

La privación de la primera infancia está asociada con alteraciones en la estructura del cerebro adulto a pesar de enriquecimiento ambiental posterior

La privación en la primera infancia se asocia con tasas más altas de neurodesarrollo y trastornos mentales en la edad adulta. El impacto de la privación infantil en el cerebro adulto y la extensión a la que los cambios estructurales basan estos efectos son actualmente desconocidos. Para investigar estas preguntas, utilizamos datos de MRI recogidos en adultos jóvenes que estuvieron expuestos a privaciones severas en la primera infancia en los orfanatos rumanos de la era de Ceausescu y luego, posteriormente adoptados por las familias del Reino Unido; 67 adoptados rumanos (con entre 3 y 41 meses de privación) fueron comparados con 21 adoptados no privados del Reino Unido. Los adoptados rumanos tenían volúmenes cerebrales totales (TBV) sustancialmente más pequeños que los adoptados no privados (reducción del 8.6%), y el TBV fue fuertemente asociado negativamente con la duración de la privación. Este efecto persistió después de covariar por posibles factores ambientales y genéticos confusos. En el análisis de todo el cerebro, los adoptados privados mostraron un área y volumen de la superficie frontal inferior derecha más pequeña, pero mayor grosor del lóbulo temporal inferior derecho, que los adoptados no privados. El volumen prefrontal medial derecho y el área de superficie se asociaron positivamente con la duración de la privación. No se observaron efectos relacionados con la privación en las regiones límbicas. Las reducciones globales en TBV mediaron estadísticamente lo observado en la relación entre la institucionalización y el cociente de inteligencia (CI) más bajo y los niveles más altos de síntomas de trastorno por déficit de atención / hiperactividad. El aumento relacionado con la privación del volumen temporal inferior derecho parecía ser compensatorio. También estaba asociado con niveles más bajos de síntomas de trastorno de déficit de atención / hiperactividad. Proporcionamos evidencia convincente de que la privación severa limitada en el tiempo en los primeros años de vida está relacionada con las alteraciones en la estructura del cerebro adulto, a pesar del enriquecimiento prolongado en hogares adoptivos en los años intermedios.

La neuroplasticidad, la capacidad inherente del cerebro a adaptarse y cambiar en respuesta a las influencias ambientales de forma dinámica, apoya el aprendizaje y el desarrollo normales. También promueve la recuperación de la función después de un daño o un agravio. Al mismo tiempo, puede dejar al cerebro humano vulnerable a los efectos negativos de las experiencias psicosociales adversas, como el maltrato. Esto podría ser especialmente cierto durante la primera infancia, que se caracteriza por cambios rápidos y dinámicos en la estructura y función cerebral, que hipotéticamente, aumentan la maleabilidad a las influencias ambientales. Los experimentos con animales apoyan esta hipótesis y sugieren que la amígdala, el hipocampo y la corteza prefrontal son particularmente vulnerables a los efectos de la aparición temprana del estrés vital, quizás debido a su desarrollo prolongado y a sus enlaces cercanos al eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Es difícil interpretar los hallazgos en los estudios del maltrato temprano en humanos, que no pueden manipular experimentalmente la exposición a la adversidad por obvias razones éticas. Esto es porque las limitaciones de diseño

restringen la capacidad de asignar un rol causal a tales exposiciones. Por ejemplo, en muchos estudios observacionales, las personas maltratadas permanecen con sus familias, a menudo los propios maltratadores, lo que dificulta el aislamiento temprano de los efectos adversos de posteriores exposiciones. Incluso en casos donde los niños escapan del maltrato por los padres mediante adopción o acogimiento, los efectos del maltrato están genéticamente confundidos: las exposiciones ambientales, las alteraciones cerebrales y la psicopatología asociada pueden ser impulsadas por factores genéticos de riesgo comunes transmitidos de padres a hijos. Además, la mayor parte de los hallazgos se basan en informes retrospectivos de maltrato que muestran un acuerdo limitado con el maltrato evaluado. Reclutar participantes basándose en informes retrospectivos también puede conducir a un sobremuestreo de individuos con psicopatología. Esto hace que sea difícil aislar los efectos de la adversidad temprana en el cerebro de los efectos de adversidad posterior o de manifestaciones cerebrales de riesgo genético o psicopatología posteriores.

Mientras que los estudios en los que la privación es experimentalmente manipulada pueden establecer definitivamente un vínculo causal entre la adversidad y los resultados, los estudios longitudinales prospectivos de niños adoptados expuestos a privaciones por un período de tiempo limitado a principios de su infancia dentro de instituciones no familiares en lugar de familias biológicas ofrecen la mejor oportunidad para desentrañar los efectos de las exposiciones ambientales adversas tempranas en el desarrollo del cerebro de tales factores de confusión. La inferencia causal de la exposición a la adversidad se fortalece aún más si los niños entran en el instituciones muy temprano en la vida y el cambio de la privación al ambiente de crianza adoptiva es abrupto, con sus propios tiempos, y no determinado por el riesgo subyacente dentro del niño sino más bien, por circunstancias históricas. La adopción internacional a gran escala de los niños descubiertos viviendo en la brutal privación de los orfanatos rumanos en la época de la caída del régimen de Ceauscescu representa un ejemplo de un experimento natural.

