighted Fast Field Echo (FFE) acquisita con i seguenti parametri: TR 7.85 ms; TE 3.6 ms; flip angle 8 gradi; FOV 220 x 220 mm<sup>2</sup>; matrice di ricostruzione 448 x 448; voxel size 1x1x1 mm. Tempo di acquisizione: 6 minuti. La trattografia di diffusione è stata acquisita con una sequenza dual phase encoded pulsed gradient spin echo e applicando il gradiente di diffusione in 32 direzioni selezionate seguendo le regole di un modello di repulsione elettrostatica. Gli altri parametri della sequenza sono: diffusion weighting b-factor 1000 s/mm<sup>2</sup>; TR 9782.96 ms; TE 95.9 ms; FOV 224 x 224 mm<sup>2</sup>; matrice di scansione 112 x 112; matrice di ricostruzione 112 x 112; spessore di acquisizione assiale 2 mm; nessun gap tra le fette. Il tempo totale di acquisizione dell'esame completo si è attestato sui 45 minuti.



Si è effettuata una prima analisi qualitativa volta ad individuare le alterazioni più ricorrenti fra tutti i bambini, poi utilizzate per riclassificare ogni caso. Complessivamente, si sono identificate le seguenti 10 alterazioni ricorrenti:

1. *Ritardo della mielinizzazione*: valutato come da tabelle di riferimento standard<sup>124</sup>;
2. *Atrofia cerebrale diffusa*: presente in caso di ampliamento dei solchi corticali e delle cavità ventricolari, principalmente sovratentoriali, indicativa di perdita di volume del parenchima;
3. *Atrofia cerebrale focale*: intesa come ampliamento dei solchi corticali limitato ad un lobo cerebrale;
4. *Esiti gliotici*: rilevati in caso di minute alterazioni dell'intensità di segnale a livello della sostanza bianca, prevalentemente sottocorticale, di entrambi gli emisferi che non dimostrano restrizione della diffusività nelle sequenza T2 Flair;
5. *Alterazioni malaciche della sostanza bianca*;
6. *Alterazioni della sostanza bianca periventricolare*: intese come aree terminali di mielinizzazione, oppure allargamento degli spazi vascolari periventricolari di Virchow-Robin;
7. *Aumento degli spazi di Virchow-Robin*: rilevati in caso di ampliamento di questi spazi a livello della sostanza bianca di entrambi gli emisferi o della regione del nucleo capsulare;
8. *Esiti ischemici*;
9. *Depositi emosiderinici*;
10. *Assottigliamento del corpo calloso*.

Data l'assenza in letteratura di parametri di riferimento specifici per questa tipologia di popolazione ed utilizzabili per la definizione e la classificazione dei livelli di gravità di danno nelle tipologie di alterazioni rilevate, si è deciso di attribuire ad ogni alterazione un coefficiente indicativo di gravità, al fine di ottenere poi uno score globale di compromissione neuroradiologica per ogni paziente da poter utilizzare nelle successive analisi. Si è così assegnato il valore di *coefficiente=0* in caso di assenza di segni di danno, *coefficiente=1* in caso di segno fisiologico o para-fisiologico, *coefficiente=2* in caso di segno patologico o fortemente patologico, come riportato in *Tabella 3*.

<b>Coefficiente RMN</b>	<b>Alterazioni neuroradiologiche</b>
<b>0</b>	Assenti
<b>1</b>	Atrofia cerebrale focale Alterazione sostanza bianca periventricolare Aumento spazi Virchow-Robin
<b>2</b>	Ritardo mielinizzazione Atrofia cerebrale diffusa Esiti gliotici Alterazioni malaciche sostanza bianca Esiti ischemici Depositi emosiderinici Assottigliamento corpo calloso

*Tabella 3. Classificazione delle alterazioni neuroradiologiche per gravità.*

Come detto, i coefficienti ottenuti sono stati poi sommati per ottenere uno score globale di danno per ogni paziente; dal momento che alcuni bambini presentavano più danni contemporaneamente, lo score globale va da 0 a 19. Ai fini delle analisi, gli score ottenuti, sono stati poi ulteriormente raggruppati secondo classi di rischio (da “negativo” a “fortemente patologico”), come mostrato in *Tabella 4*.

<b>Score totale RMN</b>	<b>Classi di gravità</b>
<b>0</b>	Negativo
<b>1-2</b>	Normale
<b>3-5</b>	Patologico
<b>6-14</b>	Fortemente patologico

*Tabella 4. Classificazione per gravità degli score totali alla RMN.*

Si è poi condotta un’analisi quantitativa per la specifica misurazione del Corpo Calloso, fondamentale commessura cerebrale formata da più di 200 milioni di fibre di sostanza bianca, mediante la misurazione di tre punti di repere universalmente riconosciuti: il Ginocchio, il Corpo e lo Splenio (*Fig. 4*). Tale scelta è stata determinata dalla riproducibilità della misura e dalla disponibilità di valori normali di riferimento distribuiti per età pubblicati da Garel et al.<sup>125</sup>, riportati in *Tabella 5*.



Figura 4. Aree di misurazione dello spessore del Corpo Calloso, a livello di Ginocchio (GT), Corpo (BT), Istmo (IT) e Splenio (ST). Modificato da <sup>(125)</sup>.

Età	%ile	Ginocchio	Corpo	Splenio
0,5 anni	3°	3.7	1.8	3.4
	mediana	5.8	3	5.6
	97°	8.9	5.3	9.2
1,5 anni	3°	5.2	2.6	5.1
	mediana	7.7	4.1	7.5
	97°	10.4	6.1	10.5
2 anni	3°	5.7	2.9	5.6
	mediana	8.3	4.5	8.1
	97°	11	6.5	10.9
2,5 anni	3°	6	3.1	6
	mediana	8.8	4.8	8.5
	97°	11.4	6.8	11.3
3 anni	3°	6.3	3.3	6.2
	mediana	9.1	5	8.8
	97°	11.8	7	11.5
6 anni	3°	7	3.8	7.2
	mediana	10.1	5.7	9.8
	97°	12.9	7.7	12.5

Tabella 5. Valori di riferimento normali per la misurazione del Corpo Calloso. Modificato da Garel et al. (2011).

Ai fini delle analisi, a partire dai riferimenti normali in percentili, anche alle tre misure dei tre punti di repere del corpo calloso è stato poi assegnato un coefficiente di gravità

(da 0 a 2) (Tabella 6), valori che sono in seguito stati sommati per ottenere uno score totale per ogni paziente, indicativo della gravità del quadro di alterazione del corpo calloso (Tabella 7).

<b>Coefficiente Corpo Calloso</b>	<b>%ili</b>
<b>0</b>	25-75°
<b>1</b>	3-25° o 75-97°
<b>2</b>	<3° o >97°

Tabella 6. Classificazione delle alterazioni del Corpo Calloso per gravità.

<b>Score totale Corpo Calloso</b>	<b>Classi di gravità</b>
<b>0-1</b>	Normale
<b>2-3</b>	Patologico
<b>4-6</b>	Fortemente patologico

Tabella 7. Classificazione per gravità degli score totali di alterazione del Corpo Calloso

### Valutazione delle alterazioni sul piano funzionale

Il livello di compromissione e/o alterazione funzionale di ogni bambino, è stato valutato attraverso la somministrazione del test di livello Griffiths Mental Development Scale-Extended Revised 0-8 anni (GMDS-ER 0-8 anni), nella versione validata in lingua italiana<sup>126,127</sup>, test validato e ampiamente utilizzato su scala internazionale sia per scopi clinici che di ricerca. Le GMDS-ER valutano il livello di sviluppo psicomotorio e gli eventuali deficit/ritardi di sviluppo di bambini di età compresa fra 0 e 8 anni a *livello globale* e in sei specifici domini:

- *Scala Locomotoria (Scala A)*: valuta le abilità grosso motorie che implicano la coordinazione, il controllo dei movimenti e il mantenimento dell'equilibrio.
- *Scala Personale-Sociale (Scala B)*: valuta le competenze del bambino nelle attività quotidiane e nelle autonomie, così come le capacità relazionali con i genitori e i pari.
- *Scala Udito-Linguaggio (Scala C)*: valuta lo sviluppo del linguaggio espressivo e ricettivo, oltre alle abilità di comprensione.
- *Scala Coordinazione Occhio-Mano (Scala D)*: valuta le abilità di motricità fine, come livello di manualità, di coordinamento tra percezione visiva, scopo, obiettivo e movimento, ed il mantenimento visivo.

- *Scala Performance (Scala E)*: valuta le abilità visuo-spaziali attraverso attività che misurano velocità e precisione nell'esecuzione.
- *Scala Ragionamento Pratico (Scala F)*: somministrabile a partire dai 3 anni, valuta le abilità del bambino nel trovare soluzioni e capire concetti matematici e morali.

Uno dei punti di forza della scala è la sua flessibilità di somministrazione, che, pur dovendo avvenire secondo un ordine prestabilito, si compone di prove che per tipologia, natura e materiale di gioco familiare per età, permettono di accompagnare e seguire il bambino nell'esecuzione seguendo i suoi interessi. La struttura della scala permette di stilare un profilo accurato dei punti di forza e delle aree di fragilità e/o ritardo nei vari domini di sviluppo del bambino, delineandosi come strumento sensibile sia a livello diagnostico che prognostico rispetto alla gravità di compromissione. Per tale struttura, per i sanitari è uno strumento prezioso nella programmazione di interventi di abilitazione e riabilitazione individualizzati, predittivo di esiti a breve e lungo termine in popolazioni che presentano danni strutturali e/o funzionali<sup>128,129</sup>, disturbi del neurosviluppo<sup>129</sup> e condizioni di abuso, maltrattamento e trascuratezza<sup>130</sup>.

Rispetto allo scoring, per la *Scala di sviluppo globale* e per ogni *Sottoscala*, è possibile ottenere un'età mentale da confrontarsi con l'età anagrafica del bambino (corretta per eventuale prematurità), un Quoziente di sviluppo e i relativi percentili, in confronto con i punteggi standardizzati e validati su popolazione a sviluppo tipico.

Ai fini del presente lavoro, data l'omogeneità dei dati relativi al livello di compromissione che sarebbe derivata dal prendere in considerazione i Quozienti di sviluppo o i percentili (i.e. mediamente i valori della casistica si collocano sotto il 5-3° o sotto il 1° percentile), si è deciso di prendere in considerazione le età mentali, ricavando, ai fini delle analisi, dei Delta di sviluppo per ogni bambino (per la *Scala di sviluppo globale* e per ogni *Sottoscala*<sup>1</sup>) ovvero un valore corrispondente alla differenza in mesi fra età anagrafica al momento della somministrazione del test ed età mentale. Tali valori, sono stati poi raggruppati secondo classi di gravità (i.e. da “normale” a “fortemente patologico”), come rappresentato in *Tabella 8*.

---

<sup>1</sup> La sottoscala Ragionamento Pratico (Scala F) non è stata presa in considerazione poiché non è stato possibile somministrarne le prove ad alcun bambino.

	<b>Delta score</b>	<b>Classi di gravità</b>
<b>Scala globale</b>	Low – 0	Normale
	1 – 7	Patologico
	>7	Fortemente patologico
<b>Scala A (Locomotoria)</b>	Low – 0	Normale
	1 – 4	Patologico
	>4	Fortemente patologico
<b>Scala B (Personale-sociale)</b>	Low – 1	Normale
	2 – 7	Patologico
	>7	Fortemente patologico
<b>Scala C (Linguaggio)</b>	Low – 2,5	Normale
	3 – 7	Patologico
	>7	Fortemente patologico
<b>Scala D (Coordinazione occhio-mano)</b>	Low – 1	Normale
	2 – 7	Patologico
	>7	Fortemente patologico
<b>Scala E (Performance)</b>	Low – 0,5	Normale
	1 – 4	Patologico
	>4	Fortemente patologico

Tabella 8. Delta score e classi di gravità al test di livello GMDS-ER.

### ***Analisi statistiche***

In primo esame sono state condotte *analisi descrittive univariate* sia sulle variabili riguardanti i pazienti, sia su quelle relative ai genitori e ai nuclei familiari, al fine di valutare le caratteristiche anamnestiche e cliniche più frequenti e le distribuzioni delle varie modalità delle variabili.

Relativamente all'analisi dei parametri auxologici (peso corporeo, lunghezza e circonferenza cranica), si sono confrontati i percentili relativi alle misure rilevate al momento dell'indagine di RMN con le misure standardizzate per età secondo le curve di crescita della World Health Organization.

Ci si è quindi chiesti che relazioni potessero esserci fra alcune delle caratteristiche più frequentemente rilevate sia dei bambini che delle famiglie, pertanto sono state condotte *analisi descrittive bivariate* di confronto tra alcune caratteristiche salienti rispetto alla diagnosi di trascuratezza. Ad esempio, si è valutata la dipendenza tra variabili quali l'età alla diagnosi e il numero e la tipologia di maltrattamenti associati, oppure tra gli esiti funzionali relativi al livello di sviluppo psicomotorio e i danni strutturali in RMN, o

ancora fra età alla diagnosi e ritardi/danni dello sviluppo psicomotorio. Le differenze rilevate, sono state testate tramite *T-test* per dati appaiati ( $p \leq 0.05$ ).

Successivamente, al fine di comprendere come tutte le modalità delle variabili analizzate si aggregassero fra loro e quali tendessero ad estremizzare secondo un gradiente di gravità, nonché per evidenziare eventuali fattori latenti sottostanti ai dati raccolti, è stata condotta un'*analisi multivariata* attraverso una analisi delle corrispondenze multiple. In tale analisi, che mette in luce l'inter-relazione fra numerose variabili, si sono considerate alcune caratteristiche del bambino (e.g. sesso, età alla diagnosi, presenza e tipo di co-diagnosi di maltrattamento, numero e tipo di esposizione a sostanze, etc.), gli score totali qualitativo di RMN e quantitativo del corpo calloso (come descritto in Tabella 4 e 7), i Delta score delle GMDS-ER (come descritto in Tabella 8) e alcune delle caratteristiche più salienti dei nuclei familiari (e.g. composizione del nucleo familiare convivente, natura dei legami familiari, stato di occupazione, scolarità, abuso di alcol e/o stupefacenti, etc.).

Ogni variabile viene proiettata su un piano cartesiano a due assi (X e Y) risultante dalla combinazione vettoriale delle modalità delle variabili introdotte e dei loro residui. Ogni possibile combinazione si distribuisce in modo da poter giustificare la varianza massima ottenibile (36%). A seconda di come ogni modalità della variabile si colloca nei quattro quadranti nel piano (inferiore dx e sx e superiore dx e sx), è possibile ricavare il segno della tendenza delle variabili ad aggregarsi fra loro. Nello specifico, più i cluster determinati dall'aggregarsi di alcune modalità delle variabili tendono a collocarsi agli estremi dei quadranti allontanandosi all'origine (zero), più tali variabili sono significative e indicative di una maggiore estremizzazione delle diverse condizioni. Inoltre, è interessante considerare se le diverse modalità di una stessa variabile che si collocano agli estremi seguono un criterio logico rispetto al livello di intensità del fenomeno.

Infine, dopo aver valutato ed osservato la frequenza e la distribuzione delle modalità delle variabili attraverso le analisi uni- bi- e multivariate, comprese le analisi delle corrispondenze multiple, ci si è domandati se esistesse una relazione significativa fra il danno strutturale del bambino (variabile dipendente) e alcune caratteristiche del paziente e del nucleo familiare (variabili indipendenti). Pertanto, è stata condotta un'*analisi di regressione multipla Step-wise*, al fine di verificare l'ipotesi secondo cui

alcune di queste variabili (anamnestiche e cliniche del bambino e della famiglia) potessero essere esplicative e predittive della gravità del danno strutturale rilevato nel bambino sia in termini qualitativi (score RMN) che quantitativi (score Corpo Calloso). In particolare, la *Step-wise analysis* consiste nel far entrare in modo sequenziale le variabili che meglio spiegano la variabilità del fenomeno oggetto di studio (in questo caso la gravità di danno strutturale sia qualitativo che quantitativo). Ad ogni nuovo ingresso di una variabile esplicativa, un complesso algoritmo ridefinisce di volta in volta i coefficienti delle variabili, ovvero il loro peso, e le relative significatività, costruendo alla fine un modello, descritto dal parametro  $R$ . Più  $R$  si avvicina a 1, maggiori saranno la significatività e la forza predittiva del modello. Per le analisi statistiche è stato effettuato il software *SAS System* versione 9.4; per la creazione di tabelle, grafici e figure, Microsoft Excel.

#### ***d. Risultati***

Dei 1250 bambini afferiti al Centro Regionale per la Diagnostica del Bambino Maltrattato dell'A.O.U. di Padova fra il 2008 e il Luglio 2022, 250 (di tutte le età) presentano diagnosi di Neglect, rappresentando il 20% dell'intera casistica del Centro ( $M_{età}=7.6$  anni, Maschi=52%). Di questi bambini, 129 (52%) sono stati sottoposti ad un esame di *neuroimaging* (RMN con o senza DTI) e di questi, 54 sono i bambini di età compresa fra 0 e 3 anni, che rappresentano quindi il nostro campione finale ( $M_{età}=20.8$  mesi; Maschi=55%;  $N_{nuclei}=47$ ;  $N_{genitori}=94$ ).

In particolare, il 13% dei bambini ( $n=7$ ) presentano diagnosi finale singola di Neglect, l'87% ( $n=47$ ) presentano almeno un'altra forma di maltrattamento associata.

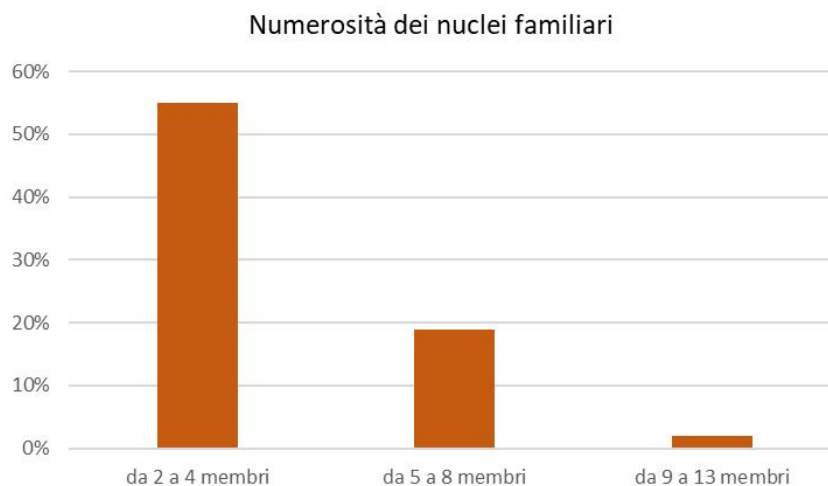
La trattazione dei risultati partirà dall'analisi descrittiva delle caratteristiche del contesto familiare, per nucleo e per genitore, per poter avere un quadro dettagliato dell'ambiente in cui vivono questi bambini. Seguiranno i corposi risultati delle analisi effettuate sui pazienti, sul piano anamnestico e clinico.

#### ***I nuclei familiari: in che ambiente vivono i bambini trascurati?***

Si è partiti dall'analizzare la composizione dei 47 nuclei familiari del campione e i legami biologici intercorrenti fra il paziente e gli altri membri conviventi.



Riguardo alla numerosità, in più della metà dei casi (55%), i nuclei sono composti da 2 a 4 membri, nel 19% dei casi dai 5 agli 8 membri; in un caso il nucleo è composto da 13 membri (*Fig. 5*).



*Figura 5. Numerosità dei nuclei familiari.*

In merito alla composizione dei nuclei e al tipo di legame delle figure adulte con il bambino, in 31 nuclei sono presenti entrambi i genitori biologici conviventi, in 10 un genitore biologico (13 madri e 1 padre) insieme ad altre figure adulte (prevalentemente nonni o compagno/a), in 4 nuclei è presente solo la madre biologica. In 2 nuclei non erano presenti i genitori biologici: in un caso il bambino conviveva con i genitori affidatari, in un altro il bimbo era stato ritrovato in stato di abbandono all'interno di una casa adibita a luogo di prostituzione. Risulta consanguineità in due coppie di genitori, una di origini rom-sinti, una pakistana (cui si dedicherà qualche riga fra poco), etnie in cui il matrimonio combinato è ancora una pratica culturale molto frequente.

Nel 32% dei casi (n=15) il bambino era figlio unico, nella metà dei casi i genitori avevano altri 1-2 figli (n=22), mentre nel restante 22% dei nuclei (n=10) da 3 sino a 10 altri figli (*Fig. 6*). Rispetto ai singoli genitori, in 6 nuclei solo la madre dichiara di avere almeno un altro figlio, in 1 soltanto il padre, in 21 entrambi i genitori. Ci siamo quindi chiesti quanti di questi figli biologici da parte di padre o madre convivessero con i nostri pazienti, riscontrando che in 24 nuclei era presente almeno un fratello da parte di stessa madre o stesso padre; nei restanti casi si trattava di figli nati da precedenti relazioni (che ad esempio vivevano con l'altro genitore, oppure che erano stati precedentemente allontanati), oppure di figli dei compagni della madre o del padre.

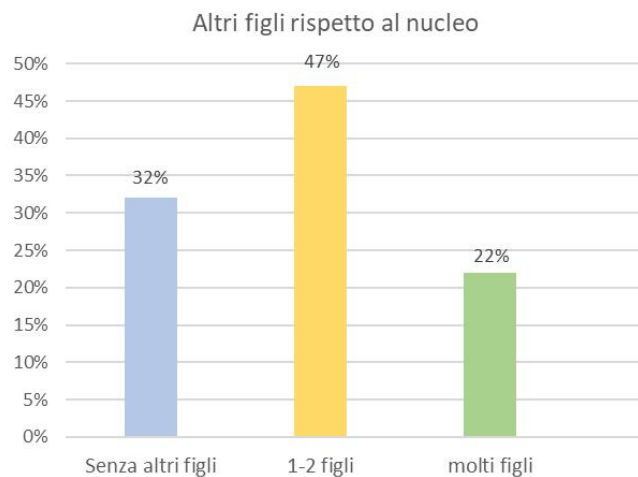


Figura 6. Composizione del nucleo per presenza di altri figli.

In merito alla progettualità delle gravidanze, risulta una distanza media di 1-2 anni fra il paziente e il fratello sia minore che maggiore; in particolare, in 7 nuclei vi è una distanza di un anno tra le nascite e 4 madri, al momento dell'accesso del paziente presso il nostro reparto, erano in corso di gravidanza. Tale dato, che parla di gravidanze molto ravvicinate e spesso non pianificate, è indicativo di una scarsa progettualità familiare e rappresenta un forte fattore di rischio. Inoltre, dal flusso CedAP emerge come nel 23% e nell'11% dei casi le madri riferivano in anamnesi rispettivamente almeno un aborto spontaneo e una interruzione volontaria di gravidanza (IVG).

I 94 genitori del campione si distribuiscono per età come mostrato in Fig. 7 (M=33.24), con madri molto più giovani rispetto ai padri. In particolare, 12 padri (vs. 2 madri) sono più vecchi di oltre 10 anni della madre.

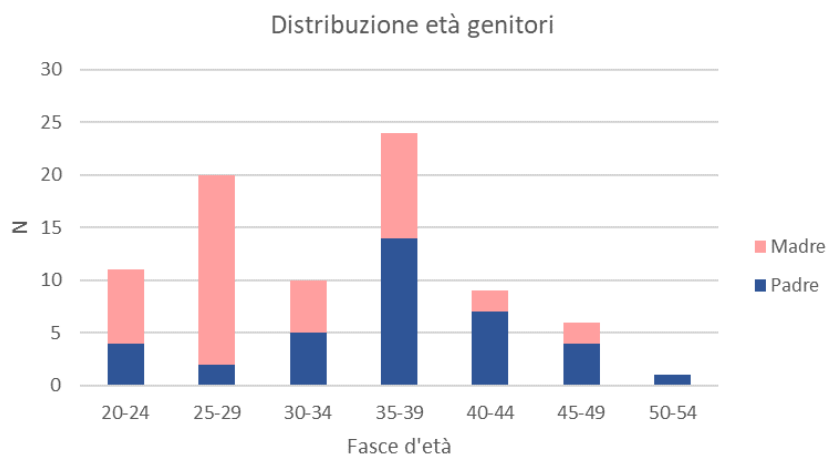


Figura 7. Distribuzione per età dei genitori.

Nel 36% dei casi i nuclei sono formati da entrambi i genitori italiani, nel 40% da entrambi i genitori di origine straniera e nel 24% dei casi da una coppia mista (in due casi si tratta di coppie straniere disomogenee, ovvero di diversa nazionalità) (Fig. 8).

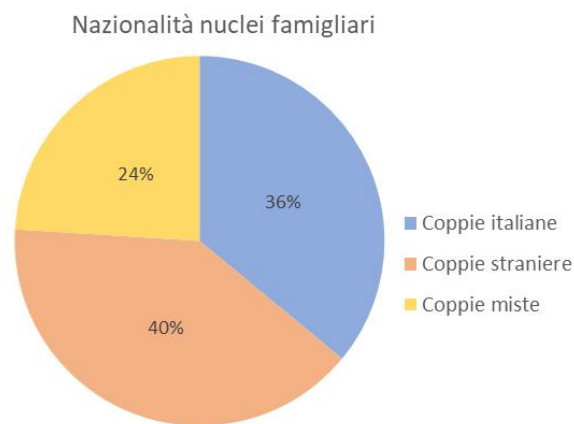


Figura 8. Nazionalità dei nuclei familiari.

Il 46% dei genitori di origine straniera risulta immigrato, di cui il 22% irregolarmente. In particolare, per nucleo, in 14 famiglie nessuno dei genitori di origini straniere risulta immigrato, in 16 lo sono entrambi, in 12 solo il padre. In merito all'epoca di immigrazione (ove reperibile l'informazione), tutti i padri risultano in Italia da almeno 6 anni, metà delle madri da meno di 5 anni, metà da più di 6 anni. Un genitore su quattro presenta importanti barriere linguistiche e isolamento, con una prevalenza delle madri. Nel 42.5% dei casi i genitori sono sposati, nel 37% conviventi, nel 10.3% non conviventi e nel 4.6% separati (Fig. 9).

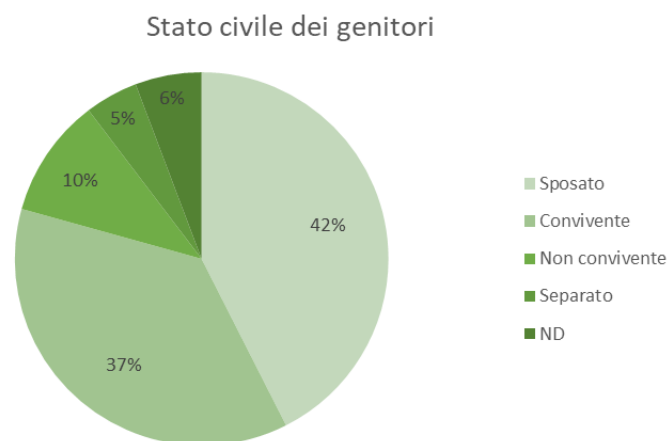


Figura 9. Stato civile dei genitori.

In merito allo stato occupazionale, il 51% di tutti i genitori risulta disoccupato. Per nucleo familiare, nell'87% dei casi è occupato solo uno o nessun genitore (Fig. 10). Rispetto al tipo di occupazione, la maggior parte dei genitori sono operai, genitori con impieghi irregolari e saltuari e pochi genitori impiegati e liberi professionisti.

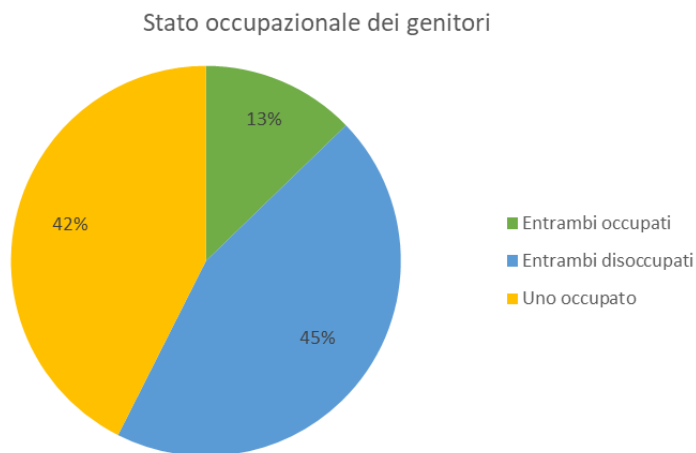


Figura 10. Distribuzione dei nuclei familiari per stato occupazionale dei genitori.

In merito alla scolarità, la metà dei nuclei familiari presenta un livello molto basso, con genitori analfabeti (2%), con licenza elementare (7%), o diploma di scuola media inferiore (38%). Il 30% ha un diploma di scuola media superiore e il 5% ha conseguito la laurea (Fig. 11).

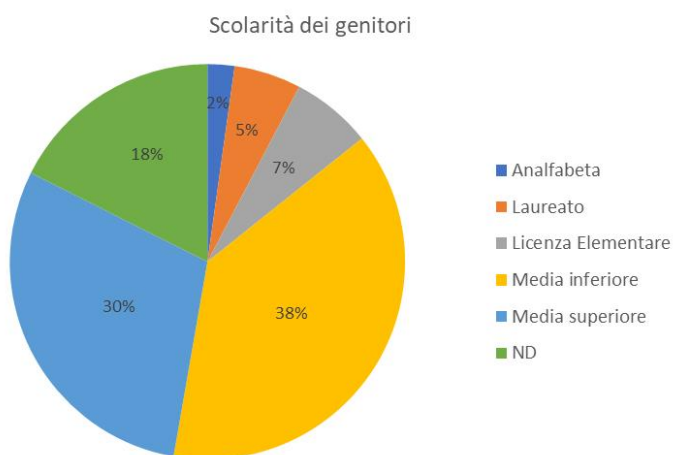
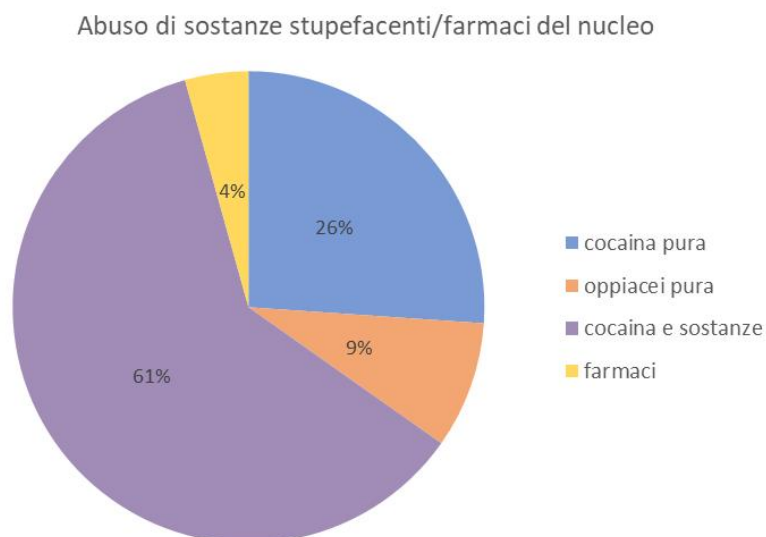


Figura 11. Scolarità dei genitori.

Sono poi state raccolte informazioni anamnestiche relative alla condizione psicofisica e alle abitudini di vita malsane che caratterizzano i nuclei familiari, al fine di individuare ulteriori fattori predittivi del rischio di dinamiche trascuranti e/o maltrattanti.

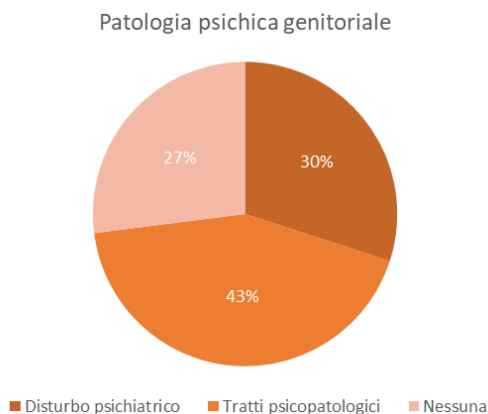
In particolare, rispetto allo stato di salute, 10 genitori, 7 pazienti ed 8 altri figli sono affetti da almeno una patologia organica cronica, rara in alcuni casi (e.g. malattie metaboliche, neurodegenerative, infettive, etc.). In un caso, ad esempio, la paziente in carico era affetta da SMA di tipo 1 e, oltre alla diagnosi di grave trascuratezza ha ricevuto una diagnosi di Shaken Baby Syndrome e Chemical Abuse (per esposizione ad eroina). La piccola è deceduta all'età di 8 mesi. I genitori, consanguinei, hanno negato il consenso a sottoporsi ad indagini genetiche, ma risultavano verosimilmente portatori sani di SMA: in anamnesi risultava una primogenita deceduta in Pakistan per assenza di cure specialistiche e, nemmeno dopo un anno dal decesso della paziente in carico al Centro, la coppia ha avuto un altro bambino, risultato affetto da SMA di tipo 1.

Relativamente alle abitudini di vita, il 15% dei genitori fa uso di fumo di sigaretta, quasi 1/3 (29%) fa uso di alcol e più della metà dei genitori (55%) fa uso di sostanze stupefacenti. Si è quindi approfondita la condizione di tossicodipendenza familiare rispetto alla tipologia e quantità di sostanze assunte dai singoli genitori. Come rappresentato in *Fig. 12*, nell'87% dei casi i genitori sono risultati assuntori di cocaina e, in particolare, il 61% è risultato un *polyabuser*, ovvero assuntore di più sostanze contemporaneamente. La combinazione più frequente risulta cocaina + cannabinoidi. Nel 40% dei casi, inoltre, uno o entrambi i genitori abusano sia di alcol che di una o più sostanze stupefacenti.

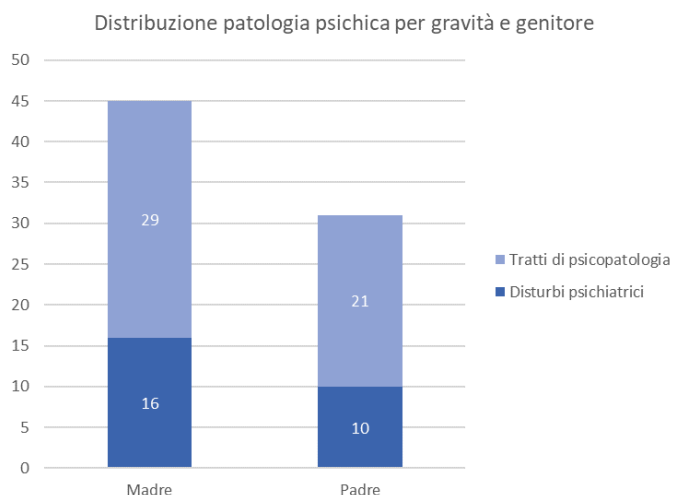


*Figura 12. Tipologia di sostanze illecite assunte dai genitori, per nucleo familiare.*

In merito allo stato di salute mentale, nel 73% dei casi i genitori presentavano uno stato psichico patologico: o francamente diagnosticato (30%), prevalentemente disturbi dell'umore e di personalità, o con tratti di psicopatologia (43%), come si può osservare in *Fig. 13*. In particolare, le madri risultano più affette (*Fig. 14*).



*Figura 13. Stato psichico dei genitori.*



*Figura 14. Distribuzione patologia psichica per gravità (disturbi psichiatrici vs. tratti psicopatologici) fra i genitori.*

Tuttavia, a fronte di una situazione drammatica e molto grave, fra i genitori che abusano di sostanze e quelli che presentano disturbi psichici, solo il 22% risulta preso in carico da parte di un Servizio specialistico (e.g. CSM e/o SerD) o è inserito in una comunità terapeutica mamma-bambino. Tali caratteristiche dei genitori e l'assenza di una presa in carico, rappresentano un serio fattore di rischio per la salute del bambino e del genitore stesso e, inoltre, sono rappresentativi della negligenza che talvolta viene agita anche da parte dei Servizi stessi. Il 42% dei genitori, infatti, risultava già noto ai Servizi Sociali al

momento della diagnosi del paziente, chi per difficoltà economiche, chi per affido ai Servizi o allontanamento di un precedente figlio, chi per propria storia pregressa di maltrattamento/trascuratezza in infanzia. In particolare, il 30% dei genitori (n=18) un tempo è stato un bambino trascurato o maltrattato.

In merito alle disposizioni emanate dal Tribunale per i Minorenni e/o agli interventi effettuati da parte dei Servizi Sociali, si sono analizzati gli esiti dei bambini e delle famiglie (dato disponibile per 80 genitori) a seguito della diagnosi e della segnalazione effettuata agli Organi competenti da parte del Centro. Nel 90% dei casi è stata effettuata segnalazione alla Procura presso il Tribunale per i Minorenni.

Nel 40% dei casi almeno uno dei due genitori è stato allontanato dal paziente (i.e. per allontanamento di uno dei due genitori, per allontanamento del bambino da entrambi i genitori o per inserimento della madre insieme al bambino in comunità educativa e/o terapeutica); il 34% è stato preso in carico dai Servizi Sociali con interventi di valutazione delle competenze genitoriali e/o monitoraggio; il 22% è stato preso in carico al SerD e/o al CSM e/o è stato inserito in comunità terapeutica; per un genitore è stato attivato l'intervento della Caritas per indigenza; dopo la comunicazione diagnostica, i genitori di un bambino si sono sposati e poi hanno tentato il suicidio insieme. Sono sopravvissuti e sono stati in seguito collocati in una comunità terapeutica per tossicodipendenti, essendo entrambi eroinomani e cocainomani (Fig. 15).

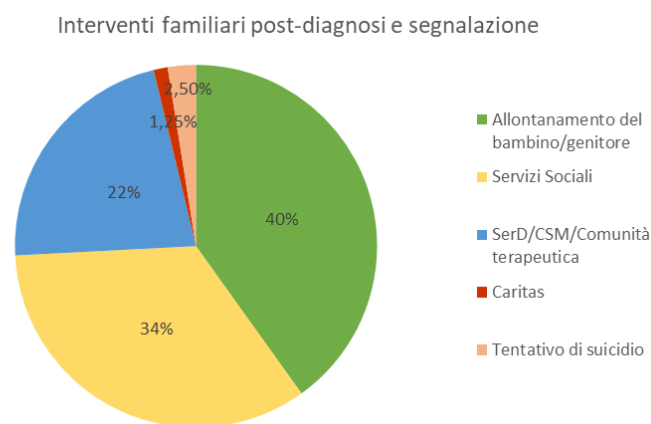


Figura 15. Interventi familiari effettuati a seguito di diagnosi/segnalazione del paziente agli Organi competenti.

Per quanto riguarda, nello specifico, i provvedimenti emanati dal Tribunale per i Minorenni che hanno portato all'allontanamento del paziente da almeno uno dei due genitori, come si può osservare in Fig. 16, nella maggior parte dei casi (52%) i bambini

sono stati collocati in una comunità mamma-bambino (educativa o terapeutica), oppure sono stati allontanati da entrambi i genitori con affido eterofamiliare (24%). Alcuni bambini sono stati collocati in una struttura senza i genitori (17%) e in alcuni casi il Tribunale ha emanato un divieto di avvicinamento contro i padri (7%), che in seguito hanno potuto rivedere il figlio solo tramite incontri protetti. Fra i bambini collocati in famiglia affidataria, ad oggi, sappiamo che 4 sono stati adottati.

Uno di questi bambini, in particolare, quando è arrivato al Centro all'età di 2 anni e mezzo era in un gravissimo stato di scompenso, sia fisico che psichico, e sull'orlo di un ritiro simil-autistico di tipo psicotico. Presentava una *non-organic failure to thrive*, polidipsia (con introito di 3-4 litri di acqua al giorno), polifagia (con compulsiva ingestione di ogni cibo intorno a sé), comportamenti auto ed eterolesivi, manierismi, scialorrea e assenza di linguaggio. Ricostruendo la sua storia passata, si è scoperto che all'età di 2 mesi era stato ricoverato per una gravissima condizione di maltrattamento e trascuratezza, presentando fratture multiple, morsi e malnutrizione. In seguito era stato allontanato dalla famiglia d'origine, istituzionalizzato per poco più di un anno e poi "spedito" innumerevoli volte in giro per l'Italia, di comunità in comunità, di famiglia in famiglia, in assoluta assenza di una progettualità di cura e tutela. Gli ultimi "passaggi" sono avvenuti nell'arco di 24 ore. Questo bimbo ha beneficiato in modo straordinario del ricovero e della presenza di adulti che gli hanno fornito calore, fiducia nell'essere un *bravo bambino* e sicurezza, e dopo aver finalmente incontrato una buona famiglia affidataria (attualmente adottiva), ha mostrato un graduale ma costante recupero in tutte le aree di sviluppo.

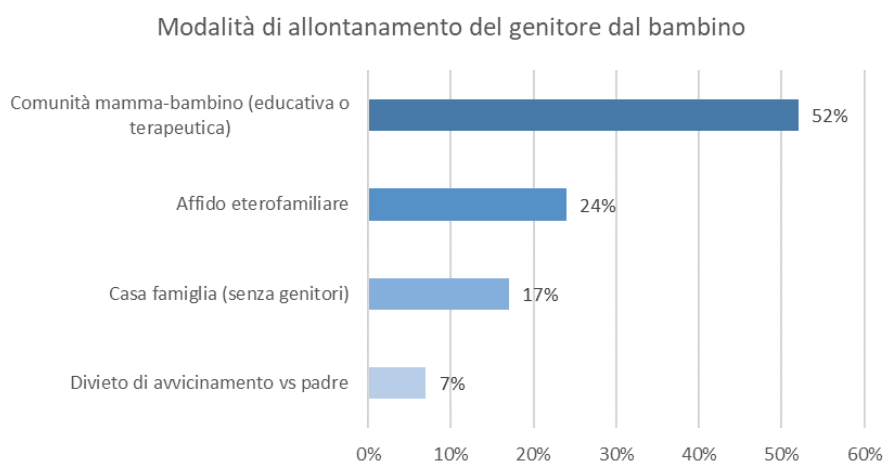
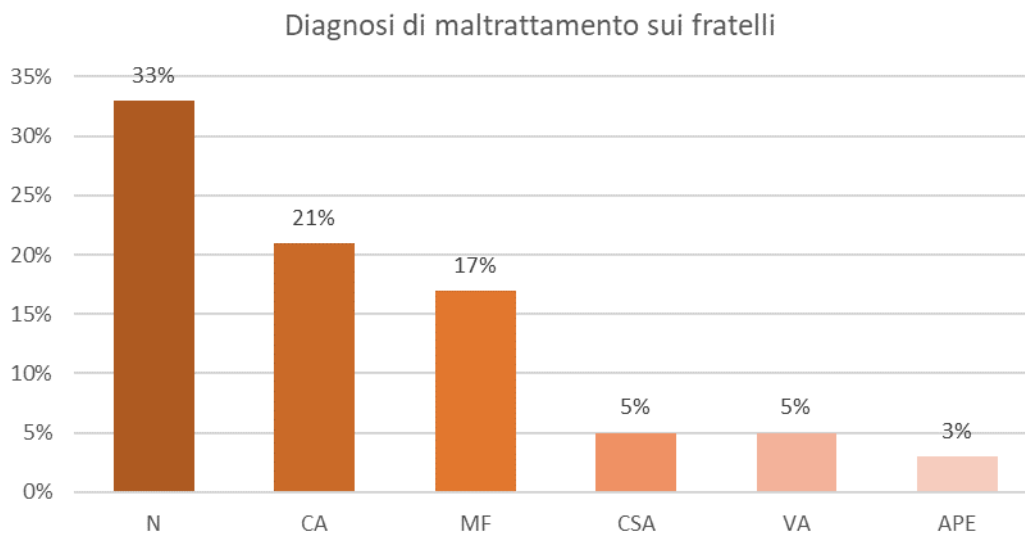


Figura 16. Provvedimenti del Tribunale per i Minorenni e modalità di allontanamento del genitore dal bambino.



In merito allo stato di salute dei fratelli del paziente, in oltre la metà dei nuclei con più di un figlio (60%) vi era reiterazione e cronicità di dinamiche negligenti e/o maltrattanti, con 11 nuclei già noti ai Servizi.

Come riportato in *Fig. 17*, in merito alla tipologia di maltrattamento anche tra i fratelli la diagnosi più frequente risulta essere neglect (con 4 casi gravissimi appartenenti allo stesso nucleo familiare) (33%), seguito da chemical abuse (21%), maltrattamento fisico (17%), abuso sessuale (5%), violenza assistita (5%) e abuso psicoemozionale (3%).



*Figura 17. Diagnosi di maltrattamento sui fratelli. Legenda: N=neglect; CA=chemical abuse; MF=maltrattamento fisico; CSA=child sexual abuse; VA=violenza assistita; APE=abuso psicoemozionale.*

In merito alla quantità di diagnosi, nel 69% dei casi i fratelli sono esposti ad una forma multipla di maltrattamento (da 2 a 4), con l'associazione più frequente fra neglect e chemical abuse (26.5%) e neglect e maltrattamento fisico (11,8%). Nel 32% dei casi sono esposti ad una forma singola, fra cui la diagnosi più frequente risulta essere neglect (23.5%) seguita da chemical abuse e maltrattamento fisico (5.9%) (*Fig. 18*).

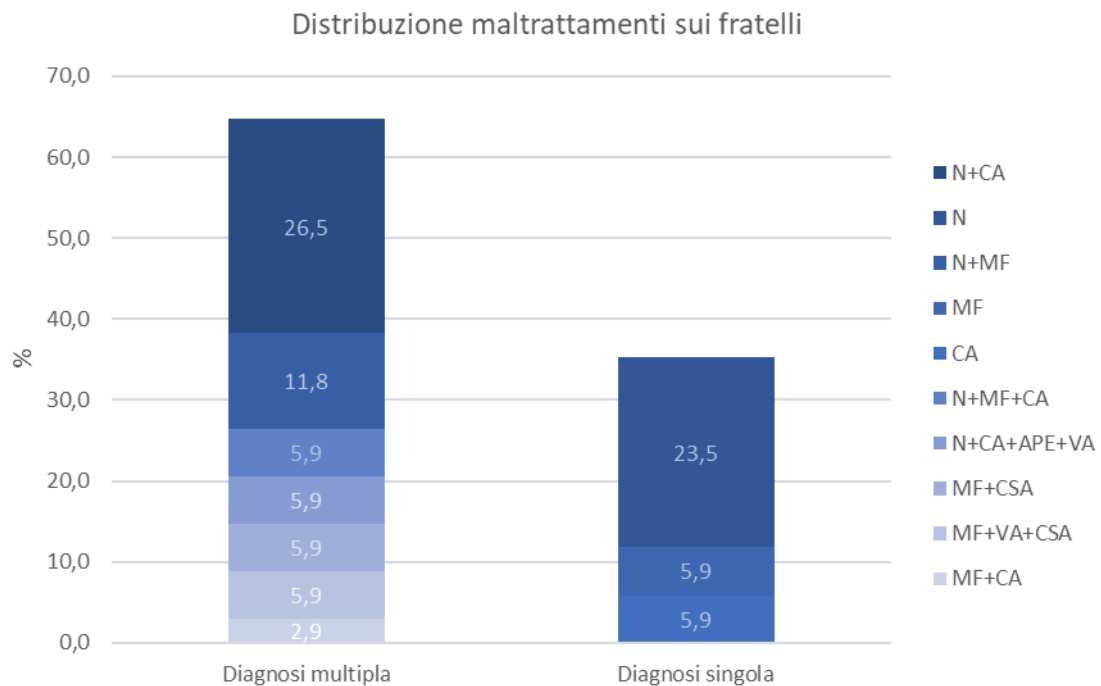


Figura 18. Distribuzione delle diagnosi di maltrattamento sui fratelli per tipologia e quantità. Legenda: N=neglect; CA=chemical abuse; MF=maltrattamento fisico; CSA=child sexual abuse; VA=violenza assistita; APE=abuso psicoemozionale.

Infine, in ben il 62% dei nuclei familiari si registra violenza intrafamiliare e in 1/3 presenza di criminalità, con 5 padri detenuti, un elemento di ulteriore grave rischio all'interno di famiglie già estremamente fragili e multiproblematiche.

Nella valutazione dei fattori protettivi, soltanto in 1/3 dei nuclei erano presenti altre figure significative, come un parente, un amico, o qualsiasi altra persona che potesse essere una presenza supportiva, riparativa e protettiva, per i bambini e per i genitori.

### ***I pazienti: come stanno i bambini?***

I 54 bambini con diagnosi di Neglect, almeno un esame di *imaging* ed un'età compresa fra 0 e 3 anni che costituiscono il campione del presente studio, presentano un'età media alla diagnosi di 20.8 mesi e sono nel 55% dei casi maschi e nel 45% femmine. Il 70% è di nazionalità italiana (almeno un genitore italiano), il 30% straniera. I bambini si distribuiscono per età come rappresentato in Fig. 19, con una concentrazione di casi nei primi due anni di vita, in particolare le femmine fra 0 e 12 mesi, i maschi fra i 13 e i 24.

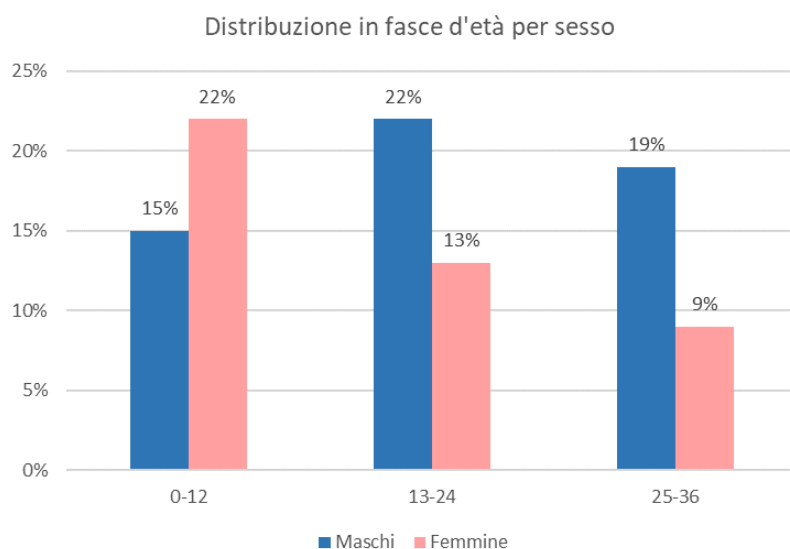


Figura 19. Distribuzione di maschi e femmine in fasce d'età.

In merito alle modalità di invio/accesso, la metà dei casi è giunta all'attenzione del Centro su invio di un altro Reparto ospedaliero pediatrico (dell'A.O.U. di Padova o di altri Ospedali della Regione), il 22% dal Pronto Soccorso Pediatrico dell'A.O.U. di Padova, il 20% su invio dei Servizi Sociali, nel 6% dei casi si trattava di un accesso programmato (e.g. il ricovero di un fratello per accertamenti in contesto multiproblematico) e in un caso un genitore ha fatto accesso spontaneo (Tabella 9).

Variabili anagrafiche		N (%)
Sesso	Maschi	30 (55)
	Femmine	24 (45)
Età alla diagnosi	Età media (mesi)	20.8
	Range (mesi)	0-36
Nazionalità	Italiana	25 (46)
	Straniera	16 (30)
	Mista	13 (24)
Inviante	Altri Reparti pediatrici	27 (50)
	Pronto Soccorso	12 (22)
	Servizi Sociali	11 (20)
	Accesso/ricovero programmato	3 (6)
	Famiglia	1 (2)

Tabella 9. Descrittive anagrafiche e tipologia di invio.

Nello specifico, per quanto riguarda i motivi delle richieste di consulenza, valutazione o ricovero, ovvero il sospetto diagnostico (che non sempre è stato confermato alla diagnosi), nel 27% dei casi il paziente giungeva per sospetto neglect singolo (20%) o associato ad altre forme di maltrattamento (7%), nel 28% dei casi per contesto multiproblematico (i.e. caratterizzato da numerosi elementi di rischio di pregiudizio), nel 17% per maltrattamento fisico e chemical abuse e nel 9% dei casi per Shaken Baby Syndrome (Fig. 20).

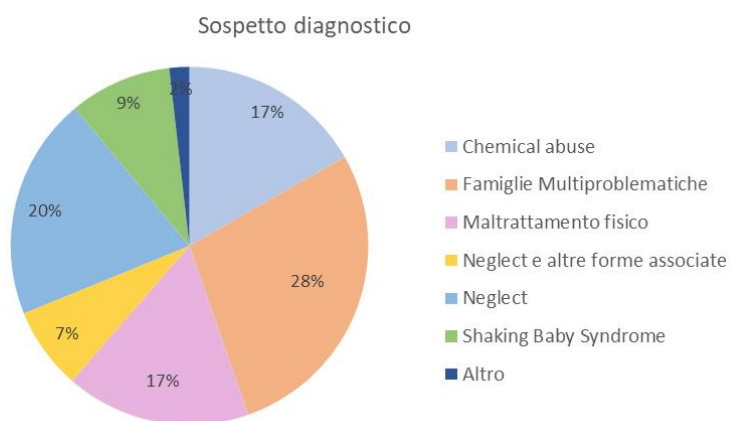


Figura 20. Sospetto diagnostico all'accesso.

Alla conferma diagnostica, solo il 13% dei casi (n=7) presentava unicamente una condizione di neglect. Nel restante 87% dei casi, la diagnosi di neglect veniva posta in associazione ad una (35%), due (39%), tre (11%) o quattro (2%) altre forme di maltrattamento, delineando così quadri ancora più gravi di diagnosi multipla (Fig. 21).

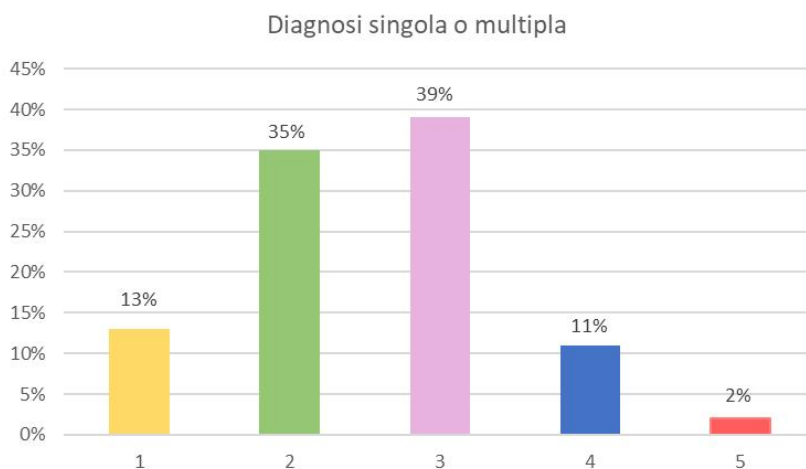


Figura 21. Distribuzione di diagnosi di neglect singola o associata.

In merito alle specifiche diagnosi associate, come si può osservare in *Fig. 22 e Fig. 23* vi sono delle differenze di genere. Il chemical abuse (61%) e il maltrattamento fisico (39%) sono le forma di maltrattamento più associate e sono più frequenti nei maschi. Rispetto ai maschi, fra le femmine è più frequente la violenza assistita. Non si riscontrano differenze di genere nella co-diagnosi di Shaken Baby Syndrome, mentre risultano diagnosi di abuso psicoemozionale e abuso sessuali fra soli maschi.

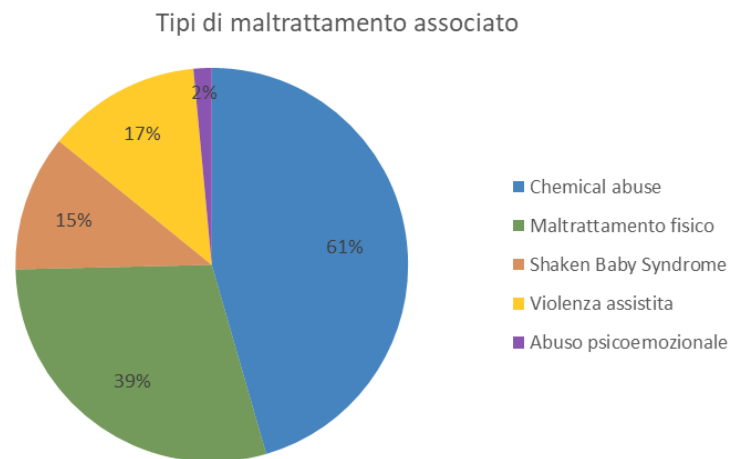


Figura 22. Tipi di maltrattamento associato alla diagnosi di neglect.

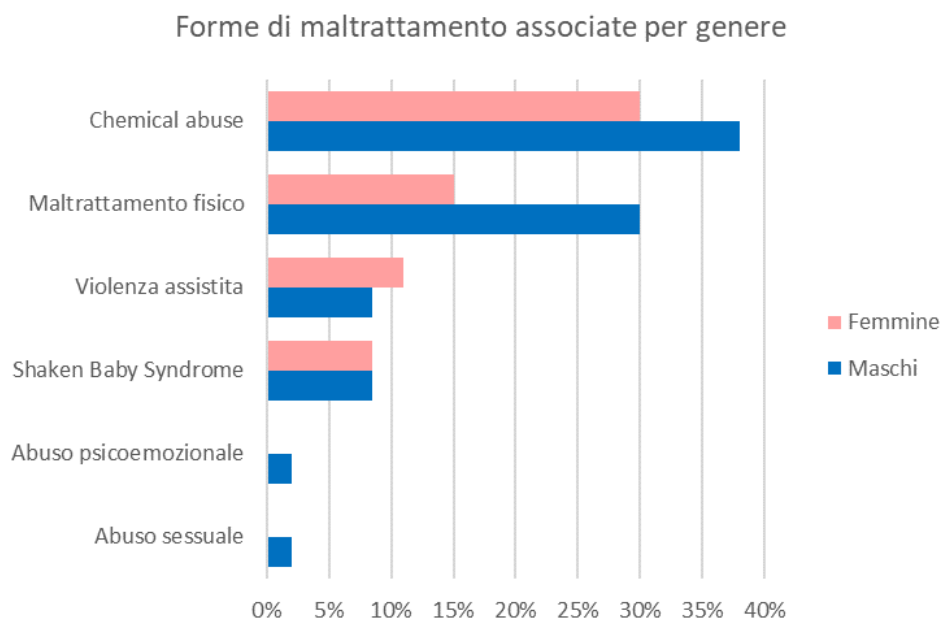


Figura 23. Distribuzione per genere delle forme di maltrattamento associate.

### CARATTERISTICHE CLINICHE DEI PAZIENTI

Alla raccolta dell'anamnesi fisiologica, il 77% dei bambini risulta nato a termine, il 24% pretermine ( $\leq 37$  settimana gestazionale, di cui 5 bambini  $< 35$  sg) (Fig. 24). Il 65% dei bambini è nato da parto naturale, il 35% da parto con taglio cesareo. Nel 77% dei casi la gravidanza non era programmata e in 10 gravidanze risulta un'esposizione certa del feto a sostanze stupefacenti per storia di dipendenza materna. 5 di questi neonati presentavano una Sindrome di Astinenza Neonatale.

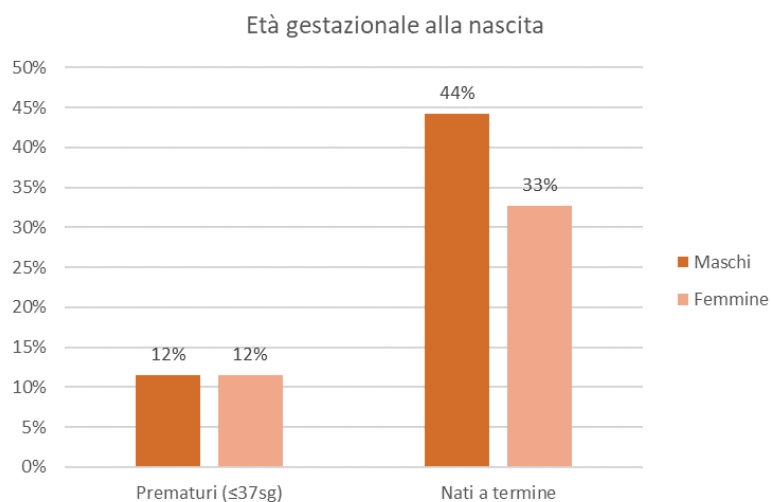


Figura 24. Età gestazionale alla nascita per genere.

In merito all'anamnesi patologica remota, esclusi 6 bambini di cui non si dispone di informazioni e 15 con anamnesi muta, per 33 pazienti risultano da 1 a 8 precedenti accessi ospedalieri, prevalentemente per incidenti ripetuti e/o infezioni ricorrenti (Fig. 25).

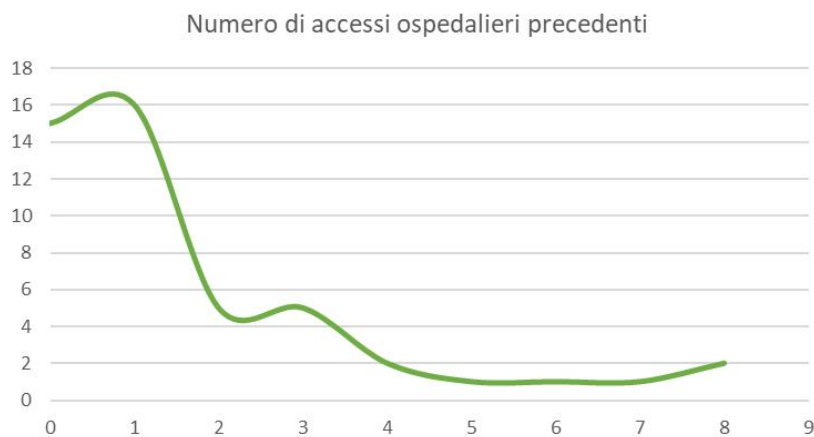


Figura 25. Numero di accessi ospedalieri precedenti all'arrivo presso il Centro.

Ove disponibili, si sono raccolti i parametri auxologici (i.e. Peso, Lunghezza, Circonferenza cranica) alla nascita e ai controlli successivi e se ne sono definiti i percentili rispetto alla popolazione normale, facendo riferimento alle Tabelle di Curve di Crescita della World Health Organization.

La maggior parte dei bambini erano ipodistrofici già alla nascita. Il peso corporeo, in particolare, risultava il parametro più compromesso, <3°ile nel 40% dei bambini, valore che è rimasto costante nel 26% dei casi, anche alle successive valutazioni in corso di diagnosi presso il Centro. Anche la circonferenza cranica risultava <3°ile già alla nascita per il 30% dei bambini, mantenendosi ben inferiore ai valori normali anche ai controlli successivi. Questi dati suggeriscono che una casistica significativa di bambini presenta, già alla nascita, misure antropometriche deficitarie. In particolare, il dato relativo alla circonferenza cranica al di sotto del 3° e 25° percentile dimostra che già nel periodo prenatale siano intervenuti dei potenziali fattori di danno per il neurosviluppo, il cui impatto è stato tale da compromettere l'accrescimento dei parametri auxologici del feto (Fig. 26).

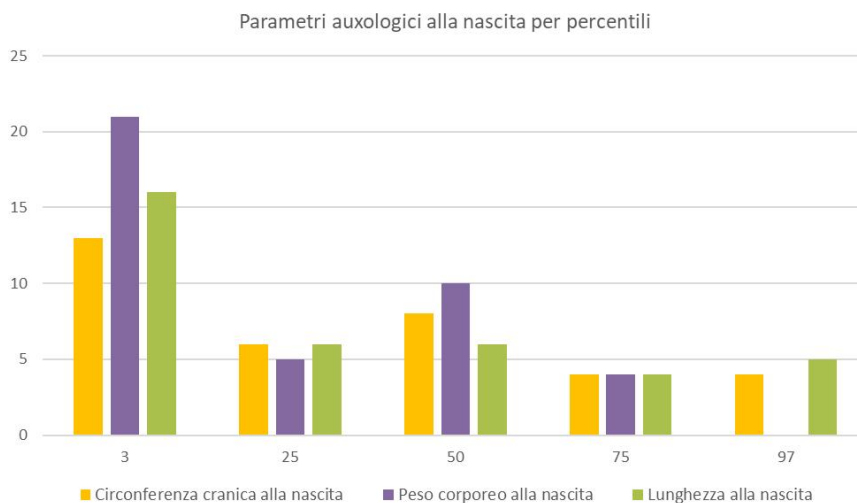


Figura 26. Parametri auxologici alla nascita distribuiti per percentili.

