

Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione
Corso di Laurea Magistrale in Psicologia clinica dello sviluppo

**Valutazione del ruolo dell'inquinamento da PFAS e
dell'ambiente familiare sullo sviluppo: il progetto TEDDY
Child**

*Assessment of the role of PFAS pollution and family environment on
child development: the TEDDY Child project*

Relatore: Prof.ssa Sara Scrimin

Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione

Correlatore: Dott. Paolo Girardi

DAIS - Università Ca' Foscari Venezia

Laureanda: Alice Lupo

Matricola N. 2016880

Anno Accademico 2021/2022

*A te che mi hai insegnato la forza di lottare,
l'arte di ascoltare pazientemente
e il coraggio di sognare senza avere paura.
A te, mamma.*

Indice

Introduzione	iii
1 PFAS e sviluppo	1
1.1 Background	2
1.1.1 Il caso Miteni	3
1.1.2 Misure attuate per ridurre il rischio	5
1.2 PFAS: Forever chemicals	6
1.2.1 Che cosa sono i PFAS? Caratteristiche e impiego	6
1.2.2 Principali vie di esposizione e determinanti delle concentrazioni di PFAS	7
1.3 PFAS e salute tra corpo e psiche	11
1.3.1 Meccanismo di azione	12
1.3.2 Il quadro frastagliato degli effetti sullo sviluppo	14
2 Ambiente sociale e sviluppo	25
2.1 Il modello ecologico di Bronfenbrenner	26
2.2 Che cos'è la resilienza?	28
2.3 Fattori di protezione e fattori di rischio	30
2.3.1 Fattori relativi a genitorialità e contesto familiare/sociale	32
3 Il Progetto TEDDY Child	41
3.1 Metodologia: breve descrizione del progetto	41
3.1.1 Fasi del progetto e criticità incontrate	42
3.1.2 Strumenti utilizzati	43

3.2	Ipotesi di ricerca	46
3.3	Il campione: analisi descrittiva dei dati	47
3.3.1	Criteri di selezione	48
3.3.2	Caratteristiche generali	49
3.3.3	Punteggi SDQ	55
3.3.4	Analisi delle concentrazioni di PFAS riportate	57
3.3.5	Analisi del rapporto delle concentrazioni fra madre e figlio: il ruolo dell'allattamento	60
4	Modelli di regressione	65
4.1	I modelli lineari generalizzati e il Modello di Poisson	65
4.1.1	Il modello di Poisson	66
4.2	Modello di Poisson stimato sull'intero campione (n=331)	67
4.3	Modello di Poisson stimato sul sottocampione (n=79)	72
5	Discussione dei risultati e conclusioni	77
5.1	Fattori connessi all'esposizione e variabili individuali	77
5.2	Variabili familiari e sociali e punti di forza	81
5.3	Limiti dello studio	84
5.4	Conclusioni: riflessioni finali e prospettive future	85
6	Ringraziamenti	87
7	Bibliografia	91

Introduzione

*Non uccidete il mare,
la libellula, il vento.
Non soffocate il lamento
(il canto!) del lamantino.
Il galagone, il pino:
anche di questo è fatto
l'uomo. E chi per profitto vile
fulmina un pesce, un fiume,
non fatelo cavaliere
del lavoro. L'amore
finisce dove finisce l'erba
e l'acqua muore. Dove
sparendo la foresta
e l'aria verde, chi resta
sospira nel sempre più vasto
paese guasto: Come
potrebbe tornare a essere bella,
scomparso l'uomo, la terra.*

(Giorgio Caproni)

In questa poesia, intitolata “Versicoli quasi ecologici” e tratta dalla raccolta di versi “Res amissa” del 1991, Giorgio Caproni parla del rapporto uomo-natura, descrivendolo come fondato sulla crudeltà. L'autore, attraverso queste quanto mai attuali parole, denuncia le sconsiderate azioni umane che giorno dopo giorno dilaniano la Terra, rendendola il “sempre più vasto paese guasto” (Caproni, 1991). Come afferma Mancuso, “Uno degli errori che l'uomo ha fatto sempre (...) è quello di pensare di essere al di fuori della natura e in un certo senso al di sopra di essa; quindi di essere uscito dal sistema

che ci ha generati, divenendo così in grado di dominarlo e di utilizzarlo a proprio vantaggio. È una convinzione molto diffusa, che ha, tuttavia, delle implicazioni rovinose” (Capra & Mancuso, 2019). L’uomo, dunque, in virtù di una concezione dualistica di stampo cartesiano, si è spesso considerato qualcosa di scisso dall’ambiente e qualcosa di superiore ad esso. Oggi, tuttavia, la crisi ambientale a cui assistiamo e la concomitante emergenza pandemica rendono necessario un ripensamento del nostro rapporto con la natura, in quanto evidenziano la stretta relazione fra salute umana e ambiente: la salvaguardia della salute passa necessariamente attraverso la salvaguardia dell’ambiente. Il degrado ambientale, come sostiene Roberto Romizi (Presidente dell’Associazione Medici per l’Ambiente) nella prefazione di “Inquinamento e salute dei bambini” (2010), contribuisce infatti a ridurre la speranza di vita e ad aumentare la mortalità e questo scenario ha un forte e terribile impatto sui soggetti e più fragili e vulnerabili di una comunità: i bambini (Toffol et al., 2010). Secondo quanto stimato dall’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), nel 2012 l’inquinamento atmosferico ha determinato da solo 7 milioni di morti premature (Attademo et al., 2017), arrivando a costituire il maggiore rischio ambientale per insorgenza di disturbi e uno dei fattori eziologici più facilmente prevenibili (Sunyer & Dadvand, 2019). Gran parte delle patologie infantili, dunque, sembra sia dovuta a fattori ambientali modificabili, fra cui l’inquinamento delle acque.

A questo proposito, come scrive Caproni, l’amore nei confronti della natura finisce dove l’erba ingiallisce e l’acqua “muore”. Proprio l’acqua, oro blu e fonte essenziale di vita, è infatti vittima frequente dell’inquinamento, messo in atto spesso in nome di un vile profitto. All’ordine del giorno sono ormai gli atteggiamenti irresponsabili, non solo di singoli individui ma anche di organizzazioni, che contribuiscono a rendere l’ambiente dannoso per noi e per gli esseri viventi tutti, tanto che spesso – unendosi alle ultime parole scritte dall’autore - ci si trova a sospirare tra sé e sé: *“Come potrebbe tornare a essere bella, scomparso l’uomo, la terra”*.

Svariati sono gli esempi dei “delitti ambientali” perpetrati nei confronti della natura, primo fra tutti il caso Miteni a Trissino (VI), responsabile di un subdolo inquinamento invisibile, i cui protagonisti sono stati i cosiddetti “forever chemicals”, tecnicamente PFAS (sostanze perfluoro-alchiliche). Negli ultimi anni, la tutela dell’ambiente è di-

ventata di conseguenza una priorità a livello globale e nazionale, tanto che in Italia, dall'8 febbraio 2022, la Camera dei deputati ha finalmente approvato la proposta di legge volta a inserire la salvaguardia ambientale tra i principi fondamentali della Costituzione, attraverso un nuovo comma all'articolo 9 e la modifica dell'articolo 41, la quale ha stabilito che l'iniziativa economica non possa svolgersi in danno alla salute e all'ambiente (Boero, 2022).

Salute e ambiente rappresentano dunque due parole chiave attorno alle quali ruota il presente elaborato di tesi, che si inserisce all'interno del Progetto TEDDY CHILD (acronimo di "Tracing the Environmental Determinants of the Development of Your Child"), progetto del Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione dell'Università degli Studi di Padova, a cui ho partecipato in occasione del mio tirocinio interno e che si pone come obiettivo principe l'indagine degli effetti dell'inquinamento da PFAS sullo sviluppo dei bambini residenti in Veneto, nelle aree rosse e limitrofe interessate da questo fenomeno.

In questa sede, si intende pertanto considerare lo sviluppo attraverso un approccio olistico, che ne consideri i diversi domini, ed ecologico, volto a mettere in luce l'importante ruolo giocato dall'ambiente, inteso nei termini di fattori contestuali sia fisici sia socio-familiari. L'ontogenesi viene dunque considerata il prodotto di più determinanti, di variabili relative al microsistema familiare (come ad esempio lo stress parentale), al contesto socio-culturale (come lo status socio-economico) e di variabili relative ai fattori contestuali fisici (come le sostanze inquinanti a cui il bambino è stato esposto fin dalla vita intra-uterina). Parafrasando Brofenbrenner (1979), un bambino non può esistere nel vuoto, ma vive in stretta relazione con l'ambiente di riferimento che, pertanto, deve essere preso in considerazione in tutte le sue molteplici sfaccettature.

Il processo di sviluppo si può esemplificare in questo senso attraverso una calzante metafora ecologica: ogni bambino è un seme, le cui potenzialità si esprimono in modo diverso a seconda del suolo in cui viene piantato, ossia dell'ambiente in cui si trova a vivere. Esistono terreni fertili e irrigati con acqua pura, in cui le piante crescono rigogliose, ma anche terreni aridi o inquinati, dove l'erba ingiallisce e crescere è difficile, ma non impossibile. Infatti, come scrive Leopardi nella famosa poesia "La ginestra o il fiore del deserto" (Leopardi, 1851), anche negli ecosistemi più svantaggiosi la vegetazione può

crescere adattandosi all'ambiente. Allo stesso modo, la maggior parte dei bambini è resiliente, ossia è in grado di adattarsi a contesti di crescita critici, sfruttando al meglio le proprie risorse di fronte alle avversità (Luthar et al., 2000). L'effetto dell'esposizione a numerosi fattori di rischio, come l'inquinamento da PFAS, è quindi modulato dalla presenza di fattori di protezione, individuali e contestuali, che supportano il bambino nel fronteggiare le difficoltà a cui è esposto. All'interno di questo progetto di tesi, si intende pertanto esaminare i possibili fattori di rischio che sono potenzialmente in grado di danneggiare lo sviluppo, riferendosi ad esempio all'inquinamento da PFAS e allo stress genitoriale, e tutti quei fattori di protezione che possono invece mitigarne l'eventuale impatto negativo.

In particolare, nel capitolo I (**PFAS e sviluppo**) ci si pone l'obiettivo di riassumere i principali eventi relativi al caso Miteni e di sintetizzare la letteratura che concerne i possibili effetti delle sostanze perfluoroalchiliche sullo sviluppo infantile. Intendendo osservare lo sviluppo nel suo complesso, inoltre, nel capitolo II (**Ambiente sociale e sviluppo**) si prendono in esame le variabili sociali e familiari che intervengono nel modulare le traiettorie di sviluppo. Nel capitolo III (**Il Progetto TEDDY Child**) si introdurrà il progetto TEDDY Child, focalizzandosi sulle ipotesi di ricerca, sulla metodologia utilizzata e sulle analisi descrittive dei dati raccolti. Nello specifico, si prenderanno in esame i principali fattori di rischio connessi all'esposizione precoce alle sostanze perfluoroalchiliche (consumo di acqua di rubinetto, residenzialità alla nascita, residenza in Zona rossa A o B e allattamento) e si analizzeranno i risultati del questionario SDQ, valutandone l'associazione. Nel IV capitolo (**Modelli di regressione**) verranno invece esposti i risultati dei modelli di regressione stimati sull'intero campione di bambini considerati (331 soggetti residenti nella Zona Rossa e di età compresa fra 6 e 13 anni). Infine, nel V capitolo (**Discussione dei dati e conclusioni**) si esamineranno i risultati ottenuti in rapporto con la letteratura esistente, i punti di forza e i limiti dello studio, concludendo con riflessioni finali e proposte per eventuali approfondimenti futuri.

L'intera tesi (testo e codice) è stata scritta utilizzando R Markdown, un'estensione gratuita del software statistico R che consente di creare documenti completamente riproducibili.

1 PFAS e sviluppo

Nella prefazione di “Forever Chemicals. Environmental, Economic, and Social Equity Concerns with PFAS in the Environment” (2021), Robert A. Bilott, avvocato che ha condotto per 19 anni la battaglia legale contro il colosso DuPont in West Virginia, scrive: *“Oggi, mentre il mondo sta lottando contro la pandemia e cercando di trovare ogni modo possibile per non esporsi al virus, si sta diffondendo la consapevolezza di un’altra esposizione prolungata a un’invisibile minaccia contro la quale nessun vaccino è efficace.”* Si tratta di una “bomba innescata e inesplosa” in grado di persistere nell’ambiente e nel nostro organismo per anni: i PFAS o sostanze perfluoroalchiliche. Anche se queste sostanze sono state inventate e prodotte già da più di 70 anni, la comunità scientifica e la popolazione generale hanno iniziato ad interessarsene solo recentemente, da quando ne sono stati messi in luce gli effetti nocivi su ambiente e salute. Inoltre, sono passati decenni affinché se ne regolamentassero produzione e smaltimento e, nel frattempo, centinaia di milioni di persone a livello globale hanno scoperto di aver bevuto acqua contaminata e di avere quantità elevate di PFAS nel loro sangue. Di pari passo sono sorte nelle comunità esposte molte domande e richieste di intervento da parte delle autorità affinché gli PFAS, detti anche “forever chemicals”, non diventino “forever problems” (Kempisty & Racz, 2021).

In questo capitolo, con l’intento di far luce sulla letteratura relativa agli PFAS e ai loro possibili effetti sullo sviluppo, verrà dapprima fornito un background relativo ai principali eventi del caso Miteni e dell’inquinamento da PFAS Veneto. In seguito, si darà una definizione di queste sostanze, delle loro caratteristiche, del loro utilizzo ed impiego. Infine, saranno riassunti i risultati più significativi delle ricerche relative all’impatto di queste sostanze sulla salute psico-fisica, facendo specifico riferimento allo

sviluppo infantile nei suoi differenti domini (cognitivo, motorio, emotivo e sociale).

1.1 Background

Come scrive Alberto Peruffo, autore di “Non torneranno i prati. Storie e cronache esplosive di Pfas e Spannoveneti” (2019), *“In principio era l’acqua (Taletè). Ora non più, da quando in Veneto è venuto alla luce l’inquinamento da Pfas nelle falde e nei rubinetti di casa. Il più grande inquinamento dell’acqua nella storia d’Europa. Un disastro ambientale che la politica voleva ignorare, venuto alla luce soprattutto grazie alle migliaia di persone che si sono mobilitate: mamme e genitori No Pfas, comitati, centri sociali, ambientalisti, lavoratori e sindacati che sono riusciti infine a bloccare la causa, la fabbrica Miteni di Trissino (VI), fallita nel 2018, e a portarla in Tribunale con lo storico rinvio a giudizio di tutti gli imputati per tutti i capi d’accusa il 26 aprile 2021”* (Peruffo, 2019).

Precedente al caso Miteni, si ricorda il caso DuPont (2000), colosso industriale della Mid-Ohio Valley (negli Stati Uniti), produttore di fluoro-polimeri e responsabile di una delle più estese contaminazioni di acque superficiali e sotterranee che ha coinvolto più di 70.000 persone (Emmett et al., 2006; Frisbee et al., 2009). La DuPont, situata sulle sponde del fiume Ohio, aveva taciuto per decenni sulla pericolosità di queste sostanze, omettendo di fornire le informazioni sulla loro tossicità alle autorità governative degli USA. Nei suoi confronti, dunque, fu intrapresa una class action che portò all’erogazione di una multa alla multinazionale di circa 300.000.000 di dollari, con 20 dei quali fu finanziato dal tribunale il progetto C8 Health Project (C8HP). In seguito, la DuPont accettò di pagare 630.000.000 di dollari per compensare collettivamente oltre 3800 individui che, in seguito ad un’indagine affidata dal tribunale a un trio di epidemiologi indipendenti (Tony Fletcher, David Savitz e Kyle Steenland), erano risultati affetti da una o più patologie PFAS-associate, come cancro del rene, cancro del testicolo, malattie della tiroide, ipercolesterolemia, colite ulcerosa e ipertensione gravidica o preeclampsia (Frisbee et al., 2009).

1.1.1 Il caso Miteni

Nel 2013 in Italia è stato portato alla luce un terribile scenario consumatosi in uno stabilimento (stabilimento RIMAR-MITENI) con sede a Trissino, nella provincia veneta di Vicenza, attivo dalla fine degli anni '60, il quale si è reso protagonista della contaminazione di una delle falde acquifere sotterranee più estese d'Europa (Girardi & Merler, 2019; Lava et al., 2021). I residenti sono stati inavvertitamente esposti a PFAS attraverso l'acqua potabile per decenni, con conseguente aumento delle concentrazioni sieriche (Domingo & Nadal, 2019; Pitter et al., 2020).

Il plume di contaminazione delle acque sotterranee da Trissino (Vicenza) si è esteso su un'area di 190 km^2 , interessando sia gli acquedotti pubblici sia i pozzi privati delle province di Vicenza, Verona e Padova.

Come è possibile vedere in *Figura 1.1*, i comuni nell'area di massima esposizione (denominata "Zona Rossa") sono stati suddivisi dall'ARPAV (Agenzia Regionale per la Prevenzione e Protezione Ambientale del Veneto) in:

1. "Area Rossa A", che comprende i comuni serviti dall'acquedotto contaminato che si trovano anche sul plume di contaminazione delle acque sotterranee;
2. "Area rossa B", che comprende i comuni serviti dall'acquedotto contaminato ma non situati sul plume di contaminazione delle acque sotterranee.

Inizialmente, l'Area Rossa era composta da 21 comuni, con un totale di 126.000 abitanti. Nel 2018 ad essi si sono aggiunti altri nove comuni, per un totale di 30, alcuni dei quali sono solo parzialmente alimentati dall'acquedotto contaminato. Attualmente, l'Area Rossa è ampia 595 km^2 , con una popolazione totale di circa 140.000 persone (Pitter et al., 2020).

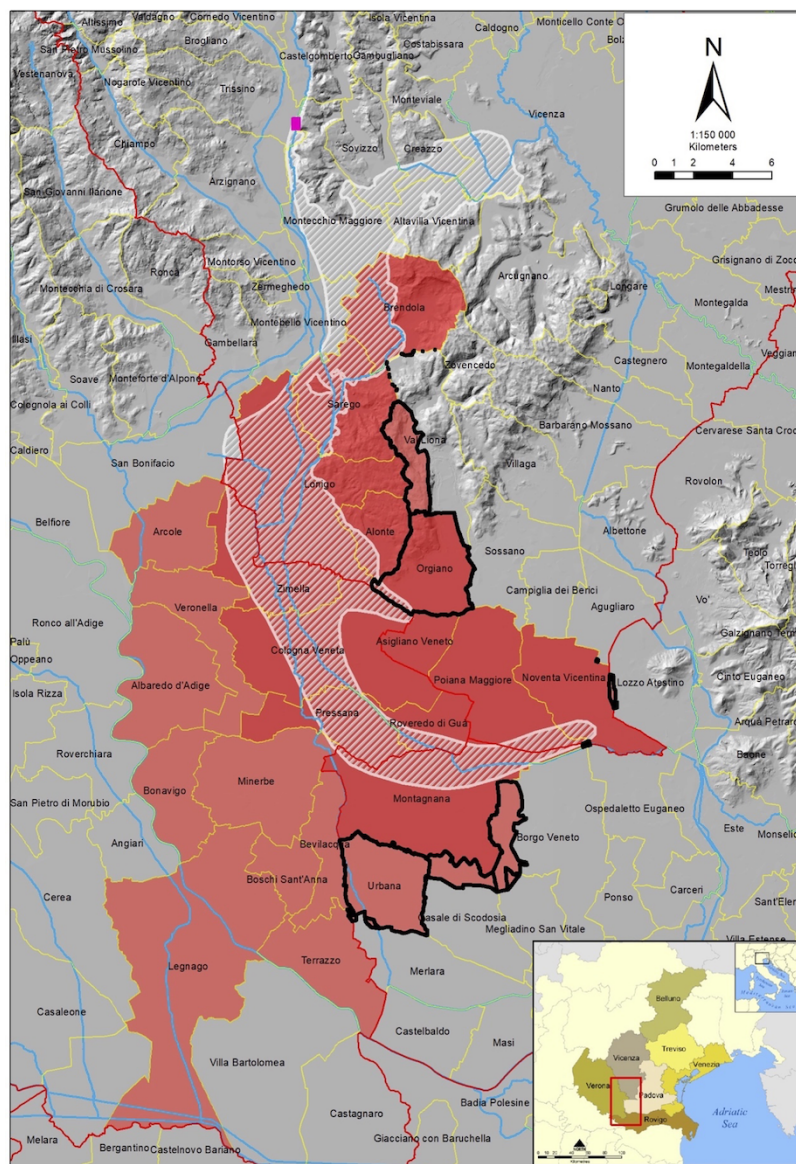


Figura 1.1: Carta dell'area contaminata da PFAS della Regione Veneto. Area Rossa: comuni alimentati da acquedotti contaminati da PFAS. Area Rossa A (rosso scuro): comuni dell'Area Rossa situati sul plume di contaminazione delle acque sotterranee. Area Rossa B (rosso chiaro): comuni dell'Area Rossa situati al di fuori del plume di contaminazione delle acque sotterranee. Area bianca tratteggiata: plume di contaminazione delle acque sotterranee. Punto rosa: ubicazione dell'impianto chimico che ha dato origine alla contaminazione delle falde acquifere. Linee gialle: confini dei comuni. Linee rosse: confini di province. Linee blu: fiumi. Linea spessa nera: confini delle nuove aree incluse nell'Area Rossa nel 2018 (9 comuni aggiuntivi). Il riquadro in basso a destra indica la posizione dell'area rappresentata nella Regione Veneto, Italia nord-orientale.

1.1.2 Misure attuate per ridurre il rischio

Secondo quanto riportato dal sito web dell’Ulss 8 Berica (Ulss8, n.d., ultima consultazione 24.02.2022), la Regione Veneto, con il coordinamento della Sanità, si è in seguito attivata per far fronte alla problematica PFAS, per cercare di tutelare la salute della popolazione. In particolare, ha sollecitato i gestori degli acquedotti a mettere in atto misure di contenimento della contaminazione delle acque potabili, come l’installazione di filtri a carboni attivi e altre misure complementari d’urgenza, quali: chiusura di pozzi, incremento degli attingimenti da pozzi più sicuri, avviamento di interventi di interconnessione locale, predisposizione di piani di monitoraggio mirati. Tali iniziative sono state attuate entro il mese di luglio 2013 e sono state potenziate nei mesi successivi. In parallelo, è stato garantito un presidio costante e un monitoraggio ad alta frequenza da parte di tutte le Istituzioni regionali deputate ai controlli.

Prima del 2013, i PFAS non erano inclusi nella normativa relativa ai parametri di qualità delle acque destinate al consumo umano (D.lgs. n. 31 del 02.02.2001 e s.m.i.). Tuttavia, la presenza di sostanze non espressamente indicate nell’allegato I del citato decreto avrebbe dovuto essere valutata sulla base del presupposto che le acque non devono contenere sostanze “in quantità o concentrazioni tali da rappresentare un potenziale pericolo per la salute umana” (art. 4, comma 2, lett. a). Nel 2014 il Ministero della Salute ha comunicato i livelli di performance individuati dall’Istituto Superiore di Sanità, pari a:

- 30 ng/L per PFOS;
- 500 ng/L per PFOA e altri PFAS.

Fra le principali azioni che la Regione Veneto ha proposto di mettere in atto per limitare l’impatto della contaminazione ricordiamo:

- individuazione dell’area di contaminazione e della principale fonte responsabile (Ditta Miteni);
- messa in sicurezza della distribuzione dell’acqua potabile, mappatura e controllo dei pozzi privati;
- piano di monitoraggio degli alimenti;

- presa in carico della popolazione esposta per prevenire le malattie croniche associate ai quattro principali fattori di rischio (fumo, sedentarietà, sovrappeso, alcol) e al quinto fattore di rischio (PFAS);
- screening di primo e secondo livello;
- programma di riduzione di queste sostanze nel plasma;
- valutazione epidemiologica sui lavoratori della Ditta Miteni.

Sono stati, inoltre, istituiti una “Commissione tecnica interdisciplinare”, con lo scopo di valutare la problematica e di formulare proposte alle Autorità competenti sui limiti da adottare per la tutela della salute pubblica, la “Commissione Ambiente e Salute” e vari gruppi di lavoro.

1.2 PFAS: Forever chemicals

1.2.1 Che cosa sono i PFAS? Caratteristiche e impiego

Le sostanze perfluoroalchiliche (PFAS) sono una famiglia di composti chimici prodotti a livello industriale e costituiti da catene lineari o ramificate di atomi di carbonio a lunghezza variabile (da 4 a 16), legate ad atomi di fluoro o ad altri gruppi funzionali. Largamente utilizzati in campo industriale e commerciale, i più comuni, a 8 atomi di carbonio, sono l'acido perfluorooctansolfonico (PFOS) e l'acido perfluorooctanoico (PFOA), rappresentati in *Figura 1.2*. Tuttavia, ne esistono migliaia e nuovi composti di questo tipo continuano ad essere sviluppati in ambito industriale (Kempisty & Racz, 2021). Altri composti, rilevati in adolescenti e giovani adulti esposti all'inquinamento in Veneto, sono l'acido perfluoroesansolfonico (PFHxS), l'acido perfluorononanoico (PFNA), l'acido perfluoroeptanoico (PFHpA), l'acido perfluorobutansolfonico (PFBS), l'acido perfluoroesanoico (PFHxA), l'acido perfluorobutanoico (PFBA), l'acido perfluoropentanoico (PFPeA), l'acido perfluorodecanoico (PFDeA), l'acido perfluoroundecanoico (PFUnA) e l'acido perfluorododecanoico (PFDoA) (Pitter et al., 2020).

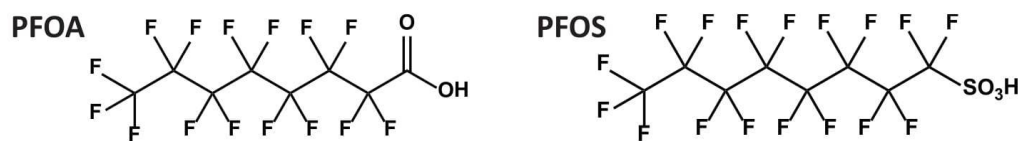


Figura 1.2: Due PFAS, PFOA e PFOS, comunemente impiegati in applicazioni in ambito industriale e commerciale.

Il loro ampio uso è legato alle loro proprietà: chimicamente stabili nell'ambiente, idrofili (affini all'acqua) e lipofili (affini ai grassi), vengono impiegati per rendere resistenti ai grassi e all'acqua materiali come tessuti, tappeti, vernici, per fissare i rivestimenti delle pentole antiaderenti e per produrre abbigliamento impermeabile (Buck et al., 2011).

Nonostante ciò, questo tipo di composti chimici nascondono caratteristiche potenzialmente nocive e tossiche fra cui si ricordano: rapido assorbimento orale, assenza di metabolismo, legame con proteine plasmatiche, eliminazione lenta con riassorbimento, bioaccumulo nel fegato e nei reni e permanenza prolungata nell'organismo. In particolare, l'emivita, ossia il tempo che occorre perchè la concentrazione di queste sostanze nel sangue si riduca della metà del valore iniziale, varia fra 2.3 e 15.5 anni (Li et al., 2018): in particolare, per quanto riguarda PFHxS, PFOS e PFOA, secondo quanto riportato da Li e colleghi 2018, l'emivita media stimata era rispettivamente di 5.3 anni (95% CI, 4.6-6,0), 3.4 anni (95% CI, 3.1-3.7) e 2.7 anni (95% CI, 2.5-2.9). Esse persistono a lungo nell'organismo umano e nell'ambiente, tendendo a bioaccumularsi (Conder et al., 2008; Pérez et al., 2013), e pertanto sono dette anche “forever chemicals” (Kempisty & Racz, 2021).

1.2.2 Principali vie di esposizione e determinanti delle concentrazioni di PFAS

A seguito del rilascio durante la fabbricazione, i PFAS raggiungono aria, acque superficiali e suolo, dove persistono per un tempo molto lungo senza biodegradarsi, inquinando l'ambiente e raggiungendo poi, anche attraverso la catena alimentare, l'organismo umano. Per la popolazione generale, la via di maggiore esposizione a queste sostanze è considerata l'ingestione attraverso acqua e cibo contaminati, ma

anche il contatto con superfici o l'inalazione di polveri contenenti PFAS (Kempisty & Racz, 2021). Come vediamo in *Figura 1.3*, diverse sono dunque le vie di esposizione possibili a questo tipo di inquinamento, come molteplici sono i fattori che determinano le concentrazioni di questi inquinanti nel sangue.

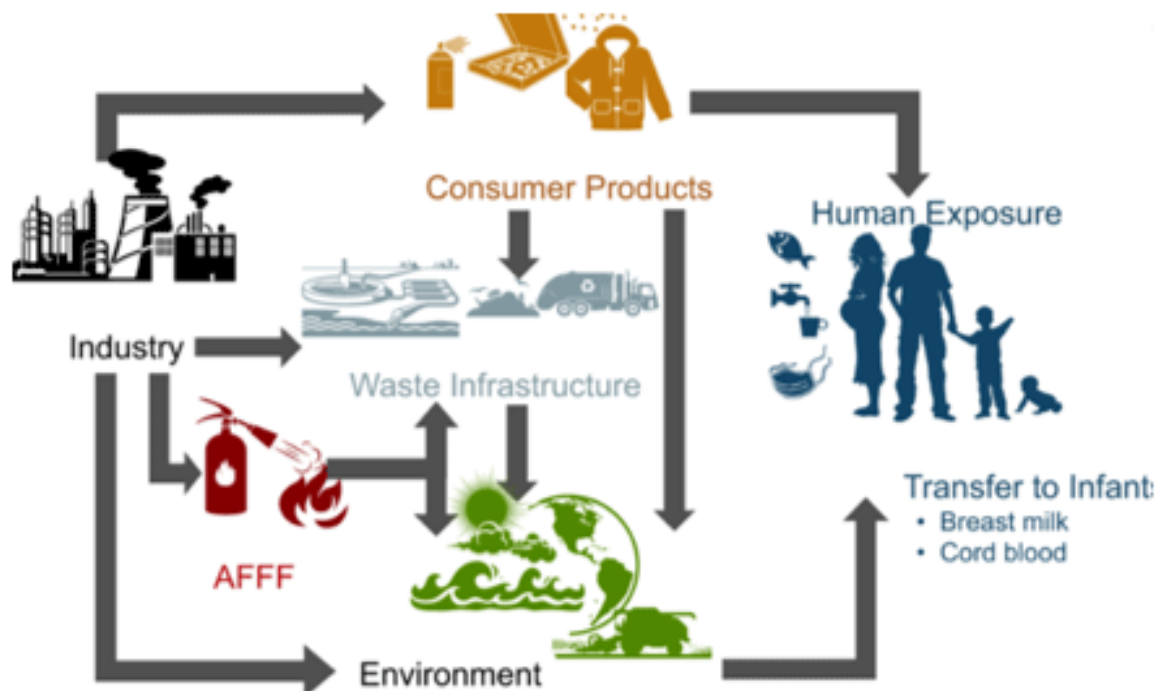


Figura 1.3: Principali vie di esposizione ai PFAS.

Fra i principali determinanti della concentrazione di PFAS a livello sanguigno si ricordano pertanto: età, sesso, posizione geografica e durata di residenza delle aree inquinate, livelli di PFAS in alimenti e acqua contaminati.

Per quanto concerne l'età, gli studi riportano un'associazione positiva fra essa e i livelli sierici di PFAS, presumibilmente a causa della persistenza e del bioaccumulo di queste sostanze nell'organismo, nel corso del tempo (Colles et al., 2020; Poonthong et al., 2020).

Diversi studi segnalano inoltre il sesso è un importante fattore determinante i livelli sanguigni di queste sostanze: le donne sembrano avere in media concentrazioni sieriche più basse rispetto agli uomini a causa non solo della gravidanza, del parto e dell'allattamento, ma anche delle mestruazioni, mezzi tramite i quali grandi quantità di PFAS

vengono periodicamente espulse dall'organismo femminile, ma, purtroppo, nel caso di gravidanza e allattamento, trasferite al neonato (Colles et al., 2020; Park et al., 2019). Posizione geografica e durata di residenza nelle aree inquinate rappresentano ulteriori determinanti: persone che vivono più vicino ai siti contaminati da PFAS o agli impianti di produzione di queste sostanze e risiedono in queste zone da molto tempo presentano concentrazioni sanguigne più elevate (Ingelido et al., 2018; Pitter et al., 2020).

Le ricerche segnalano, oltre a quanto esposto fino ad ora, associazioni positive tra i livelli di PFAS negli alimenti e nell'acqua potabile e i livelli sierici di PFAS, nonché tra questi ultimi e la frequenza del consumo di cibo ed acqua contaminati (Colles et al., 2020).