Hasta la fecha, la mayoría de los estudios de este tipo se han centrado en la cognición y los resultados de salud mental en lugar del desarrollo cerebral, concluyendo que la privación extendida está asociada con un aumento de las tasas de neurodesarrollo y trastornos mentales, que a menudo son de naturaleza severa y persistente. En el estudio de adoptados rumanos e ingleses (ERA), los adoptados ingresaron en las instituciones en las primeras semanas de vida y luego, pasaron entre 2 semanas y 43 meses viviendo allí antes de ser adoptados en familias en el Reino Unido que proporcionaron entornos principalmente enriquecedores. Por lo tanto, la adopción constituyó una mejora radical y repentina en sus circunstancias en comparación con las pésimas condiciones experimentadas en las instituciones. En las instituciones, los niños estaban frecuentemente desnutridos y con un contacto social mínimo, con insuficiente cuidado y muy poca estimulación cognitiva debido a la falta de juguetes y el confinamiento en cunas. El estudio de ERA incluyó un grupo de comparación de adoptados no privados del país anfitrión ubicados antes de los 6 meses de edad para aislar los efectos de la privación de la adopción per se. La muestra también fue estratificada según la duración de la privación, lo que permite una prueba de los efectos de la "dosis" de privación para aclarar aún más el significado del vínculo entre la privación y los resultados cerebrales. Los informes iniciales documentaron un efecto inicial devastador y penetrante de la privación en el desarrollo cognitivo y social de la mayoría de los niños a esto le siguió una recuperación rápida posterior hasta la edad de 6 años. A pesar de esto, muchas personas que pasaron un período prolongado (es decir, >6 meses) en las instituciones

mostraron posteriormente una combinación altamente perjudicial de mayores tasas de síntomas de trastornos del neurodesarrollo, incluido el trastorno de déficit de atención / hiperactividad (TDAH), trastorno del espectro autista (TEA) y compromiso social desinhibido (DSE; un patrón de indiscriminado amistad hacia extraños y falta de selectividad en el apego comportamientos), que ha persistido en muchos individuos hasta la edad adulta. En contraste, las marcadas deficiencias cognitivas observadas en la infancia han remitido gradualmente con el tiempo, de modo que, en la edad adulta, la mayoría de los adoptados están dentro del rango normal.

Aquí, aprovechamos las fortalezas del diseño del estudio ERA para proporcionar evidencias de una asociación específica entre la exposición a privación limitada a la primera infancia y la estructura cerebral alterada en la edad adulta. Preguntamos si la privación temprana estaba asociada con alteraciones en el cerebro adulto en términos de volumen global y las medidas estructurales regionales. El puñado de estudios que han examinado los vínculos entre la privación institucional y la estructura del cerebro en la infancia y la adolescencia son consistentes en encontrar reducción de los volúmenes totales de materia gris y blanca. Los resultados son, sin embargo, inconsistente con respecto a los loci de los efectos regionales de la privación, quizás debido a problemas con la reproducibilidad de hallazgos de estudios que usan muestras pequeñas combinadas con los diferentes etapas de desarrollo de las evaluaciones. Hay algunas evidencias de alteraciones en los volúmenes en la corteza prefrontal, la amígdala y el hipocampo, así como un adelgazamiento cortical en regiones prefrontales, parietales y temporales. Sin embargo, no ha habido ninguna investigación sistemática que evalúe múltiples medidas morfométricas simultáneamente para probar si las alteraciones relacionadas con la privación en el volumen reflejan cambios en el espesor cortical, el área de superficie o la girificación. Además, ninguno de los estudios anteriores han investigado el impacto de la privación severa en la estructura cerebral en la edad adulta (la edad media de la muestra más antigua estudiado hasta la fecha tenía 16 años). En este estudio, utilizamos un análisis comprensivo del cerebro completo para examinar primero si la privación institucional temprana está asociada con alteraciones en el volumen cerebral total (TBV) en jóvenes de edad adulta. Lo hicimos comparando a los adoptados rumanos con adoptados no privados del Reino Unido y también, investigando las asociaciones con la duración de la privación. También probamos si algún cambio persistió después de covariar con los posibles factores de cambio de la altura corporal de los adultos, el peso al nacer y la desnutrición. En un análisis exploratorio, examinamos el papel potencial de los factores de confusión genéticos probando si las puntuaciones poligénicas para el volumen intracraneal explicaban los efectos de la duración de la privación. Estadísticamente tener en cuenta estos factores de confusión es especialmente importante para controlar la posibilidad de que la adopción posterior (por lo tanto, la privación extendida) está vinculada a la genética o al medio ambiente (quizás debido a factores de selección que determinan qué los niños fueron adoptados temprano versus tarde) en lugar de la exposición a la privación per se. Los vínculos entre la privación y la localización de los cambios en el volumen cortical, área de superficie, grosor y la girificación y los volúmenes subcorticales fueron explorados, controlados por el TBV. Basado en estudios previos en niños institucionalizados, predijimos una reducción relacionada con la privación en TBV y se hipotetizó que este efecto persistiría después de controlar la información disponible sobre los factores genéticos y ambientales. Más allá de tales efectos, los efectos regionalmente específicos sobre las áreas cortical (lóbulo prefrontal, parietal y temporal) y subcortical (límbicas), fueron pronosticados. Como el área de superficie cortical está relativamente menos establecida al nacer en

comparación con el grosor cortical y la gyrification, predijimos que sería más vulnerable que las otras medidas por los efectos relacionados con la privación.