Al monitoraggio del campione alla data dell'esame di risonanza magnetica, ogni parametro auxologico rilevato in percentili (circonferenza cranica, peso corporeo e lunghezza), rispetto all'età, si distribuiva come mostrato in Fig. 27.

A seguire, si riportano le immagini relative alle Curve di crescita a confronto di due fratelli della casistica con un anno di differenza, esemplificative della compromissione fisica evolutiva conseguente al danno del Neglect precoce sul neurosviluppo (Fig. 28).



Figura 27. Distribuzione per età dei parametri auxologici rilevati al momento della RMN.



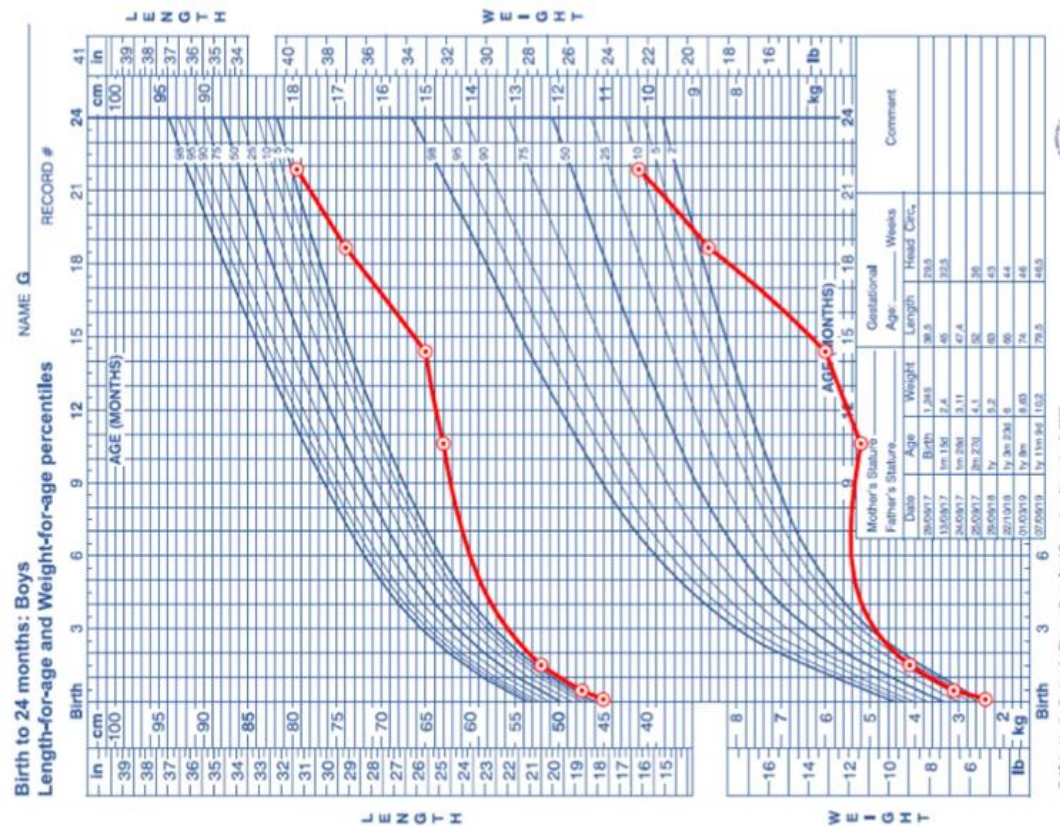
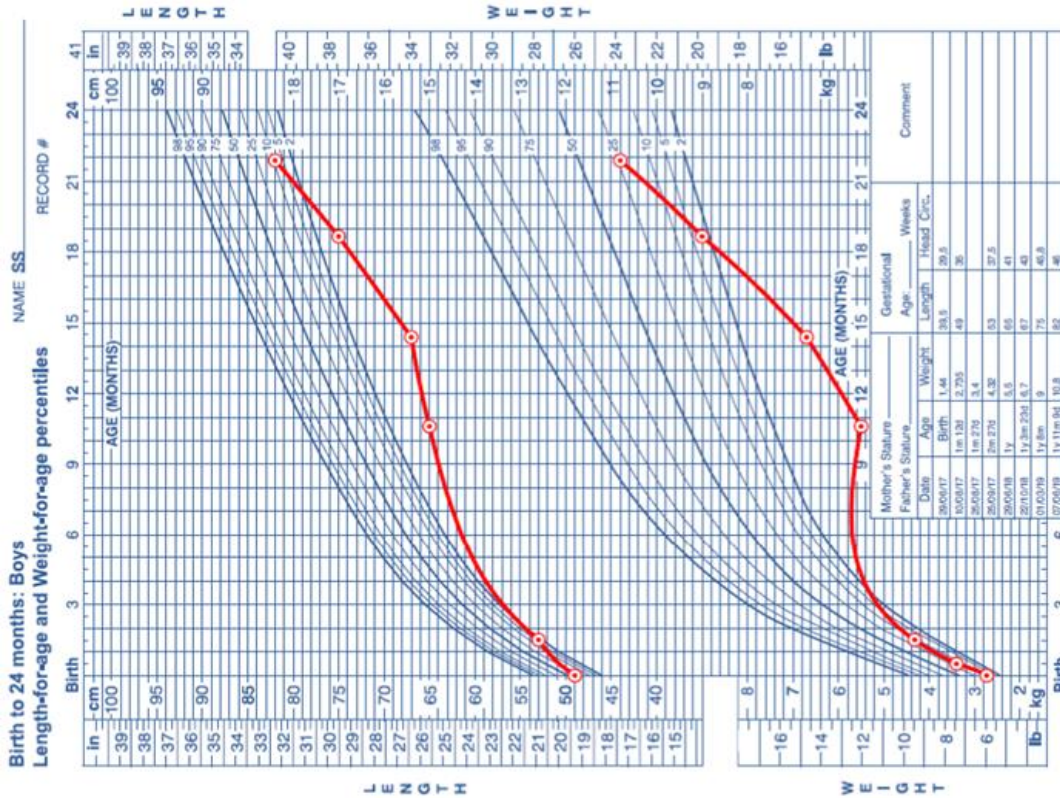


Figura 28. Evidenza di un arresto di sviluppo contemporaneo in due fratelli (attorno ai 24 mesi per uno e ai 12 per l'altro), relativo ad un contesto familiare trascurante.

All'Esame Obiettivo, fra i più frequenti segni di trascuratezza i 54 bambini mostrano lesioni multiple (49%), alterazioni cutanee (47%), denutrizione (43%), scarsa crescita (38%), scarso livello di igiene generale (26%) e dentale (17%), plagiocefalia (15%), abbigliamento inadeguato (15%), disidratazione (13%), infezioni ricorrenti (13%), alterazioni dello stato dei capelli (11%), incidenti ripetuti (7%) e carie (2%) (Fig. 29).

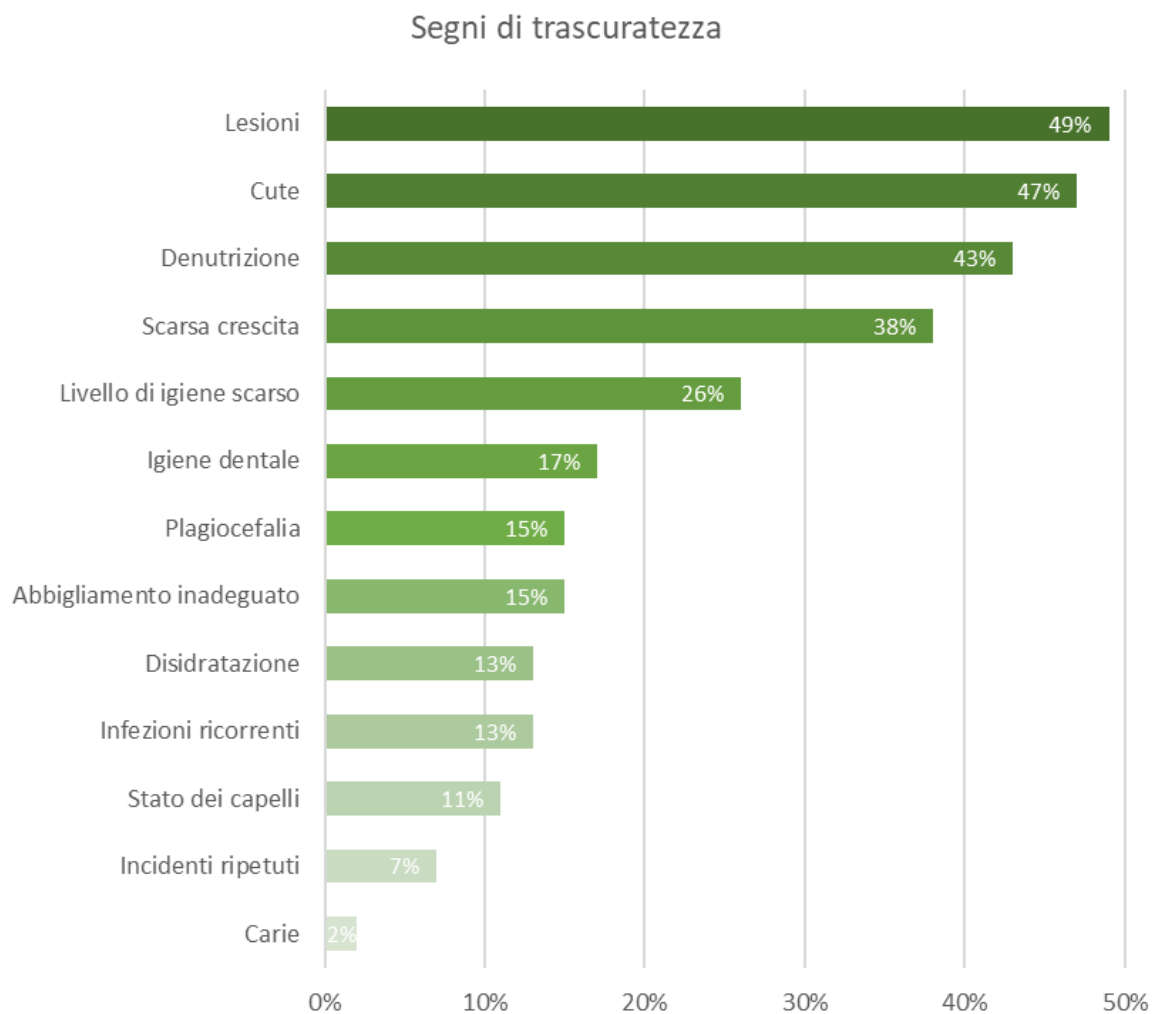


Figura 29. Segni di trascuratezza più frequentemente rilevati all'Esame Obiettivo.

In quasi la metà (48%) dei 23 bambini che sono stati sottoposti anche ad un esame per lo studio dell'età ossea, inoltre, è stato rilevato un ritardo di crescita nella maturazione ossea da 1 sino a 17 mesi, misurato calcolando la differenza fra età anagrafica ed età ossea stimata all'indagine strumentale.

32 bambini dell'intero campione sono risultati positivi ad una o più sostanze stupefacenti (e loro metaboliti) all'esame tossicologico eseguito su matrice cheratinica, indicativo di esposizione ambientale cronica e sistemica, sia indiretta che diretta. In particolare, 6 bambini sono risultati positivi alla sola cocaina, 23 a cocaina più altre sostanze stupefacenti, 3 a sola eroina.

In merito alle concentrazioni, fra tutti i bambini positivi alla cocaina (sia in forma singola che associata, n=29) il 62% presenta concentrazioni di sostanza e suoi metaboliti tra 0-0,9 ng/mg, il 38% invece presenta concentrazioni ben superiori ai 2 ng/mg, considerato valore cut-off per l'uso cronico in un adulto, con una media di 45,23 ng/mg. Dei 4 bambini positivi agli oppiacei (sola eroina e associata con cocaina), metà presentano concentrazioni fra 0-0,1 ng/mg, metà tra 0,1 e oltre 1 ng/mg (Fig. 30).

Eclatanti sono le concentrazioni rilevate in due bambini di pochi mesi, gravemente esposti a sostanze sia dopo che durante la gravidanza, con 102 ng/mg nel caso di un bimbo di 5 mesi esposto a cocaina, metadone e alcol (i cui genitori hanno tentato il suicidio dopo la comunicazione diagnostica) e 290 ng/mg nel caso di una bimba di 3 mesi, esposta a cocaina e metadone.

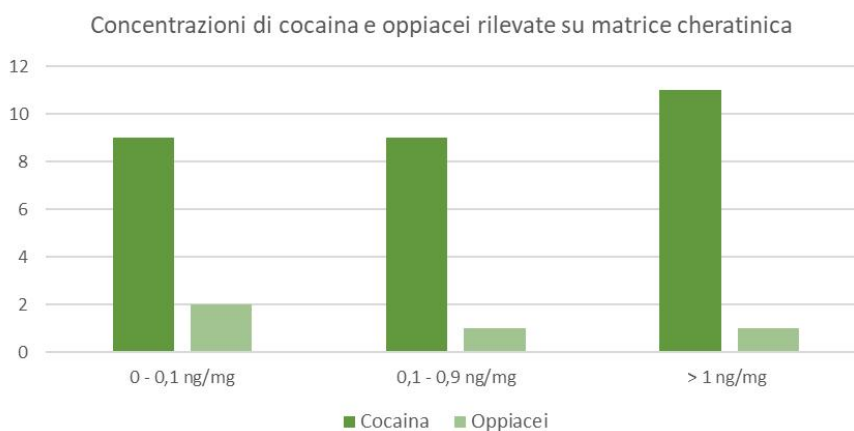


Figura 30. Concentrazioni di cocaina ed oppiacei rilevate all'esame tossicologico su matrice cheratinica.

### PROFILO DI DANNO FUNZIONALE DEI PAZIENTI: ESAME NEUROLOGICO E GMDS-ER

Al fine di valutare il grado di compromissione neurologica e funzionale dei pazienti, si sono analizzati gli esiti all'esame neurologico (effettuato su 43 bambini) e alle valutazioni psicometriche effettuate tramite somministrazione del test *Griffiths Mental Developmental Scales-ER 0-8 anni* (GMDS-ER 0-8) (somministrate a 53 bambini).

L'esame neurologico valuta, secondo diversi livelli di gravità, alterazioni nelle aree motoria, linguaggio, relazionale e bioistintuale (i.e. ritmo sonno-veglia, appetito e controllo sfinterico). Come riportato in *Fig. 31*, le alterazioni più significative (moderate e gravi) si riscontrano nelle aree del linguaggio (55%) e relazionale, in particolare in termini di comportamenti iperattivi ed evitanti (47%), seguite dalle aree di motricità (35%) e regolazione bioistintuale (30%).

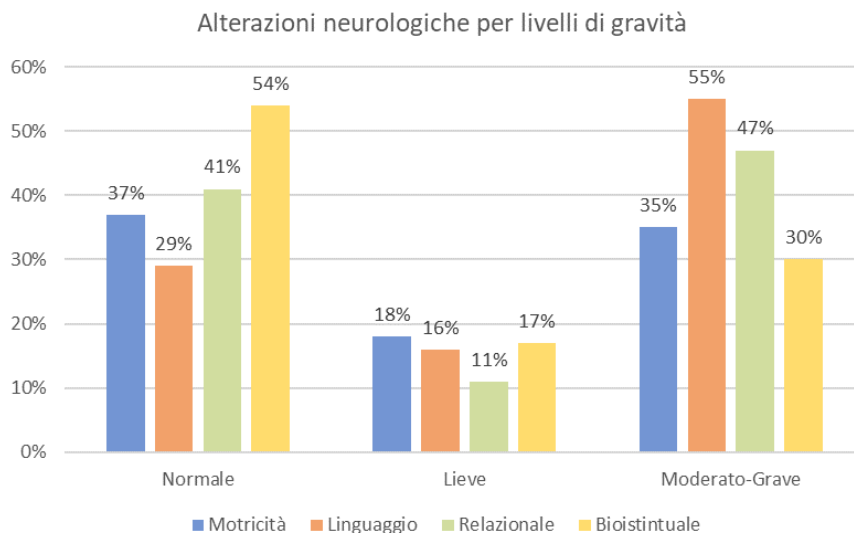
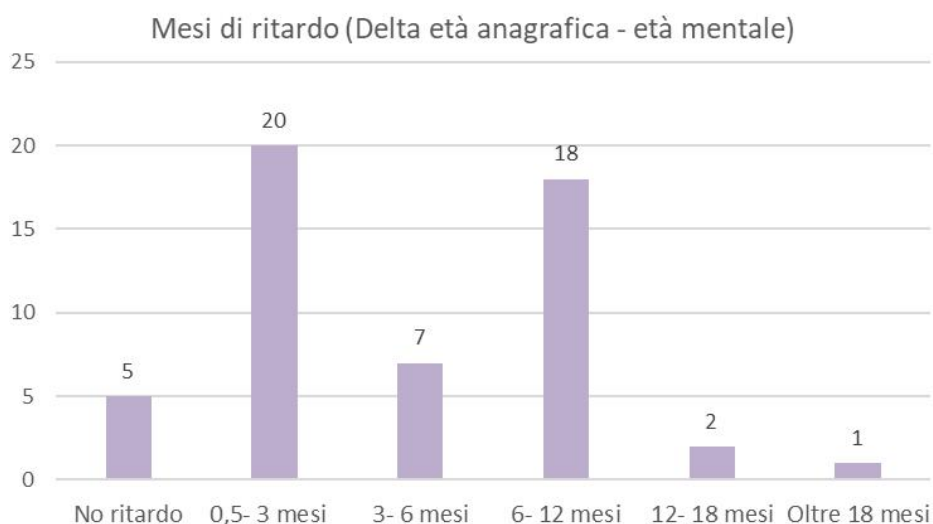


Figura 31. Alterazioni rilevate all'esame neurologico per gravità ed area di compromissione.

Su 54 bambini sono stati somministrati e completati 53 test di livello *Griffiths Mental Developmental Scales-ER*. In molti casi, la somministrazione era resa complicata dall'atteggiamento oppositivo, scarsamente collaborante o ritirato del bambino.

Come detto nel *Paragrafo c. Materiali e Metodi* di questa *Sezione*, data l'omogeneità dei dati relativi al livello di compromissione che sarebbe derivata dal prendere in considerazione i Quozienti di sviluppo o i percentili (i.e. mediamente i valori della casistica si collocano <5-3° o <1° %ile), si è deciso di prendere in considerazione le età mentali, ricavando, ai fini delle analisi, dei Delta di sviluppo per ogni bambino (per la *Scala di sviluppo globale* e per ogni *Sottoscala*, ad eccezione della sottoscala Ragionamento Pratico (Scala F), che viene eseguita a partire dai 3 anni, ma che non è stato possibile somministrare a nessun bambino) ovvero un valore corrispondente alla differenza in mesi fra età anagrafica al momento della somministrazione del test ed età mentale. Tali valori, sono stati poi raggruppati secondo classi di gravità (i.e. da "normale" a "fortemente patologico").

L'età anagrafica media dei bambini al momento della somministrazione del test è di 18.7 mesi, contro un'età mentale media di 13.7 mesi, con un range di ritardo che va da un minimo di 0.5 mesi ad un massimo di 22 mesi e picchi di 0.5-3 mesi e 6-12 mesi di ritardo, come rappresentato in *Fig. 32*.



*Figura 32. Distribuzione dei livelli di ritardo, espressi come differenza in mesi tra età anagrafica e mentale (Delta).*

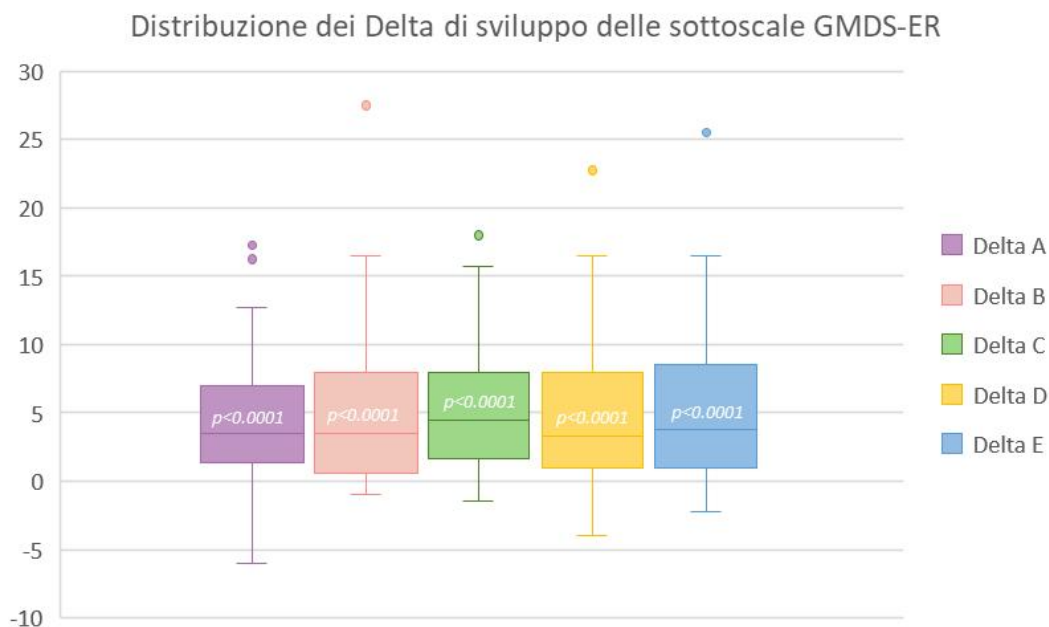
Nello specifico, l'età mentale media alle singole Sottoscale corrisponde a 14 mesi per le Sottoscale A (*Locomotoria*), B (*Personale-sociale*) e D (*Coordinazione occhio-mano*), e di 13 mesi per le Sottoscale E (*Performance*) e C (*Udito-linguaggio*).

Per ogni Sottoscala, poi, è stato calcolato il *Delta* fra età anagrafica media ed età mentale media espresso in mesi, ed è stato eseguito un *t-test* per dati appaiati ( $p < 0.05$ ), rilevando differenze significative in ogni Sottoscala, indicative di severo ritardo psicomotorio, in particolare nelle Sottoscale *Udito-Linguaggio* (C) e *Performance* (E), con medie rispettivamente di 5.57 e 5.42 mesi di ritardo (*Tabella 10* e *Fig. 33*).

	Media	<i>p</i>
<b>Delta A</b>	4,27	<0,0001
<b>Delta B</b>	4,80	<0,0001
<b>Delta C</b>	5,57	<0,0001
<b>Delta D</b>	4,83	<0,0001
<b>Delta E</b>	5,42	<0,0001

*Tabella 10. Medie dei Delta di ritardo nelle Sottoscale GMDS-ER.*





In seguito, i *Delta* ottenuti per ogni Sottoscala sono stati distribuiti per classi di gravità, come di seguito riportato (Tabella 11 e Fig. 34). Intra-scala, considerando insieme le classi “Patologico” e “Fortemente Patologico”, le Sottoscale più compromesse risultano nell’85% dei casi la *Locomotoria* (A) e quella di *Performance* (E) e nel 72% dei casi quella di *Coordinazione occhio-mano* (D). Le Sottoscale *Personale-sociale* (B) e *Udito-Linguaggio* (C) risultano comunque compromesse nel 66% dei casi.

	Delta score	Classi di gravità	Frequenza	%
<b>Delta A (Locomotoria)</b>	Low – 0	Normale	8	15%
	1 – 4	Patologico	24	45%
	>4	Fortemente patologico	21	40%
<b>Delta B (Personale- sociale)</b>	Low – 1	Normale	18	34%
	2 – 7	Patologico	18	34%
	>7	Fortemente patologico	17	32%
<b>Delta C (Linguaggio)</b>	Low – 2,5	Normale	18	34%
	3 – 7	Patologico	17	32%
	>7	Fortemente patologico	18	34%
<b>Delta D (Coordinazione occhio-mano)</b>	Low – 1	Normale	15	28%
	2 – 7	Patologico	22	42%
	>7	Fortemente patologico	16	30%
<b>Delta E (Performance)</b>	Low – 0,5	Normale	8	15%
	1 – 4	Patologico	22	42%
	>4	Fortemente patologico	23	43%

Tabella 11. Distribuzione dei Delta per classe di gravità in ogni Sottoscala GMDS-ER.

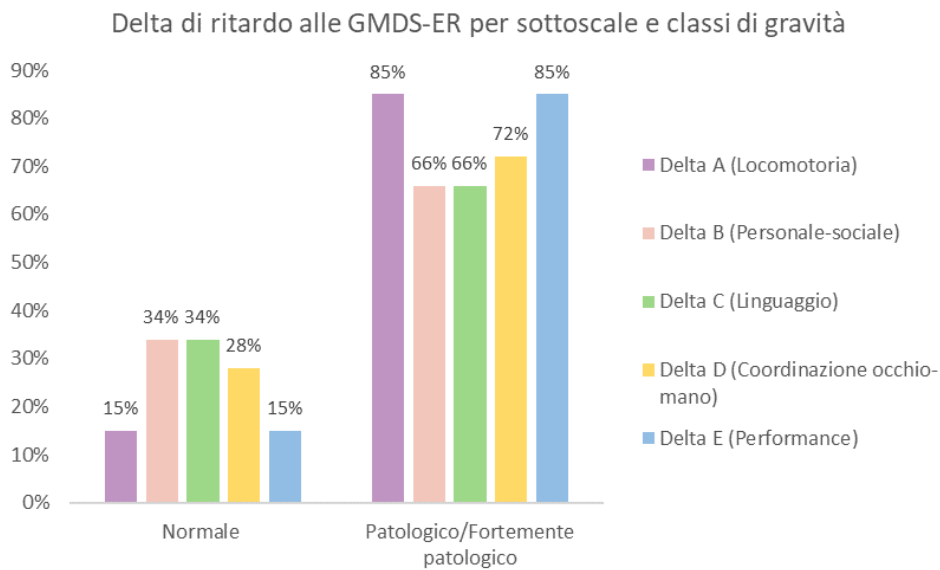


Figura 34. Delta di ritardo alle GMDS-ER per Sottoscale e classi di gravità.

**PROFILO DI DANNO STRUTTURALE DEI PAZIENTI: MISURE QUALITATIVE E QUANTITATIVE DELLE INDAGINI DI RISONANZA MAGNETICA**

Tutto il campione di 54 bambini è stato sottoposto ad almeno un esame di *imaging* in Risonanza Magnetica Cerebrale (con o senza *Diffusion Tensor Imaging*, DTI), con la seguente distribuzione per fasce d'età (in anni) al momento dell'esame (Fig. 35).

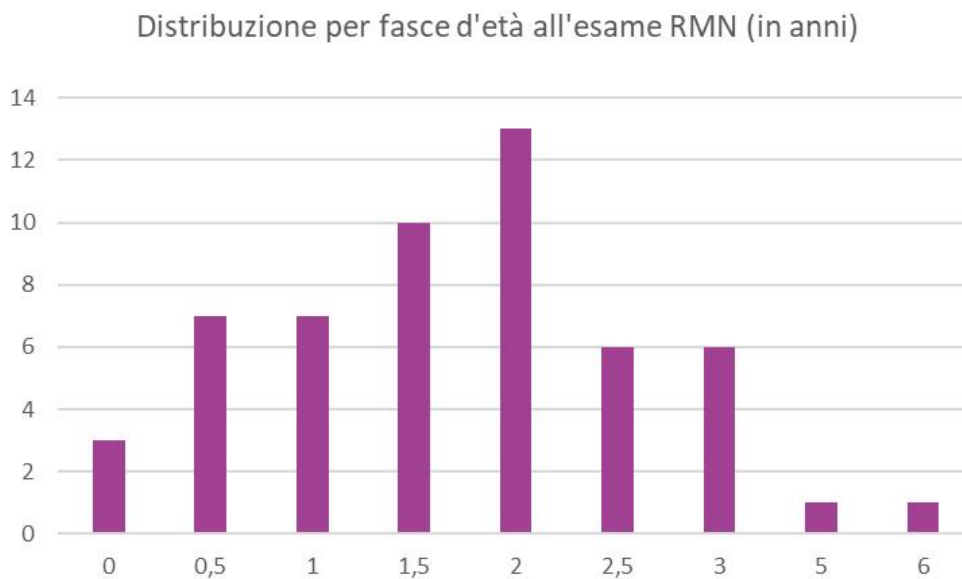


Figura 35. Distribuzione del campione per fasce d'età al momento della RMN.

Per ogni esame di RMN si è valutata la presenza o l'assenza dei 10 segni di alterazione strutturali rilevate dall'analisi complessiva di tutta la casistica (i.e. ritardo della mielinizzazione; atrofia cerebrale diffusa; atrofia cerebrale focale; esiti gliotici; alterazioni malaciche della sostanza bianca; alterazioni della sostanza bianca periventricolare; aumento degli spazi di Virchow-Robin; esiti ischemici; depositi emosiderinici; e assottigliamento del corpo calloso).

8 bambini (15%) presentano un esame di RMN negativo. I restanti esami evidenziano da un minimo di un'alterazione (30%) ad un massimo di 8 alterazioni contemporaneamente presenti in uno stesso bambino (2%).

Come rappresentato nella seguente *Fig. 36*, le alterazioni più frequentemente riscontrate all'interno del campione riguardano l'aumento degli spazi di Virchow-Robin, riscontrato in 25 bambini (47%) e l'assottigliamento del Corpo Calloso e gli esiti gliotici riscontrati in 19 bambini (36%), seguiti da alterazioni della sostanza bianca in 13 bambini (25%), atrofia cerebrale diffusa in 10 (19%), alterazioni della sostanza bianca periventricolare in 8 (15%), ritardo della mielinizzazione e depositi emosiderinici in 7 (13%), atrofia cerebrale focale in 6 (11%) ed esiti ischemici in 4 bambini (8%).



### Alterazioni rilevate all'esame di RMN

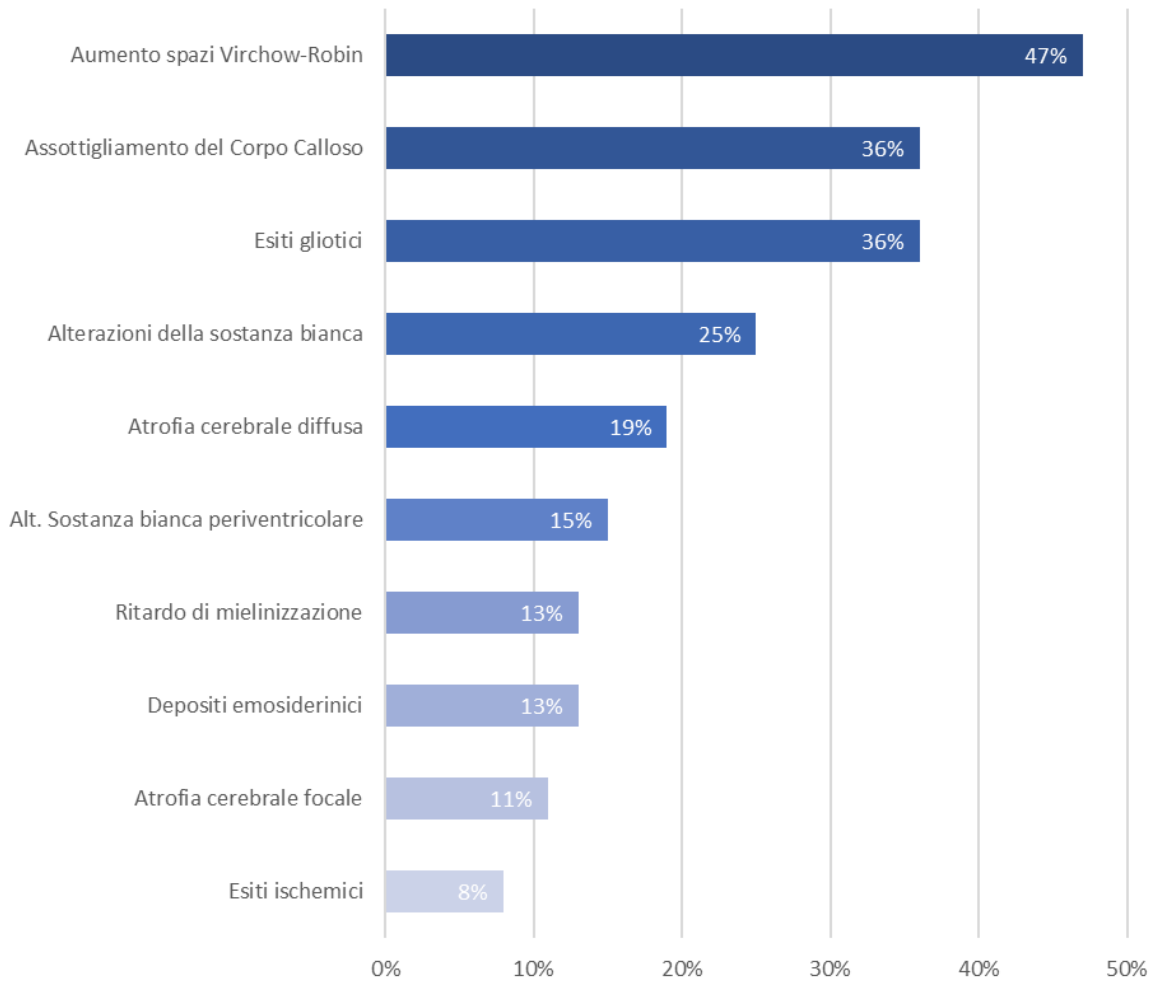


Figura 36. Distribuzione delle alterazioni rilevate all'esame di RMN.

Per meglio comprendere la gravità di tali esiti, nella seguente Fig. 37 si riportano le immagini delle RMN di alcuni dei bambini della casistica, rappresentative di tutte le alterazioni rilevate con in evidenza le più frequenti.

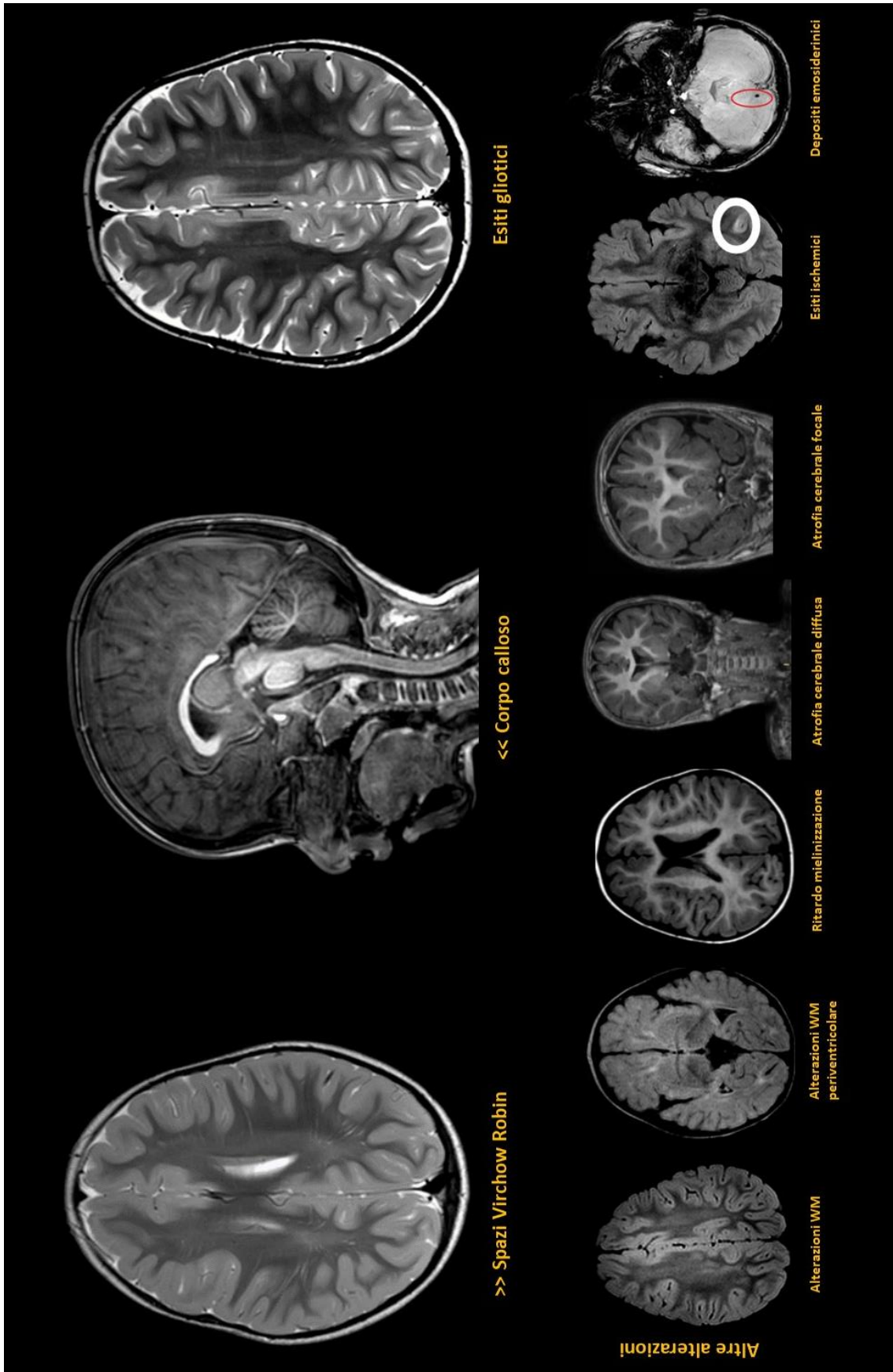


Figura 37. Reperti esemplificativi delle alterazioni rilevate agli esami di RMN di alcuni bambini della casistica.

Gli score attribuiti durante l'analisi qualitativa ad ogni reperto, che si distribuiscono come segue per classi di gravità (Fig. 38), hanno evidenziato che in oltre la metà dei casi (54%), i bambini presentano alterazioni patologiche o fortemente patologiche.

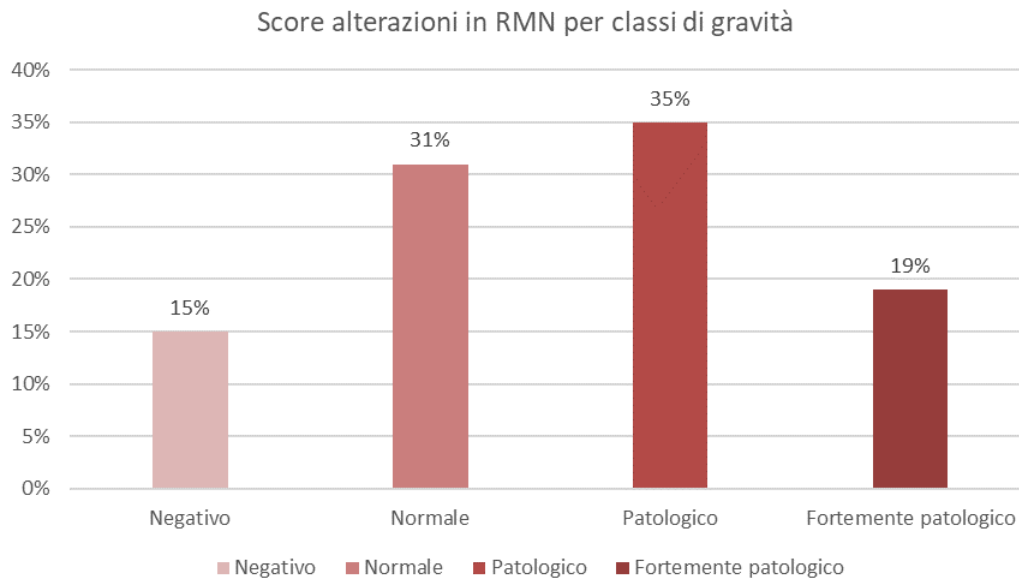


Figura 38. Alterazioni in RMN per classi di gravità.

Si sono poi misurati nello specifico gli spessori di corpo, ginocchio e splenio dei 54 Corpi Callosi in esame, attraverso un confronto con i valori standard di riferimento per età, ed anche in questo caso si è calcolato uno score totale che ha permesso di interpretare ogni reperto secondo delle classi di gravità. Nel 62% dei casi, i bambini presentano alterazioni del Corpo Calloso patologiche o fortemente patologiche (Fig.39).

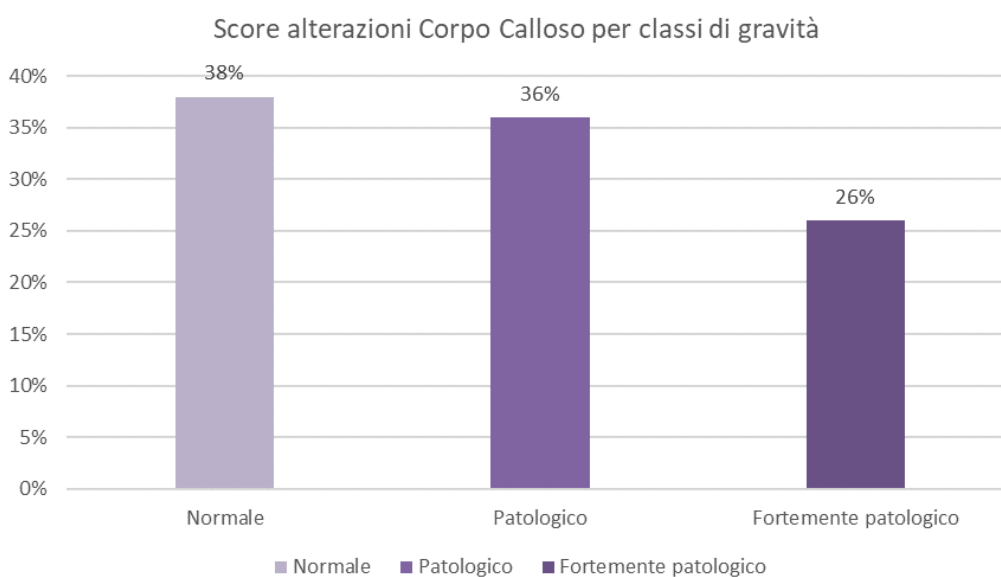


Figura 39. Alterazioni al Corpo Calloso per classi di gravità.

Si sono quindi studiati i profili dei bambini rispetto ad alcune variabili anamnestiche e cliniche salienti, per osservare come queste si distribuissero rispetto alla gravità del danno in RMN, come riportato nella seguente *Tabella 12*.

Variabili		Esito RMN				N Casi
		Negativo	Normale	Moderato	Grave	
Età alla diagnosi (anni)	0a	20.0	45.0	30.0	5.0	20
	1a	15.8	42.1	26.3	15.8	19
	2+a	6.6	0	53.3	40.0	15
Sesso	M	20	26.7	30	23.3	30
	F	8.3	37.5	41.7	12.5	24
Età alla RMN (mesi)	0-18m	16.7	45.8	25	12.5	24
	19-24m	7.7	7.7	53.8	30.7	13
	25+m	17.6	29.4	35.3	17.6	17
Maltrattamento fisico	Assente	15.6	25	40.6	18.7	32
	Presente	13.6	40.9	27.3	18.2	22
Neglect nutrizionale	Assente	13.5	29.7	35.1	21.6	37
	Presente	17.6	35.3	35.3	11.8	17
Chemical Abuse	Assente	13.6	31.8	27.3	27.3	22
	Cocaina	16.7	50	33.3	0	6
	Cocaina + altro	15.4	26.9	42.3	15.4	26
Shaken Baby Syndrome	Assente	15.2	28.3	34.8	21.7	46
	Presente	12.5	50	37.5	0	8
Abuso Psicoemozionale	Assente	15.1	30.2	35.8	18.9	53
	Presente	0	100	0	0	1
Violenza assistita	Assente	13.3	33.3	37.8	15.5	45
	Presente	22.2	22.2	22.2	33.3	9
Abuso sessuale	Assente	15.1	32.1	35.8	17	53
	Presente	0	0	0	100	1
GMDS Totale	Normale	11.1	44.4	33.3	11.1	9
	Medio	13.8	31	34.5	20.7	29
	Grave	18.7	25	37.5	18.7	16
GMDS Motoria	Normale	10	30	40	20	10
	Medio	17.4	34.8	30.4	17.4	23
	Grave	14.3	28.6	38.1	19	21
GMDS Relazionale	Normale	19	38.1	28.5	14.3	21
	Medio	6.2	37.5	31.2	25	16
	Grave	17.6	17.6	47	17.6	17
GMDS Linguaggio	Normale	15.8	42.1	31.6	10.5	19
	Medio	17.6	35.3	17.6	29.4	17
	Grave	11.1	16.7	55.5	16.7	18
GMDS Oculoprassica	Normale	12.5	43.7	31.2	12.5	16
	Medio	13.6	31.8	31.8	22.7	22
	Grave	18.7	18.7	43.7	18.7	16
GMDS Performance	Normale	11.1	33.3	33.3	22.2	9
	Medio	18.1	40.9	27.3	13.6	22
	Grave	13	21.7	43.5	21.7	23
Circonferenza Cranica	3%ile	16.7	25	41.7	16.7	12
	10%ile	12.5	12.5	37.5	35.5	8
	25-50%ile	13.3	46.7	26.7	13.3	15
	75+%ile	15.8	31.6	36.8	15.8	19
Corpo Calloso	Normale	15.8	52.6	21	10.5	19
	Poco alterato	22.2	27.8	33.3	16.7	18
	Molto alterato	7.7	7.7	53.8	30.8	13

*Tabella 12. Variabili anamnestiche e cliniche del bambino vs gravità del danno in RMN.*

Analizzando i principali esiti in termini di gravità di danno alla RMN in associazione ad altre variabili salienti, i bambini mostrano i seguenti profili clinici:

Co-occorrenza di altre forme di maltrattamento

- *Chemical Abuse*: è presente in 32/54 bambini, di cui il 90% presenta esiti medio-gravi in risonanza, soprattutto nel caso di esposizione a cocaina con altre sostanze.
- *Maltrattamento fisico*: è presente in 22/54 bambini, di cui il 45.5% mostra esiti medio/gravi in risonanza.
- *Neglect nutrizionale*: tale forma specifica di neglect è presente in un terzo dei bambini, il 47% dei quali presenta esiti medio-gravi alla RMN, sorprendentemente in prevalenza molto maggiore rispetto alla *Shaken Baby Syndrome*.
- *Violenza assistita*: è presente in 9 bambini, che nel 55.5% dei casi mostra esiti medio-gravi in risonanza, come nel caso del *Neglect nutrizionale* in prevalenza molto maggiore rispetto alla *Shaken Baby Syndrome*
- *Shaken Baby Syndrome*: è presente in 8 bambini, di cui il 37.5% mostra esiti moderati alla risonanza.
- *Abuso sessuale*: l'unico caso, presenta esiti gravi alla risonanza.

Ritardo di sviluppo alle Griffiths Mental Development Scale-ER

- L'83% di tutti i 54 bambini presenta un ritardo di sviluppo globale medio-grave, di cui il 72% associato ad esiti moderati e il 40% ad esiti gravi in risonanza.
- L'area di sviluppo più compromessa risulta essere la scala di *Performance*, in cui si rileva un ritardo grave per 23/54 bambini, di cui il 65.2% presenta esiti medio-gravi in risonanza.
- Segue la scala *Locomotoria*, grave per 21/54 bambini, di cui il 57% con esiti medio-gravi in risonanza.
- La scala del *Linguaggio* risulta grave per 18/54 bambini, che nel 72.2% dei casi presentano esiti in risonanza medio-gravi.
- La scala *Personale-sociale* risulta grave per 17/54 bambini, che nel 64.6% dei casi presentano esiti in risonanza medio gravi.
- Infine, alla scala di *Coordinazione occhio-mano*, 16/54 bambini presentano un ritardo grave, associato ad esiti medio-gravi in risonanza nel 62.4% dei casi.

### Circonferenza Cranica

- La metà dei bambini presenta percentili di circonferenza cranica  $\leq 10^{\circ}$ ile.
- 12 bambini si collocano nel 3°ile, di cui il 60% presenta esiti medio-gravi in RMN.
- 8 bambini si collocano nel 10°ile, con il 73% di esiti medio-gravi in RMN.
- 15 bambini si collocano fra il 25-50°ile, e nel 40% dei casi presentano esiti medio-gravi alla risonanza.
- 19 bambini si collocano al 75°ile o oltre, e nella metà dei casi mostrano esiti medio-gravi alla risonanza.

### Corpo Calloso

- Quasi il 60% dei bambini (n=31) presenta alterazioni medio-gravi al Corpo Calloso. Solo il 15% dei bambini ha una risonanza normale con Corpo Calloso privo di alterazioni, mentre il 31% dei bambini presenta esito di risonanza grave con corpo calloso francamente alterato.

In seguito, sono state valutate le distribuzioni dei singoli pazienti rispetto all'età, alla gravità del danno descritto dalle analisi qualitative delle RMN e dalle misurazioni quantitative del Corpo Calloso separatamente, e alla presenza di co-diagnosi di altre forme di maltrattamento, in particolare chemical abuse. I risultati sono visibili in *Fig. 40*, relativa alle indagini qualitative di RMN e *Fig. 41*, relativa alle misurazioni quantitative del Corpo Calloso. I diversi colori dei puntatori, indicanti i singoli casi, indicano l'eventuale presenza e la gravità di esposizione a sostanze (i.e. *verde*= assenza di sostanze; *blu*= esposizione a 1 sostanza; *rosso*= esposizione a 1++ sostanze).

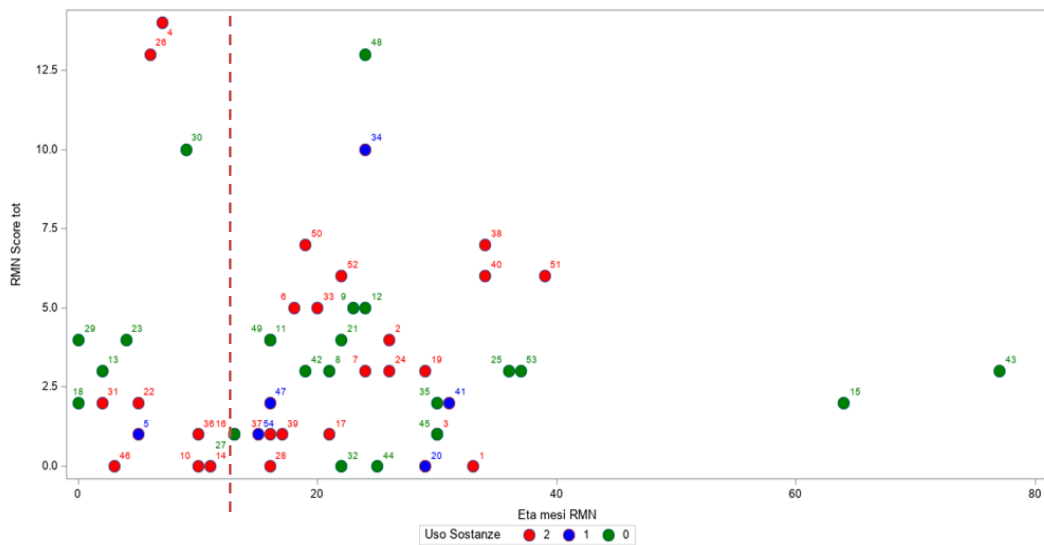


Figura 40. Score RMN vs. Età in mesi RMN vs Esposizione a sostanze/altri maltrattamenti.

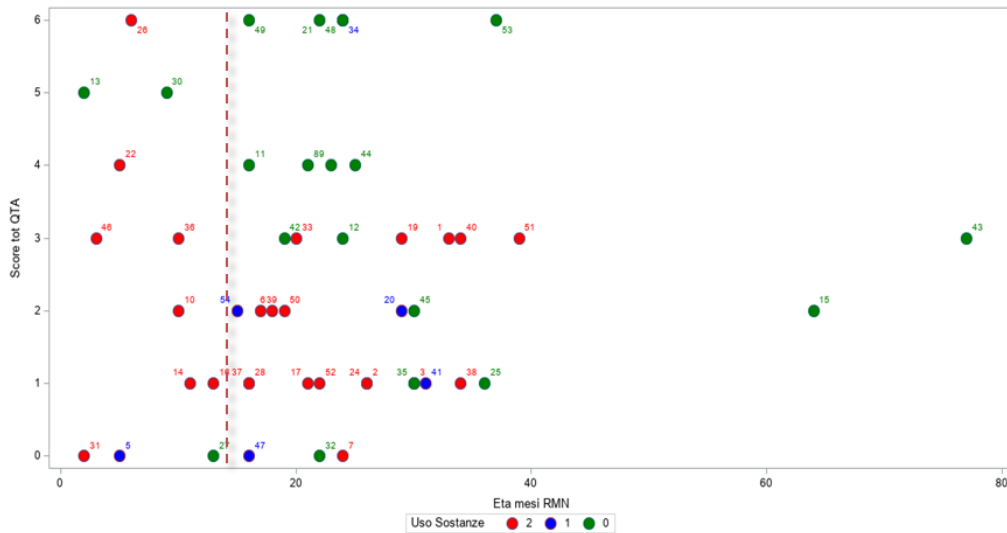


Figura 41. Score Corpo Calloso vs. Età in mesi RMN vs Esposizione a sostanze/altri maltrattamenti.

Come segnalato dalla riga rossa tratteggiata, risulta subito evidente come il quadro di compromissione neuroradiologica cerebrale per quel che riguarda gli esiti in RMN (Fig.40) sia relativamente contenuto sino ai primi 18 mesi, che sembrano rappresentare uno scalino per la manifestazione del danno, dopo il quale emergono evidenze maggiori per quantità e gravità nella grande maggioranza dei casi. Siamo andati quindi a studiare quali fossero le altre caratteristiche di questi bambini, per meglio comprenderne la distribuzione in funzione del danno, ed è emerso che i bambini che vengono esposti a più sostanze tendono ad avere un quadro neuroradiologico più compromesso e che in

generale, la maggior compromissione si ha nei casi che presentano Neglect associato a Shaken Baby Syndrome, o Neglect nutrizionale puro con gravi deficit da malnutrizione. È di grande interesse clinico e impatto rilevare come condizioni di puro Neglect nutrizionale possano essere associate a condizioni di Shaken Baby Syndrome e/o Chemical Abuse quanto a gravità di danno strutturale in RMN, con le loro diverse “forze” che entrano in causa nel determinare gli esiti del bambino: forza della malnutrizione, forza cinetica e forza d’esposizione tossica.

Nella *Fig. 41* (pagina precedente), si ripete la stessa analisi in relazione allo score ricavato dalle misure quantitative del Corpo Caloso. Le evidenze appena descritte per l’analisi qualitativa di RMN, si riconfermano, ma si presentano in misura ancora più marcata, nel caso del solo Corpo Caloso, che diventa diretto correlato morfologico cerebrale della gravità degli esiti di condizioni di deafferentazione ambientale/nutritiva e/o esposizione tossica del bambino, di molto aggravati se presente anche Shaken Baby Syndrome, sia prima ma soprattutto dopo la soglia dei 18 mesi.

#### ***Analisi delle corrispondenze multiple***

Al fine di valutare l’inter-relazione tra alcune caratteristiche del bambino (e.g. sesso, età alla diagnosi, co-diagnosi di maltrattamento, tipologia e gravità di esposizione a sostanze stupefacenti, etc.), il danno strutturale cerebrale (descritto sia dallo score qualitativo della gravità delle alterazioni in RMN, che da quello quantitativo delle misurazioni del Corpo Caloso), il danno funzionale (descritto dalla gravità del ritardo di sviluppo misurato alle scale globali e specifiche delle GMDS) e alcune caratteristiche salienti dei nuclei familiari (e.g. abitudini di vita dei genitori, abuso di alcol e/o sostanze stupefacenti, composizione e legami del nucleo convivente, status socioeconomico, etc), è stata effettuata un’analisi multivariata tramite l’analisi delle corrispondenze multiple.

In questa analisi, le variabili vengono proiettate in un piano cartesiano a due assi (X e Y), su cui si distribuiscono le diverse combinazioni sia delle loro diverse modalità che dei loro residui, in modo da poter giustificare la varianza massima ottenibile (36%). A seconda del collocamento sul piano di ogni modalità di ciascuna variabile nei quattro diversi quadranti (inferiore dx e sx, superiore dx e sx), è possibile ricavare il segno e l’intensità della tendenza delle variabili ad aggregarsi tra loro. Nello specifico il principale focus d’interesse riguarda le variabili e le modalità che tendono a collocarsi agli estremi dei quadranti, indicative di una maggiore estremizzazione delle diverse



condizioni, rispetto a quelle che si posizionano vicino allo 0, che al contrario risultano meno significative. Inoltre, risulta interessante considerare se le diverse modalità di una stessa variabile che si collocano agli estremi seguono un criterio logico rispetto al livello di intensità del fenomeno. Come si può osservare in *Fig. 42*, che riporta l'output di questa analisi, si sono formate due macroaree di aggregazione delle modalità di alcune variabili (*Delta* delle scale GMDS, caratteristiche del nucleo familiare, età del bambino), collocate agli estremi opposti dell'asse X ed evidenziate dalle due aree ellittiche: nel quadrante sinistro aggregano le modalità rappresentanti quadri di performance alle Sottoscale GMDS normali e, nel quadrante destro, quadri di performance fortemente patologici. In particolare, nel quadrante estremizzato destro, si colloca l'area più compromessa che oltre ai *Delta* di sviluppo delle Sottoscale fortemente patologici, include un nucleo convivente prevalentemente composto dalla mamma, molto giovane, sola o in compagnia di altre figure che non siano il padre biologico del bambino, la diagnosi associata di chemical abuse con rilevazione di cocaina nel bambino, ed una maggiore gravità di compromissione cerebrale, con uno score di risonanza magnetica più alto (i.e. 3-5), indicativo di un danno più corposo. Al contrario, quasi specularmente, nel versante sinistro si collocano le modalità più normali delle stesse variabili: dai *Delta* di sviluppo nelle diverse Sottoscale, ad un nucleo convivente di coppie (sposate e non), composto da madre e padre biologico. Allo stesso tempo, si nota come la variabile età del bambino alla diagnosi si collochi lungo una curva esponenziale che vede all'aumentare del range di mesi d'età l'aumento della gravità del quadro di compromissione di sviluppo sia funzionale che strutturale. Infatti, fino ai 18 mesi d'età il bambino sembra trovarsi ancora nel versante "normale", mentre dai 19 mesi in poi entra in quello patologico. Di conseguenza, più è grande il bambino al momento della diagnosi, più ci si avvicina ad un quadro di danno strutturale con compromissioni cerebrali (score 3-5) e funzionali con ritardo di sviluppo psicomotorio; più il bambino è piccolo, più le performance e i quadri neurologici rientrano nella normalità. Queste evidenze sottolineano come le caratteristiche di performance psicomotoria, del quadro neuroradiologico e del nucleo familiare convivente del bambino, tendino ad accorparsi in aree abbastanza omogenee rispetto alle altre variabili considerate e come su di esse, rispetto agli esiti del bambini, sia determinante la variabile del tempo.

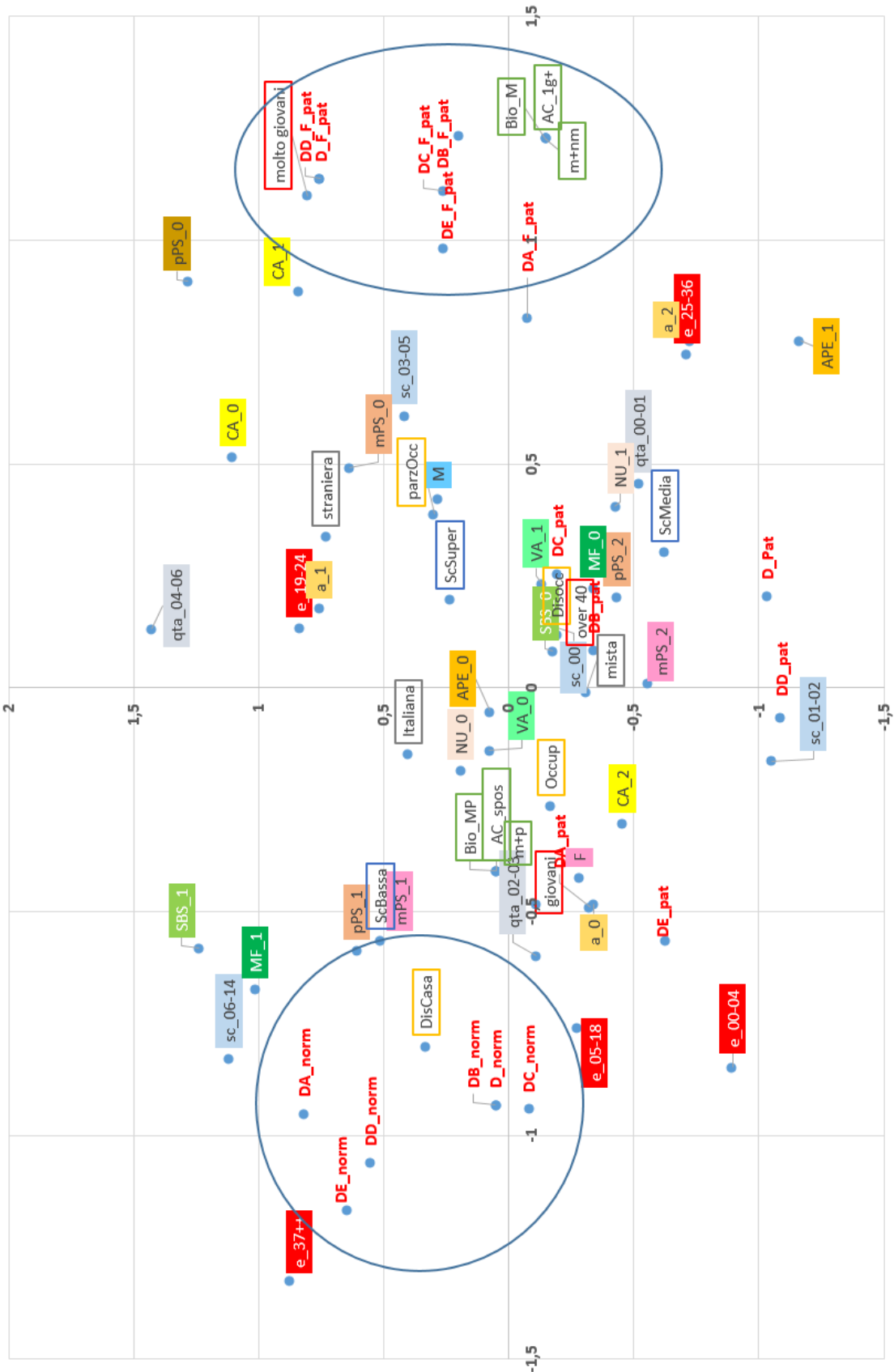


Figura 42. Analisi delle Corrispondenze multiple.

### ***Regressione multipla***

Infine, è stata condotta una analisi di regressione multipla *Step-wise* al fine di verificare se vi fosse una relazione significativa fra il danno strutturale del bambino, definito dallo score qualitativo e quantitativo (variabile dipendente) e alcune caratteristiche già precedentemente descritte sia del paziente (e.g. sesso, età alla diagnosi e alla RMN, co-diagnosi di maltrattamento, *Delta* di ritardo psicomotorio) e del nucleo familiare (e.g. uso di sostanze/alcol da parte dei genitori, composizione del nucleo familiare, legami biologici, status socioeconomico, scolarità, etc.) (variabili indipendenti). Ovvero verificare l'ipotesi secondo cui alcune di queste variabili (anamnestiche e cliniche del bambino e della famiglia) potessero essere esplicative e predittive della gravità del danno strutturale rilevato nel bambino sia in termini qualitativi (score RMN) che quantitativi (score Corpo Calloso).

Nello specifico, la *Step-wise Analysis* consiste nel far entrare in modo sequenziale le variabili che meglio spiegano la variabilità del fenomeno oggetto di studio, che nel caso specifico corrisponde alla gravità del danno strutturale sia qualitativo che quantitativo. Questo sistema permette così ad ogni nuovo ingresso di una variabile esplicativa, di ridefinire di volta in volta i coefficienti, quindi il peso delle variabili, e le relative significatività.

Complessivamente, entrambe le analisi di regressione che si sono condotte giustificano in gran parte la gravità del quadro strutturale ( $R= 0,67$  e  $R=0,7$ ,  $p< 0,001$ ).

Nello specifico, nella prima analisi di regressione multipla ( $R=0,67$ ,  $p<0,001$ ), in cui l'asse delle y corrisponde allo Score qualitativo della Risonanza Magnetica, si è visto come, tra tutte le variabili analizzate, le più esplicative siano la diagnosi di Shaken Baby Syndrome e di Neglect nutrizionale, che risultano positivamente correlate alla variabile score. Al netto della co-occorrenza di diagnosi di Shaken Baby Syndrome e di Neglect nutrizionale, la variabile descrivente l'abuso di sostanze da parte della mamma entra nel modello con una funzione che sembra compensare il peggioramento dello score qualitativo di RMN (*Tabella 13*).