Nello specifico l'acqua, chiamata anche oro blu, è un elemento essenziale per il corpo umano: dove c'è acqua, c'è vita. Tuttavia, oggi essa è spesso contaminata da diversi tipi di inquinanti, compresi i PFAS. L'acqua potabile pertanto può contribuire in modo significativo all'esposizione a PFAS, diventando uno dei principali fattori che ne influenzano i livelli sierici (Domingo & Nadal, 2019; Pitter et al., 2020; Tian et al., 2018): secondo la revisione della recente letteratura di Domingo e collaboratori (2019), in Veneto, dopo aver stratificato per unità sanitaria locale, la correlazione tra il consumo di acqua del rubinetto e le concentrazioni sieriche di PFAS è diventata diretta e significativa per PFOA nell'ULSS 5 (Vicenza Ovest) e per PFOS nell'ULSS 6 (Vicenza). In aggiunta a ciò, per quanto concerne invece il consumo di cibi contaminati, gli studi supportano il fatto che la dieta spieghi fino al 4% (Brantsæter et al., 2013) – 17% (Berg et al., 2014) della varianza delle concentrazioni sanguigne di queste sostanze: concentrazioni significative di PFOA si sono infatti riscontrate tra gli alti consumatori di carne bovina e snack salati; invece, una maggiore concentrazione di PFOS sembra essere associata ad un consistente apporto di pesce e crostacei durante la gravidanza (Berg et al., 2014; Manzano-Salgado et al., 2016). Infine, il consumo di frumento, cereali, tuberi e prodotti a base di soia durante la gravidanza correla con livelli inferiori di PFAS nelle madri (Tian et al., 2018).

Particolare rilievo è necessario dare in questa sede ai fattori connessi alla gravidanza e all'allattamento, in quanto essi sembrano essere dei forti determinanti delle concentrazioni sanguigne di PFAS nelle madri e nei bambini, popolazione presa in esame dal

Progetto TEDDY. La trasmissione delle sostanze perfluoroalchiliche nel bambino avviene principalmente attraverso la placenta materna, l'allattamento al seno o l'ingestione di acqua contaminata (Gyllenhammar et al., 2019). PFOA e PFOS infatti sono stati rintracciati nel latte materno e nel siero sanguigno di donne durante la gravidanza, nel sangue di neonati e bambini, testimonianza del fatto i PFAS possono essere trasmessi, attraverso la placenta, dalla madre al bambino, esponendolo alla contaminazione sia nel periodo pre-natale sia in quello post-natale (Braun, 2017).

A questo proposito, il trasferimento placentare è supportato da correlazioni di Spearman altamente positive tra plasma o siero materno e campioni di cordone ombelicale (Manzano-Salgado et al., 2015). Nello studio di Manzano-Salgado e colleghi del 2015, in particolare, sono state misurate le concentrazioni di PFAS nel sangue materno (plasma e siero) e nel siero del cordone ombelicale di 66 coppie madre-bambino. Gli studiosi, nello specifico, hanno riscontrato delle correlazioni positive ($p\text{-value} < .001$) tra:

- il plasma materno e il siero materno ($\rho \geq 0.80$) raccolti in stadi precoci della gravidanza ad indicare che entrambe queste componenti sanguigne possono essere utilizzate per valutare l'esposizione in gravidanza ai PFAS,
- il plasma materno e campioni di cordone ombelicale ($\rho \geq 0.66$),
- il siero materno e campioni di cordone ombelicare ($\rho \geq 0.67$).

Per quanto riguarda il trasferimento attraverso l'allattamento, invece, si ritiene che esso sia causato da forti legami tra i PFAS e le proteine del latte (Fromme et al., 2010). Il latte materno, pur rappresentando in generale un alimento ottimale per i neonati, è anche, nel caso di un inquinamento ambientale di questo tipo, una via di eliminazione di PFAS per le neo-madri e una via di esposizione per i lattanti: ogni mese di allattamento è associato infatti a una minore concentrazione sierica materna di PFOA (-3%; CI: - 5, -2%) e una maggiore concentrazione sierica infantile (6%; CI: 1, 10%) (Mondal et al., 2014). Pertanto, una maggiore durata dell'allattamento al seno risulta essere connessa con la diminuzione della concentrazione sierica materna, ma anche con l'aumento di quella infantile (K. Kim et al., 2020) tanto che, secondo alcune ricerche (Papadopoulou et al., 2016), i neonati hanno una maggiore concentrazione ematica totale di PFAS rispetto alle loro madri. Inoltre, le ricerche riportano che le donne primipare o pluripare

hanno una concentrazione plasmatica di PFOA inferiore del 70% rispetto alle donne nullipare (Brantsæter et al., 2013), supportando ulteriormente il fatto che parto e allattamento contribuiscano ad espellere queste sostanze dall'organismo materno.

Nello studio svedese di Gyllenhammar e collaboratori del 2019 sono state indagate infine le associazioni tra le concentrazioni sieriche di PFAS in bambini di 4 – 8 – 12 anni e la loro esposizione a queste sostanze. In particolar modo si è notata una forte associazione fra livelli sierologici di PFAS in bambini di 4 anni e nelle loro madri al momento parto. In aggiunta a ciò, i livelli di PFOS, nella coorte di bambini presa in esame (57 di 4 anni, 55 di 8 e 119 di 12), sembravano aumentare del 3.8% per ogni mese di allattamento e di 0.93% per mese di esposizione cumulativa di acqua inquinata. L'esposizione precoce a questa tipologia di inquinanti rappresenta dunque un determinante importante della loro concentrazione sierica nei bambini, anche a distanza di tempo (4 anni). Bere acqua con bassa o moderata concentrazione di PFAS, in questo caso PFBS, PFHxS, PFOS e PFOA, risulta essere pertanto un'importante fonte di esposizione che si aggiunge con effetto cumulativo all'esposizione pre-natale (Gyllenhammar et al., 2019), attraverso la trasmissione placentare, e a quella post-natale, attraverso l'allattamento.

1.3 PFAS e salute tra corpo e psiche

Il bambino, o meglio il feto, fin dalla gravidanza, anche se vive in un ambiente protetto (l'utero materno), non è completamente immune alle influenze del mondo esterno. Come esposto qui sopra, sostanze nocive o teratogene, come le sostanze perfluoroalchiliche, riescono ad attraversare la barriera placentare con effetti a cascata a livello sia fisico sia funzionale (cognitivo o comportamentale), che si esprimono con alterazioni delle traiettorie evolutive, visibili alla nascita o in momenti successivi dello sviluppo. Sulla base di quanto si riporta nel manuale “Psicologia dello sviluppo” (Santrock & Rollo, 2017), l'entità di queste atipie precoci dipende da tre principali fattori, quali:

1. dose (più alta è la dose di un agente e più forte sarà l'effetto da esso prodotto);
2. predisposizione genetica (il genotipo della madre e del feto può influenzare la loro vulnerabilità a queste sostanze, incidendo ad esempio sul metabolismo e sul trasporto delle stesse);

3. momento di esposizione (gli agenti teratogeni sono più dannosi quando agiscono in particolari periodi dello sviluppo detti critici o sensibili, momenti di maggiore vulnerabilità del sistema nervoso, durante i quali l'esposizione a fattori di rischio ambientali può produrre cambiamenti duraturi a livello del cervello e del comportamento).

L'esposizione all'inquinamento durante le prime fasi della vita, soprattutto nel periodo dal concepimento ai primi due anni di vita, può avere effetti rilevanti sulla salute dei bambini. Durante questa finestra temporale, la crescita passa attraverso complessi processi evolutivi che possono essere facilmente interrotti o alterati da diverse tipologie di inquinanti. Gli studi condotti per indagare gli effetti dell'esposizione a PFAS sull'essere umano, come vedremo in questo paragrafo, sono limitati e hanno ottenuto risultati alquanto diversificati, richiedendo ulteriori approfondimenti futuri. Molte ricerche si sono invece concentrate sull'inquinamento atmosferico, rilevando un legame biologico tra inquinamento atmosferico e sviluppo, supportato dal fatto che il sistema nervoso centrale, nei primi anni di vita, è estremamente vulnerabile, a causa del lungo tempo necessario per completare il suo sviluppo (Landrigan et al., 2018). Infine, il feto e il bambino hanno una maggiore suscettibilità agli inquinanti ambientali, la quale deriva da un maggiore assorbimento e da una più lenta clearance: rispetto agli adulti, il loro organismo assorbe più sostanze tossiche e impiega molto più tempo a depurare il sangue da esse (Heyer & Meredith, 2017).

In questa sede, intendiamo pertanto riassumere le principali evidenze relative al meccanismo di azione dei PFAS, con particolare attenzione allo sviluppo infantile nei suoi diversi domini, profondamente e intimamente legati fra loro.

1.3.1 Meccanismo di azione

Il meccanismo d'azione dei PFAS non è noto nei dettagli. Tuttavia, in una famosa review pubblicata nel 2017, Braun include questi inquinanti nella famiglia degli interferenti endocrini o EDCs (endocrine-disrupting chemicals) e ne discute i principali effetti relativi all'esposizione precoce. Gli EDCs sono una classe di sostanze chimiche connesse al funzionamento delle ghiandole endocrine: come si può vedere in *Figura 1.4* esse agiscono sui recettori ormonali, con attività simile agli ormoni endogeni o come

loro antagonisti, o sulle proteine che ne controllano il rilascio dai tessuti, disregolando di fatto il sistema endocrino (Braun, 2017).

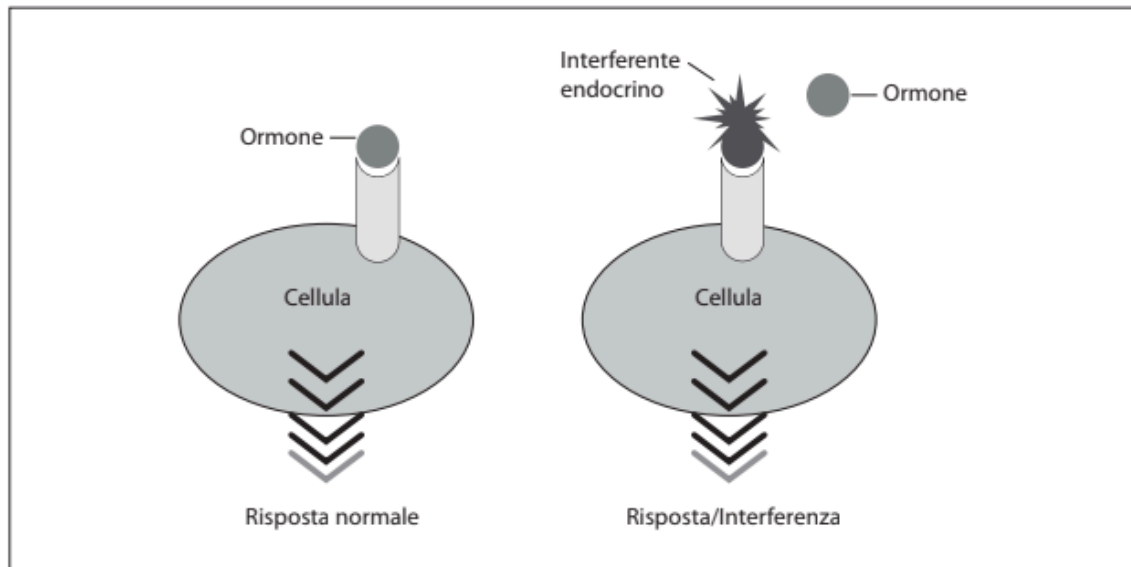


Figura 1.4: Meccanismo di azione degli ECDs.

Possono inoltre influire sui meccanismi epigenetici ormono-dipendenti. Il termine «epigenetico» indica ogni processo che non coinvolge la sequenza nucleotidica del DNA, ma le proteine, gli istoni, e tutto ciò che circonda e sostiene il genoma, contribuendo alla definizione del fenotipo: l'epigenetica riguarda quindi l'importante ruolo dell'ambiente nel contribuire all'espressione genica (Toffol et al., 2010). Le modificazioni epigenetiche, in parte reversibili, sono da considerarsi eventi naturali ed essenziali per l'adattamento e l'evoluzione della specie, ma possono determinare anche danni alla salute. Dal punto di vista biochimico, esse consistono principalmente in metilazione, acetilazione e fosforilazione del DNA, modificazione degli istoni e del micro-RNA e conseguente replicazione di zone diverse del DNA (S. Kim et al., 2021; Vandegehuchte & Janssen, 2011).

Questi processi alterati, se avvengono in determinati periodi critici, durante lo sviluppo embrionale e nelle prime fasi della vita neonatale, possono determinare gravi conseguenze sullo sviluppo del bambino, come un aumentato rischio in infanzia di disturbi del neurosviluppo o obesità (adipogenesi e riduzione dell'efficienza del metabolismo) (Braun, 2017). Rispetto agli adulti, lo sviluppo del feto, del neonato o del bambino

è maggiormente vulnerabile a stressor ambientali come gli EDCs, i quali vengono assorbiti anche attraverso l'allattamento al seno e permangono nell'organismo, alterando così la produzione, il rilascio, il trasporto, l'azione o l'eliminazione di ormoni endogeni implicati nella crescita e nello sviluppo dell'individuo in tutti i suoi domini (fisico, comportamentale, ma anche cognitivo ed emotivo-sociale). Questa aumentata sensibilità sembra essere dovuta, secondo quanto esposto da Braun (2017), a due principali ragioni:

1. differenze nella tossicocinetica (misurazione delle variazioni dinamiche della concentrazione di una sostanza tossica nell'organismo), come ad esempio l'assenza di enzimi in grado di metabolizzare queste sostanze, che si può tradurre in una aumentata circolazione o concentrazione nei tessuti di EDCs;
2. l'esposizione precoce a queste sostanze, ad esempio durante lo sviluppo intrauterino o dopo la nascita, può alterare meccanismi importanti di sviluppo fra cui meccanismi prenatali come la neurulazione, la differenziazione neuronale, la proliferazione, la migrazione, la sinaptogenesi o postnatali come la mielinizzazione e il pruning sinaptico, incrementando così a cascata il rischio di problematiche comportamentali o deficit cognitivi.

1.3.2 Il quadro frastagliato degli effetti sullo sviluppo

L'inquinamento è oggi la più grande causa ambientale di malattie e morti premature nel mondo tanto che, nei paesi più gravemente colpiti, si stima che esso sia responsabile di più di un decesso su quattro (Landrigan et al., 2018).

La diffusa presenza degli PFAS a livello globale e la loro prolungata persistenza nell'organismo umano ha destato un crescente interesse e una maggiore attenzione sugli effetti che essi arrecano alla salute. Ad essere maggiormente studiati, sugli animali (principalmente roditori) e sull'uomo, sono PFOA e PFOS. La panoramica degli studi illustrati in questo paragrafo è tuttavia testimonianza di quanto la letteratura in merito sia articolata. I risultati sono spesso contraddittori e necessitano di approfondimenti aggiuntivi, nell'ottica di apportare ulteriori conferme e superare le limitazioni degli studi svolti fino ad ora. Infine, diventa fondamentale che le nuove ricerche abbraccino un approccio

olistico alla tematica, considerando in modo completo e complesso la moltitudine di variabili che intercorrono nella relazione tra PFAS e salute.

1.3.2.1 Salute fisica

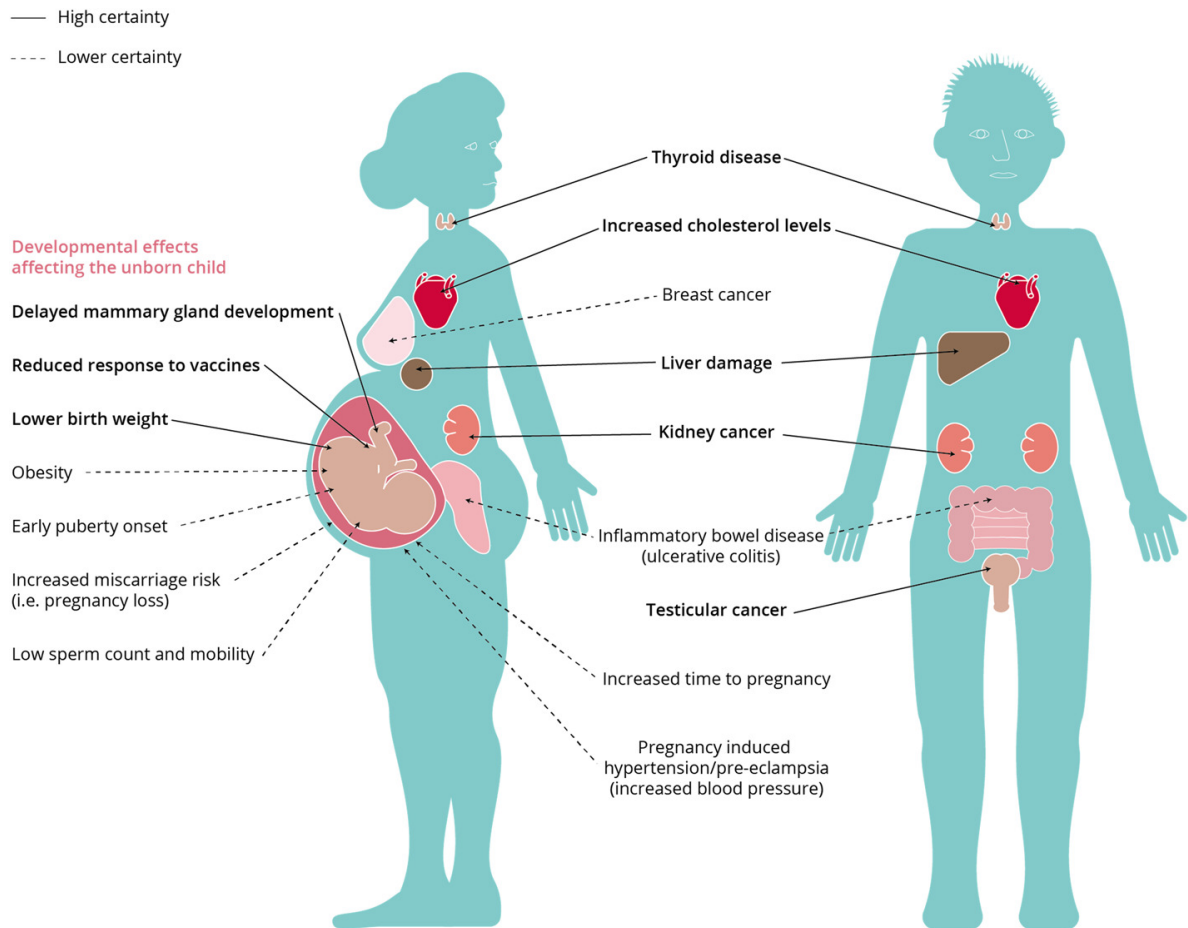


Figura 1.5: Effetti dei PFAS sulla salute.

In particolare, secondo quanto esposto nella review di Fenton e collaboratori (2021), i PFAS sono stati studiati approfonditamente con esperimenti controllati di laboratorio condotti sui roditori e tali ricerche hanno messo in luce che queste sostanze si associano ad alterazioni di fegato, tiroide, sistema immunitario, sistema riproduttivo, sviluppo fetale e ad alcune neoplasie. Tuttavia, alcuni PFAS (PFHxS, PFOA e PFNA) hanno un'emivita più lunga nei topi rispetto ai ratti e tipicamente più estesa negli esseri umani: queste differenze nella tossicocinetica complicano la valutazione della tossicità tra specie

diverse, in particolar modo nell'uomo (Fenton et al., 2021). Di conseguenza, sono stati condotti degli studi epidemiologici sull'uomo, i quali hanno studiato i possibili effetti dell'esposizione a PFAS sul funzionamento del sistema immunitario, della tiroide, del fegato e dei reni, sulla regolazione lipidica, sulle capacità riproduttive e sulla salute del neonato. In *Figura 1.5*, i principali effetti di queste sostanze sulla salute.

Per quanto riguarda la funzione immunitaria, studi epidemiologici hanno esplorato le relazioni tra l'esposizione ai PFAS e biomarcatori di laboratorio dell'immunomodulazione. La concentrazione di anticorpi nel siero dei bambini rappresenta ad esempio un indicatore clinico della funzionalità del sistema immunitario: se il livello è al di sotto delle soglie standard, la risposta dell'organismo agli agenti patogeni è ridotta, così come la risposta alle vaccinazioni. Grandjean e colleghi hanno effettuato, a questo proposito, uno studio sugli abitanti delle Isole Faroe (Danimarca), esposti a tali sostanze per l'elevato consumo di pesce e cibo marino, rilevando un livello minore di anticorpi in bambini di 5 e 7 anni: una maggiore concentrazione di composti perfluorurati nel siero infantile risultava essere associata a una differenza di -49% (IC 95%, da -67% a -23%) nella concentrazione anticorpale complessiva (Grandjean et al., 2012). La diminuzione della risposta immunologica inoltre persisteva all'età di 13 anni (Grandjean et al., 2017).

Il funzionamento della tiroide, secondo i membri del C8 Health Project, sembra essere anch'esso alterato dall'esposizione al PFOA, con effetti diversi a seconda del sesso e, nello specifico, ipertiroidismo nelle donne e ipotiroidismo negli uomini (Dooley, 2012). In accordo con quanto riportato in una recente review, sono ampiamente documentati l'accumulo di PFOS e PFOA nelle cellule tiroidee e il conseguente effetto citotossico dovuto all'esposizione a concentrazioni elevate di questi composti (Coperchini et al., 2017). Nelle comunità esposte, secondo Coperchini e colleghi (2017), l'effetto più consistente dell'esposizione al PFOA (in misura minore al PFOS) è l'insorgenza di ipotiroidismo e donne e bambini sembrano essere più a rischio di sviluppare una lieve insufficienza tiroidea. Durante la gravidanza, la placenta regola lo scambio degli ormoni tiroidei dalla madre al feto per garantire uno sviluppo sano (Chan et al., 2009). Ipotiroidismo materno e conseguenti livelli sanguigni elevati di THS sono connessi con basso peso alla nascita (Alexander et al., 2017). Gli ormoni tiroidei sono inoltre critici modulatori endocrini del neurosviluppo, implicati in processi come la neurogenesi, la mielinizza-

zione, la proliferazione dei dendriti e la formazione di sinapsi (Williams, 2008). Nel complesso, la discordanza fra i risultati degli studi pubblicata è elevata, tanto da non permettere, secondo molti autori, di trarre conclusioni definitive sull'associazione fra PFAS e disfunzioni tiroidee.

In aggiunta a ciò, le ricerche riportano che il fegato è un organo bersaglio primario per la conservazione dei PFAS a catena lunga (con almeno 6 atomi di carbonio) tanto che studi di popolazione dimostrano la loro associazione con enzimi epatici superiori in adulti e adolescenti (Nian et al., 2019). Uno studio sui lavoratori della Miteni (Trissino, VI) fortemente esposti ($n=462$, media geometrica di PFOA 4048 ng/mL) ha rilevato un aumento significativo della mortalità per cirrosi epatica (RR: 3.87; CI: 1.18–12.7) e cancro al fegato (RR: 6.69; CI: 1.71–26.2), rispetto alla popolazione generale (Girardi & Merler, 2019).

Oltre all'aumentato rischio di malattie tiroidee ed epatiche, in linea con quanto riportato dalla Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro, nel caso di esposizione cronica, si innalza il rischio di neoplasie, come tumore del testicolo e del rene (Research on Cancer et al., 2015).

Svariati studi inoltre forniscono forti evidenze relative all'associazione fra questi inquinanti e ipercolesterolemia (Li et al., 2020), con connessa adipogenesi e maggior rischio di problematiche cardiache e obesità, anche in infanzia (Braun, 2017). Alcuni studi prospettici mostrano infatti che l'esposizione prenatale al PFAS è associata ad alterazioni della crescita del neonato o del bambino, ad un aumento dell'adiposità e del rapporto vita-altezza (Mora et al., 2017).

Invece, per quanto riguarda le capacità riproduttive, una maggiore concentrazione di PFAS altera la motilità degli spermatozoi umani ed è associata a una minore concentrazione degli stessi nello sperma (Sabović et al., 2020). Ulteriori lavori di ricerca hanno preso in esame la pubertà, ipotizzando che l'esposizione a PFAS possa avere ripercussioni su tale periodo critico, ritardandolo e costituendo dunque un fattore di rischio per lo sviluppo di infertilità. Un'analisi di Lopez-Espinosa e colleghi (2011) ha individuato dei ritardi nella pubertà, misurata tramite gli ormoni steroidei sessuali e l'età del menarca auto-dichiarata. I risultati supportano un ritardo nell'età di raggiungimento

della pubertà sia tra i soggetti di genere femminile e di genere maschile esposti a PFOS e solo nei soggetti di genere femminile esposti a PFOA (Lopez-Espinosa et al., 2011).

Infine, relativamente alla gravidanza, l'esposizione a PFAS è stata associata a preeclampsia (Bommarito et al., 2021; Borghese et al., 2020) e tolleranza al glucosio (Preston et al., 2020). Invece, per quanto concerne specificatamente la salute del neonato, sono presenti delle evidenze a supporto dell'associazione negativa fra quantità di PFAS nel sangue materno in gravidanza e peso e/o circonferenza cranica del bambino (Apelberg et al., 2007), nonché di un rischio più elevato di difetti alla nascita (Stein et al., 2014).

1.3.2.2 Salute psichica

Lo sviluppo del cervello umano è un processo prolungato, che inizia nella terza settimana gestazionale e si estende almeno fino alla tarda adolescenza, e dinamico, in quanto la sua architettura e il suo funzionamento derivano dalle reciproche interazioni fra geni e ambiente (Stiles & Jernigan, 2010). Come esposto sopra, l'ambiente può intervenire modulando l'espressione genica e alterando di fatto lo sviluppo, con un impatto a lungo termine sulla qualità della vita, non solo in termini fisici ma anche psichici.

Recenti studi hanno mostrato infatti associazioni tra alcuni PFAS ed effetti sullo sviluppo psicologico dei bambini. Tuttavia, si tratta di limitate evidenze empiriche che necessitano di ulteriori approfondimenti e che spesso sono fra loro contraddittorie: mentre alcune ricerche hanno messo in luce le ripercussioni di queste sostanze sullo sviluppo, altre ne hanno evidenziato gli effetti protettivi (Rappazzo et al., 2017). Gli studi che esamineremo in questo paragrafo hanno indagato la possibile associazione tra esposizione prenatale ad alcuni PFAS ed effetti neurocomportamentali nell'ambito dello sviluppo psicomotorio, della cognizione, ma anche del comportamento.

Ad esempio, in uno studio del 2008 (Fei et al., 2008), sono stati utilizzati i dati di 1400 coppie madre-bambino della “Danish National Birth Cohort (DNBC)”, ricerca in cui erano state reclutate - dal 1996 al 2002 - donne all'inizio della loro gravidanza per studiare le eventuali complicazioni della crescita fetale, le loro determinanti e il successivo sviluppo della prole nella prima infanzia. Fei e collaboratori (2008) hanno notato

che le concentrazioni prenatali di PFOA o PFOS (misurate nel plasma dal sangue materno prelevato durante il primo trimestre) non erano associate a cambiamenti nelle tappe evolutive dei bambini, comprese le abilità di controllo motorio fine, di attenzione, cognizione e linguaggio a 18 mesi di età. Tuttavia, i livelli di PFOS sono risultati debolmente associati a un ritardo nella capacità di controllo grosso-motorio della postura, nello specifico nella capacità di stare seduti senza supporto (Fei et al., 2008). In un esame della stessa coorte all'età di 7 anni, inoltre, non è stata trovata alcuna associazione tra PFOS o PFOA prenatale e problemi comportamentali o motori/coordinativi (Fei & Olsen, 2011). In un'altra ricerca, si è osservata invece una associazione tra ipotonia (basso tono muscolare) e aumento logaritmico di PFOA nel siero materno (Donauer et al., 2015).

Una questione ancora aperta e ampiamente discussa riguarda l'eventuale influenza di questi inquinanti sulla cognizione dei bambini. Uno dei primi studi a riguardo è quello di Stein e collaboratori (2013), il quale ha reclutato e valutato un campione di 320 bambini di età compresa tra i 6 e 12 anni che avevano partecipato al C8 Health Project, un'indagine del 2005-2006 della comunità della Mid-Ohio-Valley, esposta al perfluorooottanoato (PFOA) attraverso l'acqua potabile contaminata dall'azienda DuPont. Sono state esaminate le associazioni tra l'esposizione stimata al PFOA in utero, la concentrazione sierica di PFOA misurata nell'infanzia e le successive prestazioni a test neuropsicologici 3-4 anni dopo, all'età di 6-12 anni. Gli autori hanno valutato nello specifico le capacità di lettura e le abilità matematiche, il linguaggio, la memoria e l'apprendimento, l'elaborazione visuo-spaziale e l'attenzione. I risultati del presente studio non hanno evidenziato effetti avversi degli PFOA sul campione C8: complessivamente, i ricercatori non hanno individuato riduzioni nelle abilità matematiche o di lettura, nel funzionamento neuropsicologico e nell'attenzione all'aumentare delle concentrazioni di PFOA (Stein et al., 2013). In aggiunta a ciò, per quanto concerne i risultati scolastici, non si sono trovate relazioni fra rendimento a scuola e PFAS sierico materno (Strøm et al., 2014). In un altro articolo si sono invece esaminate nello specifico le abilità di lettura, riscontrando un'associazione tra l'esposizione a PFOA, PFOS e PFNA (non PFHxS) e una migliore abilità di lettura in bambini di 5 e 8 anni. Si riportano, inoltre, risultati nulli in relazione all'associazione fra concentrazioni sieriche materne di PFOA

e PFOS e QI nei bambini di Taiwan. Soltanto esposizioni prenatali a PFAS a catena lunga (come PFUnDA e PFNA) hanno presentato una correlazione significativa con una diminuzione del QI, suggerendo di approfondire i meccanismi di azione di PFAS poco studiati come questi presi in esame (Wang et al., 2015). In un'ulteriore pubblicazione (Chen et al., 2013), è stata invece valutata l'associazione fra PFAS contenuti nel sangue del cordone ombelicale e neurosviluppo in bambini di 2 anni. Per fare ciò si è utilizzato il "Comprehensive Developmental Inventory for Infants and Toddlers", un test con vari sottodomini (cognitivo, linguistico, motorio, sociale). Dai risultati emersi non si è osservata alcuna associazione fra PFOA e neurosviluppo nei domini indagati, mentre nel caso dei PFOS si è riscontrato un decremento dei punteggi in ciascun dominio e particolarmente significativo in quello grosso-motorio.

Le funzioni esecutive sono state raramente studiate in relazione ai potenziali neurotossici. Uno studio (Vuong et al., 2016) ha esaminato ciò, utilizzando i dati di 256 coppie madre-bambino residenti in Ohio, appartenenti al campione dell'HOME Study (Health Outcomes and Measures of the Environment Study). La presente ricerca ha approfondito il rapporto fra PFAS sierici materni, misurati a 16 ± 3 settimane di gestazione, e funzioni esecutive in bambini di età compresa tra 5 e 8 anni, valutate con il Behaviour Rating Inventory of Executive Function (BRIEF), il quale, compilato dai genitori, fornisce una serie di misure composite (indice di regolazione comportamentale, indice di metacognizione e indice composito esecutivo globale). Punteggi BRIEF più alti indicano un livello disadattivo di funzioni esecutive. Gli autori hanno messo in luce che gli aumenti logaritmici naturali dei PFOS sierici materni erano associati a disfunzionali livelli di regolazione comportamentale, metacognizione e funzioni esecutive, mentre altri PFAS (fra cui PFOA) non lo erano, concludendo che l'esposizione prenatale ad alcuni di questi inquinanti possa essere associata a deficit delle funzioni esecutive nei bambini in età scolare.

Numerosi studi hanno indagato invece l'associazione tra le concentrazioni di PFAS e il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD), producendo risultati fra loro contrastanti (Rappazzo et al., 2017). In uno studio trasversale statunitense (Gump et al., 2011), gli autori hanno riscontrato che una minore inibizione della risposta era associata all'aumento delle concentrazioni sanguigne a PFAS. In particolare, elevati

livelli di PFOS, PFNA, PFDA, PFHxS e PFOSA correlavano con punteggi di maggiore impulsività e quindi tempi di risposta più brevi nel compito DRL (differential reinforcement of low rates of responding task). Altri ricercatori (Hoffman et al., 2010) hanno osservato una relazione dose-dipendente tra le concentrazioni nel siero di PFOS, PFOA e PFHxS e la presenza di ADHD segnalata dai genitori di ragazzi tra i 12 e i 15 anni. A differenza del precedente studio, un'ulteriore ricerca sulla coorte C8 (Stein & Savitz, 2011) ha messo in luce associazioni positive tra PFOS e PFHxS, ma non PFOA o PFNA, e ADHD. Nel 2015, inoltre, si sono misurate le concentrazioni sieriche materne di PFOA e PFOS e valutato il comportamento di bambini tra i 5 e i 9 anni di età provenienti da Groenlandia, Ucraina e Polonia (Høyer et al., 2015). Dai risultati è emerso che gli aumenti logaritmici di PFOA e PFOS nel siero materno correlavano con più elevata iperattività, mentre associazioni positive con problemi comportamentali si riscontravano soltanto con PFOA. I risultati più significativi erano quelli relativi alla popolazione della Groenlandia, ma questo potrebbe essere dovuto al fatto che i livelli di esposizione differivano tra i Paesi in oggetto come anche i questionari utilizzati per valutare il comportamento. In relazione alla popolazione di Taiwan, invece, Lien e collaboratori hanno scoperto che i livelli più elevati di PFNA nel sangue del cordone ombelicale erano più frequentemente connessi a punteggi maggiori di disattenzione, impulsività/iperattività e disturbo oppositivo provocatorio misurati dalla scala Swanson, Nolan e Pelham IV, ma non correlavano con i sintomi neurocomportamentali misurati dalla Child Behavior Checklist (CBC) o dallo Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) (Lien et al., 2016). Altri ricercatori norvegesi invece hanno notato che la probabilità di diagnosticare ADHD durante l'infanzia aumentava qualora avesse avuto luogo un'esposizione precoce (misurata tramite le concentrazioni nel latte materno) ad alcuni prodotti chimici inquinanti, tra cui PFOS (OR = 1.77; 95% CI: 1.16, 2.72). Inoltre, associazioni più forti si sono osservate fra la popolazione femminile rispetto a quella maschile (Lenters et al., 2019).

