

Volume 1 - Numero 1 - Novembre 2007

Rivista Italiana

La Care in Perinatologia

Editor in Chief
Arturo Giustardi

Executive Editor
Massimo Agosti

Assistant Editor
Francesco Tandoi

Editorial Board

Graziella Andrich, Marina Battaglioli, Onorina Chinetti,
Elsa Del Bo, Arianna De Martino, Giusy Di Lorenzo,
Anna Maria Di Paolo, Gennaro Disiena, Elisa Facondini,
Matilde Ghinassi, Lorenzo Giacchetti, Sandra Lazzari,
Giovanna Liguoro, Gianluca Lista, Nicoletta Mallozza,
Isabella Mondello, Romeo Nicola, Luigi Orfeo,
Maria Pia Paganelli, Lorena Panighini, Anna Persico,
Angela Rossi, Paola Serafini, Gino Soldera,
Monika Stablum, Stefania Viero, Vincenzo Zanardo

www.careperinatologia.it

Copyright © 2007



Via Gennari 81, 44042 Cento (Fe)
Tel. 051.904181/903368 - Fax 051.903368
www.editeam.it - info@editeam.it

Progetto grafico: EDITEAM Gruppo Editoriale.

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta, tradotta, trasmessa o memorizzata in qualsiasi forma e con qualsiasi mezzo senza il permesso scritto dell'Editore.

L'Editore declina, dopo attenta e ripetuta correzione delle bozze, ogni responsabilità derivante da eventuali errori di stampa, peraltro sempre possibili.

Finito di stampare nel mese di Novembre 2007.

Indice

Editoriale pag.	1
Massimo Agosti, Arturo Giustardi	
Madre e neonato: due figure, un solo paziente Aspetti neurobiologici ed evolutivi dell'interazione fra madre e neonato nelle prime ore di vita	2
Marco Bartocci, <i>Stoccolma</i>	
Il taglio cesareo elettivo influenza il successo dell'allattamento al seno	9
Vincenzo Zanardo, Stefania Vedovato, Daniele Trevisanuto, <i>Padova</i> , Arturo Giustardi, <i>Napoli</i>	
L'attaccamento prima, durante e dopo la nascita	14
Gino Soldera, <i>Treviso</i>	
Scelti per voi	18
Home and Abroad	21

Madre e neonato: due figure, un solo paziente

Aspetti neurobiologici ed evolutivi dell'interazione fra madre e neonato nelle prime ore di vita

Marco Bartocci

Neonatal Intensive Care Unit, Astrid Lindgren Children's Hospital,
Karolinska University Hospital, Stoccolma - Svezia

"Nothing in biology makes sense if not seen in light of evolution"

Le sale parto e i reparti di ostetricia rappresentano una curiosa accezione alla regola nel panorama dell'assistenza sanitaria: quei piccoli "pazienti" che vi sono ricoverati sono infatti per lo più individui sani, che più o meno recentemente hanno vissuto il momento più importante della loro vita: la nascita. Ricoverate insieme ai loro neonati anche le neo-madri vivono l'assistenza pre e post-parto nei reparti di ostetricia. Purtroppo il ricordo che viene conservato di questo periodo è in numerosi casi il ricordo di un'esperienza stressante, associato spesso all'insuccesso dell'allattamento ("insufficient milk syndrome"). Non è affatto infrequente incontrare neo-mamme insoddisfatte, stressate, i cui bambini piangono, si lamentano e rifiutano di attaccarsi al seno. Questa situazione può sfociare nell'arco di alcune settimane dal parto all'esaurimento del latte materno e conseguente interruzione dell'allattamento al seno. Questa situazione è stata osservata in progressivo aumento dal dopoguerra ad oggi. Una delle motivazioni alla base di tale situazione può essere che le mamme di oggi nei Paesi industrializzati occidentali, non hanno una buona stima della loro abilità ad allattare. Ciò a sua volta può essere imputato al fatto che

spesso, vengono a mancare modelli nelle generazioni precedenti a cui la neo-mamma possa fare riferimento. Ne risulta che i neo-genitori al momento di andare a casa dopo l'evento parto, non raramente si sentono insicuri, talvolta quasi impauriti; il neonato che piange, che ha fame, le notti insonni ed altri piccoli problemi che fanno parte della quotidianità nei primi giorni di vita diventano enormi difficoltà. Anche la depressione post-parto, ancor oggi di origine sconosciuta, non è affatto evento infrequente. Di fronte a questo panorama, la domanda che viene ad assumere un carattere sempre più attuale è se l'assistenza routinaria svolta nei reparti di ostetricia, nei nidi e nelle patologie neonatali, che coinvolge sia la mamma che il neonato, possa contribuire all'insorgenza di queste condizioni.