Analysis of Variance					
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	3	269,89	89,96	13,3	<.0001
Error	49	331,35	6,76		
Corrected Total	52	601,25			
Root MSE	2,60	R-Square	0,45		r=0,67
Dependent Mean	3,51	Adj R-Sq	0,42		
Coeff Var	74,10				
Parameter Estimates					
Variable	Parameter Estimate	Standard Error	t Value	Pr >  t	Type III SS
Intercept	2,82	0,54	5,23	<.0001	184,84
Abuso di alcol e/o sostanze nella madre	-1,00	0,41	-2,42	0,02	39,68
Diagnosi di Neglect nutrizionale	2,07	0,79	2,62	0,01	46,37
Diagnosi di Shaking Baby Syndrome	5,41	1,00	5,40	<.0001	197,30

Tabella 13. Regressione multipla con variabile dipendente (y) lo score qualitativo di danno globale alle RMN in relazione all'età del bambino e alle forme di maltrattamento associate.

Nella seconda analisi di regressione multipla (Tabella 14), con asse delle y corrispondente allo score quantitativo delle misure del Corpo Calloso ( $R=0,7$ ,  $p<0,001$ ), si è visto come la prima variabile ad entrare sia il *Delta* della sottoscala di *Performance* (E), che suggerisce che all'aumentare del ritardo di sviluppo aumenti la gravità del danno neurologico che il modello riesce a spiegare. Lo stesso tipo di interrelazione vale per la bassa scolarità del nucleo, correlata positivamente con la variabile score quantitativo di nostro interesse. Al contrario, l'interrelazione con la variabile età del bambino alla diagnosi conferma l'ipotesi secondo cui più il paziente è giovane meno grave risulta il quadro neurologico, come emerso anche dall'analisi delle corrispondenze multiple.

Questo risultato si spiega perché, prima che l'esito strutturale risulti evidente ad un'indagine grossolana come la RMN, è necessaria una finestra temporale affinché il danno si manifesti, motivo per cui spesso prima dei 18 mesi il quadro di compromissione cerebrale risulta negativo. Il peso significativo della variabile score tossicologico nel bambino presenta un'interrelazione negativa tra quest'ultima variabile e il quadro di gravità del danno strutturale quantitativo (all'aumentare dello score tossicologico diminuisce lo score quantitativo), fenomeno che potrebbe essere spiegato con la precocità delle manifestazioni sintomatologiche nei bambini con un quadro di Chemical Abuse più grave, che portano il bambino, già nei primissimi mesi di vita, all'attenzione dei clinici. Anche il *Delta* nella sottoscala del *Linguaggio* (C), a causa di

una probabile correlazione interna con altre variabili, quali ad esempio l'età, risulta essere associato negativamente con lo score di alterazione quantitativa (Tabella 14).

Analysis of Variance					
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	5	82,88	16,58	8,35	<.0001
Error	43	85,36	1,99		
Corrected Total	48	168,24			
Root MSE	1,41	R-Square	0,49		r=0,7
Dependent Mean	2,51	Adj R-Sq	0,43		
Coeff Var	56,13				
Parameter Estimates					
Variable	Parameter Estimate	Standard Error	t Value	Pr >  t	Type II SS
Intercept	3,13	0,54	5,77	<.0001	66,02
Delta E	0,33	0,07	4,85	<.0001	46,69
Score tossicologico nel bambino	-0,79	0,23	-3,52	0,00	24,62
Delta C	-0,26	0,08	-3,33	0,00	21,96
Età alla diagnosi	-0,72	0,28	-2,57	0,01	13,13
Bassa scolarità del nucleo	0,50	0,22	2,27	0,03	10,19

Tabella 14. Regressione multipla con variabile dipendente (y) lo score quantitativo di danno globale alle RMN in relazione all'età del bambino, alle forme di maltrattamento associate, alle performance rilevate alle GMDS e a caratteristiche del nucleo familiare.

## *e. Discussione*

I risultati emersi dal presente studio evidenziano come il Neglect non sia una questione meramente sociale, ma una malattia che comporta gravi alterazioni sul neurosviluppo del bambino sia a livello strutturale che funzionale, con danni precocissimi reattivi ad una condizione di deafferentazione ambientale e potenzialmente ad andamento cronico, rappresentando un grave problema di salute pubblica dalla frequenza molto elevata.

Per anni in letteratura si è creduto che tali esiti fossero in relazione esclusivamente con aspetti psicosociali e relazionali<sup>131</sup>, con la convinzione che le condotte omissive non potessero portare ad esiti organici permanenti e gravi e che per giungere ad un recupero dello sviluppo del bambino, bastasse allontanarlo dall'ambiente deprivante, o aspettare. Tuttavia, da un lato i primi studi sulle famiglie trascuranti hanno evidenziato come vi fossero cicli di trascuratezza, traumi e violenza attivi da molte generazioni<sup>132</sup>, dall'altro gli studi sugli animali ed i primi studi di Risonanza Magnetica hanno portato alla luce compromissioni strutturali e funzionali ingenti, soprattutto a carico della struttura del Corpo Calloso, che è diventato il diretto correlato neurale di condizioni di deafferentazione ambientale e specifica misura di danno di neurosviluppo. Ad oggi, sono note anche altre alterazioni a carico del volume cerebrale globale e dell'area limbica, soprattutto a carico dell'amigdala<sup>35,133</sup>. In merito agli esiti di salute, si è visto come da un lato, effettivamente allontanare il bambino dal contesto deprivante portasse dei miglioramenti che lasciavano speranza, dall'altro che tali miglioramenti erano tanto più lenti quanto più tardivi. È emersa così l'importanza della precocità: sia in senso positivo rispetto agli interventi, sia in senso negativo rispetto alla severità del danno sul neurosviluppo per il bambino. Si è inoltre compresa la necessità di interventi multidisciplinari.

Tuttavia, con l'aumentare degli studi condotti sulle coorti di neglect è emersa l'estrema variabilità inter-individuale dei campioni, composti da bambini di età, forme di maltrattamento associate ed esiti diversi, che complicavano la lettura differenziale delle origini dei danni rilevati sia a livello strutturale che funzionale. In ogni caso, in termini prognostici, emergono delle prospettive molto povere.

Tutte queste innovazioni nell'ambito dello studio del Neglect infantile, hanno permesso di delineare un profilo sempre più preciso di tale condizione, potendo correlare gli esiti strutturali con quelli funzionali e di sviluppo in funzione della diagnosi e in termini

prognostici, sebbene nella maggior parte dei casi in popolazioni animali o umane adolescenti e adulte con studi retrospettivi.

Quello dello studio del fenomeno del Neglect e delle conseguenze della deafferentazione ambientale sul neurosviluppo in senso neuroradiologico, organico, psicologico e psicosociale, all'interno di popolazioni numerose di bambini in età precoce, resta ancora un campo in costante evoluzione.

Il presente lavoro ha permesso di studiare e meglio conoscere gli esiti strutturali e funzionali del Neglect sul neurosviluppo di bambini in età precocissima di 0-3 anni, e delle caratteristiche dei nuclei familiari in termini di fattori di rischio, a partire da un'ampia casistica afferita nell'arco di 14 anni al Centro Regionale per la Diagnostica del Bambino Maltrattato dell'Azienda Ospedaliera di Padova, che da molti anni è il riferimento unico ospedaliero altamente specializzato nelle diagnosi di forme complesse di maltrattamento della Regione Veneto e di altre realtà regionali.

La casistica è preziosa poichè riguarda ben 54 bambini valutati secondo uno stretto protocollo diagnostico, comprensivo di indagini di *imaging* cerebrale, con specifiche misure di 54 corpi callosi, e valutazioni psicomotorie, con la raccolta di molteplici informazioni sia di carattere clinico che anamnestico, sia relative ai bambini che ai genitori, da molte fonti inclusi flussi regionali correnti (e.g. CedAP), che hanno potuto completare il quadro descrittivo con informazioni relative alla condizione pre- e perinatale di tali bambini.

I risultati emersi confermano alcune conoscenze già note in letteratura, ma ne evidenziano anche di nuove. In primis si riconferma la presenza di condizioni di fragilità, sofferenza e multiproblematicità nella maggior parte dei nuclei familiari: quasi 2/3 presentano violenza intrafamiliare; spesso si tratta nuclei monoparentali, con madri sole, senza un supporto sociale adeguato, spesso con altri figli a carico che a loro volta diventano (o sono già) vittime di trascuratezza o maltrattamento. Emergono inoltre condizioni di rischio quali marginalità sociale, delinquenza, devianza, povertà, basso status socio-economico, isolamento sociale, immigrazione con difficoltà linguistiche e di integrazione, abuso di sostanze stupefacenti e alcol.

Il 70% dei genitori presenta disturbi psichici, sia psichiatrici che tratti di psicopatologia, soprattutto a carico della madri e per disturbi dell'umore e della personalità. Molte di queste mamme hanno una storia di maltrattamento nella propria infanzia, in particolare

di neglect. Tuttavia, a fronte di tale situazione drammatica, solo nel 22% i genitori sono inseriti in un percorso di cura.

Solo in 1 caso su 4 il bambino viene segnalato per sospetto neglect; la maggior parte di queste famiglie giunge all'attenzione per un generale sospetto di "famiglia multiproblematica", verosimilmente alla luce delle fragilità appena descritte, con casi già noti da tempo. Questo dato può rappresentare un ulteriore elemento di rischio che appartiene ai Servizi, che giungono a segnalare solo le situazioni più evidentemente deprivate e fragili, trascurando, a loro volta, le famiglie in cui tali fattori non sono così marcati, ma in cui il bambino viene comunque trascurato.

È raro che, anche in presenza di segni evidenti di ritardo, si pensi al Neglect.

Così, avviene una condizione definita come *Neglect*<sup>2</sup>, per cui anche per i Servizi il bambino trascurato diventa "trasparente"<sup>134</sup> e, peraltro, i cicli della trascuratezza e del maltrattamento continuano a trascinarsi di figlio in figlio, con anni di prese in carico e cartelle piene di storie sempre uguali.

Alla conferma diagnostica, la forma di maltrattamento più associata risulta il chemical abuse, seguito dal maltrattamento fisico.

In merito agli esiti sul neurosviluppo, i quadri che emergono alle indagini di Risonanza Magnetica Cerebrale sono complessi e molto gravi, soprattutto dopo la soglia dei 18 mesi d'età, che sembra rappresentare un tempo di latenza necessario prima che i danni si rendano visibili ad un'indagine grossolana come la RMN.

Prima di tale soglia, i danni sono particolarmente visibili nei casi di neglect associato ad altre forme di maltrattamento, soprattutto la Shaken Baby Syndrome. Tuttavia, allo stesso modo si collocano prima della soglia dei 18 mesi, anche i casi di Neglect nutrizionale puro, in cui stati di denutrizione o malnutrizione determinano un danno gravissimo nello sviluppo somatico e cerebrale che, alle analisi, si paragona a quello provocato dalla Shaken Baby Syndrome.

Dopo i 18 mesi, emergono condizioni di grave atrofia, esiti gliotici sottocorticali, aumento degli spazi di Virchow-Robin e alterazioni patologiche o fortemente patologiche nelle misure del Corpo Calloso, che risulta assottigliato nel 62% dei casi. Tali alterazioni sono l'esito di danni avvenuti nel periodo pre- e postnatale, e rappresentano reperti che aiutano a delineare profili definiti. La maggior parte dei bambini, alla valutazione dei parametri auxologici, si presentava ipodistrofico già alla



nascita, con valori <3°ile soprattutto nel peso corporeo. Nel 50% dei casi, queste alterazioni dopo i 18 mesi sembrano essere segni specifici di Neglect, che meritano di essere approfonditi in termini patogenetici e funzionali. Gli esiti gliotici e l'aumento degli spazi di Virchow-Robin, in particolare, tendono ad essere maggiormente frequenti in popolazioni anziane affette da malattie neurodegenerative e devono essere oggetto di ulteriori indagini.

In merito agli esiti funzionali sullo sviluppo psicomotorio, è emerso un rapporto tra la profilatura dei danni morfologici sia alle alterazioni in RMN che allo specifico Corpo Calloso, e la gravità del danno funzionale di sviluppo psicomotorio rilevato con le Griffiths Mental Development Scale, con alterazioni soprattutto a carico delle scale di *Performance* e *Linguaggio*. Tale rapporto viene aumentato e aggravato in presenza di co-diagnosi di chemical abuse, che sembra intensificare il danno e, nel grado di tossicità delle sostanze, orientare la condizione di deafferentazione. Tale aspetto merita di essere approfondito, data la prevalenza di alcolismo e tossicodipendenza all'interno di questi nuclei familiari, condizioni che possono essere concausa del neglect stesso.

In termini predittivi, la diagnosi di Shaken Baby Syndrome e, al pari, la diagnosi di Neglect nutrizionale, risultano esplicative e predittive della gravità del danno rilevato alle RMN. La bassa scolarità del nucleo e la gravità del ritardo di *Performance*, risultano esplicative e predittive della gravità del danno misurato al Corpo Calloso. Tali risultati evidenziano quanto un ambiente deprivante e la conseguente condizione di deafferentazione siano cruciali e determinanti nel neurosviluppo del bambino.

I risultati ottenuti sono estremamente innovativi e interessanti, in quanto permettono di contribuire con alcune risposte di tipo diagnostico e di aprire la strada per approfondimenti e quesiti futuri in senso prognostico, quindi di orientare la programmazione di percorsi di prevenzione e presa in carico precoce per la salvaguardia della salute sia dei bambini che di questi nuclei familiari così fragili.

## ***SEZIONE II***

### **QUANDO L'AMBIENTE È TOSSICO:**

#### **ESITI DEL CHEMICAL ABUSE SUL NEUROSVILUPPO**

---

##### ***a. Introduzione***

Dal National Survey on Drug Use and Health (NSDUH) del 2015 emerge che in America circa 3 milioni di bambini di età inferiore ai 6 anni vivono con almeno un genitore affetto da un disturbo da uso di sostanze<sup>135</sup>. Misurare l'impatto del Chemical Abuse in termini di incidenza e prevalenza, tuttavia, risulta un compito difficile, data l'assenza, allo stato attuale, di sorveglianze epidemiologiche dedicate al fenomeno, che solo da pochi anni è diventato emergente, sia in termini di ricerca che di clinica.

Come descritto nel capitolo introduttivo, l'esposizione a sostanze stupefacenti, alcol, chimici o farmaci non prescritti, sia in gravidanza che nella vita postnatale, comporta esiti gravissimi, che dipendono dalla tipologia e dalla concentrazione della sostanza, dalla durata dell'esposizione ed anche dal tempo, ovvero dall'epoca in cui l'esposizione avviene. I segni di un'esposizione a sostanze stupefacenti possono andare da irritabilità, svogliatezza, tachicardia, tachipnea, ipertensione, aumento della temperatura corporea, midriasi, letargia, disorientamento, convulsioni, danni epatici, lesioni cerebrali, stato comatoso, alterazione dei livelli di coscienza, e, nei casi più gravi, morte<sup>55</sup>.

Il chemical abuse condivide molti fattori di rischio con altri fenomeni quali il maltrattamento o la trascuratezza, verso cui esso stesso rappresenta un fattore di rischio, quali disturbi psichiatrici genitoriali, condizioni di devianza, marginalità, basso status socioeconomico, fattori di vita stressanti, abuso o maltrattamento nell'infanzia dei genitori. I genitori tossicodipendenti spesso sono *polyabusers*, esponendo i figli a più sostanze contemporaneamente sia attraverso esposizione indiretta e accidentale, più propria di condizioni di trascuratezza, sia attraverso somministrazione diretta e intenzionale, più frequente in co-presenza di condotte attivamente maltrattanti, spesso con l'intento di riprodurre nel figlio l'effetto conosciuto su di sé<sup>136</sup>. L'uso di sostanze stupefacenti nei genitori altera le loro funzioni già fragili anche a livello strutturale, così che ad esempio le madri che assumono sostanze sia in gravidanza che dopo il parto

mostrano un'attivazione ridotta nelle aree implicate nel comportamento genitoriale e nell'elaborazione emotiva in risposta al pianto e al volto dei propri neonati<sup>137</sup>.

I danni strutturali e funzionali nei bambini sembrano conseguenti ad alterazioni di tipo neurotrasmettitoriale, vascolare e perivascolare ed interessano sia aree corticali che sottocorticali. Inoltre, sono associate ad esiti neurologici, comportamentali, psichiatrici e ad un aumentato rischio di abuso di sostanze e devianza in adolescenza e in età adulta. Tuttavia, a fronte di una più ampia letteratura che si concentra sull'esposizione in epoca prenatale, studi che indagano le basi neurali dell'esposizione in epoca postnatale mediante utilizzo di tecniche di neuroimaging sono ancora scarsi.

### ***b. Obiettivi dello studio***

Obiettivo generale di questo lavoro è valutare come condizioni di tossicità ambientale derivanti dall'esposizione precoce, diretta e indiretta, a sostanze tossiche illecite in contesti familiari multiproblematici possano impattare sul neurosviluppo del bambino sia sul piano strutturale che su quello funzionale. Con l'intento di studiare sia le caratteristiche delle famiglie, che dei bambini, gli *obiettivi specifici* sono sintetizzabili nei seguenti punti:

1. Studiare un'ampia ed omogenea casistica di bambini in fascia 0-3 anni con diagnosi di Chemical Abuse precoce come forma singola o associata ad altri tipi di maltrattamento, sia in quanto condotte attivamente perpetrate (i.e. Maltrattamento Fisico, Shaken Baby Syndrome), sia in quanto condotte omissive (Neglect);
2. Descrivere le caratteristiche socio-economiche, socio-relazionali e psicopatologiche dei nuclei familiari dei bambini, ivi comprese le informazioni su gravidanza, nascita e perinatalità e quelle sulla storia di dipendenza da sostanze dei genitori;
3. Giungere ad una valutazione del grado di compromissione strutturale e funzionale del bambino sul neurosviluppo, attraverso: una descrizione delle caratteristiche anamnestiche e dei quadri clinici riscontrati, compresa una dettagliata ed accurata descrizione dei profili di tossicità dei bambini; una revisione delle immagini di risonanza magnetica attraverso analisi qualitative delle alterazioni cerebrali riscontrate e semi-quantitative della specifica struttura del Corpo Calloso; una

- valutazione della gravità dei quadri di ritardo di sviluppo psicomotorio rilevati alle scale di livello *Griffiths Mental Development Scales-ER* (GMDS-ER);
4. Valutare la presenza di eventuali differenze in termini di esiti strutturali e funzionali tra l'associazione del Chemical Abuse, con forme di maltrattamento attivamente perpetrate o forme caratterizzate da condotte omissive.
  5. Confrontare i risultati emersi dalle indagini di *imaging* con i dati clinici e funzionali sia del bambino che dei genitori, al fine di individuare indicatori utili alla diagnosi precoce e alla formulazione della prognosi a breve, medio e lungo termine del Chemical Abuse, quindi analizzare il ruolo e il peso delle caratteristiche degli ambienti familiari, dei bambini e della presenza di forme associate di maltrattamento, nel determinare e predire la natura e la gravità del danno strutturale e funzionale dei bambini.

### ***c. Materiali e Metodi***

È stato effettuato uno studio osservazionale trasversale retrospettivo multifonte a partire dall'intera casistica di bambini (n=1280) afferiti al Centro Regionale per la Diagnostica del Bambino Maltrattato dell'A.O.U. di Padova, dall'inizio dell'attività nel 2008 sino a Settembre 2022, selezionando un campione finale di 79 bambini con diagnosi di Chemical Abuse precoce di età compresa fra 0 e 3 anni (cause organiche escluse in sede di work up per diagnostica differenziale), di cui 54 con valutazione di livello di sviluppo psicomotorio valutato tramite le *Griffiths Mental Development Scale-ER 0-8* ed almeno un esame di Risonanza Magnetica Cerebrale (RMN con o senza DTI). La selezione del campione è avvenuta secondo la seguente flow-chart (*Tabella 15*). Il presente studio è stato effettuato con Metodologia analoga e coerente a quella applicata e presentata nella *Sezione I* di questo lavoro, con tuttavia particolare attenzione alla raccolta e all'analisi di fattori anamnestici e clinici di natura tossicologica sia dei bambini che dei genitori, come verrà approfondito.

Intera casistica del Centro 2008-2022	1288
Diagnosi di Chemical Abuse	233
Diagnosi di Chemical Abuse in fascia 0-3 anni (di cui con RMN e GMDS-ER)	<b>79</b> (54)

*Tabella 15. Flow-chart per la selezione del campione.*

### ***Fonti informative***

È stato raccolto un vasto numero di variabili riguardanti sia il bambino che la famiglia, descritte nel successivo paragrafo, attingendo dalle seguenti fonti informative:

- *Cartelle cliniche di ricovero e territoriali (informatizzate e cartacee)*: per la raccolta di tutte le informazioni di natura anagrafica e clinica del paziente che viene ricoverato in struttura ospedaliera o assistito ambulatorialmente in struttura territoriale extra-ospedaliera, e dei genitori (e.g.colloqui clinici, esami tossicologici).
- *DEA di Pronto Soccorso*: per la raccolta della natura e della gravità dei sintomi all'accesso in urgenza/emergenza presso la Struttura sanitaria.
- *Flusso Certificato di Assistenza al Parto (CedAP)*: per la raccolta delle informazioni sulla natalità e perinatalità del bambino, inclusa la presenza di esposizione a sostanze in gravidanza, l'eventuale presenza di Sindrome di Astinenza Neonatale o di Sindrome Feto-alcolica, ed alcune informazioni anamnestiche dei genitori.

### ***Variabili raccolte***

Dalle fonti appena descritte, per ogni paziente si è raccolto un vasto numero di informazioni a carattere anamnestico e clinico sulla storia di abuso ed esposizione a sostanze, sulle condizioni di salute fisiologiche, prossime e remote del bambino, così come informazioni anamnestiche e cliniche del nucleo familiare di appartenenza.

In particolare, fra i dati di natura *anagrafica e anamnestica* si sono raccolti: età, sesso, nazionalità, età alla diagnosi, sospetto diagnostico per l'invio, segni e sintomi all'accesso, eventuali accessi presso il Pronto Soccorso Pediatrico o ricoveri precedenti, curve di crescita (dalla nascita al momento della diagnosi e nei vari controlli successivi, o eventualmente precedenti).

Sono state poi raccolte informazioni sulla *perinatalità*: età gestazionale alla nascita, tipo di parto (naturale o taglio cesareo), stato di salute alla nascita (e.g. presenza di Sindrome di Astinenza Neonatale o Sindrome Feto-alcolica), tipo di allattamento (latte materno, latte in formula, misto), grado di programmazione della gravidanza, esposizione a sostanze o a malattie infettive materne in gravidanza, parametri auxologici alla nascita (peso corporeo, lunghezza, circonferenza cranica).

È stata approfonditamente indagata *l'obiettività al momento dell'accesso*, raccogliendo: parametri auxologici, segni di maltrattamento e/o trascuratezza (lesioni, condizioni igieniche, adeguatezza dell'abbigliamento, carie, stato di denutrizione), segni di intossicazione acuta (i.e. sintomi all'accesso acuti o iperacuti), esame neurologico, valutazione psicologica e dello sviluppo psicomotorio.

Per ogni bambino, si è poi proceduto alla raccolta e alla revisione *delle immagini di Risonanza Magnetica Cerebrale* (con e senza DTI), per la definizione del danno strutturale, e delle valutazioni del grado di compromissione di sviluppo psicomotorio effettuate tramite il test di livello *Griffiths Mental Development Scale-Extended Revised 0-8 anni* (GMDS-ER 0-8 anni), per la definizione del danno funzionale. I criteri di analisi di entrambe le valutazioni, strutturale e funzionale, verranno di seguito approfonditamente descritti.

Sono stati raccolti tutti gli *esiti degli esami tossicologici* eseguiti per tutti i bambini e per tutti i genitori (quando consenzienti), su matrice cheratinica e/o urine e/o sangue, con indagine generica indeterminata per farmaci, sostanze illecite e tossici, per la rilevazione di sostanze stupefacenti e/o alcol e/o farmaci non prescritti.

In merito alle *informazioni anamnestiche relative ai genitori* sono state raccolte: età, nazionalità, condizione di immigrazione (i.e. regolare, irregolare, e da quanto tempo in Italia), scolarità, stato occupazionale e socioeconomico, isolamento sociale, storia pregressa di maltrattamento e/o trascuratezza nell'infanzia del genitore, conflittualità di coppia, e/o violenza intrafamiliare, criminalità (con o senza detenzione), storia di tossicodipendenza (per tipo, quantità, cronicità) e disturbi psichici (disturbi psichiatrici e/o tratti di psicopatologia), eventuali progressi o attivi percorsi di presa in carico ai Servizi per le Tossicodipendenze (SerD) e per la Salute Mentale (CSM).

Rispetto alle *informazioni relative ai nuclei familiari* si è considerato: la composizione del nucleo convivente, l'eventuale consanguineità fra i genitori, la presenza di patologie organiche, la presenza di fratelli o fratellastri e, se presenti, si è valutato se anch'essi fossero esposti a condizioni di maltrattamento e/o trascuratezza.

Infine, si sono raccolte informazioni circa i *provvedimenti di tutela o giuridici* progressi, ovvero se il nucleo al momento dell'accesso fosse già noto ai Servizi Sociali e/o al Tribunale per i Minorenni e da quanto tempo, e attuali, ovvero la natura dei

provvedimenti emessi da parte del Tribunale per i Minorenni e/o del Tribunale Ordinario a seguito della segnalazione effettuata dal Centro.

Valutazione delle alterazioni sul piano strutturale: analisi qualitative e quantitative delle immagini di Risonanza Magnetica

Per la valutazione delle alterazioni e del danno strutturale di ogni bambino, sono state revisionate e rivalutate le immagini di Risonanza Magnetica Cerebrale da parte di un Neuroradiologo esperto, in cieco rispetto al referto clinico disponibile in cartella ed è stata successivamente verificata la coerenza tra le due letture, risultata altamente coerente.

Tutti i bambini della casistica sono stati sottoposti a RMN 3T (Ingenia, Philips Healthcare, Best, Netherlands) e una bobina per lo studio della testa a 32 canali. Sono state eseguite le seguenti sequenze per il confronto anatomico e l'acquisizione della DTI: 3D high-resolution T1 weighted Fast Field Echo (FFE) acquisita con i seguenti parametri: TR 7.85 ms; TE 3.6 ms; flip angle 8 gradi; FOV 220 x 220 mm<sup>2</sup>; matrice di ricostruzione 448 x 448; voxel size 1x1x1 mm. Tempo di acquisizione: 6 minuti. La trattografia di diffusione è stata acquisita con una sequenza dual phase encoded pulsed gradient spin echo e applicando il gradiente di diffusione in 32 direzioni selezionate seguendo le regole di un modello di repulsione elettrostatica. Gli altri parametri della sequenza sono: diffusion weighting b-factor 1000 s/mm<sup>2</sup>; TR 9782.96 ms; TE 95.9 ms; FOV 224 x 224 mm<sup>2</sup>; matrice di scansione 112 x 112; matrice di ricostruzione 112 x 112; spessore di acquisizione assiale 2 mm; nessun gap tra le fette. Il tempo totale di acquisizione dell'esame completo si è attestato sui 45 minuti.

Si è effettuata una prima analisi qualitativa volta ad individuare le alterazioni più ricorrenti fra tutti i bambini, poi utilizzate per riclassificare ogni caso. Complessivamente, si sono identificate le seguenti 10 alterazioni ricorrenti:

1. *Ritardo della mielinizzazione*: valutato come da tabelle di riferimento standard<sup>124</sup>;
2. *Atrofia cerebrale diffusa*: presente in caso di ampliamento dei solchi corticali e delle cavità ventricolari, principalmente sovratentoriali, indicativa di perdita di volume del parenchima;
3. *Atrofia cerebrale focale*: intesa come ampliamento dei solchi corticali limitato ad un lobo cerebrale;

4. *Esiti gliotici*: rilevati in caso di minute alterazioni dell'intensità di segnale a livello della sostanza bianca, prevalentemente sottocorticale, di entrambi gli emisferi che non dimostrano restrizione della diffusività nelle sequenza T2 Flair;
5. *Alterazioni malaciche della sostanza bianca*;
6. *Alterazioni della sostanza bianca periventricolare*: intese come aree terminali di mielinizzazione, oppure allargamento degli spazi vascolari periventricolari di Virchow-Robin;
7. *Aumento degli spazi di Virchow-Robin*: rilevati in caso di ampliamento di questi spazi a livello della sostanza bianca di entrambi gli emisferi o della regione del nucleo capsulare;
8. *Esiti ischemici*;
9. *Depositi emosiderinici*;
10. *Assottigliamento del corpo calloso*.

Data l'assenza in letteratura di parametri di riferimento specifici per questa tipologia di popolazione ed utilizzabili per la definizione e la classificazione dei livelli di gravità di danno nelle tipologie di alterazioni rilevate, si è deciso di attribuire ad ogni alterazione un coefficiente indicativo di gravità, al fine di ottenere poi uno score globale di compromissione neuroradiologica per ogni paziente da poter utilizzare nelle successive analisi. Si è così assegnato il valore di *coefficiente=0* in caso di assenza di segni di danno, *coefficiente=1* in caso di segno fisiologico o parafisiologico, *coefficiente=2* in caso di segno patologico o fortemente patologico, come riportato in *Tabella 16*.

<b>Coefficiente RMN</b>	<b>Alterazioni neuroradiologiche</b>
<b>0</b>	Assenti
<b>1</b>	Atrofia cerebrale focale Alterazione sostanza bianca periventricolare Aumento spazi Virchow-Robin
<b>2</b>	Ritardo mielinizzazione Atrofia cerebrale diffusa Esiti gliotici Alterazioni malaciche sostanza bianca Esiti ischemici Depositi emosiderinici Assottigliamento corpo calloso

*Tabella 16. Classificazione delle alterazioni neuroradiologiche per gravità.*



Come detto, i coefficienti ottenuti sono stati poi sommati per ottenere uno score globale di danno per ogni paziente; dal momento che alcuni bambini presentavano più danni contemporaneamente, lo score globale va da 0 a 19. Ai fini delle analisi, gli score ottenuti, sono stati poi ulteriormente raggruppati secondo classi di rischio (da “negativo” a “fortemente patologico”), come mostrato in *Tabella 17*.

Score totale RMN	Classi di gravità
0	Negativo
1-2	Normale
3-5	Patologico
6-13	Fortemente patologico

*Tabella 17. Classificazione per gravità degli score totali alla RMN.*

Si è poi condotta un’analisi quantitativa per la specifica misurazione del Corpo Calloso, fondamentale commessura cerebrale formata da più di 200 milioni di fibre di sostanza bianca, mediante la misurazione di tre punti di repere universalmente riconosciuti: il Ginocchio, il Corpo e lo Splenio (*Fig. 43*). Tale scelta è stata determinata dalla riproducibilità della misura e dalla disponibilità di valori normali di riferimento distribuiti per età pubblicati da Garel et al.<sup>125</sup>, riportati in *Tabella 18*.



*Figura 43. Aree di misurazione dello spessore del Corpo Calloso, a livello di Ginocchio (GT), Corpo (BT),*

Età	%ile	Ginocchio	Corpo	Splenio
0,5 anni	3°	3.7	1.8	3.4
	mediana	5.8	3	5.6
	97°	8.9	5.3	9.2
1,5 anni	3°	5.2	2.6	5.1
	mediana	7.7	4.1	7.5
	97°	10.4	6.1	10.5
2 anni	3°	5.7	2.9	5.6
	mediana	8.3	4.5	8.1
	97°	11	6.5	10.9
2,5 anni	3°	6	3.1	6
	mediana	8.8	4.8	8.5
	97°	11.4	6.8	11.3
3 anni	3°	6.3	3.3	6.2
	mediana	9.1	5	8.8
	97°	11.8	7	11.5
6 anni	3°	7	3.8	7.2
	mediana	10.1	5.7	9.8
	97°	12.9	7.7	12.5

Tabella 18. Valori di riferimento normali per la misurazione del Corpo Calloso. Modificato da Garel et al. (2011).

Ai fini delle analisi, a partire dai riferimenti normali in percentili, anche alle tre misure dei tre punti di reperi del corpo calloso è stato poi assegnato un coefficiente di gravità (da 0 a 2) (Tabella 19), valori che sono in seguito stati sommati per ottenere uno score totale per ogni paziente, indicativo della gravità del quadro di alterazione del corpo calloso (Tabella 20).

Coefficiente Corpo Calloso	%ili
0	25-75°
1	3-25° o 75-97°
2	<3° o >97°

Tabella 19. Classificazione delle alterazioni del Corpo Calloso per gravità.

Score totale Corpo Calloso	Classi di gravità
0-1	Normale
2-3	Patologico
4-6	Fortemente patologico

Tabella 20. Classificazione per gravità degli score totali di alterazione del Corpo Calloso

### Valutazione delle alterazioni sul piano funzionale

Il livello di compromissione e/o alterazione funzionale di ogni bambino, è stato valutato attraverso la somministrazione del test di livello *Griffiths Mental Development Scale-Extended Revised 0-8 anni* (GMDS-ER 0-8 anni), nella versione validata in lingua italiana<sup>126,127</sup>, test validato e ampiamente utilizzato su scala internazionale sia per scopi clinici che di ricerca<sup>128-130</sup>. Le GMDS-ER valutano il livello di sviluppo psicomotorio e gli eventuali deficit/ritardi di sviluppo di bambini di età compresa fra 0 e 8 anni a *livello globale* e in sei specifici domini (*Scala Locomotoria-A; Scala Personale-Sociale-B; Scala Udito-Linguaggio-C; Scala Coordinazione Occhio-Mano-D; Scala Performance-E; Scala Ragionamento Pratico-F*) (ndr. Per una descrizione più approfondita vedasi *Sezione I; c. Materiali e Metodi*).

Anche nel presente studio, si sono prese in considerazione le età mentali ottenute dalle valutazioni con i test GMDS-ER, ricavando, ai fini delle analisi, dei Delta di sviluppo per ogni bambino (per la *Scala di sviluppo globale* e per ogni *Sottoscala*, ad eccezione della *Scala Ragionamento Pratico-F*) ovvero un valore corrispondente alla differenza in mesi fra età anagrafica al momento della somministrazione del test ed età mentale. Tali valori, sono stati poi raggruppati secondo classi di gravità (i.e. da “normale” a “fortemente patologico”), come rappresentato in *Tabella 21*.

	<b>Delta score</b>	<b>Classi di gravità</b>
<b>Scala globale</b>	Low – 0	Normale
	1 – 7	Patologico
	>7	Fortemente patologico
<b>Scala A (Locomotoria)</b>	Low – 0	Normale
	1 – 4	Patologico
	>4	Fortemente patologico
<b>Scala B (Personale-sociale)</b>	Low – 1	Normale
	2 – 7	Patologico
	>7	Fortemente patologico
<b>Scala C (Linguaggio)</b>	Low – 2,5	Normale
	3 – 7	Patologico
	>7	Fortemente patologico
<b>Scala D (Coordinazione occhio-mano)</b>	Low – 1	Normale
	2 – 7	Patologico
	>7	Fortemente patologico
<b>Scala E (Performance)</b>	Low – 0,5	Normale
	1 – 4	Patologico
	>4	Fortemente patologico

*Tabella 21. Delta score e classi di gravità al test di livello GMDS-ER.*

### *Analisi statistiche*

In primo esame sono state condotte *analisi descrittive univariate* sia sulle variabili riguardanti i pazienti, sia su quelle relative ai genitori e ai nuclei familiari, al fine di valutare le caratteristiche anamnestiche e cliniche più frequenti e le distribuzioni delle varie modalità delle variabili. Relativamente all'analisi dei parametri auxologici (peso corporeo, lunghezza e circonferenza cranica), si sono confrontati i percentili relativi alle misure rilevate al momento della diagnosi con le misure standardizzate per età secondo le curve di crescita della World Health Organization. Ci si è quindi chiesti che relazioni potessero esserci fra alcune delle caratteristiche più frequentemente rilevate sia dei bambini che delle famiglie, pertanto sono state condotte *analisi descrittive bivariate* di confronto tra alcune caratteristiche salienti rispetto alla diagnosi di Chemical Abuse, quali la relazione fra le alterazioni funzionali rilevate alla GMSD-ER e quelle strutturali rilevate alla RMN e descritte dagli score qualitativi e quantitativi, rispetto alla natura dell'esposizione alle sostanze (in termini di tipo di sostanza, esposizione a singole sostanze o multiple, concentrazione di sostanza rilevata nel capello, etc.), al fine di determinare in che modo e in che misura la loro interdipendenza possa influire sugli esiti del neurosviluppo del bambino. Le differenze rilevate, sono state testate tramite *T-test* per dati appaiati ( $p \leq 0.05$ ). Successivamente, al fine di comprendere l'interrelazione fra tutte le modalità delle più salienti variabili di interesse, di natura sia anamnestica che clinica, sia dei bambini che dei genitori, e come queste si potessero distribuire rispetto alla gravità degli esiti strutturali e funzionali del bambino classificati grazie agli score di gravità creati per ognuno (i.e. score di analisi qualitativa di RMN, score di misura quantitativa del Corpo Calloso, score fra i Delta di ritardo di sviluppo psicomotorio), è stata condotta un'*analisi multivariata* attraverso una *analisi delle corrispondenze multiple* (ndr. Per una descrizione più dettagliata vedasi *Sezione I; c. Materiali e Metodi*). Infine, è stata condotta una *analisi di regressione multipla Stepwise* (ndr. Per una descrizione più approfondita vedasi *Sezione I; c. Materiali e Metodi*), al fine di verificare l'ipotesi secondo cui alcune delle variabili cliniche e/o anamnestiche del bambino e/o del genitore possano essere esplicative e predittive della gravità del danno strutturale rilevato nel bambino (sia in termini qualitativi che quantitativi). Per le analisi statistiche è stato effettuato il software *SAS System* versione 9.4; per la creazione di tabelle, grafici e figure, Microsoft Excel.

#### ***d. Risultati***

Dei 1288 bambini afferiti al Centro Regionale per la Diagnostica del Bambino Maltrattato dell'A.O.U. di Padova fra il 2008 e Settembre 2022, 233 (da 0 a 16 anni) presentano diagnosi di Chemical Abuse, rappresentando quasi il 20% dell'intera casistica del Centro ( $M_{età}=5.3$  anni, prevalentemente distribuiti entro l'anno e mezzo di vita, Maschi=50%). Questa diagnosi è tra le più formulate, tuttavia non viene quasi mai sospettata dal Servizio Sanitario o Sociale che richiede un invio.

Di questi 233 bambini, 79 presentano una diagnosi di Chemical Abuse precoce in età compresa fra 0 e 3 anni (di cui 54 con valutazione di livello di sviluppo psicomotorio valutato tramite le *Griffiths Mental Development Scale-ER 0-8* ed almeno un esame di Risonanza Magnetica Cerebrale (RMN con o senza DTI)), che rappresentano quindi il nostro campione finale ( $M_{età}=11.7$  mesi; Maschi=54%;  $N_{nuclei}=66$ ;  $N_{genitori}=132$ ).

In particolare, il 35% dei bambini ( $n=28$ ) presenta diagnosi singola di Chemical Abuse, il 65% ( $n=51$ ) presenta almeno un'altra forma di maltrattamento associata.

La trattazione dei risultati partirà dall'analisi descrittiva delle caratteristiche anamnestiche e cliniche generali dei bambini, seguiranno quelle relative ai genitori e ai nuclei familiari e, infine i corposi risultati delle analisi effettuate sui pazienti sul piano clinico in termini di profili di tossicità ed esposizione a sostanze, esiti strutturali rilevati alle RMN ed esiti funzionali valutati con le scale GMDS-ER.

#### ***Come si presentano i bambini?***

I 79 bambini con diagnosi di Chemical Abuse di età compresa fra 0 e 3 anni che costituiscono il campione del presente studio, presentano un'età media alla diagnosi di 11.7 mesi e sono nel 54% dei casi maschi e nel 45% femmine, distribuiti come mostrato in *Fig 44*. In ben il 61% dei casi, i bambini presentano un'età compresa fra 0 e 12 mesi, con una leggera prevalenza delle femmine, seguiti dal 23% dei bambini fra 13 e 24 mesi, con una prevalenza dei maschi. Il restante 17% di bambini 25-36 mesi si distribuisce quasi equamente per genere.

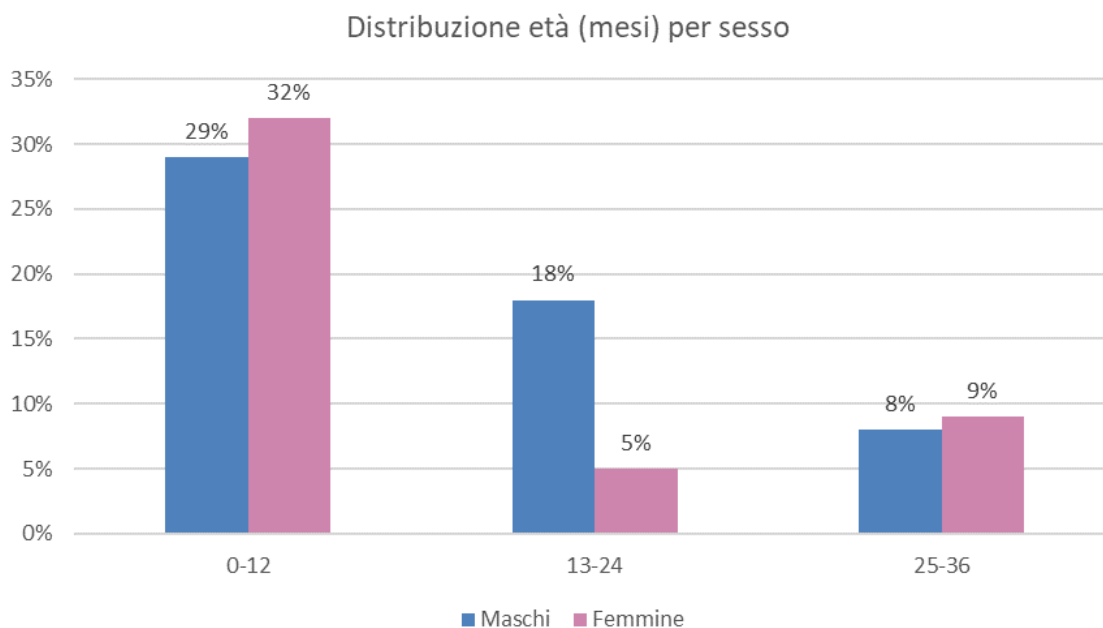


Figura 44. Distribuzione età (mesi) per sesso.

Il 78% dei bambini è di nazionalità italiana (di cui il 61% con entrambi i genitori italiani, il 39% con solo un genitore italiano) e il 22% straniera (Fig. 45).

In particolare, fra i bambini con entrambi i genitori stranieri prevalgono nazionalità relative a Paesi dell'Europa dell'Est, in particolare Romania (17%), seguita da quella Serbia (12%), Ucraina (12%) e Albania (11%) (Fig. 44).

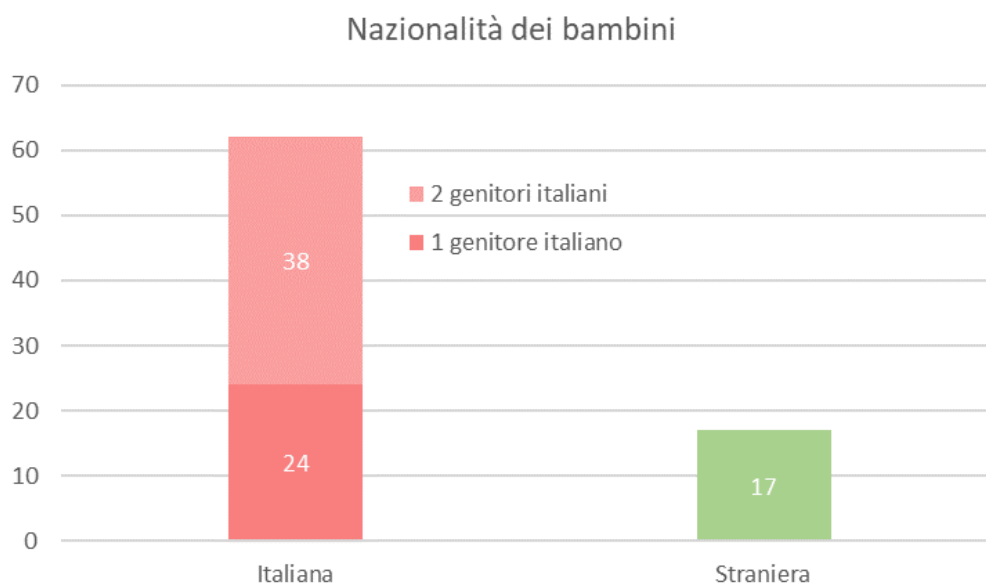


Figura 45. Distribuzione nazionalità.

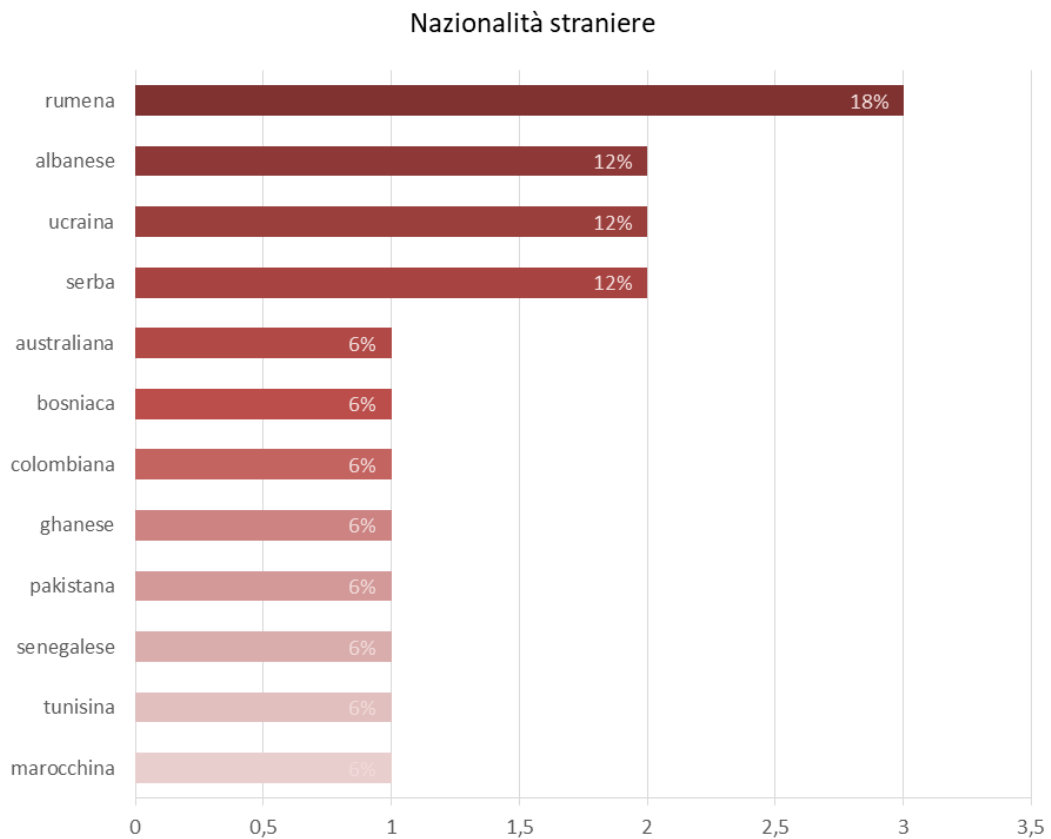


Figura 46. Distribuzione nazionalità straniera.

Alla raccolta dell'anamnesi fisiologica sulla perinatalità, 49 bambini (62%) sono nati a termine, equamente distribuiti fra maschi e femmine, 11 (14%) sono nati pretermine, 7 (9%) fortemente pretermine (i.e. tra 24 e 34 sg), di cui 5 maschi e 2 femmine (Fig. 47).

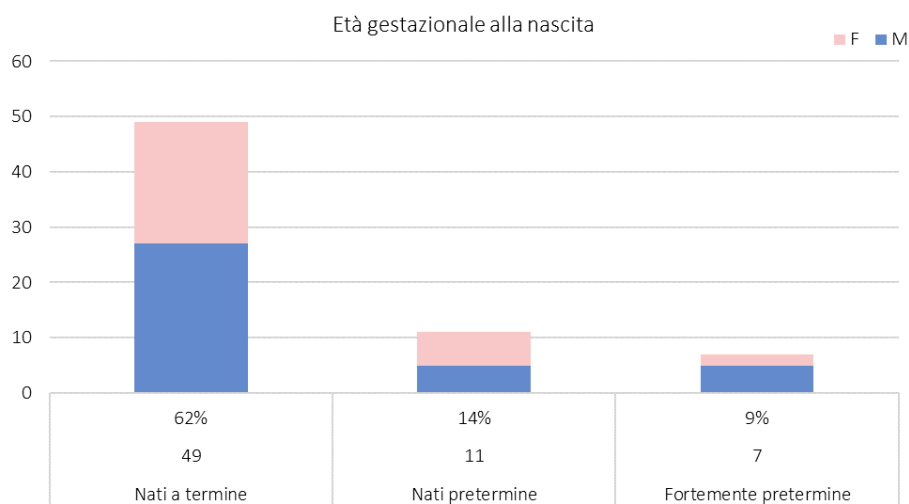


Figura 47. Età gestazionale alla nascita per sesso.

Nel 27% dei casi la gravidanza non era programmata; ove disponibile l'informazione, nel 53% dei casi i bambini sono nati da parto spontaneo, nel 33% da parto con taglio cesareo (Fig. 48).

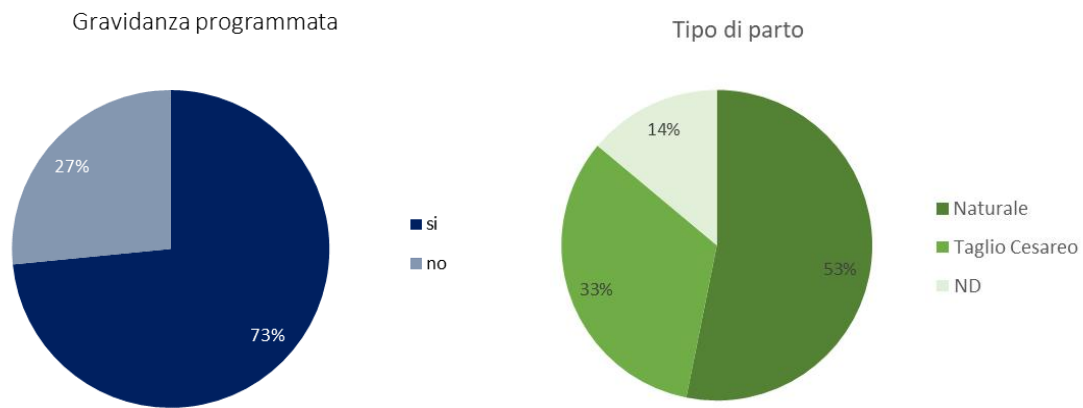


Figura 48. Informazioni sulla gravidanza e il parto.

L'11% delle madri riferisce malattie infettive in gravidanza, ove disponibile l'informazione (Fig. 49).

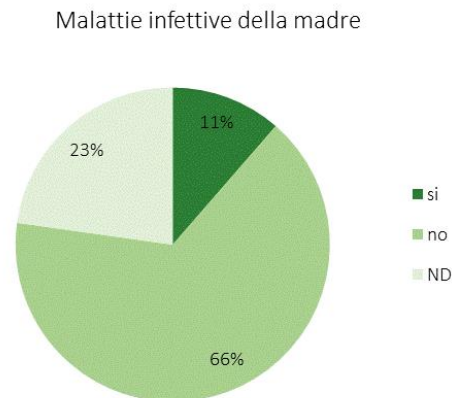


Figura 49. Malattie infettive della madre in corso di gravidanza.

Il 23% dei bambini (n=18) è stato certamente esposto a sostanze stupefacenti in utero. Nel 26% dei casi, tuttavia, non si dispone dell'informazione, pertanto potrebbe essere un valore sottostimato. Dei bambini esposti in gravidanza, il 28% (n=5) hanno presentato Sindrome da Astinenza Neonatale alla nascita (SAN) (Fig. 50). Su tutto il



campione, questi bambini rappresentano il 6%, tuttavia nel 18% dei casi non si dispone dell'informazione, pertanto anche questo potrebbe essere un valore sottostimato.

Inoltre, su tutto il campione, 8 bambini (10%) hanno richiesto cure intensive alla nascita, di cui 2 con SAN.

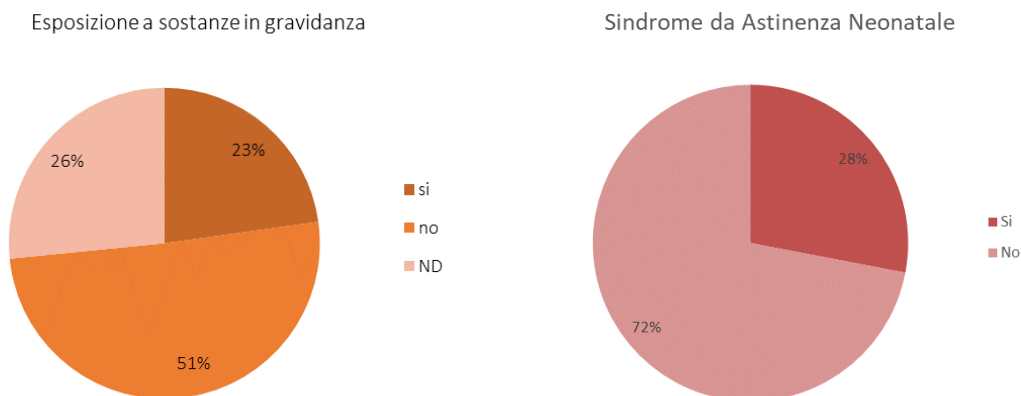


Figura 50. Esposizione a sostanze in gravidanza e prevalenza di SAN.

In merito alla tipologia di allattamento, il 30% dei bambini è stato allattato con latte materno, per una durata media di 3 mesi; il 23% con allattamento misto (i.e. latte materno + latte in formula) e il 25% con latte in formula (Fig. 51).

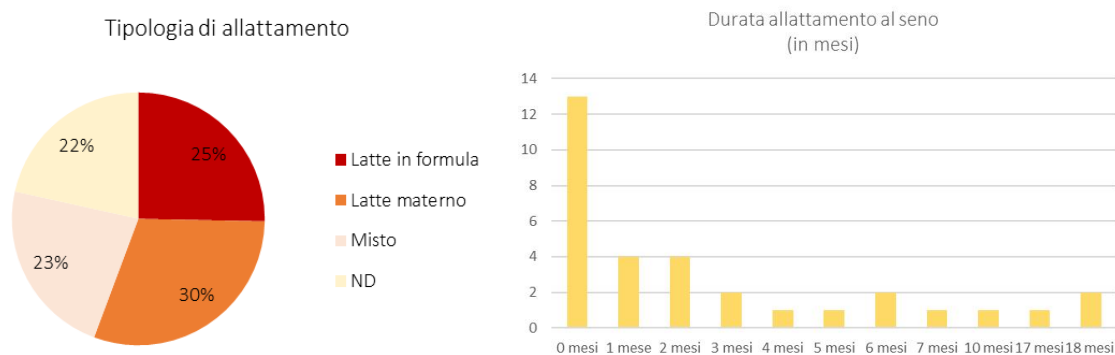


Figura 51. Tipo e durata dell'allattamento.

In merito all'anamnesi patologica remota, l'8% (n=6) di bambini è affetto da una patologia organica cronica e/o rara (e.g. Malattie metaboliche, neurodegenerative, cardiache, etc.). Inoltre, esclusi 9 bambini di cui non si dispone di informazioni e 39 con anamnesi muta, per 31 pazienti risultano da 1 a 7 precedenti accessi ospedalieri,

prevalentemente per sintomi simil-neurologici (Fig. 52), con una media di 13 giorni di degenza in caso di ricovero.

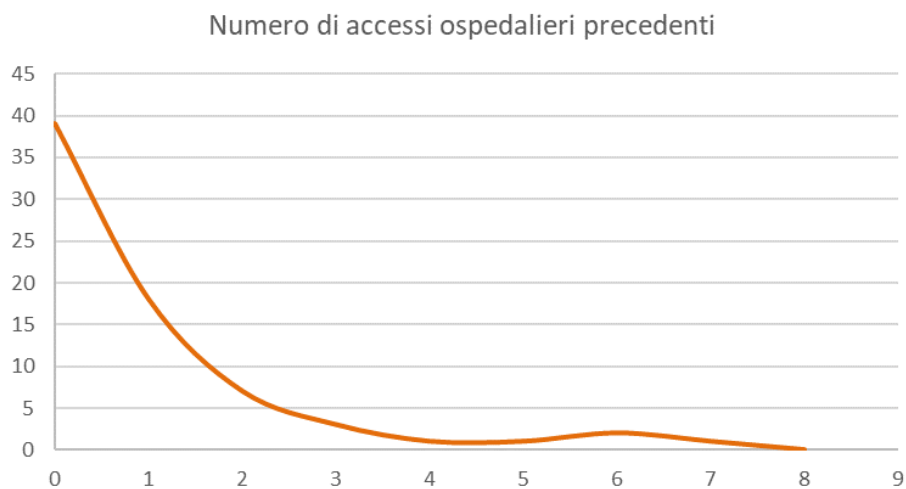


Figura 52. Numero di accessi ospedalieri precedenti all'arrivo presso il Centro.

In merito alle modalità di accesso, la metà dei casi è giunta all'attenzione del Centro su invio del Pronto Soccorso o di un altro Reparto ospedaliero pediatrico dell'A.O.U. di Padova, il 25% da un altro Ospedale della Regione, il 13% su invio dei Servizi Sociali e per accesso programmato (e.g. il ricovero di un fratello per valutazione dello stato di salute; follow-up), in un caso il genitore ha fatto accesso spontaneo (Fig. 53).

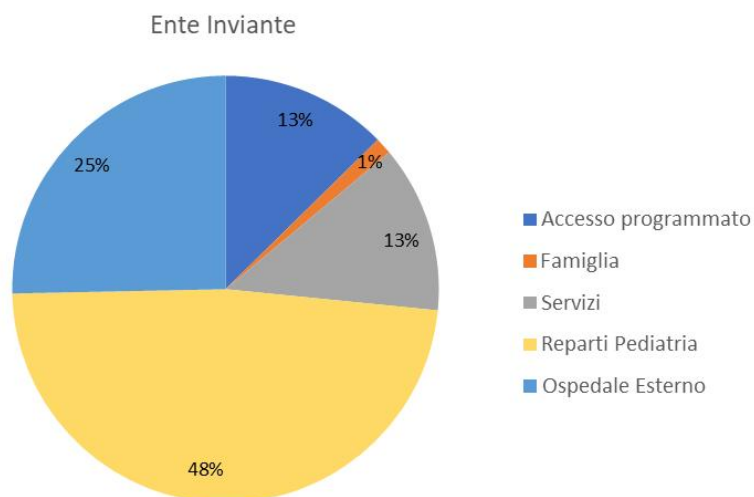


Figura 53. Ente inviante.

Nello specifico, per quanto riguarda i motivi delle richieste di consulenza, valutazione o ricovero, ovvero il sospetto diagnostico (che non sempre è stato confermato alla diagnosi), nel 47% dei casi il paziente giungeva per sospetto chemical abuse in forma singola (37%) o associato ad altre forme di maltrattamento (10%), in particolare con neglect (4%), maltrattamento fisico (3%), Shaken Baby Syndrome (1%), con entrambi neglect e maltrattamento fisico (1%), o in contesto multiproblematico (i.e. caratterizzato da numerosi elementi di rischio di pregiudizio). Nel 20% dei casi il bambino giungeva per sospetto maltrattamento fisico in forma singola (13%) o associata a violenza assistita (3%), abuso sessuale (3%) o neglect (3%). Nell'16% dei casi giungeva per contesto multiproblematico con specifico sospetto di Shaken Baby Syndrome nel 3% dei casi e di maltrattamento fisico e chemical abuse nell'1%. Il 10% dei bambini giungeva per sospetto di Shaken Baby Syndrome e il 9% per sospetto neglect (Fig. 54).

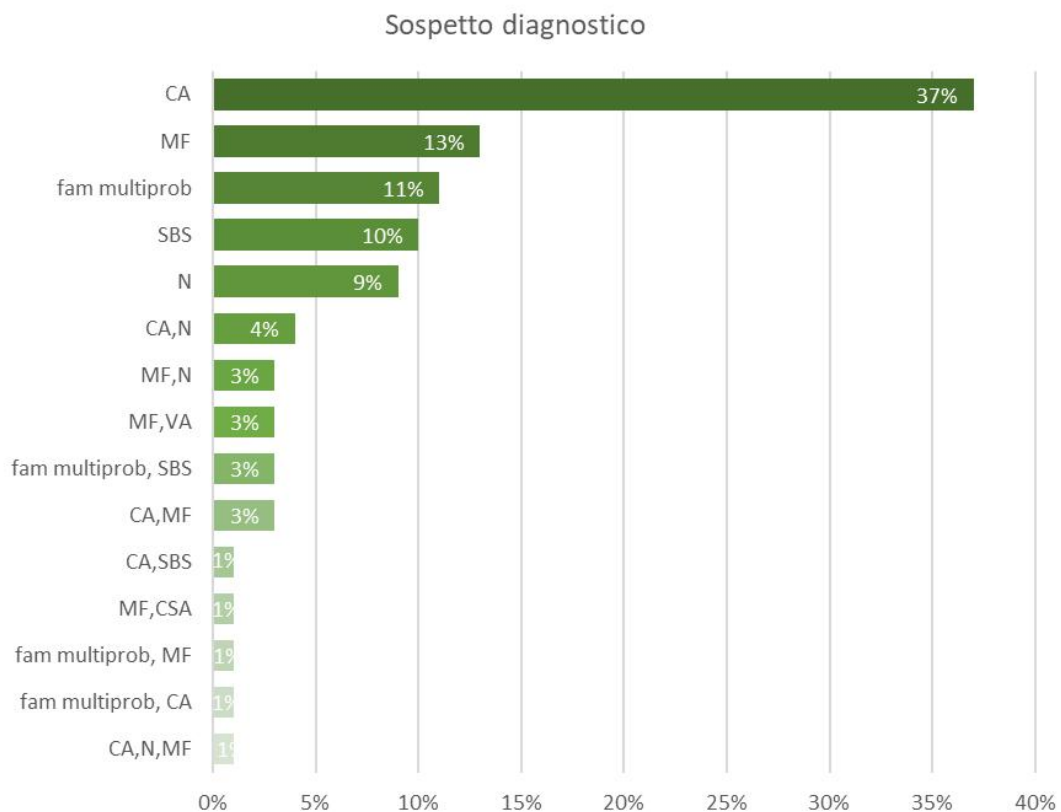


Figura 54. Sospetto diagnostico motivo dell'invio presso il Centro..

Ogni bambino è giunto all'attenzione dei Curanti manifestando diversi quadri clinici che, sulla base dei segni evidenti al momento dell'accesso (i.e. episodi parossistici, crisi

convulsive, agitazione psicomotoria, stato comatoso, SAN, etc.), hanno delineato quattro categorie di gravità di esordio (i.e. acuto, iperacuto, cronico, non acuto). Metà dei bambini presenta sia un esordio acuto che uno non acuto, il 6% mostra un esordio iperacuto, l'1% cronico (Fig. 55).

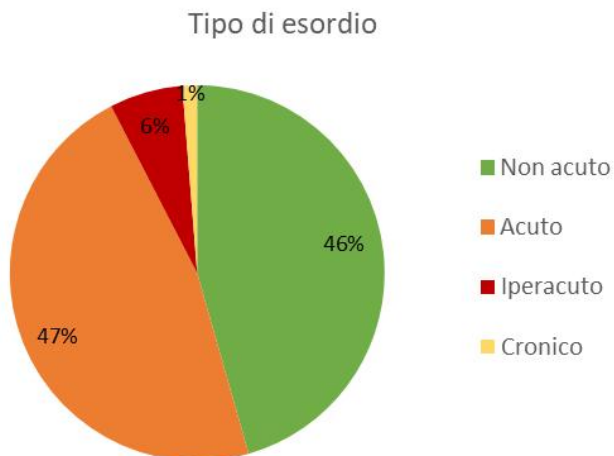


Figura 55. Tipologia di esordio all'accesso.