Nuestra segunda pregunta fue si las privaciones globales y regionales que están relacionadas con las alteraciones cerebrales mediatizan estadísticamente el neurodesarrollo adulto y los resultados cognitivos. Un estudio previo basado en la muestra del Proyecto de intervención temprana de Bucarest informó que el adelgazamiento cortical en cortezas frontal, parietal y temporal mediaron los efectos de privación institucional por síntomas desatentos en la infancia. Sin embargo, otros estudios han reportado que las diferencias en la estructura cerebral después del maltrato temprano en ausencia de psicopatología. Esto ha llevado a los investigadores a proponer que las alteraciones cerebrales relacionadas con el maltrato pueden en algunos casos representar cambios compensatorios, que promueven la resiliencia de psicopatología, en lugar de un mayor riesgo de trastornos. Esta hipótesis rara vez se ha probado en humanos. Dado el paso del tiempo y la amplia gama de experiencias posteriores a la privación desde la exposición, predijimos que la privación temprana puede estar asociada con la estructura del cerebro adulto en formas heterogéneas, algunos se manifestarían como marcadores estructurales de riesgo de trastorno (es decir, mediando malos resultados de privación), y algunas se manifestarían como procesos compensatorios (es decir, mediando resultados positivos a pesar de la privación). Basado en hallazgos anteriores de poblaciones no privadas, predijimos que las reducciones relacionadas con la privación en TBV estaría relacionado con un bajo coeficiente intelectual y niveles más altos de Síntomas de TDAH. Más allá de esto, hicimos la predicción general de que los resultados de las regiones cerebrales implicadas en el neurodesarrollo en muestras no privadas también estarían implicados en los resultados relacionados con la privación. Por ejemplo, hipotetizamos que los síntomas de TDAH en esta muestra estarían vinculados a alteraciones estructurales dentro de las cortezas prefrontal y temporal, similar a los observados en variantes no relacionadas con la privación de TDAH.

Resultados

Asociaciones entre TBV y privación institucional.

El grupo de los adoptados adultos rumanos institucionalmente privados mostraron una reducción del 8.57% en TBV en comparación con el grupo no privado de adoptados en el Reino Unido: $F(1,85) = 20.55$, $P < 0.001$, $SE = 21.99$, y Cohen's $d = -1.13$ (Fig. 1A). Dentro del grupo privado, cuando la duración de la privación aumentó, el TBV disminuyó: $\beta = -0.31$, $r_{\text{partial}} = -0.41$, $t(64) = -3.62$ y $P < 0.001$ (Fig. 1B). Cada mes adicional de privación se asoció con una reducción de 3.00 cm³ (0.27%) en TBV. Los resultados fueron similares para el gris total y los volúmenes de materia blanca.

Factores contribuyentes potenciales.

La duración de la privación se mantuvo como predictor significativo de TBV después de covariar para la altura física [$\beta = -0.20$, $t(53) = -2.19$, $P = 0.03$], lo que sugiere que

los efectos fueron no simplemente un reflejo de reducciones más generales relacionadas con la privación en el crecimiento general, que también fueron muy comunes en nuestro muestra. No hubo evidencia de que los expuestos a la privación institucional habían experimentado más adversidad prenatal [según lo indizado por el peso al nacer; $\beta = 0,12$, $t(55) = 0,90$, $P = 0,37$], y la covariación para este factor no altera los resultados. La desnutrición también era poco probable que explicara estos efectos, como la relación entre el peso de los niños en el momento en que fueron adoptados y el TBV no fue estadísticamente significativo [$\beta = 0,19$, $t(57) = 1,91$, $P = 0,06$]; Covariar por este factor no cambió los hallazgos. Sin embargo, la composición de la dieta de los participantes no se midió directamente. Finalmente, no hubo asociación entre la duración de la privación y las puntuaciones poligénicas para el volumen intracraneal [$\beta = 0,09$, $t(46) = 0,58$, $P = 0,56$], siempre que no hay evidencia de la posibilidad de que individuos con una propensión genética hacia cerebros más pequeños fueron adoptados más tarde, y la covariación para estas puntuaciones no cambió los resultados.

Alteraciones locales en la estructura cortical después de la institucionalización.

Adoptando un enfoque de morfometría basada en la superficie de todo el cerebro (SBM), identificamos 2 regiones adicionales relacionadas con las alteraciones de la privación después de incluir TBV como una covariable en el análisis del volumen cortical, la superficie y girificación (ya que estos, pero no el grosor cortical, se escalan estrechamente con TBV). Relativo a los adoptados del Reino Unido no privados, los adoptados rumanos institucionalmente privados mostraron 1) reducciones significativas (más allá de efectos generales de TBV) en el área de superficie y el volumen a la derecha del giro frontal inferior que se extiende hacia el giro frontal rostral medio y 2) una superficie cortical significativamente mayor, grosor, y volumen en un grupo que se extiende desde el giro temporal inferior derecho en el parahippocampus y el polo temporal. No hubo diferencias significativas de grupo en la girificación local.

Asociaciones entre estructura cortical local y la duración de la privación

El análisis SBM de cerebro completo del grupo privado de la institución mostró una correlación positiva entre la duración de la privación y el área de superficie y volumen en la corteza prefrontal medial derecha, que incluía la corteza orbitofrontal medial derecha y la corteza cingulada anterior rostral. Dado que coviamos para TBV en estos análisis, estos efectos representan un ahorro relativo de estas regiones en el contexto de las reducciones globales más generales. Para un grosor cortical y la girificación local, no se identificaron grupos significativos que mostraron una asociación con la duración de la privación.

Pruebas de alteraciones locales en regiones subcorticales.

Después de covariar TBV y sexo, no hubo asociación entre la privación institucional y el volumen de las regiones subcorticales investigadas, a saber, la amígdala, el

hipocampo, el tálamo, el núcleo accumbens, caudado, putamen y pálido (privado versus no privado: todos $PFDR > 0,40$; duración de los efectos de privación: todos los $PFDR > 0.65$)

¿ Las alteraciones en la estructura del cerebro median estadísticamente la relación entre la privación y los síntomas de TDAH, síntomas de TEA o coeficiente intelectual?