L'interazione madre-neonato di cui l'allattamento al seno è solo un aspetto, è influenzata da fattori sociali, culturali, psicologici e biologici. I primi tre fattori sono in stretta relazione con le moderne abitudini di vita, con i profondi cambiamenti sociali e di emancipazione che hanno radicalmente mutato la figura della donna-mamma e della coppia-genitori a cominciare dagli anni settanta. Inoltre, i ritmi di vita talvolta frenetici e lo stress quotidiano delle società industrializzate, possono senza dubbio influenzare la produzione del latte mater-

no. Le “armi” a nostra disposizione sono purtroppo limitate e talvolta inefficaci se messe in campo troppo tardi. Pertanto, gli sforzi di coloro che si prendono carico della permanenza con la madre del neonato subito dopo il parto, devono essere mirati ad un’attenta cura giornaliera di queste due “figure” che possono essere considerate, per certi aspetti, come un unico paziente.

Questa review cercherà di esaminare come si possa migliorare l’interazione nella sfera comportamentale e fisiologica fra neonato e mamma attraverso l’ottimizzazione delle procedure routinarie-assistenziali eseguite subito prima, durante e dopo la nascita, tenendo conto delle nostre condizioni di sviluppo socio-economico, culturale e filogenetico. In questo quadro complesso dove fattori biologici, fisiologici e sociali devono essere considerati, la figura paterna assume un’importanza notevole.

La specie umana appartiene al gruppo dei mammiferi chiamati “altriciali”, cioè nati estremamente deboli ed incapaci di difendersi. Da un punto di vista evuzionistico, è la madre che deve prendersi cura della prole e provvedere alle prime urgenti necessità quali il latte, il calore corporeo e la protezione fisica.

Il neonato sia esso topo o essere umano, elicitando nella madre una serie complessa di risposte sia comportamentali che ormonali, che regolano differenti funzioni e contribuiscono all’omeostasi della nuova entità vivente, madre-neonato. Affinché ciò sia possibile nella maniera più completa, è necessaria innanzitutto una vicinanza fisica fra madre e neonato. Purtroppo, ancor oggi, ciò non sempre si viene a verificare, così che madre e neonato trascorrono lunghi periodi lontani una dall’altro, nelle sale parto, nei reparti maternità e nelle unità neonatali, qualora il neonato necessiti di cure supplementari. E’ così che culle termiche, incubatori, lattini artificiali e personale specializzato, si sostituiscono in parte o totalmente alle naturali “cure materne”. Non era pratica infrequente fino a poco tempo fa tenere neonati normali nei “nidi” e limitare il contatto madre-neonato solamente ai periodi di allattamento. Questa separazione faceva parte della routine in ben 11 su 24 dei Paesi della Comunità Europea qualche anno fa.

Da un’esperienza di questo tipo si possono trarre due considerazioni fondamentali: la prima è che c’è una sostanziale differenza nel

comportamento e nella capacità di allattare fra quelle mamme che sono state in stretto contatto con i loro piccoli sin dalle prime ore immediatamente dopo il parto e coloro che non lo sono state. Vale anche la pena di ricordare che anche se le differenze di comportamento sono talvolta sottili o quasi impercettibili, possono avere delle ripercussioni cliniche significative (vale a dire per esempio l’interruzione dell’allattamento).