Alla conferma diagnostica, il 36% dei bambini riceveva una diagnosi singola di chemical abuse. Nel restante 64% dei casi, la diagnosi di chemical abuse veniva posta in associazione a una (30%), due (24%), tre (9%) o quattro (1%) altre forme di maltrattamento, delineando così quadri ancora più gravi di diagnosi multipla (Fig. 56).

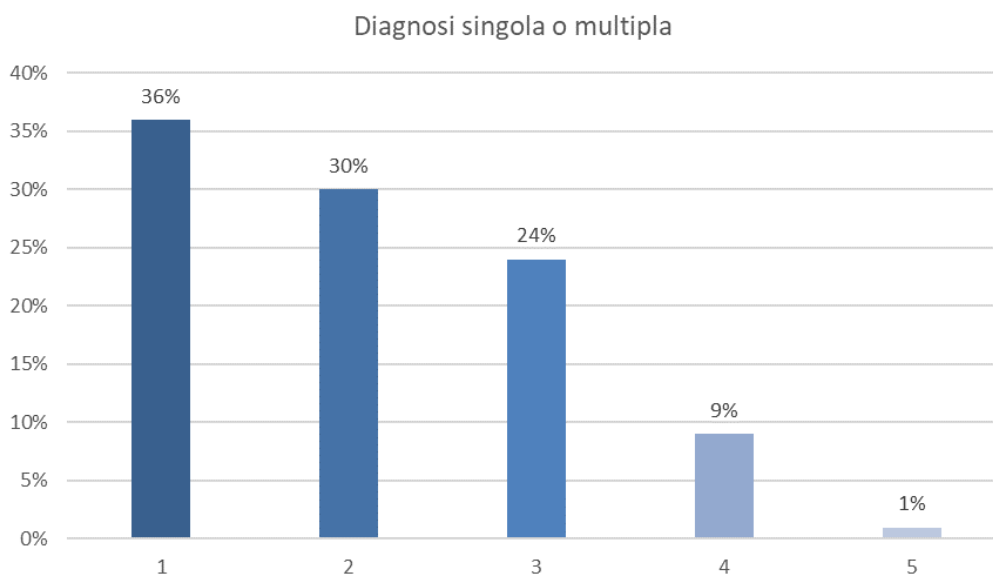
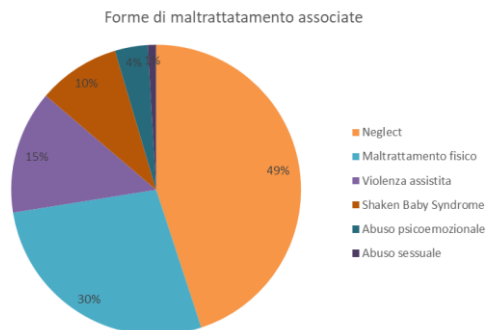


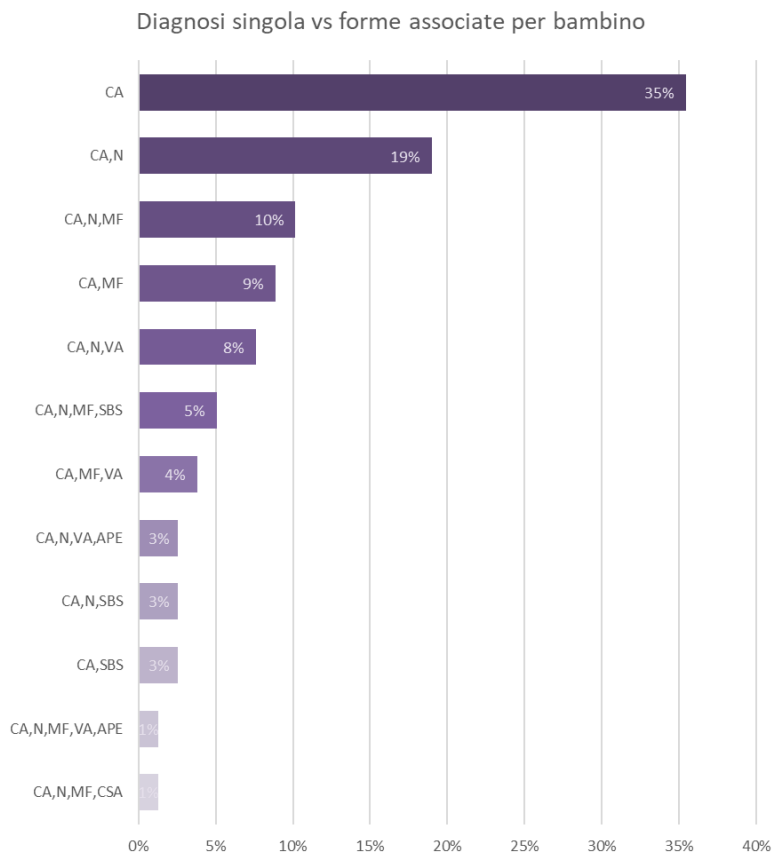
Figura 56. Distribuzione di diagnosi di chemical abuse singola o associata.

In merito alle specifiche diagnosi associate, come si può osservare in *Fig. 57*, in generale neglect (49%), maltrattamento fisico (30%), violenza assistita (15%) e Shaken Baby Syndrome (10%), sono le forme di maltrattamento associato più frequenti.



*Figura 57. Distribuzione delle forme di maltrattamento associate al chemical abuse.*

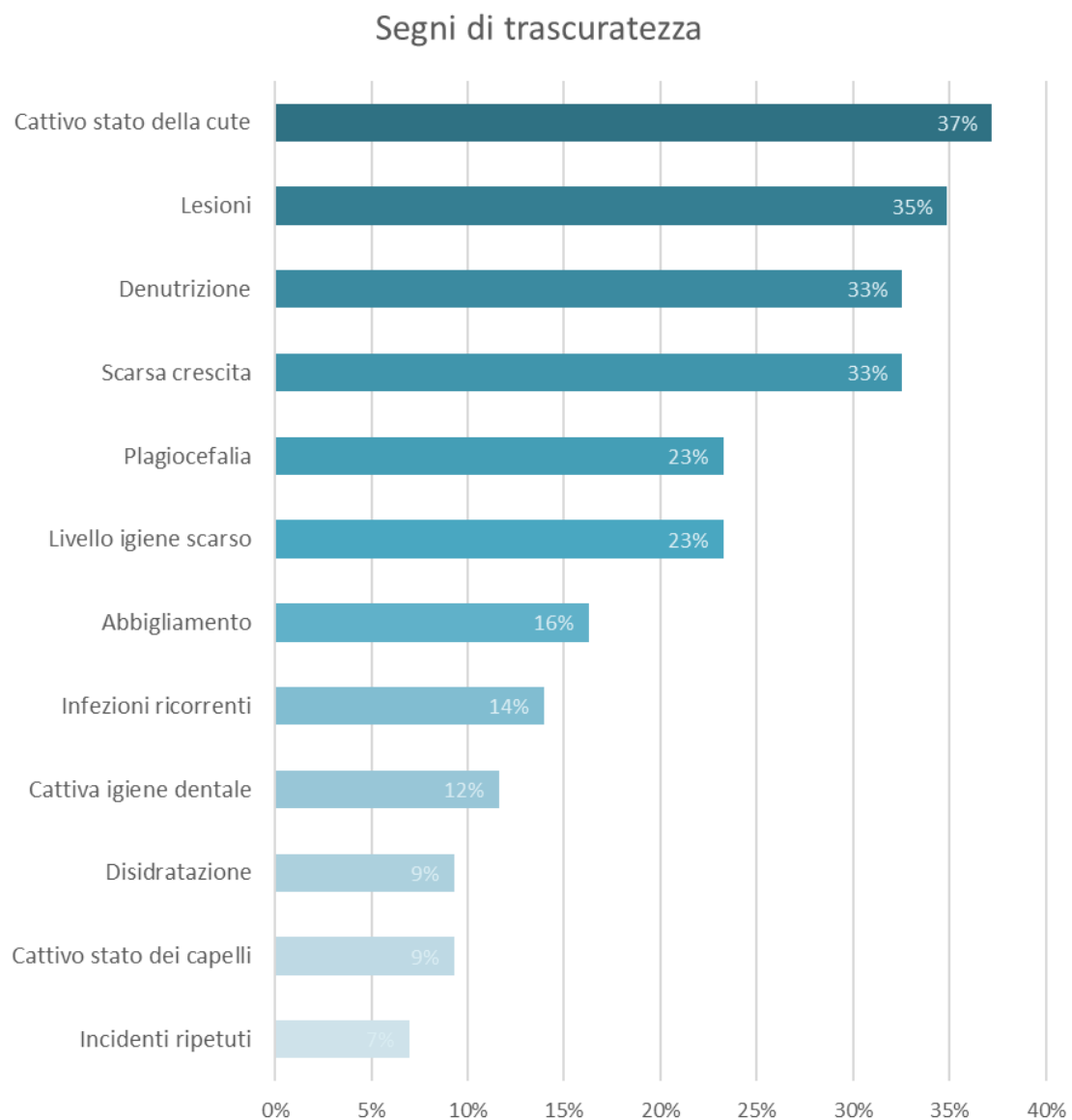
Rispetto ai bambini e alla diagnosi di chemical abuse in forma singola, le co-diagnosi si distribuiscono come mostrato in *Fig. 58*. L'associazione fra chemical abuse e neglect, e chemical abuse, neglect e maltrattamento fisico, si riconferma la più frequente.



*Figura 58. Distribuzione di diagnosi singola vs diagnosi associata, per bambino.*

Alla luce della frequente associazione con le condizioni di neglect e maltrattamento fisico, si sono osservati più nel dettaglio i profili di questi bambini analizzando la presenza e la tipologia di segni di trascuratezza e segni di maltrattamento.

Nello specifico, segni di trascuratezza si rilevano nel 54% dei bambini, in misura variabile da almeno 1 ad oltre 9 (in media 3-4 contemporaneamente), fra cui i più frequenti risultano un cattivo stato della cute, la presenza di lesioni, denutrizione, scarsa crescita e plagiocefalia (*Fig. 59*).



*Figura 59. Segni di trascuratezza co-presenti all'esposizione a sostanze.*

Allo stesso modo, come riportato in *Fig. 60*, il 28% dei bambini ha riportato almeno un segno di maltrattamento fisico in associazione al chemical abuse (*Figura 26*). In

particolare, si sono identificati i segni di Abusive Head Trauma (46%), ustioni (9%) e lesioni scheletriche (45%), presenti uno alla volta nel 95% dei casi, 2 nel 5%. Nessun bambino ha riportato i tre segni contemporaneamente.

Inoltre, in merito ad ulteriori segni patologici, nel 17% dei casi i bambini presentano alterazioni del ritmo sonno-veglia.

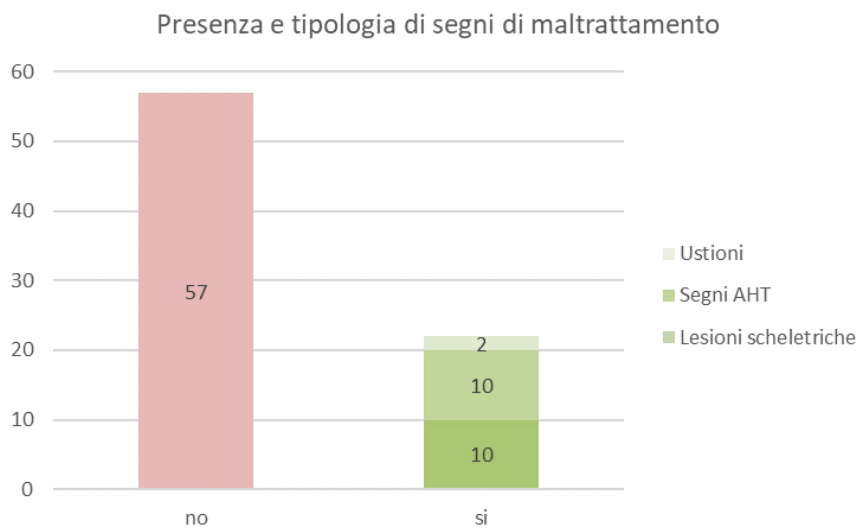


Figura 60. Presenza e tipologia di segni di maltrattamento associato.

A fronte dei quadri già drammatici sinora evidenziali, il 64% dei genitori nega la diagnosi di chemical abuse, nonché il consumo stesso di sostanze stupefacenti, anche di fronte al dato di realtà del referto degli esami tossicologici (Fig. 61).

I genitori negano la diagnosi di Chemical Abuse

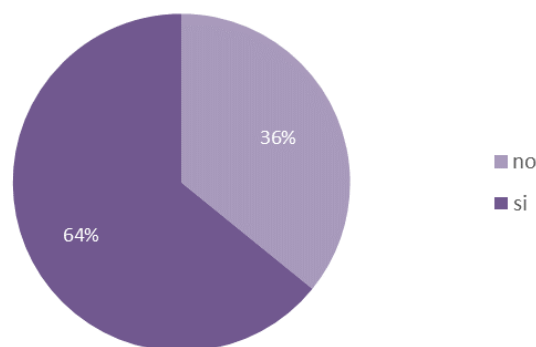


Figura 61. Percentuale di genitori che nega la diagnosi di Chemical Abuse.

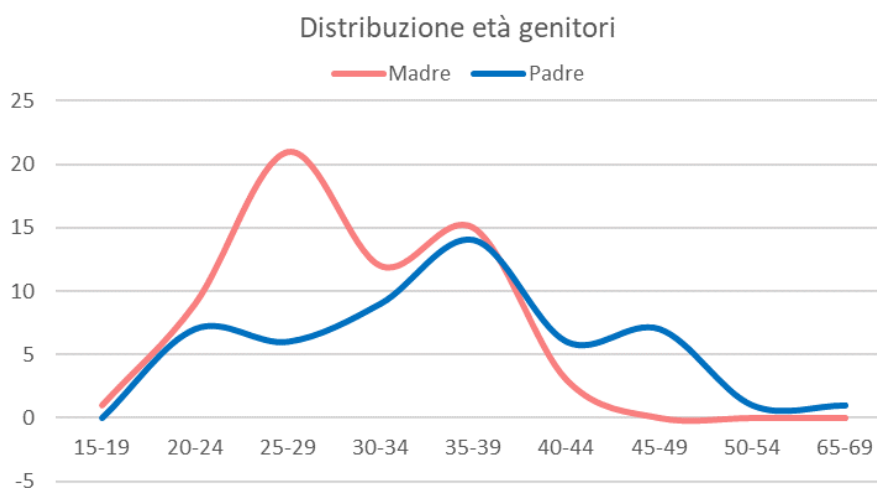
Infine, rispetto agli interventi di tutela, nel 72% dei casi è stata effettuata da parte del Centro segnalazione alla Procura presso il Tribunale per i Minorenni, nel 40% alla

Procura presso il Tribunale Ordinario. La tipologia di intervento più frequente a seguito di provvedimento giudiziario hanno riguardato collocamenti in comunità terapeutiche mamma-bambino ed affidi extrafamiliari, parallelamente alla presa in carico dei genitori presso i Servizi per le Tossicodipendenze (SerD) o di Salute mentale (CSM).

### ***La tossicità dell'ambiente: le caratteristiche dei nuclei familiari***

Il campione si compone di 66 nuclei familiari, per un totale di 132 genitori con un'età media di 32.7 anni (*range*=17-65) distribuiti per età e genere come mostrato in *Fig. 62*.

In particolare, più di un terzo delle mamme risultavano essere più giovani dei papà di 10 anni, contro solo un papà che era più giovane della mamma di 9 anni.



*Figura 62. Distribuzione delle età dei genitori per genere.*

Per quanto riguarda la nazionalità, il 56% dei genitori è di origine italiana, il 42% di origini straniere provenienti prevalentemente dall'Est-Europa e dal Nord Africa, con distribuzioni diverse fra madri e padri (*Fig. 63*). Nel 20% dei casi i genitori di origini straniere presentano severe difficoltà con la lingua italiana e, nella metà dei casi, sono immigrati in Italia da meno di 5 anni. Rispetto alla composizione dei nuclei, nel 44% dei casi le coppie sono italiane, straniere in 1/3 (in 4 casi di origini a loro volta differenti) e miste in 1/4.



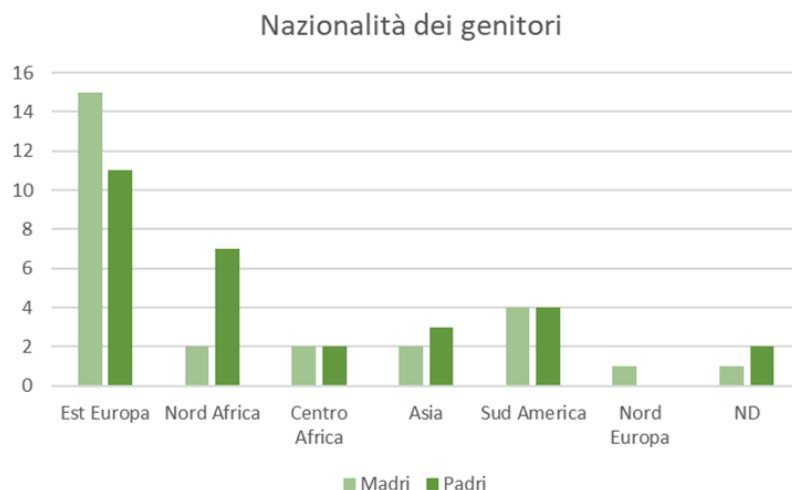


Figura 63. Nazionalità dei genitori.

Per quanto riguarda la scolarità, il 2% dei genitori risulta analfabeta, con una prevalenza di madri sui padri, il 3% in possesso di licenza elementare. La maggior parte è in possesso di un titolo di studio medio-alto, in particolare il 30% di licenza media inferiore e quasi la metà di un titolo di studio superiore o della laurea (Fig. 64).

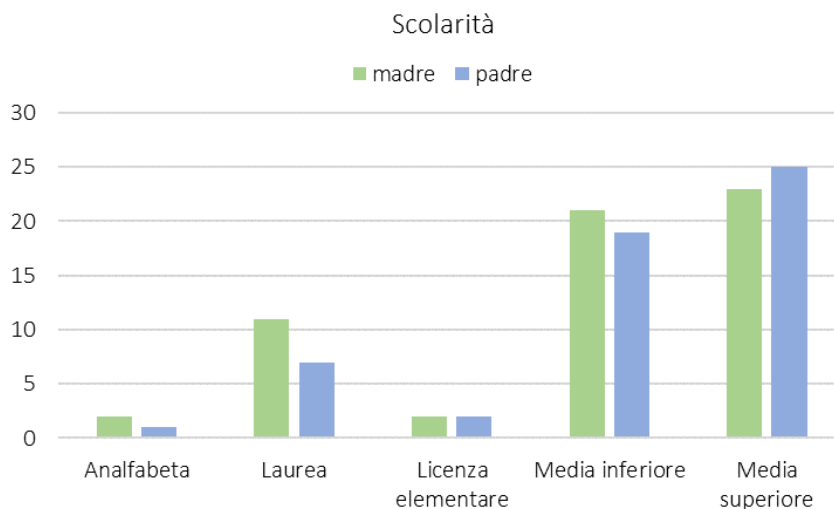


Figura 64. Scolarità dei genitori.

In merito allo stato occupazionale, nel 29% dei nuclei i genitori sono entrambi disoccupati, con una prevalenza delle madri, mentre nella metà solo un genitore risulta occupato (Fig. 65). Il 30% dei nuclei familiari presenta gravi difficoltà economiche e/o versa in condizioni di povertà. Inoltre, il 40% dei nuclei, sia italiani che stranieri, presentava condizione di marginalità e isolamento sociale, in totale assenza di una rete familiare e/o di una rete sociale adeguate e supportive.

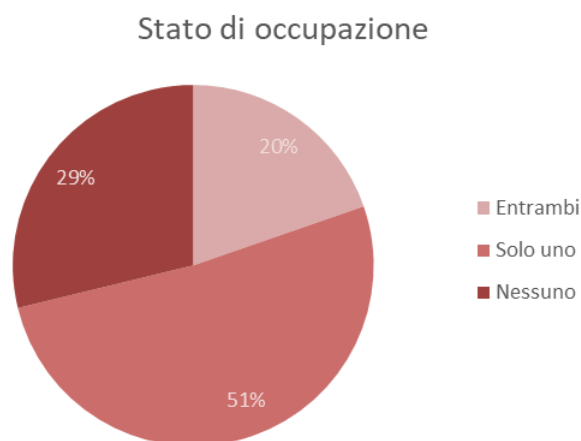


Figura 65. Stato di occupazione dei genitori.

In merito allo stato civile, il 73% delle coppie risulta sposata (33%) o convivente (40%). Il 21% risulta non convivente ed il 6% legalmente separato (Fig. 66). Un genitore su 6 ha avuto almeno un'altra relazione e/o altri figli.

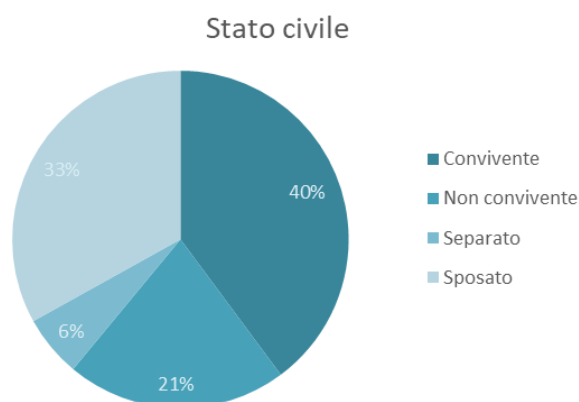
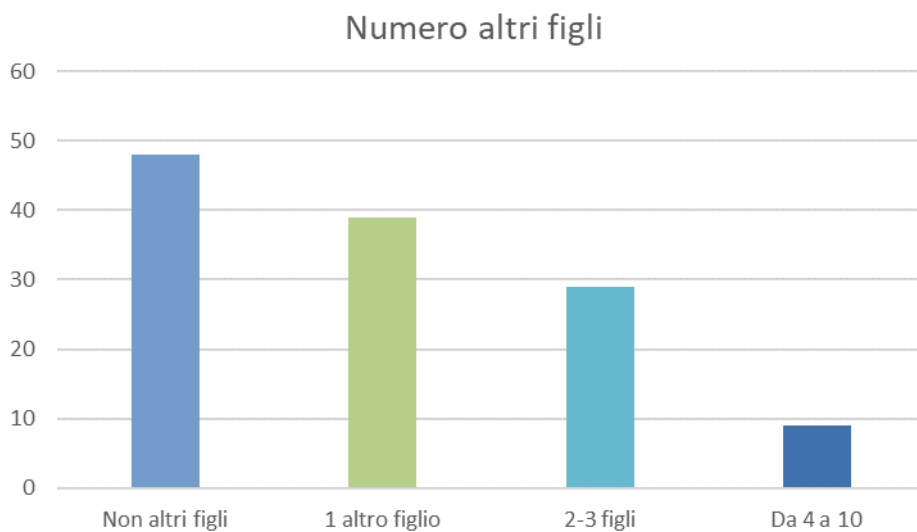


Figura 66. Stato civile della coppia.

Rispetto alla composizione delle famiglie, il 36% dei nuclei non hanno altri figli oltre al paziente, nel 30% delle famiglie era presente un altro figlio, 2-3 altri figli nel 20% e in 9 nuclei erano presenti da 4 a 10 figli. I nuclei più numerosi risultavano essere di origine rom-sinti (Fig. 67).

Dalle informazioni ricavate dalle raccolte anamnestiche e dal flusso Certificato di Assistenza al Parto (CedAP), in quasi 1/5 delle madri risultava almeno un aborto spontaneo o una interruzione volontaria di gravidanza (IVG).



*Figura 67. Presenza di altri figli.*

In 2 nuclei di origine rom-sinti e pakistana, la coppia genitoriale risultava essere consanguinea. Rispetto alla composizione e alle caratteristiche del nucleo, la coppia rom-sinti risultava avere almeno altri 10 figli e la paziente in carico, oltre alla diagnosi di Chemical Abuse, presentava una condizione di severa trascuratezza. Nel caso della coppia di origini pakistane, la paziente in carico era affetta da SMA di tipo 1 e, oltre alla diagnosi di Chemical Abuse e grave trascuratezza ha ricevuto una diagnosi di Shaken Baby Syndrome. La piccola è deceduta all'età di 8 mesi. La coppia ha negato il consenso a sottoporsi ad indagini genetiche, ma risultava verosimilmente essere portatrice sana di SMA: in anamnesi risultava una primogenita deceduta in Pakistan per assenza di cure specialistiche e, nemmeno dopo un anno dal decesso della paziente in carico al Centro, la coppia ha avuto un altro bambino, risultato affetto da SMA di tipo 1. In merito, quasi 1 genitore su 6 risultava affetto da una grave patologia organica e/o cronica. Rispetto ai figli, invece, un bambino affetto da grave patologia organica (e.g. malattie metaboliche, cardiologiche) era presente in 7 nuclei.

Quasi nel 30% dei nuclei familiari almeno un altro figlio oltre al paziente, ovvero un fratello o "fratellastro", risulta aver subito almeno un maltrattamento da parte di uno o entrambi i genitori. Di questi, nella metà dei casi i fratelli maltrattati e/o trascurati sono stati presi in carico da parte del Centro.

Rispetto alla distribuzione e alle tipologie di maltrattamenti subiti dai fratelli, in 1/3 dei nuclei risulta una forma singola, in particolare Chemical Abuse (N=6) e Neglect (N=2).

Nei restanti nuclei, i fratelli sono esposti a forme multiple di maltrattamento, prevalentemente Chemical Abuse con Neglect (N=6) e Chemical Abuse, Neglect e Violenza assistita (N=4) (Fig. 68).

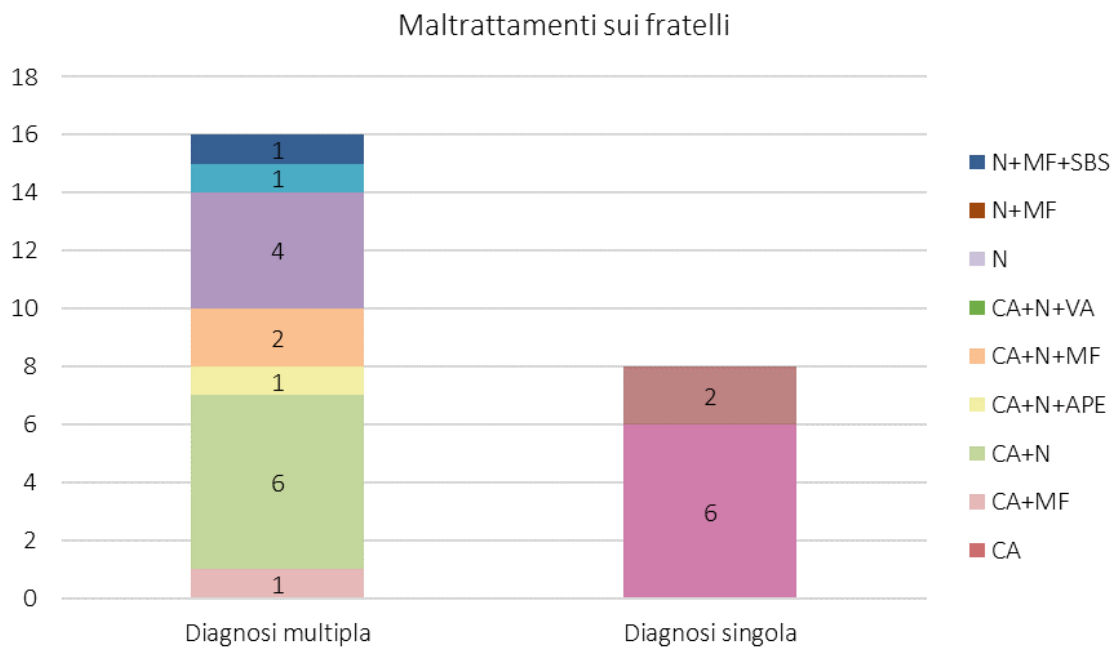
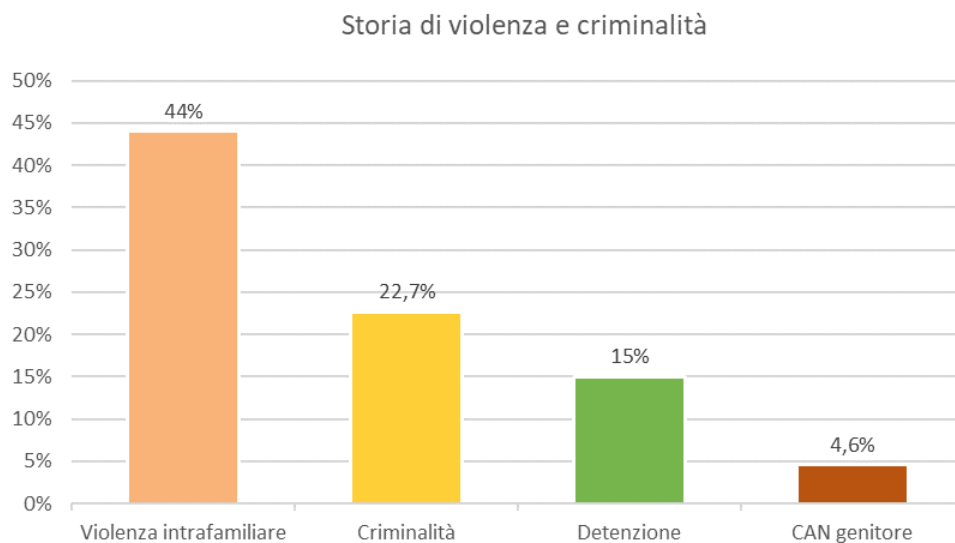


Figura 68. Diagnosi di maltrattamento sui fratelli. Legenda: CA=chemical abuse; N=neglect; MF=maltrattamento fisico; SBS=Shaken Baby Syndrome; VA=violenza assistita; APE=abuso psicoemozionale.

Dalle informazioni raccolte durante i colloqui anamnestici e clinici, effettuati sia con le mamme che con i papà (quando presenti), dalle cartelle cliniche, dai contatti con i Servizi Sociali o i Consulenti Familiari, e dagli esami tossicologici effettuati al Centro in corso di valutazione, è stato possibile ricostruire la storia anamnestica e clinica attuale e/o pregressa dei genitori e ottenere informazioni preziose riguardanti lo stato di salute degli adulti e l'ambiente familiare in cui vivono i bambini.

Come descritto dalla figura seguente (Fig. 69), nel 44% dei nuclei si registra la presenza di almeno un episodio di violenza intrafamiliare dichiarato dalle madri. In poco meno di 1 nucleo su 4 vi è una condizione di criminalità, con un 15% di padri con condanna di detenzione attiva o in attesa di esecuzione, prevalentemente per reati di spaccio.

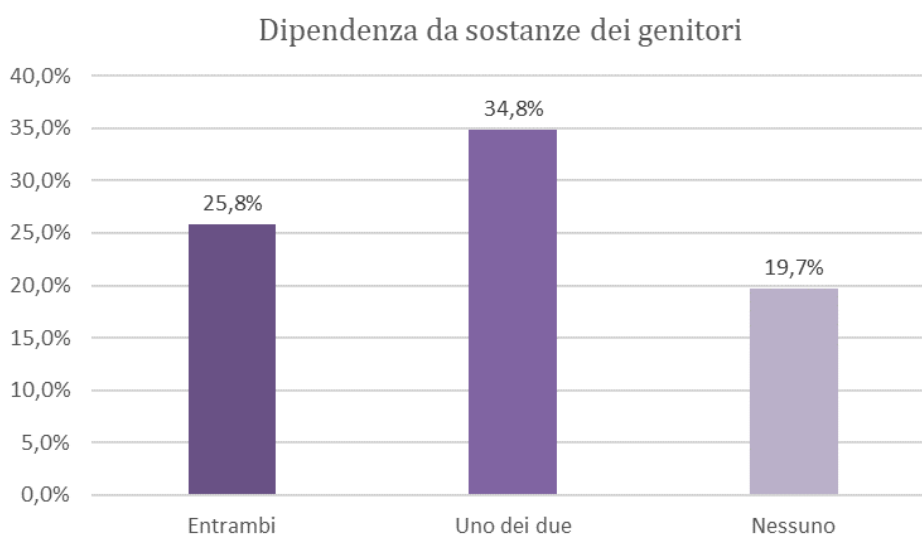
Nel 4,6% dei nuclei, inoltre, almeno un genitore dichiara di aver subito maltrattamenti, trascuratezza e/o violenza assistita nella propria infanzia o adolescenza. 10 madri, i cui figli sono stati allontanati ex. Art 403 e collocati in idoneo ambiente eterofamiliare (comunità o famiglia affidataria) a seguito della diagnosi, nella loro infanzia erano state a loro volta bambine allontanate.



*Figura 69. Storia di violenza e criminalità nel nucleo familiare.*

Rispetto all'abuso di sostanze stupefacenti da parte dell'adulto, nel 26% dei nuclei entrambi i genitori presentano una dipendenza da sostanze stupefacenti, solo uno dei due genitori nel 35%. Nel 29% dei nuclei i genitori risultano assuntori di alcol.

Nel 19,7% dei nuclei nessuno dei due genitori risulta assumere sostanze stupefacenti o alcol, oppure la sostanza viene assunta sporadicamente, così non configurandosi come dipendenza, come rilevato dalle indagini tossicologiche eseguite su campioni biologici di sangue, urine e matrice cheratinica (*Fig. 70*). In altri casi, l'assuntore risultava essere un altro membro della famiglia (e.g. nonni) o altri caregiver del bambino (e.g. tate).



*Figura 70. Dipendenza da sostanze dei genitori.*

Tra i genitori dipendenti da sostanze stupefacenti e alcol, si rilevano significative differenze rispetto alla numerosità di sostanze assunte (assuntori singoli vs *poly-abusers*) e rispetto alla tipologia (sostanze stimolanti, sedative, farmaci, etc).

Rispetto alla numerosità, nel 31% dei nuclei i genitori assumono un'unica sostanza, mentre in più della metà due o più sostanze insieme, sino ad un massimo di 6 sostanze stupefacenti, incluso l'alcol, contemporaneamente (*Fig. 71*).

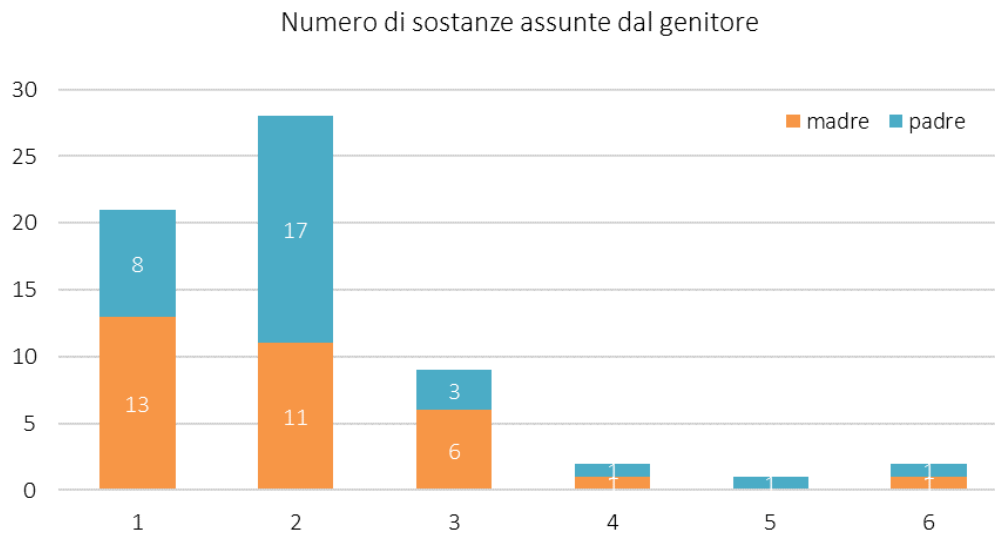


Figura 71. Numerosità di sostanze assunte dai genitori, per madre e padre.

In merito alla tipologia di sostanze assunte, la cocaina è la più frequente, con ben il 90.3% dei genitori che la assume sia in forma singola che multipla (*Fig. 72*). Il 9.7% dei genitori risulta assumere altre sostanze, quali eroina e cannabinoidi in forma singola.

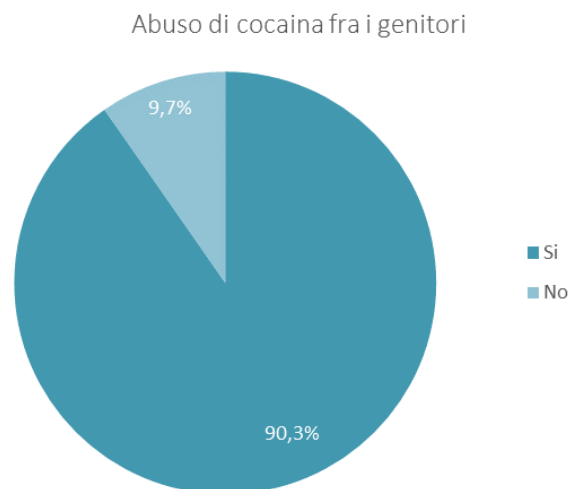


Figura 72. Presenza di cocaina fra le sostanze d'abuso assunte dai genitori.

In merito al tipo di sostanze assunte, in caso di forme singole, la cocaina si riconferma come la sostanza più assunta in assoluto, insieme all'alcol. In caso di *poly-abusers*, l'associazione più frequente si rileva fra cocaina e cannabinoidi, cocaina e oppiacei (inclusa l'eroina) e, infine, cocaina insieme ad un massimo di altre 5 sostanze insieme.

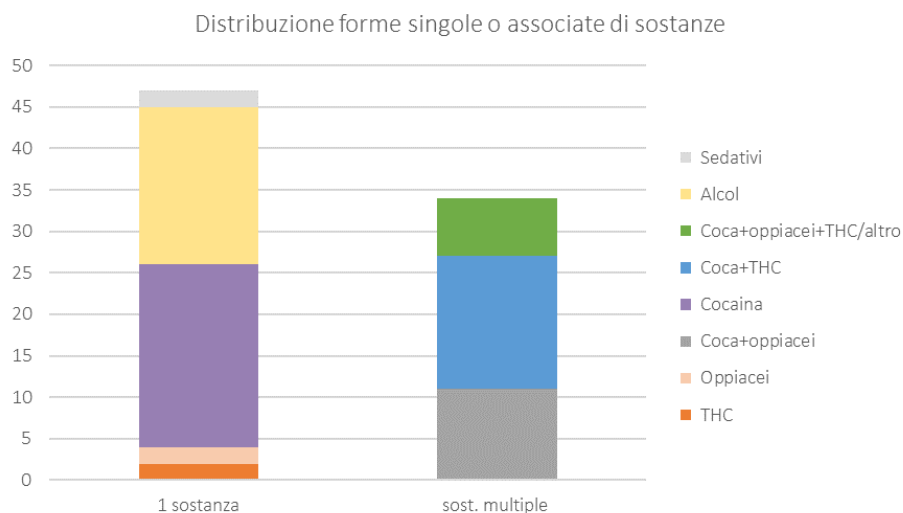


Figura 73. Distribuzione di sostanze stupefacenti in forma singola e multipla.

In merito alla storia di dipendenza, il 78% dei genitori presenta una storia continuativa e cronica di abuso di sostanze. Nel caso di storia passata, i genitori presentano ricadute nel 3% dei casi. In circa la metà del campione, ove presente l'informazione, l'età di esordio risulta essere prima dei 19 anni nella metà dei casi (Fig. 74).

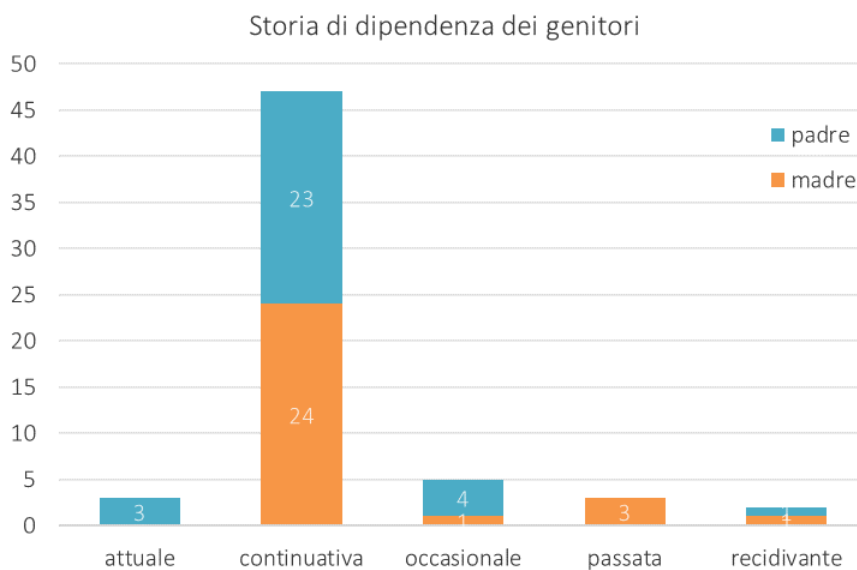


Figura 74. Storia di dipendenza da sostanze dei genitori per genere e durata.

Inoltre, in 1 nucleo su 5 i genitori negano l'assunzione, sebbene dimostrata dalle analisi tossicologiche effettuate su matrice cheratinica, indicative di assunzione cronica.

Ove presente l'informazione, il 42% dei genitori, soprattutto le madri, è affetto da un disturbo psichiatrico diagnosticato da parte dei Servizi di Salute Mentale ospedalieri o territoriali, prevalentemente disturbi di depressione, ansia o disturbi di personalità.

Meno della metà, tuttavia, risultano presi in carico e/o in trattamento farmacologico.

Ancora di più significato, risulta la prevalenza di tratti di psicopatologia fra i genitori. Sebbene non (ancora) diagnosticati, infatti, il 63% dei genitori mostra tratti di psicopatologia di gravità non abbastanza severa da ricevere una diagnosi ed una presa in carico da parte dei Servizi di Salute Mentale. Tali caratteristiche dei genitori e l'assenza di una presa in carico psichiatrica, rappresenta un grande fattore di rischio per la salute del bambino e del genitore stesso, il quale probabilmente arriva ad assumere la sostanza stupefacente per mediare – o colludere con – i sintomi della psicopatologia (*Fig. 75*).

A riguardo, da un lato si sono rilevate associazioni più frequenti fra disturbi psichiatrici di personalità ed esposizione diretta del bambino alle sostanze, anche multiple, per diretta e deliberata somministrazione da parte del genitore, probabilmente al fine di riprodurre sul figlio gli stessi effetti sperimentati su di sé. Eclatanti sono i casi di alcuni bambini cui i genitori tossicodipendenti sono arrivati a somministrare intenzionalmente cannabinoidi o ansiolitici per ottenere un effetto calmante, cocaina per “controbilanciare” il suddetto effetto, in una sorta di meccanismo “on-off” dello stato di attività del bambino. Alcuni di questi bambini hanno ricevuto la doppia diagnosi di Shaken Baby Syndrome con prognosi che vanno da disabilità acquisite gravissime (i.e. cecità funzionale, tetraparesi, epilessia, etc) a morte.

Dall'altro lato, l'associazione fra disturbi dell'umore, inclusa la Depressione Perinatale, e assunzione di cocaina, è risultata frequente, in particolare fra le madri. L'esposizione del bambino in questi casi non è intenzionale e deliberata, e la sostanza assunta dal genitore ha un significato “antidepressivo”, come fosse il sostituto di uno psicofarmaco. Spesso si tratta di mamme molto fragili, che beneficiano molto, dopo una iniziale “tenace” resistenza, dell'ambiente contenitivo del ricovero ospedaliero insieme al bambino, così che il vuoto che hanno dentro viene riempito non più dalla cocaina, ma dalla presenza autorevole, stabile, sicura e talvolta riparativa dei Curanti che, pur nella drammaticità dei necessari interventi di tutela nei confronti dei bambini o degli esiti di



salute quando il bambino arriva in ospedale “troppo tardi”, permettono a queste mamme e a queste famiglie di avere una seconda opportunità nella vita, anche rispetto ai fantasmi della propria infanzia.

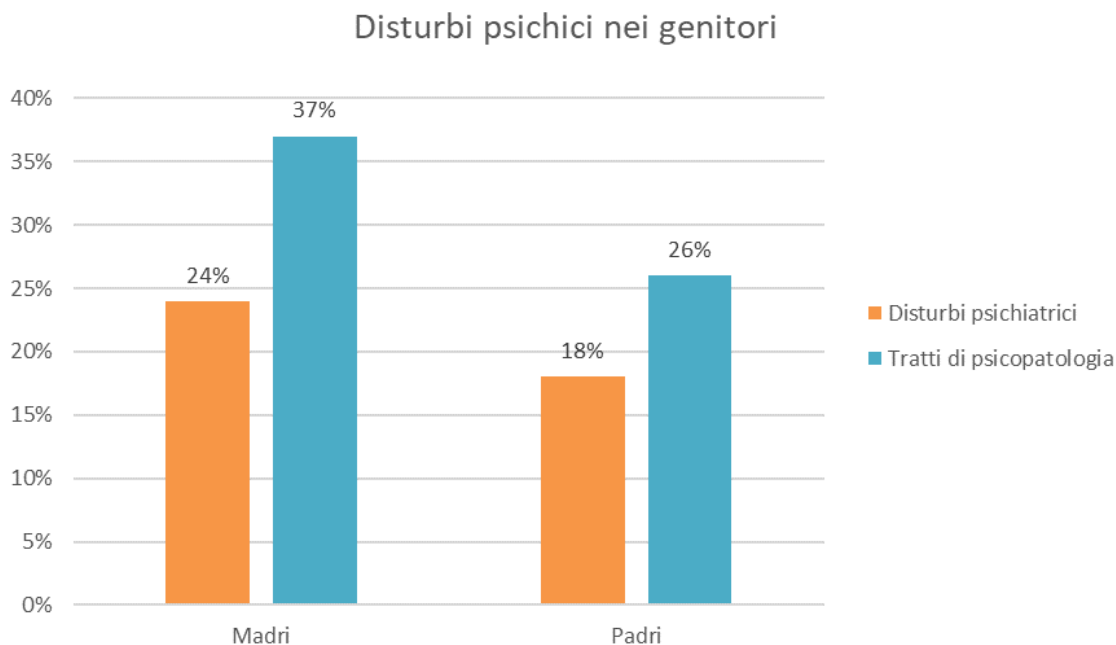


Figura 75. Prevalenza di disturbi psichiatrici o di tratti di psicopatologia fra le madri e i padri.

A fronte della gravità della situazione emersa, sia per la storia di disturbi psichiatrici, che per quella di dipendenza, solo il 2% risulta preso in carico da parte di Servizi specialistici (CSM, SerD).

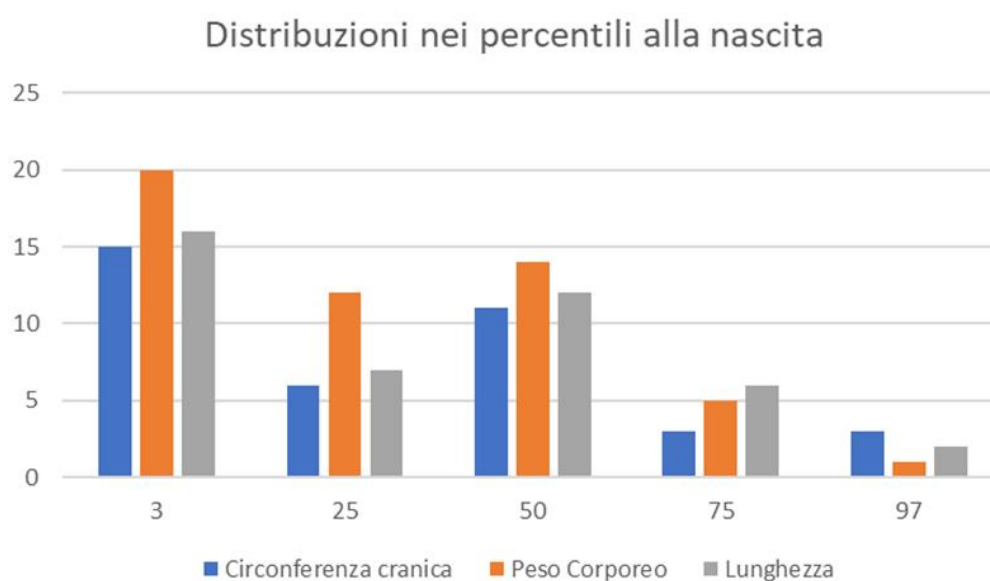
***Come stanno i bambini? Caratteristiche cliniche ed esiti strutturali e funzionali.***

*Caratteristiche cliniche*

Ove disponibili, si sono raccolti i parametri auxologici (i.e. Peso, Lunghezza, Circonferenza cranica) alla nascita e ai controlli successivi e se ne sono definiti i percentili rispetto alla popolazione normale, facendo riferimento alle Tabelle di Curve di Crescita della World Health Organization.

La maggior parte dei bambini erano ipodistrofici già alla nascita. Il peso corporeo, in particolare, risultava il parametro più compromesso, <3°ile nel 25% dei bambini, valore che è rimasto costante anche alle successive valutazioni in corso di diagnosi presso il Centro. Anche la lunghezza e la circonferenza cranica risultavano <3°ile già

alla nascita rispettivamente per il 20% e il 19% dei bambini, mantenendosi ben inferiore ai valori normali anche ai controlli successivi. Questi dati suggeriscono che una casistica significativa di bambini presenta, già alla nascita, misure antropometriche deficitarie. In particolare, il dato relativo alla circonferenza cranica al di sotto del 3° percentile dimostra che già nel periodo prenatale siano intervenuti dei potenziali fattori di danno per il neurosviluppo, il cui impatto è stato tale da compromettere l'accrescimento dei parametri auxologici del feto (*Fig. 76*).



*Figura 76. Parametri auxologici alla nascita distribuiti per percentili.*

Al monitoraggio del campione alla data della diagnosi presso il Centro, ogni parametro auxologico rilevato in percentili (circonferenza cranica, peso corporeo e lunghezza), rispetto all'età (i.e. 1=0-1 anno; 2=1-2 anni; 3=2-3 anni), si distribuiva come mostrato in *Fig. 77*.

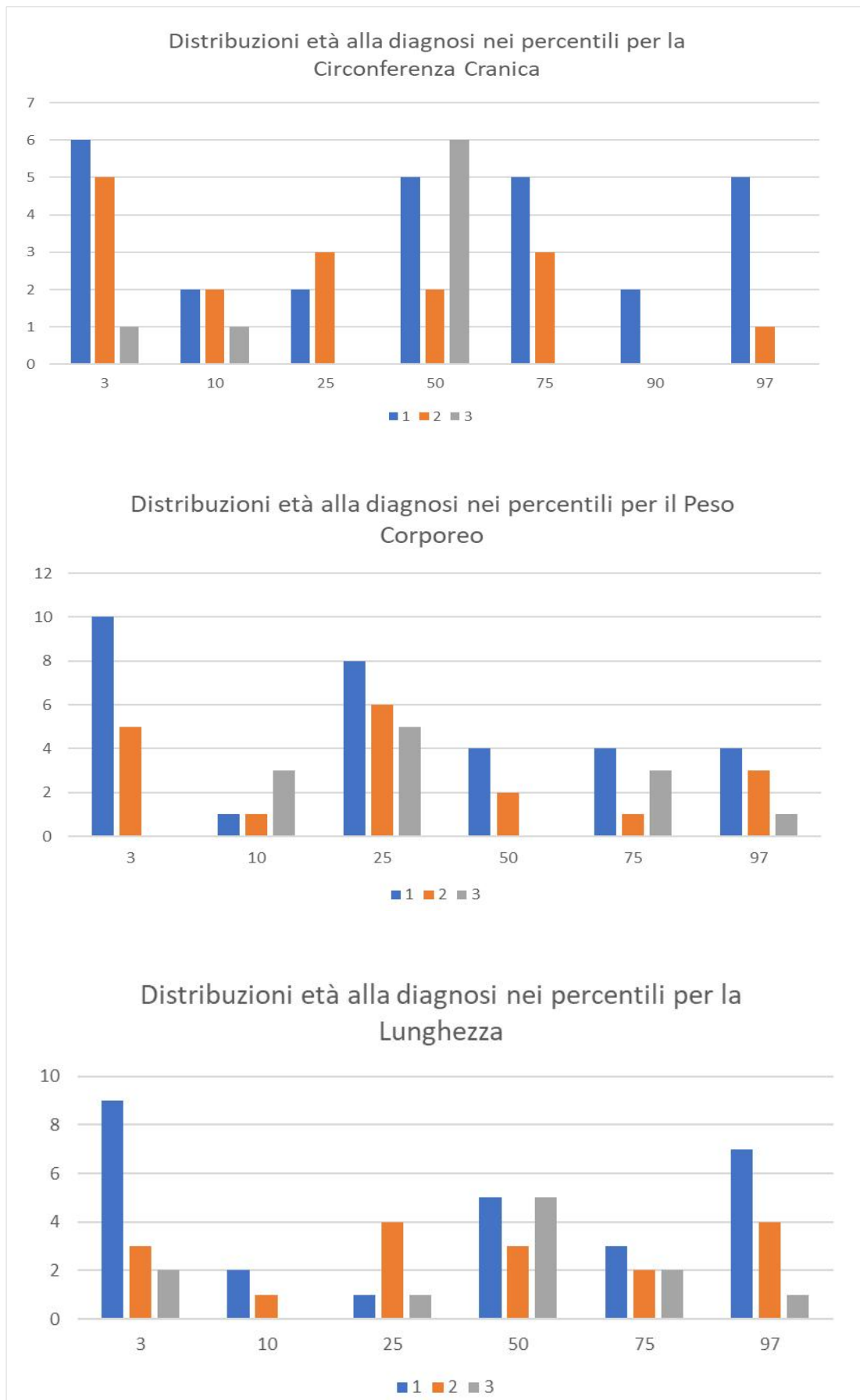


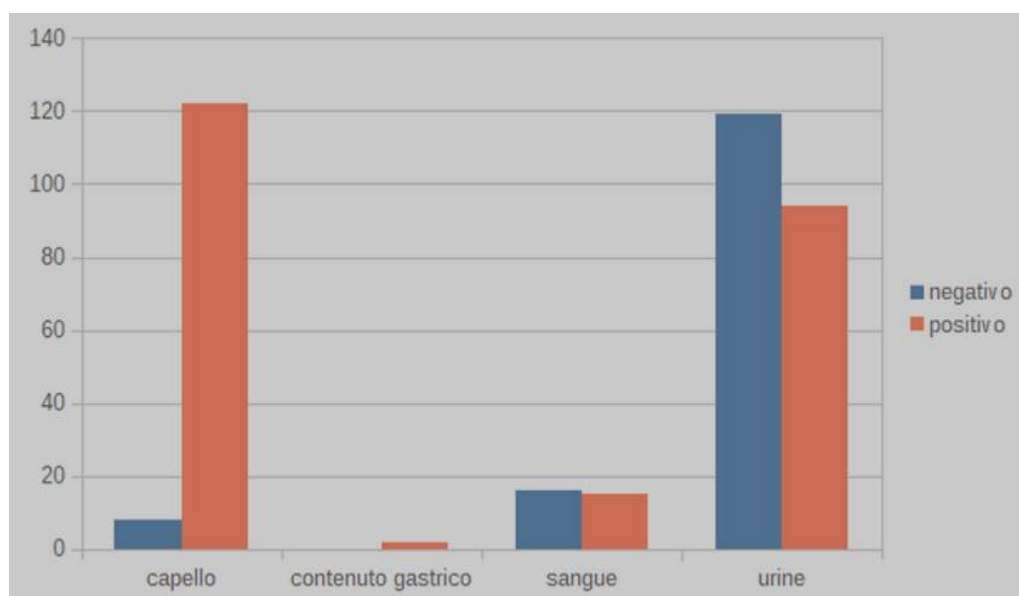
Figura 77. Distribuzione per età dei parametri auxologici rilevati alla data della diagnosi.

### Gli esami tossicologici

In totale sono stati eseguiti 374 esami tossicologici (comprensivi di primo esame e successivi monitoraggi) su campioni biologici dei bambini (56.5% urine, 35% matrice cheratinica, 8% sangue, 0.3% contenuto gastrico).

Si è riscontrata positività in circa il 60% dei test, con i profili di positività per mezzo biologico esaminato come rappresentato in *Fig. 78*. In particolare, nel 94% dei casi si è riscontrata positività su matrice cheratinica (facendo riferimento alle diverse sezioni di capello analizzate e refertate per ogni campione), nel 50% su sangue e urine, e su entrambi i contenuti gastrici esaminati (2/2).

Positività vs negatività agli esami tossicologici sui bambini per matrice biologica



*Figura 78. Positività agli esami tossicologici effettuati sui bambini, per matrice biologica.*

In particolare, il contenuto gastrico è stato esaminato in due casi di ingestione di cannabinoidi e soda caustica.

Su 31 esami eseguiti su sangue, indicativi di un'esposizione sistemica recentissima (nelle precedenti 12-24h), la metà dei bambini è risultata positiva ad almeno una delle seguenti sostanze, sino a un massimo di 7 contemporaneamente:

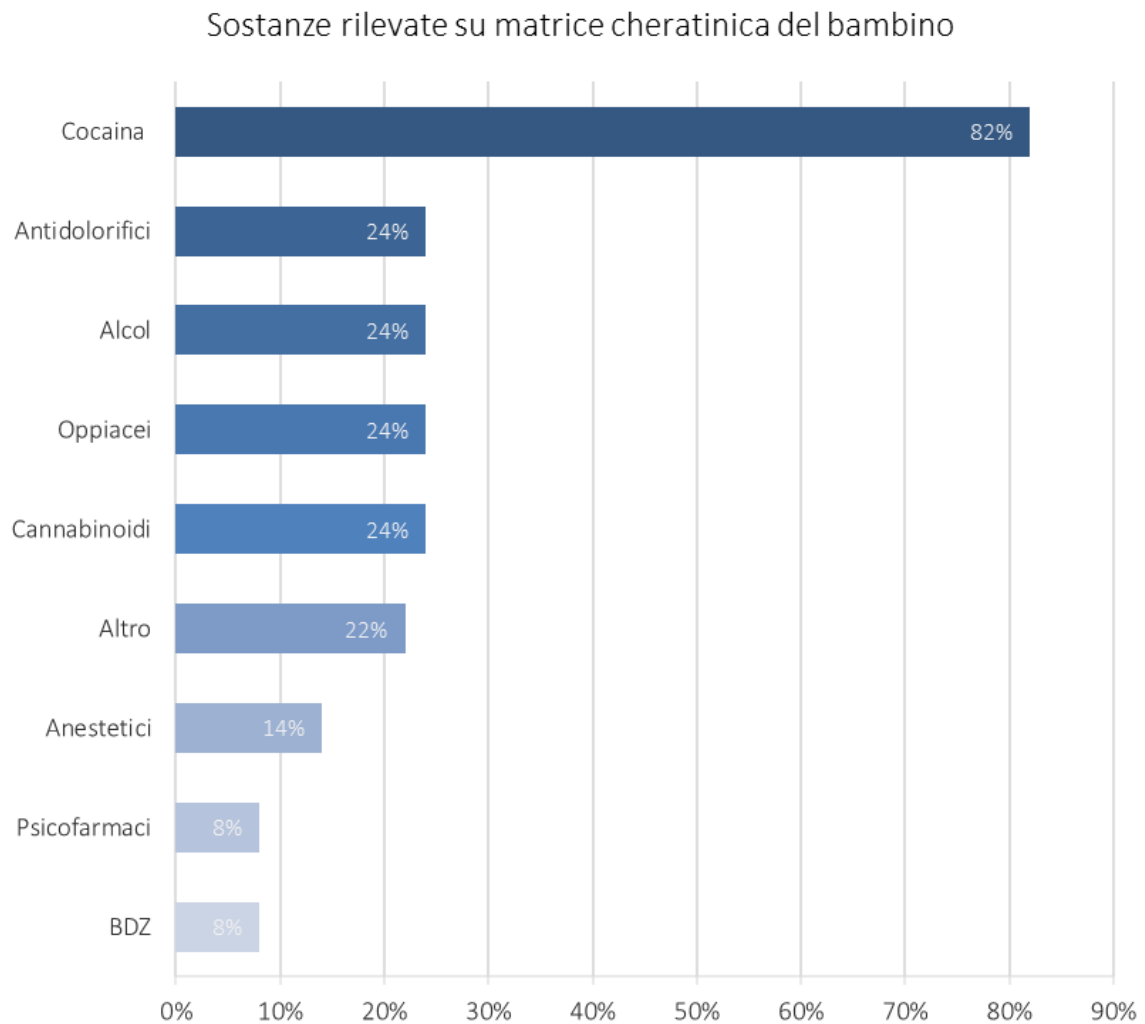
- Cocaina
- Cannabinoidi
- ETG

- Lidocaina
- Paracetamolo
- Ketamina
- Benzodiazepine
- Paroxetina
- Midazolam
- Fenitoina

Su 213 esami eseguiti su urine, indicativi di un'esposizione sistemica recente (da >12h a 10 giorni precedenti), il 44% dei bambini è risultato positivo ad almeno una delle seguenti sostanze e/o metaboliti, sino a un massimo di 9 sostanze contemporaneamente:

- Cocaina (range 0,34-5,3 ng/mg)
- Benzoilecgonina (range <0,1-9,4 ng/mg)
- Cocaetilene (1 caso, qualitativo)
- Metadone (7 esami positivi per 3 casi)
- EDDP (2 esami positivi per 2 casi)
- Morfina (1 positivo)
- Codeina (7,3 ng/mg; 1 caso)
- 6 acetilmorfina (2 ng/mg; 1 caso)
- Tramadolo (1 caso)
- Cannabinoide (>190 ng/mg-54 ng/mg; 7 test per 3 casi)
- THC-COOH (71-4ng/mg; 2 positivi per 2 casi)
- ETG (1 positivo)
- Nicotina (1 positivo)
- Lidocaina (3 positivi)
- Paracetamolo (8 positivi per 5 casi)
- Clotiapina (2 positivi per 1 caso)
- Amfetamine (1 positivo per 1 caso)
- Ketamina (3 positivi per 2 casi)
- Mefedrone (1 positivo per 1 caso)
- Psicofarmaci (6 positivi per 5 casi: barbiturici; benzodiazepine; flufenazina)

Tutti i bambini presentano almeno un test del capello positivo. Come rappresentato in *Fig. 79*, l'82% di positività si riscontra per cocaina, seguita da alcol, oppiacei, cannabinoidi e antidolorifici (24%), altre sostanze, prevalentemente farmaci non prescritti (22%), anestetici (14%), e benzodiazepine o altri psicofarmaci (8%).



*Figura 79. Sostanze rilevate all'esame tossicologico su matrice cheratinica dei bambini.*

Andando ad analizzare nel dettaglio le concentrazioni rilevate, riportate in *Fig. 80* per quantità e frequenza di distribuzione, si può vedere come il 23% dei bambini presentino concentrazioni basse di sostanza comprese tra 0,005 ng/mg e 0,041 ng/mg.

Il 19% presenta concentrazioni tra 0,1 ng/mg e 0,3 ng/mg.

Il 16% presenta concentrazioni tra 4 e 9 ng/mg.

Complessivamente, il 35% dei bambini presenta concentrazioni ben superiori ai 2 ng/mg, considerato valore cut-off per l'uso cronico in un adulto, con una media di 32,06

ng/mg. In particolare, il 4% del campione presenta concentrazioni elevatissime tra 102 e 290 ng/mg. Eclatanti sono le concentrazioni rilevate in cinque bambini di pochi mesi, gravemente esposti a sostanze sia dopo che durante la gravidanza, con 102 ng/mg nel caso di un bimbo di 5 mesi esposto a cocaina, metadone e alcol (i cui genitori hanno tentato il suicidio dopo la comunicazione diagnostica); 130 ng/mg e 82 ng/mg in due gemellini di 1 mese esposti a cocaina e metadone; e 290 ng/mg nel caso di una bimba di 3 mesi, esposta a cocaina e metadone.

Un bambino di appena 15 giorni, giunto all'attenzione per sospetta Shaken Baby Syndrome, mostrava gravissime emorragie retiniche che vedevano invece la loro eziologia in esiti microvascolari da esposizione a cocaina in gravidanza, mostrando concentrazioni di 50 ng/mg all'esame del capello.