Para abordar nuestra segunda pregunta de investigación, investigamos si las alteraciones en la estructura cerebral global o local relacionadas con la privación mediaron la relación entre privación y cociente intelectual, TDAH, o síntomas de TEA en 3 análisis separados. En comparación con el grupo no privado, el grupo privado tuvo significativamente mayor niveles de síntomas de TDAH [$B = 2.87$, $F(1,78) = 7.48$, $P = 0.008$] y menor coeficiente intelectual [$B = -11.36$, $F(1,86) = 9.66$, $P = 0.003$], pero no hubo diferencia significativa en los síntomas de ASD [$B = 0.93$, $F(1,75) = 1.54$, $P = 0,22$]

En los 3 modelos de ruta realizados con SEs bootstrapped e intervalos de confianza con corrección de sesgo (IC; 5,000 bootstraps), TBV medió significativamente la relación entre la institucionalización y el cociente intelectual ($n = 88$, $B = -5.51$, $SE = 2.34$, $IC\ 95\% = [-11.49, -1,67]$, $R^2 = 0,20$). La relación directa entre institucionalización y el coeficiente intelectual ya no era significativa al incluir TBV en el modelo ($B = -5.85$, $SE = 4.68$, $IC\ 95\% = [-14.79, 3.46]$). TBV también medió la asociación entre la institucionalización y los síntomas de TDAH ($n = 80$, $B = 0.93$, $SE = 0.55$, $IC\ 95\% = [0.03, 2.24]$, $R^2 = 0.12$). Sin embargo, la relación directa entre los síntomas de institucionalización y TDAH se mantuvieron significativos en este modelo ($B = 1.94$, $SE = 0.95$, $IC\ 95\% = [0.08, 3.81]$). Así las reducciones relacionadas con la institucionalización en TBV se asociaron con un cociente intelectual más bajo y síntomas de TDAH elevados. TBV no medió significativamente la asociación entre institucionalización síntomas de TEA (directo: $IC\ 95\% = [-1.29, 1.58]$; indirecto: $IC\ 95\% = [-0.23, 1.25]$).

Luego examinamos si las alteraciones estructurales locales median la relación entre privación y cociente intelectual, TDAH o síntomas de TEA Para hacerlo, extrajimos volúmenes promedio de 3 regiones corticales que mostraron alteraciones relacionadas con la privación (grupos temporales inferior, frontal inferior y prefrontal medial). Como las diferencias en los volúmenes frontales y temporales inferiores estaban en relación con la institucionalización per se, investigamos si median el efecto del estado del grupo (privado o no privado) sobre los resultados del desarrollo neurológico, mientras que examinamos si el volumen prefrontal medial medió la relación entre la duración de la privación y los resultados del desarrollo neurológico dentro del grupo privado. Esto implicó ejecutar 9 modelos de ruta separados.

Hubo un efecto indirecto significativo de la institucionalización en los síntomas de TDAH a través del volumen del giro temporal inferior ($n = 80$, $B = -1.62$, $SE = 0.60$, $IC\ 95\% = [-3.03, -0.65]$, $R^2 = 0.22$). Como se esperaba basándonos en análisis previos, la vía directa desde la institucionalización de los síntomas del TDAH indicó que la privación se asoció con más síntomas de TDAH ($B = 4.48$, $SE = 0.93$, $IC\ 95\% = [2.73,$

6.43]). En contraste, la vía indirecta sugería eso, donde la privación se asoció con un ahorro relativo del giro temporal inferior (como también se muestra arriba), esto estaba asociado con niveles más bajos de síntomas de TDAH, lo que sugiere que las alteraciones relacionadas con la privación en esa región pueden ser compensatorias en naturaleza. Ninguna de las otras regiones investigadas medió significativamente la relación entre institucionalización y síntomas de TDAH o la relación entre la duración de la privación y los síntomas de TDAH dentro del grupo privado solo. Ninguno de los volúmenes corticales locales mediaron significativamente la relación entre la institucionalización o la duración de la privación y el coeficiente intelectual o los síntomas de ASD.

Discusión

Este estudio proporciona evidencia de que la exposición a la privación severa, que se limita a los primeros años de vida, se asocia con profundas alteraciones duraderas en el volumen y la estructura del cerebro en la edad adulta. Tales alteraciones fueron claramente detectables incluso cuando las personas expuestas a esta forma de privación fueron posteriormente criadas en familias que proporcionaron entornos enriquecedores el resto de su infancia. No solo los adoptados privados tienen cerebros sustancialmente más pequeños que los adoptados no privados, sino que el grado de reducción en TBV aumentó linealmente con cada mes adicional de privación. Esta asociación se mantuvo significativa después de covariar con un rango de posibles confusiones.

Basada en gran medida en modelos experimentales animales, una hipótesis ha sugerido que los entornos adversos experimentados durante periodos sensibles en la primera infancia producen efectos duraderos en el cerebro, que aumentan el riesgo de psicopatologías a largo plazo. Tales efectos de tiempo limitado podrían tener diferentes causas. Podrían deberse a la ausencia de experiencias que se consideran necesarias para el desarrollo normal (expectativa de experiencia) o debido a la adaptación anticipatoria del cerebro a la adversidad futura (programación adaptativa a la experiencia). Alternativamente, podrían deberse a formas sutiles de daños (las llamadas "Cicatrices neurales"), tal vez vinculadas a los efectos tóxicos del estrés en el cerebro en desarrollo.

Si bien nuestros datos sugieren que los efectos de la exposición a la adversidad temprana puede no ser completamente remediable por medio del enriquecimiento del ambiente posterior, no nos permiten distinguir entre estas diferentes explicaciones. Ciertamente, las instituciones privaron a los niños de experiencias formativas consideradas necesarias para el normal desarrollo cerebral (consistente con la hipótesis de programación de la expectativa de experiencia). Sin embargo, también era probable que los individuos hubieran experimentado estrés crónico, lo que podría haber llevado a alteraciones en la estructura del cerebro que pueden no ser reversibles. Tampoco pudimos probar específicamente la hipótesis del período sensible, porque todos los niños ingresaron a las instituciones alrededor del mismo tiempo, lo que significa que el impacto de la exposición durante diferentes etapas de desarrollo no se pudo comparar.