La seconda considerazione è che quei neonati che sono rimasti vicini alle loro mamme da principio subito dopo la nascita, hanno la capacità di conservare energia in maniera più efficace, sanno adattarsi meglio e più rapidamente la loro respirazione e il loro metabolismo al nuovo ambiente rispetto ai neonati che sono stati separati dalla mamma e posti nel lettino accanto ad essa. Il segnale “pianto” che risulta differente nei neonati separati dalla madre dopo la nascita, è una prova aggiuntiva che il cervello del neonato è programmato per affrontare un ambiente ricco di stimolazioni sensoriali (olfatto, udito, tatto) provenienti in primo luogo dalla madre. Sembra logico pensare che il contatto pelle a pelle madre-neonato è il più naturale ed il migliore per il benessere del neonato nelle prime fasi di vita, ed è stato selezionato durante l’evoluzione della specie animale. Studi su animali in cattività hanno dimostrato che la madre e la prole stanno in stretto contatto fisico per un lungo periodo di tempo. Se la moderna tecnologia può rimpiazzare alcune delle funzioni materne, sicuramente nulla può fare per ciò che riguarda le stimolazioni sensoriali. Questo è vero sia per il neonato a termine sia per quello pretermine; per quello sano e per quello malato. Qui di seguito saranno prese in considerazione due aspetti: primo, quali possono essere le conseguenze per lo sviluppo cerebrale del neonato se deprivato di quelle stimolazioni ed interazioni sensoriali che sono state selezionate naturalmente nel corso dell’evoluzione; secondo, quali siano i meccanismi materni in grado di mediare il comportamento e la lattazione nelle prime fasi di vita.

Il neonato

Auto-organizzazione e plasticità sono punti chiave dello sviluppo della corteccia cerebra-

le del neonato. Recenti studi in neurobiologia dello sviluppo hanno dimostrato quanto siano importanti adeguate stimolazioni per il corretto sviluppo delle strutture nervose corticali. Nei primati (macaco) si osserva un'intensa sinaptogenesi in periodo abbastanza limitato di tempo subito prima e subito dopo la nascita, durante il quale all'incirca 40.000 nuove sinapsi vengono create ogni secondo (1). Un'incredibile produzione di nuove cellule nervose si alterna ad una massiva distruzione cellulare apoptotica, vale a dire programmata. Una simile attività neurosinaptogenica si osserva intorna alla nascita anche nell'essere umano (2). Alcune di queste connessioni sinaptiche sono geneticamente predisposte; ma la delicatissima sincronizzazione fra i processi apoptotici e quelli proliferativi in grado di far incontrare gli assoni delle cellule nervose con i rispettivi dendriti di cellule bersaglio, è mediata in qualche misura dalle stimolazioni sensoriali che occorrono proprio nelle prime fasi di vita. In altre parole, i geni delegano parte della loro attività all'ambiente, cioè nel caso specifico all'esperienza sensoriale. Ma quanto è importante questa esperienza nelle fasi precoci di vita, per il futuro sviluppo delle strutture nervose e per la loro capacità esecutiva? La potenzialità delle esperienze sensoriali, nelle prime fasi della vita, di plasmare ed influenzare l'organizzazione delle complesse reti neurali del neonato, sembra essere incredibilmente grande. Basti pensare che le prime ore di stimolazione visiva nei neonati sono l'interruttore per avviare la capacità visiva e rappresentano un fattore indispensabile nel guidare la sinaptogenesi della corteccia occipitale (3). Analogamente, la sordità congenita trattata precocemente con impianti cocleari consente uno sviluppo sorprendente delle capacità di linguaggio nei bambini che ne sono affetti (3, 4).

Questi esempi di interazione fra stimoli sensoriali e plasticità cerebrale rendono un'idea dell'importanza dell'ambiente sullo sviluppo cerebrale del neonato. E' possibile applicare questi esempi anche ad altre sfere sensoriali, quali stimolazioni tattili precoci, sollecitazioni vestibolari o stimoli olfattivi in grado di modulare lo sviluppo delle rispettive aree della corteccia cerebrale? Uno studio di Fifer (5) ha dimostrato il ruolo fondamentale della voce della madre nella sinaptogenesi della corteccia uditiva e dell'area del linguaggio nel neonato. Le stimolazioni tattili sono state studia-