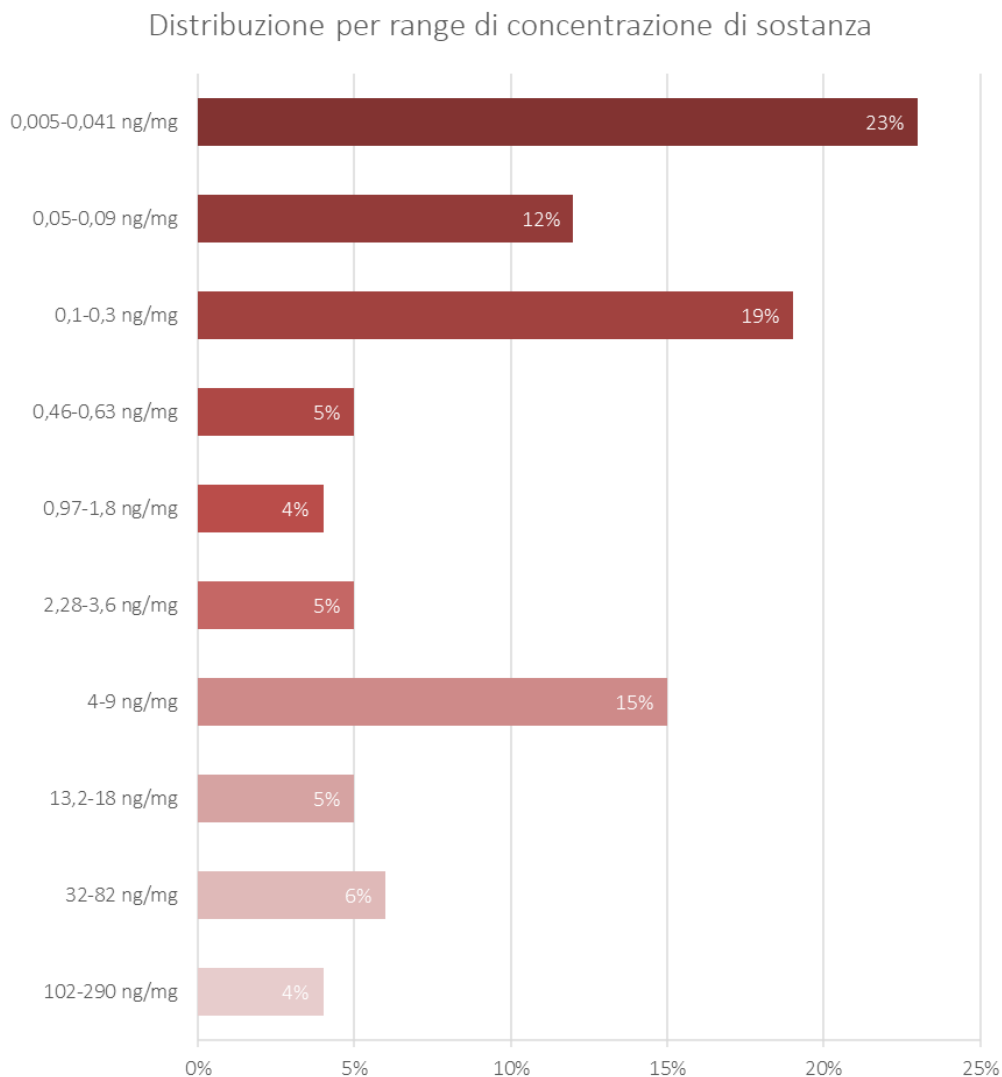


Figura 80. Distribuzione range di concentrazione di sostanza rilevate nei bambini.

Profilo di danno strutturale e funzionale dei pazienti: misure qualitative e quantitative delle indagini di RMN e valutazione alle GMDS-ER

54 dei 79 bambini del campione sono stati sottoposti ad almeno un esame di *imaging* in Risonanza Magnetica Cerebrale (con o senza *Diffusion Tensor Imaging*, DTI), con la seguente distribuzione per fasce d'età (in anni) al momento dell'esame (Fig. 81).

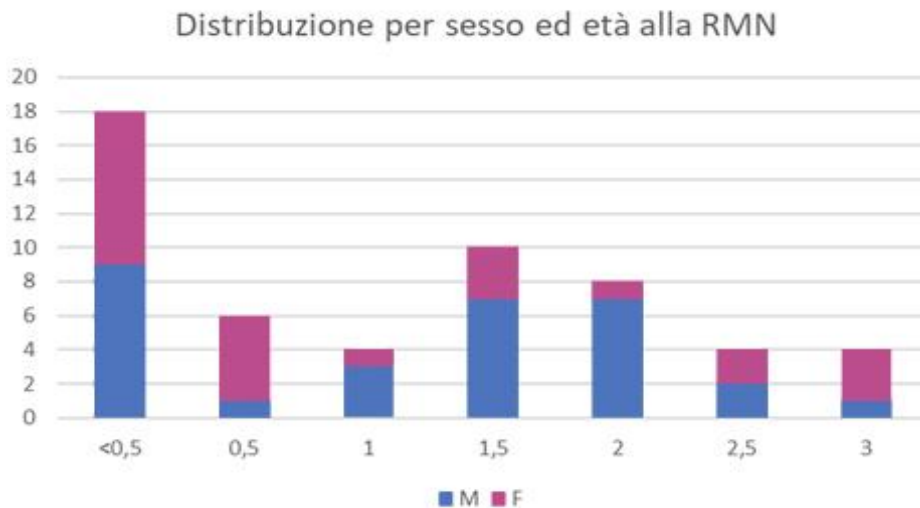


Figura 81. Distribuzione per sesso ed età alla data di RMN.

Per ogni RMN si è valutata la presenza o l'assenza di segni di alterazione strutturale, quali ritardo della mielinizzazione, atrofia, alterazioni della sostanza bianca, aumento degli spazi di Virchow-Robin, esiti ischemici o assottigliamento del corpo calloso.

15 bambini (28%) presentano un esame di RMN negativo. I restanti esami evidenziano da un minimo di un'alterazione (35%) ad un massimo di 8 alterazioni contemporaneamente presenti in uno stesso bambino (2%), come mostrato in Fig. 82.

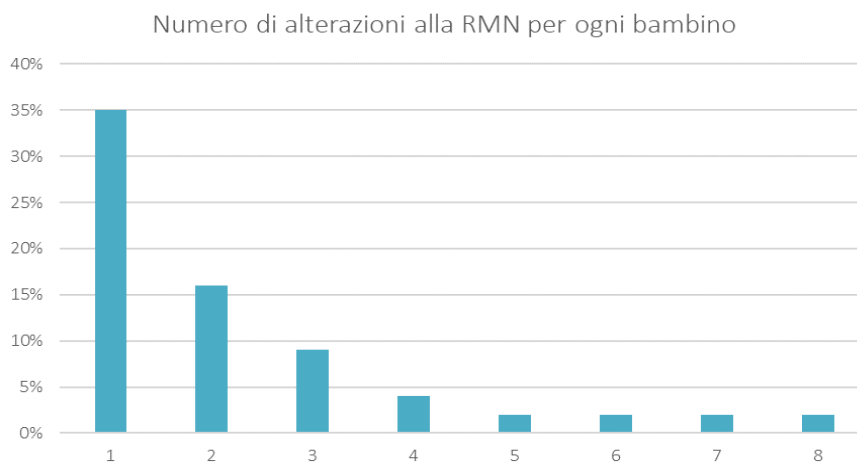
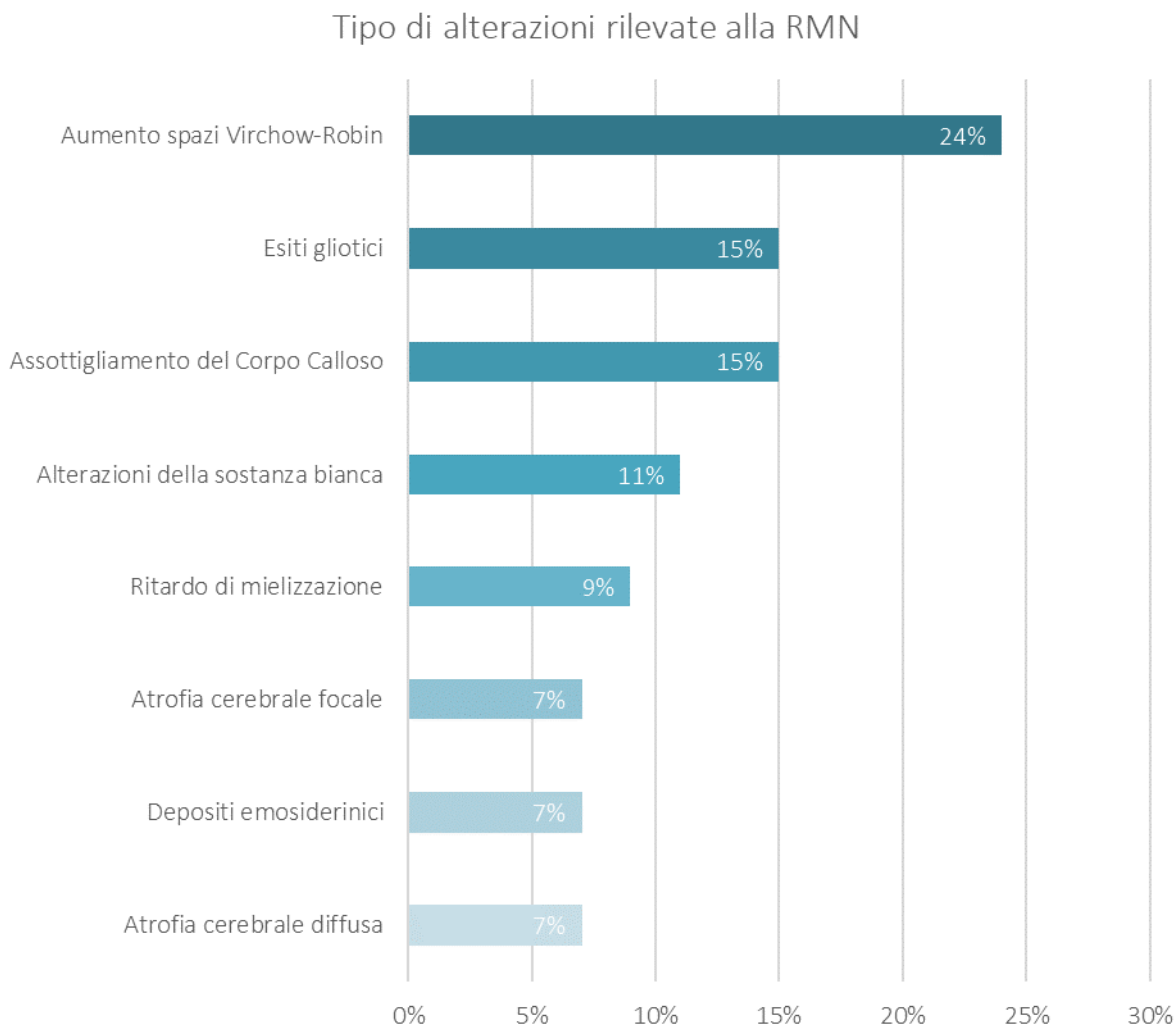


Figura 82. Numero di alterazioni rilevate alla RMN per ogni bambino.



Come rappresentato nella seguente *Fig. 83*, le alterazioni più frequentemente riscontrate all'interno del campione riguardano l'aumento degli spazi di Virchow-Robin, repertato in 21 bambini (24%) e l'assottigliamento del Corpo Calloso e gli esiti gliotici riscontrati in 13 bambini (15%), seguiti da alterazioni della sostanza bianca (11%), ritardo della mielinizzazione (9%) e atrofia cerebrale focale, depositi emosiderinici e atrofia cerebrale diffusa (7%).



*Figura 83. Distribuzione delle alterazioni rilevate alla RMN.*

Per meglio comprendere la gravità di tali esiti, nella seguente *Fig. 84* si riportano le immagini delle RMN di alcuni dei bambini della casistica, rappresentative di tutte le alterazioni rilevate con in evidenza le più frequenti.

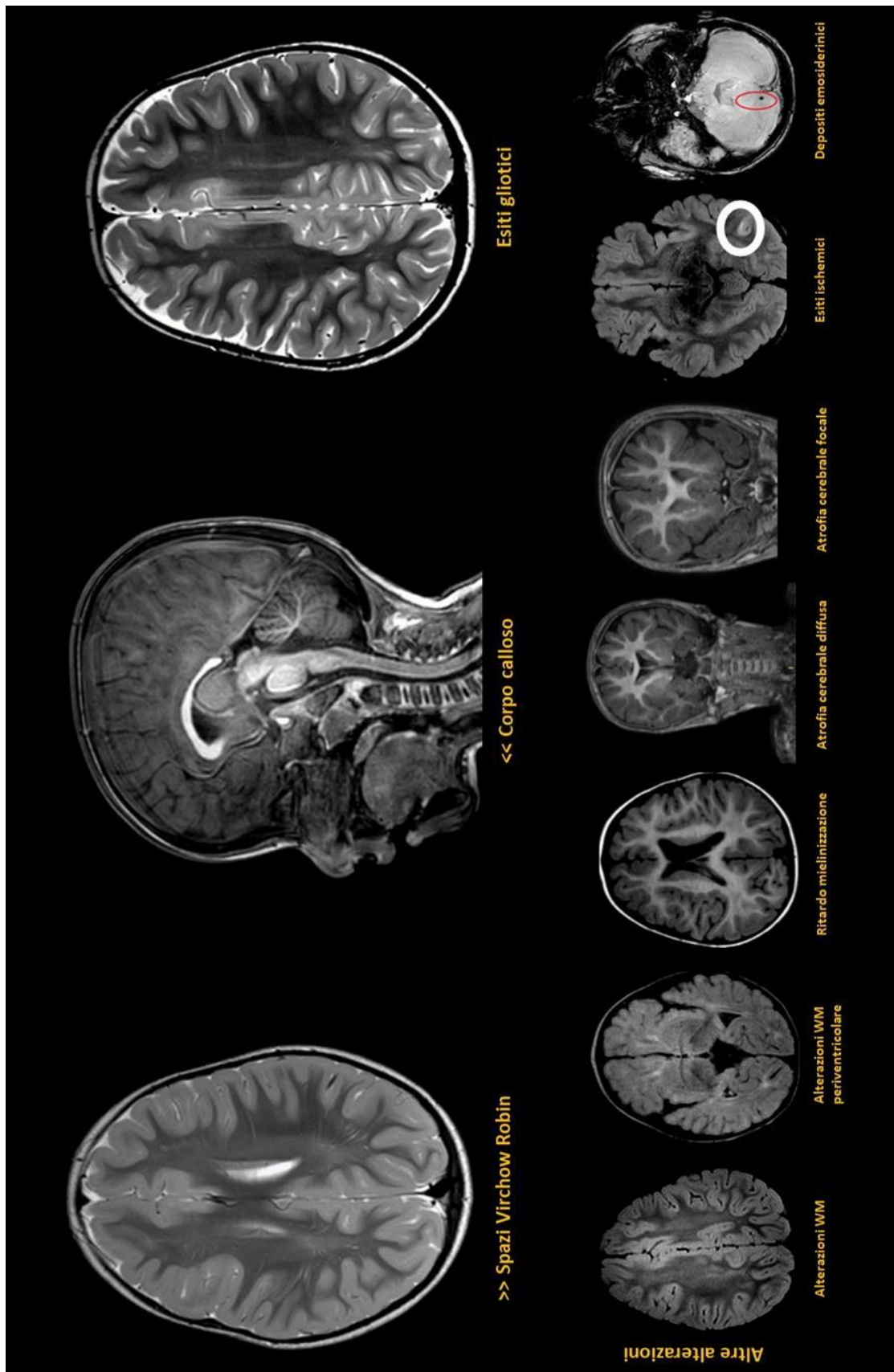


Figura 84. Reperti esemplificativi delle alterazioni rilevate agli esami di RMN di alcuni bambini della casistica.

Gli score attribuiti durante l'analisi qualitativa ad ogni reperto, che si distribuiscono come segue per classi di gravità (Fig. 85), hanno evidenziato che quasi nel 40% dei casi, i bambini presentano alterazioni patologiche o fortemente patologiche.

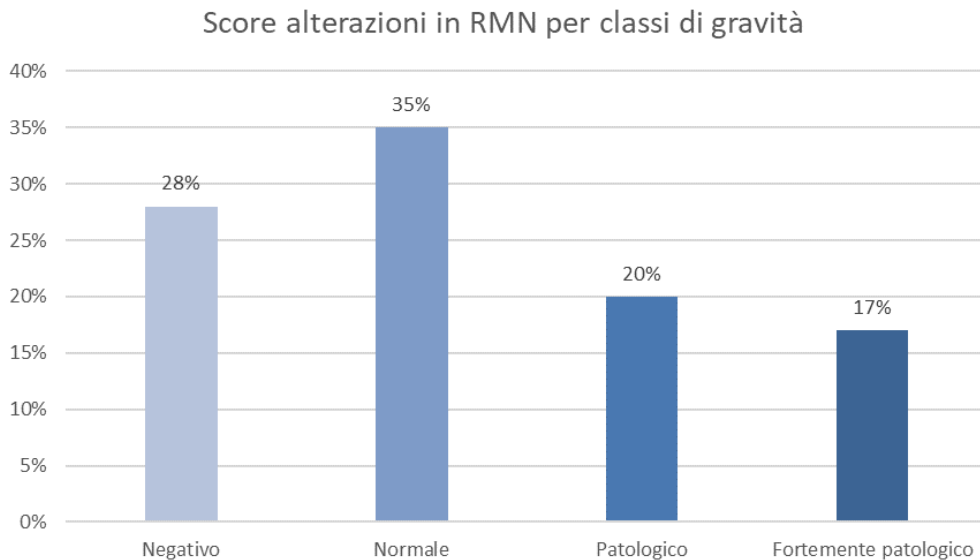


Figura 85. Alterazioni in RMN per classi di gravità.

Si sono poi misurati nello specifico gli spessori di corpo, ginocchio e splenio dei 54 Corpi Callosi in esame, attraverso un confronto con i valori standard di riferimento per età, ed anche in questo caso si è calcolato uno score totale che ha permesso di interpretare ogni reperto secondo delle classi di gravità. Nel 62% dei casi, i bambini presentano alterazioni del Corpo Calloso patologiche o fortemente patologiche (Fig.86).

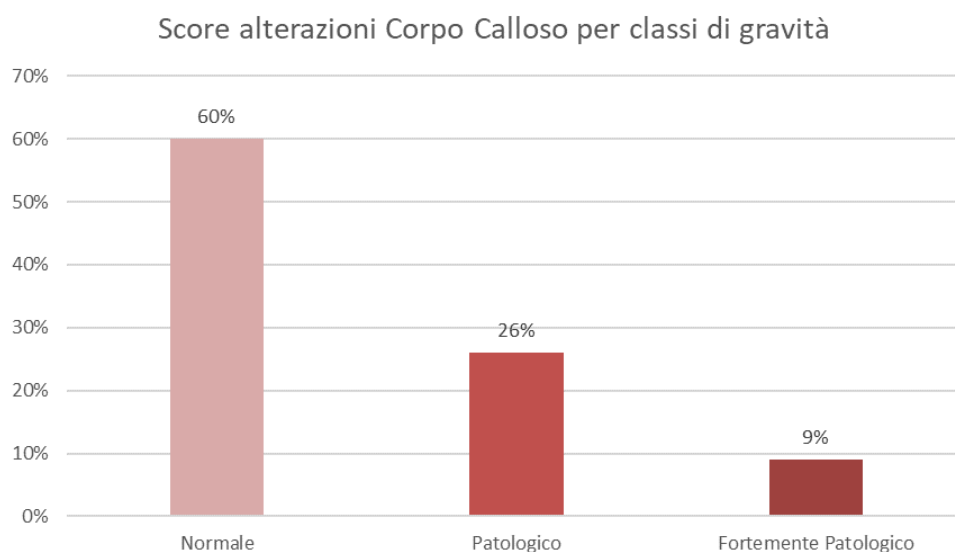


Figura 86. Alterazioni al Corpo Calloso per classi di gravità.

L'osservazione della distribuzione delle diverse alterazioni nelle fasce d'età dei bambini del campione ha evidenziato alcuni elementi di grande interesse: risulta evidente come la gran parte delle alterazioni risulti concentrata nelle fasce d'età che vanno dai 18 mesi in su. Questo rende evidente la presenza di una soglia temporale, i 18 mesi appunto, entro la quale il danno alla lettura della RMN risulta assente o comunque più contenuto, se non in condizioni di gravi alterazioni strutturali legate anche ad altre forme di maltrattamento in co-occorrenza (e.g. Shaken Baby Syndrome). Al di sopra di questa soglia d'età, invece, vi è una manifestazione più marcata e frequente di danno, ad indicare che i meccanismi di danno strutturale necessitano di una finestra di tempo per consolidarsi e rendersi manifesti e leggibili alla RMN, soprattutto per danni quali esiti gliotici (presenti in 1 bambino su 6 nella fascia d'età 6-11 mesi contro 7 su 8 bambini nella fascia d'età 24-29 mesi), esiti ischemici, atrofia diffusa, alterazioni della sostanza bianca e aumento degli spazi di Virchow-Robin (2/18 bambini nella fascia 0-5 mesi contro 6/8 nella fascia 24-29 e 3 /4 nella fascia 30-35 mesi), tutti danni che si suppone essere legati ad un meccanismo microvascolare che dà un danno tanto più marcato quanto maggiore è il tempo d'azione. L'aumento degli spazi perivascolari, inoltre, è presente in tutte le fasce d'età, con maggior prevalenza dai 18 mesi in su (*Fig. 87*).

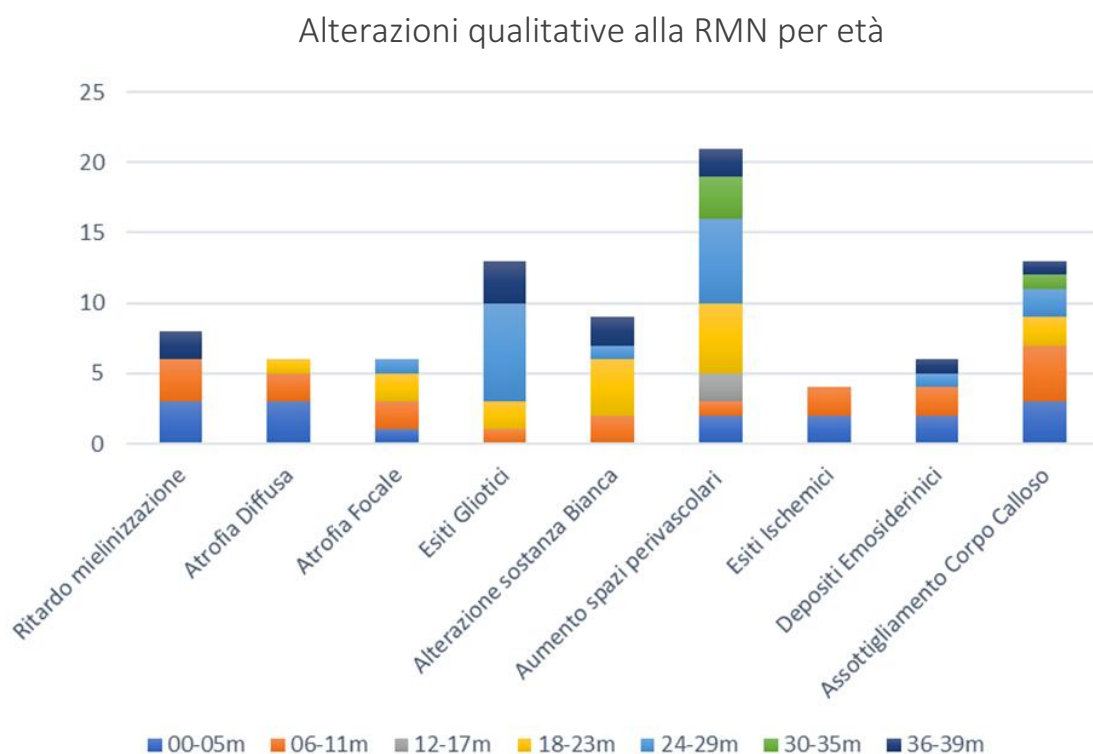


Figura 87. Alterazioni qualitative alla RMN per fasce d'età.

Per quanto riguarda la valutazione globale di alterazione qualitativa alla RMN, definita dallo score che permette di suddividere le alterazioni strutturali per classi di gravità, si vede come per fasce d'età inferiori i quadri si mantengano per lo più negativi o lievemente alterati, mentre a partire dalla soglia dei 18 mesi aumenta il riscontro di score di alterazione più elevati, rappresentativi di quadri patologici più gravi.

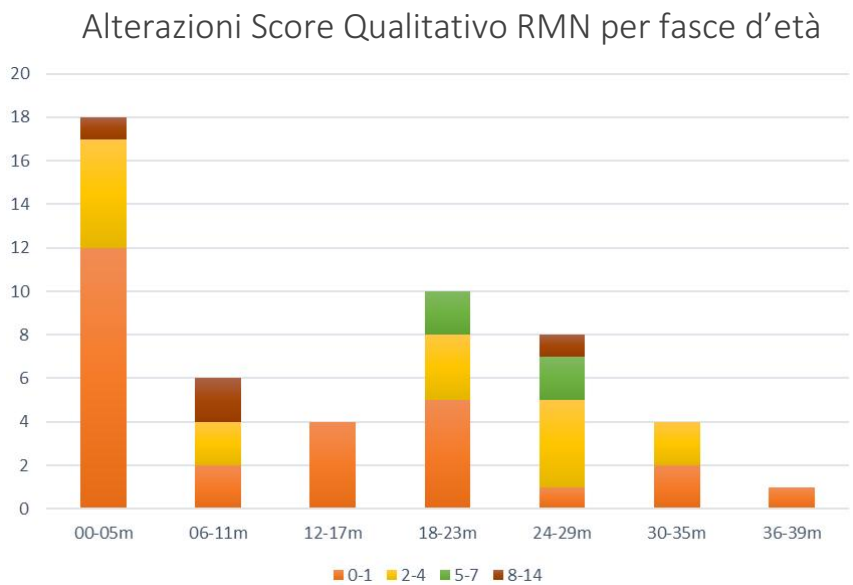


Figura 88. Alterazioni score qualitativo RMN per fasce d'età.

Analogo quadro emerge alla distribuzione in fasce d'età dello score quantitativo riferito alle misure del corpo calloso, con una concentrazione dei quadri di normalità nelle fasce d'età inferiori ai 18 mesi e dei quadri di alterazione nelle fasce al di sopra di tale soglia.

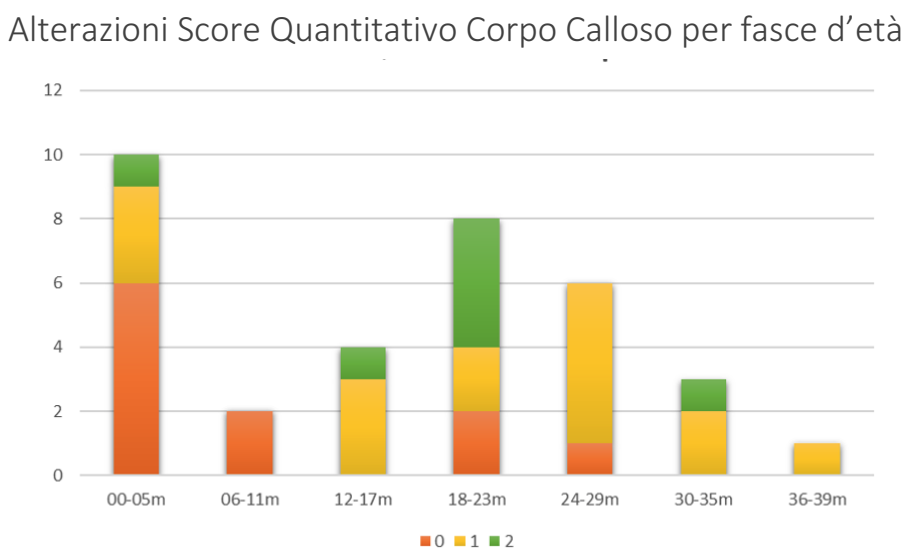


Figura 89. Alterazioni score quantitativo Corpo Calloso per fasce d'età.

Infine, stati somministrati e completati 53 test di livello *Griffiths Mental Developmental Scales-ER*. L'età anagrafica media dei bambini al momento della somministrazione del test è di 13.5 mesi, contro un'età mentale *globale* media di 10.3 mesi, con un range di ritardo che va da un minimo di -1 (età mentale > anagrafica) ad un massimo di 13.5 mesi. Nello specifico, l'età mentale media alle singole Sottoscale corrisponde a 11 mesi per la Sottoscala A (*Locomotoria*), 10.5 per la Sottoscala B (*Personale-sociale*) e 10 per le Sottoscale C (*Udito-linguaggio*), D (*Coordinazione occhio-mano*) ed E (*Performance*). Il *T-test* per dati appaiati ( $p < 0.05$ ) eseguito sui *Delta* fra età anagrafica media ed età mentale media espresso in mesi, indicatore del ritardo di sviluppo, ha rilevato differenze statisticamente significative in ogni Sottoscala ( $p < 0.0001$ ) (Fig. 90).

In particolare, le Sottoscale *Personale-Sociale* e *Performance* mostrano una variabilità interna molto maggiore rispetto alle altre scale, con un valore *Delta* massimo di 13 mesi di ritardo ed un minimo di -1.5 mesi (età mentale > età anagrafica). Anche la Sottoscala *Performance* è caratterizzata da un'ampia variabilità interna, con un valore *Delta* massimo di 15.5 mesi e un minimo di -2.5.

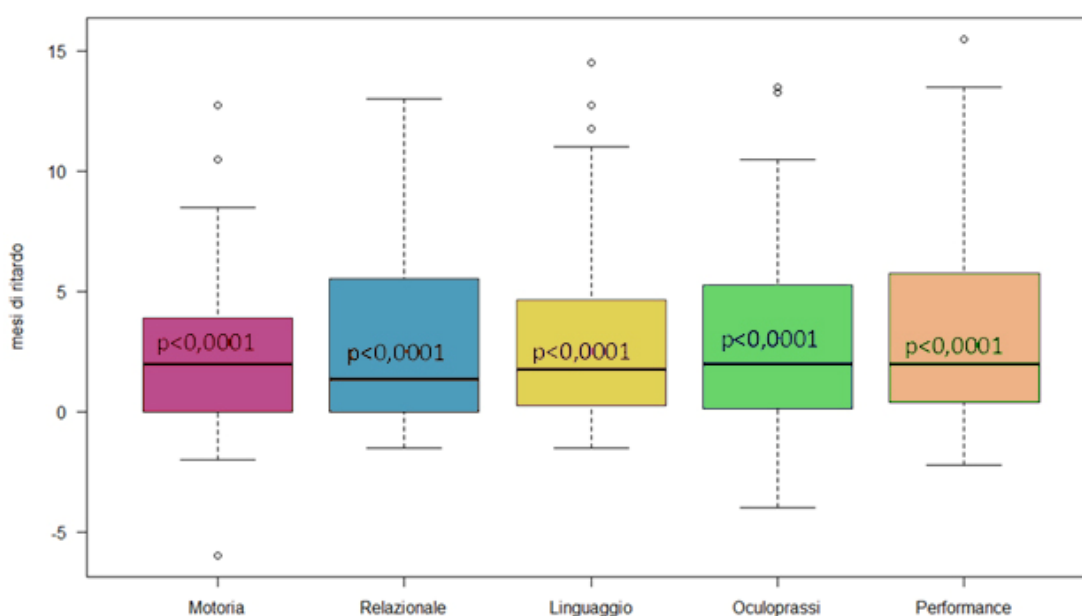


Figura 90. Distribuzione e variabilità dei Delta di sviluppo delle sottoscale GMDS-ER e significatività al T-test.

### *Analisi Bivariata*

Nello studio della relazione esistente tra gravità di ritardo di sviluppo psicomotorio e gravità di danno strutturale in RMN nel caso specifico del Chemical Abuse, devono essere presi in considerazione due fattori essenziali: l'età del bambino e la co-occorrenza di forme associate di maltrattamento, quali la Shaken Baby Syndrome o il Neglect. Questa contemporanea stratificazione di dinamiche maltrattanti diverse, i diversi momenti di osservazione, e i tempi di latenza tra l'inizio dell'esposizione alle sostanze stupefacenti e l'esecuzione di esami di *imaging* con RMN, comportano una eterogeneità all'interno della casistica che rende più difficile a prima vista una lettura chiara del rapporto tra danno strutturale e danno funzionale misurato nel bambino.

Tuttavia, andando a valutare la distribuzione di singole tipologie di danno evidenziate dalle RMN si può notare come alcuni danni gravi quali i depositi emosiderinici o l'atrofia focale o diffusa, siano precoci e specifici, in quanto legati al concomitante scuotimento del bambino.

Alternativamente, nei bambini con Chemical Abuse di età superiore ai 18 mesi, si evidenzia un profilo quasi costante di danni altrettanto specifici, in particolar modo relativi agli esiti gliotici sottocorticali e all'aumento degli spazi di Virchow-Robin, presumibilmente testimonianze di un pregresso danno microvascolare. Man mano che cresce l'età del bambino all'osservazione della risonanza, cresce la prevalenza questi reperti, fino a includere la totalità dei casi.

Allo stesso modo, l'età e la co-presenza di Neglect sono determinanti rispetto alla lettura delle alterazioni del Corpo Calloso, con quadri gravi più precoci in caso di concomitante Neglect, più tardivi in caso di Chemical Abuse.

In tal senso, tende ad esserci una relazione descrittiva di corrispondenza fra danno strutturale e funzionale, per cui tanto più grave è il danno strutturale in RMN, tanto maggiore è il deficit funzionale misurato alla GMDS-ER, con compromissioni maggiori nelle Sottoscale di *Performance* e *Personale-Sociale*.

### *Analisi multivariata delle Corrispondenze Multiple*

Condotte le analisi sin qui descritte, al fine di valutare l'inter-relazione tra alcune caratteristiche del bambino (e.g. sesso, età alla diagnosi, co-diagnosi di maltrattamento, tipologia e gravità di esposizione a sostanze stupefacenti, etc.), il danno strutturale cerebrale (descritto sia dallo score qualitativo della gravità delle alterazioni in RMN, che da quello quantitativo delle misurazioni del Corpo Calloso), il danno funzionale (descritto dalla gravità del ritardo di sviluppo misurato alle scale globali e specifiche delle GMDS) e alcune caratteristiche salienti dei nuclei familiari (e.g. abitudini di vita dei genitori, abuso di alcol e/o sostanze stupefacenti, composizione e legami del nucleo convivente, status socioeconomico, etc), è stata effettuata un'analisi multivariata tramite l'analisi delle corrispondenze multiple.

Come detto, in questa analisi, le variabili vengono proiettate in un piano cartesiano a due assi (X e Y), su cui si distribuiscono le diverse combinazioni sia delle loro diverse modalità che dei loro residui, in modo da poter giustificare la varianza massima ottenibile. A seconda del collocamento sul piano di ogni modalità di ciascuna variabile nei quattro diversi quadranti (inferiore dx e sx, superiore dx e sx), è possibile ricavare il segno e l'intensità della tendenza delle variabili ad aggregarsi tra loro. Nello specifico il principale focus d'interesse riguarda le variabili e le modalità che tendono a collocarsi agli estremi dei quadranti, indicative di una maggiore estremizzazione delle diverse condizioni, rispetto a quelle che si posizionano vicino allo 0, che al contrario risultano meno significative. Inoltre, risulta interessante considerare se le diverse modalità di una stessa variabile che si collocano agli estremi seguono un criterio logico rispetto al livello di intensità del fenomeno.

Come si può osservare in *Fig. 91*, che riporta l'output di questa analisi, si sono formate tre macroaree di aggregazione, segnalate dalle aree ellittiche.

Nella prima area che interessa il quadrante inferiore sinistro del piano aggregano le modalità della Scala globale e delle Sottoscale GMDS che descrivono una condizione di normalità, cui si associano le età basse del bambino (<1anno), le concentrazioni basse di sostanza e gli score qualitativi normali della RMN. Possiamo definire quest'area della normalità.



La seconda area interessa il quadrante superiore sinistro e in parte superiore destro. In questo cluster aggregano gli score patologici della Scala globale e delle Sottoscale GMDS, gli score patologici sia qualitativi che quantitativi della RMN, l'età del bambino dai 19 ai 24 mesi, le concentrazioni medie delle sostanze assunte, cui corrisponde un esordio non acuto o cronico del quadro clinico, ed anche alcune caratteristiche del nucleo familiare quali la condizione di monogenitorialità.

Infine, nella terza area che interessa il quadrante inferiore destro e in parte superiore destro, aggregano le modalità fortemente patologiche degli score GMDS, l'età superiore ai 2 anni del bambino, la concentrazione alta di sostanze rilevata agli esami tossicologici del capello ed anche alcune caratteristiche del nucleo familiare, come la bassa scolarità.

Complessivamente, l'età del bambino, la concentrazione delle sostanze, la gravità del quadro qualitativo e quantitativo in RMN, e del quadro funzionale alle GMDS hanno un verso (i.e. da <12 mesi a >24 mesi, da basse ad alte, da normale a fortemente patologico) che va nella stessa direzione in funzione dell'aumentare dell'età del bambino. Si riconferma quindi il ruolo del tempo, oltre che delle specifiche caratteristiche anamnestiche e cliniche, e dei fattori familiari come possibili mediatori, nella determinazione della gravità del danno sia strutturale che funzionale del bambino.

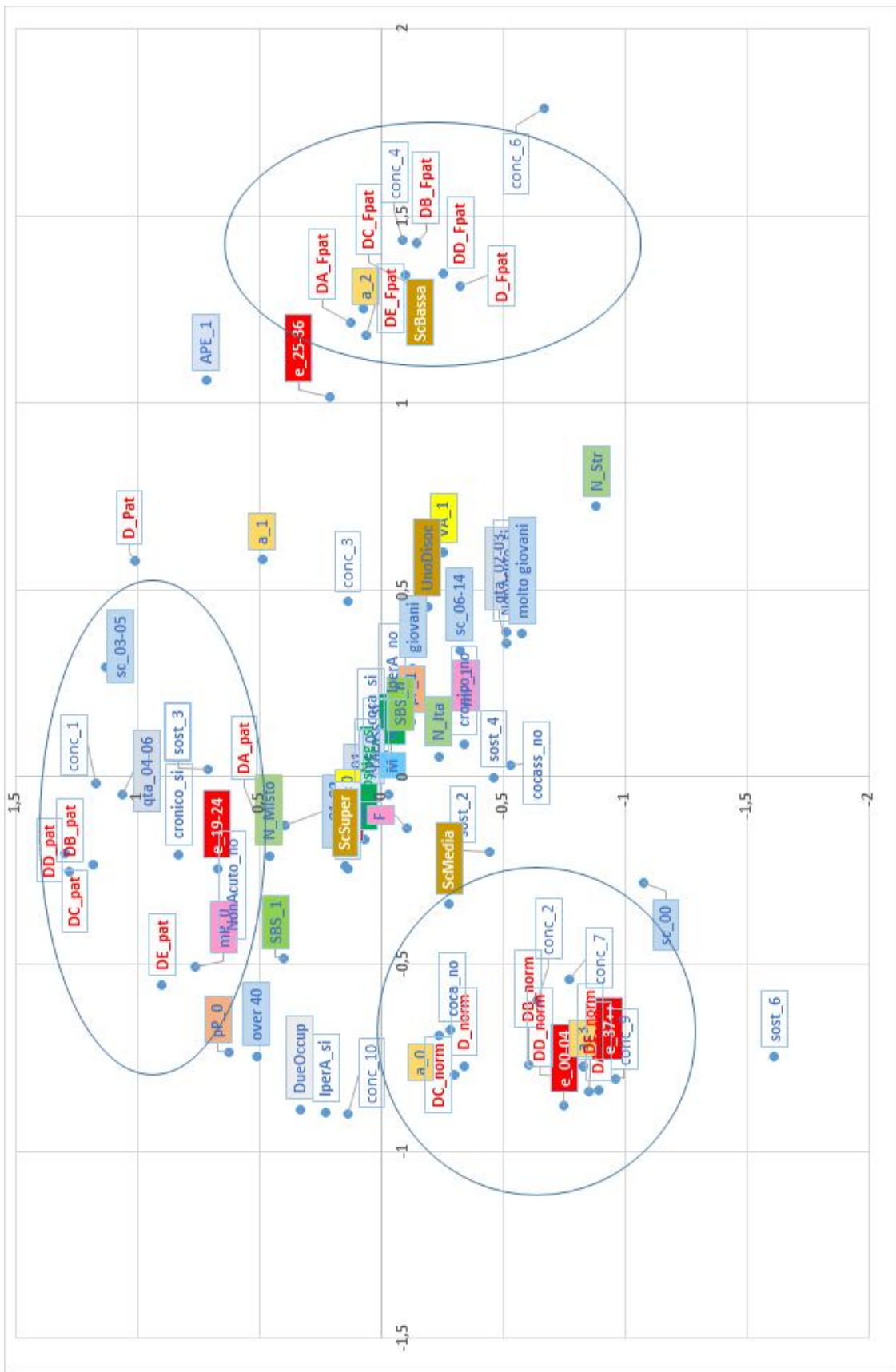


Figura 91. Analisi delle Corrispondenze Multiple.

### Regressioni multiple

Infine, è stata condotta una analisi di regressione multipla *Step-wise* al fine di verificare se vi fosse una relazione significativa fra il danno strutturale del bambino (soprattutto in riferimento alle specifiche e frequenti alterazioni rilevati quali gli esiti gliotici e l'aumento degli spazi perivascolari) e le caratteristiche dell'esposizione alle sostanze (e.g. livelli di concentrazione di cocaina nel capello, co-presenza di altre sostanze, il tempo di esposizione). Ovvero verificare l'ipotesi secondo cui alcune di queste variabili potessero essere esplicative e predittive della gravità del danno strutturale del bambino.

Nello specifico, la *Step-wise Analysis* consiste nel far entrare in modo sequenziale le variabili che meglio spiegano la variabilità del fenomeno oggetto di studio, permettendo così ad ogni nuovo ingresso di una variabile esplicativa, di ridefinire di volta in volta i coefficienti, quindi il peso delle variabili, e le relative significatività.

Escludendo a priori la variabili Shaken Baby Syndrome, l'età del bambino risulta la variabile giustifica quasi totalmente la gravità del danno strutturale ( $R=0.68$ ,  $p=0.0002$ ), riconfermando ancora una volta la necessità di una certa latenza prima che gli esiti di processi patologici si manifestino con una tale evidenza da essere rilevati ad un indagine grossolana come la RMN (Tabella 22).

Analysis of Variance							
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F		
Model	12	31,80854	2,65071	3	0,0043		
Error	41	36,28405	0,88498				
Corrected Total	53	68,09259					
Root MSE	0,94073	R-Square	0,4671				
Dependent Mean	0,87037	Adj R-Sq	0,3112				
Coeff Var	108,08411						
Parameter Estimates							
Variable	Label	DF	Parameter Estimate	Standard Error	t Value	Pr >  t	Type II SS
Intercept	Intercept	1	-0,79971	0,61393	-1,3	0,2	1,5016
Eta_mesi_RMN	Eta mesi RMN	1	0,06162	0,01489	4,14	0,0002	15,15599
max_concentrazione	max_concentrazione	1	-0,00312	0,00358	-0,87	0,3878	0,67425
N_sostanze	N_sostanze	1	-0,06889	0,23634	-0,29	0,7722	0,07519
cocaina	cocaina	1	0,67534	0,52944	1,28	0,2093	1,43992
Cannabinoidi	Cannabinoidi	1	0,09742	0,4032	0,24	0,8103	0,05166
Opiacei	Opiacei	1	0,45	0,46488	0,97	0,3387	0,82924
Alcol	Alcol	1	0,53705	0,43673	1,23	0,2258	1,33821
BDZ	BDZ	1	0,31251	0,54844	0,57	0,5719	0,28734
Psicofarmaci	Psicofarmaci	1	-0,09016	0,66296	-0,14	0,8925	0,01637
Anestetici	Anestetici	1	0,215	0,54619	0,39	0,6959	0,13712
Antidolorifici	Antidolorifici	1	0,21909	0,46345	0,47	0,6389	0,19776
AltraSostanza	AltraSostanza	1	0,34406	0,44706	0,77	0,4459	0,52417

Tabella 22. Regressione multipla con variabile dipendente (y) gli esiti strutturali rilevati alla RMN, in relazione a caratteristiche dell'esposizione a sostanze e all'età del bambino.

Esclusa l'età, la variabile più predittiva ed esplicativa del danno strutturale risulta la concentrazione di cocaina nel capello ( $R=0.45$ ,  $p=0.0239$ ), come anche era emerso dall'analisi delle corrispondenze multiple in cui le concentrazioni medie e alte aggregavano rispettivamente nei cluster patologici e fortemente patologici.

Oltre la concentrazione, sebbene non significativi, risultano essere di rilievo l'assunzione di oppiacei e altre sostanze, in particolar modo "cocktail" di farmaci, predittivi quindi di una maggior gravità dei danni e degli esiti strutturali osservati in questi bambini (Tabella 23).

Analysis of Variance							
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F		
Model	11	16,65256	1,51387	1,24	0,2945		
Error	42	51,44004	1,22476				
Corrected Total	53	68,09259					
Root MSE	1,10669	R-Square	0,2446				
Dependent Mean	0,87037	Adj R-Sq	0,0467				
Coeff Var	127,15162						
Parameter Estimates							
Variable	Label	DF	Parameter Estimate	Standard Error	t Value	Pr >  t	Type II SS
Intercept	Intercept	1	0,21669	0,66193	0,33	0,745	0,13125
max_concentrazione	max_concentrazione	1	-0,00904	0,00386	-2,34	0,0239	6,72636
N_sostanze	N_sostanze	1	-0,02748	0,27779	-0,1	0,9217	0,01198
cocaina	cocaina	1	0,3542	0,61612	0,57	0,5684	0,40478
Cannabinoidi	Cannabinoidi	1	0,31201	0,47039	0,66	0,5108	0,53887
Oppiacei	Oppiacei	1	0,82471	0,53642	1,54	0,1317	2,89499
Alcol	Alcol	1	0,28012	0,50856	0,55	0,5847	0,37157
BDZ	BDZ	1	0,11039	0,64263	0,17	0,8644	0,03614
Psicofarmaci	Psicofarmaci	1	0,25301	0,77378	0,33	0,7453	0,13095
Anestetici	Anestetici	1	-0,21069	0,63105	-0,33	0,7401	0,13653
Antidolorifici	Antidolorifici	1	-0,13499	0,53584	-0,25	0,8023	0,07773
AltraSostanza	AltraSostanza	1	0,7337	0,51413	1,43	0,161	2,49426

Tabella 23. Regressione multipla con variabile dipendente (y) gli esiti strutturali rilevati alla RMN, in relazione a caratteristiche dell'esposizione a sostanze, esclusa l'età del bambino.

## *e. Discussione*

I risultati emersi dal presente studio evidenziano come il Chemical Abuse rappresenti non solo una forma emergente di maltrattamento, ma anche urgente, configurandosi come un fenomeno di alta incidenza e prevalenza, sicuramente sottostimato e ancora sottodiagnosticato. Un'esposizione a sostanze stupefacenti e alcol, spesso in massive concentrazioni, in epoca prenatale o in età precocissima, all'interno di finestre temporali critiche e sensibili, comportano esiti gravissimi per la salute dei bambini, violando le aspettative di un normale processo di neurosviluppo, con danni pervasivi e potenzialmente fatali. Il chemical abuse si configura come un grave problema di sanità pubblica, oltre che di interesse sociale, alla luce dell'aumento di uso e abuso, sempre più precoce, di sostanze stupefacenti all'interno della popolazione, anche di donne in gravidanza <sup>45,138</sup>.

La letteratura corrente sul fenomeno è ancora scarsa e limitata a descrizioni di casi singoli o piccole casistiche, oppure a indagini retrospettive in popolazioni di adolescenti o adulti ormai utilizzatori assidui della sostanza. Tali studi, inoltre, presentano un'ampia variabilità rispetto all'età dei soggetti, alle modalità di segnalazione, agli strumenti di valutazione della positività tossicologica e dei danni cerebrali e funzionali. Tali aspetti, rendono difficile definire i quadri clinici in termini diagnostici e prognostici.

D'altra parte, gli studi sul neurosviluppo precoce dimostrano chiaramente i rischi di esposizioni di sostanze tossiche, sia nell'ambiente uterino<sup>53</sup> che in quello post-natale<sup>50</sup>, rispetto alla parabola di sviluppo prevista per il singolo bambino in funzione del suo patrimonio genetico. È quindi prioritario contribuire a chiarire le caratteristiche di quadri clinici di Chemical Abuse in età precoce.

Il presente lavoro ha permesso di studiare e meglio conoscere gli esiti strutturali e funzionali del Chemical Abuse sul neurosviluppo di bambini in età precocissima di 0-3 anni, e delle caratteristiche dei nuclei familiari in termini di fattori di rischio, a partire da un'ampia casistica afferita nell'arco di 14 anni al Centro Regionale per la Diagnostica del Bambino Maltrattato dell'Azienda Ospedaliera di Padova, che da molti anni è il riferimento unico ospedaliero altamente specializzato nelle diagnosi di forme complesse di maltrattamento della Regione Veneto e di altre realtà regionali.

La casistica è preziosa poiché riguarda ben 79 bambini valutati per esposizione più o meno cronica ad una o più sostanze stupefacenti secondo uno stretto protocollo diagnostico, comprensivo di 374 test tossicologici su matrice cheratinica ed indagini di imaging cerebrale, con specifiche misure di 54 corpi callosi, e valutazioni psicomotorie, con la raccolta di molteplici informazioni sia di carattere clinico che anamnestico, sia relative ai bambini che ai genitori, da molte fonti inclusi flussi regionali correnti (e.g. CedAP), che hanno potuto completare il quadro descrittivo con informazioni relative alla condizione pre- e perinatale di tali bambini. L'analisi del capello, in particolare, è uno strumento prezioso in termini clinici e diagnostici, poiché permette di tracciare l'esposizione del bambino nel tempo, evidenziando un'eventuale assorbimento sistemico attraverso la presenza di metaboliti delle varie sostanze e un'esposizione cronica che è raccontata dalla lunghezza del capello<sup>45</sup>.

I risultati emersi mettono in luce nuclei familiari multiproblematici, caratterizzati da devianza, violenza intrafamiliare, basso status socioeconomico, condizioni di immigrazione con coppie miste e matrimoni spesso celebrati per interessi illeciti, criminalità con casi di detenzione per reati legati allo spaccio. Spesso si tratta nuclei monoparentali, con madri sole, senza un supporto sociale adeguato, spesso con molti altri figli a carico, che a loro volta esposti ad ambienti tossici, in senso organico ed emotivo. Inoltre, si registra una scarsa progettualità nelle gravidanze, molto ravvicinate. In senso quasi opposto alle condizioni di devianza, vi sono poi quei nuclei con uno status socioeconomico ed una scolarità medio-alta o alta, che pur presentando molti fattori di rischio, vengono visti ancora meno da parte dei Servizi, probabilmente per un elemento che ha a che fare con lo stereotipo di una tossicodipendenza dalle sembianze ormai datate.

Nella metà dei casi, inoltre, i genitori presentano un disturbo psichico, talvolta francamente psichiatrico, in particolare disturbi dell'umore e di personalità, soprattutto a carico delle madri, a fronte tuttavia di una bassissima percentuale di prese in carico presso i Servizi specialistici (sia SerD che CSM). In merito alla storia di dipendenza, si tratta di genitori assuntori cronici, che tendono a negare sia la diagnosi di Chemical Abuse sul bambino, sia la propria dipendenza.

In merito ai bambini, presentano caratteristiche cliniche di rischio già alla nascita, presentandosi ipodistrofici soprattutto nel peso corporeo e nella circonferenza cranica, a testimonianza di un danno nel neurosviluppo già in età fetale, sebbene solo in pochi abbiano manifestato Sindromi di Astinenza Neonatale alla nascita.

In generale, anche in presenza di segni eclatanti, tali bambini non vengono quasi mai segnalati o individuati per un sospetto di Chemical Abuse, che risulta una diagnosi ancora non completamente integrata nella pratica clinica, e spesso sfuggono all'attenzione sia dei Clinici che dei Servizi Sociali, anche in nuclei già noti da tempo.

Inoltre, si registrano spesso co-diagnosi di altre forme di maltrattamento quali Shaken Baby Syndrome, maltrattamento fisico o neglect, che aggravano di molto un quadro già grandemente compromesso. Il Chemical Abuse, infatti, rappresenta sia una diagnosi a sé stante, sia un fattore di rischio grave per altre forme di maltrattamento<sup>139</sup>.

In merito agli esiti sul neurosviluppo, anche in questo caso i quadri che emergono alle indagini di Risonanza Magnetica Cerebrale sono complessi e molto gravi, soprattutto dopo la soglia dei 18 mesi d'età, che sembra rappresentare ancora una volta un tempo di latenza necessario prima che i danni si rendano visibili ad un'indagine grossolana come la RMN.

Prima di tale soglia, i danni sono particolarmente visibili nei casi di forme associate come la Shaken Baby Syndrome. Oltre tale soglia, avvicinandosi sempre di più ai 3 anni, gli esiti del Chemical Abuse si manifestano in maniera massiva quasi nella totalità dei casi, con quadri di danno strutturale gravi quali esiti gliotici e aumento degli spazi intravascolari. Tali esiti sono generalmente rari, tuttavia sono molto frequenti in questi bambini così piccoli, di media 1 anno. I meccanismi eziopatogenetici di tali alterazioni non sono ancora noti, tuttavia, data la natura del danno, è possibile ipotizzare un danno metabolico e di danno microvascolare pregresso, che richiede un tempo di latenza prima di manifestarsi. Tali reperti sono molto interessanti e offrono un contributo innovativo ed affascinante alla ricerca nel campo del Chemical Abuse, pertanto meritano di essere approfonditi in studi futuri. Sebbene sia difficile determinare un legame causale con il danno strutturale, per via della variabilità dell'età, della presenza di altri maltrattamenti associati e

dell'eterogeneità dei profili associati alle concentrazioni di sostanze rilevate, tutti i bambini mostrano un significativo ritardo di sviluppo psicomotorio.

Alle analisi delle corrispondenze multiple e di regressione, l'età si riconferma come la variabile più predittiva ed esplicativa della gravità del danno strutturale in particolare relativo ad esiti gliotici e aumento degli spazi perivascolari. Esclusa l'età, il livello di concentrazione di sostanza, soprattutto cocaina, la presenza di oppioidi o cocktail di farmaci, risultano maggiormente predittivi ed esplicativi del danno strutturale, potendo ipotizzare un meccanismo eziopatogenetico rispetto ad alterazioni quali esiti gliotici e aumento degli spazi perivascolari.

I risultati ottenuti offrono un contributo importante in termini diagnostici ed aprono nuovi quesiti e scenari sui meccanismi patogenetici del danno strutturale e microvascolare da Chemical Abuse. Tali evidenze inoltre, soprattutto a fronte di una ancora carente consapevolezza del fenomeno da parte dei servizi sanitari e sociali, hanno un valore importante in termini di programmazione di percorsi di prevenzione, screening e presa in carico precoce delle famiglie e dei bambini a rischio, che siano fondati su raccolte anamnestiche chiare e definite sin dalla gravidanza.



### **SEZIONE III**

#### **UN'EPIDEMIA NASCOSTA: LA DEPRESSIONE PERINATALE**

---

##### ***a. Introduzione***

La gravidanza, il parto e il puerperio rappresentano momenti tra i più intensi e delicati nella vita di una donna, che si trova a confrontarsi con una delle più grandi sfide evolutive: il processo di transizione alla genitorialità, che più ampiamente riguarda non solo la donna stessa, ma anche il suo partner e l'ambiente sociale a lei più prossimo<sup>140</sup>. Si tratta di un particolare, complesso e tumultuoso periodo della vita caratterizzato da una forte ambivalenza fra gioia e preoccupazione, fantasie e confusione, serenità e forte stress, durante il quale la donna è chiamata a confrontarsi con massicci cambiamenti e richieste di ordine fisico, biologico, ormonale, neurale, psicologico, affettivo, relazionale e sociale, che possono avere un impatto molto forte sia sulla donna stessa, che è chiamata a confrontarsi con il difficile compito di integrare in sé una nuova identità, che sul nascituro e, prima ancora, sul feto<sup>141,142</sup>. Quando nasce un bambino nasce anche una madre, scriveva D. Stern<sup>141</sup>, una frase che fa venire in mente quello che in termini psicoanalitici W. R. Bion definisce un “*cambiamento catastrofico*”<sup>77</sup>, ovvero un fenomeno evolutivo, di profonda crescita personale che, nel caso della gravidanza, parte dall'istante in cui il bambino nasce nella mente dei genitori.

Tale cambiamento catastrofico, così come i pensieri, le fantasie e talvolta gli antichi fantasmi ad esso associati, tuttavia, a volte possono essere vissuti dalla donna come sovrachianti e possono avere delle conseguenze molto gravi sull'equilibrio psichico e sul benessere della mamma nel periodo perinatale (i.e. durante e/o dopo la gravidanza), sulla qualità della relazione diadica mamma-bambino e, come una valanga, sull'intero processo del neurosviluppo del feto e poi del nascituro, la cui sana evoluzione ed il massimo dispiegarsi del suo potenziale genetico dipendono fortemente dalla qualità dell'ambiente intra ed extra-uterino e delle esperienze nei primi, fondamentali, 1000 giorni di vita<sup>5</sup>.

I Disturbi Psichiatrici Perinatali (*Fig.92*), siano essi riacutizzazioni di patologie pregresse o eventi di nuova insorgenza, incidono pericolosamente sulla salute fisica e psichica della mamma (o del papà) e del bambino, con esiti a breve e lungo termine che

in ultimo riguardano l'intera famiglia e la comunità tutta, costituendo un serio e sottostimato problema di salute pubblica<sup>143</sup>.

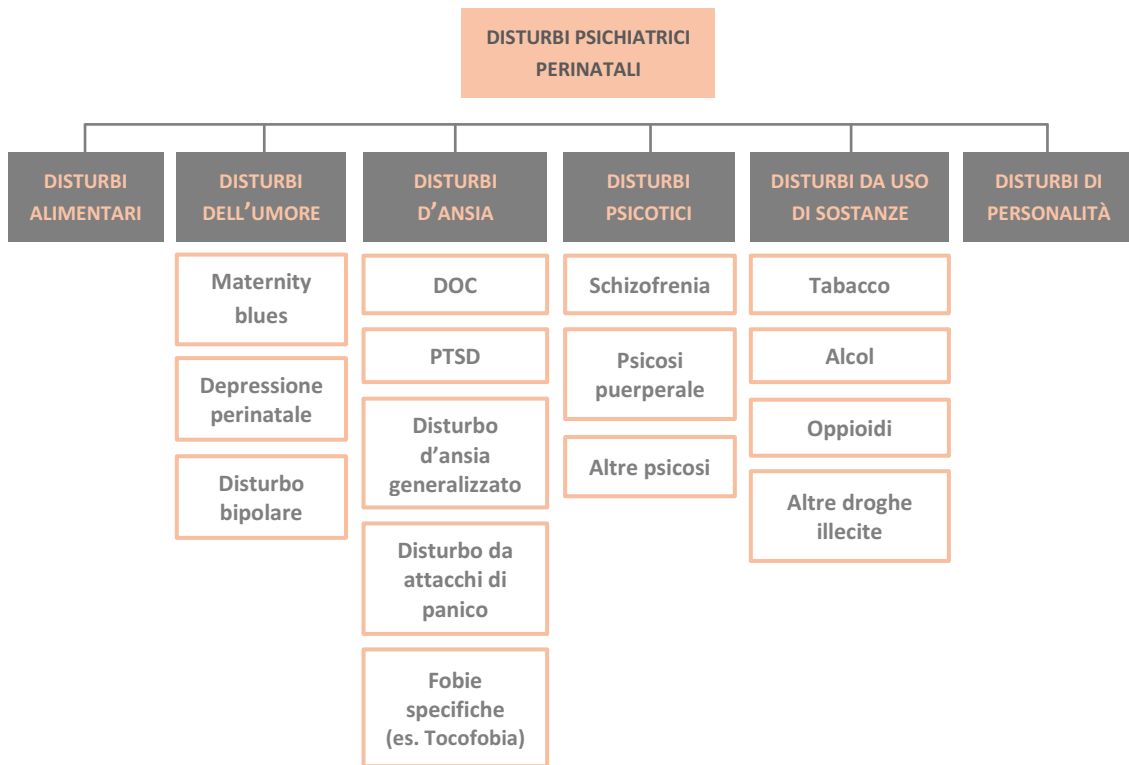


Figura 92. Disturbi Psichiatrici Perinatali.

Fra i Disturbi Psichiatrici Perinatali, la depressione perinatale rappresenta il disturbo psichico che più frequentemente colpisce le donne in epoca perinatale, ovvero sia in gravidanza che nel periodo dopo il parto. Sebbene risulti sempre difficile stimarne l'incidenza e la prevalenza a causa di una mancanza di uniformità nella scelta del timing e degli strumenti di screening e/o valutazione, ma anche per fattori che contribuiscono alla sottostima del fenomeno (e.g. mancate richieste d'aiuto da parte delle donne a causa dello stigma sulla patologia mentale; Servizi Sanitari e/o Sociali con specifiche competenze sul fenomeno assenti e/o inadeguati), la depressione perinatale sembra un fenomeno in aumento.

Da una revisione sistematica del 2005 emergeva una prevalenza di depressione maggiore compresa fra il 3.1% e il 4.9% durante la gravidanza e del 4.7% nel primo trimestre del puerperio ed una prevalenza di depressione minore dell'11% nel periodo prenatale e del 13% a tre mesi dal parto<sup>144</sup>. Un'altra revisione del 2017 rilevava una

prevalenza globale di depressione perinatale dell'11.9%<sup>145</sup>. In generale, nel mondo occidentale, si stima che la depressione perinatale colpisca il 10-15% delle puerpere<sup>57,58</sup>. Attualmente, una recente revisione sistematica e metanalisi del 2021 di Wang et al.<sup>59</sup> su 565 studi (N= 1.236.365 donne) ha stimato una prevalenza mondiale di depressione postpartum del 17.22%, con percentuali maggiori nei Paesi a basso reddito. Per quanto riguarda l'Italia, in particolare, la prevalenza stimata è del 16.79% . (Fig. 93).

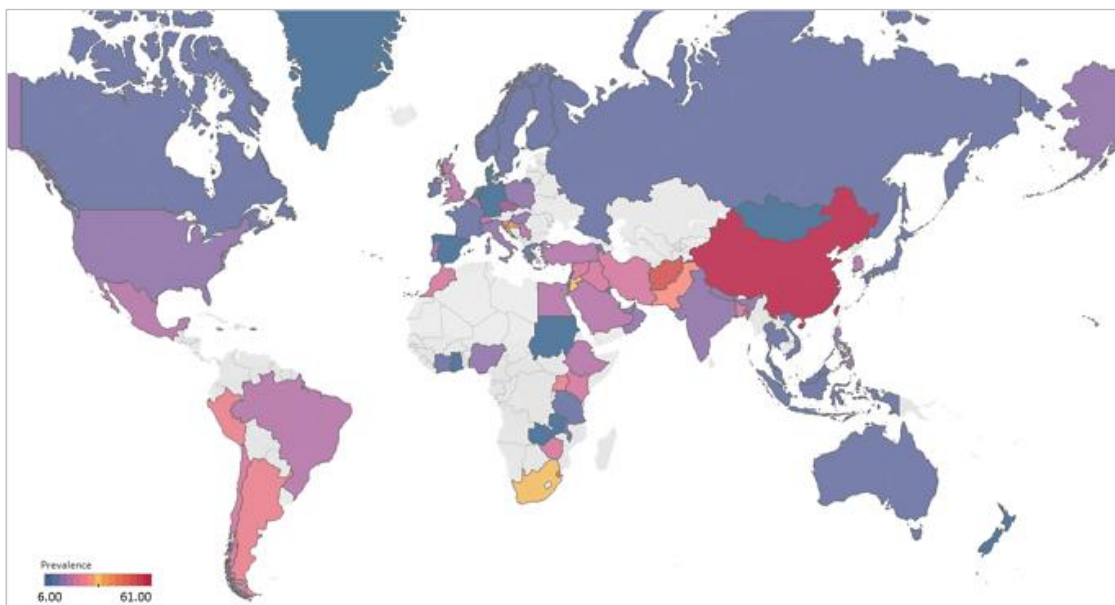


Figura 93. Prevalenza globale di depressione postpartum. Tratto da <sup>(59)</sup>.