Tuttavia, altri ricercatori svedesi e olandesi non hanno riscontrato associazioni significative con la diagnosi di ADHD (Ode et al., 2014; Quaak et al., 2016). Nonostante ciò, Quaak e colleghi (2016) hanno riscontrato delle correlazioni con i punteggi della scala dei comportamenti esternalizzanti. Difficoltà comportamentali sono state messe

in luce anche in bambini di 7 anni, residenti nelle Isole Faroe: tali bambini, esposti ad alte concentrazioni di PFAS misurate a 5 anni, mostravano un incremento generale dei punteggi dello Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ) e, in particolare, delle scale relative ai problemi internalizzanti e all'autismo. Le concentrazioni di PFDA e PFNA misurate alla medesima età mostravano invece un'associazione positiva anche con problemi esternalizzanti, di condotta e di iperattività/inattenzione. Inoltre, tali risultati emergevano prevalentemente nelle bambine e in modo minore o nullo nei bambini, delineando un'associazione sesso-specifica (Oulhote et al., 2016).

L'associazione tra PFAS e ADHD potrebbe essere in parte spiegata dall'azione sulla tiroide, già trattata precedentemente. Si osserva infatti una modesta associazione tra l'ipotiroidismo materno durante il periodo gestazionale e il maggiore rischio di presentare sintomi propri dell'ADHD all'età di 8 anni. Gli stessi sistemi neurotrasmettitoriali dipendenti dalla tiroide, il sistema monoaminergico e colinergico, se alterati, producono deficit attentivi e di iperattività (Modesto et al., 2015). Inoltre, i meccanismi che determinano l'azione interferente degli PFAS sarebbero proprio l'insufficienza dell'ormone tiroideo nella prima infanzia, l'inibizione dell'enzima acetilcolinesterasi, la disfunzione dopaminergica, l'interruzione del segnale del calcio e del neurotrasmettitore GABA e le interazioni gene-ambiente (Braun, 2017). Oltre a queste evidenze e alle prove fornite dagli esperimenti animali (Salgado et al., 2016; Sammi et al., 2019; Spulber et al., 2014), a confermare il coinvolgimento di specifici neurotrasmettitori come la dopamina, è anche la recente ricerca del Dott. Foresta, pubblicata su "Environment International" (Di Nisio et al., 2022), la quale ha riscontrato importanti segni di accumulo di PFOA, PFOS e PFHxS in aree cerebrali ricche di neuroni dopaminergici, come l'ipotalamo. In particolare, è stato osservato che i PFAS si integrano con le membrane neuronali, modificandone la struttura e la stabilità, e il loro effetto è più evidente quanto più precoce è lo stadio di maturazione cerebrale, come nel caso dello sviluppo embrionale.

Riassumendo, la natura mista dei risultati negli esseri umani preclude conclusioni definitive sugli effetti dei PFAS sul neurosviluppo. Ulteriori studi sono infatti necessari per quantificare le conseguenze di questi inquinanti sullo sviluppo delle persone e, in particolar modo, dei bambini. In relazione allo sviluppo infantile, infine, è opportuno che nelle future ricerche si tenga conto dei diversi domini evolutivi, ma anche di una

serie di elementi che giocano un ruolo importante nel determinare l'ontogenesi. Fra queste, rilevanti sono variabili sociali come lo stress parentale, la percezione del rischio, lo status socioeconomico della famiglia, il livello di istruzione genitoriale, la composizione familiare e ulteriori variabili che possono fungere da fattori di rischio o di protezione e che verranno esaminate nel seguente capitolo.

2 Ambiente sociale e sviluppo

Lo sviluppo infantile, nei suoi molteplici domini, non è il risultato di un processo geneticamente determinato, frutto della semplice estrinsecazione delle informazioni contenute nel patrimonio genetico dell'individuo. L'ontogenesi, intesa nel suo significato globale di sviluppo fisico, psicologico, cognitivo e comportamentale, è frutto di una bidirezionale influenza fra genetica e ambiente (Johnson & Karmiloff-Smith, 2004). Questo meccanismo di interazione non è deterministico, ma probabilistico e si può esemplificare attraverso una calzante metafora ecologica: ogni bambino è un seme, le cui potenzialità si esprimono in modo diverso a seconda del suolo in cui esso viene piantato, ossia dell'ambiente in cui si trova a vivere. Esistono terreni fertili e irrigati con acqua pura, in cui le piante crescono rigogliose, ma anche terreni aridi o inquinati, dove l'erba ingiallisce e crescere è difficile, ma non impossibile. Ambiente è stato inteso, fino a questo punto della presente trattazione, nel suo senso fisico, affrontando nello specifico il potenziale ruolo avverso dell'inquinamento da PFAS. Per ambiente si intende però anche l'insieme di tutte quelle caratteristiche culturali, sociali e familiari che, in qualità di fattori di protezione o di rischio, contribuiscono a indirizzare lo sviluppo su traiettorie tipiche o atipiche (Scrimin et al., 2018). Secondo il principio di multifinalità, infatti, un particolare fattore di rischio comune a diversi soggetti (in questo caso l'esposizione a PFAS) non conduce necessariamente al medesimo esito evolutivo: ogni individuo reagisce agli eventi in modo personale, a seconda delle sue risorse e di quelle del contesto di riferimento (Von Bertalanffy, 1968).

Partendo dalla trattazione del modello ecologico di Bronfenbrenner (1979), in questo capitolo ci si soffermerà sull'importanza del contesto sociale nella modulazione dei percorsi evolutivi, analizzando quelle caratteristiche sociali e familiari che, sulla base della lette-

ratura esistente, contribuiscono a determinare una maggiore vulnerabilità o resilienza dei bambini esposti a fattori di rischio ambientali.

2.1 Il modello ecologico di Bronfenbrenner

Per comprendere la natura e gli effetti dei fattori di rischio e di protezione sullo sviluppo infantile è necessario considerare l'importanza del contesto nei suoi diversi sistemi in reciproca interazione. Questo è quello che propone il **Modello bioecologico dello sviluppo umano** (Bronfenbrenner, 1979), denominato anche **Processo-Persona-Contesto-Tempo** (Bronfenbrenner & Capurso, 2010; Bronfenbrenner & Stefani, 1986), ossia evidenziare il rilevante ruolo delle strutture nelle quali e grazie alle quali i bambini crescono.

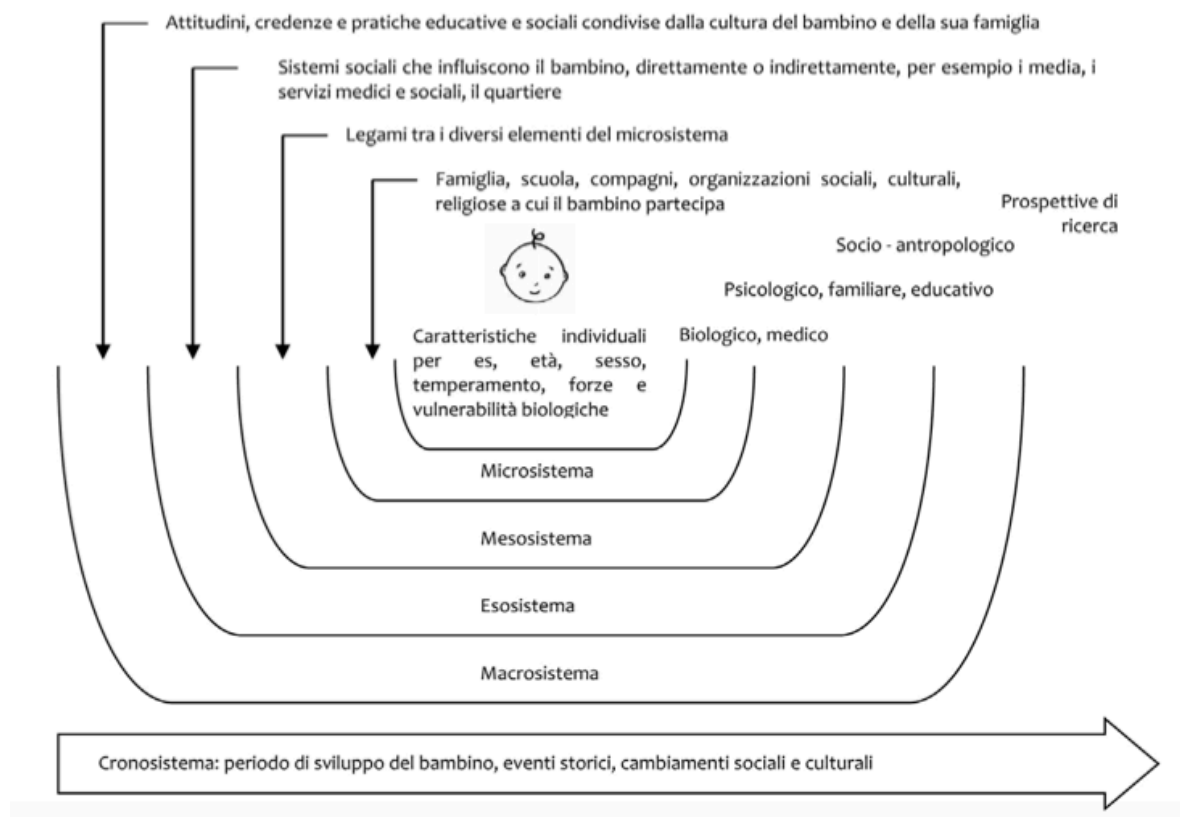


Figura 2.1: Il modello bioecologico di Bronfenbrenner.

Al centro del modello, come notiamo in *Figura 2.1*, vi è il bambino con le sue caratteristiche individuali (età, genere, patrimonio genetico, temperamento, punti di forza e di

vulnerabilità biologici). Attorno a lui si sviluppano una serie di cerchi concentrici, descritti qui in forma sequenziale per esigenze espositive, ma in realtà intrecciati fra di loro. Tali sistemi rappresentano i contesti di vita del bambino e, dal più al meno prossimo, troviamo il microsistema (relazione con la famiglia, la scuola, i pari, le organizzazioni sociali, culturali e religiose a cui il bambino prende parte attivamente), il mesosistema (relazioni fra i diversi microsistemi a cui il bambino non partecipa attivamente, ma che influenzano il suo sviluppo, come i colloqui fra genitori e insegnanti e la relazione tra genitori e allenatori sportivi), l'esosistema (sistemi sociali che influiscono sullo sviluppo in modo indiretto, fra cui il lavoro dei genitori, i servizi medici e sociali a supporto della famiglia, la vita del quartiere in cui il bambino cresce), il macrosistema (sistema culturale di attitudini, credenze, norme e leggi proprie del contesto di vita) ed infine il cronosistema (relazione con la natura dinamica del tempo, in termini di sviluppo del bambino, eventi storici della sua famiglia o del contesto di vita, cambiamenti sociali, culturali e normativi).

Le caratteristiche ecologiche, ossia relative al contesto di riferimento, possono contribuire a definire l'ambiente come difficile (caratterizzato da molteplici fattori di rischio) o positivo (caratterizzato da sistemi supportivi o fattori di protezione). Questo modello può dunque aiutare nella comprensione di tutti quei processi che favoriscono la resilienza, a partire dai quattro focus che propone: processo (relazione dinamica tra bambino e contesto), persona (con le sue caratteristiche biologiche, cognitive, emotive e comportamentali), contesto (ecologia in cui i diversi sistemi interagiscono fra loro) e tempo (da intendersi nelle sue dimensioni ontogenetica, familiare, storica, sociale; invita a tenere in considerazione il momento in cui avviene l'“urto”, ossia l'impatto con il fattore di rischio, la situazione precedente, la reazione ad esso e le risorse da promuovere per la ripresa). Urie Bronfenbrenner ha evidenziato come sia cruciale, per promuovere la crescita dei bambini, la presenza di buone relazioni all'interno di ciascuna nicchia ecologica (dimensione intra) e tra le diverse nicchie (dimensione inter). L'intuizione di Bronfenbrenner consiste in misura principale nel sottolineare che la promozione dello sviluppo umano non avviene unicamente nel contatto diretto tra le persone (educatore – educando o genitore-figlio), ma avviene anche grazie alle relazioni indirette e ai fattori di contesto prossimali e distali (come presenza o scarsità di sostegno sociale e di risorse

personali, economiche, sociali e culturali) che giocano un ruolo considerevole nel modulare i percorsi di sviluppo (Ius, 2019). Agire come “attori ecologici”, tramite interventi attuati anche in sistemi apparentemente lontani, permette di sostenere e motivare lo sviluppo, promuovendo i fattori di resilienza (Ius & Milani, 2011).

2.2 Che cos'è la resilienza?

Il termine resilienza deriva dal verbo latino “resilio” che significa rimbalzare, tornare indietro. Esso si riferisce alla fisica dei materiali ed indica la capacità di un corpo di assorbire un urto senza spezzarsi. Da circa cinquant'anni, però, viene utilizzato anche nell'ambito delle scienze umane per definire la capacità di adattamento a situazioni traumatiche (di varia natura e intensità) o a contesti di crescita difficili, sfruttando al meglio le proprie risorse di fronte alle avversità (Luthar et al., 2000). Resilienza non è sinonimo di resistenza e invulnerabilità, non è un concetto che rimuove o tenta di negare ogni forma di sofferenza fisica e psichica. Si tratta di un costrutto che evidenzia come sia possibile, a partire da una situazione difficile, assumere una prospettiva di speranza che coinvolga la persona nella globalità delle sue risorse (individuali, relazionali, sociali, educative, psicologiche, fisiche, eccetera).

Un approccio alla resilienza che risulta particolarmente in linea con la teorizzazione ecologica dello sviluppo fa riferimento all'ecologia sociale della resilienza (Ungar, 2011). Questa teoria definisce il presente costrutto come la capacità delle singole persone, delle famiglie e delle comunità di orientarsi (navigazione) verso le risorse psicologiche, sociali, culturali e fisiche che sostengano il loro benessere e la loro capacità di negoziare a livello individuale e collettivo (negoziiazione) affinché queste risorse siano rese disponibili, vissute e condivise in modalità ritenute significative dal proprio contesto culturale di appartenenza. Questo modello suggerisce di “de-centrarsi” dal bambino per concentrarsi anche sull'ambiente di crescita, tenendo conto della complessità dei fattori di rischio e di protezione, non guardando dicotomicamente alla resilienza in termini di comportamenti “buoni” o “cattivi”, atteggiamenti adatti o non adatti, costruttivi o distruttivi e mettendosi in ascolto profondo per comprendere il senso e il perchè dell'agire dei bambini e degli altri significativi che li supportano. In sintesi, invita a considerare il

contesto culturale di appartenenza, secondo l'idea che il percorso di sviluppo non procede per tappe definite e uguali nelle diverse culture, intese sia in senso allargato sia in senso ristretto, in termini di "culture familiari" o delle piccole comunità di appartenenza (Rogoff & Sarracino, 2004).

Ann Masten, psicologa clinica e professoressa presso l'"Institute of Child Development" dell'Università del Minnesota, è esperta di resilienza, soprattutto in ambito infantile. La sua prospettiva, particolarmente calzante all'interno di questa trattazione, definisce la resilienza come il prodotto dell'interazione fra più sistemi e, nello specifico, come la "capacità di un sistema dinamico di resistere o recuperare da cambiamenti significativi che ne minacciano la stabilità, la funzionalità o lo sviluppo" (Masten, 2011). Successivamente, la precedente definizione è stata rivista dalla stessa autrice sostituendo il verbo "resistere" con "adattarsi con successo": gli individui non resistono al rischio, ma cambiano per adattarsi al meglio ad esso (Masten, 2014). Di conseguenza, la resilienza descrive scambi bidirezionali vantaggiosi fra individuo e ambiente e non una qualità della persona o del contesto, presi singolarmente: essa è un attributo del sistema di sviluppo, inteso nel suo complesso, non secondo un approccio riduzionista, ma secondo un quadro teorico teso a considerare le variabili individuali e contestuali in interazione fra loro (Lerner, 2006). Per considerare un bambino resiliente, è necessario dunque valutare la presenza dei seguenti criteri: adattamento o sviluppo positivo (in termini di soddisfazione dei compiti di sviluppo, ossia delle aspettative sociali relative all'adeguato raggiungimento - da parte del bambino - delle tappe evolutive previste in relazione alla sua età), presenza passata o attuale di condizioni che minacciano di interromperlo (Masten et al., 2009) e disponibilità di risorse psicosociali in grado di contrastare o moderare la potenziale influenza negativa delle avversità. L'adattamento positivo del bambino, pertanto, è da considerarsi connesso alla presenza di fattori protettivi che operano non solo a livello personale, ma anche familiare e comunitario (Masten et al., 2009). Esso deriva infatti dalle interazioni di molteplici processi che coinvolgono il funzionamento individuale (strategie di coping, abilità di problem-solving, autoregolazione, motivazione), il contesto familiare (stile di attaccamento, protezione fisica, sicurezza affettiva, parenting positivo) e i sistemi più distali (sistemi scolastici di qualità, servizi per l'età evolutiva, occasioni di socializzazione) che influenzano in modo più o meno indiretto la

vita di bambini e famiglie (Masten & Cicchetti, 2016). La resilienza non viene vista come un tratto singolare e isolato di una persona, un sistema familiare o una comunità, ma è un processo dinamico e distribuito tra i diversi sistemi. Per questo motivo, essa si modifica nel corso del tempo, in funzione del tipo di rischio cui si va incontro, del livello di sviluppo dei diversi attori in gioco e delle risorse da essi possedute.

Nel complesso, la maggior parte dei bambini è resiliente, in quanto l'esposizione a fattori di rischio, interagendo con fattori di protezione individuali e contestuali, non sfocia necessariamente in esiti patologici (in termini fisico-biologici, ma anche psico-sociali). Infatti, come scrive Leopardi nella famosa poesia "La ginestra o il fiore del deserto" (Leopardi, 1851), anche negli ecosistemi più svantaggiosi la vegetazione può crescere adattandosi all'ambiente. Allo stesso modo, il bambino, come detto in precedenza, è un seme che può essere innaffiato, protetto e trasformarsi in una pianta rigogliosa o può essere lasciato solo di fronte alle avversità, come intemperie, terreni aridi o inquinati. Fuor di metafora, il suo "terreno" può essere ricco o povero di risorse, le quali interagiscono tra loro nella quotidianità di tutti i giorni, permettendo al "seme" di crescere forte e sano.

2.3 Fattori di protezione e fattori di rischio

Lo sviluppo a lungo termine di un individuo dipende dall'interazione e dal bilanciamento tra eventi sfavorevoli da un lato e favorevoli dall'altro, ossia tra fattori di rischio e fattori protettivi. Per fattori di rischio si intendono tutte quelle caratteristiche dell'individuo o circostanze contestuali che incrementano la probabilità di insorgenza o di mantenimento di un esito evolutivo sfavorevole. Con fattori di protezione, invece, si indicano le caratteristiche individuali o ambientali che riducono l'impatto dei fattori di rischio, potenziano le strategie di coping e la resilienza e incrementano la probabilità di esiti evolutivi desiderabili (Rutter, 1987).

Secondo la tripartizione proposta da Garmezy in un articolo sui bambini resilienti (Garmezy, 1985), i principali fattori che proteggono lo sviluppo dei bambini si possono suddividere in individuali (caratteristiche personali come buone capacità intellettive e sociali, buona autostima, senso di autoefficacia, ottimismo, successo scolastico, capacità

di far fronte a situazioni stressanti, umorismo), familiari (struttura educativa adeguata con equilibrio tra aspetti affettivi - come attaccamento sicuro, clima affettivo stabile, sensibilità genitoriale - ed etico-normativi - come regole chiare e appropriate al livello di sviluppo del bambino, coerenza nelle pratiche educative e nei valori caratterizzanti la famiglia; clima familiare affettuoso, caldo e stimolante con frequenti scambi affettivi e condivisione quotidiana di momenti piacevoli; interazione positiva dei genitori con i figli e fra genitori) e ambientali (ricca rete sociale di pari, supporto sociale alla famiglia e sostegno genitoriale, struttura sociale positiva in termini di relazioni informali ma anche di comunità e reti formali, ambiente lavorativo genitoriale piacevole, ambiente scolastico supportivo e pronto a riconoscere le potenzialità dei bambini).

Allieva di Garmezy, Ann Masten, nominata in precedenza per la sua teoria sulla resilienza, definisce i fattori di rischio come predittori attuali di esiti futuri indesiderabili. Alcuni esempi da lei riportati consistono in un basso livello di status socio-economico, eventi stressanti e traumatici, acuti o cronici, più o meno recenti (divorzio, malattia o morte di un genitore, ambiente familiare violento), basso peso alla nascita, catastrofi naturali e molti altri fattori individuali e contestuali che, accumulandosi, sfociano di frequente in ridotte competenze psico-sociali, malessere psico-fisico e psicopatologia. Fattori di rischio singoli, come incidenti d'auto, ovviamente esistono e generano inevitabili conseguenze negative, ma è più probabile che sia la co-occorrenza di più avversità ad essere connessa con una maggiore vulnerabilità (Masten, 2001). Gli studi si sono quindi concentrati sul concetto di rischio cumulativo, definito dall'aggregazione di più indicatori di rischio e di esperienze di vita stressanti associate a un'elevata probabilità di sviluppare esiti disadattivi e problemi comportamentali. Viene introdotta, a questo riguardo, la nozione di gradienti di rischio per indicare la relazione proporzionale tra fattori di rischio e probabilità di manifestare problemi di adattamento (Masten & Obradović, 2006): se si calcola il numero totale di fattori di rischio cui un soggetto è esposto e si correla questo indice con diverse misure del funzionamento psicologico e sociale, rilevate lungo il ciclo di vita (successo scolastico, lavorativo o competenza relazionale), si può osservare una curva crescente in cui, a un maggior numero di eventi negativi corrisponde una più elevata incidenza di problemi psicologici e comportamentali. Gli esiti disadattivi mostrati dagli individui sembrano crescere in funzione dei livelli di ri-

schio a cui sono esposti, ma esistono alcune persone che vengono considerate al di là del gradiente (off the gradient), nel senso che il loro adattamento risulta essere maggiore o peggiore rispetto a quanto ipotizzato sulla base del loro livello di rischio (Masten & Obradović, 2006).

In sintesi, sulla base di quanto esposto, possiamo affermare che, parafrasando Brofenbrenner (1979), un bambino non vive nel vuoto, ma si sviluppa in stretta relazione con l'ambiente di crescita, in particolare con il contesto familiare, ma anche socio-culturale di riferimento. Esso può intervenire nelle dinamiche di sviluppo favorendone o ostacolando, attraverso numerosi fattori (protettivi o di rischio), di cui si fornisce di seguito una breve trattazione.

2.3.1 Fattori relativi a genitorialità e contesto familiare/sociale

La genitorialità è una funzione autonoma e processuale dell'individuo, preesistente al concepimento di un figlio, che si sviluppa sin dalla tenera età, grazie all'interiorizzazione delle esperienze di cura ricevute dai caregiver primari (George & Solomon, 2008). Essa è indipendente dal legame biologico e implica la capacità di protezione, cura fisica e affettiva, accudimento e comprensione dei bisogni - primari e secondari - del bambino (Simonelli, 2014). Uno dei più rilevanti modelli relativi alle determinanti della genitorialità è la teorizzazione di Belsky del 1984. Nello specifico, egli ha posto l'attenzione su tre aspetti che influenzano direttamente e indirettamente il funzionamento genitoriale:

1. la storia passata dei genitori e le risorse psicologiche personali (la propria individualità e le caratteristiche personali, come la personalità del genitore);
2. le caratteristiche dell'individualità del bambino (come il suo temperamento) in interazione con quello specifico caregiver;
3. le fonti contestuali di stress e di supporto che possono trovarsi nell'ambiente che circonda il genitore, il bambino e la loro relazione, il quale fa riferimento alla relazione coniugale, alla rete di rapporti sociali e alle esperienze professionali dei genitori.

Riassumendo, il modello presuppone che la storia di sviluppo dei genitori, le relazioni coniugali, le reti sociali e le condizioni lavorative dei genitori influenzino la loro personalità e il loro benessere psicologico e, di conseguenza, modulino la funzione di parenting, influenzando nello stesso tempo lo sviluppo dei bambini (Belsky, 1984). Il contesto familiare e sociale dunque ha un ruolo estremamente rilevante nel favorire o meno lo sviluppo, fornendo fattori di protezione o, in caso contrario, dei fattori di rischio.

Le situazioni a rischio nell'ambito della genitorialità fanno riferimento a tutte quelle condizioni in cui la funzione genitoriale, nelle sue componenti fondamentali di protezione e cura dei figli, è fortemente disturbata e influisce profondamente sulla qualità della relazione genitore-figlio (rendendola iper- o ipo-coinvolta, ansiosa/tesa, arrabbiata/ostile o, nei casi più estremi, negligente/maltrattante/abusante) e sullo sviluppo del bambino. Relazioni disturbate, disorganizzate o pericolose, ma anche ansiose aumentano il rischio di una compromissione del funzionamento socio-emotivo del bambino e, in situazioni gravi, possono minacciarne la sicurezza fisica e/o psicologia (Zero-To-Three, 2016). Numerose sono dunque le variabili di cui tenere conto per valutare l'entità del rischio connesso alla genitorialità.

Nello specifico, fra i più studiati fattori di rischio vi sono la **giovane età** della madre e, in particolare, le gravidanze in età precoce e non programmate. Alcuni studi riportano conseguenze negative delle gravidanze adolescenziali, in quanto si inseriscono in un periodo di intense trasformazioni fisiche, emotive e mentali per la donna che, ancora giovane, potrebbe non possedere adeguate competenze psicologiche ed emotive per affrontare il complesso percorso di transizione alla genitorialità. Tuttavia, altre ricerche non confermano questi risultati, ritenendo che l'età non sia un fattore così rilevante ma vi siano altri aspetti socio-ambientali di maggior rischio (Wakschlag & Hans, 2000). A questo proposito sembrerebbe importante considerare lo status socio-economico della famiglia, la presenza o assenza di supporto da parte del partner, della famiglia di origine e della comunità e altri aspetti contestuali che potrebbero interagire con il fattore età e influire significativamente sullo sviluppo infantile.

Lo **status socioeconomico** (SES) è uno dei costrutti più studiati nelle scienze sociali. La letteratura definisce il SES come la quantificazione del reddito familiare, dell'istru-

zione dei genitori e del loro stato occupazionale. Questi fattori, in accordo con quanto riportato da Bradley e Corwyn (2002), risultano essere associati a un'ampia gamma di esiti sanitari, cognitivi e socioemotivi nei bambini. È stata proposta una varietà di meccanismi che collegano il SES al benessere, la maggior parte dei quali riguarda differenze nell'accesso alle risorse materiali e sociali o nelle reazioni a condizioni stressanti da parte sia dei bambini stessi sia dei loro genitori. Per quanto riguarda lo sviluppo infantile, il SES ha un impatto sul benessere a più livelli (fisico, cognitivo, accademico, socio-emotivo) con effetti moderati dalle caratteristiche dei bambini, delle famiglie e dei sistemi di supporto esterno (Bradley & Corwyn, 2002). Ad esempio, uno studio longitudinale, condotto con bambini tra i 18 e i 24 mesi e con diverso SES, ha mostrato che i soggetti provenienti da famiglie con elevato SES possiedono un'elaborazione linguistica migliore a 18 mesi rispetto ai figli di genitori con SES basso e questa differenza si accentua a 24 mesi (Fernald et al., 2013). Un'altra ricerca, invece, ha mostrato che i bambini più svantaggiati, dopo il primo anno di età, presentano un volume totale di materia grigia ridotto rispetto ai pari con SES medio o medio-elevato, ulteriore conferma del significativo ruolo dell'ambiente nel modulare le traiettorie evolutive (Hanson et al., 2013).

Relativamente alle risorse economiche, è rilevante ricordare che, secondo un report della Banca Mondiale e dell'Unicef (Unicef et al., 2016), 385 milioni di bambini nel mondo vivono in condizioni di estrema **povertà**. Essa rappresenta un fattore di possibile rischio che espone soprattutto le giovani madri senza occupazione, ma non solo, a notevoli difficoltà. Per povertà non si deve solo pensare alla quantità di risorse in denaro che l'individuo può possedere; è importante porre attenzione alla qualità delle risorse disponibili. Nello specifico, i bambini poveri si trovano ad affrontare svariate disuguaglianze ambientali. Rispetto a pari provenienti da famiglie agiate, essi sono esposti a maggiori esperienze negative familiari, fra cui violenza, separazione e instabilità. Inoltre, hanno meno sostegno sociale e i loro genitori sembrano essere meno responsivi e più autoritari. In aggiunta a quanto esposto in precedenza, i bambini che vivono in famiglie a basso reddito hanno meno accesso a libri e tecnologie e scarso è il coinvolgimento genitoriale nelle attività scolastiche. L'aria e l'acqua da loro consumate sono più inquinate, le loro case più affollate, rumorose e di qualità inferiore, i loro quartieri più pericolosi, degra-

dati e caratterizzati da scarsità di servizi di supporto, come ad esempio i servizi relativi all'istruzione. L'accumulo di molteplici rischi ambientali piuttosto che l'esposizione al rischio singolare può essere un aspetto particolarmente patogeno della povertà infantile (Evans, 2004).

Molti articoli ritengono che, in relazione allo status socio-economico, il miglior predittore sia il livello di **istruzione parentale** e in particolare quello materno. In un interessante articolo (Carneiro et al., 2013), si è studiato l'impatto dell'educazione materna sullo sviluppo dei figli, nel dominio cognitivo, scolastico e comportamentale. I risultati evidenziano che una più elevata istruzione della madre correla con migliori prestazioni del bambino sia in matematica che in lettura all'età di 7-8 anni, ma non all'età di 12-14 anni. Le correlazioni positive tra il livello di istruzione delle madri e i punteggi a test cognitivi dei bambini e i loro risultati accademici sono tra i risultati più replicati (Davis-Kean, 2005; Sirin, 2005). L'educazione materna superiore sembrerebbe associarsi anche con una ridotta incidenza di problemi comportamentali e di bocciature (Carneiro et al., 2013). In accordo con quanto riportato da Carneiro e collaboratori (2013), inoltre, le madri più istruite ritardano la gravidanza, hanno maggiori probabilità di sposarsi, hanno coniugi più istruiti e un reddito familiare più elevato. È più probabile che investano nei propri figli attraverso libri, strumenti musicali, lezioni private o nuove tecnologie. Anche se lavorano di più, esse non trascorrono meno tempo ad allattare, leggere ai propri figli o portarli in gita. Un maggiore numero di anni di scolarizzazione si accompagna anche a un clima di calore familiare caratterizzato da coinvolgimento attivo, attività stimolanti, condivisione degli affetti, sensibilità, responsività ai bisogni dei figli e un ridotto uso di punizioni corporali, aspetti che correlano positivamente con l'adattamento sociale, emotivo e scolastico di bambini e adolescenti. Al contrario, uno scarso livello di istruzione spesso si associa a uno stile parentale deficitario (punizioni corporali e inconsistenza genitoriale), di frequente associato con problematiche comportamentali nel bambino (Mulaney & Mebert, 2007).

Oltre al livello di istruzione, anche l'**occupazione** dei genitori gioca un ruolo importante sullo sviluppo infantile. Mentre alcune ricerche hanno sottolineato i benefici del lavoro genitoriale (maggiore soddisfazione personale, autostima e senso di controllo sulla situazione, routine familiari più produttive e guadagni più elevati), altre ne hanno

evidenziato i possibili effetti negativi (separazioni prolungate dalla famiglia, durata inferiore di allattamento e maggiore stress genitoriale). Inoltre, un'eventuale perdita di lavoro o una scarsa soddisfazione lavorativa impattano sulla salute fisica e mentale del genitore, togliendo risorse per far fronte a possibili eventi stressanti e fornire supporto socio-emotivo ai figli (Heinrich, 2014). In aggiunta a ciò, risulta essere importante analizzare non solo quanto tempo i genitori trascorrono con i propri figli, ma anche la qualità di tali interazioni. Parcel e Menaghan (1990) hanno scoperto ad esempio che le madri con lavori caratterizzati da una varietà di compiti di risoluzione dei problemi forniscono più calore e supporto e un maggior numero di stimoli ai loro bambini: ciò che i genitori sperimentano sul lavoro, lo incorporano nel loro stile di genitorialità (Kohn & Schooler, 1982). I figli di queste donne inoltre manifestano una competenza verbale più avanzata (Parcel & Menaghan, 1990). L'occupazione parentale, infine, sembra influenzare la frequenza scolastica e il numero di anni di scolarizzazione completati (Haveman & Wolfe, 1995).