te a fondo specialmente in animali. E' stato osservato che la quantità di stimolazioni tattili eseguite dalla madre nei confronti della prole, esercita una sorta di imprinting selettivo, cioè diretto alla progenie di sesso femminile. Infatti quei cuccioli di sesso femminile una volta che diventeranno mamme eserciteranno stimolazioni tattili sui loro figli in maniera direttamente proporzionali alle attenzioni e alle stimolazioni che a suo tempo avevano ricevuto in epoca neonatale. Anche se questi dati su animali non sono direttamente trasferibili in neonati umani, possono ugualmente esprimere il potenziale impatto delle esperienze sensoriali neonatali sullo sviluppo neurocomportamentale futuro. Un'analogia nell'essere umano in senso negativo, può essere espressa dagli effetti sulle strutture corticali di stimolazioni dolorose nelle fasi precoci di vita e dalle ripercussioni sulla percezione dolorifica nelle età successive (6). Le profonde perturbazioni bioumorali quando i piccoli sono separati dalle loro madri, e osservazioni comportamentali ci portano a pensare che siano numerose le similitudini fra esseri umani e specie animali filogeneticamente meno evolute. In roditori, stimoli dolorosi nel periodo neonatale suscitano profondi effetti sullo sviluppo di strutture nervose, e periodi di separazione fra madre e prole subito dopo la nascita inducono cambiamenti della regolazione interna della secrezione di cortisolo, influenzando la sensibilità allo stress anche in epoche di vita future (7). L'omeostasi del cortisolo si è visto essere influenzata anche dal dolore nel neonato, come dimostrato dall'incremento marcato del contenuto di cortisolo salivare dopo percezione di stimoli dolorosi.

Una visione d'insieme delle considerazioni fin qui fatte ci porta a concludere che alcuni degli aspetti della "care" neonatale, specificatamente quelli che regolano le prime stimolazioni sensoriali con cui il neonato viene a contatto, influenzano le arborizzazioni dei neuroni, la sinaptogenesi e i meccanismi di morte programmata (apoptosi) di alcune parti del nostro cervello, e che questa modulazione avviene in maniera "individualizzata" da soggetto a soggetto. Le abitudini del periodo perinatale ed i benefici conseguenti che ne traggono i piccoli delle popolazioni nomadi, pre-industrializzate, che vivono in stretto contatto con la natura, sono state recentemente illustrate in un articolo da de Vries (8).

Aspetti neuro endocrini dell'interazione madre-neonato

Stereotipi di comportamenti materni si possono osservare comunemente nel periodo post-partum in tutti i mammiferi. Questi comportamenti sono indotti e supportati da diversi segnali ormonali (ormoni steroidei, ossitocina, prolattina, catecolammine) e dal sistema sensoriale dei neonati (9, 10). Simili sequenze comportamentali programmate non si osservano negli esseri umani. Per contro, lo sviluppato sistema neurocognitivo probabilmente prevale sull'azione ormonale, e l'attività di strutture encefaliche neocorticali consente di modificare un comportamento che da puramente istintuale diviene razionale e ponderato. Questo può essere osservato per esempio, nei genitori adottivi che dimostrano un notevole attaccamento ai loro figli, pur senza quei naturali "stimoli" esercitati da concepimento, gravidanza e parto. Noi siamo soliti esprimere i nostri sentimenti, emozioni, modi di pensare, in maniera molto meno diretta di quanto non si osservi nel regno animale, dove ogni tipo di comportamento è in stretto rapporto con l'asse neuro-endocrino. Razionalità e supporto psicologico influenzano enormemente il nostro comportamento, ma ciò non esclude che anche nel delicato equilibrio di interazioni madre-neonato i complessi meccanismi neuro-ormonali giochino ancora un ruolo di primaria importanza, quasi come un retaggio indelebile del nostro passato evolutivo. Anche la stimolazione sensoriale materna come il contatto pelle-a-pelle o la stimolazione dell'areola mammaria, ha delle ripercussioni sul comportamento materno nell'interazione con il suo piccolo. Questo non dovrebbe stupire dal momento che molti dei cambiamenti neuroendocrini che influenzano il comportamento materno, hanno sede a livello del sistema limbico, struttura che è stata ben preservata attraverso l'intera evoluzione dei primati. Se teniamo a mente un concetto evolutivo espresso in un recente articolo da Keverne (11), secondo il quale l'evoluzione rispetta e conserva in linea di massima, i meccanismi neuro-ormonali di base, gli studi sulle relazioni fra ossitocina e sostanze oppioidi e comportamento perinatale risultano di estremo interesse, sia che ne siano l'oggetto animali o esseri umani. La letteratura in questo campo è molto vasta, e in questa sede verranno menzionati solo alcuni dei