Secondo quanto definito dal Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-5), per porre diagnosi è necessario che vengano soddisfatti i criteri di un episodio depressivo maggiore con esordio in gravidanza o durante le prime quattro settimane post-parto, in ogni caso entro l'anno di vita del bambino, ma essa non viene riconosciuta come un'entità nosologica a sé stante<sup>146</sup>. Riguardo alla nomenclatura del disturbo, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ed il Centers for Disease Control and Prevention raccomandano di sostituire la più comunemente diffusa dicitura di "Depressione Post-partum" con la definizione "Depressione Perinatale", maggiormente rappresentativa delle caratteristiche del disturbo, potendo esso insorgere sia durante che dopo la gravidanza, manifestandosi spesso in continuità<sup>147,148</sup>.

In *Tabella 24* sono riportati i criteri della depressione maggiore indicati nel DSM-5 e utilizzati, come detto, anche per porre diagnosi di depressione perinatale. In particolare, devono essere presenti, per un periodo di almeno due settimane, quasi per tutti i giorni,

cinque o più dei sintomi del gruppo A, fra cui almeno uno deve essere l'umore depresso o l'anedonia (i.e. perdita di interesse e piacere nel fare le cose).

<b>Criteria diagnostici della Depressione Maggiore secondo il DSM-5</b>																			
	Cinque (o più) dei seguenti sintomi sono stati contemporaneamente presenti durante un periodo di 2 settimane e rappresentano un cambiamento rispetto al precedente livello di funzionamento; almeno uno dei sintomi è 1) umore depresso o 2) perdita di interesse o piacere.																		
<b>A.</b>	<table border="1"> <tr> <td><b>1</b></td> <td>Umore depresso per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni, come riportato dall'individuo (es. si sente triste, vuoto/a, disperato/a) o come osservato da altro (es. appare lamentoso). (Nota: nei bambini e adolescenti, l'umore può essere irritabile).</td> </tr> <tr> <td><b>2</b></td> <td>Marcata diminuzione di interesse o piacere per tutte, o quasi tutte, le attività per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni (come da resoconto soggettivo o da osservazione)</td> </tr> <tr> <td><b>3</b></td> <td>Significativa perdita di peso, non dovuta a dieta, o aumento di peso (es. un cambiamento superiore al 5% del peso corporeo in un mese), oppure diminuzione o aumento dell'appetito quasi tutti i giorni.</td> </tr> <tr> <td><b>4</b></td> <td>Insomnia o ipersonnia quasi tutti i giorni.</td> </tr> <tr> <td><b>5</b></td> <td>Agitazione o rallentamento psicomotori quasi tutti i giorni (osservabile dagli altri; non semplicemente sentimenti soggettivi di essere irrequieto/a o rallentato/a).</td> </tr> <tr> <td><b>6</b></td> <td>Faticabilità o mancanza di energia quasi tutti i giorni.</td> </tr> <tr> <td><b>7</b></td> <td>Sentimenti di autosvalutazione o di colpa eccessivi o inappropriati (che possono essere deliranti), quasi tutti i giorni (non semplicemente autoaccusa o sentimenti di colpa per il fatto di essere ammalato/a).</td> </tr> <tr> <td><b>8</b></td> <td>Ridotta capacità di pensare o di concentrarsi, o indecisione, quasi tutti i giorni (come impressione soggettiva o osservata da altri).</td> </tr> <tr> <td><b>9</b></td> <td>Pensieri ricorrenti di morte (non solo paura di morire), ricorrente ideazione suicidaria senza un piano specifico, o tentativo di suicidio o piano specifico per commettere suicidio.</td> </tr> </table>	<b>1</b>	Umore depresso per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni, come riportato dall'individuo (es. si sente triste, vuoto/a, disperato/a) o come osservato da altro (es. appare lamentoso). (Nota: nei bambini e adolescenti, l'umore può essere irritabile).	<b>2</b>	Marcata diminuzione di interesse o piacere per tutte, o quasi tutte, le attività per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni (come da resoconto soggettivo o da osservazione)	<b>3</b>	Significativa perdita di peso, non dovuta a dieta, o aumento di peso (es. un cambiamento superiore al 5% del peso corporeo in un mese), oppure diminuzione o aumento dell'appetito quasi tutti i giorni.	<b>4</b>	Insomnia o ipersonnia quasi tutti i giorni.	<b>5</b>	Agitazione o rallentamento psicomotori quasi tutti i giorni (osservabile dagli altri; non semplicemente sentimenti soggettivi di essere irrequieto/a o rallentato/a).	<b>6</b>	Faticabilità o mancanza di energia quasi tutti i giorni.	<b>7</b>	Sentimenti di autosvalutazione o di colpa eccessivi o inappropriati (che possono essere deliranti), quasi tutti i giorni (non semplicemente autoaccusa o sentimenti di colpa per il fatto di essere ammalato/a).	<b>8</b>	Ridotta capacità di pensare o di concentrarsi, o indecisione, quasi tutti i giorni (come impressione soggettiva o osservata da altri).	<b>9</b>	Pensieri ricorrenti di morte (non solo paura di morire), ricorrente ideazione suicidaria senza un piano specifico, o tentativo di suicidio o piano specifico per commettere suicidio.
<b>1</b>	Umore depresso per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni, come riportato dall'individuo (es. si sente triste, vuoto/a, disperato/a) o come osservato da altro (es. appare lamentoso). (Nota: nei bambini e adolescenti, l'umore può essere irritabile).																		
<b>2</b>	Marcata diminuzione di interesse o piacere per tutte, o quasi tutte, le attività per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni (come da resoconto soggettivo o da osservazione)																		
<b>3</b>	Significativa perdita di peso, non dovuta a dieta, o aumento di peso (es. un cambiamento superiore al 5% del peso corporeo in un mese), oppure diminuzione o aumento dell'appetito quasi tutti i giorni.																		
<b>4</b>	Insomnia o ipersonnia quasi tutti i giorni.																		
<b>5</b>	Agitazione o rallentamento psicomotori quasi tutti i giorni (osservabile dagli altri; non semplicemente sentimenti soggettivi di essere irrequieto/a o rallentato/a).																		
<b>6</b>	Faticabilità o mancanza di energia quasi tutti i giorni.																		
<b>7</b>	Sentimenti di autosvalutazione o di colpa eccessivi o inappropriati (che possono essere deliranti), quasi tutti i giorni (non semplicemente autoaccusa o sentimenti di colpa per il fatto di essere ammalato/a).																		
<b>8</b>	Ridotta capacità di pensare o di concentrarsi, o indecisione, quasi tutti i giorni (come impressione soggettiva o osservata da altri).																		
<b>9</b>	Pensieri ricorrenti di morte (non solo paura di morire), ricorrente ideazione suicidaria senza un piano specifico, o tentativo di suicidio o piano specifico per commettere suicidio.																		
<b>B.</b>	I sintomi causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti.																		
<b>C.</b>	L'episodio non è attribuibile ad effetti fisiologici di una sostanza o ad altra condizione medica.																		
<b>D.</b>	Il verificarsi dell'episodio non è meglio spiegato dal disturbo schizoaffettivo, dalla schizofrenia, dal disturbo schizofreniforme, dal disturbo delirante o dal disturbo dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici con altra o senza specificazione.																		
<b>E.</b>	Non vi è mai stato un episodio maniacale o ipomaniacale. (Nota: tale esclusione non si applica se tutti gli episodi simil-maniacali o simil-ipomaniacali sono indotti da sostanze o sono attribuibili agli effetti fisiologici di un'altra condizione medica.																		

Tabella 24. Criteri diagnostici per la diagnosi di Depressione Maggiore secondo il DSM-5.

Il DSM-5 definisce inoltre dei criteri per definire la gravità del disturbo (i.e. da lieve a grave), sulla base della quantità ed intensità dei sintomi presenti e sul grado di disabilità funzionale che essi comportano nelle più importanti aree di vita e funzionamento della persona. È importante specificare, tuttavia, che anche una depressione che non soddisfa completamente i criteri del DSM-5, cioè che si colloca nelle classi di gravità “lieve” o “moderata”, necessita di essere valutata e considerata in termini di rischio per la salute della donna e del bambino<sup>149</sup>.

Nel 70-75% dei casi l’episodio di depressione ha una durata di 3-6 mesi, ma nel 25-30% dei casi persiste ad un anno di distanza dall’esordio, con un picco temporale per l’insorgenza della patologia tra il 2° e il 3° mese dopo il parto<sup>144</sup>. Inoltre, in più della metà dei casi una depressione rilevata in epoca post-natale rappresenta una recidiva di pregressa psicopatologia, oppure un continuum di una condizione di depressione esordita in gravidanza<sup>4</sup>.

Peculiare aspetto della sintomatologia depressiva perinatale è la polarizzazione tematica sulla maternità. Oltre a presentare abbassamento del tono dell’umore, anedonia, perdita di energia e libido, alterazioni del sonno e/o dell’alimentazione, ansia, spesso sintomi somatici non del tutto legati ai normali cambiamenti fisiologici, irritabilità, instabilità emotiva, pensieri compulsivi e/o autolesivi, disperazione, le mamme che soffrono di depressione perinatale si sentono delle cattive madri, inadeguate, incompetenti, sono preoccupate in modo ossessivo e pervasivo per la salute del proprio bambino, provano dolorosi sentimenti di colpa legati a tali sentimenti di inadeguatezza, oppure sentono una profonda avversione verso il neonato che, inconsciamente, diventa la causa delle proprie sofferenze. Tali vissuti rappresentano pericolosi fattori di rischio per profonde rotture nel legame diadico che, nei casi più gravi, possono portare a condizioni di grave trascuratezza e/o maltrattamento del neonato<sup>118</sup>.

Essa inoltre va distinta da “*Maternity Blues*”, una condizione che si manifesta fra il terzo e il settimo giorno dopo il parto e che assomiglia alla depressione per i suoi sintomi caratteristici di disforia, labilità dell’umore, crisi di pianto, ansia, insonnia, perdita dell’appetito e irritabilità, ma che tuttavia non è considerabile come una vera patologia psichica poiché è direttamente legata alle alterazioni ormonali scatenate dal parto (e.g. crollo di estrogeni, progesterone, alterazioni neurotrasmettitoriali della serotonina e dopamina) e pertanto, nella maggior parte dei casi, si autorisolve entro

dieci/quattordici giorni<sup>150</sup>. Si tratta di un fenomeno molto frequente, che colpisce dal 26% all'84% delle partorienti tuttavia, sebbene non si tratti di una condizione clinica patologica, è opportuno identificare precocemente le donne che ne presentano i sintomi, poiché rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza di depressione postpartum, con un 20% di casi che evolvono in depressione maggiore nel primo anno dopo il parto, epoca in cui la donna può essere più vulnerabile e maggiormente esposta all'esordio di patologie psichiche.

Negli ultimi anni, inoltre, si è dedicata maggiore attenzione anche alla depressione perinatale paterna, caratterizza oltre che dai sintomi di depressione maggiore anche da sentimenti di rabbia, avversione, evitamento e da condotte quali uso di sostanze stupefacenti e/o alcol, altre abitudini che danneggiano la salute fisica o che compromettono gli equilibri e l'unità della nuova famiglia (e.g. relazioni extraconiugali).<sup>151,152</sup>. Si stima che la depressione perinatale paterna colpisca fra l'8.4% e il 10% dei padri, e anch'essa porta a gravi esiti sulla salute dei padri, delle madri e dei bambini<sup>153,154</sup>.

La depressione perinatale si presenta spesso in comorbidità con i Disturbi d'ansia (i.e. soprattutto il Disturbo d'ansia generalizzato, ma anche il Disturbo ossessivo compulsivo, Disturbo da attacchi di panico o Fobie specifiche, quali la Tocofovia, ovvero la fobia del parto)[Fare clic o toccare qui per immettere il testo.](#)<sup>155</sup>, il Disturbo bipolare, i Disturbi di personalità (in particolare il Disturbo Borderline di Personalità) e il Disturbo da Uso di Sostanze (DUS) o Alcol (DUA) in epoca perinatale. Questi ultimi, insieme alla Psicosi puerperale, configurano quadri clinici ancora più complessi e strutturati, con 1-2 donne su 1000 richiedono un ricovero psichiatrico entro i primissimi mesi dopo il parto, una probabilità che aumenta di 22 volte rispetto al periodo pre-gravidanza<sup>156,157</sup>. Tali disturbi espongono sia la mamma che il bambino ad esiti di salute a breve e lungo termine molto gravi e nei casi estremi potenzialmente infausti<sup>158</sup>. La Psicosi puerperale, in particolare, rappresenta un disturbo gravissimo che insorge entro poche settimane dalla nascita e che presenta tassi di incidenza di 0.89-2.6 su 1000 donne ed una prevalenza di 5 su 1000 donne in tutta la popolazione globale<sup>159</sup>. Sebbene raro, tale disturbo rappresenta una vera e propria emergenza psichiatrica in quanto fortemente associato a rischio di infanticidio e suicidio<sup>160</sup>.

Rispetto agli esiti di salute sulla mamma, fra i principali outcome della depressione perinatale, come in un continuum di gravità crescente, si annoverano rischi ostetrico-ginecologici<sup>114,115</sup>, alterazioni nella qualità della relazione e dell'attaccamento con il neonato<sup>116-118</sup>, cronicizzazione o ricadute della patologia depressiva<sup>161</sup>, agiti autolesivi o anticonservativi. Nei Paesi ad alto reddito, il suicidio rappresenta la principale causa di morte durante la gravidanza e nel primo anno successivo al parto<sup>162</sup>. In Italia, come riportato da uno studio condotto dal Sistema di Sorveglianza Ostetrica (Italian Obstetric Surveillance System), tra il 2006 e il 2012 si sono verificati 67 casi di suicidio materno, con un rapporto di 2.3 per 100mila nati vivi, superiore a quelle per emorragia ostetrica, che per lungo tempo è stata considerata la principale causa di morte. Un rischio maggiore di suicidio si riscontra fra le donne di età compresa fra i 15 e i 19 anni o sopra i 40 anni, senza un partner, con un livello d'istruzione basso e con storia attuale di abuso di sostanze<sup>163</sup>. Nel 5% dei casi, prima di suicidarsi le madri uccidono i propri bambini. Si tratta di un fenomeno drammatico ma fortunatamente raro, con un'incidenza stimata di 3 casi su 100mila<sup>164</sup>.

La depressione perinatale, inoltre, è associata a specifiche alterazioni strutturali e funzionali a livello di aree cerebrali che fanno parte di quello che viene definito "*Maternal caregiving brain network*"<sup>165,166</sup> e che sono coinvolte nella consapevolezza di sé, nella regolazione emotiva, nell'empatia e nel funzionamento cognitivo, con alterazioni soprattutto a carico dell'amigdala, della corteccia cingolata anteriore, della corteccia prefrontale dorsolaterale e dell'ippocampo<sup>167,168</sup>, che in maniera simile si riscontrano anche nei figli<sup>4,68,92</sup>.

In merito agli esiti di salute sul bambino, come esposto in maniera più approfondita nell'introduzione, la depressione perinatale compromette l'intero processo del neurosviluppo del bambino, attraverso disregolazioni tanto ormonali quanto relazionali, con conseguenze sul piano neurale, ormonale, emotivo, cognitivo, affettivo, sociale, comportamentale e psicologico, sia a breve che lungo termine, ripetendo cicli di pattern disfunzionali e patologici. Nei casi più gravi la depressione postpartum è associata all'esposizione del bambino ad una forma di maltrattamento o trascuratezza<sup>4,13</sup>. Un recente studio ha dimostrato come la depressione prenatale aumenti di 4 volte il rischio di maltrattamento nei figli, e i bambini esposti sia alla depressione prenatale che al maltrattamento presentano un rischio di 12 volte maggiore di sviluppare psicopatologia

rispetto ai bambini non esposti<sup>85</sup>. Una storia di abuso e/o trascuratezza nell'infanzia della stessa madre, inoltre, rappresenta un fattore di rischio sia per la depressione perinatale, che per il maltrattamento o la trascuratezza del bambino, ripetendo cicli intergenerazionali di relazionali disfunzionali e patologiche anche sulla base di complesse interrelazioni epigenetiche<sup>111 87</sup>.

Molteplici sono i fattori di rischio per la depressione perinatale sebbene l'eziologia non sia ancora del tutto chiara. Tali fattori rappresentano dei predittori di rischio indispensabili da considerare e individuare all'interno di programmi di prevenzione e screening, poiché sono altamente informativi non solo del rischio di depressione perinatale, ma anche delle condizioni di vita e di salute della mamma e, quindi, dell'ambiente, sia fisico che psichico, in cui nascerà il bambino. Convenzionalmente, questi predittori sono stati suddivisi in categorie che costituiscono delle classi di rischio: fattori fisici e biologici (divisi in fattori della madre, quali scarsa salute generale, BMI estremi, sindrome premestruale; fattori ostetrici, quali problematiche fisiche in gravidanza, gravidanza a rischio, complicanze durante il parto, parto cesareo; e fattori neonatali, quali complicanze fetali, nascita pretermine, basso peso del neonato (<1500gr), problemi o fallimenti nell'allattamento, temperamento difficile del neonato); fattori sociodemografici (mancanza di supporto sociale, giovane età (<25 anni), basso livello d'istruzione, basso status socioeconomico, disoccupazione); fattori culturali e religiosi (matrimonio combinato); e fattori psicologici (pregressi disturbi psichiatrici, depressione e ansia prenatali, baby blues, abuso di sostanze e/o alcol, eventi di vita stressanti, relazione di coppia insoddisfacente, stress per l'accudimento del bambino, abusi fisici, psicologici e/o sessuali in infanzia o in età adulta, violenza domestica, bassa autostima, gravidanza non programmata o indesiderata, avversione nei confronti della gravidanza)<sup>169 59</sup>. Storia di disturbi psichiatrici, depressione e ansia prenatali, isolamento sociale e mancanza di supporto da parte del partner e della rete sociale più allargata rappresentano i fattori che pesano di più nel predire il rischio di depressione perinatale<sup>170,171</sup>.

Nonostante la nota alta prevalenza, i noti fattori di rischio, i noti esiti che compromettono a breve e lungo termine la salute della mamma e del bambino, dall'ambiente uterino sino all'età adulta, la depressione perinatale viene spesso sottostimata, misconosciuta e sottodiagnosticata, quindi non trattata, sebbene sia ormai



consolidata, dalla letteratura internazionale e dalla pratica clinica, l'esistenza e l'efficacia di molte opzioni di trattamento, sia psicologiche che farmacologiche, adeguate alla gravità del disturbo della madre, al rapporto rischi-benefici per il bambino ed ai bisogni di entrambi<sup>172</sup>. Da interventi psicosociali basati su gruppi di auto-aiuto, peer-support o incontri di counseling non direttivo<sup>173</sup>, alla psicoterapia sia individuale che di gruppo<sup>172,174,175</sup>, al supporto con psicofarmaci come raccomandato dalle principali linee guida nazionali e internazionali, dimostratisi sicuri sia per la mamma che per il feto,<sup>176,177, 178</sup>. Nell'ultimo decennio, inoltre, si è dedicata molta attenzione all'efficacia dei programmi di Home Visiting nel contesto dei disturbi perinatali, sia per il supporto alla mamma che per la prevenzione del maltrattamento infantile<sup>179</sup>.

Prima di essere curata, la depressione perinatale può essere prevenuta.

Dalla letteratura nazionale ed internazionale sulla psicopatologia perinatale emergono molteplici evidenze dell'efficacia di programmi di prevenzione sia primaria che secondaria volti a preservare e salvaguardare la salute della mamma, del nascituro e dell'intera famiglia e ad intercettare ed eventualmente trattare precocemente le donne a rischio<sup>177</sup>. Programmi di screening rivolti all'intera popolazione di donne, che oltre al rischio di patologia indaghino anche la presenza di fattori di rischio maggiormente associati all'esordio di depressione perinatale sono fondamentali per individuare le mamme e i bambini più a rischio in termini evolutivi e programmare successivi percorsi assistenziali adeguati. Tuttavia, esiste ancora molta eterogeneità sia in termini di timing, setting, tipo di strumenti e cut-off utilizzati per lo screening, sia in termini di percorsi di valutazione e cura, che rende difficile valutare adeguatamente il fenomeno della depressione perinatale e prendersi cura delle mamme e dei bambini.

Obiettivo del presente lavoro è di offrire un contributo alla letteratura sulla prevenzione, lo screening e l'assistenza della depressione perinatale, attraverso la valutazione dell'efficacia degli interventi programmati e poi implementati nel Sistema Sanitario della Regione Veneto con l'introduzione dello screening sulla depressione perinatale e dei percorsi assistenziali dedicati, sia rispetto alla performance del programma che agli esiti di salute sulle mamme e i bambini.

### *Il Progetto sulla Depressione Perinatale della Regione Veneto*

Nel 2018, a seguito della sottoscrizione di un'intesa fra Stato, Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano sulla definizione delle procedure per la presentazione, da parte delle Regioni, di progetti finanziati dal Ministero della Salute afferenti alla prevenzione del disagio psichico perinatale, all'individuazione precoce dei fattori di rischio per la donna e il bambino, e al potenziamento o all'implementazione di percorsi efficaci di accompagnamento, valutazione e presa in carico della donna nel periodo pre e post parto, in Regione Veneto è nato il Progetto esecutivo "*Misure afferenti alla prevenzione, diagnosi, cura e assistenza della sindrome depressiva post partum*".

Gli obiettivi specifici indicati dal Ministero, sulla base dei quali le Regioni dovevano strutturare e programmare i Progetti erano i seguenti:

1. *Informare e sensibilizzare la donna e i famigliari sul disagio psichico e sull'opportunità di un intervento precoce.*
2. *Individuare precocemente la popolazione femminile a rischio di disagio psichico e psicosociale perinatale attraverso la somministrazione di strumenti di valutazione standardizzati.*
3. *Implementare i fattori protettivi del benessere psichico mediante azioni di sostegno alle donne a rischio al fine di ridurre l'incidenza e la gravità dei disturbi psichici in epoca perinatale.*
4. *Valutazione del programma.*

In risposta agli obiettivi ministeriali, in Regione Veneto sono stati programmati percorsi di screening e presa in carico attivi in tutto il territorio regionale, supportati dalla realizzazione di un sistema informativo di sorveglianza legato al Registro Nascita della Regione, strutturati secondo un approccio comunitario e multidisciplinare che integra e coinvolge sia la rete verticale ospedaliera sede dei Punti Nascita e delle UOC di Psichiatria che quella orizzontale territoriale dei Distretti socio-sanitari, Consultori Familiari, Dipartimenti di Salute Mentale, Dipartimenti di prevenzione, medici di medicina generale, pediatri di libera scelta.

La programmazione ha visto l'attivazione di diversi gruppi di lavoro intra- ed inter-aziendali, è stata guidata da una metodologia evidence-based sulla base delle più recenti conoscenze nell'ambito della patologia psichiatrica perinatale ed ha posto particolare attenzione ai punti critici propri dell'integrazione ospedale-territorio.

Sin dall'avvio, il Progetto di Regione Veneto ha permesso di raggiungere diversi obiettivi, di seguito descritti.

1. Sistema di sorveglianza retroattiva e prospettica

Il primo passo è stato studiare la prevalenza regionale della depressione perinatale, per individuare il bisogno e di conseguenza programmare l'offerta assistenziale in modo idoneo e universale su tutto il territorio di Regione Veneto. A tal fine, è stato quindi strutturato un sistema di sorveglianza multifonte basato sui flussi informativi correnti di interesse che ha permesso di studiare la popolazione di interesse attraverso un metodo di record linkage per cui ogni fonte si interconnette tramite l'identificativo univoco e anonimo dell'individuo. Si sono selezionati i seguenti flussi informativi correnti, che verranno spiegati meglio nelle prossime pagine: il Registro Nascita di Regione Veneto o flusso del Certificato di Assistenza al Parto (CedAP); le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO); il flusso della Farmaceutica; il flusso dell'Assistenza Territoriale Psichiatrica (ATP); e il Registro Mortalità.

È stato quindi effettuato uno studio osservazionale retrospettivo multifonte che ha studiato la coorte di donne che hanno partorito in Veneto fra gennaio 2010 e settembre 2018 (n=345.038) e, tramite il complesso metodo del record linkage sopra menzionato, queste donne sono state ripescate nei flussi descritti al fine di identificare le donne a rischio, quelle con diagnosi e/o in trattamento, quelle con scompenso psichiatrico e le donne decedute per suicidio.

Il sistema di sorveglianza ha permesso di rilevare una prevalenza regionale di depressione perinatale dell'1,6% di parti e del 2% di donne (i.e. alcune donne ne hanno sofferto nei successivi parti). Un pregresso uso di psicofarmaci ed una storia pregressa di depressione sono risultati i più rilevanti fattori di rischio per l'esordio e la recidiva della depressione perinatale. In particolare, è il 35% delle pluripare che risulta recidivare. Dato di ulteriore preoccupazione, è che in 8/1000 parti con depressione perinatale, le donne presentavano una storia di abuso di sostanze stupefacenti, rispetto ad 1/1000 parti senza depressione perinatale. La fonte più informativa del sistema di sorveglianza è risultata essere il flusso della farmaceutica, che ha permesso di rintracciare ben l'80,5% delle donne affette da disturbo psichiatrico in corso di trattamento con psicofarmaci, con solo il 31% di donne rintracciate nel flusso

dell'Assistenza Psichiatrica Territoriale, ovvero effettivamente prese in carico da parte di un servizio psichiatrico del SSN. Il 9% delle donne sono state rintracciate nel flusso delle SDO. Circa 1 donna all'anno è deceduta per suicidio.

## 2. Programma di screening e percorsi di presa in carico

Definita l'entità del fenomeno della depressione perinatale in Veneto, è seguita la fase di programmazione degli interventi, a partire dalla definizione degli strumenti di screening e dei percorsi di presa in carico delle donne. Riguardo allo screening, la scelta dello strumento, del timing e del setting di somministrazione è stata definita all'interno di uno dei gruppi di lavoro (GdL) prima menzionati. In accordo con la letteratura internazionale, si è scelto di somministrare alle donne la *Edinburgh Postnatal Depression Scale* (EPDS), strumento di screening raccomandato dall'American College of Obstetricians and Gynecologists specifico per il periodo del puerperio (i.e. sia per la gravidanza che per il post partum), di rapida somministrazione (10 item), disponibile in più di 30 lingue e riutilizzabile in successivi re-test. Normalmente l'EPDS è uno strumento self-report, tuttavia il GdL ha convenuto che fosse più opportuno che la donna venisse affiancata da un'ostetrica al momento della compilazione, con ruolo di facilitatore nella comprensione delle domande e/o in caso di dubbi o perplessità.

L'EPDS, tuttavia, non indaga la presenza di fattori di rischio, che come si è visto risultano invece essere degli aspetti essenziali da approfondire. A tal fine, si è scelto di integrare l'EPDS con un Questionario sui Fattori di Rischio creato ad hoc per il Progetto e focalizzato sulle principali aree di rischio (i.e. pregressa patologia psichiatrica, uso di psicofarmaci, uso di sostanze/alcol, vissuti di violenza fisica e/o psicologica, fattori di rischio sociofamiliari<sup>2</sup>). Pertanto, lo screening alla fine individuato per la Regione Veneto è uno strumento combinato (*Appendice 1*) che, grazie ad un complesso algoritmo che verrà meglio spiegato nelle pagine che seguono, definisce il rischio di depressione perinatale pesando contemporaneamente lo score dell'EPDS con la numerosità e la severità dei fattori di rischio presenti, e definendo così tre gruppi di rischio (alto, medio o basso).

Riguardo al timing, considerando che il 99,4% dei parti in Veneto avviene nei Punti Nascita pubblici o convenzionati, si è scelto di somministrare lo screening durante il

---

<sup>2</sup> Tali strumenti verranno spiegati più nel dettaglio nel paragrafo c Materiali e Metodi.

ricovero da parto nel Punto Nascita, prima della dimissione, al fine di ottenere la maggiore aderenza possibile e avviare la presa in carico delle donne più a rischio quanto più precocemente possibile. Tuttavia, se da un lato questo avrebbe permesso di raggiungere sostanzialmente il 100% delle partorienti, dall'altro avrebbe aumentato il rischio dei falsi positivi. Infatti, i 7-10 giorni post-partum, come si è precedentemente descritto, sono sicuramente caratterizzati dalle normali alterazioni ormonali scatenate dal parto, che talvolta si definiscono nel fenomeno del baby blues, una condizione che è molto simile alla depressione ma che tuttavia è fisiologica ed autorisolvibile. Pertanto, per ridurre al minimo i falsi positivi, nell'ambito del progetto, sono stati definiti dei cut-off più alti per l'EPDS (che normalmente pone uno score di 12/30 per l'alto rischio), in assenza di altri fattori di rischio in anamnesi, ovvero  $\geq 15$  per l'alto rischio e  $\geq 12$  per il medio rischio. Come verrà di seguito descritto, in presenza di uno o più fattori di rischio, l'algoritmo creato per il progetto pesa ogni combinazione che si può creare da cui deriva un output di rischio.

Il Programma di screening, partito ufficialmente nel Settembre 2020 ed implementato a regime da Gennaio 2021, attualmente viene offerto attivamente e universalmente a tutte le donne che partoriscono in tutti i Punti Nascita della Regione Veneto, un'offerta assistenziale legata ad un percorso integrato delle cure con continuità fra ospedale e territorio. Riguardo ai percorsi di presa in carico, infatti, sono previsti diversi scenari a seconda del rischio rilevato dallo screening.

Per le donne risultate ad alto rischio o già con sintomatologia franca, che necessitano di una presa in carico immediata e multiprofessionale, è stata creato un percorso intra-ospedaliero che coinvolge il Punto Nascita e la U.O. di Psichiatria di riferimento. La donna viene valutata per la conferma diagnostica in corso di degenza da parte di uno psichiatra e, se necessario, viene pianificata una dimissione protetta con l'attivazione della rete territoriale (e.g. CSM, Consultorio Familiare) e l'attuazione del piano assistenziale più idoneo alla sicurezza della mamma e del neonato. È importante sottolineare che prima del Progetto in tutta la Regione Veneto era solo uno l'ambulatorio psichiatrico dedicato alla depressione perinatale; dall'avvio di questo programma, sul territorio sono nati altri due ambulatori dedicati e si sta lavorando alla creazione di spazi dedicati anche in altre ULSS.

Per le donne risultate a medio rischio allo screening è stato creato un percorso integrato ospedale-territorio, per garantire un monitoraggio ed una promozione efficaci dello stato di salute della mamma e del neonato, nonché eventuali azioni di invio ai servizi psichiatrici territoriali di diagnosi e cura. A tal fine, prima della dimissione della mamma e del bambino dal ricovero da parto, viene attivato il Consultorio Familiare di competenza territoriale che può offrire alla mamma diverse tipologie di presa in carico, dal sostegno psicologico/psicoterapia individuale o di gruppo, sino al servizio di Home Visiting, ovvero visite domiciliari, anche settimanali, effettuate da personale competente e specializzato (generalmente un'ostetrica) che in caso di difficoltà o rischio di pregiudizio per il bambino rappresenta un ponte con gli altri professionisti del Consultorio e/o i Servizi del territorio. Nell'ambito del Progetto, è stata creata una check-list strutturata che può essere utilizzata dalle ostetriche durante le visite domiciliari, che indaga *come si presenta la donna, chi è presente oltre a lei e con quale funzione, se c'è stata un'accoglienza adeguata dell'operatore da parte dei presenti, com'è la relazione mamma-bambino, com'è lo stato emotivo della donna, se sono presenti altri minori e in che stato appaiono, le caratteristiche e lo stato dell'abitazione*. Nella Regione Veneto la pratica dell'Home Visiting è attiva già da diversi anni, tuttavia, un censimento effettuato nell'ambito del Progetto, ha rilevato un'offerta proattiva nel 65% dei casi ed in generale eterogenea per modalità di attivazione e tipo di utenza destinataria. Dall'avvio del Progetto il Servizio di Home Visiting distrettuale è diventato più omogeneo ed attivamente offerto a tutte le neo-mamme.

Infine, se la donna risulta a basso rischio allo screening, prima della dimissione è previsto un momento di sensibilizzazione sul tema e sui “campanelli d'allarme” della depressione, e la consegna di materiale informativo appositamente creato per il Progetto e specifico per l'ULSS di competenza territoriale per la donna, con i riferimenti dei Servizi dedicati da poter contattare in caso di difficoltà.

### 3. Sistema informativo collegato al flusso Certificato di Assistenza al Parto (CedAP)

Come verrà meglio approfondito nelle prossime pagine, a seguito del Decreto del Ministero della Sanità del 16 Luglio 2001 (n.349) è stato istituito il flusso del Certificato di Assistenza al Parto che ha portato in Veneto alla creazione del Registro Nascita regionale. Le informazioni che vengono raccolte al momento del parto sono

molte e le sezioni, in continuo aggiornamento alla luce di nuove offerte assistenziali (e.g. tecniche non invasive di indagine prenatale, tecniche di procreazione medicalmente assistita), includono dati sulla gravidanza attuale, su eventuali concepimenti precedenti (e.g. nati vivi, IVG, aborti spontanei), sullo stato di salute nel neonato (e.g. età gestazionale alla nascita, peso, lunghezza, circonferenza cranica, indice Apgar al 5° minuto, presenza di eventuali malformazioni o eventuali dati legati alla natimortalità), ma anche alcune informazioni socio-demografiche della madre e del padre. Dal 2020, con l'inizio del Progetto, il CedAP è stato ampliato ulteriormente con l'inserimento di una sezione dedicata alla depressione perinatale, nella quale alle ostetriche è richiesto di inserire le risposte date dalla mamma allo screening (EPDS + Questionario sui Fattori di Rischio). È stato poi creato un complesso algoritmo che, al momento dell'inserimento e della conferma dei dati dello screening, pesa le diverse combinazioni possibili (come meglio spiegato nella sezione materiali e metodi) e genera un output che indica al professionista (ostetriche e psicologi/psichiatri) in che gruppo di rischio si colloca la donna in base al punteggio ottenuto, e qual è il percorso assistenziale più idoneo. A prescindere dal punteggio ottenuto, viene sempre segnalata la positività all'item 10 dell'EPDS sulla presenza di pensieri autolesivi nell'ultima settimana, risposte che in ogni caso vengono approfondite in un colloquio psichiatrico.

#### 4. Formazione degli operatori coinvolti e Campagna informativa

Un ulteriore obiettivo perseguito e raggiunto all'interno del Progetto è stata la formazione di tutti gli operatori coinvolti a vario titolo nelle diverse fasi e la creazione e diffusione di una campagna informativa e di sensibilizzazione a tutta la popolazione.

Riguardo alla formazione degli operatori, in collaborazione con la Fondazione Scuola di Sanità Pubblica (FSSP) della Regione Veneto, dedicata allo sviluppo, alla crescita e all'aggiornamento dei professionisti e delle organizzazioni del Sistema Socio-Sanitario della Regione Veneto, sono stati creati dei moduli formativi in modalità FAD sia sincroni che asincroni, uno per ogni area di intervento del Progetto, fruibili da Agosto 2020. I moduli formativi sono stati offerti in modalità orizzontale con contenuti teorico-pratici specifici sia sulle tematiche della depressione perinatale che sul funzionamento del Progetto, dedicati alle singole figure professionali coinvolte (sia ospedaliere che territoriali), a seconda delle azioni richieste ad ogni professionista secondo

programmazione (ostetriche, ginecologi, psicologi, psichiatri, pediatri, medici di medicina generale), e in modalità trasversale e multidisciplinare per Azienda ULSS con un modulo di “Team Building” che ha coinvolto diversi professionisti sia ospedalieri che territoriali, durante il quale, anche attraverso attività di role-playing e simulate, si sono approfonditi gli obiettivi, le fasi e compiti previsti dal Progetto, si sono esercitati gli aspetti di comunicazione efficace ed empatica curante-paziente e si è analizzata ed eventualmente ripensata la declinazione aziendale del percorso regionale alla luce delle prime applicazioni sul campo nella pratica clinica quotidiana. Complessivamente, si sono formati 1723 professionisti fra ostetriche (n=1163), ginecologi (n=212), psicologi e psichiatri (n=198), pediatri e medici di medicina generale (n=150).

Riguardo alla campagna informativa e di sensibilizzazione sul tema della depressione perinatale rivolta alla popolazione, si è scelto di diffondere il messaggio “*Una nuova vita, una grande avventura! Non sei sola. Chiedi aiuto.*”, per sensibilizzare le donne, le famiglie e la popolazione tutta sulla serietà del disagio psichico perinatale e sulla necessità e possibilità di chiedere aiuto e ricevere un intervento precoce, per non dover affrontare un momento difficile e faticoso in solitudine.

Si sono così realizzati un poster e 23 diverse brochure, specifiche per ogni AULSS e Distretto, tradotte in 7 lingue (italiano, inglese, francese, spagnolo, arabo, russo, cinese), in cui sono riportati i servizi attivi ed i riferimenti del territorio di residenza contattabili dalla donna o dai suoi familiari in caso di bisogno. Tutti i materiali informativi sono stati stampati e resi disponibili alle AULSS per la distribuzione presso Punti Nascita, Consultori Familiari, pediatri di libera scelta, medici di medicina generale, così come nei punti di grande affluenza della popolazione (supermercati) e alle farmacie aperte al pubblico. Il poster e un esempio di brochure sono riportati in *Appendice 2*.

### ***b. Obiettivi dello studio***

Il presente lavoro di ricerca, che si inserisce nel più vasto Progetto Regionale e che corrisponde all’ultimo obiettivo specifico indicato dal bando del Ministero della Sanità nonché alla tappa finale del processo di programmazione sanitaria, si focalizza sulla valutazione dell’efficacia degli interventi programmati e poi implementati nel Sistema Sanitario della Regione Veneto con l’introduzione dello screening sulla depressione



perinatale e dei percorsi assistenziali dedicati, sia rispetto alla performance del programma che agli esiti di salute sulle mamme e i bambini.

Data la complessità e la ricchezza del materiale, per migliorare la fruibilità dei contenuti si suddividerà la trattazione in due lavori, distinti per finalità, materiali e metodi e risultati ottenuti, ma accomunati nell'obiettivo generale di valutazione dell'efficacia degli interventi programmati ed implementati in Regione.

1. ***Valutazione del programma di screening per la depressione perinatale su tutto il territorio regionale:*** obiettivo di questo lavoro è di valutare l'applicazione del programma di screening su tutto il territorio regionale, con particolare focus sul primo semestre di implementazione a regime (Gennaio-Giugno 2021), valutando: l'aderenza allo screening per ULSS e punto nascita; l'esito dello screening nei diversi gruppi di rischio (alto, medio o basso) con le diverse modalità di risposta date dalle donne rispetto alla presenza sia di sintomi depressivi che di fattori di rischio in anamnesi; il peso della combinazione dei due questionari nella classificazione delle donne nei tre gruppi di rischio.
2. ***Come stanno le mamme e i bambini a un anno dal parto? Analisi e validazione dello strumento di screening creato ad hoc per il progetto regionale:*** obiettivo di questo lavoro è di seguire nel tempo le donne sottoposte allo screening per verificare: gli esiti di salute sulle mamme e sui bambini; l'efficacia dello screening nell'intercettare il rischio di sviluppare depressione rispetto alle donne che nel tempo divengono effettivamente patologiche, o che invece restano sane; l'efficacia della programmazione degli interventi rispetto ai percorsi assistenziali indicati per ogni classe di rischio rilevata allo screening attraverso lo studio di curve di sopravvivenza. Infine, si è voluto analizzare e validare lo strumento di screening combinato creato ad hoc per il Progetto attraverso l'analisi di sensibilità, specificità e valore predittivo (positivo e negativo) e attraverso il confronto di diversi scenari possibili (e.g. solo EPDS, EPDS + singole classi di fattori di rischio, strumento combinato completo).

### *c. Materiali e Metodi*

Verranno di seguito descritti i materiali e i metodi di ognuno dei due lavori.

#### ***1. Valutazione del programma di screening per la depressione perinatale su tutto il territorio regionale.***

Il programma di screening è stato valutato utilizzando i dati raccolti attraverso il sistema informativo realizzato da Regione Veneto appositamente per il progetto regionale dedicato alla depressione perinatale, un modulo che si è aggiunto all'interno del più articolato sistema informativo del Certificato di Assistenza al Parto (CedAP). È possibile disporre dei dati in tempo reale, grazie al collegamento con la rete regionale Intranet. Il CedAP, introdotto con il Decreto del 16 Luglio 2001 (n.349) ed entrato in vigore dal 1° gennaio 2002, è uno strumento di rilevazione attivo a livello nazionale la cui compilazione è obbligatoria in occasione di ogni evento nascita, e permette di raccogliere informazioni relative alla/e gravidanza/e, all'assistenza al parto, agli esiti della mamma e del neonato, oltre che notizie relative al padre, permettendo così di ottenere molte informazioni di carattere epidemiologico, sanitario e sociodemografico. Costituendosi come un flusso informativo corrente, l'istituzione del CedAP ha permesso di compensare la mancanza di informazioni generata dall'interruzione del flusso delle schede di nascita ISTAT a seguito dell'entrata in vigore della legge "Bassanini bis" (L. 127/97). Inoltre, avendo il decreto del 2001 affidato alle Regioni la gestione del flusso, nello stesso anno è stato creato il Registro Nascita del Veneto.

Al momento del parto, l'ostetrica del punto nascita che si è occupata della mamma e del bambino e che è abilitata ad accedere online al sistema informativo CedAP mediante utenza e password dedicate, inserisce tutte le informazioni relative al certificato di assistenza al parto e, da settembre 2020, le risposte dello screening sulla depressione perinatale nell'apposito modulo aggiunto. Lo screening si compone di due questionari, EPDS e il Questionario sui Fattori di Rischio (24 item) e viene compilato in modalità self-report dalla donna, con il supporto dell'ostetrica, che svolge un ruolo di facilitatore. L'EPDS è un questionario di screening self-report standardizzato e riconosciuto a livello internazionale come il più valido ed efficace nella prevenzione del disagio psichico perinatale. Si costituisce di 10 item (da Q1 a Q10) a risposta multipla che indagano lo stato depressivo-ansioso della donna nell'ultima settimana esplorando

sintomi quali: anedonia; sensi di colpa; ansia, paura o panico; tristezza e pianti; senso di fallimento e inefficacia; difficoltà del sonno legate alla tristezza; pensieri autolesivi. Non vengono invece indagati quei sintomi somatici che potrebbero essere dovuti alla cascata di cambiamenti correlati fisiologicamente alla gravidanza e al parto (e.g. fatica, cambiamenti nelle abitudini alimentari o del sonno)<sup>180</sup>. Ogni domanda prevede un punteggio da 0 (assenza di sintomi) a 3 (sintomi severi), con un punteggio totale, calcolato tramite la somma dei punteggi delle singole scale, che va da 0 (assenza di rischio di depressione) a 30 (possibile presenza di depressione). Valori di EPDS $\geq$ 15, così come la presenza di una qualsiasi risposta diversa da “mai” all’item 10, che indaga la presenza di pensieri autolesivi, definiscono un alto rischio di depressione. Punteggi di  $12 \leq EPDS \leq 14$  definiscono un rischio medio. Un punteggio  $<12$  corrisponde ad un rischio basso di depressione.

Segue il Questionario sui Fattori di Rischio, strumento che si compone di 14 domande (da Q11 a Q24), creato ad hoc per il progetto di screening regionale sulla base delle evidenze della letteratura sui principali e più forti fattori di rischio per la depressione perinatale. Il questionario indaga la presenza di una storia pregressa di patologia psichiatrica, anche in eventuali precedenti gravidanze, di assunzione di psicofarmaci, di uso sostanze d’abuso (alcol e/o sostanze stupefacenti), vissuti di violenza fisica e/o psicologica, la qualità delle relazioni familiari e sociali e del supporto pratico ed emotivo, la presenza di eventi di vita traumatici e/o stressanti (e.g. problemi economici, lutti, separazioni), vissuti di solitudine. Ogni item prevede una risposta bimodale (sì/no), ad eccezione dell’item Q16 e Q20, che richiedono rispettivamente un approfondimento sulla frequenza e la severità dell’uso di alcol e sull’epoca della violenza esperita.

I due questionari vengono integrati e “pesati” all’interno del sistema informativo grazie ad un complesso algoritmo che al momento del salvataggio del modulo nel CedAP restituisce il corrispettivo risultato di rischio (alto, medio o basso) ed il percorso assistenziale necessario.

In particolare, l’algoritmo rileva l’alto rischio se si configura almeno una delle seguenti condizioni:

- Score EPDS $\geq$ 15 anche senza fattori di rischio;
- Qualsiasi score all’EPDS con Q10 positiva (rischio autolesivo/anticonservativo);

- Score EPDS $\geq$ 12 + almeno una risposta positiva in Q11 (anamnesi positiva per patologie psichiatriche), Q12 (*idem* in precedenti gravidanze), Q13 (uso di psicofarmaci), Q14 (uso di sostanze stupefacenti), Q15 (abuso di alcol), Q16 (*idem* frequente), Q17 (sintomi ansiosi durante e/o prima della gravidanza), Q18 (sintomi depressivi durante e/o prima della gravidanza), Q19 (storia di violenza fisica e/o psicologica), Q20 (*idem* recentemente).

Viene rilevato un medio rischio se:

- Score  $12 \leq$ EDPS $\leq$ 14 anche senza fattori di rischio;
- Score EDPS $<$ 12 e almeno una risposta positiva tra Q11 (anamnesi positiva per patologie psichiatriche), Q12 (*idem* in precedenti gravidanze), Q13 (uso di psicofarmaci), Q17 (sintomi ansiosi durante e/o prima della gravidanza), Q18 (sintomi depressivi durante e/o prima della gravidanza), Q19 (storia di violenza fisica e/o psicologica), Q20 (*idem* molto tempo fa);
- Score EDPS $>$ 9 e almeno una risposta positiva tra Q21 (lutti durante la gravidanza), Q22 (altri eventi gravi e/o stressanti in gravidanza), Q23 (difficoltà economiche), Q24 (vissuti di solitudine).

È stata condotta un'analisi descrittiva dell'esito dello screening nel periodo Gennaio-Giugno 2021, corrispondente al primo semestre di implementazione a regime del progetto nei punti nascita della Regione ad esclusione dei punti nascita privati (Abano Terme, Negrar, Pederzoli), in quanto entrati nel progetto successivamente.

È stata calcolata l'aderenza allo screening per punto nascita, intesa come test somministrati sul totale di parti avvenuti nel periodo di riferimento ed è stato confrontato l'andamento rispetto ai primi 4 mesi di sperimentazione del progetto (Settembre-Dicembre 2020) e al periodo attuale (novembre 2022).

È stata poi effettuata un'analisi descrittiva delle risposte date ai questionari nei tre gruppi di rischio delle donne (alto, medio e basso), mediante un'analisi dei singoli item dei due questionari separatamente.

Si è infine studiato, quantitativamente e qualitativamente, il peso della combinazione dei due questionari nel determinare i passaggi da un dato gruppo di rischio definito dal solo EPDS ad un altro gruppo a rischio maggiore determinato dalla presenza di uno o più fattori di rischio calcolata per mezzo dell'algoritmo sopra descritto.

## ***2. Come stanno le mamme e i bambini a un anno dal parto? Analisi e validazione dello strumento di screening creato ad hoc per il progetto regionale.***

Si è voluto validare e valutare l'accuratezza dello screening attraverso la conduzione di uno studio di coorte sulla popolazione di donne sottoposte allo screening nel periodo di implementazione del progetto di cui al punto 1 (primo semestre Gennaio-Giugno 2021), che sono state seguite nel tempo per verificare gli esiti di salute sulle mamme e sui bambini nei mesi successivi al parto, sino a circa un anno post-parto. Attraverso la metodica del record linkage, ogni donna è stata ripescata all'interno di ogni flusso corrente regionale d'interesse grazie ad un identificativo univoco anonimo (i.e. codice soggetto), utilizzato come chiave d'aggancio fra il flusso del CedAP e gli altri flussi delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), della Farmaceutica (diretta e convenzionata) e dell'Assistenza Psichiatrica Territoriale (APT). È stato definito un Gold Standard per la conferma diagnostica di patologia psichiatrica, ed è stata definita "malata" una donna che dopo il parto è stata rintracciata in uno dei suddetti flussi con una diagnosi psichiatrica e/o per uso di psicofarmaci. Data la latenza di aggiornamento dei flussi, è stato possibile seguire in modo completo le donne sottoposte a screening fra Gennaio e Giugno 2021 in follow-up fino a Giugno 2022.

Escluso il CedAP di cui si è parlato al punto 1, per chiarezza di lettura e comprensione, di seguito si descrivono i flussi informativi utilizzati in questa fase delle analisi.

- Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO): si tratta di uno strumento parte integrante della cartella clinica, che viene compilato dal medico curante e che permette la raccolta di ogni informazione relativa al paziente che viene dimesso dagli istituti di ricovero pubblici o privati. La SDO, introdotta con il Decreto Ministeriale del 28 Dicembre 2001, ha costituito un importante flusso informativo che permette di rilevare e raccogliere sistematicamente e costantemente informazioni di tipo epidemiologico, informazioni anagrafiche e cliniche del paziente, ma anche sulla struttura in cui avviene il ricovero, così come rappresenta un supporto a processi di programmazione, gestione e controllo delle attività ospedaliere sia a livello pubblico che privato. All'interno della SDO viene sempre indicata la diagnosi di patologia (divisa in diagnosi principale alla dimissione e diagnosi secondarie) così come ogni intervento/procedura effettuata durante il ricovero, codificate secondo il sistema di

Classificazione ICD-9-CM (codici dell'International Classification of Diseases – Clinical Modification).

- Farmaceutica: tale flusso, introdotto con il Decreto del 31 Luglio 2007, rileva e monitora tutte le informazioni relative ad erogatore, dispensatore, assistito, prestazione e prescrittore per singolo evento sanitario e farmaco e coinvolge le strutture delle ASL (Azienda Sanitaria Locale), le strutture di ricovero quali Presidi di ASL, le AO (Aziende Ospedaliere), gli IRCCS (Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico), gli ambulatori territoriali, i SerD (Servizio per le Dipendenze), le RSA (Residenza Sanitaria Assistenziale), gli istituti e centri di riabilitazione, le farmacie territoriali convenzionate e gli istituti penitenziari.

Il flusso viene alimentato secondo due canali di erogazione: la distribuzione diretta e la convenzionata. La distribuzione diretta costituisce, secondo la Legge del 16 novembre 2001, “*la forma di erogazione dei farmaci al paziente per il consumo al proprio domicilio*”, e può avvenire secondo “distribuzione diretta propriamente detta”, ovvero quando i farmaci vengono acquistati dalle ASL e dalle AO ed erogati al paziente dalle stesse, oppure “per conto”, ovvero quando i farmaci acquistati dalle ASL/AO/Regioni, vengono distribuiti al paziente tramite le farmacie territoriali che hanno stipulato un accordo tra Regione e distributori diretti. Nella farmaceutica convenzionata, invece, l'erogazione dei farmaci è a carico del SSN ed il paziente può riceverli su prescrizione medica presso le farmacie aperte al pubblico.

Le informazioni relative alla singola prestazione comprendono il tipo e il codice del medicinale prescritto (i.e. medicinali autorizzati all'immissione in commercio, preparazioni magistrali e officinali, medicinali esteri non autorizzati in Italia, ossigeno o altri gas medicinali non dotati di codice AIC). Il farmaco viene individuato nel flusso grazie al codice ATC (Anatomico Terapeutico Chimico), che permette inoltre di classificare i farmaci in gruppi differenti per organo/apparato su cui agiscono e per proprietà chimiche, farmacologiche e terapeutiche.

Le informazioni relative all'assistito, invece, identificato in modo anonimo tramite “Identificativo assistito”, comprendono i dati anagrafici e il codice di esenzione.

- Assistenza Psichiatrica Territoriale (APT): tale flusso, secondo il D.G.R. n.1883 del 23 giugno 2009, rileva le informazioni anagrafiche e cliniche degli utenti che accedono con una diagnosi psichiatrica ai Dipartimenti di Salute Mentale (DSM) e

ai Servizi per i Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) delle Aziende ULSS del Veneto, così come raccoglie le prestazioni sanitarie erogate (escluse le consulenze per utenti ricoverati in una struttura ospedaliera). La cartella clinica del paziente viene aperta all'accesso di un paziente presso un DSM o un Servizio per DCA e mantenuta attiva per tutta la presa in carico. All'interno di ogni cartella vi è la diagnosi codificata secondo la Classificazione internazionale delle malattie ICD-10. In accordo con la Legge 196/2003 recante “*Codice in materia di protezione dei dati personali*”, i dati sensibili del paziente vengono tenuti separati dai dati clinici e da quelli anagrafici al momento della trasmissione alla Regione.

Ai fini della presente fase del progetto di ricerca, sono state definite “malate” tutte le donne rintracciate in uno dei suddetti flussi identificate tramite uno dei codici ICD-9-CM e ICD-10 di diagnosi e/o codici ATC di farmaci come descritto in *Tabella 25*.

<b>Descrizione</b>	<b>Codice ICD-9-CM</b>
Disturbi mentali indotti dall'alcol, Sindrome da dipendenza da alcol, Dipendenza da droghe, Abuso non dipendente di droghe.	291XY, 303XY, 304XY
Altre psicosi non organiche	298.3X-298.5X
Disturbi dell'umore episodici	296XY
Disturbi d'ansia, dissociativi e somatoformi	300XY
Abuso di droghe, senza dipendenza	305.8X-305.9X
<b>Descrizione</b>	<b>Codice ICD-10</b>
Disturbi mentali e comportamentali dovuti all'uso di sostanze psicoattive	F10.X-F19.X
Disturbi psicotici acuti e transitori	F23.X
Disturbi dell'umore	F30.X-F34.X, F38.X-F39.X
Disturbi nevrotici, legati allo stress e somatoformi	F40.X-F45.X, F48.X
Disturbi mentali e comportamentali associati al puerperio, non classificati altrove	F53.X
Abuso di sostanze che non producono dipendenza	F55.X
<b>Farmaci</b>	<b>Codice ATC</b>
Antidepressivi	N06A
Antipsicotici	N05A
Antipsicotici, derivati benzodiazepinici	N05BA
Ipnotici e sedativi, derivati benzodiazepinici	N05CD
Farmaci usati nei disturbi da uso di sostanze	N07B

*Tabella 25. Criteri per la definizione di donna “malata”.*

È stata poi calcolata la percentuale di donne rilevate allo screening risultate malate quando seguite nel tempo, e ne è stata analizzata la distribuzione nei tre gruppi di rischio definiti dallo screening (alto, medio o basso).

Ci si è poi domandati quanto tempo intercorresse fra il parto e l'essere rintracciate in uno dei flussi informativi sopra descritti, quindi quanto potesse essere significativo il tempo intercorso fra la rilevazione del rischio allo screening e la successiva presa in carico, che costituisce l'“evento”. A tal fine, è stata effettuata una Kaplan-Meier Survival Curve Analysis che ha definito una cosiddetta “curva di sopravvivenza” per ogni gruppo di rischio in funzione del tempo. Per valutare la significatività della differenza fra i tre gruppi di rischio in funzione del tempo sino all'evento presa in carico, è stato effettuato un Log Rank Test.

Infine, per validare le scelte volte alla definizione degli score dell'EPDS che individuano i gruppi di alto, medio e basso rischio a pochi giorni dal parto, quindi individuare il miglior valore di cut-off, è stata realizzata una curva ROC (Receiver Operating Characteristic), considerando come variabile lo score totale ottenibile all'EPDS sommando lo score ottenuto ai singoli item, che risulta una variabile qualitativa andando da 0 a 30. Dall'analisi ROC è stata ricavata l'omonima curva, la sensibilità (i.e. proporzione di veri malati), la specificità (i.e. proporzione di veri sani) e l'indice di Youden (i.e. individua il cut-off che massimizza la sensibilità e la specificità di un test).

Al fine di confrontare l'accuratezza del solo EPDS con quella del test combinato (EPDS + Questionario sui Fattori di Rischio), è stata condotta una sensitivity analysis della sensibilità con diverse possibilità di test per definire il rischio di sviluppare patologia psichiatrica perinatale; come descritto al punto 1, l'esito del test può assumere tre modalità categoriali (alto, medio o basso). Si sono testate diverse possibilità, incluso il pesare l'utilità di ciascun sottogruppo di fattori di rischio immaginando di effettuare il test di screening associando di volta in volta all'EPDS una classe di fattori di rischio (e.g. EPDS + fdr psichiatrici; EPDS + fdr abuso sostanze; etc.) e così poter studiare gli scenari risultanti. È stato possibile effettuare tale confronto realizzando tante curve ROC quanti gli scenari possibili e, per ogni scenario, sono state calcolate sensibilità, specificità e indice di Youden. L'analisi delle curve ROC definisce che maggiore è l'area sotto la curva ROC (AUC), maggiore sarà l'accuratezza del test, pertanto le curve



relative ad ogni singola ipotesi sono state messe a confronto fra loro ed è stato possibile individuare graficamente e in modo immediatamente visibile, la migliore ipotesi di test. In particolare, se l'AUC è 0,5 il test non è informativo (è come se la curva corrispondesse alla bisettrice); più l'AUC tende da 0,5 verso 1, tanto più accurato sarà il test. Pertanto il test con l'AUC maggiore risulta essere il migliore poiché il più accurato. Per le analisi statistiche è stato effettuato il software *SAS System*; per la creazione di tabelle, grafici e figure, Microsoft Excel.

#### ***d. Risultati***

Verranno di seguito riportati i risultati di ognuno dei due lavori sopra descritti.

##### ***1. Valutazione del programma di screening per la depressione perinatale su tutto il territorio regionale.***

Dopo i primi quattro mesi di sperimentazione (Settembre-Dicembre 2020), a partire da Gennaio 2021 il programma di screening per la depressione perinatale è stato implementato a regime nei punti nascita della Regione Veneto (esclusi i punti nascita privati). Nel primo periodo di sperimentazione l'aderenza regionale al programma di screening, ovvero il numero di donne sottoposte a screening sul totale delle donne che hanno partorito nel periodo d'interesse in ogni punto nascita, si collocava al 64%. Nel primo semestre a regime (Gennaio-Giugno 2021) tale percentuale è aumentata al 76,3%. Come si può vedere dal grafico che segue (*Fig. 94*), quasi tutti i punti nascita mostrano una buona aderenza al programma, con percentuali che arrivano fino al 99%, fatta eccezione per 5 punti nascita, che al momento della raccolta dei dati si trovavano ancora nella fase iniziale di implementazione del programma.



Figura 94. Aderenza allo screening nel primo semestre 2021 di attività a regime. Grafico combinato che mostra nelle barre i parti e gli screening effettuati, nella linea l'aderenza di ogni punto nascita.

Ad oggi (Giugno-Novembre 2022), la percentuale di aderenza regionale risulta essere ancora aumentata a quasi il 90%, con coperture che arrivano al 100% in molti punti nascita, sebbene permangano alcune criticità in altri.

Nel periodo d'interesse del presente progetto di Dottorato, su un totale di 13.442 parti sono state sottoposte a screening per disturbi psichici perinatali 10.258 partorienti.

L'algoritmo sottostante al sistema informativo ha restituito, dall'analisi dei test combinati (EPDS + Questionario sui Fattori di Rischio) nel 6% dei casi un risultato di alto rischio di sviluppare depressione perinatale, nel 6,5% un rischio medio, nell'87,5% un rischio basso (Fig. 95).

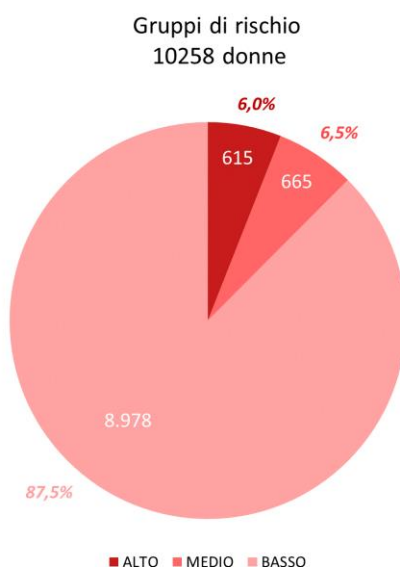


Figura 95. Distribuzione delle donne per gruppi di rischio.

Come si evince dalla *Tabella 26* seguente, la percentuale di donne a rischio è calata nei due periodi di riferimento, passando dal 7,6% al 6,0% per l'alto rischio e dal 7,5% al 6,5% per il medio rischio. Tale risultato non è dovuto ad un calo del rischio effettivo per le donne di sviluppare depressione perinatale, ma ad una aumentata esperienza acquisita nel tempo dalle ostetriche nella somministrazione dei questionari.

Azienda ULSS	Punto Nascita	% Rischio Alto		% Rischio Medio	
		sett-ott 2020	gen-giu 2021	sett-ott 2020	gen-giu 2021
01_Dolomiti	O. C. Belluno	7,5	6,7	7,5	5,6
	O. C. Feltre	4,6	4,7	4,2	6,5
02_Marca Trevigiana	O. C. Castelfranco Ven.	3,8	1,4	0,0	2,5
	O. C. Conegliano	7,2	4,1	5,3	4,1
	Osp Ca Foncello Treviso	6,8	6,8	7,9	6,4
	Ospedale Montebelluna	3,8	5,1	8,2	3,9
03_Serenissima	Ospedale Oderzo	8,3	5,4	7,8	6,0
	O. C. Mirano	1,2	2,3	9,8	2,3
	Osp. dell'Angelo-VE	1,5	7,9	7,9	8,2
	Ospedale di Venezia	1,5	8,9	7,4	3,8
04_Veneto Orientale	P. O. Chioggia	4,4	7,8	4,4	5,6
	P. O. Portogruaro	13,8	9,9	5,0	5,4
05_Polesana	P. O. San Donà di Piave	9,0	9,0	6,9	7,3
	O. C. Rovigo	8,7	6,7	9,2	7,5
	Ospedale Adria	4,2	4,8	1,4	4,8

06_Euganea	Osp. Camposampiero	6,1	4,6	8,8	10,3
	Ospedale Cittadella	6,5	7,1	8,3	6,8
	Ospedali riuniti Padova				
	Sud - Monselice	9,0	10,6	12,4	8,8
07_Pedemontana	O.C.Bassano del Grappa	4,1	1,0	5,8	2,7
	Ospedale Santorso	8,8	7,3	7,2	7,8
08_Berica	O. C. Arzignano	6,9	3,2	5,2	1,9
	O. C. Vicenza	6,3	4,5	7,7	7,2
	Ospedale Valdagno	2,9	/	8,6	/
09_Scaligera	O. C. Legnago	4,8	6,0	0,0	1,7
	Polo Osp. Est veronese	8,8	11,4	8,5	7,3
98_A.O.U. Padova	A. O. Padova	2,9	/	11,6	/
98_A.O.U.I. Verona	A.O.U.I. Verona – Osp. Civile maggiore	9,9	7,1	1,9	9,3
<b>Totale</b>		<b>7,6</b>	<b>6,0</b>	<b>7,5</b>	<b>6,5</b>

Tabella 26. Percentuale di donne ad alto e medio rischio; confronto per punto nascita e periodo di implementazione.

Si è proceduto a questo punto con l'analisi delle risposte fornite dalle donne allo screening che, come detto, si compone dei due strumenti EPDS e Questionario sui Fattori di Rischio. Si sono analizzate le risposte prima separatamente per ogni strumento, poi combinate, come descritto di seguito.

Nelle elaborazioni che seguono si sono prese in considerazione le 9.848 donne che hanno risposto in modo completo ad entrambi i questionari, sul totale delle 10.258 donne sottoposte allo screening.

In Fig. 96 sono sintetizzate le risposte date al solo EPDS (Q1, Q2, etc.) suddivise per gruppi di rischio (alto, medio e basso). Considerando lo score di 2 o 3 ai singoli item come più severo, le barre sono state divise in due gradienti di gravità (0-1 e 2-3), al fine di individuare gli item più significativi. Come si può osservare, gli item Q3, Q4, Q5 e Q6 risultano i più significativi sia nel gruppo ad alto rischio che in quello a medio rischio. Essi fanno riferimento alla presenza di una frequenza alta nell'arco della settimana precedente di preoccupazioni quali “Mi sono incolpata senza motivo quando le cose andavano male”, “Sono stata preoccupata o in ansia senza un valido motivo”, “Ho avuto momento di paura o di panico senza un valido motivo” e “Mi sentivo sommersa dalle cose”, evidenziando una sintomatologia che vira più sul carattere ansioso soprattutto per il medio rischio. Osservando gli altri item del test (Q1, Q2, Q7,

Q8, Q9 e Q10), che esplorano maggiormente la sintomatologia depressiva, è interessante notare come la frequenza di risposte con valore 2-3 sia maggiore fra le donne risultate ad alto rischio rispetto alle donne risultate a medio rischio.