Hay una serie de posibles explicaciones diferentes para nuestras recomendaciones. Primero, se observaron que las diferencias de TBV entre grupos privados y no privados pueden resultar de diferencias étnicas de las normas de tamaño de la cabeza entre

adoptados rumanos y británicos. Las diferencias normativas en la circunferencia de la cabeza entre los países europeos han sido observadas. Sin embargo, dejando de lado el hecho de que tales diferencias no podrían explicar los efectos de la duración de la privación lineal dentro del grupo rumano, tales diferencias étnicas son demasiado pequeñas para dar cuenta de la gran privación relacionada con el grupo efectos en TBV (Cohen's $d = -1.13$) visto aquí.

Segundo, la asociación entre privación y volumen cerebral. podría reflejar un retraso inespecífico en el crecimiento como se ve en los efectos de privación en altura. El hecho de que la asociación entre la privación y el TBV no se explicaron por la variación en altura sugiere que este no fue el caso.

Tercero, la exposición a la privación podría estar correlacionada con la genética o riesgo prenatal para cerebros más pequeños, y esto en lugar de la exposición a la privación en sí misma podría haber impulsado los hallazgos en TBV relacionados con la privación. Tal explicación no es consistente con el hallazgo de que los efectos de TBV eran independientes del peso al nacer (un proxy para la exposición intrauterina).

Cuarto, es posible que los volúmenes cerebrales más pequeños sean causados por la subnutrición dentro de las instituciones más que por la privación social. Ciertamente, una gran proporción de los adoptados rumanos carecían de suficientes alimentos durante su tiempo en las instituciones, ya que muchos tenían bajo peso cuando fueron adoptados. Sin embargo, no hubo pruebas sólidas de que las reducciones de TBV estaban vinculadas a la desnutrición definida de esta manera. Porque no pudimos medir la composición de las dietas de los adoptados individuales, no pudimos probar el impacto de la dieta en el crecimiento temprano del cerebro.

Estos análisis complementarios sugieren que las causas de las reducciones globales en el volumen cerebral observadas en el grupo de adoptados rumanos eran en gran parte de naturaleza psicosocial en lugar de reflejar la subnutrición, el riesgo prenatal o genético, o las diferencias étnicas en el tamaño del cerebro.

Según lo predicho basándonos en estudios previos en muestras no privadas, la relación entre privación institucional y los síntomas de bajo coeficiente intelectual y TDAH estuvieron mediados por reducciones en TBV. Las explicaciones tanto de las variaciones individuales como de las relaciones mencionadas entre IQ, ADHD, ASD y TBV han tendido a centrarse en el papel de los factores genéticos basados en la evidencia de estudios con gemelos en muestras normativas que demuestran que son rasgos altamente heredables. Sin embargo, sabemos que las estimaciones de heredabilidad varían considerablemente en función de las características de las poblaciones, con estimaciones más bajas observadas en poblaciones no normativas expuestas a niveles inusuales de riesgo ambiental. Esto apoya la noción de que los entornos extraordinarios tienen el potencial de anular la responsabilidad genética subyacente, presumiblemente o a través de la epigenética o de los efectos de programación cerebral. La evidencia más convincente hasta la fecha de un efecto tan ambientalmente vinculado al TBV y el desarrollo deriva de estudios de adolescentes nacidos extremadamente prematuros que tienen un TBV más pequeño y un coeficiente intelectual más bajo, con un TBV que explica aproximadamente el 30% de la diferencia en el coeficiente intelectual entre el grupos de prematuros y el de control. Nuestros resultados extienden este recuento para resaltar un papel equivalente para la adversidad

social como el visto para la prematuridad y plantear la posibilidad de que 2 muy diferentes exposiciones ambientales producen efectos similares en el cerebro, que conducen a un bajo coeficiente intelectual (es decir, coherente con el concepto de equifinalidad). Vale la pena señalar que los síntomas del TDAH también son elevados en niños prematuros. En un estudio anterior, se encontró un adelgazamiento cortical en que las regiones frontales, parietales y temporales median un vínculo entre la privación institucional y los síntomas de falta de atención e impulsividad en niños. Este patrón general de resultados parece estar en línea con el vínculo que observamos entre TBV y síntomas de TDAH en la edad adulta joven, aunque no encontramos evidencia de adelgazamiento cortical en nuestra muestra. Si bien no encontramos vínculos significativos entre privación o TBV y ASD, estos hallazgos deben interpretarse con cautela, ya que probablemente se deban a limitaciones estadísticas relevantes. Dos puntos merecen consideración aquí. Primero, esta muestra de neuroimagen incluyó solo un subconjunto de participantes de la muestra completa del estudio ERA. Encontramos una asociación entre la privación y los síntomas de TEA en adultos en la muestra completa. En segundo lugar, los adoptados del Reino Unido y los adoptados rumanos con exposición limitada a la privación, ambos muestran niveles muy bajos de síntomas de TEA.

Después de corregir el TBV, hubo una serie de alteraciones relacionadas con la privación en regiones cerebrales de supuesta importancia para los resultados neuropsicológicos y de desarrollo vinculado a la adversidad y al maltrato: aumentos relativos en el espesor, área superficial y volumen de la corteza temporal inferior derecha (que se extiende hacia la circunvolución parahippocampal y el polo temporal) y reducciones adicionales en el área de superficie y el volumen de la corteza frontal inferior derecha (que se extiende hacia la corteza frontal rostral media). Además, se asociaba una mayor duración de privación con un volumen relativamente mayor y un área de superficie de la corteza prefrontal medial derecha. Estas regiones previamente se han visto afectadas por el maltrato infantil y la adversidad aunque la naturaleza / dirección de los efectos encontrados aquí difirieron en 2 de 3 regiones en comparación con los resultados anteriores. Nuestro hallazgo de un área y volumen frontal inferior derecho más pequeño fue consistente con hallazgos previos de un dorsolateral más pequeño y de volúmenes de la corteza prefrontal ventrolateral en niños, adolescentes, y adultos con antecedentes de maltrato temprano. Los estudios relativos a regiones de la corteza temporal también han encontrado un reducido espesor y volumen. Esto es contrario a nuestros resultados, que muestran un mayor espesor, área de superficie y volumen de la corteza temporal inferior derecha en el grupo privado. Las reducciones en el volumen de la corteza prefrontal cingulada anterior y medial tal vez se hayan formado más ampliamente después del maltrato temprano, mientras que nuestros hallazgos de una asociación positiva entre la duración de la privación y esta región sugieren que el volumen y el área de superficie de esta región están relativamente conservados después de la privación extendida.