più recenti articoli. E' stato stabilito che in primati non-umani, ossitocina e beta-endorfine sono i mediatori chiave dell'interazione madre-neonato. Trattamenti con naloxone (antagonista oppioide) in scimmie rhesus, riducono le attenzioni della madre verso i suoi cuccioli, così come l'interazione con altri membri del gruppo (11, 12). Un solido e precoce attaccamento madre neonato, che si sa essere correlato a ripetute stimolazione del sistema oppioide, potrebbe essere importante per future implicazioni sociali, dal momento che le strutture nervose che regolano le interazioni affettive madre-neonato si pensa siano alla base dei futuri comportamenti sociali con i propri simili (11).

I livelli plasmatici di endorfine raddoppiano nella madre durante l'allattamento (13), e questo può spiegare la sensazione di benessere che spesso è riportata dalla nutrice. L'importanza clinica di un frequente e prolungato allattamento consiste nel fatto che ad ogni pasto il sistema di oppioidi viene attivato, e conseguentemente il legame madre-neonato viene rinforzato. Sebbene nell'uomo molteplici fattori cognitivi integrano e talvolta prevalgono quelli neuroendocrini nella regolazione del comportamento dei genitori, in quei soggetti particolarmente vulnerabili sotto il profilo psicologico, un rafforzamento dell'asse neuroormonale potrebbe essere un valido aiuto nell'interazione con il nuovo membro della famiglia. Nella pratica quotidiana determinati comportamenti materni come il contatto pelle-a-pelle, o un prolungato allattamento possono avere delle ripercussioni di ordine psicologico, mediante strutture nervose a loro volta attivate dal sistema delle beta-endorfine e/o di altri mediatori. E' possibile che le beta-endorfine almeno in parte agiscano attraverso il rilascio di neurotrasmettitori peptidici come l'ossitocina (14-17). Questo peptide è ormone cosiddetto dell'accoppiamento ("affiliative hormone"), rilasciato durante differenti fasi del ciclo riproduttivo umano-coito, parto, allattamento, ma è altresì secreto in risposta a stimolazioni tattili non dolorose. In studi su animali è stato dimostrato che l'ossitocina partecipa attivamente a rafforzare il legame madre-neonato e a stimolare diversi aspetti del comportamento materno (14, 15). L'ossitocina è prodotta a livello dei nuclei ipotalamici (sopraottico e paraventricolare) da cellule giganti e da cellule "piccole" (micro and magno cells) ed è rilascia-

ta in risposta a stimoli sensoriali. La componente di ossitocina proveniente dalle cellule giganti è trasportata alla neuroipofisi, da dove viene rilasciata in maniera pulsatile nel torrente circolatorio qualora vi siano delle stimolazioni sensoriali, come ad esempio l'atto del succhiare da parte del neonato. Le parvocellule invece proiettano in una vasta area dell'encefalo, specialmente il sistema limbico, rilasciano ossitocina che agendo da neurotrasmettore può direttamente influenzare il comportamento materno (16, 17).