Nel caso dell'item 10, che indaga la presenza di pensieri autolesivi nella settimana precedente, e che per definizione riguarda solo il gruppo ad alto rischio, si sono accorpate le risposte con scoring 1, 2 e 3, poiché anche solo lo score di 1=quasi mai, rappresenta un campanello d'allarme e configura un rischio alto indipendentemente dallo score totale di EPDS, anche se basso. È allarmante che il 66% delle donne ad alto rischio (n=218) abbia riferito di aver avuto almeno un pensiero autolesivo nell'arco della settimana precedente.

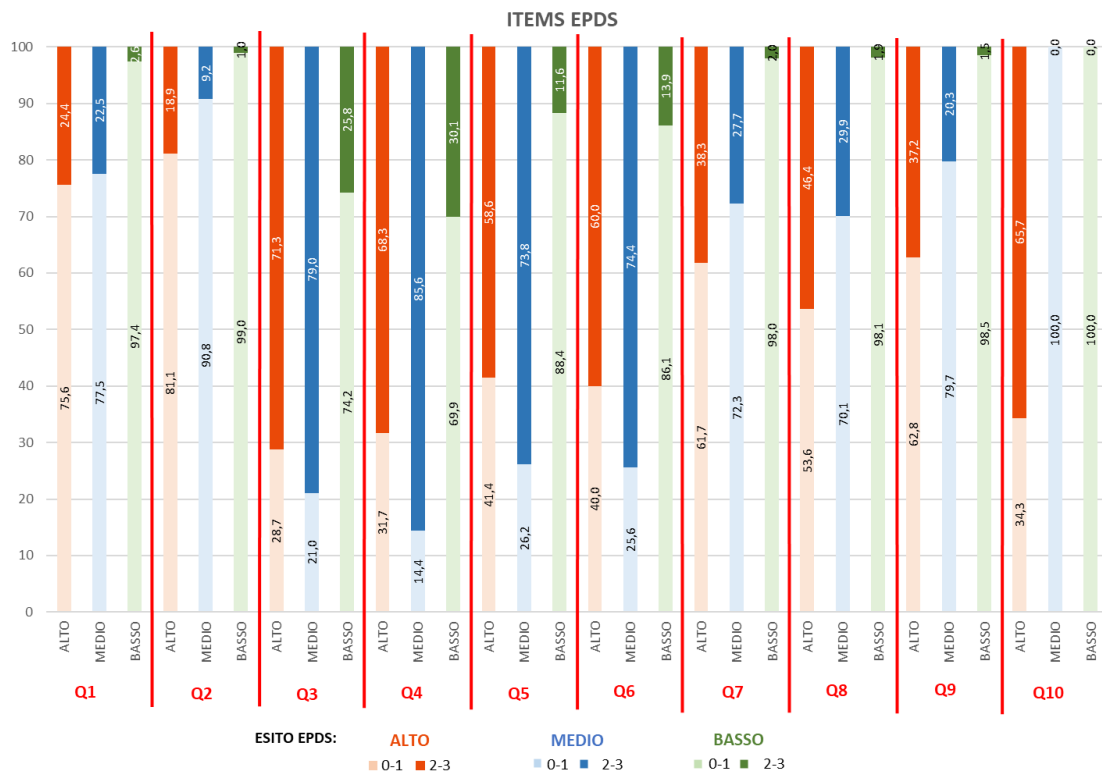


Figura 96. Risposte ai 10 item dell'EPDS, suddivise per gruppo di rischio.

Verranno ora riportati i risultati emersi dall'analisi delle risposte date al Questionario sui Fattori di Rischio, il secondo strumento di screening compilato dalle partorienti. Ai fini di una maggiore comprensione dei dati, i 14 item che compongono il questionario sono stati raggruppati in quattro classi di fattori di rischio: *Psichiatrici*, *Abuso di sostanze e/o alcol*, *Violenza* e *Sociofamiliari*. In particolare:

- nella classe dei fattori di rischio “*Psichiatrici*” sono inclusi l’aver una storia pregressa o attuale di disturbi psichici (Q11, Q12), l’aver assunto psicofarmaci (Q13) e l’aver sofferto di baby blues o ansia in precedenti gravidanze (Q17, Q18);
- nella classe dei fattori di rischio “*Abuso*” sono inclusi gli item che indagano l’uso di sostanze stupefacenti (cannabinoidi, cocaina, stimolanti, eroina) (Q14) e di alcol (Q15, Q16);
- i fattori di rischio che rientrano nella classe “*Violenza*” indagano la presenza e la natura di episodi di violenza fisica e/o psicologica (Q19) e se questi sono stati subiti dalla donna recentemente (Q20);
- nella classe di fattori di rischio “*Sociofamiliari*” rientrano l’aver vissuto nel corso della gravidanza un lutto di una persona cara (Q21) o altri eventi di vita particolarmente traumatici e/o stressanti (Q22), così come il versare in situazioni di difficoltà economiche o organizzative, il non poter contare su una rete di supporto pratico ed emotivo da parte della famiglia nucleare, allargata o della rete sociale/amicale (Q23), e l’esperire vissuti di solitudine (Q24).

Come rappresentato dal grafico seguente (*Fig. 97*), sul totale delle donne sottoposte a screening, a prescindere dal gruppo di rischio finale individuato dall’algoritmo, il 41,5% presenta almeno un fattore di rischio psichiatrico, che risultano essere i fattori di rischio più frequenti, seguita da quasi il 40% di donne che riportano almeno un fattore di rischio di tipo sociofamiliare, dal 17,4% che dichiara uso di sostanze stupefacenti e/o alcol e da quasi il 10% che riferisce vissuti recenti o pregressi di violenza fisica e/o psicologica. Alcune donne si collocano in più classi, avendo riferito più situazioni di rischio contemporaneamente.

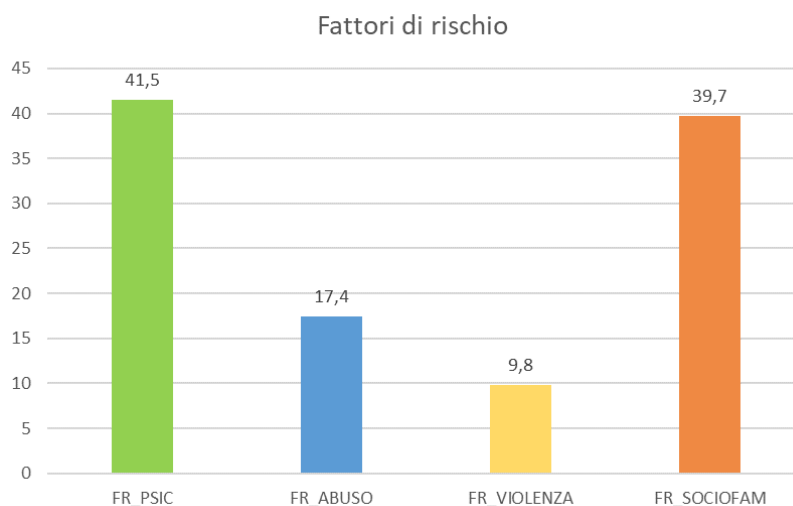


Figura 97. Percentuale di donne che dichiarano almeno un fattore di rischio, divisi per sottogruppi: fdr psichiatrici, abuso di sostanze e alcol, vissuti di violenza, fdr sociofamiliari.

Procedendo per classi di fattori di rischio e per gruppo di rischio rilevato allo screening, ci si focalizzerà ora sull'analisi delle risposte date ai singoli item dalle donne, per meglio comprenderne la distribuzione e la prevalenza.

Come rappresentato nel grafico sottostante (Fig. 98), per quanto riguarda i fattori di rischio *psichiatrici*, in generale si rilevano percentuali molto alte fra le donne ad alto (70,7%) e medio rischio (60%), rispetto a quelle a basso rischio (20,6%).

L'item che ha ricevuto più risposte affermative indaga se la donna si è sentita preoccupata, ansiosa o ha avuto crisi acute di ansia o panico, anche senza una valida ragione, durante o prima della gravidanza (Q17). Complessivamente, il 16% delle donne risponde affermativamente all'item Q17, ma tale percentuale sale a 54,4% fra le sole donne ad alto rischio di depressione e al quasi il 40% fra quelle a medio rischio.

Riguardo agli altri item, il 7,4% di tutte le donne che hanno effettuato lo screening riferisce di aver sofferto di disturbi psichici (Q11) di cui il 3% in precedenti gravidanze (Q12). Di queste donne, il 25% sono risultate ad alto rischio, il 16,3% a medio rischio e il 5,4% a basso rischio.

Il 9% riferisce di aver assunto almeno una volta nella vita psicofarmaci per patologie psichiatriche, per l'ansia, l'umore o l'insonnia (Q13), una percentuale che sale di molto quando analizzata per gruppo di rischio, arrivando a quasi il 22% fra le donne ad alto rischio e al 20% fra quelle a medio rischio, più del doppio rispetto al basso rischio. Infine, il 6% delle donne riferisce di aver sofferto di baby blues nelle gravidanze

precedenti (Q18), percentuale che sale al 21% fra le sole donne ad alto rischio e al 17% fra quelle a medio rischio, rispetto a solo il 4% delle donne a basso rischio.

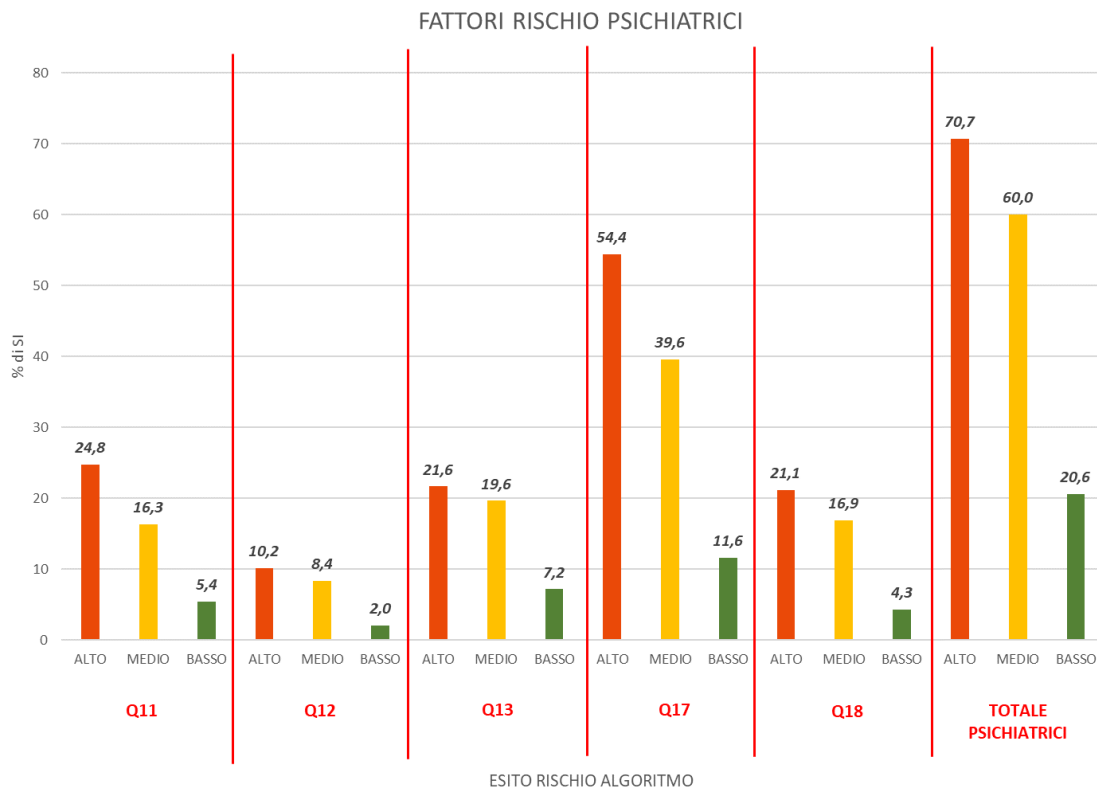


Figura 98. Risposte delle donne alle domande relative ai fattori di rischio psichiatrici, per gruppo di rischio.

Per quanto riguarda i fattori di rischio *abuso* di sostanze e alcol, in generale quasi il 18% delle donne ad alto rischio riferisce uso di sostanze e/o alcol, ma significative risultano anche le percentuali del 14% delle donne a medio rischio e di quasi il 13% di quelle a basso rischio (Fig. 99).

Nello specifico, considerando tutte le donne che hanno compilato lo screening, il 3,2% dichiara uso di sostanze stupefacenti (Q14), con una distribuzione maggiore fra le donne ad alto rischio (6,6%) seguita dal medio (4%) e dal basso rischio (3%).

Nel complesso, il 14,3% delle donne riferisce uso di alcol (Q15), di cui il 3% sfocia nell'abuso o uso cronico (Q16), che risulta essere prevalente fra le donne ad alto e medio rischio.



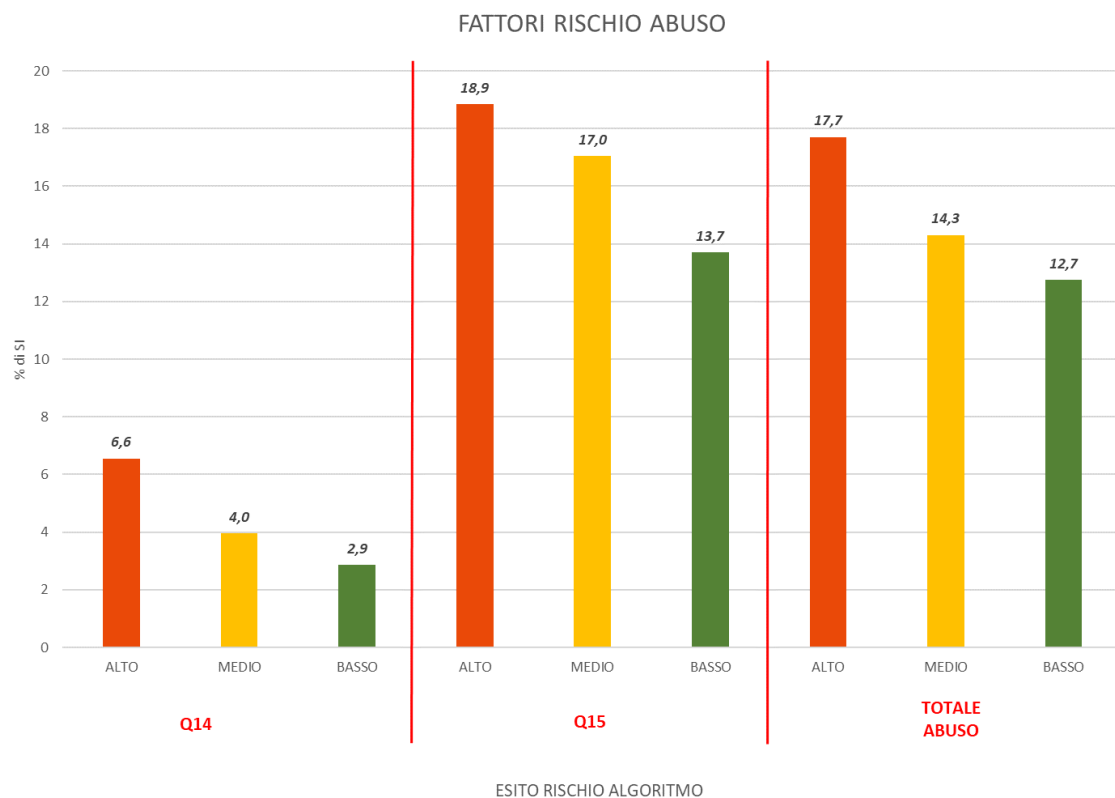


Figura 99. Risposte delle donne alle domande relative all'abuso di sostanze e alcol, per gruppo di rischio.

Per quanto riguarda i fattori di rischio *violenza fisica e/o psicologica*, i dati emersi sono allarmanti: quasi il 36% delle donne ad alto rischio, ed il 18% delle donne a medio rischio, riferisce di aver subito almeno un episodio di violenza fisica e/o psicologica (Q19). Quasi il 55% delle donne ad alto rischio riferisce di aver subito tali episodi recentemente (Q20) (Fig. 100).

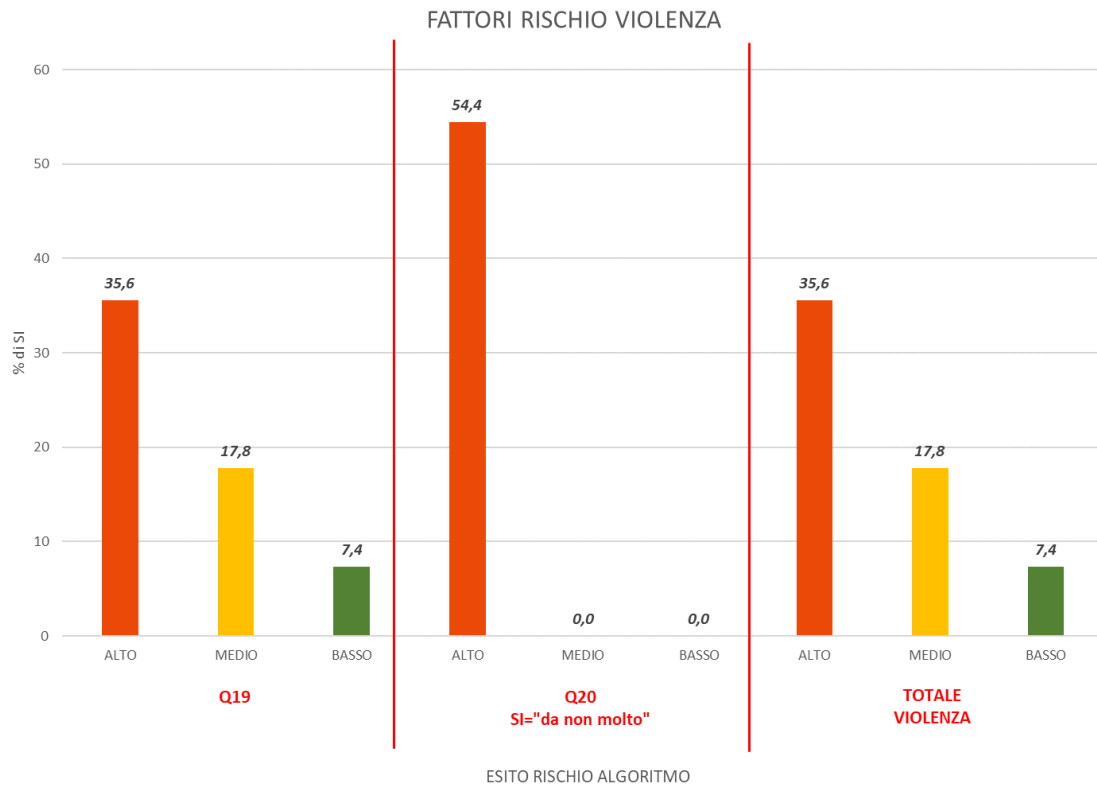


Figura 100. Risposte delle donne alle domande relative a vissuti di violenza, per gruppo di rischio.

Infine, i fattori di rischio *sociofamiliari*, in generale, risultano essere leggermente più frequenti all'interno del gruppo a medio rischio, con quasi il 63% delle donne a medio rischio che ne ha dichiarato almeno uno, seguite dal 60% delle donne ad alto rischio. Nello specifico, in maniera omogenea fra i gruppi ad alto e medio rischio, sono più frequenti il dover far fronte ad eventi di vita gravemente stressanti e/o traumatici (Q22) e a difficoltà economiche e/o organizzative una volta rientrate a casa con il neonato dopo la dimissione (Q23) (Fig. 101).

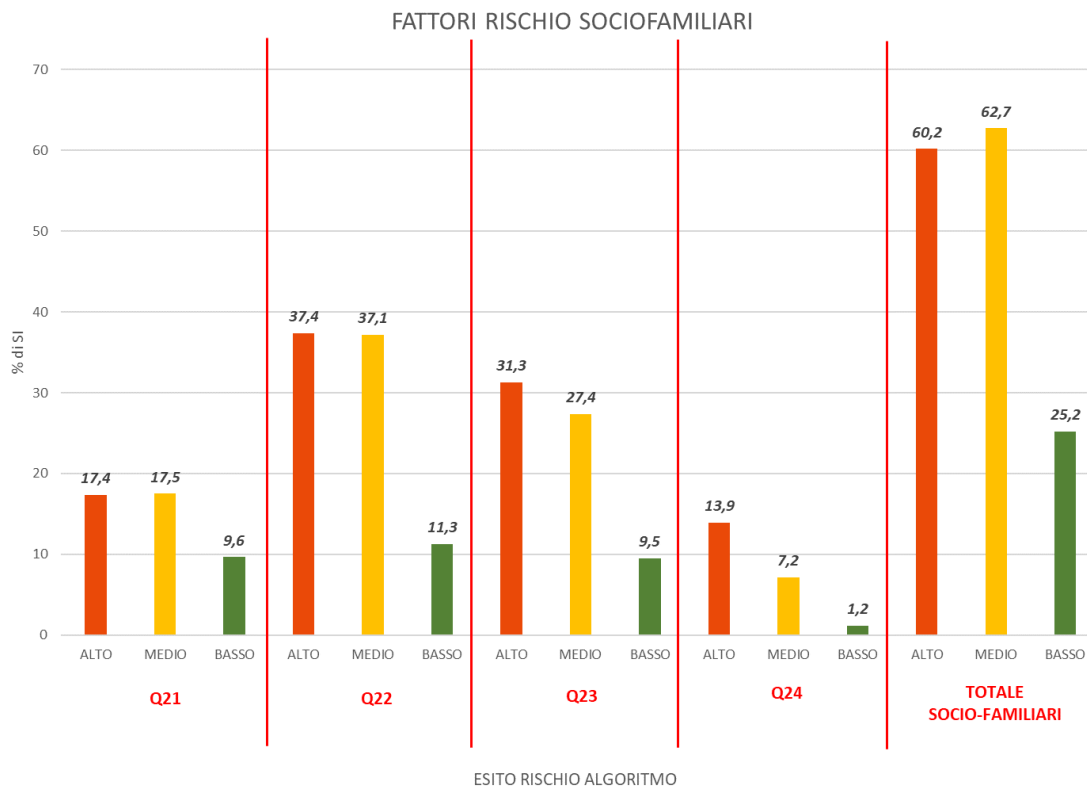


Figura 101. Risposte delle donne alle domande relative a fattori di rischio sociofamiliari, per gruppo di rischio.

Si è infine studiato, quantitativamente e qualitativamente, il peso e l'effetto della combinazione dei due questionari (EPDS + Questionario sui Fattori di Rischio) nel determinare i passaggi da un dato gruppo di rischio definito dal solo EPDS ad un altro gruppo a rischio maggiore determinato dalla presenza di uno o più fattori di rischio. Come si può osservare in Fig. 102, con l'aggiunta del Questionario sui Fattori di Rischio alcune donne "passano" da un rischio inferiore a uno superiore per gravità.

Tali passaggi, per definizione dell'algoritmo, possono avvenire solo da un gruppo di rischio più basso ad uno più alto, pertanto, se l'output dell'EPDS è già alto, rimane tale anche dopo l'aggiunta dei fattori di rischio. Quando l'EPDS rileva un rischio medio, l'aggiunta del Questionario sui Fattori di rischio permette di "spostare" il 67% delle donne (n=182) nel gruppo dell'alto rischio. Quando l'EPDS rileva un rischio basso, l'aggiunta del Questionario sui Fattori di rischio permette di "spostare" l'1% delle donne (n=94) nell'alto rischio, e il 6% nel medio rischio (n=568).

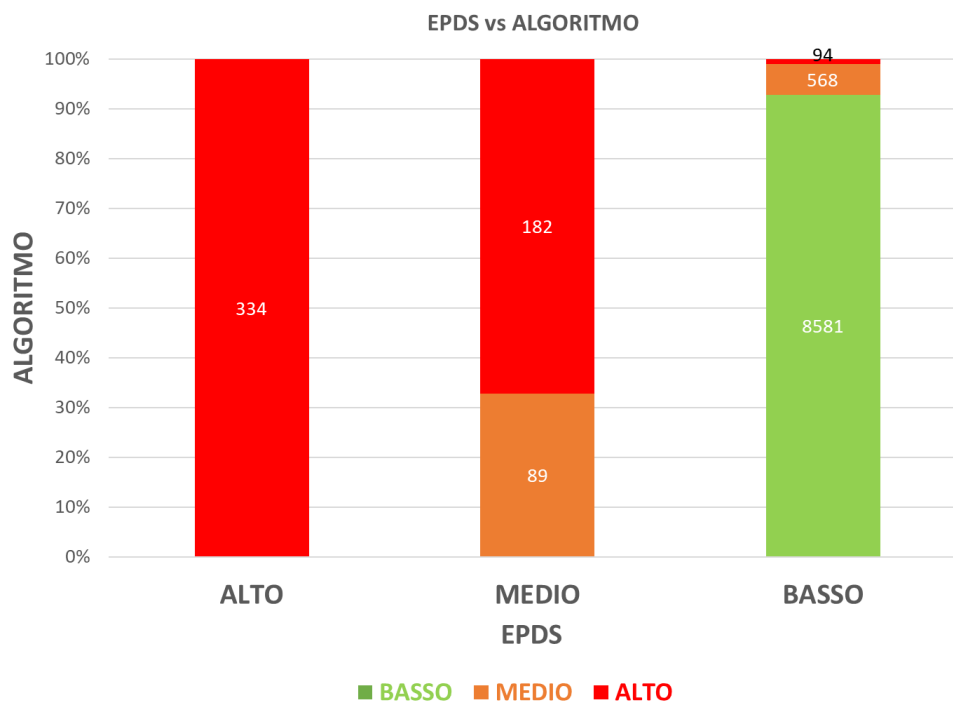


Figura 102. Passaggi da un gruppo di rischio minore ad uno maggiore dopo l'aggiunta del *Questionario sui Fattori di Rischio* rispetto al solo EPDS. Nella barre la suddivisione per rischio sulla base del solo EPDS; in rosso, arancione e verde, la proporzione di donne che passano rispettivamente nel gruppo alto, medio e basso rischio.

Ci si è poi domandati quali fossero i fattori di rischio che maggiormente influenzassero tali passaggi da un gruppo di rischio all'altro. Come si vede nel grafico seguente (Fig. 103), i fattori di rischio *psichiatrici* risultano essere quelli che pesano maggiormente sul passaggio dal medio all'alto rischio (64,6%) e dal basso al medio rischio (4,43%), determinando da soli circa il 70% dei passaggi. I fattori di rischio delle altre classi sembrano influire in modo minore, in particolare: l'uso di sostanze stupefacenti e/o alcol determina un passaggio dal basso al medio rischio nell'11% dei casi; la presenza di episodi di violenza fisica e/o psicologica determina un passaggio dal medio o dal basso all'alto rischio nel 5% dei casi e dal basso al medio nell'1% dei casi. Infine, i fattori di rischio sociofamiliari sembrano influire solo nel passaggio dal basso al medio rischio nel 4% dei casi.



Figura 103. Passaggi da un gruppo di rischio inferiore ad uno maggiore definito da ogni singola classe di fattori di rischio aggiunta al solo EPDS.

## 2. Come stanno le mamme e i bambini a un anno dal parto? Analisi e validazione dello strumento di screening creato ad hoc per il progetto regionale.

Alla luce dei risultati appena esposti, si è voluta valutare l'efficacia dello screening combinato (EPDS + Questionario sui Fattori di Rischio) a partire dalla definizione di un *gold standard* che ha permesso identificare le donne "malate" quando sono state rintracciate in uno dei flussi informativi (SDO, APT, Farmaceutica) con diagnosi psichiatrica e/o uso di psicofarmaci, dal momento dello screening sino a circa un anno dopo il parto, come descritto nella sezione materiali e metodi.

Sono 281 le donne che a distanza di tempo (variabile) dallo screening hanno ricevuto una diagnosi di patologia psichiatrica perinatale, corrispondenti al 2,8% della popolazione sottoposta allo screening dopo il parto.

Come si evince dalla seguente Fig. 104, queste 281 neo-mamme sono state rintracciate in uno o più dei flussi informativi, dei quali quello della Farmaceutica è risultato essere il più informativo (61,5%), seguito da quello dell'Assistenza Psichiatrica Territoriale (57%). 5 mamme sono state rintracciate in tutti e tre i flussi informativi.

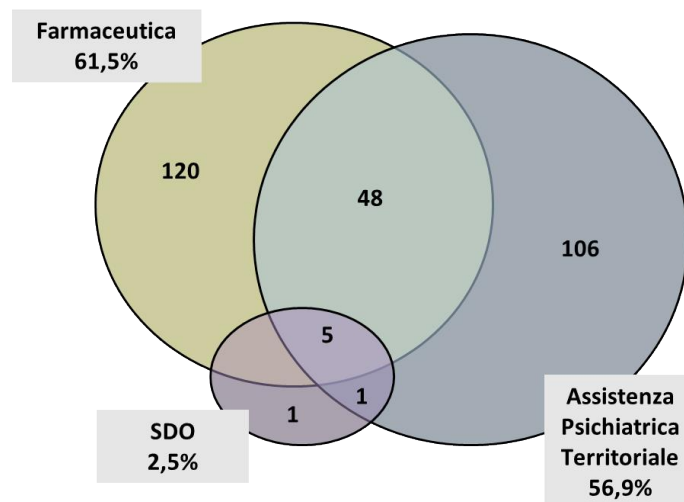


Figura 104. Fonti informative per la definizione delle donne malate (gold standard).

Quindi, dopo tale riscontro, ci si è chiesti quante donne fossero nel tempo risultate vere malate a partire dai gruppi di rischio rilevati al momento dello screening, ovvero quante di queste 281 donne avevano ottenuto un rischio di patologia psichiatrica perinatale alto o medio dopo il parto. Come si può osservare in Fig. 105, il 17% delle donne (n=106) che erano risultate ad alto rischio allo screening, risultano essere vere malate avendo ricevuto una conferma diagnostica di patologia psichiatrica, così come il 3,2% delle donne che erano risultate a medio rischio (n=21). Nel caso delle donne che erano risultate a basso rischio, l'1,8% si rivela invece essere malata (n=154).

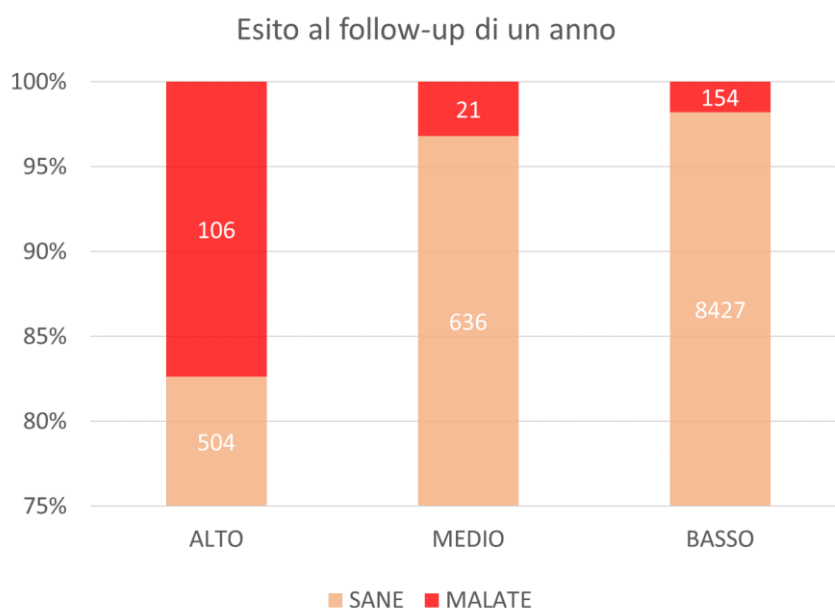


Figura 105. Capacità di filtraggio dei casi patologici del test di screening.

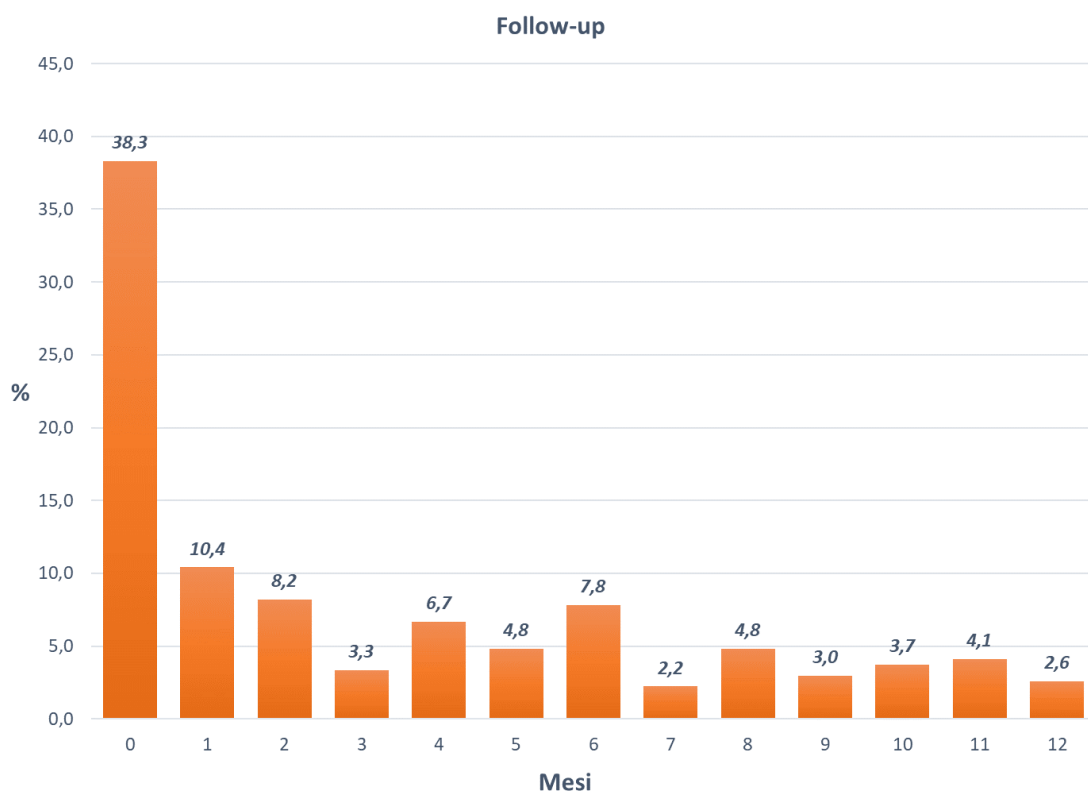
Nella tabella che segue (Tabella 27) sono riportati i valori assoluti di veri positivi, falsi positivi, falsi negativi e veri negativi da cui è stato effettuato il calcolo della sensibilità, della specificità e dei valori predittivi positivo (VPP) e negativo (VPN) per l'intero programma di screening. Nel calcolo dei veri positivi, è stato considerato positivo (1) lo screening composto dalla somma sia dell'alto che del medio rischio; lo screening è negativo (0) in caso di esito di rischio basso. La sensibilità e la specificità risultano essere rispettivamente del 45% e dell'88%. Il VPP è 0,100, il VPN è 0,982.

		GOLD STANDARD		Tot	
		1 (malate)	0 (sane)		
SCREENING	1 (positivo)	127	1140	1267	<b>VPP</b> 0,100
	0 (negativo)	154	8427	8581	<b>VPN</b> 0,982
Tot		<b>281</b>	<b>9567</b>	9848	
		<b>SENSIBILITÀ</b>	<b>SPECIFICITÀ</b>		
		0,452	0,881		

Tabella 27. Tabella di contingenza 2x2 per il calcolo della sensibilità, della specificità e del valore predittivo positivo (VPP) e negativo (VPN). Gli incroci GS1xS1=veri positivi; GS0xS1=falsi positivi; GS1xS0=falsi negativi; GS0xS0=veri negativi.

Ci si è poi chiesti quanto tempo intercorresse fra il parto e l'essere rintracciate in uno dei flussi secondo il *gold standard* sopra descritto, quindi fra il parto e l'evento "diagnosi/presa in carico psichiatrica".

Come si evince dal grafico seguente (Fig. 106), il 57% delle donne viene presa in carico entro i 2 mesi di vita del bambino, di cui il 38% sostanzialmente appena dopo la dimissione dal ricovero da parto. Sembra emergere un secondo picco a 6 mesi, con un 8% di prese in carico, per poi calare ed assumere un andamento costante nei successivi mesi sino all'anno di vita del bambino.



*Figura 106. Percentuale di donne prese in carico dopo il parto in funzione del tempo.*

Andando ad analizzare nello specifico il 38,3% delle donne prese in carico entro il mese di vita del bambino, il 68% sono mamme che erano risultate ad alto rischio allo screening, che avevano ricevuto subito la conferma diagnostica per patologia psichiatrica e per le quali, in molti casi, si era attivata una dimissione protetta (Fig. 107).



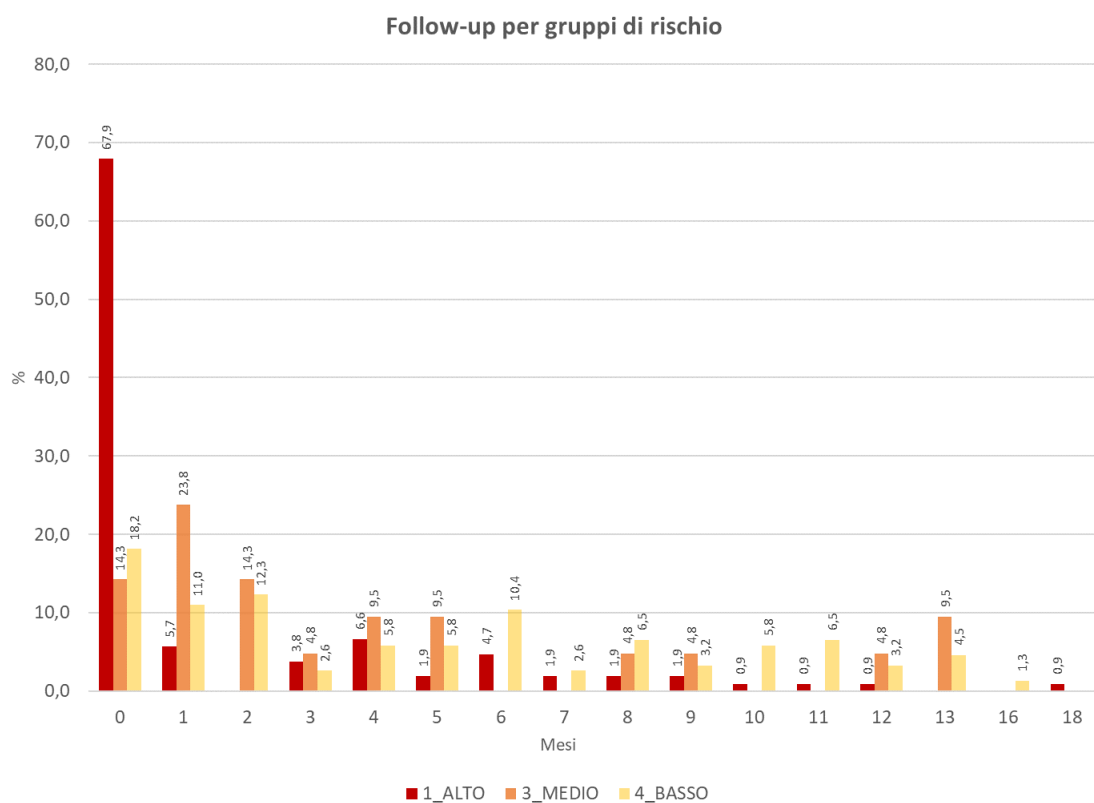


Figura 107. Percentuale di donne prese in carico in funzione del tempo e dei livelli di rischio allo screening.

È stata quindi fatta un'analisi di sopravvivenza con il metodo Kaplan-Meier per studiare e confrontare le tre “curve di sopravvivenza” realizzate per i gruppi di rischio, individuando come “evento” la presa in carico della donna in funzione del tempo. È stato poi eseguito il Log Rank Test che ha confermato una differenza significativa in termini di “sopravvivenza” fra i tre gruppi di rischio ( $p < .0001$ ), individuando una curva per l'alto rischio (in blu), che diminuisce drasticamente entro 50 giorni dal parto. Ciò è indicativo della tempestività e dell'efficacia dell'intervento, significando che entro 50 giorni dal parto quasi tutta la casistica di donne ad alto rischio entra in un percorso di diagnosi o trattamento.

Per quanto riguarda il medio (in rosso) e il basso rischio (in verde), le curve tendono a diminuire più gradualmente, sebbene costantemente, soprattutto a distanza di più tempo, indicativo, probabilmente, della necessità di una latenza maggiore per questi due gruppi di rischio prima che la patologia si manifesti e la donna venga di conseguenza presa in carico (Fig. 108).

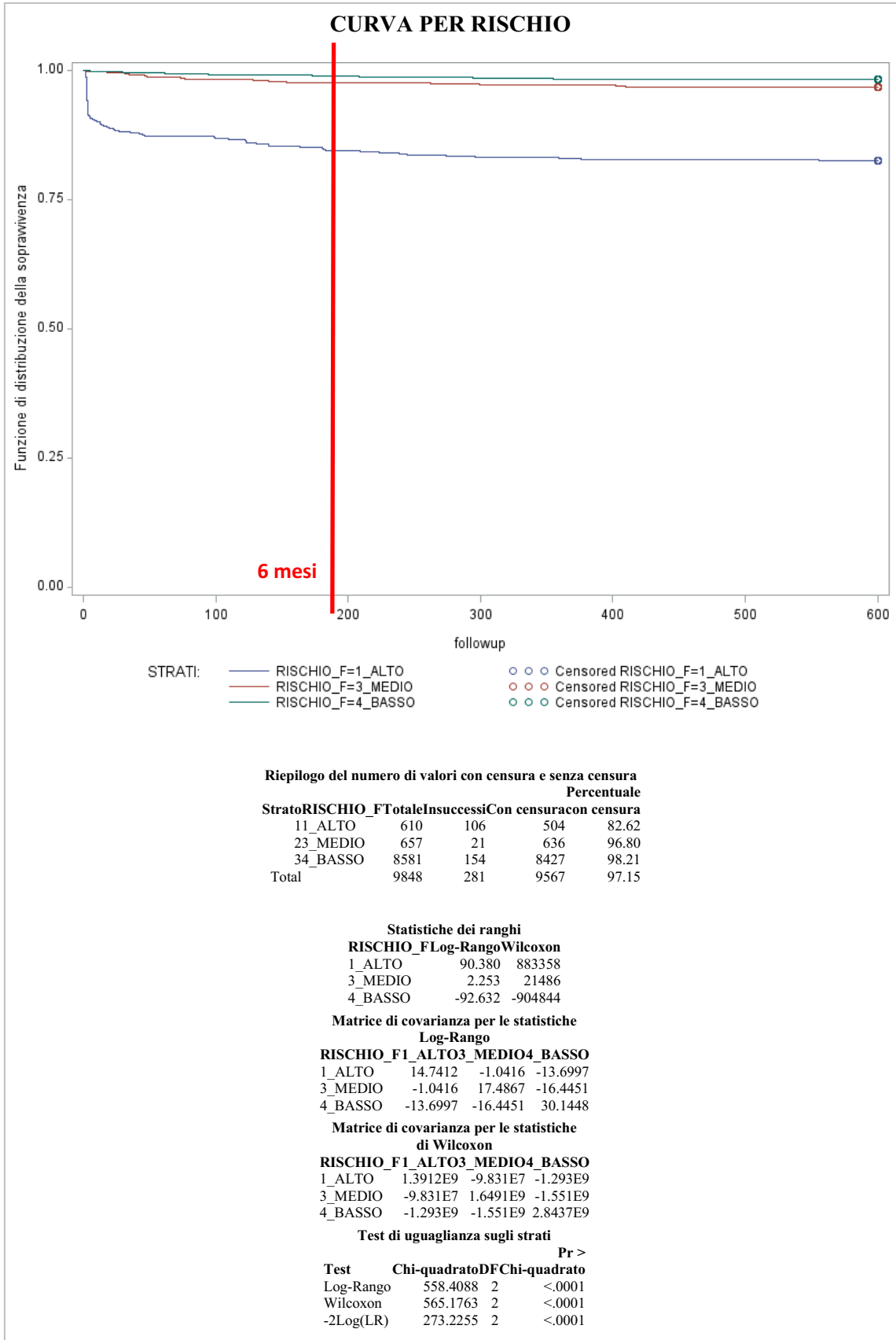


Figura 108. Curve di sopravvivenza per gruppi di rischio e Log Rank Test.

Infine, si è voluto verificare la bontà del cut-off per l'alto rischio dell'EPDS individuato per il progetto, che, rispetto al valore di 12 definito dalla letteratura internazionale, è stato fissato a 15, con l'intento di ridurre al minimo i falsi positivi dovuti al sovrapporsi dello screening con i primi giorni post-parto, caratterizzati da fisiologiche alterazioni umorali legate agli sbalzi ormonali. È stata quindi realizzata una curva ROC inserendo nel modello la variabile continua dello score EPDS ed è stata studiata la sensibilità e la specificità dell'EPDS al variare del valore soglia per l'alto rischio (Fig. 109). Maggiore è l'area individuata sotto la curva, ovvero più essa si avvicina all'angolo superiore sinistro del grafico, verso il valore di 1.00, più accurato risulta il test, e il punto più vicino a tale angolo rappresenta il cut-off che massimizza contemporaneamente sensibilità e specificità. L'area sotto la curva del test di screening con solo EPDS è buona, pari allo 0,69.

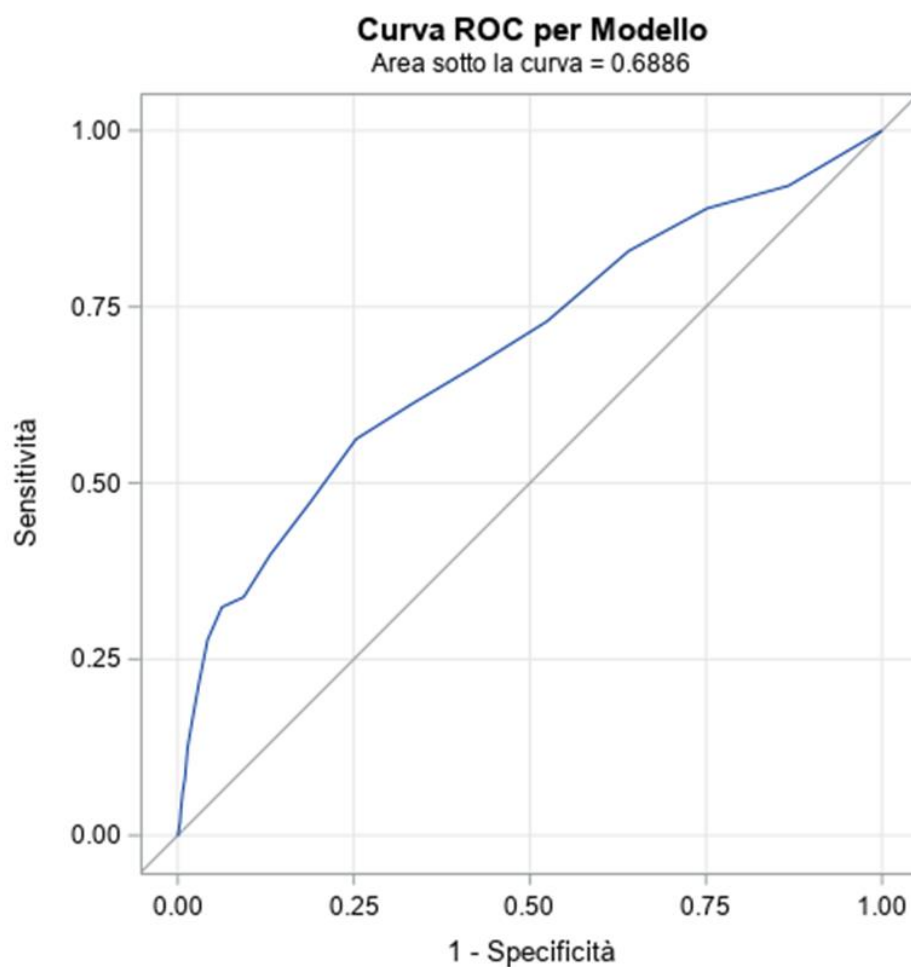


Figura 109. Curva ROC che studia la variabile continua dell'esito del test EPDS.  $AUC=0.6886$ ; ( $p<.0001$ )

Come mostrato in *Tabella 28*, l'indice di Youden ha permesso di individuare il valore di cut-off pari a 15 come quello più vantaggioso che massimizza sensibilità e specificità del test EPDS nell'immediato post-partum (Indice di Youden=0,261), confermando la bontà della scelta stabilita in fase di programmazione dell'intervento.

VALORE SOGLIA	_SENSIT_	_1MSPEC_	youden's index
0	0	0,000104526	-0,000104526
1	0	0,000209052	-0,000209052
2	0	0,000313578	-0,000313578
3	0,003558719	0,00052263	0,003036089
4	0,003558719	0,000731682	0,002827037
5	0,007117438	0,001463364	0,005654074
6	0,014234875	0,002299571	0,011935304
7	0,017793594	0,003240305	0,014553289
8	0,035587189	0,004494617	0,031092572
9	0,060498221	0,006898714	0,053599506
10	0,081850534	0,010348071	0,071502462
11	0,12455516	0,014006481	0,11054868
12	0,163701068	0,020696143	0,143004925
13	0,217081851	0,030312533	0,186769318
14	0,277580071	0,042437546	0,235142525
<b>15</b>	<b>0,323843416</b>	<b>0,062715585</b>	<b>0,261127832</b>
16	0,338078292	0,093655273	0,244423018
17	0,398576512	0,131598202	0,26697831
18	0,473309609	0,188669384	0,284640224
19	0,56227758	0,253161911	0,309115669
20	0,612099644	0,3323926	0,279707045
21	0,665480427	0,42197136	0,243509067
22	0,729537367	0,524511341	0,205026025
23	0,829181495	0,640221595	0,1889599
24	0,889679715	0,75175081	0,137928905
25	0,921708185	0,867147486	
26	1	1	

*Tabella 28. Output SAS, ROC Model. Valori di sensibilità, 1-specificità e Indice di Youden al variare del cut-off del test EPDS.*

Infine, si riportano i risultati della Sensitivity Analysis che ha permesso di studiare la sensibilità in diversi scenari.

Si è partiti dal confrontare l'accuratezza del solo EPDS con quella del test combinato grazie all'algoritmo (EPDS + Questionario sui Fattori di Rischio) ancora una volta mediante l'analisi della curva ROC, considerando però l'esito del test come variabile

categoriale espressa nelle categorie di rischio (alto, medio e basso). Come si nota dal grafico sottostante (Fig. 110), l'area sotto la curva (AUC) del test combinato (in blu) è maggiore rispetto a quella individuata dal solo EPDS (in rosso), confermando l'importanza e il peso dei fattori di rischio nel definire l'accuratezza di uno screening per patologia psichiatrica perinatale ( $p < .0001$ ). In particolare, da una AUC per l'EPDS pari a 0,64, si arriva ad un valore di 0,68 per il test combinato.

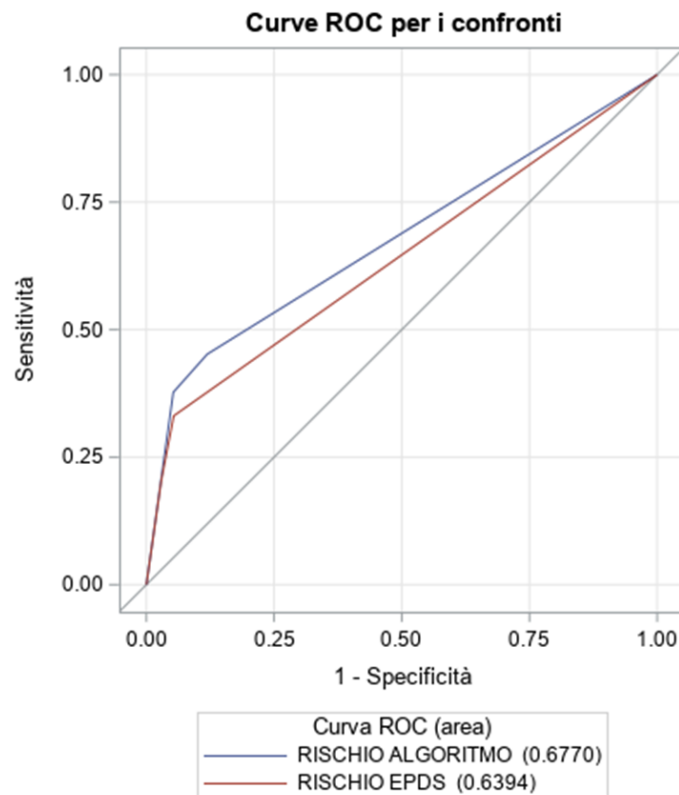


Figura 110. Confronto fra le curve ROC del solo EPDS e del test combinato.

In Tabella 29 sono mostrati tutti i valori a confronto. Considerando solo l'EPDS, si avrebbe una sensibilità del 33% e una specificità del 94%. Con il test combinato grazie all'algoritmo, la specificità si abbassa lievemente raggiungendo l'88%, ma questo permette di migliorare la sensibilità al 45%.

esito_EPDS	Frequenza	_PROB_	_POS_	_NEG_	_FALPOS_	_FALNEG_	_SENSIT_	_1MSPEC_	SPECIFICITA
1EPDS_ALTO	334	0,170659	57	9290	277	224	0,202847	0,028954	0,971046305
2EPDS_MEDIO	271	0,132841	93	9055	512	188	0,330961	0,053517	0,946482701
3EPDS_BASSO	9243	0,02034	281	0	9567	0	1	1	0

esito_ALGORITMO	Frequenza	_PROB_	_POS_	_NEG_	_FALPOS_	_FALNEG_	_SENSIT_	_1MSPEC_	SPECIFICITA
1_ALTO	610	0,173772	106	9063	504	175	0,377224	0,052681	0,947318909
3_MEDIO	657	0,031964	127	8427	1140	154	0,451957	0,11916	0,880840389
4_BASSO	8581	0,017947	281	0	9567	0	1	1	0

Tabella 29. Output SAS ROC Model per EPDS e test combinato che mostra i valori di veri positivi, veri negativi, falsi positivi e falsi negativi; sensibilità, specificità, 1-specificità.

Infine, si è fatto un confronto tramite le curve ROC fra i diversi scenari di solo EPDS, test combinato dall'algoritmo (EPDS + tutti i fattori di rischio) ed EPDS combinato con ogni classe di fattori di rischio presa singolarmente. Come si può vedere dal grafico seguente (*Fig. III*), la curva ROC del test EPDS+fattori di rischio sociofamiliari migliora minimamente rispetto al solo EPDS, mentre quella del test EPDS+abuso di sostanze/alcol rimane sostanzialmente invariata. Invece, l'associazione dell'EPDS con le classi di rischio psichiatrico e violenza migliorano la curva (AUC solo EPDS=0.64; AUC EPDS+fr\_psic=0.66; AUC EPDS+fr\_violenza=0.67).

Nel testare diversi scenari, lo screening che combina l'EPDS con tutte le classi di fattori di rischio resta il migliore, con un'AUC pari a 0.68 ( $p<.0001$ ) e permette di massimizzare la sensibilità del test (Tabella 30).

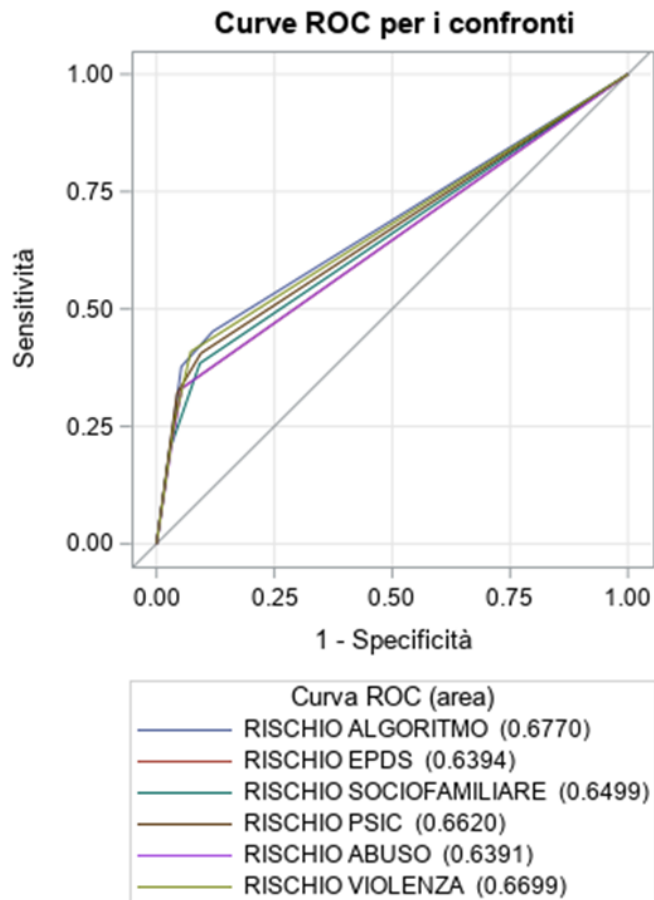


Figura 111. Confronto fra curve ROC dei diversi scenari (solo EPDS, combinato, EPDS+singoli fattori di rischio).

<u>_SOURCE_</u>	<u>_PROB_</u>	<u>_POS_</u>	<u>_NEG_</u>	<u>_FALPOS_</u>	<u>_FALNEG_</u>	<u>_SENSIT_</u>	<u>_1MSPEC_</u>	<u>SPEC</u>
RISCHIO ALGORITMO	0.173771607	106	9063	504	175	0.377224199	0.052681091	0.947319
RISCHIO ALGORITMO	0.031964476	127	8427	1140	154	0.451957295	0.119159611	0.88084
RISCHIO ALGORITMO	0.017946626	281	0	9567	0	1	1	0
RISCHIO EPDS	0.170658702	57	9290	277	224	0.202846975	0.028953695	0.971046
RISCHIO EPDS	0.13284133	93	9055	512	188	0.330960854	0.053517299	0.946483
RISCHIO EPDS	0.020339717	281	0	9567	0	1	1	0
RISCHIO SOCIOFAMILIARE	0.170658684	57	9290	277	224	0.202846975	0.028953695	0.971046
RISCHIO SOCIOFAMILIARE	0.077981686	108	8687	880	173	0.384341637	0.091982858	0.908017
RISCHIO SOCIOFAMILIARE	0.019525959	281	0	9567	0	1	1	0
RISCHIO PSIC	0.176817653	90	9148	419	191	0.320284698	0.043796383	0.956204
RISCHIO PSIC	0.047431113	114	8666	901	167	0.40569395	0.094177903	0.905822
RISCHIO PSIC	0.018906374	281	0	9567	0	1	1	0
RISCHIO ABUSO	0.162087951	59	9262	305	222	0.209964413	0.031880422	0.96812
RISCHIO ABUSO	0.141078839	93	9055	512	188	0.330960854	0.053517299	0.946483
RISCHIO ABUSO	0.020339717	281	0	9567	0	1	1	0
RISCHIO VIOLENZA	0.166287447	73	9201	366	208	0.259786477	0.038256507	0.961743
RISCHIO VIOLENZA	0.11290331	115	8871	696	166	0.409252669	0.072750078	0.92725
RISCHIO VIOLENZA	0.018368928	281	0	9567	0	1	1	0

Tabella 30. Output SAS ROC Model per i diversi scenari del test, che mostra i valori di veri positivi, veri negativi, falsi positivi e falsi negativi, sensibilità e specificità, 1-specificità.

## *e. Discussione*

I risultati appena presentati, svelano l'epidemia nascosta del fenomeno della Depressione Perinatale nella Regione Veneto e mostrano l'importanza e il valore della programmazione di percorsi di screening e presa in carico dedicati alle donne a rischio. Dai dati ottenuti e descritti, si può complessivamente ricavare una valutazione positiva degli obiettivi del progetto, che ha permesso di implementare una pratica assistenziale su tutto il territorio regionale che mira ad anticipare e universalizzare la determinazione del rischio di ogni donna di sviluppare un disagio psichico in epoca perinatale, e di ampliare ed estendere l'attenzione al fenomeno dal solo territorio (e.g. Consultori Familiari), storicamente delegato a prendersi cura della donna nel puerperio, ad anche le strutture ospedaliere dei punti nascita, potendo così non solo raggiungere quante più donne possibili, ma anche sensibilizzare e formare i professionisti, in particolare le ostetriche, sull'importanza della salute mentale delle mamme in epoca perinatale congiuntamente alla salute fisica. A queste professioniste è riservato il delicato e onorevole compito di aiutare la mamma a mettere al mondo il suo bambino in sicurezza e aiutarla quando c'è qualcosa che non va, e tale sicurezza include anche quella psichica. Come è emerso, pur essendo inizialmente un'aggiunta al carico di lavoro già saturo, con il passare del tempo le ostetriche hanno imparato dall'esperienza e sono diventate sempre più abili e sensibili nel guidare la mamma durante la compilazione dello screening, all'interno di un'atmosfera accogliente ed empatica che, alla fine, supporta non solo la madre ma anche la buona riuscita del programma.

A tal proposito, un grande risultato del progetto è la creazione e la definitiva implementazione di un sistema di sorveglianza informativo attivo collegato al flusso del Certificato di Assistenza al Parto (CedAP) che, oltre a facilitare l'ostetrica nella procedura di decodifica dello screening fornendo un risultato immediato sul rischio della mamma e sui percorsi assistenziali indicati, permette la raccolta di una massiva quantità di dati. L'aver raccolto, in soli 6 mesi quasi 10.300 screening contenenti anche i questionari EPDS è un risultato che probabilmente non ha eguali in letteratura, con un'aderenza media del 76.3%, che sfiora il 100% in alcuni punti nascita, e che continua ad aumentare nel tempo, collocandosi ad oggi a quasi il 90% (rispetto al 64% dei primi quattro mesi di sperimentazione).



Il sofisticato algoritmo alla base del sistema informativo, permette di suddividere le donne in gruppi di rischio di depressione perinatale (alto, medio o basso) e, anche in questo senso, rappresenta un importante contributo non solo alla ricerca ma anche alla clinica. Nella fase di programmazione del progetto, infatti, proprio sulla base del rischio si sono definiti specifici percorsi assistenziali e di presa in carico, individuando percorsi intra-ospedalieri per le donne ad alto rischio e percorsi integrati ospedale-territorio per le donne a medio rischio. Dai risultati, emerge come considerando insieme l'alto e il medio rischio, la prevalenza regionale di positività allo screening si attesta al 12.5%. Tale valore, composto da un 6% di alto rischio e da un 6.5% di medio rischio, sembra coerente con i dati presenti in letteratura, sebbene si tratti di un confronto difficile a causa dell'eterogeneità degli studi in termini di setting, timing, scelta degli strumenti e dei cut-off di screening. Per quanto riguarda l'Italia, i valori di prevalenza variano dal 4.7% al 13%. In particolare, i valori minimi (4.7%) sono stati rilevati da uno studio di Clavenna et al.<sup>181</sup> che ha indagato la prevalenza di depressione postpartum tramite la somministrazione dell'EPDS con cut-off di 12-13 alle donne durante i bilanci di salute pediatrici. I valori massimi (13%) sono riportati in uno studio di Grussu e Quatraro<sup>182</sup>, che ha indagato la prevalenza di depressione postpartum in un gruppo di donne fra la sesta e l'ottava settimana postpartum mediante la somministrazione dell'EPDS con un cut-off di 9 e del questionario General Health Questionnaire (GHQ12), con cut-off di 4. L'analisi delle singole risposte date da ogni mamma all'EPDS durante il nostro screening, ha evidenziato la prevalenza di una sintomatologia che vira più sul carattere ansioso, soprattutto per le donne a medio rischio. Osservando gli altri item del test, tuttavia, che esplorano maggiormente la sintomatologia depressiva, è interessante notare come questa prevalga fra le donne ad alto rischio. Questo risultato, non solo è indice del fatto che una sintomatologia depressiva spesso sia sottesa ad una ansiosa, ma probabilmente anche della nota alta frequenza di comorbilità fra disturbi d'ansia e depressione<sup>143</sup>. Un dato allarmante è che il 2.2% del totale delle donne sottoposte a screening riferisce di aver avuto almeno un pensiero autolesivo nell'arco della settimana precedente, ovvero ben il 66% delle donne ad alto rischio. Alla luce delle drammatiche evidenze emerse dalla letteratura, che nei Paesi ad alto reddito riconoscono il suicidio come la principale causa di morte durante la gravidanza e nel primo anno successivo al

parto<sup>162</sup>, questo dato impone di verificare accuratamente il profilo clinico di queste mamme, e riconferma l'importanza degli screening in epoca perinatale.