Si bien, en general, estas variaciones regionales ajustadas por TBV no se relacionaron con el cociente intelectual o los síntomas del TDAH, hubo una sorprendente excepción. El volumen relativamente escaso del lóbulo temporal inferior en el grupo privado institucionalmente se asoció con unos niveles más bajos de síntomas de TDAH, con análisis de ruta que respalda un papel mediador de los cambios estructurales en esta región. Esto es consistente con la idea de que algunas de las variaciones regionales del cerebro asociadas con la privación institucional son el resultado de la compensación y

reestructuración cortical que ocurre dentro de las instituciones o en los hogares adoptivos y la hipótesis más amplia de que algunas alteraciones cerebrales observadas en niños maltratados son adaptativas, ya que a menudo ocurren en ausencia de psicopatología o están realmente asociadas con resultados más positivos. Este estudio proporciona alguna evidencia de tales efectos en humanos. Esto resalta la naturaleza de doble filo de la plasticidad cerebral, mientras que dejando a las personas vulnerables a los efectos de la adversidad (en este caso, privación institucional), también ofrece una promesa de recuperación.

Fue notable que no encontrásemos efectos de privación en las estructuras subcorticales en nuestra muestra de adultos. Los estudios previos han destacado la posible vulnerabilidad del sistema límbico a principios del maltrato: muchos reportan un volumen hipocampal más pequeño, pero los hallazgos son inconsistentes para el volumen de amígdala. Sin embargo, no encontramos evidencia de asociaciones entre privación y el volumen de la amígdala o hipocampo. Hay una serie de posibles explicaciones de la disparidad entre estos hallazgos y los de estudios previos en niños y adolescentes. Estas incluyen la naturaleza (negligencia extrema) y el tiempo (muy temprano en vida) de la privación, una posible confusión genética entre la exposición al maltrato y el riesgo relacionado con el cerebro en anteriores estudios, la edad en el seguimiento (con efectos potencialmente cambiantes y disminuyendo con el tiempo), y / o una falla para controlar adecuadamente la psicopatología concurrente. Finalmente, es posible que algunos de los estudios previos en esta área que han informado los efectos regionales no pudieron controlar adecuadamente los efectos globales de privación en TBV.

¿Por qué ciertas áreas del cerebro son particularmente sensibles a las primeras privaciones institucionales? Una posible razón podría ser su desarrollo particularmente rápido durante los primeros 2 años de vida. El área de la superficie de las regiones observadas aquí (cingulado anterior derecho, medial corteza orbitofrontal, frontal inferior e temporal inferior) aumenta rápidamente en comparación con el resto de la corteza. Sin embargo, se desarrollan otras áreas del cerebro, como la corteza parietal superior, incluso más rápidamente en los primeros 2 años de vida y no parecía ser sensible a la privación temprana en este estudio. Por lo tanto, la tasa de crecimiento temprano rápido es poco probable que sea el único factor de vulnerabilidad de indexación al estrés de la vida temprana. En el desarrollo posterior, el grosor cortical comienza a disminuir a partir de los 2 años en adelante como resultado de la poda sináptica, mientras que el área de superficie continúa aumentando hasta la edad de 11 a 15 años antes de que comience a disminuir gradualmente. Como las evaluaciones de la imagen cerebral dentro de esta cohorte fueron transversales, no es posible identificar si el área de superficie es relativamente mayor y el volumen de las cortezas prefrontales temporales y mediales inferiores refleja un crecimiento mejorado en la primera infancia en el período siguiente a la adopción o una reducción en la poda típica y la pérdida de volumen observado en la infancia tardía y el desarrollo adolescente (o una combinación de ambos). Asimismo, menor superficie y volumen de la corteza frontal inferior derecha podría reflejar un crecimiento reducido en la vida temprana o un aumento de la pérdida de volumen en la infancia tardía.

Este estudio tuvo muchos puntos fuertes: su diseño supera muchas de las limitaciones de estudios previos de maltrato y adversidad temprana e incluye un grupo de control no privado de adoptados del Reino Unido, lo que nos permitió aislar el efecto de la