Centrali nel modello di Belsky sopracitato (1984) sono la qualità della **relazione di coppia** e la percezione del supporto del partner. In particolare, il coinvolgimento reciproco da parte di entrambi i membri della coppia nei compiti genitoriali risulta essere associato a una forte alleanza genitoriale e a una maggiore soddisfazione coniugale: il sostegno tra partner modera il comportamento conflittuale e sembra essere connesso a una buona stabilità relazionale; il conflitto coniugale, invece, si accompagna di frequente a uno stato emotivo negativo e a una maggiore insoddisfazione relazionale (Simonelli, 2014). Questi aspetti dell'asse cogenitoriale hanno un impatto sulla qualità dell'interazione e della relazione con il bambino (Belsky et al., 1995). In particolare, difficoltà a livello della relazione cogenitoriale (conflitto, svalutazione, disprezzo, squalifica) possono esercitare, infatti, pesanti influssi negativi sullo sviluppo del bambino (Minuchin, 1985). Tutte le famiglie presentano dei disaccordi e quindi ciò che risulta essere importante ai fini di uno sviluppo adeguato del bambino è la gestione della conflittualità. Modalità funzionali potrebbero consistere nel dialogo, nella fortificazione dell'alleanza e della coerenza con i figli. Specificatamente, bambini che vivono in famiglie dove è presente solidarietà cogenitoriale presentano una maggiore competenza emozionale e una maggiore fiducia in se stessi nei compiti frustranti; bambini che vivono invece in

famiglie dove frequenti sono i contrasti fra genitori tendono ad avere comportamenti aggressivi e provocatori. Inoltre, bambini che sperimentano maggiori tensioni tendono a esplorare in misura minore il mondo emozionale e a vivere con disagio racconti che evocano emozioni negative. Difficoltà a livello della qualità della relazione di coppia sembrano avere un pesante influsso sullo sviluppo di fattori cognitivi, sociali ed emotivi disfunzionali (McHale, 2010).

Tra i fattori familiari, lo **stress genitoriale** ha ricevuto particolare attenzione, soprattutto per la sua specifica associazione con pratiche genitoriali disfunzionali e comportamento esternalizzante nei bambini. Lo stress genitoriale è una particolare forma di stress percepita dai genitori, che risulta da una discrepanza tra le risorse percepite (ad esempio convinzioni di autoefficacia o senso di controllo sulla situazione) e le effettive richieste del ruolo genitoriale (Abidin, 1992; Deater-Deckard, 1998; Morgan et al., 2005). Piuttosto che un costrutto unitario, lo stress genitoriale è visto come un processo complesso che ingloba al suo interno i compiti richiesti dalla genitorialità, il benessere psicologico e il comportamento del genitore, le qualità della relazione genitore-figlio, l'adattamento psicosociale del bambino e le eventuali problematiche di salute (fisica e/o psicologica) dell'uno e dell'altro (Deater-Deckard, 1998). Diverse possono essere le fonti, fra cui stressor acuti (eventi negativi improvvisi) o cronici (come la gestione quotidiana di un numero elevato figli o di un bambino con temperamento difficile, ma anche l'esposizione quotidiana a rischi ambientali). Livelli significativamente più elevati di questo stato genitoriale sono segnalati dai genitori di bambini con comportamento esternalizzante rispetto ai genitori di bambini con comportamento tipico (Donenberg & Baker, 1993; Eyberg et al., 1993). In aggiunta a questo, è stato riscontrato che lo stress genitoriale predice (in misura maggiore o minore, a seconda di vari fattori di mediazione) pratiche genitoriali disfunzionali, che a loro volta sono associate al comportamento problematico del bambino (Deater-Deckard, 1998; Morgan et al., 2005).

Tra i genitori e nello specifico le madri, inoltre, il livello di stress percepito può associarsi a un aumentata **percezione del rischio** per la propria prole e a un incremento del senso di colpa e del timore per averla esposta a inquinanti potenzialmente nocivi (Crighton et al., 2013). Interessante risulta essere, a questo proposito, il costrutto relativo al rischio percepito, nello specifico in riferimento all'inquinamento ambientale.

Ogni singola persona ha una percezione soggettiva dei rischi legati alle contaminazioni ambientali ed essa può essere o meno in linea con l'esposizione reale: la percezione del rischio può essere descritta come una combinazione di fattori oggettivi (come i livelli di esposizione) e valutazioni soggettive, condizionate dall'educazione, dalla cultura, dai valori e dalle convinzioni di ogni soggetto (Dettori et al., 2020). Questa percezione personale partecipa a una valutazione soggettiva della probabilità che uno specifico tipo di "rischio" possa verificarsi e a una stima delle sue conseguenze (Signorino & Beck, 2014). Un'elevata percezione del rischio, di conseguenza, si associa spesso a modificazioni delle abitudini di vita con adozione di misure di protezione della salute individuale (Gerber & Neeley, 2005), come un minor consumo di pesce locale in caso di inquinamento ambientale (Coi et al., 2016). Inoltre, aver vissuto un'esperienza di inquinamento ambientale cronico e prolungato può aumentare lo stress generale tra i membri delle comunità colpite e la preoccupazione relativa alla propria salute (Banwell et al., 2021; Calloway et al., 2020). Fra le preoccupazioni più comuni, secondo lo studio esplorativo di Calloway e colleghi del 2020, si registrano: problemi di salute dovuti a un luogo non sicuro in cui vivere, perdita di fiducia nelle istituzioni governative, pervasivo senso di incertezza, frustrazione e mancanza di controllo sulla situazione. Inoltre, la percezione del rischio ambientale può variare tra gli inquinanti e, in particolare, la contaminazione da PFAS è spesso "invisibile" e caratterizzata da rischi per la salute incerti e da lunghi periodi di esposizione non consapevole (Goldstein, 2017). Inoltre, essendo non visibile e producendo conseguenze a lungo termine, ancora oggetto di studio, questo tipo di rischio ambientale viene percepito da donne in gravidanza come debole rispetto ad altri tossici noti, come alcol e tabacco, i cui effetti sono stati ampiamente studiati (Rouillon et al., 2018). In aggiunta a ciò, la percezione del rischio individuale è modellata da diversi determinanti, come le informazioni che le istituzioni forniscono ai residenti esposti (Goldstein, 2017): da un lato, i residenti sono spesso bombardati da informazioni e dati tecnici che creano confusione; dall'altro, l'incertezza è spesso prodotta intenzionalmente dalle aziende, convincendo il pubblico della sicurezza dei loro prodotti e generando una "ignoranza forzata" (Wickham & Shriver, 2021). Per quanto concerne nello specifico il rischio ambientale perinatale percepito dalle future madri, determinanti significativi sono l'età e il livello di conoscenza: con l'aumentare dell'età sembra aumentare anche

la percezione del rischio (è più probabile che una donna più anziana abbia esperito più rischi connessi alla gravidanza rispetto a una donna più giovane), così come all'aumentare della conoscenza del rischio in questione, ad esempio attraverso informazioni mediatiche, spesso incomprensibili e stressanti (Rouillon et al., 2018). Infine, un livello di istruzione più elevato correla di frequente con un incremento della percezione del rischio (Dettori et al., 2020).

In aggiunta a quanto esposto in relazione al sistema familiare, è importante considerare il contesto ecologico in cui si radica tale sistema. Al di là della famiglia nucleare, vi è un sistema sociale esterno che essa influenza e da cui è a sua volta influenzata: si fa riferimento nello specifico alla famiglia allargata, alle reti di supporto formale e informale, all'ambiente lavorativo e alle istituzioni più ampie. Una lunga tradizione di ricerche esamina il rapporto tra **supporto sociale** e salute, dimostrando ripetutamente che persone con coniugi, familiari e amici che forniscono loro supporto psicologico e strumentale-materiale hanno una salute fisica e mentale migliore rispetto a coloro che hanno meno risorse (Lincoln, 2000): mortalità, morbidità, depressione e altri esiti indesiderati legati alla salute sono stati associati alla mancanza di relazioni sociali (Blazer, 1982; Cohen & Wills, 1985). La maggior parte degli studi in quest'ambito si concentra sugli aspetti positivi, evidenziando risultati ben consolidati e abbastanza promettenti. Tuttavia, si oscurano spesso i possibili costi associati alle relazioni sociali. Un piccolo, ma crescente corpus di indagini esamina gli aspetti positivi e negativi del supporto sociale suggerendo che le interazioni sociali negative possono essere una dimensione distinta del supporto sociale, con impatto deleterio sulla salute mentale (Lincoln, 2000). Entrando nel merito, alcuni studi riportano che le interazioni sociali negative hanno effetti più potenti sul benessere psicologico rispetto alle interazioni positive (Rook, 1984), mentre altri riportano un effetto più forte delle interazioni positive sul benessere psicologico (Okun & Keith, 1998) e altri ancora effetti uguali (Ingersoll-Dayton et al., 1997).

Concludendo, si può affermare che lo sviluppo non avviene nel vuoto, ma è il prodotto dell'interazione tra molteplici fattori, individuali e ambientali (in senso fisico e psico-sociale), che possono “nutrire” o “inquinare” l'ambiente di crescita del bambino, indirizzandolo su percorsi di maggiore vulnerabilità o resilienza. Tutti questi fattori interagiscono fra loro come i pesi di una bilancia o di un'altalena. Con questa immagi-

ne potente, elaborata dal “Center of the Developing Child” dell’Università di Harvard (Developing Child, 2015), si può chiarire il significato di resilienza e in qualche modo il meccanismo di azione di fattori di rischio e di protezione (*Figura 2.2*). Esperienze protettive e capacità adattive da un lato fanno da contrappeso ad avversità e fattori di rischio dall’altro. La resilienza si manifesta se la bilancia o l’altalena è inclinata in direzione positiva, anche quando vi è un carico pesante di fattori accatastato sul lato negativo. Comprendere tutte le influenze che potrebbero controbilanciare il peso in positivo risulta dunque fondamentale per elaborare strategie più efficaci e promuovere uno sviluppo sano, anche di fronte a una condizione di svantaggio, quale l’esposizione precoce a inquinanti ambientali. Tutti questi elementi e le loro rispettive influenze dovrebbero essere presi in considerazione per avere un quadro il più completo possibile dello sviluppo, sulla base di un approccio olistico all’insegna della complessità.

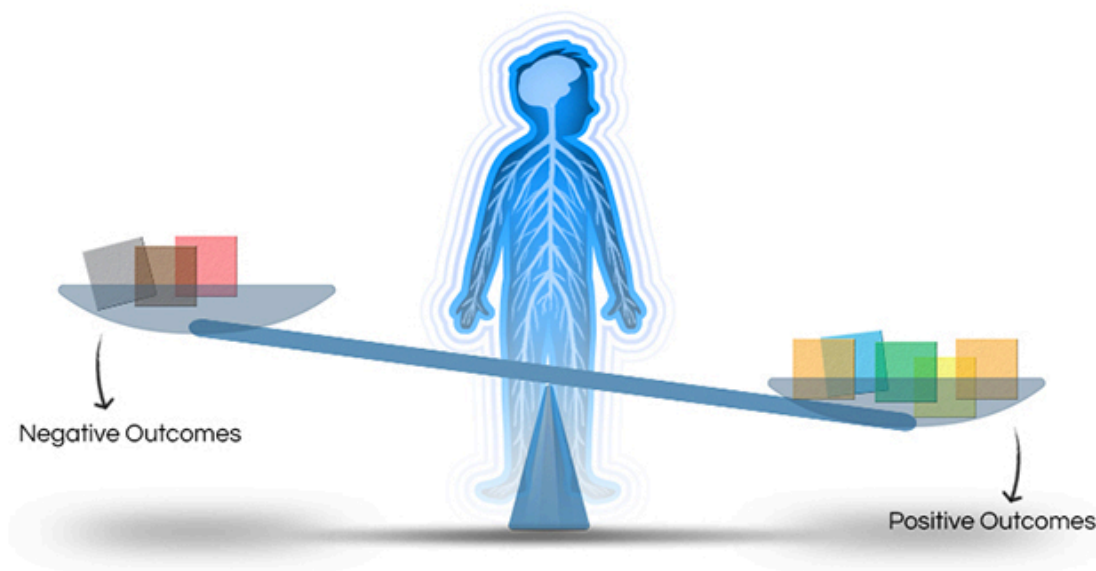


Figura 2.2: Modello della bilancia o dell’altalena del “Center of the Developing Child” dell’Università di Harvard.

3 Il Progetto TEDDY Child

Il presente lavoro di tesi si inserisce all'interno del progetto denominato TEDDY Child (acronimo di *Tracing the Environmental Determinants of the Development of Your Child*), studio pilota del DPSS (Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione dell'Università degli Studi di Padova) che ha rappresentato una delle principali attività del mio tirocinio interno. Durante questa esperienza formativa, ho avuto la possibilità di affiancare il gruppo di ricerca nella raccolta dati a partire da marzo fino a giugno 2021 e, successivamente, di collaborare alla stesura di un paper scientifico dal titolo “Mothers living with contamination of perfluoroalkyl substances: an assessment of the perceived health risk and self-report diseases” (Girardi et al., 2022), pubblicato a marzo 2022 sulla rivista *Environmental Science and Pollution Research*, del gruppo Springer.

Condotta da un gruppo interdisciplinare di psicologi e statistici, diretto dalla Prof.ssa Scrimin e dal Dott. Girardi, il progetto TEDDY intende indagare nello specifico i potenziali effetti dell'esposizione a PFAS sullo sviluppo dei bambini residenti nelle aree maggiormente inquinate in Veneto (Zona Rossa A, Zona Rossa B e zone limitrofe).

3.1 Metodologia: breve descrizione del progetto

Il progetto TEDDY Child, condotto a partire dai primi mesi del 2021, è uno studio osservazionale che si è rivolto a madri con figli di età compresa tra 1 e 13 anni, residenti nelle zone contaminate. Il suo principale obiettivo è stato esplorare i possibili effetti delle sostanze perfluoroalchiliche sullo sviluppo infantile nei suoi differenti domini, tenendo conto sia delle variabili relative all'ambiente fisico (i fattori di rischio connessi

all'inquinamento da PFAS) sia delle variabili relate all'ambiente sociale e familiare (come lo stress genitoriale), ritenendo che il contesto giochi un ruolo fondamentale nella modulazione delle traiettorie evolutive, in accordo con i modelli ecologici esposti nel precedente capitolo, prima fra tutti la teoria di Bronfenbrenner (1979).

3.1.1 Fasi del progetto e criticità incontrate

Per quanto concerne l'organizzazione dello studio, esso è stato strutturato in quattro fasi: (1) creazione dei questionari, relativi alla valutazione dei domini di interesse, con la piattaforma Qualtrics; (2) pre-registrazione volontaria allo studio da parte delle madri (mediante la quale si sono ottenuti consenso al trattamento dei dati, e-mail personale e numero di telefono delle partecipanti); (3) compilazione online dei questionari e raccolta dati; (4) analisi dei dati, stesura di report scientifici e condivisione dei risultati con la comunità scientifica e le popolazioni coinvolte. Allo stato attuale (luglio 2022), si è giunti alla pubblicazione di un primo paper relativo ai dati raccolti sulle madri partecipanti e, in particolare, sulla loro percezione del rischio relato all'inquinamento da PFAS, le loro malattie autoriportate e i principali determinanti delle concentrazioni di queste sostanze. Si sta impostando inoltre la scrittura di un successivo articolo scientifico sulla popolazione infantile coinvolta, in linea con quanto verrà esposto in questo capitolo e nel successivo. Infine, si prevede una restituzione alla popolazione dei risultati ottenuti.

Ai fini della presente trattazione, risulta importante esplicitare che le fasi di registrazione e compilazione dei questionari, il cui svolgimento era stato programmato in presenza, sono state adattate in forma telematica e si sono realizzate, a causa dell'emergenza pandemica e delle restrizioni connesse, completamente online, comportando rallentamenti nelle tempistiche di reclutamento e raccolta dati, nonché un progressivo abbandono dello studio da parte dei soggetti, con un tasso di compilazione degli ultimi questionari inferiore alla compilazione dei primi. Inoltre, nonostante fosse stata data la possibilità di rispondere alle domande sotto forma di intervista online, con supporto di uno sperimentatore, nessuna partecipante ha deciso di usufruire di tale modalità, preferendo all'intervista la compilazione autonoma dei questionari. In aggiunta a ciò, in corso d'opera, sono stati apportati degli aggiustamenti alle procedure di raccolta dati, fra cui la sostituzione dell'ID numerico, assegnato casualmente in fase di pre-registrazione e

spesso dimenticato o erroneamente riportato dalle madri, con l'e-mail personale come elemento identificativo e l'automatizzazione della procedura di invio dei questionari, riducendo gli errori a carico dello sperimentatore, come eventuali dimenticanze, invii plurimi o scorretti (ad esempio di questionari già compilati).

3.1.2 Strumenti utilizzati

Nello specifico, i questionari, proposti alle madri, della durata di circa 20 minuti ciascuno, sono quattro e indagano variabili sociodemografiche, aspetti relativi al nucleo familiare e alla genitorialità (questionario 1), il benessere psico-fisico del bambino dalla gravidanza al momento della compilazione (questionario 2), lo sviluppo infantile nei domini cognitivo, motorio, emotivo e sociale (questionario 3) e, relativamente al punto di vista dei figli, il benessere fisico, emotivo, sociale e il supporto familiare (questionario 4, esclusivamente compilato dai bambini tra i 7 e i 13 anni di età). In aggiunta a ciò, è stata prevista un'ulteriore fase nella quale bambini con età compresa fra 7 e 13 anni sono stati coinvolti in prove svolte a computer da remoto, atte a indagare il controllo inibitorio (come il compito Go/No-go o il compito di Stroop), l'attenzione sostenuta (come il TOVA test), la flessibilità cognitiva o shifting (come il Wisconsin Card Sorting Test) e la memoria di lavoro (come lo span di cifre).

Nella presente ricerca i questionari utilizzati contengono sia domande create ad hoc (volte a raccogliere informazioni come età, nazionalità, stato civile, livello di scolarizzazione e impiego dei genitori, reddito medio familiare, indirizzo di residenza e numero di anni vissuti nella residenza attuale, dati medici relativi a altezza e peso della madre e del bambino, numero di gravidanze ed eventuali complicanze, consumo di alcol e fumo, patologie eventuali del genitore e del figlio, abitudini riguardanti il consumo d'acqua di rubinetto o di pozzo, di verdura e carne locali, anno di avvenuta scoperta della contaminazione da PFAS, percezione del rischio, concentrazioni di 12 polimeri di PFAS se possedute), sia strumenti di valutazione e di misura standardizzati e validati nel panorama della ricerca internazionale.

Per la valutazione dello stress percepito dalla madre e legato al suo ruolo di genitore si è fatto uso del **“Parenting Stress Index - Short form”** che, nella sua forma breve,

prevede 36 item, a fronte di 104 della sua forma estesa, suddivisi in tre sottoscale (la prima relativa al distress genitoriale, la seconda all'interazione disfunzionale genitore-bambino e la terza al comportamento del bambino, facile o difficile da gestire). La sua rapida somministrazione a genitori di bambini dal primo mese di vita a 10 anni è individuale e può essere effettuata anche in digitale. Il suo adattamento italiano (Guarino et al., 2008) è stato validato su un campione di 950 genitori tra i 25 e i 50 anni con figlio fra 0 e 10 anni. Gli item indagano ad esempio la sensazione di non riuscire a far fronte alle situazioni e a svolgere le attività di interesse da quando si è diventati genitori o la mancanza di gratificazione relativa alle interazioni con il proprio bambino e sono valutati su scala Likert a cinque punti.

Relativamente all'assessment del benessere genitoriale e dell'eventuale presenza di stati di disagio emotivo (sintomi ansiosi e depressivi), si è fatto uso del questionario “**Kessler Psychological Distress scale - K10**” (Kessler et al., 2002). Esso è composto da dieci item, valutati su scala Likert a cinque punti, che indagano l'intensità e la frequenza nell'ultimo mese di sintomi di disagio psicologico.

Per quanto concerne invece la misurazione del supporto sociale percepito dal genitore, si è prevista la somministrazione della scala MSPSS - “**Multidimensional Scale of Perceived Social Support**” (Busoni & Di Fabio, 2008). Composta da 12 item, suddivisi in tre categorie (percezione del supporto proveniente dalla famiglia, dagli amici e da altri significativi) e valutati con scala Likert a sette punti relativa al grado di accordo, è uno strumento valido e affidabile, sia per quanto riguarda il punteggio totale sia relativamente ai punteggi delle tre singole sottoscale (De Maria et al., 2018).

In aggiunta ciò, si sono tenute in considerazione le pratiche genitoriali, ovvero le modalità attraverso cui i genitori strutturano il mondo fisico e le strategie che mettono in atto per fare in modo che il bambino sviluppi la propria autonomia, l'apprendimento e le relazioni sociali. Per fare ciò si è utilizzato l’“**Alabama Parenting Questionnaire**” (Frick, 1991), strumento che consente di valutare cinque dimensioni del parenting (coinvolgimento, parenting positivo, disciplina incoerente, supervisione inadeguata, punizione corporale) attraverso 42 item classificati con scala Likert a cinque punti. Ogni item descrive delle situazioni che, con una certa frequenza, possono verificarsi tipica-

mente in tutte le famiglie e chiede di indicare quanto spesso ciò che è descritto accade nella quotidianità.

Con l'obiettivo di condurre un assessment dello stato di salute dei bambini coinvolti, invece, si è fatto uso del questionario CHIP (**“Child Health and Illness Profile – Parent Version”**), compilato nello specifico dalle madri e composto da 76 item suddivisi in 5 domini (soddisfazione per benessere e autostima del bambino, comfort fisico ed emotivo, resilienza, evitamento del rischio e realizzazione di sé) consentendo, in breve tempo, di ottenere un quadro dettagliato e multidimensionale del benessere in età evolutiva (Riley et al., 2004). Si è prevista, inoltre, la compilazione del questionario nella versione per bambini e ragazzi tra i 7 e i 13 anni (**CHIP-CE**, ossia Child Edition) con l'obiettivo di raccogliere informazioni dal loro punto di vista sul benessere fisico ed emotivo (in termini di salute ed eventuali sintomi fisici o affettivi, competenze personali, supporto familiare).

Il **“Developmental Profile 3”** (DP-3) è stato inserito nei questionari proposti dal progetto TEDDY per considerare lo sviluppo globale dei bambini residenti nelle aree esposte all'inquinamento da PFAS. Attualmente è disponibile anche una quarta versione dello strumento pubblicata nel 2020, ma nel presente studio è stata utilizzata la terza versione, il cui adattamento italiano è disponibile (Lanfranchi & Vianello, 2015). Questo strumento, somministrabile sia sotto forma di intervista sia sotto forma di questionario, include 180 item, ognuno dei quali descrive una particolare abilità del bambino, posseduta attualmente o in passato, padroneggiata o meno. Compito dell'intervistato o del genitore, in caso di auto-compilazione, è indicare se il bambino possiede o meno tali abilità, considerando i suoi comportamenti quotidiani. Essendo rapido e permettendo di ricavare sia un punteggio di sviluppo generale sia punteggi di scala (motoria, comportamenti adattivi, socio-emotiva, cognitiva, comunicazione), consente di identificare punti di forza e di debolezza creando un profilo di sviluppo del bambino e confrontandolo con i punteggi normativi (Alpern, 2007).

Descriviamo infine il questionario SDQ, **“Strength and Difficulties Questionnaire”** (Goodman, 1997), il quale verrà considerato nella presente trattazione in quanto utile ai fini di testare le ipotesi di ricerca, esposte specificatamente nel paragrafo seguente.

L'SDQ consente di ottenere informazioni sull'eventuale presenza di difficoltà emotivo-comportamentali di bambini fra i 4 e i 16 anni e può essere somministrato sia ai genitori sia agli insegnanti. Molto conciso e rapido nella compilazione, comprende 25 item valutati su scala Likert a 3 punti (da "Non vero" a "Certamente vero") e suddivisi in cinque sottoscale (Iperattività, Disturbi di Condotta, Problemi Emotivi, Relazioni coi pari, Comportamenti Prosociali) da cinque item ciascuna. I punteggi relativi a iperattività, sintomi emotivi, problemi di condotta e problemi con i pari possono essere sommati per ottenere un punteggio di difficoltà totale. Costruito per i Paesi di lingua inglese, successivamente è stato tradotto in oltre 40 lingue e adattato (è presente una taratura italiana, condotta su un campione di 528 alunni delle province di Vicenza e Venezia). Può essere utilizzato come strumento di screening in grado di discriminare, in particolare, un livello subclinico di entità lieve, compreso tra l'80° e il 90° percentile, da un livello clinico, relativo a problemi psicologici di maggiore gravità e a un punteggio superiore al 90° percentile (Marzocchi et al., 2002).

3.2 Ipotesi di ricerca

Lo scopo del presente percorso di tesi è indagare l'esistenza di un'associazione tra PFAS e sviluppo. Nello specifico, in questo disegno osservazionale, si prenderanno in esame i principali fattori di rischio connessi all'esposizione precoce alle sostanze perfluoroalchiliche (consumo di acqua di rubinetto, residenzialità alla nascita, residenza in Zona rossa A o B e allattamento) e si analizzeranno i risultati del questionario SDQ, in particolare relativi al punteggio di difficoltà totale (ottenuto tenendo in considerazione i punteggi delle scale relative a iperattività, sintomi emotivi, problemi di condotta e problemi con i pari). La scelta di focalizzare lo studio su questo strumento e su questi domini si basa sul fatto che, in accordo con ciò che è presente in letteratura (Høyer et al., 2015; Lenters et al., 2019; Lien et al., 2016; Oulhote et al., 2016; Quaak et al., 2016; Vuong et al., 2016) e con quanto esposto nel capitolo 1, attenzione e comportamento sembrano essere particolarmente alterati dall'azione di questi inquinanti.

Si esamineranno, allo stesso tempo, tutte quelle variabili socio-demografiche e familiari (fra cui educazione della madre, lavoro genitoriale, stress genitoriale, supporto sociale

percepito e altri) che giocano un ruolo fondamentale nel modulare le traiettorie evolutive, proponendosi di studiare non solo il contributo dell'ambiente fisico, ma anche quello dell'ambiente sociale. Come più volte esposto in precedenza, infatti, il contesto contribuisce a rendere più o meno fertile il “terreno” di sviluppo del bambino, che, come un seme, cresce bene se viene innaffiato con acqua pura e se riceve cure adeguate, ossia se il suo sviluppo non viene alterato da sostanze potenzialmente nocive e da ulteriori fattori di rischio (come stress genitoriale, supporto sociale scarso, cure genitoriali inadeguate).

Nello specifico, le ipotesi che guideranno la mia ricerca si possono riassumere come segue. Aspettandoci un effetto degli PFAS su attenzione e comportamento, si ipotizza che i fattori di rischio considerati (consumo elevato di acqua di rubinetto, residenzialità in Zona Rossa da più di 10 anni e residenza in Zona Rossa A) condizionino i risultati del questionario SDQ.

Inoltre, nonostante la letteratura scientifica sia concorde nell'affermare che l'allattamento favorisca lo sviluppo tipico del bambino associandosi a ridotti problemi comportamentali riportati dai genitori (Heikkilä et al., 2011), a più elevati punteggi in test sulle funzioni esecutive, a miglioramenti nelle competenze sociali e a un rischio ridotto di diagnosi di ADHD (Bar et al., 2016; Julvez et al., 2007), si ipotizza che, nel caso dell'inquinamento da PFAS, un allattamento più duraturo contribuisca a trasmettere al neonato una maggiore quantità di queste sostanze, riducendo così il suo forte ruolo protettivo.

3.3 Il campione: analisi descrittiva dei dati

Ai fini di descrivere il campione oggetto della presente indagine, vengono utilizzati i primi due questionari proposti alle madri in forma telematica. Nei successivi paragrafi si tratteranno i criteri di selezione e le caratteristiche generali del campione. Si analizzeranno inoltre i punteggi del questionario SDQ in relazione ai fattori di rischio citati in precedenza e i valori delle concentrazioni di PFAS dei bambini con i loro principali determinanti.

3.3.1 Criteri di selezione

Nel presente campione sono stati inclusi bambini di età compresa tra 6 e 13 anni (età scolare). Si è scelta questa fascia d'età in quanto permette di limitare l'impatto dei cambiamenti puberali e ormonali sul neurosviluppo, i quali potrebbero generare alterazioni transitorie di attenzione e comportamento tipiche del periodo pre-adolescenziale e adolescenziale (Spear, 2013). Nello specifico, il campione è composto da coloro i quali, al momento della nascita, risiedevano nella zona Rossa ($n=359$). Di questi 359 soggetti, inoltre, come si può vedere nella *Tabella 3.1*, 28 sono stati esclusi in quanto riportavano almeno una delle seguenti caratteristiche: adozione, malattia genetica, disabilità grave, diagnosi di autismo, pre-eclampsie in gravidanza, residenza in Zona Rossa da meno di un anno prima della nascita, genitori nati al di fuori dell'Unione Europea. Il campione finale comprende dunque 331 soggetti.

In particolare, si è deciso di utilizzare come criterio di esclusione l'adozione in quanto i bambini adottati ($n=2$) non sono stati esposti precocemente alle sostanze perfluoroalchiliche tramite il trasferimento placentare o l'allattamento. Inoltre quest'ultimi sono di numerosità talmente limitata da non poter essere analizzati in maniera differenziale. Si sono esclusi, in aggiunta ai precedenti, i soggetti con malattie genetiche ($n=7$), disabilità gravi ($n=3$) e diagnosi di autismo ($n=3$) perchè le presenti alterazioni genetiche, disabilità o diagnosi potrebbero influire esse stesse sui punteggi del questionario SDQ, rendendo difficile distinguere il loro contributo da quello delle sostanze perfluoroalchiliche. In seguito, si è pensato di non includere soggetti con complicazioni della gravidanza come la pre-eclampsia, disturbo ipertensivo in donne precedentemente normotese che insorge dopo la ventesima settimana di gestazione. Esso si associa di frequente a proteinuria e ad esiti avversi per la salute, tra cui decessi perinatali, parto pretermine, ritardo di crescita intrauterina - IUGR, morbidità neonatale e bambini piccoli per l'età gestazionale - SGA (Warshafsky et al., 2016). Alcuni studi hanno riscontrato nello specifico associazioni fra pre-eclampsia e ritardo nello sviluppo neurologico (Many et al., 2003), ma molti altri non hanno confermato questi risultati. In presenza di risultati contrastanti, si è preferito non contemplare questi soggetti ($n=7$) all'interno delle analisi, come anche i bambini le cui madri sono nate in Paesi fuori dall'Unione Euro-

pea, i quali rappresentano un sottocampione molto ridotto della popolazione oggetto di indagine (n=5). Infine, si è optato per escludere i bambini nati nella Zona Rossa ma residenti da meno di un anno. Questa scelta è stata attuata perchè consente di tenere in considerazione tutti quei bambini e quindi genitori (in particolare madri) che risiedevano nella zona rossa da un tempo congruente ad una loro potenziale esposizione precoce a PFAS. Come esposto in precedenza (Capitolo 1), l'esposizione precoce (sia pre-natale sia post-natale) è quella che, secondo la letteratura, più si associa ad alterazioni cognitive (Braun, 2017).

Tabella 3.1: Criteri di esclusione.

Caratteristiche - Mediana (IQR) o N (%)	Totale, N = 359	Femmina, N = 165	Maschio, N = 194	p- value
Parentela				>0.99
Genitore adottivo	2 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.5%)	
Genitore biologico	357 (99%)	164 (99%)	193 (99%)	
Presenza malattie genetiche	7 (1.9%)	0 (0%)	7 (3.6%)	0.037
Disabile	3 (0.8%)	0 (0%)	3 (1.5%)	0.31
Disturbi spettro autistico	3 (0.8%)	1 (0.6%)	2 (1.0%)	>0.99
Preeclampsia in gravidanza	7 (1.9%)	3 (1.8%)	4 (2.1%)	>0.99
Madre extracomunitaria	5 (1.4%)	2 (1.2%)	3 (1.5%)	>0.99
Residenza inferiore 1 anno	5 (1.4%)	4 (2.4%)	1 (0.5%)	0.28
Totale esclusi	28 (7.8%)	11 (6.7%)	17 (8.8%)	0.59

3.3.2 Caratteristiche generali

Verranno descritte nel presente paragrafo, nella seguente *Tabella 3.2* e nelle successive figure (*Fig. 3.1-3.2, Fig. 3.3-3.4-3.5-3.6, Fig. 3.7-3.8*) le caratteristiche principali del campione totali e a seconda del valore mediano di difficoltà totale del questionario SDQ

(la mediana di tale punteggio è pari a 7, quindi si sono create due categorie a seconda di questo valore di cut-off). Le variabili sono state riassunte in tabelle e figure di frequenza (frequenza per variabili categoriali, mediana e range interquartile per variabili continue). Il test di Wilcoxon è stato utilizzato per confrontare la distribuzione delle variabili continue a seconda la categorizzazione binaria del punteggio SDQ totale in base al valore mediano (cut-off pari a 7 punti). La relazione tra variabili categoriali è stata testata invece utilizzando il test del chi-quadrato. Sono stati considerati significativi i risultati con p-value inferiore al valore di 0,05.

Il campione consiste in 331 soggetti tra i 6 e i 13 anni (mediana 10 anni), divisi equamente per quanto concerne il genere (con una lieve prevalenza di soggetti di genere maschile pari al 53% a fronte del 47% di soggetti di genere femminile visibile in *Figura 3.1*) e per quanto riguardo la residenza (*Figura 3.2*) in Zona Rossa A (56%) e B (44%).