Durante i primi 15-60 minuti post-parto, i livelli plasmatici di ossitocina e diversi picchi distinti possono essere individuati (18). Questi picchi possono essere influenzati dalla stimolazione sensoriale tattile indotta dal contatto pelle-a-pelle con il neonato così come dalla distensione delle strutture anatomiche vaginali durante l'espulsione della placenta. Un parto vaginale normale può anche contribuire alla maturazione del sistema di rilascio dell'ossitocina, come testimoniato dal fatto che i picchi sierici di questo ormone sono sensibilmente più elevati nelle madri che hanno partorito per via vaginale rispetto a quelle che sono state cesarizzate (19). Alcuni esperimenti hanno sottolineato l'importanza della correlazione fra ossitocina e comportamento materno; potrebbe essere che sia un meccanismo con un feedback positivo alla base delle prime interazioni madre-neonato. Dunque, alti livelli di ossitocina derivanti da un aumentato rilascio delle strutture nervose ossitocinergiche, influenzano a loro volta il comportamento materno la necessità di un precoce e stretto contatto con i propri neonati (12). I modelli sperimentali, gli stimoli sensoriali inviati dal neonato alla madre nel periodo post-parto possono anche influire sulla riorganizzazione neuronale in quelle strutture nervose implicate nella regolazione della lattazione e del comportamento materno. Infatti, a livello dei nuclei supraottico e paraventricolare, le cellule gliali migrano e si riassessano in modo tale da ridisporre le cellule ossitocino-secerenti in raggruppamenti con cellule vicine le une alle altre. In tal modo è possibile una sincronizzazione della secrezione secondo la modalità pulsatile di cui è accennato in precedenza. Questo pattern di secrezione si è visto essere correlato alla periodicità dell'allattamento e corroborare il legame fra madre e neonato (20). L'ossitocina sembra essere implicata nella modulazione dell'umore

della nutrice (16); inoltre, agendo sul rilascio gastrointestinale di ormoni regolatori del metabolismo anabolico, influisce sulla capacità della madre e del neonato di regolare la spesa energetica (16, 21).

Rischi nella separazione madre-neonato

Da un punto di vista puramente evolutivistico, i primi ominidi ed i nostri antenati preistorici cacciatori, traevano un sicuro vantaggio nell'economia dell'organizzazione sociale dal fatto che madre e neonato si mantenessero in stretto contatto fisico dopo il parto. Pochi sono gli studi in nostro possesso sulle possibili implicazioni a lungo termine che può avere una separazione post-parto, come per esempio accade quando il neonato è malato e deve essere trattato in terapia intensiva. L'esperienza pratica ci suggerisce che non sono rari i casi in cui risulta molto difficile per i genitori manifestare un attaccamento spontaneo al loro bambino dopo un lungo periodo di separazione iniziato subito dopo la nascita. Durante il follow-up di neonati che sono stati trattati per lungo tempo in terapia intensiva neonatale può capitare che la madre riferisca anche a distanza di uno-due anni frasi del tipo "so che è mio figlio, ma mi è difficile sentirlo tale". Per contro, molti sono i genitori che superano i problemi legati alla separazione post-nascita e sembrano compensare bene il periodo di ospedalizzazione di loro figlio. E' lecito pensare che siano le coppie socialmente più vulnerabili, o quei genitori con particolari carenze sotto il profilo psicologico a presentare più frequentemente problematiche di tipo affettivo nei confronti del figlio dopo che questo è stato ospedalizzato per un lungo periodo subito dopo la nascita. In questi casi un supporto di tipo biologico ("biological reinforcement"), come ad esempio intensificare il contatto pelle-a-pelle durante la terapia intensiva, promuovere sedute di allattamento al seno, rooming-in, ecc., può facilitare il legame madre-neonato con tutte le implicazioni neuroendocrine e comportamentali di cui abbiamo accennato in precedenza (22). E' stato visto che facilitando e incoraggiando i contatti madre-neonato-padre durante il periodo di degenza si riducono drasticamente i casi di negligenza da parte dei genitori nei confronti del neonato.

Conclusioni

Dalle considerazioni appena riportate appare chiaro quanto indissolubile sia da considerare il legame madre-neonato. Questa stretta complementarietà non solo coinvolge gli aspetti strettamente relazionali, ma, per il bambino, si traduce in una serie di conseguenze di tipo biochimico con effetto regolativo anche a livello neuronale. Di conseguenza, anche il compito degli operatori, preposti ad inserirsi nelle modulazioni di tale rapporto, deve essere guidato da una ben precisa consapevolezza di tali meccanismi e delle loro potenzialità al fine di non nuocere a tale rapporto, ma bensì di tradurre tali interventi in stimoli positivi.