privación temprana de las experiencias adversas posteriores por un lado y la adopción per se en el otro. El momento de la colocación en familias adoptivas fue cuidadosamente registrado, lo que nos permitió probar la duración de los efectos de la privación dentro del grupo de adoptados rumanos. Nosotros también fuimos capaces de relacionar los datos de imágenes con los datos clínicos y de CI obtenidos de los mismos individuos y explorar cómo fueron los cambios en el volumen asociado con cambios en el grosor cortical, y el área de superficie. Sin embargo, el estudio tuvo varias limitaciones, que deben tenerse en cuenta. Primero, a pesar de las características positivas de este estudio. diseño, su falta necesaria de un enfoque experimental significa que no podemos reclamar definitivamente un vínculo causal entre privación y estructura cerebral Este es el caso incluso para la evidencia más convincente de un efecto causal: las asociaciones dosis-respuesta entre duración de la privación y TBV y el área de la superficie cortical frontal medial y el volumen. Dado que la gran mayoría de los niños ingresaron en las instituciones en las primeras semanas de vida, esta variable está casi completamente determinada por el momento en que fueron adoptados y abandonados en las las instituciones (en lugar de cuando ingresaron a ellas). Aunque en general, el momento de la adopción fue determinado por la historia, puede haber factores asociados con la adopción tardía que supongan un mayor riesgo de anomalías en el crecimiento cerebral. No encontramos evidencia de que los niños adoptados tarde tenían un mayor riesgo prenatal (con peso al nacer como marcador de crecimiento intrauterino) o un riesgo genético de un volumen intracraneal más pequeño (según lo indicado por las puntuaciones poligénicas), pero no podemos excluir la posibilidad de que los niños adoptados luego tuvieron un mayor riesgo de tener cerebros más pequeños debido a otros factores que no fueron medidos Segundo, debido al reducido tamaño de la muestra en comparación con la muestra completa de seguimiento de adultos, solo éramos adecuadamente capaces de detectar efectos medianos o grandes. Sin embargo, la muestra aún es relativamente grande en comparación con los estudios previos de neuroimagen que investigaron la privación institucional. Tercero, aunque dentro de un diseño longitudinal prospectivo, el aspecto de neuroimagen de este estudio fue transversal. Se necesitan estudios de neuroimagen longitudinales para investigar cómo la privación infantil afecta las trayectorias del desarrollo cerebral y examinar la estabilidad de las alteraciones estructurales observadas después de la exposición a la privación. Cuarto, debe notarse que nosotros solo pudimos investigar el TDAH y el TEA en un síntoma, en lugar de un nivel de diagnóstico, y los síntomas se evaluaron mediante cuestionarios calificados por los padres en lugar de entrevistas clínicas. Al no asumir un diagnóstico clínico como un corte categórico, pudimos investigar los síntomas como un continuo, pero no podemos hacer inferencias. con respecto al TDAH o TEA, como trastornos clínicos per se y la comparabilidad con estudios que utilizan grupos de pacientes con diagnóstico clínico puede ser limitada.

En conclusión, hemos demostrado que, más de 20 años después que terminó y fue reemplazado por enriquecimiento ambiental en adopción familias: la privación institucional se asoció con menores TBV y alteraciones corticales regionales en adultos jóvenes. Las alteraciones de TBV mediaron la relación entre institucionalización y menor inteligencia general y mayores niveles de síntomas de TDAH en la edad adulta La posibilidad de que estas asociaciones puedan ser causada por algún conjunto de factores de confusión vinculados a la privación temprana (no considerado ni controlado en este estudio) más bien la privación en sí misma no puede descartarse definitivamente. Dicho esto, estos resultados son consistentes con la hipótesis de que el tiempo limitado y la adversidad severa, experimentada en los primeros años de vida, puede tener un

efecto adverso duradero en el desarrollo del cerebro que todavía es observable en la edad adulta. Los resultados también plantean la posibilidad de que los efectos compensatorios pueden proteger algunos niños institucionalmente criados de desarrollar TDAH.

Materiales y métodos

Participantes.

La muestra original de ERA incluyó 165 adoptados rumanos (Rom) y un grupo de control no privado de 52 adoptados del Reino Unido (Reino Unido) colocado para adopción antes de los 6 meses. De estos, 81 Rom y 23 del Reino Unido participaron en el Estudio de imágenes cerebrales de adoptados rumanos e ingleses (ERABIS); 11 Rom que nunca había sido institucionalizado pero directamente adoptado de familias rumanas fueron excluidos del análisis. Sus volúmenes cerebrales mostraron una significativa mayor varianza en comparación con la ROM previamente institucionalizada, lo que indica que su entorno preadoptivo podría no ser comparable. Además, 2 UK y 3 Rom fueron excluidos del análisis debido a la falta de datos estructurales de MRI. La muestra final incluyó 67 Rom (40.6% del original muestra, 50,7% mujeres, edad media = 25,3 años, rango de edad = 23 a 28 años) y 21 UK (40.4% de la muestra original, 38.1% mujeres, edad media = 24.4 años, edad rango = 23 a 26 años). La mayoría de los Rom entraron a las instituciones en las primeras semanas de vida. La duración de la privación se estimó, por lo tanto, en función de la edad en meses en que los adoptados ingresaron por primera vez a un hogar en el Reino Unido. Para el grupo Rom visto en el ERABIS, la duración de la privación varió entre 3 y 41 meses.

La recogida de datos tuvo lugar en el Centro de Ciencias de Neuroimagen en el King's College Hospital, Londres. Todos los participantes dieron por escrito informado consentimiento para participar y recibieron un cupón de Amazon de £ 100 como reembolso por su tiempo. ERABIS recibió la aprobación ética del comité de ética de la Universidad de Southampton y Camberwell – Comité de Ética de Investigación de St. Giles del Servicio de Salud Nacional.

Medidas.

Crecimiento físico. La altura (en centímetros) se registró en la edad adulta durante el último estudio de seguimiento de ERA, el seguimiento de ERA en adultos jóvenes cuando los participantes tenían entre 22 y 26 años. El peso al nacer (en kilogramos) fue obtenido de los informes rumanos.

Desnutrición El peso se registró cuando los niños ingresaron al Reino Unido poco después de salir de su institución y medido como SD desde la edad y normas del Reino Unido ajustadas por sexo. En ese momento, ~69% de los Rom sufrían de subnutrición, con un peso de más de 1.5 DE por debajo de las normas del Reino Unido.