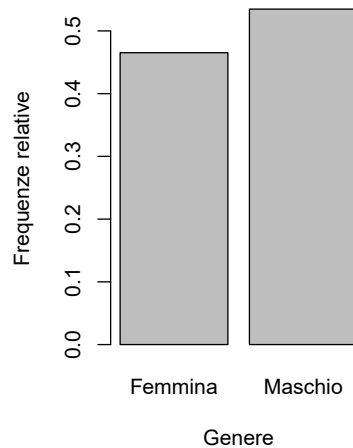
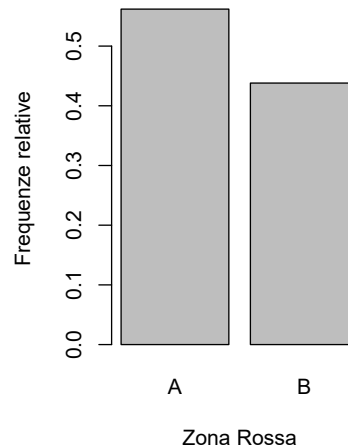
Figura 3.1**Figura 3.2**

Tabella 3.2: Caratteristiche principali del campione.

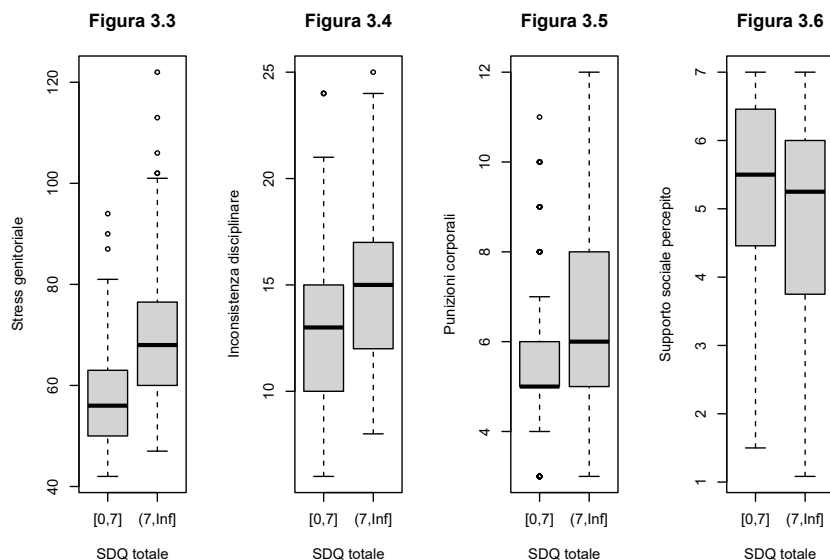
Caratteristiche - Mediana (IQR) o N (%)	Totale, N = 331	[0,7], N = 188	(7,Inf], N = 143	p-value
Consumo di acqua di rubinetto				0.14
Acqua 1-5	224 (68%)	134 (71%)	90 (63%)	
Acqua 6-10	107 (32%)	54 (29%)	53 (37%)	
Tipo di Zona Rossa				0.39
A	186 (56%)	110 (59%)	76 (53%)	
B	145 (44%)	78 (41%)	67 (47%)	
Residenzialità Zona Rossa				0.52
<10 anni	62 (19%)	38 (20%)	24 (17%)	
>= 10 anni	269 (81%)	150 (80%)	119 (83%)	
Durata allattamento				0.80
No	49 (15%)	25 (13%)	24 (17%)	
1-6 mesi	88 (27%)	49 (26%)	39 (27%)	
6-12 mesi	99 (30%)	58 (31%)	41 (29%)	
>12mesi	95 (29%)	56 (30%)	39 (27%)	
Età bambino	10 (8, 11)	10 (8, 11)	9 (8, 11)	0.17
Genere				<0.001
Femmina	154 (47%)	104 (55%)	50 (35%)	
Maschio	177 (53%)	84 (45%)	93 (65%)	
Num. fratelli				0.85
0	47 (14%)	25 (13%)	22 (15%)	
1	185 (56%)	107 (57%)	78 (55%)	
2+	99 (30%)	56 (30%)	43 (30%)	
Liv. educazione madre				0.52
Diploma di scuola superiore o equivalente	190 (57%)	107 (57%)	83 (58%)	
Laurea o più	112 (34%)	67 (36%)	45 (31%)	
Meno di un diploma di scuola superiore	29 (8.8%)	14 (7.4%)	15 (10%)	
Età madre	43 (39, 46)	44 (41, 47)	43 (38, 46)	0.069

Caratteristiche - Mediana (IQR) o N (%)	Totale, N = 331	[0,7], N = 188	(7,Inf], N = 143	p- value
Età al parto				0.70
<25 anni	17 (5.1%)	8 (4.3%)	9 (6.3%)	
25-34 anni	219 (66%)	126 (67%)	93 (65%)	
>=35 anni	95 (29%)	54 (29%)	41 (29%)	
Lavoro madre				0.64
Disoccupata/Casalinga	47 (14%)	25 (13%)	22 (15%)	
Lavoro a part-time (meno di 30 ore a settimana)	94 (28%)	57 (30%)	37 (26%)	
Lavoro a tempo pieno (30 o più ore a settimana)	190 (57%)	106 (56%)	84 (59%)	
Stato civile				0.31
Convivente/Sposata	298 (90%)	166 (88%)	132 (92%)	
Single/Vedova	33 (10.0%)	22 (12%)	11 (7.7%)	
Reddito				0.49
1.<40k	196 (59%)	106 (56%)	90 (63%)	
2.>40k	84 (25%)	51 (27%)	33 (23%)	
ND	51 (15%)	31 (16%)	20 (14%)	
Fumo madre				0.066
No	235 (71%)	143 (76%)	92 (64%)	
Sì	36 (11%)	17 (9.0%)	19 (13%)	
Sono un'ex fumatrice	60 (18%)	28 (15%)	32 (22%)	
Fumo in gravidanza				0.76
No	326 (98%)	186 (99%)	140 (98%)	
Sì	5 (1.5%)	2 (1.1%)	3 (2.1%)	
Peso alla nascita	3,340 (3,090, 3,670)	3,340 (3,000, 3,628)	3,340 (3,100, 3,690)	0.46
Diagnosi BES				<0.001
No	298 (90%)	180 (96%)	118 (83%)	
Sì	33 (10.0%)	8 (4.3%)	25 (17%)	
Stress Genitoriale	61 (53, 70)	56 (50, 63)	68 (60, 76)	<0.001
Depressione post partum	38 (11%)	18 (9.6%)	20 (14%)	0.28
Supporto familiare	5.33 (4.33, 6.33)	5.50 (4.48, 6.44)	5.25 (3.75, 6.00)	0.013

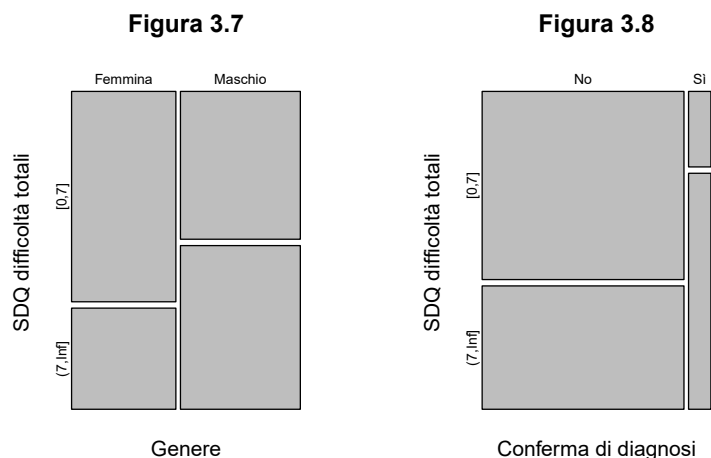
Caratteristiche - Mediana (IQR) o N (%)	Totale , N = 331	[0,7] , N = 188	(7,Inf] , N = 143	p-value
Inconsistenza disciplinare	14 (11, 16)	13 (10, 15)	15 (12, 17)	<0.001
Punizioni corporali	6 (5, 7)	5 (5, 6)	6 (5, 8)	<0.001

In relazione agli stili di vita, non emergono differenze significative tra bambini con elevato punteggio di difficoltà totale SDQ e con basso punteggio in relazione a consumo di acqua rubinetto, residenzialità o durata di allattamento. Nel complesso il 32% riporta un uso frequente di acqua del rubinetto e nel 29% dei casi l'allattamento è durato più di un anno.

In riferimento alle variabili connesse al contesto familiare, non risultano differenze significative tra soggetti con elevato punteggio SDQ - (7,Max] - e soggetti con più basso punteggio - [0,7] - circa il numero di fratelli, il livello di educazione materno, l'età della madre al parto, la sua occupazione, il suo stato civile, il reddito familiare, l'abitudine al fumo in gravidanza e i sintomi depressivi riportati. Con un livello di significatività borderline, si menzionano invece l'età della madre ($p=0.069$) con un'età più elevata nel gruppo con punteggio inferiore e l'abitudine attuale al fumo ($p=0.066$) con una percentuale di fumatrici più elevata nel sottocampione di bambini con più consistenti difficoltà misurate con il questionario citato in precedenza (13% a fronte di 9%). Differenze rilevanti ($p<0.001$) emergono invece per quanto riguarda lo stress parentale (*Fig. 3.3*), l'inconsistenza disciplinare (*Fig. 3.4*) e le punizioni corporali (*Fig. 3.5*), con punteggi più alti nel gruppo con maggiori difficoltà. Inoltre, anche il supporto sociale percepito risulta essere minore (*Fig. 3.6*) rispetto al gruppo con punteggio minore di difficoltà totali ($p=0.013$).

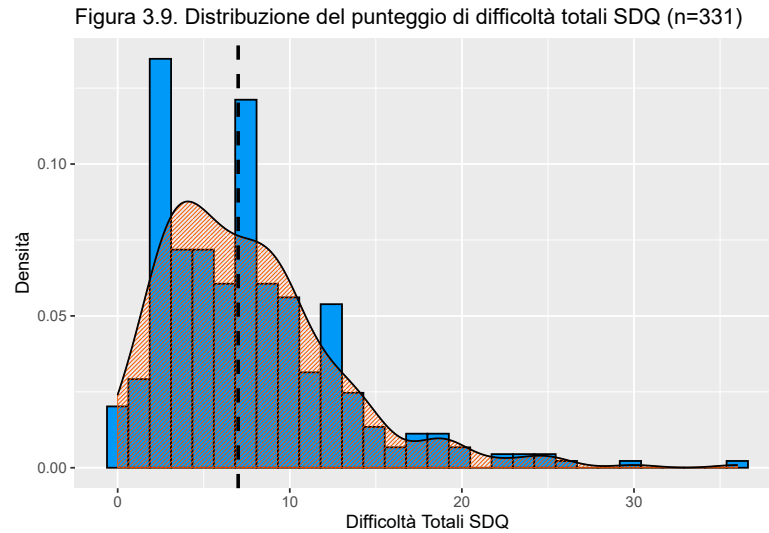


Infine, per le variabili riguardanti specificatamente il bambino, l'età e il peso alla nascita non differiscono fra i due gruppi, mentre risultano essere statisticamente significative ($p < 0.001$) la variabile genere (*Fig. 3.7*) e la conferma di una eventuale diagnosi (*Fig. 3.8*): il gruppo con punteggio superiore al cut-off di 7 possiede una percentuale maggiore di soggetti di genere maschile (65% a fronte di 45%) e con diagnosi (17% a fronte di 4.3%). In riferimento alle 33 diagnosi totali, le madri riportano diagnosi di disturbo della comunicazione ($n=3$), disturbo della comunicazione in comorbidità con disturbo del movimento ($n=2$), ADHD ($n=4$), DSA ($n=9$) e altri disturbi ($n=15$).



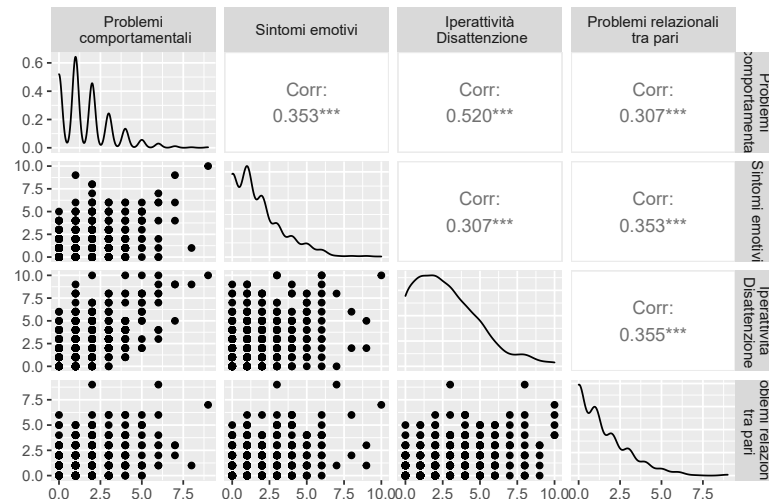
3.3.3 Punteggi SDQ

Come si può vedere nella seguente *Figura 3.9*, la distribuzione dei punteggi di difficoltà totali del questionario SDQ è asimmetrica con coda a destra (una ristretta percentuale di soggetti ottiene punteggi estremamente elevati) e mediana pari a 7 (IQR: 4-10).



Il punteggio di difficoltà totali è ottenuto, come esposto nel paragrafo 3.2, tenendo in considerazione i punteggi delle scale relative a iperattività, sintomi emotivi, problemi di condotta e problemi con i pari. Queste sottoscale, come evidenziato dal grafico in *Figura 3.10*, correlano fortemente fra loro.

Figura 3.10. Correlazione fra le differenti sottoscale del questionario SDQ.



Nelle seguenti tre tabelle si espongono invece le caratteristiche dei punteggi SDQ a seconda dei tre fattori di rischio oggetto di indagine: acqua di rubinetto in *Tabella 3.3*, residenzialità alla nascita (più o meno 10 anni di residenza) in *Tabella 3.4* e residenza in Zona Rossa A o B in *Tabella 3.5*.

Tabella 3.3: Scale SDQ e consumo di acqua di rubinetto

Caratteristiche - Mediana (IQR) o N (%)	Totale, N = 331	Acqua 1-5, N = 224	Acqua 6-10, N = 107	p- value
Problemi comportamentali	1 (0, 2)	1 (0, 2)	1 (1, 2)	0.37
Sintomi emotivi	1 (1, 3)	1 (1, 3)	1 (1, 3)	0.46
Iperattività - Disattenzione	2 (1, 4)	2 (1, 4)	2 (1, 4)	0.19
Problemi relazionali tra pari	1 (0, 2)	1 (0, 2)	1 (0, 2)	0.10
Difficoltà totali	7 (4, 10)	6 (3, 10)	7 (4, 10)	0.087

Tabella 3.4: Scale SDQ e Residenza alla nascita

Caratteristiche - Mediana (IQR) o N (%)	Totale, N = 331	<10 anni, N = 62	>= 10 anni, N = 269	p- value
Problemi comportamentali	1 (0, 2)	1 (0, 3)	1 (0, 2)	0.81
Sintomi emotivi	1 (1, 3)	2 (1, 2)	1 (1, 3)	0.72
Iperattività Disattenzione	2 (1, 4)	2 (1, 3)	2 (1, 4)	0.37
Problemi relazionali tra pari	1 (0, 2)	1 (0, 2)	1 (0, 2)	0.62
Difficoltà totali	7 (4, 10)	6 (4, 9)	7 (4, 10)	0.65

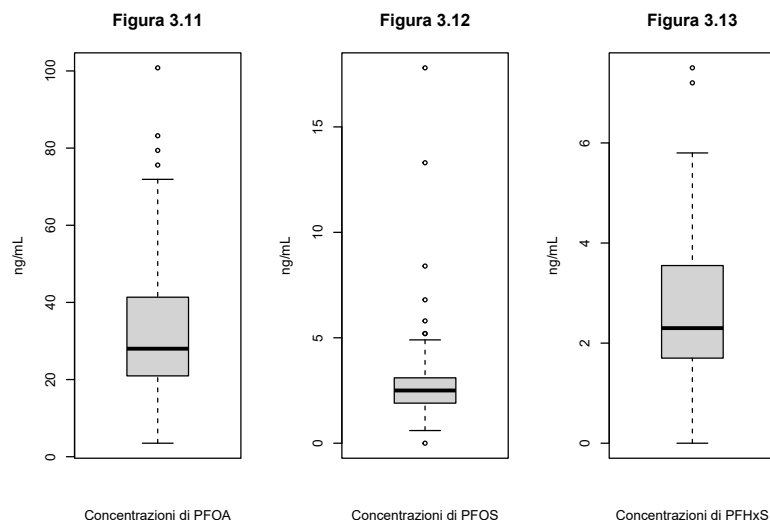
Tabella 3.5: Scale SDQ e Residenza in Zona Rossa A o B

Caratteristiche - Mediana (IQR) o N (%)	Totale, N = 331	A, N = 186	B, N = 145	p-value
Problemi comportamentali	1 (0, 2)	1 (0, 2)	1 (1, 2)	0.32
Sintomi emotivi	1 (1, 3)	1 (1, 3)	2 (1, 3)	0.25
Iperattività Disattenzione	2 (1, 4)	2 (1, 4)	2 (1, 4)	0.81
Problemi relazionali tra pari	1 (0, 2)	1 (0, 2)	1 (0, 2)	0.16
Difficoltà totali	7 (4, 10)	6 (3, 9)	7 (4, 10)	0.13

Nel complesso, non emergono risultati statisticamente significativi. Tuttavia, interessante, anche se borderline ($p=0.087$), è la lieve differenza nel punteggio di difficoltà totale con un punteggio leggermente superiore per coloro che riportano un più elevato consumo di acqua del rubinetto.

3.3.4 Analisi delle concentrazioni di PFAS riportate

Dei 331 soggetti totali, disponiamo soltanto di 79 soggetti con misurazioni delle concentrazioni sieriche di PFAS. Come riportato in *Tabella 3.6*, le madri di questi bambini riferiscono in parte un uso moderato di acqua di rubinetto (56 soggetti) e in parte un consumo elevato della stessa (23 soggetti). Il sottocampione presenta un valore mediano di età pari a 11 anni ed è equamente distribuito fra maschi (53%) e femmine (47%). La maggior parte dei soggetti è stata allattata dai 6 ai 12 mesi (35%), è da lungo tempo residente nella Zona Rossa (86%) e nel dettaglio risiede nella Zona Rossa A (68%) fin dalla nascita. La mediana delle concentrazioni di PFOA è di 29 ng/mL (IQR: 22-43), di PFOS 2.50 ng/mL (IQR: 1.90-3.10) e di PFHxS 2.40 ng/mL (IQR: 1.70-3.70), come riportato nelle successive figure (*Figura 3.11*, *3.12* e *3.13*).



Significativi sono i risultati riportati nelle ultime tre righe della tabella oggetto di analisi: tutte le concentrazioni dei PFAS in questione - PFOA, PFOS, PFHxS - aumentano con l'incremento del consumo di acqua di rubinetto con un punteggio mediano di concentrazione, nel caso di elevato consumo ("Acqua 6-10"), pari a 37 ng/mL di PFOA (IQR: 26-62; $p=0.011$), 3.10 ng/mL di PFOS (IQR: 2.40-4.20; $p=0.003$) e 3.00 ng/mL di PFHxS (IQR: 1.80-4.55), a fronte di 27 ng/mL di PFOA (IQR: 19-37), 2.15 ng/mL di PFOS (IQR: 1.80-2.90) e 2.15 ng/mL di PFHxS (IQR: 1.68-3.33), nel caso di scarso consumo ("Acqua 1-5").

Tabella 3.6: Caratteristiche sottocampione con concentrazioni di PFAS

Caratteristiche - Mediana (IQR) o N (%)	Totale, N = 331	Acqua 1-5, N = 56	Acqua 6-10, N = 23	p- value
Età	11 (10, 12)	11 (11, 12)	11 (10, 12)	0.52
Genere				0.17
Femmina	37 (47%)	29 (52%)	8 (35%)	
Maschio	42 (53%)	27 (48%)	15 (65%)	
Durata allattamento				0.48
No	12 (15%)	10 (18%)	2 (8.7%)	
1-6 mesi	23 (29%)	17 (30%)	6 (26%)	
6-12 mesi	28 (35%)	20 (36%)	8 (35%)	
>12mesi	16 (20%)	9 (16%)	7 (30%)	

Caratteristiche - Mediana (IQR) o N (%)	Totale, N = 331	Acqua 1-5, N = 56	Acqua 6-10, N = 23	p- value
Residenzialità alla nascita				0.72
<10 anni	11 (14%)	7 (12%)	4 (17%)	
>= 10 anni	68 (86%)	49 (88%)	19 (83%)	
Zona Rossa				0.23
A	54 (68%)	36 (64%)	18 (78%)	
B	25 (32%)	20 (36%)	5 (22%)	
PFOA (ng/ml)	29 (22, 43)	27 (19, 37)	37 (26, 62)	0.011
PFOS (ng/ml)	2.50 (1.90, 3.10)	2.15 (1.80, 2.90)	3.10 (2.40, 4.20)	0.003
PFHXS (ng/ml)	2.40 (1.70, 3.70)	2.15 (1.68, 3.33)	3.00 (1.80, 4.55)	0.031

Interessante risulta essere a questo proposito l'analisi dei fattori che influenzano le concentrazioni logaritmiche dei PFAS considerati (PFOA, PFOS e PFHxS). Si è fatto uso nello specifico di un modello di regressione lineare considerando il logaritmo delle concentrazioni di PFAS come variabile risposta. Tale modello include come regressori i quattro determinanti predefiniti, ossia residenza nella Zona Rossa (A o B), consumo di acqua del rubinetto (scala Likert a 10 punti; 1-5: Basso, 6-10: Alto), tempo di residenza alla nascita (< 10 anni o >10 anni), allattamento al seno (No, 1-6 mesi, 7-12 mesi, >12 mesi) e altri predittori individuali, come il genere (maschio, femmina). I risultati sono stati riportati come coefficienti di regressione e relativi standard error.

La *Tabella 3.7* riassume i risultati del modello di regressione introdotto in precedenza e relativo alle concentrazioni logaritmiche di PFAS. Nel complesso, i fattori considerati spiegano il 29% (log-PFOA), il 3% (log-PFOS) e il 12% (log-PFHxS) della varianza (R^2 aggiustato). Specificatamente, un consumo elevato di acqua del rubinetto (6-10: Alto) si associa a un aumento significativo delle concentrazioni logaritmiche di PFOA e PFOS

($p < 0.05$) se confrontato con un consumo ridotto della stessa (1-5: Basso). Inoltre, un allattamento della durata di 6-12 mesi si associa a un incremento delle concentrazioni, con un p -value inferiore a 0.001 nel caso di Log-PFOA e inferiore a 0.01 nel caso di Log-PFHxS. Allo stesso modo, un allattamento di più di 12 mesi correla con un aumento delle concentrazioni logaritmiche di PFOA ($p < 0.01$) e di PFHxS ($p < 0.05$). Infine, anche se non significativa, si riscontra una tendenza all'aumento delle concentrazioni logaritmiche di PFOA e PFHxS nei soggetti residenti fin dalla nascita nelle aree contaminate e nei soggetti di genere maschile e un decremento delle concentrazioni logaritmiche di PFOA e PFOS nei soggetti nati nella Zona Rossa B, se confrontati con i nati nella Zona Rossa A.

	Log(PFOA)	Log(PFOS)	Log(PFHxS)
Intercetta	2.33*** (0.25)	0.92*** (0.25)	0.05 (0.26)
Acqua rubinetto (6-10)	0.34* (0.14)	0.35* (0.15)	0.27 (0.15)
Allattamento (1-6 mesi)	0.38 (0.21)	-0.03 (0.21)	0.31 (0.22)
Allattamento (6-12 mesi)	0.78*** (0.20)	0.08 (0.21)	0.62** (0.22)
Allattamento (>12 mesi)	0.75** (0.22)	-0.01 (0.23)	0.50* (0.24)
Residenzialità (>10 anni)	0.32 (0.19)	-0.13 (0.19)	0.22 (0.20)
Genere (Maschio)	0.24 (0.13)	0.06 (0.14)	0.17 (0.14)
Zona Rossa (B)	-0.11 (0.14)	-0.11 (0.15)	0.03 (0.15)
R ²	0.35	0.11	0.20
Adj. R ²	0.29	0.03	0.12
Num. obs.	79	79	79

*** $p < 0.001$; ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$. Ref: Acqua rub. (1-5) All. (no), Residenzialità (<10 anni) Genere (Femmina) Zona Rossa (A)

Tabella 3.7: Stime dei modelli di regressione lineare dei fattori che influenzano le concentrazioni di PFAS rispetto alla categoria di riferimento.

3.3.5 Analisi del rapporto delle concentrazioni fra madre e figlio: il ruolo dell'allattamento

Si dispone di 59 concentrazioni di PFAS presenti sia in un sottocampione di ragazzi del presente campione sia nel sottocampione delle rispettive madri. Come si può vedere nelle successive figure, le concentrazioni tra madre e figlio correlano fra loro e la forza di questa correlazione dipende dall'allattamento.

Il diagramma a dispersione in *Figura 3.14* presenta in ascissa le concentrazioni di PFOA materne e in ordinata le concentrazioni di PFOA del bambino. Con puntini di colore diverso sono rappresentate le diverse durate dell'allattamento (“no” equivalente ad assenza di allattamento, 1-6 mesi, 6-12 mesi e >12 mesi). Si nota che, all'aumentare della durata dello stesso, le concentrazioni materne diminuiscono ed aumentano invece le concentrazioni dei bambini, con rapporti anche molto elevati.

Fig. 3.14. Concentrazioni PFOA madri-figli e allattamento

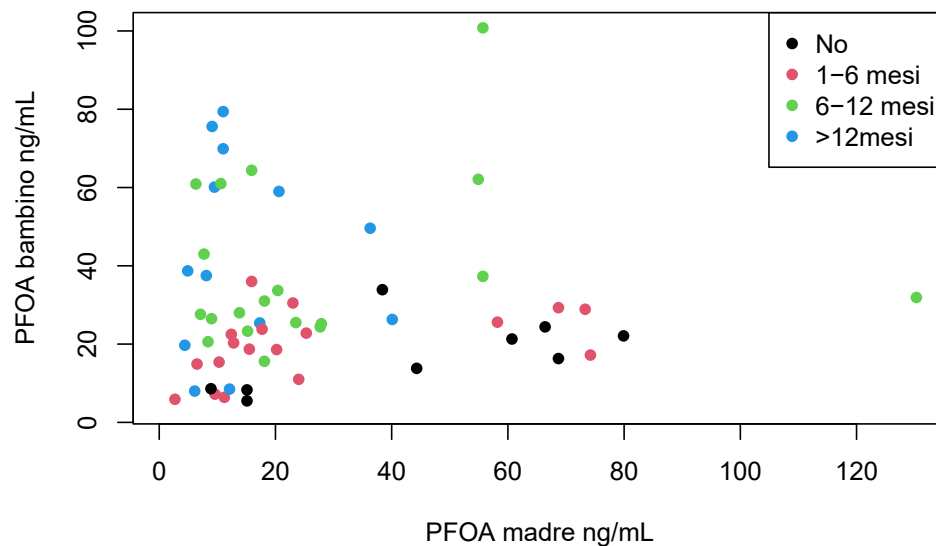


Fig. 3.15. Concentrazioni di PFOA in funzione dell'allattamento (n=59)

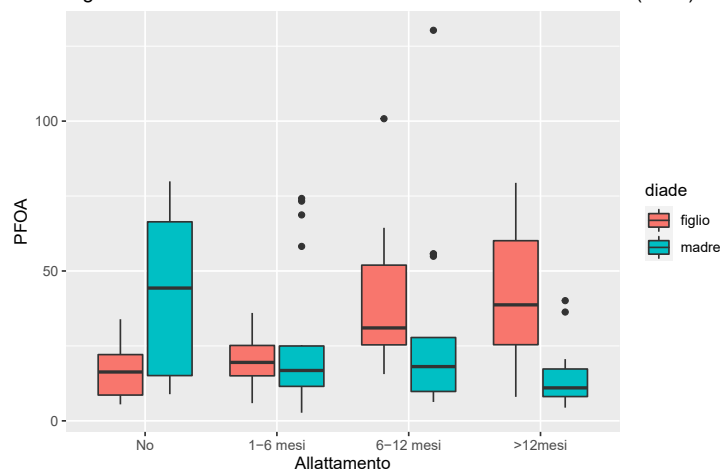


Fig. 3.16. Concentrazioni di PFOS in funzione dell'allattamento (n=59)

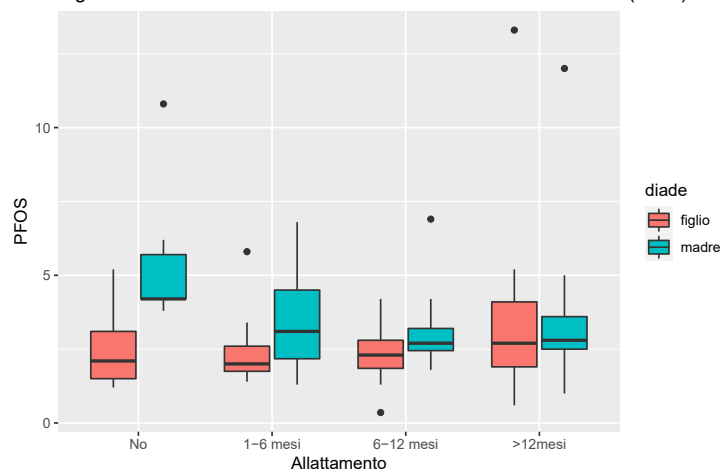
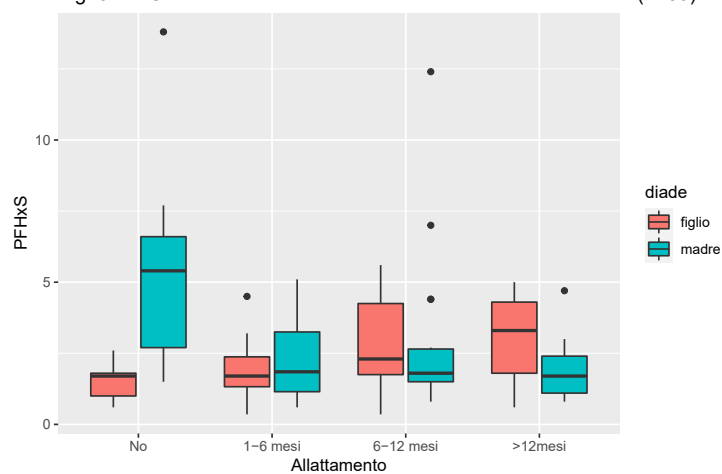


Fig. 3.17. Concentrazioni di PFHxS in funzione dell'allattamento (n=59)



A conferma di quanto esposto, i seguenti 3 grafici (*Figura 3.18*, *Figura 3.19*, *Figura 3.20*) evidenziano rispettivamente l'incremento del rapporto delle concentrazioni di PFOA,

PFOS e PFHxS tra figlio e madre in funzione dell'aumento della durata di allattamento (da assenza dello stesso a più di 12 mesi).