Bibliografia

1. Bourgeois JP. Synaptogenesis, heterochrony and epigenesis in the mammalian neocortex. *Acta Paediatr Suppl.* 1997; 422: 27-33.
2. Battin MR, Maalouf EF, Counsell SJ, Herlihy AH, Rutherford MA, Azzopardi D, Edwards AD. Magnetic resonance imaging of the brain in very preterm infants: visualization of the germinal matrix, early myelination, and cortical folding. *Pediatrics.* 1998; 101 (6): 957-62.
3. Sireteanu R. Switching on the infant brain. *Science.* 1999; 286 (5437): 59-61.
4. Klinke R, Kral A, Heid S, Tillein J, Hartmann R. Recruitment of the auditory cortex in congenitally deaf cats by long-term cochlear electrostimulation. *Science.* 1999; 285 (5434): 1729-33.
5. Fifer WP, Moon CM. The role of mother's voice in the organization of brain function in the newborn. *Acta Paediatr Suppl.* 1994; 397: 86-93.
6. Taddio A, Goldbach M, Ipp M, Stevens B, Koren G. Effect of neonatal circumcision on pain responses during vaccination in boys. *Lancet.* 1995; 345 (8945): 291-2.
7. Winberg J. Do neonatal pain and stress program the brain's response to future stimuli? *Acta Paediatr.* 1998; 87 (7): 723-5.
8. de Vries MW. Babies, brains and culture: optimizing neurodevelopment on the savanna. *Acta Paediatr Suppl.* 1999; 88 (429): 43-8.
9. Rosenblatt JS. Psychobiology of maternal behavior: contribution to the clinical understanding of maternal behavior among humans. *Acta Paediatr Suppl.* 1994; 397: 3-8.
10. Bridges RS. The role of lactogenic hormones in maternal behavior in female rats. *Acta Paediatr Suppl.* 1994; 397: 33-9.
11. Keverne EB, Nevison CM, Martel FL. Early learning and the social bond. *Ann NY Acad Sci.* 1997; 807: 329-39.
12. Keverne EB, Kendrick KM. Maternal behaviour in sheep and its neuroendocrine regulation. *Acta Paediatr Suppl.* 1994; 397: 47-56.
13. Franceschini R, Venturini PL, Cataldi A, Barreca T, Ragni N, Rolandi E. Plasma beta-endorphin concentrations during suckling in lactating women. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989; 96 (6): 711-3.
14. Pedersen CA, Prange AJ Jr. Induction of maternal behavior in virgin rats after intracerebroventricular administration of oxytocin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1979 Dec; 76 (12): 6661-5.
15. Kendrick KM, Keverne EB, Baldwin BA. Intracerebroventricular oxytocin stimulates maternal behaviour in the sheep. *Neuroendocrinology.* 1987; 46 (1): 56-61.
16. Uvnas-Moberg. Neuroendocrinology of the mother-child interaction. *Trends Endocrinol Met.* 1996; 7 (4): 126-31.
17. Uvnas-Moberg K. Physiological and endocrine effects of social contact. *Ann N Y Acad Sci.* 1997; 807: 146-63.
18. Nissen E, Lilja G, Widstrom AM, Uvnas-Moberg K. Elevation of oxytocin levels early post partum in women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1995; 74 (7): 530-3.
19. Nissen E, Uvnas-Moberg K, Svensson K, Stock S, Widstrom AM, Winberg J. Different patterns of oxytocin, prolactin but not cortisol release during breastfeeding in women delivered by caesarean section or by the vaginal route. *Early Hum Dev.* 1996; 45 (1-2): 103-18.

20. Modney BK, Hatton GI. Maternal behaviors: evidence that they feed back to alter brain morphology and function. *Acta Paediatr Suppl.* 1994; 397: 29-32.
21. Uvnäs-Moberg K, Role of sensory stimulation in energy economy of mother and infant with particular regard to gastrointestinal endocrine system. In text book of *Gastroenterology and Nutrition in Infancy*, 2nd ed E Ed Lebental. Haven Press, New York 1989; 53-62.
22. O'Connor S, Vietze PM, Sherrod KB, Sandler HM, Altemeier WA III. Reduced Incidence of Parenting Inadequacy Following Rooming-in. *Pediatrics* 1980; 66: 176-182.