Uno dei valori aggiunti del progetto è la creazione ad hoc del Questionario sui Fattori di Rischio e la sua combinazione con l'EPDS all'interno dello screening. I dati emersi forniscono una fotografia drammatica, ma realistica, della realtà e delle radici di una maternità patologica e fragile, che nulla ha a che fare con l'immagine di una maternità e di un'infanzia idealizzate, prive come “per definizione” di malattia, violenza, abusi di sostanze o avversità. Invece, il 10% di tutte le mamme sottoposte a screening dichiara di aver subito almeno un episodio di violenza fisica e/o psicologica nella propria vita, di cui il 36% sono donne ad alto rischio, che in più della metà dei casi riferiscono di aver subito tali episodi recentemente. Il 17.4% dichiara di fare uso di sostanze stupefacenti (3.2%) e/o alcol (14.3%), di cui il 3% sfocia nell'abuso o uso cronico. Quasi il 40% di tutte le mamme riferisce difficoltà economiche, familiari, eventi di vita stressanti, carenza di supporto familiare e sociale, vissuti di solitudine. Infine, quasi il 42% riferisce storia attuale o pregressa di disturbi psichici, che risultano i fattori di rischio prevalenti, in linea con la letteratura inerente<sup>169,183</sup>. A tal proposito, i fattori di rischio emersi sono anche fra i più correlati con il rischio di maltrattamento o di trascuratezza del bambino, pertanto l'indirizzare queste mamme verso percorsi assistenziali dedicati non è solo un'azione di cura verso la mamma, ma anche di prevenzione verso il bambino<sup>118</sup>.

Come detto, lo screening combinato è un valore aggiunto di tale progetto, poiché non solo permette di meglio descrivere e conoscere le mamme, ma anche di recuperare circa il 7% di donne che altrimenti non giungerebbero all'attenzione dei Servizi perché classificate come a basso rischio dal solo EPDS. Inoltre, porta a valutare prima circa il 67% di donne che dal solo EPDS sarebbero classificate come a medio rischio, indirizzandole ad una valutazione psichiatrica entro la dimissione dal ricovero da parto. I fattori di rischio psichiatrici sono i principali “responsabili” di tali passaggi da un gruppo di rischio inferiore ad uno di rischio maggiore e questo, come si evince dalla *Sensitivity Analysis*, porta ad una significativa ottimizzazione del test rendendolo molto più accurato.

In merito agli esiti di salute a lungo termine, a distanza di un anno dal parto quasi il 3% delle donne sottoposte a screening ha sviluppato una patologia psichiatrica. Questo dato

è in linea, sebbene leggermente superiore, al valore ricavato dal sistema di sorveglianza realizzato in fase programmatoria dell'intervento che, indagando retrospettivamente il fenomeno della depressione perinatale in Veneto fra il 2010 e il 2018, aveva rilevato una prevalenza del 2% (cfr. *Paragrafo a6*).

Un ottimo risultato del progetto riguarda le specifiche fonti informative in cui si sono rintracciate le donne malate. Il flusso più informativo nel sistema di sorveglianza retrospettivo, infatti, risultava la Farmaceutica, che individuava l'80.5% delle donne affette da un disturbo psichico, seguito da quello dell'Assistenza Psichiatrica Territoriale in cui veniva rintracciato il 31% delle donne. Dopo l'implementazione del programma di screening, le donne rintracciate nel flusso dell'Assistenza Psichiatrica Territoriale sono aumentate al 57%, quelle rintracciate nel flusso della Farmaceutica, invece, sono diminuite al 61.5%. Sebbene siano necessarie ulteriori rivalutazioni in follow-up ancora più lunghi e su una popolazione ancora più estesa, questo è un dato importante indicativo di un buon risultato dell'intero programma di screening, che ha permesso l'identificazione di molte donne che altrimenti non sarebbero giunte all'attenzione psichiatrica, così come il loro inserimento in canali assistenziali specifici e dedicati.

In merito alla validità dello strumento di screening, il 20% delle donne risultate positive (considerando insieme alto e medio rischio), riceve una conferma diagnostica di patologia psichiatrica entro l'anno di vita del bambino. Ciò avviene anche per quasi il 2% delle donne risultate a basso rischio allo screening, un dato che merita di essere approfondito per portare alla luce eventuali fattori predittivi che non sono stati considerati fra i fattori di rischio. In merito alla validità dello strumento di screening, si è ottenuta una sensibilità del 45% ed una specificità dell'88%, con un valore predittivo positivo (VPP) relativamente contenuto del 10%, a favore di un valore predittivo negativo (VPN) molto alto al 98%. Ciò vuol dire che tra tutti i positivi allo screening, il 10% è davvero malato, e tra tutti i negativi il 98% è sano. È un risultato buono, alla luce degli outcome infausti descritti nell'introduzione.

Un altro ottimo risultato del progetto è la tempestività della presa in carico delle donne cui viene confermata una diagnosi di disturbo psichiatrico perinatale. Il 57% delle donne viene presa in carico entro i 2 mesi di vita del bambino, di cui il 38% sostanzialmente appena dopo la dimissione dal ricovero da parto. Di queste, quasi il

70% sono mamme risultate ad alto rischio allo screening. L'analisi delle curve di sopravvivenza ha permesso di rilevare che entro i 50 giorni dal parto quasi tutta la casistica delle mamme ad alto rischio entra in un percorso di diagnosi o cura. Le donne risultate a medio rischio entrano in un percorso di diagnosi o cura più avanti, in maniera direttamente proporzionale all'età del bambino, probabilmente perché è necessario un tempo maggiore prima che la patologia si manifesti come tale. Questo dato è indicativo della tempestività e dell'efficacia dell'intervento così pensato in fase di programmazione ed è in linea con la vasta letteratura che da un lato raccomanda interventi quanto più precoci possibili, dall'altro evidenzia quanto un intervento precoce possa essere benefico e d'aiuto sia per la mamma che per il bambino.

Infine, dall'analisi delle curve ROC, è emerso come il cut-off di 15 scelto per l'EPDS, effettivamente sia il valore che ottimizza al meglio la sensibilità e la specificità del test somministrato nei primi giorni dopo il parto. La *Sensitivity Analysis*, poi, conferma che combinare all'EPDS un questionario che indaghi anche i fattori di rischio riconosciuti dalla letteratura come più predittivi dell'insorgenza di disturbi psichiatrici perinatali, migliora significativamente l'accuratezza dello screening e aiuta i professionisti che si prendono cura delle mamme e dei bambini, ad individuare i percorsi di cura migliori.

## *2. Discussione generale e conclusioni*

---

I fenomeni studiati e approfonditi in questo lavoro di tesi hanno portato a riflettere sull'importanza di programmare interventi e percorsi di prevenzione e presa in carico precoce di tutte quelle forme di rischio e sofferenza che gravano sulla salute del bambino, della mamma, della famiglia e della comunità tutta, anche nell'ottica, talvolta, di spezzare cicli di dolore, sofferenza e violenza.

Il lavoro sin qui svolto, ha permesso di fornire una fotografia e di conoscere maggiormente fenomeni quali il Child Neglect, il Chemical Abuse e la Depressione Perinatale e come essi impattino sugli esiti di salute del bambino e della mamma. La conoscenza degli esiti strutturali e funzionali del neurosviluppo in bambini esposti precocemente a condizioni di deafferentazione ambientale e di esposizione tossica nella prima infanzia è un valore importante che guida la diagnosi e la presa in carico precoce sulla base di previsioni prognostiche, attraverso un lavoro che può e deve essere proprio di un'equipe multidisciplinare, che coinvolge Medici, Psicologi e Servizi Sociali.

Come si è imparato, i bambini stanno bene se vivono in un ambiente vitale, responsivo, sintonizzato ai loro bisogni primari di accudimento, vicinanza e calore, oltre che di latte. Ogni declinazione del loro sviluppo dipende dalla qualità delle esperienze che faranno sin dal primo ambiente che abiteranno: l'utero materno.

È sorprendente apprendere come l'interazione diadica reciproca cominci sin da lì. Quando un feto raggiunge l'utero materno, comunica alla madre di prepararsi al suo arrivo, in modi affascinanti che coinvolgono direttamente scambi ormonali, molecolari, neurotrasmettitoriali e indirettamente fantasie inconsce. Così, insieme all'embrione anche le basi neurali della maternità si impiantano, e prima ancora del suo corpo, il cervello della madre comincia a modificarsi, in risposta ai segnali del feto. Le alterazioni cerebrali scatenate in gravidanza e nel postpartum, riguardano tutte quelle aree e sistemi neurali della corteccia frontale e del sistema limbico coinvolte nella cognizione e nelle emozioni, che si riveleranno cruciali nell'accudimento del bambino, nella comprensione e nella traduzione dei suoi segnali e nella motivazione e nell'espressione comportamentale materne. La maternità rimodella il volume della materia grigia attraverso meccanismi di potatura neuronale di alcune aree (che in maniera simile e in modo affascinante avvengono in adolescenza) volti a potenziare e

specializzare le reti neurali di altre aree coinvolte nella capacità di attribuire stati mentali (pensieri, sentimenti, intenzioni), nell'empatia, nella comprensione, regolazione ed espressione emotiva, nel rispecchiamento, nella motivazione e nella mentalizzazione<sup>165,184</sup>.

Se la mamma è ammalata, i bambini restano da soli. Come si è visto, le conseguenze a breve e lungo termine di una qualsiasi forma di patologia della relazione sono drammatiche e pervadono ogni area di sviluppo, con esiti più gravi se contingenti alle finestre sensibili e critiche per la maturazione cerebrale del bambino, contribuendo a programmare individui ammalati, sulla base dell'esperienza di tali previsioni violate<sup>2,12</sup>.

Dalla letteratura si evince come molti siano i fattori di rischio comuni al Neglect, al Chemical Abuse e alla Depressione Perinatale sia quando analizzati singolarmente, sia quando osservati in comorbidità, quali la presenza di pregressa o attiva patologia psichiatrica, abuso di sostanze stupefacenti e alcol (spesso usati come auto-curativi), basso status socio-economico, condizioni di marginalità, isolamento, immigrazione, mancanza di supporto nella rete familiare e comunitaria, giovane età della mamma, monoparentalità, recenti eventi di vita stressanti o traumatici, gravidanza indesiderata, storia di violenza intrafamiliare o abuso, maltrattamento o trascuratezza nell'infanzia della madre. Spesso si tratta di cicli che si ripetono, di generazione in generazione, così che esperienze avverse e traumatiche nell'infanzia della mamma la rendono più esposta alla depressione perinatale, che quando non trattata tende a cronicizzare, recidivare e, in extremis, ad aumentare il rischio di suicidio nella mamma e di maltrattamento nel figlio (dal neglect all'infanticidio), che un giorno diventerà genitore<sup>86,123,183,185,186</sup>.

Entrambi i fenomeni del maltrattamento e della trascuratezza infantili e della patologia psichiatrica perinatale materna rappresentano un problema di salute pubblica che dovrebbe ricevere un'attenzione prioritaria, ma che tuttavia risulta ancora sottostimato, misconosciuto e non sufficientemente diagnosticato e trattato, sia per una scarsa o mancata identificazione da parte dei Servizi Sanitari e Sociali sia, per quanto riguarda la depressione perinatale, per una scarsa ricerca di aiuto da parte delle donne dovuta alla mancanza di informazione sul tema e allo stigma che ancora domina la patologia mentale. Inoltre, pur essendo raccomandati, i programmi di prevenzione e cura della depressione perinatale non sempre sono esistenti o efficaci.

Per quanto riguarda gli esiti strutturali e funzionali sul neurosviluppo in bambini esposti a condizioni di Neglect e/o Chemical Abuse nella prima infanzia, la letteratura è ancora scarsa, con conoscenze che vengono perlopiù da studi animali o studi umani con piccole casistiche o retrospettivi.

I risultati emersi dagli studi effettuati in questa sede su ampie casistiche di bambini in fascia 0-3 anni con diagnosi di Neglect e Chemical Abuse, hanno definito profili clinici e familiari gravissimi, da un lato riconfermando alcuni fattori di rischio ambientali e alcune alterazioni (i.e. Corpo Calloso), dall'altro individuando danni strutturali non ancora abbastanza noti in bambini così piccoli, ma potenzialmente specifici (i.e. Esiti gliotici, aumento degli spazi di Virchow-Robin). Dalla letteratura, sappiamo che a lungo termine gli esiti di salute per questi bambini coinvolgeranno lo sviluppo cerebrale, cognitivo, emotivo, relazionale, sociale, psicologico, organico, sino all'età adulta.

L'introduzione su tutto il territorio regionale di uno screening per la Depressione Perinatale e di un sistema informativo basato sui flussi correnti e definitivamente attivo, non solo ha permesso di individuare una prevalenza consistente di maternità difficili, ma è un contributo prezioso per la prevenzione e la presa in carico di una patologia così subdola e silenziosa, ma drammatica, che non dovrebbe più risentire dello stigma della malattia mentale e, di riflesso, per la prevenzione del maltrattamento infantile. La Depressione Prenatale, infatti, può aumentare sino a 4 volte il rischio di maltrattamento nei figli, e i bambini esposti sia a depressione perinatale che a maltrattamenti, hanno un rischio di 12 volte maggiore di sviluppare disturbi psichiatrici<sup>85</sup>.

Vi è poi un'ampia letteratura a sostegno della relazione fra abuso di sostanze e/o alcol in gravidanza, nel postpartum o nel periodo dell'infanzia, e maltrattamento: oltre a configurarsi una condizione di Chemical Abuse, l'abuso di sostanze da parte dei genitori aumenta di due volte il rischio di abuso fisico o sessuale e di neglect nei figli. L'associazione fra abuso di sostanze, depressione, maltrattamento o pratiche parentali disfunzionali, così come fra storia di maltrattamento nell'infanzia della madre, depressione, disturbi di personalità, abuso di sostanze e maltrattamento infantile della prole, attraverso meccanismi di trasmissione intergenerazionale, è altresì ben noto<sup>86,88,89,186</sup>.

Programmi di screening che intercettino le neo-mamme più fragili e maggiormente a rischio di sviluppare depressione perinatale, indagando sia i sintomi che i fattori di

rischio psico-sociali e le indirizzino ad un trattamento adeguato sono cruciali. È poi dimostrata l'efficacia di diversi trattamenti e interventi modulati sulla base del livello di gravità e di rischio sia per la madre che per il bambino, che vanno da interventi psicosociali, a strumenti quali l'Home Visiting, da percorsi di psicoterapia individuali o di gruppo, sino a terapie farmacologiche dimostrate sicure e vantaggiose quando assunte sotto stretto monitoraggio dei professionisti<sup>176</sup>.

Un risultato per il futuro, potrebbe essere “intrecciare” i dati relativi ai fenomeni fin qui analizzati, e osservare, nel tempo, il numero di donne risultate ad alto o medio rischio allo screening per la depressione perinatale, che giungono con i propri bambini all'attenzione di centri specialistici per l'abuso e il maltrattamento infantile, quali il Centro per la Diagnostica del Bambino Maltrattato dell'Azienda Ospedaliera di Padova, o dei Servizi Sociali.

È fondamentale intervenire quanto più precocemente possibile, avendo in mente che prendersi cura della mamma, la aiuta a prendersi cura del suo bambino.



## *Bibliografia*

---

1. Bick J, Nelson CA. Early adverse experiences and the developing brain. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(1):177-196. doi:10.1038/npp.2015.252
2. Nelson CA, Gabard-Durnam LJ. Early Adversity and Critical Periods: Neurodevelopmental Consequences of Violating the Expectable Environment. *Trends Neurosci*. 2020;43(3):133-143. doi:10.1016/j.tins.2020.01.002
3. Babenko O, Kovalchuk I, Metz GAS. Stress-induced perinatal and transgenerational epigenetic programming of brain development and mental health. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;48:70-91. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.11.013
4. Aktar E, Qu J, Lawrence PJ, Tollenaar MS, Elzinga BM, Bögels SM. Fetal and infant outcomes in the offspring of parents with perinatal mental disorders: Earliest influences. *Front Psychiatry*. 2019;10(JUN). doi:10.3389/fpsy.2019.00391
5. Barker DJP. *Mothers, Babies and Health in Later Life*. Harcourt Brace; 1998.
6. van den Bergh BRH, van den Heuvel MI, Lahti M, et al. Prenatal developmental origins of behavior and mental health: The influence of maternal stress in pregnancy. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;117:26-64. doi:10.1016/J.NEUBIOREV.2017.07.003
7. Stiles J, Jernigan TL. The Basics of Brain Development. *Neuropsychol Rev*. 2010;20(4). doi:10.1007/s11065-010-9148-4
8. Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004;101(21). doi:10.1073/pnas.0402680101
9. Baumann N, Pham-Dinh D. Biology of Oligodendrocyte and Myelin in the Mammalian Central Nervous System. *Physiol Rev*. 2001;81(2). doi:10.1152/physrev.2001.81.2.871
10. Fosshage JL. How Do We “Know” What We “Know?” And Change What We “Know?” *Psychoanal Dialogues*. 2011;21(1). doi:10.1080/10481885.2011.545328
11. Paus T, Collins DL, Evans AC, Leonard G, Pike B, Zijdenbos A. Maturation of white matter in the human brain: a review of magnetic resonance studies. *Brain Res Bull*. 2001;54(3). doi:10.1016/S0361-9230(00)00434-2
12. Gabard-Durnam LJ, McLaughlin KA. Do Sensitive Periods Exist for Exposure to Adversity? *Biol Psychiatry*. 2019;85(10). doi:10.1016/j.biopsych.2019.03.975
13. Murray L, Fearon P, Cooper P. Postnatal depression, mother-infant interactions, and child development: Prospects for screening and treatment. In: Milgrom J, Gemmill W, eds. *Identifying Perinatal Depression and Anxiety: Evidence-Based Practice in Screening, Psychosocial Assessment, and Management*. Wiley Blackwell; 2015:139-164.

14. Allister L, Lester B, Carr S, Liu J. The effects of maternal depression on fetal heart rate response to vibroacoustic stimulation. *Dev Neuropsychol.* 2001;20(3):639-651.
15. Naeem N, Zanca RM, Weinstein S, et al. The Neurobiology of Infant Attachment-Trauma and Disruption of Parent–Infant Interactions. *Front Behav Neurosci.* 2022;16. doi:10.3389/fnbeh.2022.882464
16. Apter-Levi Y, Pratt M, Vakart A, Feldman M, Zagoory-Sharon O, Feldman R. Maternal depression across the first years of life compromises child psychosocial adjustment; relations to child HPA-axis functioning. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;64:47-56. doi:10.1016/j.psyneuen.2015.11.006
17. Malave L, van Dijk MT, Anacker C. Early life adversity shapes neural circuit function during sensitive postnatal developmental periods. *Transl Psychiatry.* 2022;12(1). doi:10.1038/s41398-022-02092-9
18. Lester BM, Marsit CJ. Epigenetic mechanisms in the placenta related to infant neurodevelopment. *Epigenomics.* 2018;10(3):321-333. doi:10.2217/epi-2016-0171
19. Yehuda R, Lehrner A. Intergenerational transmission of trauma effects: putative role of epigenetic mechanisms. *World Psychiatry.* 2018;17(3):243-257. doi:10.1002/wps.20568
20. Babenko O, Kovalchuk I, Metz GAS. Stress-induced perinatal and transgenerational epigenetic programming of brain development and mental health. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;48. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.11.013
21. World Health Organization. *Report of the Consultation on Child Abuse Prevention.*; 1999.
22. Autorità Garante per l'Infanzia e l'Adolescenza - Cismai - Terre des Hommes. *II Indagine Nazionale Sul Maltrattamento Dei Bambini e Degli Adolescenti in Italia.*; 2021.
23. Lanius R, Vermetten E, Pain C. *L'impatto Del Trauma Infantile Sulla Salute e Sulla Malattia. L'epidemia Nascosta.* Giovanni Fioritti Editore; 2012.
24. Cecil CAM, Viding E, Fearon P, Glaser D, McCrory EJ. Disentangling the mental health impact of childhood abuse and neglect. *Child Abuse Negl.* 2017;63:106-119. doi:10.1016/j.chiabu.2016.11.024
25. O'kusky JR. *Synapse Elimination in the Developing Visual Cortex: A Morphometric Analysis in Normal and Dark-Reared Cats.* Vol 22.; 1985.
26. Juraska JM, Kopicik JR. *Sex and Environmental Influences on the Size and Ultrastructure of the Rat Corpus Callosum.* Vol 450.; 1988.
27. Rosmalen L, Luijk MPCM, Horst FCP. Harry Harlow's pit of despair: Depression in monkeys and men. *J Hist Behav Sci.* 2022;58(2). doi:10.1002/jhbs.22180

28. Sheridan MA, Fox NA, Zeanah CH, McLaughlin KA, Nelson CA. Variation in neural development as a result of exposure to institutionalization early in childhood. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(32):12927-12932. doi:10.1073/pnas.1200041109
29. Colich NL, Sheridan MA, Humphreys KL, et al. Heightened sensitivity to the caregiving environment during adolescence: implications for recovery following early-life adversity. *J Child Psychol Psychiatry*. 2021;62(8). doi:10.1111/jcpp.13347
30. Mackes NK, Golm D, Sarkar S, et al. Early childhood deprivation is associated with alterations in adult brain structure despite subsequent environmental enrichment. doi:10.1073/pnas.1911264116/-/DCSupplemental
31. Sheridan MA, McLaughlin KA. Dimensions of early experience and neural development: Deprivation and threat. *Trends Cogn Sci*. 2014;18(11):580-585. doi:10.1016/j.tics.2014.09.001
32. Hanson JL, Hair N, Shen DG, et al. Correction: Family Poverty Affects the Rate of Human Infant Brain Growth. *PLoS One*. 2015;10(12). doi:10.1371/journal.pone.0146434
33. Tottenham N, Hare TA, Quinn BT, et al. Prolonged institutional rearing is associated with atypically large amygdala volume and difficulties in emotion regulation. *Dev Sci*. 2010;13(1). doi:10.1111/j.1467-7687.2009.00852.x
34. Post RM, Rubinow DR, Ballenger JC. Conditioning and Sensitisation in the Longitudinal Course of Affective Illness. *British Journal of Psychiatry*. 1986;149(2). doi:10.1192/bjp.149.2.191
35. Guadagno A, Belliveau C, Mechawar N, Walker CD. Effects of Early Life Stress on the Developing Basolateral Amygdala-Prefrontal Cortex Circuit: The Emerging Role of Local Inhibition and Perineuronal Nets. *Front Hum Neurosci*. 2021;15. doi:10.3389/fnhum.2021.669120
36. de Bellis MD. The psychobiology of neglect. *Child Maltreat*. 2005;10(2):150-172. doi:10.1177/1077559505275116
37. Francis F, Ballerini L, Wardlaw JM. Perivascular spaces and their associations with risk factors, clinical disorders and neuroimaging features: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Stroke*. 2019;14(4). doi:10.1177/1747493019830321
38. Yao M, Hervé D, Jouvent E, et al. Dilated Perivascular Spaces in Small-Vessel Disease: A Study in CADASIL. *Cerebrovascular Diseases*. 2014;37(3). doi:10.1159/000356982
39. Schiml-Webb PA, Deak T, Greenlee TM, Maken D, Hennessy MB. Alpha-melanocyte stimulating hormone reduces putative stress-induced sickness behaviors in isolated guinea pig pups. *Behavioural Brain Research*. 2006;168(2). doi:10.1016/j.bbr.2005.08.022
40. Spitz RA, Wolf KM. Anaclitic Depression. *Psychoanal Study Child*. 1946;2(1). doi:10.1080/00797308.1946.11823551

41. Spitz R. Hospitalism; an inquiry into the genesis of psychiatric conditions in early childhood. *Psychoanal Study Child*. 1945;1:53-74.
42. Johnson DE. The Health of Children Adopted From Romania. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1992;268(24). doi:10.1001/jama.1992.03490240054036
43. Nemeroff CB. Paradise Lost: The Neurobiological and Clinical Consequences of Child Abuse and Neglect. *Neuron*. 2016;89(5):892-909. doi:10.1016/j.neuron.2016.01.019
44. Blaisdell KN, Imhof AM, Fisher PA. Early adversity, child neglect, and stress neurobiology: From observations of impact to empirical evaluations of mechanisms. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2019;78:139-146. doi:10.1016/j.ijdevneu.2019.06.008
45. Pragst F, Krumbiegel F, Thurmann D, et al. Hair analysis of more than 140 families with drug consuming parents. Comparison between hair results from adults and their children. *Forensic Sci Int*. 2019;297:161-170. doi:10.1016/j.forsciint.2019.01.039
46. Pashall R. The chemically abused child. In: Giardino A, Alexander R, eds. *Child Maltreatment: A Clinical Guide and Reference*. 3rd ed. ; 2005.
47. Pragst F, Broecker S, Hastedt M, et al. *Methadone and Illegal Drugs in Hair From Children With Parents in Maintenance Treatment or Suspected for Drug Abuse in a German Community*; 2013.
48. American Academy of Pediatrics. Prenatal substance abuse: Short-and long-term effects on the exposed fetus. *Pediatrics*. 2013;131(3):1009-1024.
49. Grossman M, Berkwitz A. Neonatal abstinence syndrome. *Semin Perinatol*. 2019;43(3). doi:10.1053/j.semperi.2019.01.007
50. Peterson BS, Rosen T, Dingman S, et al. Associations of Maternal Prenatal Drug Abuse With Measures of Newborn Brain Structure, Tissue Organization, and Metabolite Concentrations. *JAMA Pediatr*. 2020;174(9). doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1622
51. Anonymous. American Academy of Pediatrics Committee on Child Abuse and Neglect: Shaken baby syndrome: inflicted cerebral trauma. *Pediatrics*. Published online 1993.
52. Martin MM, Graham DL, McCarthy DM, Bhide PG, Stanwood GD. Cocaine-induced neurodevelopmental deficits and underlying mechanisms. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2016;108(2):147-173. doi:10.1002/bdrc.21132
53. Morie KP, Crowley MJ, Mayes LC, Potenza MN. Prenatal drug exposure from infancy through emerging adulthood: Results from neuroimaging. *Drug Alcohol Depend*. 2019;198:39-53. doi:10.1016/j.drugalcdep.2019.01.032
54. Grewen K, Salzwedel AP, Gao W. Functional Connectivity Disruption in Neonates with Prenatal Marijuana Exposure. *Front Hum Neurosci*. 2015;9. doi:10.3389/fnhum.2015.00601

55. NIDA. The brain response to drugs. Published online 2014.
56. Koren, 2007.
57. Paschetta E, Berrisford G, Coccia F, et al. Perinatal psychiatric disorders: An overview. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(6). doi:10.1016/j.ajog.2013.10.009
58. O'Hara MW, Swain AM. Rates and risk of postpartum depression - A meta-analysis. *International Review of Psychiatry*. 1996;8(1):37-54. doi:10.3109/09540269609037816
59. Wang Z, Liu J, Shuai H, et al. Mapping global prevalence of depression among postpartum women. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1). doi:10.1038/s41398-021-01663-6
60. Monk C, Spicer J, Champagne FA. Linking prenatal maternal adversity to developmental outcomes in infants: The role of epigenetic pathways. *Dev Psychopathol*. 2012;24(4). doi:10.1017/S0954579412000764
61. Bowers M, Yehuda R. Intergenerational transmission of stress in humans. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(1):232-244.
62. Dieter N, Field T, Hernandez-Reif M, et al. Maternal depression and increased fetal activity. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2001;21(5):468-473.
63. Ressler K, Nemeroff C. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depress Anxiety*. 2000;12(S1):2-19.
64. Rifkin-Graboi A, Bai J, Chen H, et al. Prenatal maternal depression associates with microstructure of right amygdala in neonates at birth. *Biol Psychiatry*. 2013;74(11):837-844. doi:10.1016/j.biopsych.2013.06.019
65. Qiu A, Anh TT, Li Y, et al. Prenatal maternal depression alters amygdala functional connectivity in 6-month-old infants. *Transl Psychiatry*. 2015;5(2). doi:10.1038/tp.2015.3
66. Herman JP, Ostrander MM, Mueller NK, Figueiredo H. Limbic system mechanisms of stress regulation: Hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29(8). doi:10.1016/j.pnpbp.2005.08.006
67. O'Donnell K et al. Maternal prenatal anxiety and downregulation of placental 11 $\beta$ -HSD2. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(6):818-826.
68. Adamson B, Letourneau N, Lebel C. Prenatal maternal anxiety and children's brain structure and function: A systematic review of neuroimaging studies. *J Affect Disord*. 2018;241:117-126. doi:10.1016/j.jad.2018.08.029
69. Claessens S, Daskalakis N, van der Veen R, Oitzl M, de Kloet E, Champagne D. Development of individual differences in stress responsiveness: an overview of factors mediating the outcome of early life experiences. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;214(1):141-154.

70. Grote NK, Bridge JA, Gavin AR, Melville JL, Iyengar S, Katon WJ. A Meta-analysis of Depression During Pregnancy and the Risk of Preterm Birth, Low Birth Weight, and Intrauterine Growth Restriction. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(10). doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.111
71. Berle J et al. Neonatal outcomes in offspring of women with anxiety and depression during pregnancy. *Arch Womens Ment Health*. 2005;8(3):181-189.
72. Farías-Antúnez S, Xavier MO, Santos IS. Effect of maternal postpartum depression on offspring's growth. *J Affect Disord*. 2018;228. doi:10.1016/j.jad.2017.12.013
73. Lampard AM, Franckle RL, Davison KK. Maternal depression and childhood obesity: A systematic review. *Prev Med (Baltim)*. 2014;59. doi:10.1016/j.ypmed.2013.11.020
74. World Health Organization. *Infant and Young Child Feeding Counselling: An Integrated Course: Trainer's Guide.*; 2021.
75. Dias CC, Figueiredo B. Breastfeeding and depression: A systematic review of the literature. *J Affect Disord*. 2015;171. doi:10.1016/j.jad.2014.09.022
76. Mancia M. Implicit memory and early unrepressed unconscious: Their role in the therapeutic process (How the neurosciences can contribute to psychoanalysis). . *Int J Psycho-Anal*. 2006;87:1-19.
77. Bion WR. *Apprendere Dall'esperienza*. Roma: Armando; 1962.
78. Bowlby J. The Bowlby-Ainsworth attachment theory. *Behavioral and Brain Sciences*. 1979;2(4). doi:10.1017/S0140525X00064955
79. Winnicott D. *Sviluppo Affettivo e Ambiente*. Armando; 1970.
80. Field T, Diego MA, Dieter J, et al. Depressed withdrawn and intrusive mothers' effects on their fetuses and neonates. *Infant Behav Dev*. 2001;24(1). doi:10.1016/S0163-6383(01)00066-2
81. Manian N, Bornstein MH. Dynamics of emotion regulation in infants of clinically depressed and nondepressed mothers. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2009;50(11). doi:10.1111/j.1469-7610.2009.02166.x
82. Aktar E, Majdandžić M, de Vente W, Bögels SM. The interplay between expressed parental anxiety and infant behavioural inhibition predicts infant avoidance in a social referencing paradigm. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2013;54(2). doi:10.1111/j.1469-7610.2012.02601.x
83. Warren SL, Gunnar MR, Kagan J, et al. Maternal Panic Disorder: Infant Temperament, Neurophysiology, and Parenting Behaviors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42(7). doi:10.1097/01.CHI.0000046872.56865.02
84. Gilliam M, Forbes EE, Gianaros PJ, Erickson KI, Brennan LM, Shaw DS. Maternal depression in childhood and aggression in young adulthood: Evidence for mediation by

- offspring amygdala-hippocampal volume ratio. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56(10):1083-1091. doi:10.1111/jcpp.12364
85. Pawlby S, Hay D, Sharp D, Cerith S W, Pariante CM. Antenatal depression and offspring psychopathology: The influence of childhood maltreatment. *British Journal of Psychiatry*. 2011;199(2):106-112. doi:10.1192/bjp.bp.110.087734
  86. Hien D, Cohen LR, Caldeira NA, Flom P, Wasserman G. Depression and anger as risk factors underlying the relationship between maternal substance involvement and child abuse potential. *Child Abuse Negl*. 2010;34(2). doi:10.1016/j.chiabu.2009.05.006
  87. Choi KW, Houts R, Arseneault L, Pariante C, Sikkema KJ, Moffitt TE. Maternal depression in the intergenerational transmission of childhood maltreatment and its sequelae: Testing postpartum effects in a longitudinal birth cohort. *Dev Psychopathol*. 2019;31(1):143-156. doi:10.1017/S0954579418000032
  88. Conron KJ, Beardslee W, Koenen KC, Buka SL, Gortmaker SL. A Longitudinal Study of Maternal Depression and Child Maltreatment in a National Sample of Families Investigated by Child Protective Services. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163(10):922-930. doi:10.1001/ARCHPEDIATRICS.2009.176
  89. McDonnell CG, Valentino K. Intergenerational Effects of Childhood Trauma: Evaluating Pathways Among Maternal ACEs, Perinatal Depressive Symptoms, and Infant Outcomes. *Child Maltreat*. 2016;21(4):317-326. doi:10.1177/1077559516659556
  90. Zhang T, Luo ZC, Ji Y, et al. The impact of maternal depression, anxiety, and stress on early neurodevelopment in boys and girls. *J Affect Disord*. 2023;321:74-82. doi:10.1016/j.jad.2022.10.030
  91. Cattarinussi G, Aarabi MH, Sanjari Moghaddam H, et al. Effect of parental depressive symptoms on offspring's brain structure and function: A systematic review of neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;131:451-465. doi:10.1016/j.neubiorev.2021.09.046
  92. Sethna V, Siew J, Gudbrandsen M, et al. Maternal depression during pregnancy alters infant subcortical and midbrain volumes. *J Affect Disord*. 2021;291:163-170. doi:10.1016/j.jad.2021.05.008
  93. Qiu A, Anh TT, Li Y, et al. Prenatal maternal depression alters amygdala functional connectivity in 6-month-old infants. *Transl Psychiatry*. 2015;5(2). doi:10.1038/tp.2015.3
  94. Qiu A, Shen M, Buss C, et al. Effects of Antenatal Maternal Depressive Symptoms and Socio-Economic Status on Neonatal Brain Development are Modulated by Genetic Risk. *Cerebral Cortex*. 2017;27(5). doi:10.1093/cercor/bhx065
  95. Borchers LR, Dennis EL, King LS, Humphreys KL, Gotlib IH. Prenatal and postnatal depressive symptoms, infant white matter, and toddler behavioral problems. *J Affect Disord*. 2021;282:465-471. doi:10.1016/j.jad.2020.12.075

96. Park M, Brain U, Grunau R, Diamond A, Oberlander T. Maternal depression trajectories from pregnancy to 3 years postpartum are associated with children's behavior and executive functions at 3 and 6 years. *Arch Womens Ment Health*. 2018;21(3):353-363.
97. Gentile S. Untreated depression during pregnancy: Short- and long-term effects in offspring. A systematic review. *Neuroscience*. 2017;342:154-166. doi:10.1016/j.neuroscience.2015.09.001
98. Gerardin P, Wendland J, Bodeau N, et al. Depression During Pregnancy: is the developmental impact earlier in boys? *J Clin Psychiatry*. 2011;72(03). doi:10.4088/JCP.09m05724blu
99. Avan B, Richter LM, Ramchandani PG, Norris SA, Stein A. Maternal postnatal depression and children's growth and behaviour during the early years of life: exploring the interaction between physical and mental health. *Arch Dis Child*. 2010;95(9). doi:10.1136/adc.2009.164848
100. Murray L, Sinclair D, Cooper P, Ducournau P, Turner P, Stein A. The Socioemotional Development of 5-year-old Children of Postnatally Depressed Mothers. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1999;40(8). doi:10.1017/S002196309900476X
101. Grace SL, Evindar A, Stewart DE. The effect of postpartum depression on child cognitive development and behavior: A review and critical analysis of the literature. *Arch Womens Ment Health*. 2003;6(4). doi:10.1007/s00737-003-0024-6
102. Pawlby S, Sharp D, Hay D, O'Keane V. Postnatal depression and child outcome at 11 years: The importance of accurate diagnosis. *J Affect Disord*. 2008;107(1-3). doi:10.1016/j.jad.2007.08.002
103. Halligan SL, Murray L, Martins C, Cooper PJ. Maternal depression and psychiatric outcomes in adolescent offspring: A 13-year longitudinal study. *J Affect Disord*. 2007;97(1-3). doi:10.1016/j.jad.2006.06.010
104. Murray L, Arteche A, Fearon P, Halligan S, Goodyer I, Cooper P. Maternal Postnatal Depression and the Development of Depression in Offspring Up to 16 Years of Age. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(5). doi:10.1016/j.jaac.2011.02.001
105. Ramchandani P, Psychogiou L. Paternal psychiatric disorders and children's psychosocial development. *The Lancet*. 2009;374(9690). doi:10.1016/S0140-6736(09)60238-5
106. Glasheen C, Richardson GA, Kim KH, Larkby CA, Swartz HA, Day NL. Exposure to maternal pre- and postnatal depression and anxiety symptoms: Risk for major depression, anxiety disorders, and conduct disorder in adolescent offspring. *Dev Psychopathol*. 2013;25(4pt1). doi:10.1017/S0954579413000369
107. Glasheen C, Richardson GA, Fabio A. A systematic review of the effects of postnatal maternal anxiety on children. *Arch Womens Ment Health*. 2010;13(1). doi:10.1007/s00737-009-0109-y



108. McGuinn LA, Tamayo-Ortiz M, Rosa MJ, et al. The influence of maternal anxiety and cortisol during pregnancy on childhood anxiety symptoms. *Psychoneuroendocrinology*. 2022;139. doi:10.1016/j.psyneuen.2022.105704
109. O'CONNOR TG, HERON J, GLOVER V. Antenatal Anxiety Predicts Child Behavioral/Emotional Problems Independently of Postnatal Depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41(12). doi:10.1097/00004583-200212000-00019
110. Reck C, Müller M, Tietz A, Möhler E. Infant distress to novelty is associated with maternal anxiety disorder and especially with maternal avoidance behavior. *J Anxiety Disord*. 2013;27(4). doi:10.1016/j.janxdis.2013.03.009
111. Conroy S, Pariante CM, Marks MN, et al. Maternal psychopathology and infant development at 18 months: The impact of maternal personality disorder and depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(1):51-61. doi:10.1016/j.jaac.2011.10.007
112. Graziano P, Derefinco K. Cardiac vagal control and children's adaptive functioning: A meta-analysis. *Biol Psychol*. 2013;94(1). doi:10.1016/j.biopsycho.2013.04.011
113. Bleker LS, Milgrom J, Parker D, et al. Brain Magnetic Resonance Imaging Findings in Children after Antenatal Maternal Depression Treatment, a Longitudinal Study Built on a Pilot Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(10). doi:10.3390/ijerph16101816
114. Chung T, Lau T, Yip A, Chiu H, Lee D. Antepartum depressive symptomatology is associated with adverse obstetric and neonatal outcomes. *Psychosom Med*. 2001;63(5):830-834.
115. Qiu C, Williams MA, Calderon-Margalit R, Cripe SM, Sorensen TK. Preeclampsia Risk in Relation to Maternal Mood and Anxiety Disorders Diagnosed Before or During Early Pregnancy. *Am J Hypertens*. 2009;22(4). doi:10.1038/ajh.2008.366
116. Daglar G, Nur N. Level of mother-baby bonding and influencing factors during pregnancy and postpartum period. *Psychiatr Danub*. 2018;30(4):433-440. doi:10.24869/psyd.2018.433
117. McNamara J, Townsend ML, Herbert JS. A systemic review of maternal wellbeing and its relationship with maternal fetal attachment and early postpartum bonding. *PLoS One*. 2019;14(7). doi:10.1371/journal.pone.0220032
118. Rafferty J, Mattson G, Earls MF, Yogman MW. Incorporating recognition and management of perinatal depression into pediatric practice. *Pediatrics*. 2019;143(1):20183259. doi:10.1542/PEDS.2018-3260
119. World Health Organization. *Global Status Report on Preventing Violence against Children 2020*.; 2020.
120. Sethi D, World Health Organization. *European Report on Preventing Child Maltreatment*.; 2013.

121. Dubowitz H, Kim J, Black MM, Weisbart C, Semiatin J, Magder LS. Identifying children at high risk for a child maltreatment report. *Child Abuse Negl.* 2011;35(2):96-104. doi:10.1016/j.chiabu.2010.09.003
122. Butchart A, World Health Organization., International Society for the Prevention of Child Abuse and Neglect. *Preventing Child Maltreatment: A Guide to Taking Action and Generating Evidence.* World Health Organization; 2006.
123. Mulder TM, Kuiper KC, van der Put CE, Stams GJJM, Assink M. Risk factors for child neglect: A meta-analytic review. *Child Abuse Negl.* 2018;77:198-210. doi:10.1016/j.chiabu.2018.01.006
124. Branson HM. Normal Myelination. A Practical Pictorial Review. *Neuroimaging Clin N Am.* 2013;23(2):183-195. doi:10.1016/j.nic.2012.12.001
125. Garel C, Cont I, Alberti C, Josserand E, Moutard ML, Ducou Le Pointe H. Biometry of the corpus callosum in children: MR imaging reference data. *American Journal of Neuroradiology.* 2011;32(8):1436-1443. doi:10.3174/ajnr.A2542
126. Griffiths R. *Griffiths Mental Development Scales Extended Revised Manual.* Giunti Organizzazioni Speciali; 2006.
127. Sannio Fancello G, Luiz D, Cianchetti C. *GMDS-ER: Griffiths Mental Development Scales, Extended Revised 2-8 Anni: Manuale Di Somministrazione.* Giunti O.S., Organizzazioni speciali; 2007.
128. Barnett AL, Guzzetta A, Mercuri E, et al. Can the Griffiths scales predict neuromotor and perceptual-motor impairment in term infants with neonatal encephalopathy? *Arch Dis Child.* 2004;89(7):637-643. doi:10.1136/adc.2002.019349
129. Pino MC, Donne I le, Vagnetti R, Tiberti S, Valenti M, Mazza M. Using the Griffiths Mental Development Scales to Evaluate a Developmental Profile of Children with Autism Spectrum Disorder and Their Symptomologic Severity. *Child Psychiatry Hum Dev.* Published online 2022. doi:10.1007/s10578-022-01390-z
130. McDonald JL, Milne S, Knight J, Webster V. Developmental and behavioural characteristics of children enrolled in a child protection pre-school. *J Paediatr Child Health.* 2013;49(2). doi:10.1111/jpc.12029
131. Zeanah CH, Nelson CA, Fox NA, et al. Designing research to study the effects of institutionalization on brain and behavioral development: The Bucharest Early Intervention Project. *Dev Psychopathol.* 2003;15:885-907. doi:10.1017.S0954579403000452
132. Bartlett JD, Kotake C, Fauth R, Easterbrooks MA. Intergenerational transmission of child abuse and neglect: Do maltreatment type, perpetrator, and substantiation status matter? *Child Abuse Negl.* 2017;63:84-94. doi:10.1016/j.chiabu.2016.11.021

133. McLaughlin KA, Sheridan MA, Nelson CA. Neglect as a Violation of Species-Expectant Experience: Neurodevelopmental Consequences. *Biol Psychiatry*. 2017;82(7):462-471. doi:10.1016/j.biopsych.2017.02.1096
134. McSherry D. Understanding and addressing the “neglect of neglect”: Why are we making a mole-hill out of a mountain? *Child Abuse Negl*. 2007;31(6):607-614. doi:10.1016/j.chiabu.2006.08.011
135. Lipari RN, Williams M, van Horn SL. *Why Do Adults Misuse Prescription Drugs?*; 2013.
136. Russo M, Favretto D, Sartori S, Facchin P, Rosa-Rizzotto M. Is Cannabis Legalization Eliciting Abusive Behaviors in Parents? A Case Report. *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 2022;27(5):470-475. doi:10.5863/1551-6776-27.5.470
137. Landi N, Montoya J, Kober H, et al. Maternal neural responses to infant cries and faces: Relationships with substance use. *Front Psychiatry*. 2011;2(JUN). doi:10.3389/fpsy.2011.00032
138. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Alcohol Use and Binge Drinking Among Women of Childbearing Age — United States, 2011–2013. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. 2015;64(37):1042-1046.
139. Wells K. Substance abuse and child maltreatment. *Pediatr Clin North Am*. 2009;56(2):345-362. doi:10.1016/j.pcl.2009.01.006
140. Soifer R. *Psicodinamica Della Gravidanza, Parto e Puerperio*. Borla; 1985.
141. Stern DN. *Nascita Di Una Madre. Come l'esperienza Della Maternità Cambia Una Donna*. Mondadori; 1999.
142. Bridges R. *Neurobiology of the Parental Brain*. (Bridges R, ed.). Elsevier; 2010.
143. Howard LM, Khalifeh H. Perinatal mental health: a review of progress and challenges. *World Psychiatry*. 2020;19(3):313-327. doi:10.1002/WPS.20769
144. Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN, Meltzer-Brody S, Gartlehner G, Swinson T. Perinatal depression: A systematic review of prevalence and incidence. *Obstetrics and Gynecology*. 2005;106(5):1071-1083. doi:10.1097/01.AOG.0000183597.31630.DB
145. Woody CA, Ferrari AJ, Siskind DJ, Whiteford HA, Harris MG. A systematic review and meta-regression of the prevalence and incidence of perinatal depression. *J Affect Disord*. 2017;219:86-92. doi:10.1016/J.JAD.2017.05.003
146. American Psychiatric Association. *Manuale Diagnostico e Statistico Dei Disturbi Mentali. Quinta Edizione*. Raffaello Cortina Editore; 2014.
147. Putnam K, Robertson-Blackmore E, Sharkey K, et al. Heterogeneity of postpartum depression: a latent class analysis. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(1):59-67. doi:10.1016/S2215-0366(14)00055-8

148. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of self-reported postpartum depressive symptoms-17 states, 2004-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57(14):361-366.
149. Wisner KL, Moses-Kolko EL, Sit DKY. Postpartum depression: A disorder in search of a definition. *Arch Womens Ment Health.* 2010;13(1):37-40. doi:10.1007/S00737-009-0119-9
150. Henshaw C. Mood disturbance in the early puerperium: A review. *Arch Womens Ment Health.* 2003;6(SUPPL. 2):s33-s42. doi:10.1007/S00737-003-0004-X/METRICS
151. Epifanio MS, Genna V, de Luca C, Roccella M, la Grutta S. Paternal and Maternal Transition to Parenthood: The Risk of Postpartum Depression and Parenting Stress. *Pediatr Rep.* 2015;7(2):38-44. doi:10.4081/pr.2015.5872
152. Goldstein Z, Rosen B, Howlett A, Anderson M, Herman D. Interventions for paternal perinatal depression: A systematic review. *J Affect Disord.* 2020;265. doi:10.1016/j.jad.2019.12.029
153. Paulson J, Bazemore S. Prenatal and postpartum depression in fathers and its association with maternal depression: a meta-analysis. *JAMA.* 2010;303(19):1961-1969.
154. Cameron E, Sedov I, Tomfohr-Madsen L. Prevalence of paternal depression in pregnancy and the postpartum: an updated meta-analysis. *J Affect Disord.* 2016;206:189-203.
155. Fawcett EJ, Fairbrother N, Cox ML, White IR, Fawcett JM. The Prevalence of Anxiety Disorders During Pregnancy and the Postpartum Period. *J Clin Psychiatry.* 2019;80(4). doi:10.4088/JCP.18r12527
156. Jones I, Chandra PS, Dazzan P, Howard LM. Bipolar disorder, affective psychosis, and schizophrenia in pregnancy and the post-partum period. *The Lancet.* 2014;384(9956):1789-1799. doi:10.1016/S0140-6736(14)61278-2
157. Kendell RE, Chalmers JC, Platz C. Epidemiology of Puerperal Psychoses. *The British Journal of Psychiatry.* 1987;150(5):662-673. doi:10.1192/BJP.150.5.662
158. Oates M. Suicide: the leading cause of maternal death. *British Journal of Psychiatry.* 2003;183(4). doi:10.1192/bjp.183.4.279
159. VanderKruik R, Barreix M, Chou D, Allen T, Say L, Cohen LS. The global prevalence of postpartum psychosis: a systematic review. *BMC Psychiatry.* 2017;17(1). doi:10.1186/s12888-017-1427-7
160. Owen G, Wessely S, Murray R, eds. *The Maudsley Handbook of Practical Psychiatry.* 6th ed. Oxford University Press; 2014.
161. Goodman JH. Postpartum depression beyond the early postpartum period. *JOGNN - Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing.* 2004;33(4):410-420. doi:10.1177/0884217504266915

162. Guillard V, Gressier F. Suicidalité en période périnatale. *Presse Med.* 2017;46(6). doi:10.1016/j.lpm.2017.05.018
163. Gressier F, Guillard V, Cazas O, Falissard B, Glangeaud-Freudenthal NMC, Sutter-Dallay AL. Risk factors for suicide attempt in pregnancy and the post-partum period in women with serious mental illnesses. *J Psychiatr Res.* 2017;84. doi:10.1016/j.jpsychires.2016.10.009
164. Appleby L, Mortensen PB, Faragher EB. Suicide and other causes of mortality after post-partum psychiatric admission. *British Journal of Psychiatry.* 1998;173(3). doi:10.1192/bjp.173.3.209
165. Feldman R. The adaptive human parental brain: implications for children's social development. *Trends Neurosci.* 2015;38(6):387-399. doi:10.1016/J.TINS.2015.04.004
166. Pawluski JL, Lonstein JS, Fleming AS. The Neurobiology of Postpartum Anxiety and Depression. *Trends Neurosci.* 2017;40(2):106-120. doi:10.1016/j.tins.2016.11.009
167. Deligiannidis KM, Sikoglu EM, Shaffer SA, et al. GABAergic neuroactive steroids and resting-state functional connectivity in postpartum depression: A preliminary study. *J Psychiatr Res.* 2013;47(6). doi:10.1016/j.jpsychires.2013.02.010
168. Chase HW, Moses-Kolko EL, Zevallos C, Wisner KL, Phillips ML. Disrupted posterior cingulate–amygdala connectivity in postpartum depressed women as measured with resting BOLD fMRI. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2014;9(8). doi:10.1093/scan/nst083
169. Norhayati MN, Nik Hazlina NH, Asrenee AR, Wan Emilin WMA. Magnitude and risk factors for postpartum symptoms: A literature review. *J Affect Disord.* 2015;175:34-52. doi:10.1016/j.jad.2014.12.041
170. Beck C. Predictors of postpartum depression: an update. *Nurs Res.* 2001;50(5):275-285.
171. Beck C. A meta-analysis of predictors of postpartum depression. *Nurs Res.* 1996;45(5):297-303.
172. Vigod SN, Wilson CA, Howard LM. Depression in pregnancy. *BMJ.* Published online March 24, 2016. doi:10.1136/bmj.i1547
173. Hadfield H, Wittkowski A. Women's Experiences of Seeking and Receiving Psychological and Psychosocial Interventions for Postpartum Depression: A Systematic Review and Thematic Synthesis of the Qualitative Literature. *J Midwifery Womens Health.* 2017;62(6). doi:10.1111/jmwh.12669
174. Milgrom J, Gemmill AW, Ericksen J, Burrows G, Buist A, Reece J. Treatment of postnatal depression with cognitive behavioural therapy, sertraline and combination therapy: A randomised controlled trial. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry.* 2015;49(3). doi:10.1177/0004867414565474
175. Milgrom J, Martin P, Negri L. *Depressione Postnatale. Ricerca, Prevenzione e Strategie Di Intervento Psicologico.* (Quatraro R, Grussu P, eds.). Erickson; 2003.

176. *Antenatal and Postnatal Mental Health: Clinical Management and Service Guidance Clinical Guideline.*; 2014. [www.nice.org.uk/guidance/cg192](http://www.nice.org.uk/guidance/cg192)
177. Austin MP, Highet N, the Guidelines Expert Advisory Committee. *Clinical Practice Guidelines for Depression and Related Disorders – Anxiety, Bipolar Disorder and Puerperal Psychosis – in the Perinatal Period. A Guideline for Primary Care Health Professionals.* ; 2011.
178. *Prevenzione, Diagnosi e Trattamento Della Psicopatologia Perinatale – Indicazioni Di Buona Pratica Clinica per La Gestione Della Depressione Perinatale.*; 2010.
179. O'Donnell KJ, Chen L, MacIsaac JL, et al. DNA methylome variation in a perinatal nurse-visitation program that reduces child maltreatment: A 27-year follow-up. *Transl Psychiatry.* 2018;8(1). doi:10.1038/s41398-017-0063-9
180. Murray D, Cox JL. Screening for Depression During Pregnancy with the Edinburgh Depression Scale (EPDS). *J Reprod Infant Psychol.* 1990;8(2):99-107. doi:10.1080/02646839008403615
181. Clavenna A, Seletti E, Cartabia M, et al. Postnatal depression screening in a paediatric primary care setting in Italy. *BMC Psychiatry.* 2017;17(1). doi:10.1186/s12888-017-1205-6
182. Grussu P, Quatraro RM. Prevalence and risk factors for a high level of postnatal depression symptomatology in Italian women: A sample drawn from ante-natal classes. *European Psychiatry.* 2009;24(5). doi:10.1016/j.eurpsy.2009.01.006
183. Milgrom J, Gemmill AW, Bilszta JL, et al. Antenatal risk factors for postnatal depression: A large prospective study. *J Affect Disord.* 2008;108(1-2). doi:10.1016/j.jad.2007.10.014
184. Hoekzema E et al. Pregnancy leads to long-lasting changes in human brain structure. *Nat Neurosci.* 2017;20(2):287-296.
185. Mustillo SA, Dorsey S, Conover K, Burns BJ. Parental depression and child outcomes: The mediating effects of abuse and neglect. *Journal of Marriage and Family.* 2011;73(1):164-180. doi:10.1111/j.1741-3737.2010.00796.x
186. Choi KW, Sikkema KJ. Childhood Maltreatment and Perinatal Mood and Anxiety Disorders: A Systematic Review. *Trauma Violence Abuse.* 2016;17(5):427-453. doi:10.1177/1524838015584369



## Appendice 1

### SCREENING SULLA DEPRESSIONE PERINATALE

Regione Veneto



Registro Nascita Regione Veneto

Gent.ma Signora,

Congratulazioni per la nascita del/della suo/a bambino/a!

Se nei prossimi giorni dovesse provare tristezza non giustificata, immotivate crisi di pianto, ansie, non deve allarmarsi, perché tutto ciò può essere dovuto all'improvviso riequilibrio ormonale che determina un cambiamento dello stato dell'umore. Questo stato viene definito *maternity blues*.

Il più delle volte questi sintomi scompaiono, ma in alcuni casi peggiorano fino ad uno stato depressivo. In questi casi è importante un intervento precoce e tempestivo. Per questo abbiamo deciso di proporle il seguente questionario: esso serve per individuare le donne che si trovano in una condizione di maggiore fragilità.

La preghiamo pertanto di impiegare qualche minuto del suo tempo per rispondere a questo questionario, che è uno strumento internazionalmente validato a favore delle puerpere. Grazie per il suo impegno.

Risponda alle seguenti 10 domande dell'*Edinburgh Postnatal Depression Scale* pensando agli ultimi sette giorni; seguiranno poi 14 domande del "Questionario parte 2" riferite alla sua storia personale. La preghiamo di essere sincera nella compilazione poiché non si tratta di esprimere giudizi o una valutazione ma semplicemente di poterLe offrire un aiuto da parte dei servizi ospedalieri e territoriali dedicati, utile a Lei e a suo/a figlio/a.

Compilando il presente questionario, Lei esprime il suo consenso affinché i suoi dati personali siano conosciuti dai professionisti solo se essi saranno eventualmente chiamati a svolgere azioni per Lei di aiuto e di assistenza. I dati non nominativi ed eventualmente aggregati potranno essere utilizzati anche per valutare la rete assistenziale e l'attività dei punti nascita.

Nome \_\_\_\_\_ Cognome \_\_\_\_\_

#### **Questionario parte 1 (EPDS, Edinburg Postnatal Depression Scale). Negli ultimi 7 giorni:**

- 1) ***Sono stata capace di ridere e di vedere il lato buffo delle cose:***
  - a. Come facevo sempre
  - b. Adesso, non proprio come al solito
  - c. Adesso, decisamente un po' meno del solito
  - d. Per niente



- 2) ***Ho guardato con gioia alle cose future:***
- Come ho sempre fatto
  - Un po' meno di quanto ero abituata a fare
  - Decisamente meno di quanto ero abituata a fare
  - Quasi per nulla
- 3) ***Mi sono incolpata senza motivo quando le cose andavano male:***
- Sì, il più delle volte
  - Sì, qualche volta
  - Non molto spesso
  - No, mai
- 4) ***Sono stata preoccupata o in ansia senza un valido motivo:***
- No, per niente
  - Quasi mai
  - Sì, qualche volta
  - Sì, molto spesso
- 5) ***Ho avuto momenti di paura o di panico senza un valido motivo:***
- Sì, moltissimi
  - Sì, qualche volta
  - No, non molti
  - No, per niente
- 6) ***Mi sentivo sommersa dalle cose:***
- Sì, il più delle volte non sono stata per niente capace di far fronte alle cose
  - Sì, qualche volta non sono stata capace di far fronte alle cose bene come al solito
  - No, il più delle volte ho fatto fronte alle cose bene
  - No, sono riuscita a fronteggiare le situazioni bene come sempre
- 7) ***Sono stata così infelice che ho avuto difficoltà a dormire:***
- Sì, il più delle volte
  - Sì, abbastanza spesso
  - Non molto spesso
  - No, per nulla
- 8) ***Mi sono sentita triste o infelice:***
- Sì, il più delle volte
  - Sì, abbastanza spesso
  - Non molto spesso
  - No, per nulla

- 9) *Sono stata così infelice che ho perfino pianto:*
- a. Sì, il più delle volte
  - b. Sì, abbastanza spesso
  - c. Solo di tanto in tanto
  - d. No, mai
- 10) *Il pensiero di farmi del male mi è passato per la mente:*
- a. Sì, molto spesso
  - b. Qualche volta
  - c. Quasi mai
  - d. Mai

### **Questionario parte 2**

- 11) *Hai mai sofferto di disturbi psicologici o psichici?*
- a. No
  - b. Sì
- 12) *Ne hai sofferto nelle precedenti gravidanze?*
- a. No
  - b. Sì
- 13) *Hai mai assunto farmaci per l'ansia, la tristezza o i disturbi psicologici, per riuscire a dormire, rilassarti, calmare le tue ansie?*
- a. No
  - b. Sì
- 14) *Hai mai fatto uso di sostanze come cannabis, marijuana, eroina, cocaina, anfetamine?*
- a. No
  - b. Sì
- 15) *Ti è mai capitato di bere troppo fino anche a star male?*
- a. No
  - b. Sì
- 16) *Se sì, una sola volta, o più frequentemente?*
- a. Una sola volta
  - b. Più frequentemente
- 17) *Durante o prima della gravidanza, ti è capitato di sentirti preoccupata, ansiosa, avere delle crisi acute di ansia o panico, di non riuscire ad affrontare le cose, anche senza una valida ragione?*
- a. No
  - b. Sì

- 18) *Durante la tua precedente gravidanza e dopo il parto, ti è capitato di sentirti triste, infelice, di piangere apparentemente senza ragione, di sentirti senza speranza verso il futuro, piena di sensi di colpa, come se non riuscissi più a fare niente (per un periodo di più di 4 giorni consecutivi)?*
- a. No
  - b. Sì
- 19) *Hai mai vissuto sulla tua pelle episodi di violenza anche solo psicologica?*
- a. No
  - b. Sì
- 20) *Se sì, molto tempo fa o da non molto?*
- a. Molto tempo fa
  - b. Da non molto
- 21) *Durante la gravidanza c'è stato un lutto di una persona per te molto importante?*
- a. No
  - b. Sì
- 22) *Di recente sono successi degli eventi molto gravi o eccezionali che ti hanno molto stressata?*
- a. No
  - b. Sì
- 23) *Quando tornerai a casa dopo la dimissione credi ci potranno essere delle difficoltà economiche, organizzative, o nel pianificare la tua vita?*
- a. No
  - b. Sì
- 24) *Ti senti sola?*
- a. No
  - b. Sì

## Appendice 2

### CAMPAGNA INFORMATIVA SULLA DEPRESSIONE PERINATALE

Regione Veneto



Figura 112. Poster realizzato per la campagna informativa

<p><b>SERVIZI PER LA FAMIGLIA</b></p> <p>L'Azienda ULSS 6 Euganea all'interno dei suoi Consultori Familiari si impegna nell'accompagnare i neogenitori dal concepimento ai primi anni di vita del bambino. La attività offerta mira a tutelare la salute della donna, della maternità e della paternità responsabile, attraverso interventi a favore del singolo, della coppia e della famiglia.</p> <p>Anche per il Distretto Padova Bacchiglione, il servizio telefonico chiamato "Pronto 6 Mamme Euganea" permette alle mamme di ricorrere in diretto contatto con un operatore del Consultorio Familiare.</p> <p>PER MAGGIORI INFORMAZIONI E/O RICHESTE CONTATTA "PRONTO 6 MAMMA EUGANEA" O LA SEDE DEL CONSULTORIO FAMILIARE DEL TUO TERRITORIO DI RESIDENZA.</p>	<p><b>PER INFORMAZIONI E NECESSITÀ PUOI CHIAMARE:</b></p> <p>CONSULTORIO FAMILIARE Padova Via Serengeti, 12 PRONTO 6 MAMMA EUGANEA tel. 049 8215417 (Mar-Gio: h 13.00-14.00)</p> <p>CONSULTORIO FAMILIARE Padova Via Tommaso, 1 PRONTO 6 MAMMA EUGANEA tel. 049 8214932 (Lun-h 9.00-10.00) tel. 049 8214931 (Mer-h 15.00-16.00) tel. 049 8214933 (Ven-h 9.00-10.00)</p> <p>CONSULTORIO FAMILIARE Padova Via Dal'Fas, 3 PRONTO 6 MAMMA EUGANEA tel. 049 8217053 Lun-h 8.00-9.00, Gio-h 13.00-14.00)</p> <p>CONSULTORIO FAMILIARE Cadolengo Via Sarnani, 57 PRONTO 6 MAMMA EUGANEA tel. 049 8227248 (Mar-Mer-Gio: h 9.00-12.00)</p> <p>CONSULTORIO FAMILIARE Novanta Padovana Via Roma, 18 PRONTO 6 MAMMA EUGANEA tel. 049 827114-7118 (Mer-h 10.00-12.00) tel. 049827114-7118 (Ven-h 10.00-12.00)</p> <p><b>UNA NUOVA VITA, UNA GRANDE AVVENTURA!</b></p> <p>REGIONE DEL VENETO <b>ULSS6 EUGANEA</b></p> <p>Campagna Regionale per la prevenzione e la cura della Depressione Perinatale</p>	<p>È normale in questo periodo di grandi cambiamenti avere anche dei momenti di difficoltà.</p> <p>La depressione si può curare!</p> <p>Riconoscere i sintomi durante la gravidanza e dopo il parto è importante per poter chiedere aiuto ed avere la necessaria assistenza e cura.</p> <p>Se conosci una mamma in difficoltà, puoi offrire il tuo aiuto e puoi condividere il nostro messaggio:</p> <p><b>"NON SEI SOLA, CHIEDI AIUTO!"</b></p> <p>Quando queste emozioni spiacevoli condizionano le azioni della nostra vita quotidiana, si può parlare di disturbi dell'umore e di sintomi depressivi.</p> <p>La depressione in gravidanza e dopo il parto interessa 1 mamma su 7 e 1 papà su 10.</p> <p>Se non trattata può continuare nel tempo e avere effetti negativi su tutta la famiglia.</p> <p><b>FALSI MITI</b></p> <p>Non è una cattiva madre Non è un difetto Non è un problema Non è un segno di debolezza</p> <p>INSICURTÀ, IRRITABILITÀ, ANSIA, INSONNIA, TRISTEZZA</p> <p>Durante la gravidanza e dopo il parto si possono provare emozioni contrastanti: felicità, paura, serenità, preoccupazione...</p> <p>I sentimenti negativi possono non essere espressi, a volte per paura del giudizio, oppure per non tradire le aspettative.</p>
--	---	--

Figura 113. Esempio di brochure in italiano realizzata per l'ULSS 6 Euganea, Distretto Padova Bacchiglione