Fig. 3.18. PFOA figlio/PFOA madre

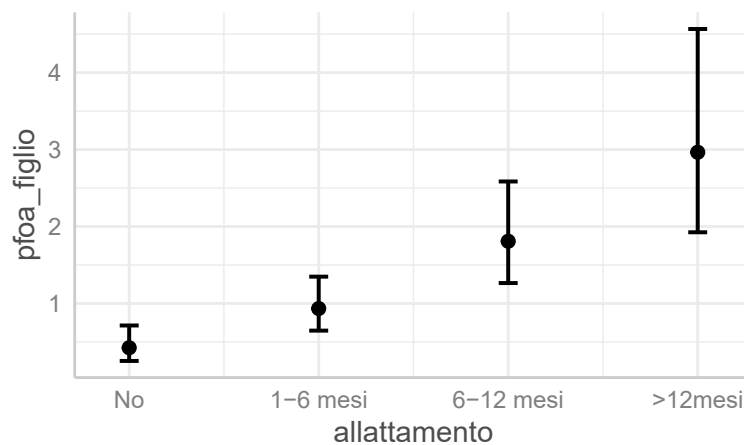


Fig. 3.19. PFOS figlio/PFOS madre

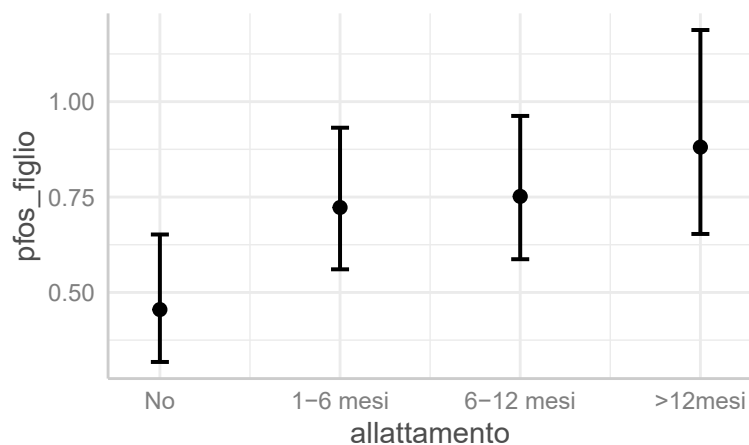
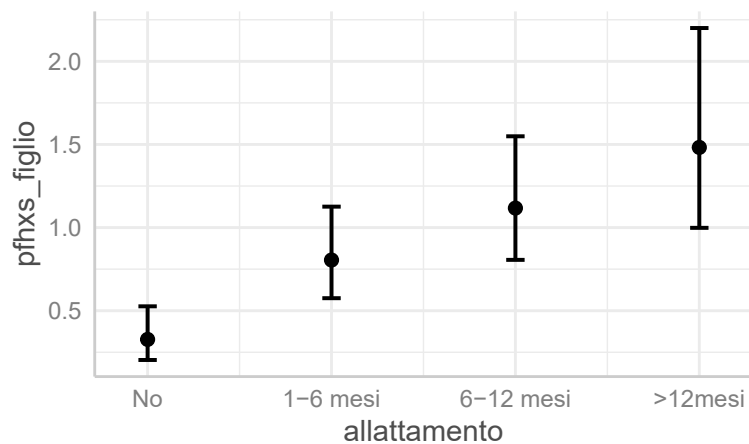


Fig. 3.20. PFHxS figlio/PFHxS madre



Le concentrazioni misurate nei ragazzi passano da rapporti inferiori a 1 (maggiori concentrazioni nella madre rispetto ai figli) a rapporti stimati superiori a 1, specie nei figli che sono stati allattati per più di 12 mesi. Nello specifico, per quanto concerne i PFOA, il rapporto stimato per i bambini che sono stati allattati più a lungo (> 12 mesi) diventa pari a 3, ossia i figli hanno 3 volte le concentrazioni di PFOA nelle madri (*Figura 3.18*). Tale rapporto per i PFOS è costantemente sotto all'unità e appare intorno all'uno (uguale concentrazione di PFOS tra madre e figlio) soltanto per i bambini con allattamento più lungo (*Figura 3.19*). Il rapporto delle concentrazioni tra figlio e madre per quanto riguarda i PFHxS al variare della durata dell'allattamento risulta essere simile ai PFOA, ma raggiunge per gli allattamenti più lunghi rapporti intorno a 2 (> 12 mesi; *Figura 3.20*).

Complessivamente, l'allattamento contribuisce a spiegare la gran parte della varianza del rapporto delle concentrazioni logaritmiche di PFAS tra madre e figlio. Nel dettaglio, esso spiega il 38% della varianza del rapporto per quanto concerne i PFOA, l'8% per quanto riguarda i PFOS e il 28% per i PFHxS (*Tabella 3.8*).

	Log(PFOAf/PFOAm)	Log(PFOSf/PFOSm)	Log(PFHxSf/PFHxSm)
Intercetta	-0.86** (0.26)	-0.79*** (0.18)	-1.12*** (0.24)
Allattamento (1-6 mesi)	0.79* (0.32)	0.46* (0.22)	0.90** (0.30)
Allattamento (6-12 mesi)	1.45*** (0.32)	0.50* (0.22)	1.23*** (0.29)
Allattamento (>12 mesi)	1.94*** (0.34)	0.66** (0.24)	1.51*** (0.32)
R ²	0.41	0.13	0.32
Adj. R ²	0.38	0.08	0.28
Num. obs.	59	59	59

*** $p < 0.001$; ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$

Tabella 3.8: Stima del contributo dell'allattamento nel spiegare il rapporto dei PFAS tra figlio e madre

4 Modelli di regressione

Nell’ottica di determinare i fattori che potrebbero influenzare i punteggi di difficoltà misurati con il questionario SDQ e quindi di rispondere alle domande di ricerca, sono stati stimati due modelli di regressione di Poisson, i quali verranno descritti nel presente capitolo. Il primo considera l’intera popolazione oggetto di studio ($n=331$ soggetti), mentre il secondo si basa sul sottogruppo di bambini le cui madri hanno riportato le misurazioni delle loro concentrazioni di PFAS ($n=79$). In seguito, dopo una breve introduzione sui modelli lineari generalizzati (GLM) e nello specifico sul modello di Poisson, verranno trattati i due modelli di regressione, le cui analisi sono state eseguite tramite il software R (Team, 2013).

4.1 I modelli lineari generalizzati e il Modello di Poisson

I modelli lineari generalizzati costituiscono un’estensione del modello lineare generale e servono anch’essi allo studio della dipendenza in media di una variabile risposta da uno o più predittori. Nei modelli lineari generalizzati vengono attenuate alcune ipotesi fondamentali nel modello lineare generale, ovvero la linearità, la normalità e l’omoschedasticità delle osservazioni (uguale varianza): essi consentono la non normalità, la non linearità e l’eteroschedasticità. I GLM includono dunque differenti modelli pro-

babilistici (Normale, Poisson, Gamma) per diverse variabili di risposta (continue, ma anche discrete come conteggi). Nello specifico un modello di questo tipo consiste di 3 principali componenti:

- una variabile casuale dipendente o variabile risposta Y_i (per ogni i -esima di n osservazioni campionate indipendentemente);
- un predittore lineare η_i che è una funzione lineare di più regressori sommati fra loro in forma additiva ($\eta_i = \beta_0 + \beta_1 X_{i1} + \beta_2 X_{i2} + \dots + \beta_k X_{ik}$);
- la funzione di collegamento $g()$ che trasforma i valori attesi della variabile di risposta, $\mu_i = E[Y_i]$, nel predittore lineare in questo modo $E[Y_i] = g(\mu_i) = \eta_i$.

Nella teorizzazione originaria di Nelder e Wedderburn (1972), la distribuzione della variabile risposta Y_i fa parte delle distribuzioni esponenziali, fra cui la Gaussiana, la Binomiale, la Poisson, la Gamma (Nelder & Wedderburn, 1972). Ai fini della presente ricerca, verrà riassunto in seguito il modello di Poisson con stima robusta degli standard error, utilizzato nelle analisi in quanto non solo la variabile risposta è sotto forma di conteggio, ma sono anche presenti osservazioni non indipendenti (più figli per una stessa madre).

4.1.1 Il modello di Poisson

Uno fra i principali modelli lineari generalizzati specifico per i conteggi è il modello di regressione di Poisson. La regressione di Poisson assume che la variabile di risposta Y_i abbia una distribuzione di Poisson la quale assegna una probabilità secondo la seguente formula:

$$Y \sim Poi(\mu)$$

$$\Pr(Y = y; \mu) = \frac{e^{-\mu} \mu^y}{y!}$$

con $y = 0, 1, 2, 3, \dots$. Il parametro $\mu \in \mathfrak{R}^+$ è il numero atteso di eventi $E[Y] = \mu$ che è anche equivalente alla varianza ($Var[Y] = \mu$). Il modello di regressione in questione può essere definito come $\log(\mu_i) = \eta_i = \beta_0 + \beta X_i$ dove μ_i è il parametro della variabile casuale Y_i . La precedente formula è anche equivalente a

$$\mu_i = \exp(\eta_i) = \exp(\beta_0 + \beta X_i) = \exp(\beta_0) \exp(\beta) X_i.$$

In essa β_0 è l'intercetta e il suo esponenziale ($\exp(\beta_0)$) è la media attesa μ in assenza dell'effetto della variabile X o nel caso in cui $X=0$. Inoltre β è il coefficiente di pendenza e, se X è una variabile continua, un aumento di un punto è correlato ad un aumento di μ uguale all'esponenziale di β ($\exp(\beta)$). Di solito, l'influenza dei coefficienti si riporta con l'IRR (Incidente Rate Ratio) che corrisponde proprio a $\exp(\beta)$ ed, essendo relativo alla variabile risposta, risulta essere di più facile comprensione. Nel dettaglio l'IRR(β) può assumere un valore superiore a 1 (la variabile X ha un'influenza positiva sulla variabile Y), pari a 1 (la variabile X non ha un'influenza sulla variabile Y) o inferiore a 1 (la variabile X ha un'influenza negativa sulla variabile Y).

4.2 Modello di Poisson stimato sull'intero campione (n=331)

Per determinare i fattori che potrebbero influenzare la presenza di problemi misurati dai punteggi SDQ (problemi comportamentali, sintomi di attenzione e iperattività, sintomi emotivi, problemi con i pari e difficoltà SDQ totali), sono stati stimati, all'interno del presente modello di regressione, 5 diversi sottomodelli di regressione considerando l'intera popolazione oggetto di studio (n=331 bambini). Per tenere conto della presenza di più figli appartenenti alla stessa famiglia (in media 1.2 figli per madre), abbiamo stimato l'errore standard del coefficiente utilizzando un metodo robusto basato sulla

presenza nei dati di una struttura gerarchica (Cameron et al., 2010). Il risultato immediato dell'usare dei metodi che tengano conto della presenza di più bambini per la stessa madre (dati raggruppati) sono degli intervalli di confidenza più ampi rispetto ai modelli di Poisson classici. In assenza di una misura delle concentrazioni di PFAS per l'intera popolazione, i regressori selezionati includono come variabili proxy i tre determinanti ambientali predefiniti, ossia la residenza nella Zona Rossa (A o B), il consumo di acqua di rubinetto (scala Likert a 10 punti; 1-5: Basso, 6-10: Alto), il tempo di residenza alla nascita (<10 anni o ≥ 10 anni), e, in aggiunta ad essi, la durata dell'allattamento al seno (No, 1-6 mesi, 7-12 mesi, >12 mesi). I modelli sono stati aggiustati anche per i seguenti fattori confondenti: età dei bambini (<8 , 8-11, >11), genere, peso alla nascita, presenza di fratelli (No, 1, 2+), età della madre alla nascita (≤ 25 , 25-35, >35 anni), il livello di istruzione materna (scuola media o inferiore, scuola superiore, laurea o superiore), abitudine al fumo della madre (no, sì, ex-fumatrice), lo stato civile (in una relazione/coniugata, single/vedova) e la condizione lavorativa della madre (casalinga/disoccupata, part-time definito come meno di 30 ore/settimana o tempo pieno definito come 30 o più ore/settimana). Inoltre abbiamo anche considerato un insieme di variabili relative al contesto genitoriale e familiare come il verificarsi della depressione postpartum, il punteggio MSPSS (supporto sociale percepito), i punteggi di stress genitoriale, il punteggio Alabama per incoerenza disciplinare e per le punizioni corporali. È stata inclusa infine anche la presenza di una diagnosi confermata di disturbi del neurosviluppo. Grazie al modello di regressione multipla di Poisson, aggiustando le stime dei coefficienti per le variabili sopra elencate, si è dunque potuto tenere conto di una molteplicità di fattori confondenti (marginali ma ugualmente importanti) che intergiscono fra loro, modulando le traiettorie evolutive, e devono quindi essere valutati per poter indagare adeguatamente la complessa relazione fra l'esposizione alle sostanze perfluoroalchiliche e lo sviluppo di bambini e ragazzi.

	Problemi comportamentali	Sintomi emotivi	Sintomi ADHD	Problemi con i pari	Difficoltà totali
Intercetta	0.10	0.30	0.14	0.73	0.85
Acqua rubinetto (6-10)	[-0.95; 1.15] 1.23*	[-0.67; 1.27] 1.06	[-0.96; 1.24] 1.21*	[-0.78; 2.25] 1.20	[0.13; 1.57] 1.17*
Zona Rossa (B)	[1.02; 1.43] 1.04	[0.89; 1.23] 1.02	[1.01; 1.41] 1.06	[0.94; 1.46] 1.09	[1.05; 1.29] 1.05
Residenzialità (>10 anni)	[0.84; 1.24] 1.09	[0.86; 1.18] 1.12	[0.85; 1.26] 1.16	[0.85; 1.33] 1.13	[0.93; 1.17] 1.13*
Allattamento (1-6 mesi)	[0.86; 1.32] 0.95	[0.93; 1.31] 0.68*	[0.95; 1.36] 0.99	[0.83; 1.43] 0.88	[1.01; 1.26] 0.86
Allattamento (6-12 mesi)	[0.64; 1.25] 1.12	[0.41; 0.95] 0.68*	[0.72; 1.27] 1.16	[0.51; 1.25] 0.76	[0.68; 1.05] 0.92
Allattamento (>12 mesi)	[0.82; 1.42] 1.16	[0.43; 0.93] 0.71*	[0.93; 1.39] 1.14	[0.37; 1.16] 0.82	[0.75; 1.10] 0.95
Classe Età (8-11)	[0.83; 1.48] 1.03	[0.45; 0.98] 1.37*	[0.92; 1.37] 0.92	[0.46; 1.19] 0.89	[0.77; 1.13] 1.03
Classe Età (11-13)	[0.82; 1.24] 0.94	[1.20; 1.54] 1.65*	[0.71; 1.14] 0.77	[0.63; 1.16] 0.95	[0.90; 1.16] 1.02
Genere (Maschio)	[0.69; 1.19] 1.28*	[1.44; 1.85] 1.16	[0.52; 1.02] 1.44*	[0.65; 1.26] 1.45*	[0.88; 1.16] 1.33*
Num fratelli [1]	[1.09; 1.47] 0.93	[0.99; 1.32] 1.10	[1.24; 1.64] 0.73	[1.21; 1.70] 0.73	[1.21; 1.44] 0.86
Num fratelli [2+]	[0.64; 1.22] 1.02	[0.88; 1.31] 1.15	[0.45; 1.01] 0.89	[0.44; 1.02] 0.95	[0.71; 1.01] 0.99
Educazione madre [Laurea]	[0.70; 1.34] 1.13	[0.92; 1.38] 1.23*	[0.60; 1.19] 0.86	[0.58; 1.32] 0.93	[0.81; 1.17] 1.01
Educazione madre [Meno di un diploma]	[0.93; 1.33] 1.13	[1.06; 1.40] 1.30*	[0.67; 1.05] 1.15	[0.68; 1.18] 0.92	[0.89; 1.13] 1.15
Eta parto (25-34)	[0.81; 1.45] 0.80	[1.07; 1.52] 0.79	[0.85; 1.45] 1.28	[0.47; 1.36] 0.65	[0.95; 1.34] 0.87
Eta parto [>35]	[0.49; 1.11] 0.85	[0.46; 1.12] 0.69	[0.86; 1.70] 1.32	[0.20; 1.10] 0.64	[0.58; 1.16] 0.87
Lavoro madre [Part-time]	[0.51; 1.20] 1.21	[0.34; 1.04] 0.87	[0.87; 1.77] 1.14	[0.18; 1.10] 0.93	[0.57; 1.16] 1.05
Lavoro madre [Full-time]	[0.93; 1.48] 1.23	[0.62; 1.13] 1.09	[0.85; 1.42] 1.30*	[0.53; 1.32] 1.25	[0.86; 1.24] 1.23*
Stato civile [Single-Vedova]	[0.98; 1.48] 0.67*	[0.87; 1.32] 0.75	[1.03; 1.57] 0.74	[0.89; 1.60] 1.02	[1.05; 1.40] 0.78
Reddito [>40k]	[0.38; 0.97] 0.77	[0.44; 1.05] 0.95	[0.31; 1.18] 1.05	[0.62; 1.43] 1.07	[0.53; 1.02] 0.96
Reddito [Non disponibile]	[0.54; 1.01] 1.17	[0.76; 1.15] 0.95	[0.85; 1.26] 1.17	[0.77; 1.38] 1.36	[0.84; 1.09] 1.14
Stress parentale [+1 punto]	[0.86; 1.48] 1.02*	[0.72; 1.18] 1.02*	[0.89; 1.46] 1.02*	[0.97; 1.75] 1.02*	[0.95; 1.32] 1.02*
Depressione postparto [Si]	[1.01; 1.02] 1.02	[1.01; 1.02] 1.15	[1.02; 1.03] 1.01	[1.01; 1.03] 1.17	[1.02; 1.02] 1.06
Supporto sociale MPSS [+1 punto]	[0.75; 1.29] 1.04	[0.89; 1.41] 1.05	[0.76; 1.26] 1.06	[0.84; 1.50] 0.94	[0.89; 1.24] 1.03
Alabama - Incos. Disciplinare [+1 punto]	[0.98; 1.10] 1.06*	[1.00; 1.10] 1.04*	[1.00; 1.12] 1.04*	[0.85; 1.03] 1.00	[0.99; 1.07] 1.03*
Alabama - Pun. corporali [+1 punto]	[1.03; 1.09] 1.04*	[1.02; 1.06] 1.03	[1.01; 1.06] 1.04	[0.96; 1.03] 0.98	[1.02; 1.05] 1.03*
Peso nascita [+1 gr]	[1.00; 1.09] 1.00	[0.99; 1.07] 1.00	[1.00; 1.09] 1.00	[0.91; 1.05] 1.00	[1.00; 1.06] 1.00
Fumo madre [Si]	[1.00; 1.00] 1.16	[1.00; 1.00] 1.05	[1.00; 1.00] 1.20	[1.00; 1.00] 1.08	[1.00; 1.00] 1.12
Fumo madre [Ex]	[0.91; 1.41] 1.26*	[0.80; 1.29] 1.29*	[0.85; 1.54] 1.40*	[0.73; 1.43] 1.18	[0.96; 1.29] 1.30*
Diagnosi BES [Si]	[1.04; 1.49] 1.38*	[1.10; 1.49] 1.45*	[1.16; 1.64] 1.35*	[0.87; 1.50] 1.28	[1.15; 1.45] 1.37*
	[1.12; 1.63]	[1.23; 1.68]	[1.11; 1.59]	[0.89; 1.67]	[1.20; 1.53]
AIC	1043.25	1269.18	1144.15	1036.73	1822.06
BIC	1157.31	1383.25	1258.21	1150.80	1936.13
Log Likelihood	-491.62	-604.59	-542.07	-488.37	-881.03
Deviance	370.04	426.99	412.19	466.33	577.12
Num. obs.	331	331	331	331	331

* Null hypothesis value outside the confidence interval.

Tabella 4.1: Modelli di regressione di Poisson stimati nell'intero campione (n=331) per le sottoscale del questionario SDQ e per la scala di difficoltà totali.

I risultati dei modelli di regressione di Poisson stimati sono stati riportati utilizzando l'IRR, mediante la trasformazione esponenziale dei coefficienti di regressione. L'analisi per i modelli di Poisson con errori standard raggruppati è stata eseguita mediante il pacchetto "Miceadds", attraverso il software R, e riportata in *Tabella 4.1*.

Considerando i determinanti dell'esposizione ambientale, i bambini che riportano un frequente consumo di acqua del rubinetto (6-10: Alto) presentano un aumento significativo del punteggio relativo ai problemi comportamentali (IRR:1.23, 95% CI: 1.02-1.43), ai sintomi di disattenzione/iperattività (IRR:1.21, 95% CI: 1.04-1.38) e alle difficoltà totali (IRR:1.17, 95% CI: 1.05-1.29). La residenza in Zona Rossa A o B alla nascita non sembra avere un effetto statisticamente significativo sugli score del questionario in esame, mentre il tempo di residenza della madre alla nascita (≥ 10 anni) si associa positivamente con il punteggio SDQ di difficoltà totali comportandone un aumento del 13% (IRR:1.13, 95% CI: 1.01-1.26). La durata dell'allattamento, invece, sembra avere un significativo ruolo protettivo soltanto nel caso della scala relativa ai sintomi emotivi (IRR:0.68, 95% CI: 0.40-0.96, IRR:0.68, 95% CI: 0.45-0.91 e IRR:0.71, 95% CI: 0.49-0.94 rispettivamente per le categorie 1-6 mesi, 6-12 mesi e >12 mesi).

Fra le altre variabili considerate e relative al bambino, l'età superiore agli 8 anni si associa ad un aumento dei sintomi emotivi (IRR:1.37, 95% CI: 1.16-1.58, IRR:1.65 e 95% CI: 1.40-1.90, rispettivamente per la categoria 8-11 e 11-13), mentre soltanto la categoria di soggetti con più di 11 anni presenta una riduzione significativa dei sintomi di disattenzione/iperattività (IRR:0.77, 95% CI: 0.56-0.98). Inoltre, per i partecipanti di genere maschile, si nota una tendenza all'incremento dei punteggi in tutte le scale, significativa nello specifico per i problemi comportamentali (IRR:1.28, 95% CI: 1.09-1.47), i sintomi simil-ADHD (IRR:1.44, 95% CI: 1.27-1.61), i problemi con i pari (IRR:1.45, 95% CI: 1.21-1.70) e il punteggio totale di difficoltà (IRR:1.33, 95% CI: 1.21-1.44). Infine, il peso alla nascita, presentando un IRR pari a 1, non pare influenzare i punteggi SDQ, mentre

la conferma di diagnosi di un disturbo si associa con un aumento significativo dei punteggi dal 35% al 45%, nello specifico per gli score relativi ai problemi comportamentali (IRR:1.38, 95% CI: 1.12-1.63), ai sintomi emotivi (IRR:1.45, 95% CI: 1.21-1.69), a disattenzione/iperattività (IRR:1.35, 95%CI: 1.13-1.58) e alle difficoltà totali (IRR:1.37, 95% CI: 1.20-1.53).

Per quanto riguarda i fattori familiari, la presenza di un fratello riveste un possibile ruolo protettivo, anche se non statisticamente significativo, in tutte le sottoscale del questionario SDQ, fatta eccezione di quella relativa ai sintomi emotivi, i cui punteggi crescono non solo con la presenza di un fratello, ma anche di due o più. Un incremento significativo di questi sintomi si associa, invece, sia con un livello di educazione materna più basso del diploma di scuola superiore (IRR:1.30, 95% CI: 1.07-1.52) sia con un livello pari o superiore al possesso di un diploma di laurea (IRR:1.23, 95% CI: 1.04-1.42). Quest'ultimo presenta inoltre, anche se non significativo, un apparente ruolo protettivo per quanto concerne disattenzione/iperattività (IRR:0.86, 95% CI: 0.69-1.03) e problemi con i pari (IRR:0.93, 95% CI: 0.68-1.18), mentre un livello di istruzione basso (inferiore al diploma superiore) gioca il ruolo di fattore di rischio (sempre non statisticamente significativo ma interessante) se si tiene conto del punteggio di difficoltà totali (IRR: 1.15, 95% CI: 0.95-1.34). L'età materna al parto pari o superiore ai 25 anni non presenta nel complesso effetti statisticamente rilevanti, ma si può sottolineare una tendenza protettiva nei confronti di quasi tutte le sottoscale, compresa quella totale ed esclusa quella relativa ai sintomi simil-ADHD. In aggiunta a ciò, il lavoro a tempo pieno della madre (pari a 30 o più ore a settimana) rappresenta un fattore di rischio, soprattutto per la scala di disattenzione/iperattività (IRR:1.30, 95% CI: 1.07-1.53) e di difficoltà totali (IRR:1.23, 95% CI: 1.05-1.40). L'assenza di un partner all'interno della vita familiare (stato civile materno corrispondente a single o vedova) contribuisce ad abbassare il punteggio di problemi comportamentali (IRR:0.67, 95% CI: 0.38-0.97)

e tendenzialmente anche gli altri, ad eccezione dei problemi con i pari. Un ulteriore possibile fattore di protezione si può identificare invece nel reddito elevato ($>40k$) ed eventuali fattori di rischio nei sintomi depressivi post-partum e nel supporto sociale percepito, ma i risultati non sono rilevanti dal punto di vista statistico. Chiari fattori di rischio emergono in relazione allo stress parentale (con un aumento dei punteggi pari al 2%), all'inconsistenza disciplinare e all'uso delle punizioni corporali (con un incremento dal 3% al 6%). Infine, l'abitudine passata al fumo di sigaretta si associa anch'essa a più elevati punteggi di problemi comportamentali (IRR:1.26, 95% CI: 1.04-1.49), sintomi emotivi (IRR:1.29, 95% CI: 1.05-1.54), disattenzione/iperattività (IRR:1.40, 95% CI: 1.21-1.60) e difficoltà totali (IRR:1.30, 95% CI: 1.15-1.45).

4.3 Modello di Poisson stimato sul sottocampione (n=79)

Nel sottogruppo di bambini con misure di PFAS (n=79, età compresa fra 9 e 11 anni) si è valutato, mediante un modello di regressione di Poisson standard (*Tabella 4.2*), se la concentrazione ematica di PFOA, PFOS e PFHxS influenzi i punteggi SDQ totali, considerando una trasformazione categoriale in quartili per rendere conto della relazione non lineare. Il modello di Poisson utilizzato in questo caso è quello classico, in quanto i soggetti considerati hanno madri distinte e non vi sono sovrapposizioni relative alla presenza di fratelli. Data la dimensione limitata del campione, le regressioni sono state aggiustate per un insieme ridotto e aggregato di fattori confondenti: allattamento al seno (sì, no), genere (maschio, femmina), livello di istruzione della madre (diploma di scuola superiore/livello di educazione inferiore, laurea/livello di educazione superiore), stato occupazionale della madre (casalinga/disoccupata, occupata), punteggio di stress genitoriale, punteggio totale dell'Alabama (somma dei punteggi di incoerenza discipli-

nare e punizioni corporali), abitudine materna al fumo (ex-fumatrice/sì, no) e conferma di diagnosi (no, sì). I risultati dei modelli di regressione di Poisson stimati sono stati riportati utilizzando IRR mediante trasformazione esponenziale dei coefficienti di regressione. L'analisi è stata eseguita mediante il software R più volte citato.

	SDQ-PFOA	SDQ-PFOS	SDQ-PFHxS
Intercetta	1.38 [0.82; 1.94]	0.99 [0.36; 1.61]	1.19 [0.62; 1.76]
PFOA [2 quartile]	0.99 [0.71; 1.27]		
PFOA [3 quartile]	0.94 [0.64; 1.23]		
PFOA [4 quartile]	1.06 [0.78; 1.35]		
Allattamento [Si]	0.86 [0.59; 1.14]	0.86 [0.60; 1.13]	0.80 [0.52; 1.08]
Genere (Maschio)	1.25* [1.05; 1.45]	1.24* [1.04; 1.44]	1.23* [1.03; 1.43]
Num fratelli [1+]	1.11 [0.78; 1.44]	1.08 [0.75; 1.41]	0.95 [0.61; 1.29]
Educazione madre [Laurea]	1.12 [0.92; 1.33]	1.17 [0.97; 1.38]	1.16 [0.96; 1.37]
Lavoro madre [Casalinga-Disoccupata]	0.71 [0.38; 1.03]	0.69 [0.36; 1.02]	0.72 [0.39; 1.05]
Stress parentale [+1 punto]	1.02* [1.01; 1.02]	1.02* [1.01; 1.03]	1.02* [1.01; 1.03]
Alabama - Incos. Disciplinare [+1 punto]	1.03* [1.01; 1.06]	1.04* [1.01; 1.07]	1.04* [1.01; 1.06]
Alabama - Pun. corporali [+1 punto]	0.98 [0.92; 1.04]	0.97 [0.91; 1.03]	0.97 [0.91; 1.02]
Fumo madre [Si]	0.90 [0.45; 1.35]	0.87 [0.42; 1.33]	0.90 [0.44; 1.35]
Fumo madre [Ex]	1.29* [1.02; 1.55]	1.36* [1.12; 1.61]	1.42* [1.15; 1.68]
Diagnosi BES [Si]	1.35* [1.08; 1.62]	1.33* [1.06; 1.60]	1.38* [1.11; 1.65]
PFOS [2 quartile]		1.18 [0.90; 1.46]	
PFOS [3 quartile]		1.19 [0.92; 1.45]	
PFOS [4 quartile]		1.44* [1.19; 1.69]	
PFHxS [2 quartile]			1.26 [0.98; 1.54]
PFHxS [3 quartile]			1.09 [0.78; 1.40]
PFHxS [4 quartile]			1.51* [1.22; 1.79]
AIC	443.74	436.32	434.36
BIC	479.28	471.86	469.91
Log Likelihood	-206.87	-203.16	-202.18
Deviance	136.92	129.50	127.55
Num. obs.	79	79	79

* Null hypothesis value outside the confidence interval.

Tabella 4.2: Modelli di regressione di Poisson stimati nel sottocampione con misurazioni di PFAS (n=79)

Nel sottocampione oggetto di analisi, non si notano influenze significative nei livelli di PFOA sui punteggi SDQ di difficoltà totali. Anche se non rilevante dal punto di vista statistico, però, si menziona un lieve aumento del punteggio SDQ (IRR:1.06, 95%CI: 0.78-1.35) in corrispondenza del quarto quartile (da 41.3 a 101 ng/mL) in confronto al primo. Un aumento degli score statisticamente significativo in relazione al quarto quartile di concentrazioni (da 3.1 a 17.8 ng/mL) si registra invece nel caso di PFOS, i cui

livelli ematici elevati si associano ad un incremento del 44% dei punteggi SDQ (IRR:1.44, 95%CI: 1.19-1.69). Infine, anche i PFHxS rappresentano un fattore di rischio rilevante, comportando un aumento del 51% dei punteggi (IRR:1.51, 95%CI: 1.22-1.79) in presenza di concentrazioni alte appartenenti al quarto quartile (da 3.55 a 7.5 ng/mL). L'allattamento, invece, gioca un ruolo moderatamente protettivo (anche se non statisticamente significativo), contribuendo ad abbassare i punteggi SDQ dal 14% al 20%, nonostante la presenza di PFOA, PFOS e PFHxS. Il genere maschile rappresenta invece un fattore di rischio, associandosi ad un aumento del 25% (nel caso del modello stimato per i PFOA; IRR:1.25, 95%CI: 1.05-1.45), 24% (nel caso del modello stimato per i PFOS; IRR:1.24, 95%CI: 1.04-1.44) e 23% (nel caso del modello stimato per i PFHxS; IRR:1.23, 95%CI: 1.03-1.43). Allo stesso modo, la presenza di una diagnosi di disturbi del neurosviluppo si associa ad un incremento del 35% (nel caso del modello stimato per i PFOA; IRR:1.35, 95%CI: 1.08-1.62), 33% (nel caso del modello stimato per i PFOS; IRR:1.33, 95%CI: 1.06-1.60) e 38% (nel caso del modello stimato per i PFHxS; IRR:1.38, 95%CI: 1.11-1.65).

Prendendo in esame invece le variabili familiari e materne, non si notano influenze statisticamente rilevanti sui punteggi di difficoltà totali in relazione alla presenza di altri fratelli, al livello di educazione e all'occupazione materni. Si riconfermano infine fattori di rischio lo stress parentale (con un incremento dei punteggi pari al 2% in tutti e tre i modelli stimati), l'inconsistenza disciplinare (con un aumento pari al 3-4%) e l'abitudine passata al fumo di sigaretta, con un incremento importante dei punteggi pari a 29% (IRR:1.29, 95%CI: 1.02-1.55) nel modello di regressione relativo ai PFOA, 36% (IRR:1.36, 95%CI: 1.12-1.61) nel modello di regressione relativo ai PFOS e 42% (IRR:1.42, 95%CI: 1.15-1.68) nel modello di regressione relativo ai PFHxS.

Con l'intento di riassumere i risultati esposti nel presente paragrafo in forma grafica, si riportano le seguenti figure (*Figura 4.1*, *Figura 4.2* e *Figura 4.3*), rispettivamente

relative ai modelli stimati per i PFOA, i PFOS e i PFHxS. In blu vengono indicati gli IRR superiori a 1 (fattori di rischio) e in rosso gli IRR inferiori a 1 (fattori di protezione).

Figura 4.1. IRR PFOA

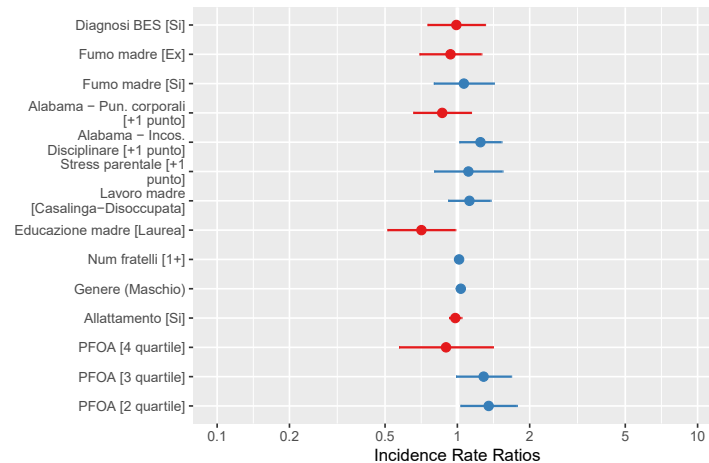


Figura 4.2. IRR PFOS

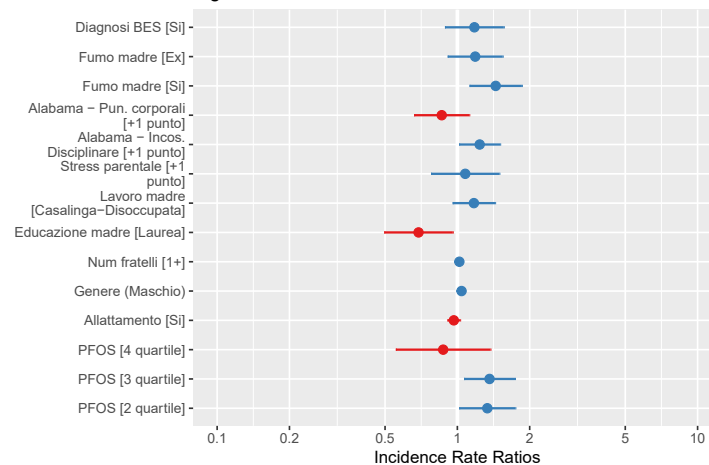
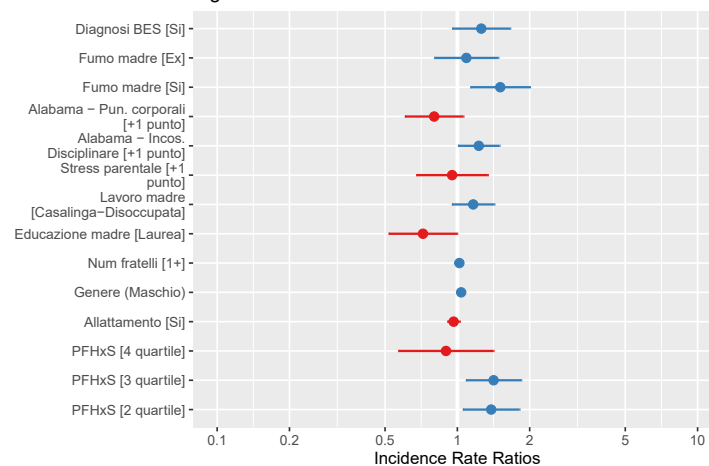


Figura 4.3. IRR PFHxS



5 Discussione dei risultati e conclusioni

Nel presente capitolo finale si esamineranno i risultati ottenuti in rapporto con la letteratura esistente, i punti di forza e i limiti dello studio, concludendo con proposte per eventuali approfondimenti futuri ed alcune riflessioni finali.

5.1 Fattori connessi all’esposizione e variabili individuali

Il presente elaborato di tesi si è posto l’obiettivo generale di approfondire l’effetto delle sostanze perfluoroalchiliche sullo sviluppo del bambino. Nello specifico, sono stati utilizzati i dati raccolti durante il progetto pilota TEDDY Child dell’Università di Padova e relativi a un campione totale di 331 soggetti con età compresa fra i 6 e i 13 anni. I bambini del campione in analisi sono nati in Veneto nella Zona Rossa e residenti nella stessa, alla nascita, da almeno un anno. In accordo con la tendenza degli ultimi studi (Vuong et al., 2021), si è preferito indirizzare lo studio osservazionale verso la fascia di età scolare considerando i fattori di rischio per l’esposizione a PFAS durante la gravidanza e la prima infanzia. Questa scelta permette di limitare l’impatto dei cambiamenti puberali e ormonali sul neurosviluppo tipici del periodo pre-adolescenziale e adolescenziale (Spear,

2013) e consente anche di considerare con maggiore sicurezza l'eventuale presenza di diagnosi relative a disturbi dell'apprendimento o del comportamento (APA et al., 2015). Inoltre, si è deciso di escludere i soggetti che alla loro nascita risiedevano da meno di un anno nella zona interessata dall'inquinamento per tenere in considerazione non solo l'esposizione post-natale, ma anche quella pre-natale, di frequente in associazione con alterazioni del neurosviluppo (Braun, 2017). In aggiunta a ciò, non essendo in possesso per l'intero campione delle misurazioni delle concentrazioni sanguigna di PFAS ma soltanto per un sottocampione di 79 soggetti, si sono presi in esame i principali fattori di rischio connessi all'esposizione precoce alle sostanze perfluoroalchiliche (consumo di acqua di rubinetto, residenzialità alla nascita, residenza in Zona rossa A o B e allattamento) in rapporto ai punteggi del questionario SDQ (iperattività, sintomi emotivi, problemi di condotta, problemi con i pari e difficoltà totali). La scelta di focalizzare lo studio su questo strumento risiede nel fatto che, in accordo con ciò che è presente in letteratura (Høyer et al., 2015; Lenters et al., 2019; Lien et al., 2016; Oulhote et al., 2016; Quaak et al., 2016; Vuong et al., 2016), i domini di attenzione e comportamento sembrano essere particolarmente alterati dall'azione di questi inquinanti, soprattutto nel caso di esposizioni in fasi precoci dello sviluppo (durante la gravidanza e durante il periodo dell'allattamento).

Sulla base dei risultati riportati nei precedenti capitoli 3 e 4 e relativi al sottocampione di 79 soggetti con misurazioni sanguigne di PFAS, si può notare che coloro i quali riportano un consumo più elevato di acqua del rubinetto presentano un aumento significativo delle concentrazioni logaritmiche di PFOA e PFOS, evidenziando che l'acqua contaminata rappresenta una possibile fonte di esposizione a questi inquinanti, come supportato anche da altri ricercatori (Domingo & Nadal, 2019; Pitter et al., 2020; Tian et al., 2018). In aggiunta a ciò, come ampiamente riportato dalla letteratura sull'argomento (Girardi et al., 2022; K. Kim et al., 2020; Mondal et al., 2014; Papadopoulou et al., 2016), l'allat-

tamento rappresenta una fonte di eliminazione di PFAS per le neo-madri e al contempo una fonte di esposizione per i neonati. Questo è confermato nel presente studio: nel sottocampione di 79 soggetti, si osserva un aumento significativo delle concentrazioni logaritmiche di PFOA e PFHxS in funzione della durata dell'allattamento e, per le 59 diadi madre-bambino, un incremento dei rapporti fra le concentrazioni dei bambini e quelle delle loro madri, soprattutto nel caso di PFOA (con rapporti pari a 3) e PFHxS (con rapporti intorno a 2). Infine, anche se non significativo, si nota un aumento delle concentrazioni su scala logaritmica di PFOA e PFHxS nei lungo-residenti (>10 anni) e una diminuzione di Log-PFOA e Log-PFOS per coloro che risiedono nella Zona Rossa meno esposta, ossia la Zona B. Risiedere in una zona contaminata per un lungo periodo di tempo rappresenta dunque un fattore di rischio per l'esposizione a questi inquinanti (Ingelido et al., 2018; Pitter et al., 2020). Per quanto riguarda invece il modello di regressione stimato sempre sui 79 soggetti considerati, elevate concentrazioni di PFOS (IV quartile da 3.1 a 17.8 ng/mL) e PFHxS (IV quartile da 3.55 a 7.5 ng/mL) sono associate con un aumentato punteggio SDQ di difficoltà totali, il quale evidenzia un possibile impatto negativo sullo sviluppo e nello specifico nella regolazione (dell'attenzione, delle emozioni e del comportamento) che viene riportato, ad esempio, anche da Oulhote e colleghi (2016) nel caso di aumentate concentrazioni di PFOA, PFNA e PFDA e da Lenters e colleghi (2019) per le concentrazioni di PFOS. Ulteriori fattori di rischio sono risultati essere inoltre il genere maschile, frequentemente associato con problematiche di tipo esternalizzante come ADHD o disturbi del comportamento (APA et al., 2015), e la presenza di una diagnosi, la quale potrebbe impattare negativamente sulle risposte genitoriali al questionario SDQ, correlando con difficoltà relative ad altri domini come il dominio sociale e comportamentale (Ayar et al., 2022; McDowell, 2018). Un fattore protettivo, interessante anche se non statisticamente significativo nel caso del presente sottocampione (n=79), è rappresentato invece dall'allattamento: pur avendo un ruolo protettivo, esso pare essere moderato, non riducendo di molto i punteggi relativi alle

difficoltà totali, in disaccordo con il forte ruolo di moderatore riportato da altri studi (Bar et al., 2016; Heikkilä et al., 2011; Julvez et al., 2007). Questo punto supporta il fatto che, nel campione di soggetti esposti all'inquinamento da PFAS, l'allattamento abbia in parte una funzione protettiva e in parte contribuisca ad esporre maggiormente il bambino, in determinati periodi sensibili, a queste sostanze, probabilmente alterando il suo neurosviluppo.

Esaminando invece i risultati relativi all'intero campione ($n=331$), si confermano fattori di rischio il frequente consumo di acqua del rubinetto "6-10" (il quale si associa a un incremento nei punteggi relativi ai problemi comportamentali, ai sintomi di disattenzione/iperattività e alle difficoltà totali) e la prolungata residenzialità della madre alla nascita "> 10 anni" (che correla con un maggiore punteggio SDQ totale). La durata dell'allattamento, invece, si associa a una significativa riduzione soltanto dei punteggi relativi ai sintomi emotivi: in accordo con quanto esposto sopra, il suo ruolo di fattore protettivo è moderato e probabilmente ciò è dovuto al fatto che, contribuendo alla trasmissione dei PFAS al neonato, funga contemporaneamente anche da fattore di rischio. In aggiunta a ciò, in relazione alle variabili individuali, genere maschile e conferma di diagnosi si riconfermano fattori di rischio, mentre l'età superiore a 11 anni sembra contribuire significativamente a una riduzione dei sintomi di disattenzione/iperattività, confermando la tendenza degli stessi a diminuire di frequenza e intensità in funzione dell'età (Faraone et al., 2006).

Non tutte le ricerche riportano però evidenze in supporto a quanto osservato nel presente studio: spesso si ottengono risultati contrastanti, probabilmente dovuti ai differenti disegni di ricerca (criteri di selezione, metodi statistici e domini di interesse) così come alle diverse miscele di concentrazioni di PFAS a cui le popolazioni coinvolte sono state esposte. Data la complessa interazione tra il disegno dello studio e l'entità dell'esposizione (tipologia di PFAS presenti, concentrazioni basse o elevate e tempistica di

esposizione in termini di occorrenza in determinati periodi sensibili e durata), è difficile confrontare i diversi studi fra loro e un'inevitabile conseguenza è l'incongruenza dei risultati ottenuti dai diversi ricercatori, come riportato in precedenza nel Capitolo 1.

5.2 Variabili familiari e sociali e punti di forza

L'aspetto più significativo ed interessante della presente analisi consiste nell'aver considerato non solo il contributo dei fattori relativi all'ambiente fisico, ma anche quello dell'ambiente familiare e sociale sullo sviluppo del bambino, spesso trascurato dalla maggior parte degli studi sugli PFAS, i quali si limitano ad aggiustare i risultati solo per alcuni fattori confondenti quali l'età della madre e lo status socio-economico senza considerare, ad esempio, il livello di stress parentale o il supporto sociale percepito. Come rappresentato dal modello ecologico di Bronfenbrenner (1979), il bambino si trova al centro di una serie di cerchi concentrici, i quali simboleggiano i diversi sistemi che, con i loro fattori di protezione e di rischio, contribuiscono a modulare le traiettorie evolutive, indirizzandole verso percorsi tipici o atipici (Scrimin et al., 2018). A questo proposito, dunque, non si dovrebbe tenere in considerazione soltanto il ruolo dell'inquinamento quando si esamina lo sviluppo in età infantile e il suo legame con i PFAS, ma sarebbe opportuno valutare anche la complessa interazione con i diversi fattori ambientali che influenzano l'ontogenesi: nonostante i soggetti siano stati esposti agli stessi inquinanti, essi riportano concentrazioni diverse degli stessi, in relazione anche ai loro stili di vita (come un consumo più o meno frequente di acqua del rubinetto), e, soprattutto, possiedono risorse - individuali, familiari e sociali - differenti da utilizzare per fronteggiare e moderare l'eventuale impatto negativo degli PFAS, misurato in questa sede in termini di elevato punteggio SDQ totale. In accordo con quanto sostenuto da Masten & Cicchetti (2016), la resilienza del bambino si può definire infatti come il prodotto di scambi benefici tra bambino e ambiente e, per tenerne conto, si sono inclusi nella

presente analisi alcuni fattori moderatori rilevanti e relativi all'ambiente familiare.

Per quanto concerne i risultati stimati sul sottocampione di 79 soggetti con misurazioni sanguigne di PFAS, lo stress parentale, come anche l'inconsistenza disciplinare e il consumo passato materno di fumo di sigaretta rappresentano degli importanti fattori di rischio per aumentate difficoltà misurate tramite il questionario SDQ. Questi risultati sono ampiamente supportati dalla letteratura: nello specifico, lo stress parentale si associa a pratiche genitoriali disfunzionali, a loro volta spesso connesse a difficoltà di comportamento del bambino (Deater-Deckard, 1998; Morgan et al., 2005), mentre il fumo di sigaretta è stato trovato in associazione con il disturbo disattenzione e/o iperattività (Huang et al., 2018).

Per quanto riguarda invece i risultati relativi ai fattori familiari e stimati sull'intero campione ($n=331$), si riconfermano chiari fattori di rischio lo stress parentale, l'inconsistenza disciplinare, l'uso di punizioni corporali e il consumo materno nel passato di fumo di sigaretta (stato di ex-fumatrice).

In relazione alle variabili materne, si nota che, anche se i risultati non risultano essere statisticamente significativi, un livello di educazione basso (inferiore al diploma di scuola superiore) si accompagna ad aumentate difficoltà totali, mentre un livello elevato (laurea o superiore) a ridotti sintomi di disattenzione/iperattività e problemi con i pari, confermando il ruolo di fattore di rischio del primo e di fattore protettivo del secondo (Carneiro et al., 2013). L'età materna pari o superiore a 25 anni, inoltre, se confrontata con età inferiori, si associa a ridotte problematiche generali (SDQ difficoltà totali): a differenza di madri estremamente giovani, madri più mature potrebbero essere dotate di competenze psicologiche e socio-emotive maggiormente adeguate per affrontare la gravidanza e la successiva crescita di un figlio (Wakschlag & Hans, 2000). Statisticamente rilevante è invece il risultato sull'occupazione lavorativa materna: un lavoro a tempo pieno correla con maggiori sintomi simil-ADHD e difficoltà totali. Come soste-

nuto da alcuni studi, esso si accompagnerebbe a frequenti separazioni dalla famiglia e a un aumentato stress genitoriale, fungendo da fattore di rischio per lo sviluppo infantile, mentre altre ricerche ne evidenzierebbero al contrario l'impatto positivo sullo stesso, associandolo a maggiore soddisfazione genitoriale (Heinrich, 2014). Infine, una tendenza all'aumento dei punteggi nelle differenti sottoscale, anche se non significativa nel presente campione, si riscontra in associazione con sintomi depressivi nel post-partum, i quali sembrano essere in grado di predire problemi comportamentali e cognitivi Madigan et al. (2018).

Approfondendo le variabili familiari, avere un fratello in famiglia rappresenta un vantaggio in quanto si associa a ridotte difficoltà totali e ridotti problemi comportamentali, problemi con i pari e sintomi di disattenzione/ipertattività: i bambini possono beneficiare direttamente della compagnia e dell'affetto dei loro fratelli, affinando le proprie abilità socio-emotive e comportamentali (La Rochebrochard & Joshi, 2013). Infine, anche se non statisticamente rilevanti, degne di menzione sono le variabili relative al reddito e al supporto sociale percepito. Come riportato dalla letteratura sull'argomento (Evans, 2004), un reddito elevato rappresenta un fattore protettivo per lo sviluppo infantile, mentre una condizione di povertà un importante fattore di rischio, limitando l'accesso alle risorse materiali e ai servizi pubblici. Invece, contrariamente alla tradizione che assegna un ruolo protettivo al supporto sociale percepito, quest'ultimo si associa con un aumentato rischio di difficoltà misurate con il questionario SDQ. Studi precedenti (Jetten et al., 2012) hanno suggerito che avere una forte rete amicale conferisce benefici psicologici, ma, in questo contesto, potrebbe contribuire ad amplificare il rischio percepito delle madri per la salute dei propri figli (Girardi et al., 2022). In particolare, all'interno della popolazione residente nella Zona Rossa, le madri con una rete sociale più ampia sono più connesse alla comunità e sono state spesso bombardate da svariate informazioni circa i possibili effetti dei PFAS sullo sviluppo. Frequentando i comitati

No-PFAS e interagendo frequentemente fra loro, esse potrebbero essere maggiormente allarmate e riportare, nella compilazione del questionario SDQ, una maggiore presenza di difficoltà e sintomi nei propri figli.

In aggiunta alla considerazione delle variabili familiari e genitoriali, altri punti di forza sono rappresentati dalla brevità dei questionari proposti, i quali sono stati formulati creando delle domande ad hoc e includendo anche strumenti standardizzati e ampiamente utilizzati, dopo aver svolto una attenta analisi della letteratura. Infine, le analisi condotte e la stessa tesi sono condivisibili e interamente riproducibili, in quanto effettuate tramite il software R.

5.3 Limiti dello studio

Nonostante i punti di forza sopra elencati, la ricerca presenta alcuni limiti. In primis è necessario ricordare che, a causa dell'emergenza pandemica, il reclutamento si è svolto online su base volontaria, comportando un forte bias di selezione ed una sottorappresentazione di madri di provenienza extra-europea, con basso livello di educazione e di famiglie con basso SES, spesso maggiormente esposte agli effetti di inquinamenti ambientali. La ricerca ha ampiamente dimostrato che esistono disparità nell'esposizione umana a sostanze chimiche dannose come i PFAS e, ad esempio, le comunità svantaggiate con livelli di istruzione e reddito bassi hanno minor accesso alle informazioni sanitarie e all'assistenza sanitaria. Questo produce minori tassi di promozione della salute, minor prevenzione del rischio, abitudini alimentari e stili di vita meno salutari e condizioni più avverse che, associandosi ad altri fattori di rischio, aumentano la suscettibilità all'esposizione (Buekers et al., 2018; Evans & Kantrowitz, 2002). In aggiunta a ciò, l'intera procedura si è svolta in via telematica e ciò ha prodotto non solo dei rallentamenti nelle tempistiche di reclutamento e raccolta dati, ma anche un progressivo abbandono dello studio da parte dei soggetti e uno scarso svolgimento degli

ultimi questionari e delle ultime prove inerenti la valutazione delle funzioni esecutive. Inoltre, la procedura online non ha potuto garantire la presenza di un setting controllato e uniforme per tutti i soggetti: le partecipanti hanno compilato i questionari con i propri dispositivi nell'orario che preferivano e ciò non ha consentito l'omogeneità dei device e delle situazioni di compilazione (alcune madri, ad esempio, hanno compilato i questionari durante la notte, mentre altre durante il giorno). Per quanto concerne il disegno di ricerca, invece, il presente studio è uno studio osservazionale e ciò rende difficile stabilire un nesso causale fra l'esposizione ai PFAS ed eventuali difficoltà nello sviluppo infantile. Potendosi avvalere di poche misurazioni delle concentrazioni di PFAS, inoltre, ci si è avvalsi di fattori di rischio connessi all'esposizione ambientale a queste sostanze (consumo di acqua del rubinetto, residenzialità alla nascita, residenza in Zona Rossa, durata dell'allattamento), sulla base di analisi preliminari condotte sullo stesso campione e sulla revisione della letteratura. Nel complesso risulta quindi difficile enucleare il contributo dei diversi PFAS (PFOA, PFOS, e PFHxS) e degli altri fattori contestuali considerati (come lo stress genitoriale) che, interagendo fra loro, incidono in diversa misura sulle traiettorie evolutive.

5.4 Conclusioni: riflessioni finali e prospettive future

In conclusione, il presente lavoro di tesi arricchisce di un'ulteriore evidenza il complesso e frastagliato quadro di studi in merito ai PFAS e ai loro effetti sullo sviluppo, considerando anche ulteriori variabili che, pur essendo rilevanti, non vengono esaminate negli studi epidemiologici (come le caratteristiche familiari e genitoriali). Tuttavia, sono necessari ulteriori studi e ricerche per approfondire la conoscenza scientifica su questa famiglia di inquinanti e sulle problematiche di sviluppo ad essa connesse. Sulla base

dei risultati ottenuti si può affermare che, per tutelare al meglio la salute dei bambini residenti in comuni contaminati, sarebbe opportuno effettuare screening a tappeto sulla popolazione, soprattutto nelle fasi precoci dello sviluppo, monitorando così il livello di esposizione di madri e neonati, consigliando, in caso di inquinamenti di grave entità, di moderare il consumo di acqua del rubinetto e l'allattamento al seno, in quanto importanti fonti di esposizione post-natale. Si invita inoltre ad effettuare studi longitudinali che svolgano un monitoraggio nel corso del tempo delle concentrazioni di questi inquinanti e dei loro effetti cognitivi e comportamentali. Sarebbe opportuno includere nelle analisi anche la misurazione di altri PFAS meno studiati dall'attuale letteratura e la valutazione di attenzione e funzioni esecutive, processi alla base della regolazione attentiva/emotiva/comportamentale apparentemente compromessa da queste sostanze. Per fare ciò, si potrebbe fare uso di strumenti quantitativi e standardizzati (come compiti di Stroop o di inibizione di una risposta prepotente), in modo tale da ottenere misure oggettive di questi domini e poterle valutare in associazione alle concentrazioni di PFAS. Infine, in continuità con il presente studio, si ribadisce e si suggerisce di adottare un approccio ecologico allo sviluppo, analizzando fattori di rischio e di protezione relativi all'ambiente sia fisico sia socio-familiare, che, in reciproca interazione fra loro, contribuiscono metaforicamente ad “arricchire di nutrimento” o a “deprivare di sostanze nutritive” il terreno di sviluppo del bambino, controbilanciandosi come sui piatti di una bilancia. Utilizzando la metafora ecologica che più volte ha accompagnato la presente trattazione, possiamo concludere dicendo che, per poter crescere e fronteggiare le avversità della vita, il bambino, come un seme, necessita di risorse adeguate, quanto più possibile protettive, che sappiano fornirgli “acqua pura”, supportare il suo percorso evolutivo, potenziare la sua resilienza e moderare l'impatto di eventuali situazioni di rischio e vulnerabilità.

6 Ringraziamenti

Ho pensato a lungo a come concludere la mia tesi, a come organizzare una riflessione finale che renda giustizia a chi mi ha accompagnato in questo importante percorso. Immaginavo un discorso chiaro e ben scritto, ma l'emozione è tanta e penso che non riuscirò pienamente nel mio intento. I pensieri numerosi che affollano la mia mente si muovono al ritmo delle farfalle che volano nel mio stomaco: troppe cose da dire, troppe persone da ringraziare e in quale ordine? Un ordine giusto non c'è, non ci sono classifiche o gerarchie da stabilire: in egual misura, ciascuno di voi ha contribuito a rendere questo momento possibile e ha innaffiato di acqua pura il mio giardino, in modo tale che potessi arrivare fino a qui. Ci sono stati svariati momenti che hanno reso arido il terreno che mi stava sotto ai piedi, ma voi siete stati oasi nel deserto e avete aiutato me, ginestra, ad adattarmi alle circostanze e reagire di fronte alle avversità. Con voi ho imparato sulla mia pelle quello che ho studiato con questa tesi: ho appreso cosa realmente sia la resilienza e che da sola non ce l'avrei fatta. In ciascuno di voi ho trovato una risorsa inestimabile e preziosa che ha contribuito a farmi crescere e a diventare la persona che sono oggi, a diventare grande. Proverò qui di seguito a raccogliere i miei pensieri e a rendervi giustizia.

Ringrazio innanzitutto i miei Professori (Prof.ssa Scrimin e Prof. Girardi) per avermi supportato nella stesura della tesi, per avermi trasmesso il valore della ricerca e per aver creduto in me.

Abbraccio forte anche Libera, Anna Giulia e Margherita: grazie a voi il lavoro di equipe si è trasformato in amicizia e il tempo insieme è volato.

Parlando di amicizia non posso non menzionare i miei amici, coloro che conosco da quando ero piccola, i liceali, gli universitari e gli amici recentemente acquisiti: spero di esservi stata vicina come voi siete stati vicini a me in questi anni. Le lunghe chiacchierate, le risate, i pianti, gli aperitivi insieme, le vacanze in Puglia, le serate al cinema, le giornate di studio in biblioteca sono solo alcuni dei momenti che abbiamo condiviso e spero di viverne insieme ancora molti. Mi avete permesso di respirare leggerezza nei momenti più pesanti e siete stati per me un supporto eccezionale nonché motivo di miglioramento e fonte di confronto costruttivo.

Non posso non ringraziare inoltre chi è stato per me famiglia, dalla famiglia ristretta a quella allargata, i miei nonni e in particolare la mia nonna Maria, i miei zii, tutti i miei cugini e il mio cognato Nicolò. Da ex-giocatrice di basket, famiglia per me è sinonimo di squadra, di persone che lottano per uno stesso obiettivo, uno stesso canestro: volersi bene. Volersi bene a volte è complicato, a tratti complicatissimo, ma non per questo vale la pena smettere di lottare. Ad esempio, volermi bene i giorni prima degli esami è complicato, lo sanno bene il mio papà Jerry, la mia mamma Sonia e le mie sorelle. Nessuno di loro però è andato via, tutti sono rimasti al mio fianco, chi da vicino, chi da più lontano. Ringrazio i miei genitori per tutto questo, ma soprattutto per avermi concesso il privilegio di avere due sorelle, Michela e Matilde, con cui condividere i momenti di pazzo divertimento ma anche quelli di noia. Grazie a loro mi sono sentita meno sola e la loro vicinanza negli anni si sta facendo sempre più forte, non solo perché litighiamo meno, ma forse perché, giorno dopo giorno ci scopriamo sempre più simili. Siamo diverse, ma qualcosa di magico ci unisce come tre pagine di un libro, tre note di una canzone o tre pennellate di un dipinto. Sarà l'amore per il mondo dei bambini che collega le nostre attuali o future professioni, la passione per le canzoni indie o per

la lettura o sarà qualcos'altro, ma di sicuro è qualcosa di bello e prezioso che spero di non perdere mai.

Mi sento di abbracciare forte Gabriele e Silvana, mi avete accolto come qualcuno di famiglia, sfidato a carte e coccolato con squisite cene e calde camomille, ma, soprattutto, avete cresciuto una delle più grandi gioie della mia vita: Nicolò. Arrivato inaspettato poco prima del lockdown, mi hai aspettato, mi sei stato vicino anche a distanza e, giorno dopo giorno, dopo quasi due anni, sono sicura di volerti come playmaker nel mio team. Spero che giocheremo insieme molte partite, fino a quando vorrai stare in squadra con me e non lo dico perché sei fortunato e vinci sempre, ma perché insieme siamo più forti, più divertenti e più coraggiosi.

A proposito di coraggio, quando penso a questa parola penso sempre a una persona: la mia mamma. Per me, mamma Sonia è da sempre un'eroina e nella mia mente è ritratta mentre cucina, canta, aiuta una di noi figlie con i compiti e di tanto in tanto programma la lezione per il giorno dopo. Questa immagine è l'immagine che cerco di tenere a mente di lei, di te mamma, anche se altre immagini tristi purtroppo a volte cercano di spazzarla via. Ho imparato con il tempo, però, che la tristezza non è un errore da cancellare, un vuoto da riempire. La tristezza è il motore dell'azione, lo sconforto è la miccia che accende la grinta, il coraggio, appunto. Quando mi sento sfortunata o malinconica o quando sto male, penso a questo, penso a te che sei stata, sei e sarai la mia migliore amica, a te che mi hai insegnato la forza di lottare, l'arte di ascoltare pazientemente e il coraggio di sognare senza avere paura. Grazie, mamma.

Vorrei ringraziarvi a uno a uno e, per farlo, vorrei condividere con voi una poesia di Paolo Fresu che mi piace molto:

*Il coraggio oggi è vivere.
Coraggio è guardarsi negli occhi,
ma coraggio è anche e semplicemente condividere.*

*Condividere il cibo e l'acqua.
La malattia e la sofferenza.
La gioia e la musica.
Coraggio è buttarsi a capofitto
nel nuovo con le note
e fendendo l'aria con i suoni.
Coraggio è mettersi a nudo davanti agli altri
con il proprio suono.
Senza vesti da circostanza
e senza orpelli
calzando le scarpe di sempre.
Alla perenne ricerca della luce
e delle ombre del mondo.*

Grazie a tutti per aver avuto il coraggio di condividere con me il vostro tempo, le vostre storie durante questi anni e oggi, non meno importante, questo traguardo.

Alice

7 Bibliografia

- Abidin, R. R. (1992). The determinants of parenting behavior. *Journal of Clinical Child Psychology*, 21(4), 407–412.
- Alexander, E. K., Pearce, E. N., Brent, G. A., Brown, R. S., Chen, H., Dosiou, C., Grobman, W. A., Laurberg, P., Lazarus, J. H., Mandel, S. J.others. (2017). 2017 guidelines of the american thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*.
- Alpern, G. D. (2007). Developmental profile 3 (DP-3). *Los Angeles, CA: Western Psychological Services*.
- APAothers. (2015). *Neurodevelopmental disorders: DSM-5® selections*. American Psychiatric Pub.
- Apelberg, B. J., Witter, F. R., Herbstman, J. B., Calafat, A. M., Halden, R. U., Needham, L. L., & Goldman, L. R. (2007). Cord serum concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in relation to weight and size at birth. *Environmental Health Perspectives*, 115(11), 1670–1676.
- Attademo, L., Bernardini, F., Garinella, R., & Compton, M. T. (2017). Environmental pollution and risk of psychotic disorders: A review of the science to date. *Schizophrenia Research*, 181, 55–59.
- Ayar, G., Yalçın, S. S., Tanıdır Artan, Ö., Güneş, H. T., & Çöp, E. (2022). Strengths and difficulties in children with specific learning disabilities. *Child: Care, Health and Development*, 48(1), 55–67.
- Banwell, C., Housen, T., Smurthwaite, K., Trevenar, S., Walker, L., Todd, K., Rosas, M., & Kirk, M. (2021). Health and social concerns about living in three communities affected by per-and polyfluoroalkyl substances (PFAS): A qualitative study in australia. *PloS One*, 16(1), e0245141.
- Bar, S., Milanaik, R., & Adesman, A. (2016). Long-term neurodevelopmental benefits

- of breastfeeding. *Current Opinion in Pediatrics*, 28(4), 559–566.
- Belsky, J. (1984). The determinants of parenting: A process model. *Child Development*, 83–96.
- Belsky, J., Rosenberg, K., & Crnic, K. (1995). Le origini dell’attaccamento sicuro, trad. it. *Carli L.(a Cura Di), Dalla Diade Alla y IP Address*, 66(76.134).
- Berg, V., Nøst, T. H., Huber, S., Rylander, C., Hansen, S., Veyhe, A. S., Fuskevåg, O. M., Odland, J. Ø., & Sandanger, T. M. (2014). Maternal serum concentrations of per-and polyfluoroalkyl substances and their predictors in years with reduced production and use. *Environment International*, 69, 58–66.
- Blazer, D. G. (1982). Social support and mortality in an elderly community population. *American Journal of Epidemiology*, 115(5), 684–694.
- Boero, F. (2022). COSTITUZIONE SENZA NATURA. *Documenti Geografici*, 2, 441–450.
- Bommarito, P. A., Ferguson, K. K., Meeker, J. D., McElrath, T. F., & Cantonwine, D. E. (2021). Maternal levels of perfluoroalkyl substances (PFAS) during early pregnancy in relation to preeclampsia subtypes and biomarkers of preeclampsia risk. *Environmental Health Perspectives*, 129(10), 107004.
- Borghese, M. M., Walker, M., Helewa, M. E., Fraser, W. D., & Arbuckle, T. E. (2020). Association of perfluoroalkyl substances with gestational hypertension and preeclampsia in the MIREC study. *Environment International*, 141, 105789.
- Bradley, R. H., & Corwyn, R. F. (2002). Socioeconomic status and child development. *Annual Review of Psychology*, 53(1), 371–399.
- Brantsæter, A. L., Whitworth, K. W., Ydersbond, T. A., Haug, L. S., Haugen, M., Knutsen, H. K., Thomsen, C., Meltzer, H. M., Becher, G., Sabaredzovic, A.others. (2013). Determinants of plasma concentrations of perfluoroalkyl substances in pregnant norwegian women. *Environment International*, 54, 74–84.
- Braun, J. M. (2017). Early-life exposure to EDCs: Role in childhood obesity and neurodevelopment. *Nature Reviews Endocrinology*, 13(3), 161–173.
- Bronfenbrenner, U. (1979). *The ecology of human development: Experiments by nature and design*. Harvard university press.
- Bronfenbrenner, U., & Capurso, M. (2010). *Rendere umani gli esseri umani. Bioecologia dello sviluppo*. Edizioni Erickson.
- Bronfenbrenner, U., & Stefani, L. H. (1986). *Ecologia dello sviluppo umano*. Il mulino Bologna.
- Buck, R. C., Franklin, J., Berger, U., Conder, J. M., Cousins, I. T., De Voogt, P., Jensen,

- A. A., Kannan, K., Mabury, S. A., & Leeuwen, S. P. J. van. (2011). Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in the environment: Terminology, classification, and origins. *Integrated Environmental Assessment and Management*, 7(4), 513–541.
- Buekers, J., Colles, A., Cornelis, C., Morrens, B., Govarts, E., & Schoeters, G. (2018). Socio-economic status and health: Evaluation of human biomonitoring chemical exposure to per-and polyfluorinated substances across status. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(12), 2818.
- Busoni, L., & Di Fabio, A. (2008). Misurare il supporto sociale percepito: Proprietà psicometriche della multidimensional scale of perceived social support (MSPSS) in un campione di studenti universitari. *Misurare Il Supporto Sociale Percepito*, 1000–1012.
- Calloway, E. E., Chiappone, A. L., Schmitt, H. J., Sullivan, D., Gerhardstein, B., Tucker, P. G., Rayman, J., & Yaroch, A. L. (2020). Exploring community psychosocial stress related to per-and poly-fluoroalkyl substances (PFAS) contamination: Lessons learned from a qualitative study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(23), 8706.
- Cameron, A. C., Miller, D. L. others. (2010). Robust inference with clustered data. *Handbook of Empirical Economics and Finance*, 106, 1–28.
- Capra, F., & Mancuso, S. (2019). *Discorso sulle erbe: Dalla botanica di leonardo alle reti vegetali*. Aboca.
- Caproni, G., Giorgio; Agamben. (1991). *Res amissa*. Garzanti.
- Carneiro, P., Meghir, C., & Parey, M. (2013). Maternal education, home environments, and the development of children and adolescents. *Journal of the European Economic Association*, 11(suppl_1), 123–160.
- Cents, R., Diamantopoulou, S., Hudziak, J., Jaddoe, V., Hofman, A., Verhulst, F., Lambregtse-Van Den Berg, M., & Tiemeier, H. (2013). Trajectories of maternal depressive symptoms predict child problem behaviour: The generation r study. *Psychological Medicine*, 43(1), 13–25.
- Chan, S. Y., Vasilopoulou, E., & Kilby, M. D. (2009). The role of the placenta in thyroid hormone delivery to the fetus. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 5(1), 45–54.
- Chen, M.-H., Ha, E.-H., Liao, H.-F., Jeng, S.-F., Su, Y.-N., Wen, T.-W., Lien, G.-W., Chen, C.-Y., Hsieh, W.-S., & Chen, P.-C. (2013). Perfluorinated compound levels in cord blood and neurodevelopment at 2 years of age. *Epidemiology*, 800–808.
- Cohen, S., & Wills, T. A. (1985). Stress, social support, and the buffering hypothesis.

- Psychological Bulletin*, 98(2), 310.
- Coi, A., Minichilli, F., Bustaffa, E., Carone, S., Santoro, M., Bianchi, F., & Cori, L. (2016). Risk perception and access to environmental information in four areas in Italy affected by natural or anthropogenic pollution. *Environment International*, 95, 8–15.
- Colles, A., Bruckers, L., Den Hond, E., Govarts, E., Morrens, B., Schettgen, T., Buekers, J., Coertjens, D., Nawrot, T., Loots, I. others. (2020). Perfluorinated substances in the Flemish population (Belgium): Levels and determinants of variability in exposure. *Chemosphere*, 242, 125250.
- Conder, J. M., Hoke, R. A., Wolf, W. de, Russell, M. H., & Buck, R. C. (2008). Are PFCA's bioaccumulative? A critical review and comparison with regulatory criteria and persistent lipophilic compounds. *Environmental Science & Technology*, 42(4), 995–1003.
- Coperchini, F., Awwad, O., Rotondi, M., Santini, F., Imbriani, M., & Chiovato, L. (2017). Thyroid disruption by perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA). *Journal of Endocrinological Investigation*, 40(2), 105–121.
- Crighton, E., Brown, C., Baxter, J., Lemyre, L., Masuda, J., & Ursitti, F. (2013). Perceptions and experiences of environmental health risks among new mothers: A qualitative study in Ontario, Canada. *Health, Risk & Society*, 15(4), 295–312.
- Davis-Kean, P. E. (2005). The influence of parent education and family income on child achievement: The indirect role of parental expectations and the home environment. *Journal of Family Psychology*, 19(2), 294.
- De Maria, M., Vellone, E., Durante, A., Biagioli, V., & Matarese, M. (2018). Psychometrics evaluation of the multidimensional scale of perceived social support (MSPSS) in people with chronic disease. *Annali Dell'Istituto Superiore Di Sanità*, 54(4), 308–315.
- Deater-Deckard, K. (1998). Parenting stress and child adjustment: Some old hypotheses and new questions. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 5(3), 314.
- Dettori, M., Pittaluga, P., Busonera, G., Gugliotta, C., Azara, A., Piana, A., Arghittu, A., & Castiglia, P. (2020). Environmental risks perception among citizens living near industrial plants: A cross-sectional study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(13), 4870.
- Developing Child, C. on the. (2015). *The science of resilience (InBrief)*. www.developingchild.harvard.edu

- Di Nisio, A., Pannella, M., Vogiatzis, S., Sut, S., Dall'Acqua, S., Santa Rocca, M., Antonini, A., Porzionato, A., De Caro, R., Bortolozzi, M. others. (2022). Impairment of human dopaminergic neurons at different developmental stages by perfluoro-octanoic acid (PFOA) and differential human brain areas accumulation of perfluoroalkyl chemicals. *Environment International*, 158, 106982.
- Domingo, J. L., & Nadal, M. (2019). Human exposure to per-and polyfluoroalkyl substances (PFAS) through drinking water: A review of the recent scientific literature. *Environmental Research*, 177, 108648.
- Donauer, S., Chen, A., Xu, Y., Calafat, A. M., Sjodin, A., & Yolton, K. (2015). Prenatal exposure to polybrominated diphenyl ethers and polyfluoroalkyl chemicals and infant neurobehavior. *The Journal of Pediatrics*, 166(3), 736–742.
- Donenberg, G., & Baker, B. L. (1993). The impact of young children with externalizing behaviors on their families. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 21(2), 179–198.
- Dooley, E. E. (2012). New C8 panel findings. *Environmental Health Perspectives*, 120(9), A348–A348.
- Emmett, E. A., Shofer, F. S., Zhang, H., Freeman, D., Desai, C., & Shaw, L. M. (2006). Community exposure to perfluorooctanoate: Relationships between serum concentrations and exposure sources. *Journal of Occupational and Environmental Medicine/American College of Occupational and Environmental Medicine*, 48(8), 759.
- Evans, G. W. (2004). The environment of childhood poverty. *American Psychologist*, 59(2), 77.
- Evans, G. W., & Kantrowitz, E. (2002). Socioeconomic status and health: The potential role of environmental risk exposure. *Annual Review of Public Health*, 23(1), 303–331.
- Eyberg, S. M., Boggs, S. R., & Rodriguez, C. M. (1993). Relationships between maternal parenting stress and child disruptive behavior. *Child & Family Behavior Therapy*, 14(4), 1–9.
- Faraone, S. V., Biederman, J., & Mick, E. (2006). The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis of follow-up studies. *Psychological Medicine*, 36(2), 159–165.
- Fei, C., McLaughlin, J. K., Lipworth, L., & Olsen, J. (2008). Prenatal exposure to perfluorooctanoate (PFOA) and perfluorooctanesulfonate (PFOS) and maternally reported developmental milestones in infancy. *Environmental Health Perspectives*, 116(10), 1391–1395.
- Fei, C., & Olsen, J. (2011). Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and beha-

- vioral or coordination problems at age 7 years. *Environmental Health Perspectives*, 119(4), 573–578.
- Fenton, S. E., Ducatman, A., Boobis, A., DeWitt, J. C., Lau, C., Ng, C., Smith, J. S., & Roberts, S. M. (2021). Per-and polyfluoroalkyl substance toxicity and human health review: Current state of knowledge and strategies for informing future research. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 40(3), 606–630.
- Fernald, A., Marchman, V. A., & Weisleder, A. (2013). SES differences in language processing skill and vocabulary are evident at 18 months. *Developmental Science*, 16(2), 234–248.
- Frick, P. J. (1991). The alabama parenting questionnaire. *Unpublished Rating Scale, University of Alabama*.
- Frisbee, S. J., Brooks Jr, A. P., Maher, A., Flensburg, P., Arnold, S., Fletcher, T., Steenland, K., Shankar, A., Knox, S. S., Pollard, C.others. (2009). The C8 health project: Design, methods, and participants. *Environmental Health Perspectives*, 117(12), 1873–1882.
- Fromme, H., Mosch, C., Morovitz, M., Alba-Alejandre, I., Boehmer, S., Kiranoglu, M., Faber, F., Hannibal, I., Genzel-Boroviczény, O., Koletzko, B.others. (2010). Pre-and postnatal exposure to perfluorinated compounds (PFCs). *Environmental Science & Technology*, 44(18), 7123–7129.
- Garmezy, N. (1985). Stress-resistant children: The search for protective factors. *Recent Research in Developmental Psychopathology*, 4, 213–233.
- George, C., & Solomon, J. (2008). *The caregiving system: A behavioral systems approach to parenting*.
- Gerber, B. J., & Neeley, G. W. (2005). Perceived risk and citizen preferences for governmental management of routine hazards. *Policy Studies Journal*, 33(3), 395–418.
- Girardi, P., Lupo, A., Mastromatteo, L. Y., & Scrimin, S. (2022). Mothers living with contamination of perfluoroalkyl substances: An assessment of the perceived health risk and self-reported diseases. *Environmental Science and Pollution Research*, 1–17.
- Girardi, P., & Merler, E. (2019). A mortality study on male subjects exposed to polyfluoroalkyl acids with high internal dose of perfluorooctanoic acid. *Environmental Research*, 179, 108743.
- Goldstein, D. M. (2017). Invisible harm: Science, subjectivity and the things we cannot see. In *Culture, Theory and Critique* (No. 4; Vol. 58, pp. 321–329). Taylor & Francis.

- Goodman, R. (1997). The strengths and difficulties questionnaire: A research note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 38(5), 581–586.
- Grandjean, P., Andersen, E. W., Budtz-Jørgensen, E., Nielsen, F., Mølbaek, K., Weihe, P., & Heilmann, C. (2012). Serum vaccine antibody concentrations in children exposed to perfluorinated compounds. *Jama*, 307(4), 391–397.
- Grandjean, P., Heilmann, C., Weihe, P., Nielsen, F., Mogensen, U. B., Timmermann, A., & Budtz-Jørgensen, E. (2017). Estimated exposures to perfluorinated compounds in infancy predict attenuated vaccine antibody concentrations at age 5-years. *Journal of Immunotoxicology*, 14(1), 188–195.
- Guarino, A., Di Blasio, P., D'Alessio, M., Camisasca, E., & Serantoni, M. (2008). Parenting stress index short form: Adattamento italiano. *Firenze: Giunti, Organizzazioni Speciali*.
- Gump, B. B., Wu, Q., Dumas, A. K., & Kannan, K. (2011). Perfluorochemical (PFC) exposure in children: Associations with impaired response inhibition. *Environmental Science & Technology*, 45(19), 8151–8159.
- Gyllenhammar, I., Benskin, J. P., Sandblom, O., Berger, U., Ahrens, L., Lignell, S., Wiberg, K., & Glynn, A. (2019). Perfluoroalkyl acids (PFAAs) in children's serum and contribution from PFAA-contaminated drinking water. *Environmental Science & Technology*, 53(19), 11447–11457.
- Hanson, J. L., Hair, N., Shen, D. G., Shi, F., Gilmore, J. H., Wolfe, B. L., & Pollak, S. D. (2013). Family poverty affects the rate of human infant brain growth. *PloS One*, 8(12), e80954.
- Haveman, R., & Wolfe, B. (1995). The determinants of children's attainments: A review of methods and findings. *Journal of Economic Literature*, 33(4), 1829–1878.
- Heikkilä, K., Sacker, A., Kelly, Y., Renfrew, M. J., & Quigley, M. A. (2011). Breast feeding and child behaviour in the millennium cohort study. *Archives of Disease in Childhood*, 96(7), 635–642.
- Heinrich, C. J. (2014). Parents' employment and children's wellbeing. *The Future of Children*, 121–146.
- Heyer, D. B., & Meredith, R. M. (2017). Environmental toxicology: Sensitive periods of development and neurodevelopmental disorders. *Neurotoxicology*, 58, 23–41.
- Hoffman, K., Webster, T. F., Weisskopf, M. G., Weinberg, J., & Vieira, V. M. (2010). Exposure to polyfluoroalkyl chemicals and attention deficit/hyperactivity disorder in US children 12–15 years of age. *Environmental Health Perspectives*, 118(12), 1762–1767.

- Høyer, B. B., Ramlau-Hansen, C. H., Obel, C., Pedersen, H. S., Hernik, A., Ogniev, V., Jönsson, B. A. G., Lindh, C. H., Rylander, L., Rignell-Hydbom, A. others. (2015). Pregnancy serum concentrations of perfluorinated alkyl substances and offspring behaviour and motor development at age 5–9 years—a prospective study. *Environmental Health*, 14(1), 1–11.
- Huang, L., Wang, Y., Zhang, L., Zheng, Z., Zhu, T., Qu, Y., & Mu, D. (2018). Maternal smoking and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: A meta-analysis. *Pediatrics*, 141(1).
- Ingelido, A. M., Abballe, A., Gemma, S., Dellatte, E., Iacovella, N., De Angelis, G., Zampaglioni, F., Marra, V., Miniero, R., Valentini, S. others. (2018). Biomonitoring of perfluorinated compounds in adults exposed to contaminated drinking water in the veneto region, italy. *Environment International*, 110, 149–159.
- Ingersoll-Dayton, B., Morgan, D., & Antonucci, T. (1997). The effects of positive and negative social exchanges on aging adults. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 52(4), S190–S199.
- Ius, M. (2019). Movimenti resilienti con le famiglie nell’ecologia sociale tra casa, servizi, scuola e comunità. *STUDIUM EDUCATIONIS-Rivista Semestrale Per Le Professioni Educative*, 1, 133–152.
- Ius, M., & Milani, P. (2011). *Educazione, pentolini e resilienza. Pensieri e pratiche per co-educare nella prospettiva della resilienza a scuola.*
- Jetten, J., Haslam, C., & Alexander, S. H. (2012). *The social cure: Identity, health and well-being.* Psychology press.
- Johnson, M. H., & Karmiloff-Smith, A. (2004). Perspectives on infant development. *Theories of Infant Development*, 121.
- Julvez, J., Ribas-Fitó, N., Forns, M., Garcia-Esteban, R., Torrent, M., & Sunyer, J. (2007). Attention behaviour and hyperactivity at age 4 and duration of breast-feeding. *Acta Paediatrica*, 96(6), 842–847.
- Kempisty, D. M., & Racz, L. (2021). *Forever chemicals: Environmental, economic, and social equity concerns with PFAS in the environment.* CRC Press.
- Kessler, R. C., Andrews, G., Colpe, L. J., Hiripi, E., Mroczek, D. K., Normand, S.-L., Walters, E. E., & Zaslavsky, A. M. (2002). Short screening scales to monitor population prevalences and trends in non-specific psychological distress. *Psychological Medicine*, 32(6), 959–976.
- Kim, K., Bennett, D. H., Calafat, A. M., Hertz-Picciotto, I., & Shin, H.-M. (2020). Temporal trends and determinants of serum concentrations of per-and polyfluoroal-

- kyl substances among northern california mothers with a young child, 2009–2016. *Environmental Research*, 186, 109491.
- Kim, S., Thapar, I., & Brooks, B. W. (2021). Epigenetic changes by per-and polyfluoroalkyl substances (PFAS). *Environmental Pollution*, 279, 116929.
- Kohn, M. L., & Schooler, C. (1982). Job conditions and personality: A longitudinal assessment of their reciprocal effects. *American Journal of Sociology*, 87(6), 1257–1286.
- La Rochebrochard, E. de, & Joshi, H. (2013). Siblings and child development. *Longitudinal and Life Course Studies*, 4(3), 276–287.
- Landrigan, P. J., Fuller, R., Acosta, N. J. R., Adeyi, O., Arnold, R., Baldé, A. B., Bertollini, R., Bose-O'Reilly, S., Boufford, J. I., Breyse, P. N.others. (2018). The lancet commission on pollution and health. *The Lancet*, 391(10119), 462–512.
- Lanfranchi, S., & Vianello, R. (2015). DP-3—developmental profile-3. *Adattamento Italiano*.
- Lava, R., Calore, F., Mazzola, M., Moretto, C. G., Pretto, U., Salmaso, P., Bizzotto, A., Carvutto, R., Acerbi, M., Tommasi, J.others. (2021). Groundwater contamination by fluorinated aromatics: Benzotrifluoride and its derivatives. *Chemosphere*, 265, 129029.
- Lenters, V., Iszatt, N., Forns, J., Čechová, E., Kočan, A., Legler, J., Leonards, P., Stigum, H., & Eggesbø, M. (2019). Early-life exposure to persistent organic pollutants (OCPs, PBDEs, PCBs, PFASs) and attention-deficit/hyperactivity disorder: A multi-pollutant analysis of a norwegian birth cohort. *Environment International*, 125, 33–42.
- Leopardi, G. (1851). *Opere* (Vol. 1). Felice Le Monnier.
- Lerner, R. M. (2006). Resilience as an attribute of the developmental system: Comments on the papers of professors masten & wachs. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1094(1), 40–51.
- Li, Y., Barregard, L., Xu, Y., Scott, K., Pineda, D., Lindh, C. H., Jakobsson, K., & Fletcher, T. (2020). Associations between perfluoroalkyl substances and serum lipids in a swedish adult population with contaminated drinking water. *Environmental Health*, 19(1), 1–11.
- Li, Y., Fletcher, T., Mucs, D., Scott, K., Lindh, C. H., Tallving, P., & Jakobsson, K. (2018). Half-lives of PFOS, PFHxS and PFOA after end of exposure to contaminated drinking water. *Occupational and Environmental Medicine*, 75(1), 46–51.
- Lien, G.-W., Huang, C.-C., Shiu, J.-S., Chen, M.-H., Hsieh, W.-S., Guo, Y.-L., &

- Chen, P.-C. (2016). Perfluoroalkyl substances in cord blood and attention deficit/hyperactivity disorder symptoms in seven-year-old children. *Chemosphere*, 156, 118–127.
- Lincoln, K. D. (2000). Social support, negative social interactions, and psychological well-being. *Social Service Review*, 74(2), 231–252.
- Lopez-Espinosa, M.-J., Fletcher, T., Armstrong, B., Genser, B., Dhatariya, K., Mondal, D., Ducatman, A., & Leonardi, G. (2011). Association of perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS) with age of puberty among children living near a chemical plant. *Environmental Science & Technology*, 45(19), 8160–8166.
- Luthar, S. S., Cicchetti, D., & Becker, B. (2000). The construct of resilience: A critical evaluation and guidelines for future work. *Child Development*, 71(3), 543–562.
- Madigan, S., Oatley, H., Racine, N., Fearon, R. P., Schumacher, L., Akbari, E., Cooke, J. E., & Tarabulsky, G. M. (2018). A meta-analysis of maternal prenatal depression and anxiety on child socioemotional development. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 57(9), 645–657.
- Many, A., Fattal, A., Leitner, Y., Kupferminc, M. J., Harel, S., & Jaffa, A. (2003). Neurodevelopmental and cognitive assessment of children born growth restricted to mothers with and without preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy*, 22(1), 25–29.
- Manzano-Salgado, C. B., Casas, M., Lopez-Espinosa, M.-J., Ballester, F., Basterrechea, M., Grimalt, J. O., Jiménez, A.-M., Kraus, T., Schettgen, T., Sunyer, J. others. (2015). Transfer of perfluoroalkyl substances from mother to fetus in a spanish birth cohort. *Environmental Research*, 142, 471–478.
- Manzano-Salgado, C. B., Casas, M., Lopez-Espinosa, M.-J., Ballester, F., Martinez, D., Ibarluzea, J., Santa-Marina, L., Schettgen, T., Vioque, J., Sunyer, J. others. (2016). Variability of perfluoroalkyl substance concentrations in pregnant women by socio-demographic and dietary factors in a spanish birth cohort. *Environment International*, 92, 357–365.
- Marzocchi, G., Di Pietro, M., Vio, C., Bassi, E., Filoramo, G., & Salmaso, A. (2002). Il questionario SDQ strengths and difficulties questionnaire: Uno strumento per valutare difficoltà comportamentali ed emotive in età evolutiva. *Difficoltà Di Apprendimento Vol. 8 n. 1*.
- Masten, A. S. (2001). Ordinary magic: Resilience processes in development. *American Psychologist*, 56(3), 227.
- Masten, A. S. (2011). Resilience in children threatened by extreme adversity: Fra-

- meworks for research, practice, and translational synergy. *Development and Psychopathology*, 23(2), 493–506.
- Masten, A. S. (2014). Global perspectives on resilience in children and youth. *Child Development*, 85(1), 6–20.
- Masten, A. S., & Cicchetti, D. (2016). *Resilience in development: Progress and transformation*.
- Masten, A. S., Cutuli, J. J., Herbers, J. E., & J., R. M. G. (2009). In Snyder, C.R., & Lopez, S.J. (eds.) *The handbook of positive psychology*. New York: Oxford University Press.
- Masten, A. S., & Obradović, J. (2006). Competence and resilience in development. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1094(1), 13–27.
- McDowell, M. (2018). Specific learning disability. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 54(10), 1077–1083.
- McHale, J. P. (2010). *La sfida della cogenitorialità*. Raffaello Cortina.
- Minuchin, P. (1985). Families and individual development: Provocations from the field of family therapy. *Child Development*, 289–302.
- Modesto, T., Tiemeier, H., Peeters, R. P., Jaddoe, V. W. V., Hofman, A., Verhulst, F. C., & Ghassabian, A. (2015). Maternal mild thyroid hormone insufficiency in early pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children. *JAMA Pediatrics*, 169(9), 838–845.
- Mondal, D., Weldon, R. H., Armstrong, B. G., Gibson, L. J., Lopez-Espinosa, M.-J., Shin, H.-M., & Fletcher, T. (2014). Breastfeeding: A potential excretion route for mothers and implications for infant exposure to perfluoroalkyl acids. *Environmental Health Perspectives*, 122(2), 187–192.
- Mora, A. M., Oken, E., Rifas-Shiman, S. L., Webster, T. F., Gillman, M. W., Calafat, A. M., Ye, X., & Sagiv, S. K. (2017). Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and adiposity in early and mid-childhood. *Environmental Health Perspectives*, 125(3), 467–473.
- Morgan, J., Robinson, D., & Aldridge, J. (2005). Parenting stress and externalizing child behavior. *Social Work Diagnosis in Contemporary Practice*, 61, 1998–2019.
- Mulvaney, M. K., & Mebert, C. J. (2007). Parental corporal punishment predicts behavior problems in early childhood. *Journal of Family Psychology*, 21(3), 389.
- Nelder, J. A., & Wedderburn, R. W. (1972). Generalized linear models. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (General)*, 135(3), 370–384.
- Nian, M., Li, Q.-Q., Bloom, M., Qian, Z. M., Syberg, K. M., Vaughn, M. G., Wang,

- S.-Q., Wei, Q., Zeeshan, M., Gurram, N.others. (2019). Liver function biomarkers disorder is associated with exposure to perfluoroalkyl acids in adults: Isomers of C8 health project in china. *Environmental Research*, 172, 81–88.
- Ode, A., Källén, K., Gustafsson, P., Rylander, L., Jönsson, B. A. G., Olofsson, P., Ivarsson, S. A., Lindh, C. H., & Rignell-Hydbom, A. (2014). Fetal exposure to perfluorinated compounds and attention deficit hyperactivity disorder in childhood. *PloS One*, 9(4), e95891.
- Okun, M. A., & Keith, V. M. (1998). Effects of positive and negative social exchanges with various sources on depressive symptoms in younger and older adults. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 53(1), P4–P20.
- Oulhote, Y., Steuerwald, U., Debes, F., Weihe, P., & Grandjean, P. (2016). Behavioral difficulties in 7-year old children in relation to developmental exposure to perfluorinated alkyl substances. *Environment International*, 97, 237–245.
- Papadopoulou, E., Sabaredzovic, A., Namork, E., Nygaard, U. C., Granum, B., & Haug, L. S. (2016). Exposure of norwegian toddlers to perfluoroalkyl substances (PFAS): The association with breastfeeding and maternal PFAS concentrations. *Environment International*, 94, 687–694.
- Parcel, T. L., & Menaghan, E. G. (1990). Maternal working conditions and children’s verbal facility: Studying the intergenerational transmission of inequality from mothers to young children. *Social Psychology Quarterly*, 132–147.
- Park, S. K., Peng, Q., Ding, N., Mukherjee, B., & Harlow, S. D. (2019). Determinants of per-and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in midlife women: Evidence of racial/ethnic and geographic differences in PFAS exposure. *Environmental Research*, 175, 186–199.
- Pérez, F., Nadal, M., Navarro-Ortega, A., Fàbrega, F., Domingo, J. L., Barceló, D., & Farré, M. (2013). Accumulation of perfluoroalkyl substances in human tissues. *Environment International*, 59, 354–362.
- Peruffo, A. (2019). *Non torneranno i prati: Storie e cronache esplosive di pfas e spannoveneti*. Cierre.
- Pitter, G., Da Re, F., Canova, C., Barbieri, G., Zare Jeddi, M., Daprà, F., Manea, F., Zolin, R., Bettiga, A. M., Stopazzolo, G.others. (2020). Serum levels of perfluoroalkyl substances (PFAS) in adolescents and young adults exposed to contaminated drinking water in the veneto region, italy: A cross-sectional study based on a health surveillance program. *Environmental Health Perspectives*, 128(2), 027007.

- Poonthong, S., Papadopoulou, E., Padilla-Sánchez, J. A., Thomsen, C., & Haug, L. S. (2020). Multiple pathways of human exposure to poly-and perfluoroalkyl substances (PFASs): From external exposure to human blood. *Environment International*, 134, 105244.
- Preston, E. V., Rifas-Shiman, S. L., Hivert, M.-F., Zota, A. R., Sagiv, S. K., Calafat, A. M., Oken, E., & James-Todd, T. (2020). Associations of per-and polyfluoroalkyl substances (PFAS) with glucose tolerance during pregnancy in project viva. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(8), e2864–e2876.
- Quaak, I., De Cock, M., De Boer, M., Lamoree, M., Leonards, P., & Van de Bor, M. (2016). Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and behavioral development in children. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13(5), 511.
- Rappazzo, K. M., Coffman, E., & Hines, E. P. (2017). Exposure to perfluorinated alkyl substances and health outcomes in children: A systematic review of the epidemiologic literature. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(7), 691.
- Research on Cancer, I. A. for others. (2015). Perfluorooctanoic acid, tetrafluoroethylene, dichloromethane, 1, 2-dichloropropane, and 1, 3-propane sultone. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, 110, 924–925.
- Riley, A. W., Forrest, C. B., Rebok, G. W., Starfield, B., Green, B. F., Robertson, J. A., & Friello, P. (2004). The child report form of the CHIP-child edition: Reliability and validity. *Medical Care*, 221–231.
- Rogoff, B., & Sarracino, D. (2004). *La natura culturale dello sviluppo*. Raffaello Cortina.
- Rook, K. S. (1984). The negative side of social interaction: Impact on psychological well-being. *Journal of Personality and Social Psychology*, 46(5), 1097.
- Rouillon, S., El Ouazzani, H., Rabouan, S., Migeot, V., & Albouy-Llaty, M. (2018). Determinants of risk perception related to exposure to endocrine disruptors during pregnancy: A qualitative and quantitative study on french women. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(10), 2231.
- Rutter, M. (1987). Psychosocial resilience and protective mechanisms. *American Journal of Orthopsychiatry*, 57(3), 316–331.
- Sabović, I., Cosci, I., De Toni, L., Ferramosca, A., Stornaiuolo, M., Di Nisio, A., Dall'Acqua, S., Garolla, A., & Foresta, C. (2020). Perfluoro-octanoic acid impairs sperm motility through the alteration of plasma membrane. *Journal of Endocrinological Investigation*, 43(5), 641–652.

- Salgado, R., López-Doval, S., Pereiro, N., & Lafuente, A. (2016). Perfluorooctane sulfonate (PFOS) exposure could modify the dopaminergic system in several limbic brain regions. *Toxicology Letters*, 240(1), 226–235.
- Sammi, S. R., Foguth, R. M., Nieves, C. S., De Perre, C., Wipf, P., McMurray, C. T., Lee, L. S., & Cannon, J. R. (2019). Perfluorooctane sulfonate (PFOS) produces dopaminergic neuropathology in *Caenorhabditis elegans*. *Toxicological Sciences*, 172(2), 417–434.
- Santrock, J. W., & Rollo, D. (2017). *Psicologia dello sviluppo*. McGraw-Hill Education.
- Scrimin, S., Osler, G., Pozzoli, T., & Moscardino, U. (2018). Early adversities, family support, and child well-being: The moderating role of environmental sensitivity. *Child: Care, Health and Development*, 44(6), 885–891.
- Signorino, G., & Beck, E. (2014). *Risk perception survey in two high-risk areas*. World Health Organization-Europe.
- Simonelli, A. (2014). *La funzione genitoriale: Sviluppo e psicopatologia*. Cortina.
- Sirin, S. R. (2005). Socioeconomic status and academic achievement: A meta-analytic review of research. *Review of Educational Research*, 75(3), 417–453.
- Spear, L. P. (2013). Adolescent neurodevelopment. *Journal of Adolescent Health*, 52(2), S7–S13.
- Spulber, S., Kilian, P., Wan Ibrahim, W. N., Onishchenko, N., Ulhaq, M., Norrgren, L., Negri, S., Di Tuccio, M., & Ceccatelli, S. (2014). PFOS induces behavioral alterations, including spontaneous hyperactivity that is corrected by dexamfetamine in zebrafish larvae. *PloS One*, 9(4), e94227.
- Stein, C. R., & Savitz, D. A. (2011). Serum perfluorinated compound concentration and attention deficit/hyperactivity disorder in children 5–18 years of age. *Environmental Health Perspectives*, 119(10), 1466–1471.
- Stein, C. R., Savitz, D. A., & Bellinger, D. C. (2013). Perfluorooctanoate (PFOA) and neuropsychological outcomes in children. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 24(4), 590.
- Stein, C. R., Savitz, D. A., Elston, B., Thorpe, P. G., & Gilboa, S. M. (2014). Perfluorooctanoate exposure and major birth defects. *Reproductive Toxicology*, 47, 15–20.
- Stiles, J., & Jernigan, T. L. (2010). The basics of brain development. *Neuropsychology Review*, 20(4), 327–348.
- Strøm, M., Hansen, S., Olsen, S. F., Haug, L. S., Rantakokko, P., Kiviranta, H., & Halldorsson, T. I. (2014). Persistent organic pollutants measured in maternal serum

- and offspring neurodevelopmental outcomes—a prospective study with long-term follow-up. *Environment International*, 68, 41–48.
- Sunyer, J., & Dadvand, P. (2019). Pre-natal brain development as a target for urban air pollution. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 125, 81–88.
- Team, R. C. (2013). R: A language and environment for statistical computing. R foundation for statistical computing, vienna, austria. *Http://Www. R-Project. Org/*.
- Tian, Y., Zhou, Y., Miao, M., Wang, Z., Yuan, W., Liu, X., Wang, X., Wang, Z., Wen, S., & Liang, H. (2018). Determinants of plasma concentrations of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in pregnant women from a birth cohort in shanghai, china. *Environment International*, 119, 165–173.
- Toffol, G., Todesco, L., & Reali, L. (2010). Inquinamento e salute dei bambini. *Cosa c'è Da Sapere, Cosa c'è Da Fare. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore*.
- Ulss8. (n.d.). *Pfas - sostanze perfluoroalchiliche*. <https://www.aulss8.veneto.it/nodo.php/3440>
- Ungar, M. (2011). *The social ecology of resilience: A handbook of theory and practice*. Springer Science & Business Media.
- Unicefothers. (2016). *Ending extreme poverty: A focus on children*.
- Vandeghechuchte, M. B., & Janssen, C. R. (2011). Epigenetics and its implications for ecotoxicology. *Ecotoxicology*, 20(3), 607–624.
- Von Bertalanffy, L. (1968). General system theory: Foundations, development, applications. George braziller. Inc., New York.
- Vuong, A. M., Webster, G. M., Yolton, K., Calafat, A. M., Muckle, G., Lanphear, B. P., & Chen, A. (2021). Prenatal exposure to per-and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and neurobehavior in US children through 8 years of age: The HOME study. *Environmental Research*, 195, 110825.
- Vuong, A. M., Yolton, K., Webster, G. M., Sjödin, A., Calafat, A. M., Braun, J. M., Dietrich, K. N., Lanphear, B. P., & Chen, A. (2016). Prenatal polybrominated diphenyl ether and perfluoroalkyl substance exposures and executive function in school-age children. *Environmental Research*, 147, 556–564.
- Wakschlag, L. S., & Hans, S. L. (2000). *Early parenthood in context: Implications for development and intervention*.
- Wang, Y., Rogan, W. J., Chen, H.-Y., Chen, P.-C., Su, P.-H., Chen, H.-Y., & Wang, S.-L. (2015). Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and children's IQ: The taiwan maternal and infant cohort study. *International Journal of Hygiene and*

Environmental Health, 218(7), 639–644.

Warshafsky, C., Pudwell, J., Walker, M., Wen, S.-W., & Smith, G. N. (2016). Prospective assessment of neurodevelopment in children following a pregnancy complicated by severe pre-eclampsia. *BMJ Open*, 6(7), e010884.

Wickham, G. M., & Shriver, T. E. (2021). Emerging contaminants, coerced ignorance and environmental health concerns: The case of per-and polyfluoroalkyl substances (PFAS). *Sociology of Health & Illness*, 43(3), 764–778.

Williams, G. R. (2008). Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *Journal of Neuroendocrinology*, 20(6), 784–794.

Zero-To-Three. (2016). DC: 0-5. In *Diagnostic Classification of Mental Health and Developmental Disorders of Infancy and Early Childhood*. Washington, DC: ZERO TO THREE Press. c.