Puntuaciones poligénicas para volumen intracraneal. Se obtuvieron muestras de ADN con kits de autocolecta de células bucales y genotipados con Illumina Infinium PsychArray- 24 Kit. Las puntuaciones poligénicas para el volumen intracraneal se

calcularon con PRSice y basado en estadísticas resumidas de Enhancing NeuroImaging Genetics. A través del estudio de metaanálisis (ENIGMA) de asociación de genoma completo. Las puntuaciones individuales representan la suma de los tamaños del efecto asociado al volumen intracraneal de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP). El umbral óptimo (explicando la mayor parte de la varianza fenotípica) de probabilidad para la inclusión de SNP se basó en los datos de TBV disponibles en esta muestra.

Problemas de neurodesarrollo específicos de la privación. Los síntomas de adultos jóvenes de ADHD, ASD y DSE están significativamente asociados con la privación. El deterioro cognitivo se asoció con la privación al inicio del desarrollo pero había remitido considerablemente en la edad adulta. SI Apéndice, la Tabla S1 tiene una descripción general de los datos disponibles, y el Apéndice SI, la Tabla S2 tiene una lista de todos los elementos utilizado por dominio de síntomas.

Los síntomas del TDAH se midieron con los 20 ítems calificados por los padres de la Escala de calificación de comportamiento integral de Conners (CBRS; escala de 0 a 18). Los ítems reflejan el 18 Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5) 5 síntomas de TDAH y fueron adaptados para adultos jóvenes con permiso de los titulares de los derechos de autor.

Los síntomas de TEA se evaluaron con 15 ítems de la evaluación social de padres- Cuestionario de comunicación (SCQ), que previamente había sido juzgado como desarrollo relevante para adultos jóvenes (escala 0 a 15).

Los síntomas del DSE se clasificaron según las respuestas de los padres a 3 entrevistas con preguntas, que exploraron la construcción de ser "demasiado amigable con extraños", "intrusiones inapropiadas" e "ignorantes de las fronteras sociales". Las respuestas a cada pregunta fueron calificadas como aprobadas (1) o no aprobadas (0; escala 0 a 3).

El coeficiente intelectual se evaluó como una medida del deterioro cognitivo con la Escala Wechsler abreviada de inteligencia, segunda edición, que es una aplicación ampliamente utilizada y prueba confiable de inteligencia general.

Procedimiento.

Los participantes fueron reclutados por correo y teléfono, y ellos y sus familias se invitaron a venir a Londres para participar en este estudio. El protocolo ERABIS incluyó 2 sesiones de exploración por resonancia magnética, que tomaron aproximadamente 1 h cada una, y generalmente se realizaban en días consecutivos. En la mayoría de los casos, el escaneo estructural se realizó al comienzo de la primera sesión de escaneo, después de que los participantes se familiarizaron con el entorno de escaneo. Había también una sesión de prueba neuropsicológica y un cuestionario, que tomó ~6 h e incluyó una evaluación del coeficiente intelectual. Los padres adoptivos llenaron los Conners CBRS y SCQ y respondieron las preguntas de la entrevista DSE durante el estudio de seguimiento anterior, el ERA seguimiento de adultos jóvenes.

Adquisición y procesamiento de datos de MRI.

Las imágenes estructurales fueron adquiridas en un Escáner MR General Electric MR750 3.0-Tesla con bobina de 12 canales. Nosotros adquirimos 1 gradiente rápido de magnetización tridimensional ponderado en T1 Escaneo de eco por participante (parámetros de escaneo: tiempo de repetición (TR) /tiempo de eco (TE) 7,312 / 3.02 ms, ángulo de giro 11 °, matriz 256 × 256, espesor de 1.2 mm, 196 cortes sagitales, campo de visión = 270). Espesor cortical, área de superficie, volumen, y el índice de girificación local, así como los volúmenes subcorticales fueron cuantificados usando FreeSurfer 6.0.0 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>). El procedimiento se ha descrito en detalle en otra parte. Suavizar era realizado con un núcleo de 10 mm a ancho completo / medio máximo (FWHM) para cortical espesor, área de superficie y volumen. Como el índice de girificación local ya es una medida suave, solo aplicamos un núcleo FWHM de 5 mm para suavizar.

Análisis estadístico.

Alteraciones globales y regionales tras la privación institucional.

TBV y volúmenes totales de materia gris y blanca. Los análisis se realizaron en R 3.5.0 (69). Para probar el primer conjunto de hipótesis, los modelos lineales generales se utilizaron para probar las diferencias entre los grupos privados (Rom) y los no privados (Reino Unido) en TBV y los volúmenes totales de materia gris y blanca. Además, se realizaron regresiones lineales dentro del grupo privado para evaluar si estas medidas se correlacionan con la duración de la privación cuando se usan como una medida continua. A continuación, la altura del cuerpo se agregó como covariable en un modelo general lineal para probar si la duración de la privación estaba relacionada con el TBV después controlando por estos factores. En análisis posteriores, probamos si la duración de la privación se asoció con el peso al nacer o las puntuaciones poligénicas para volumen intracraneal También probamos si TBV fue predicho por la subnutrición (peso en la entrada del Reino Unido). Luego probamos si la duración de la privación del TBV predicho si además se agregan el peso al nacer, las puntuaciones poligénicas para volumen intracraneal o el peso en la entrada del Reino Unido como covariables al modelo. El sexo se ingresó como una covariable en todos los análisis, como hallazgos de diferencias de sexo en el volumen cerebral está bien establecido.

Alteraciones corticales regionales. Para detectar alteraciones corticales regionales después de la privación institucional más allá de los efectos globales, el enfoque basado en la superficie, primero probamos las diferencias entre los privados y grupos no privados en grosor cortical, área de superficie, volumen y local girificación utilizando modelos lineales generales. Además, los análisis de la regresión lineal de todo el cerebro se realizaron dentro del grupo privado para investigar si hubo una relación lineal entre la duración de la privación y cualquiera de estas medidas. Estos análisis se realizaron con FreeSurfer 6.0.0.

Además del sexo, el TBV se ingresó como una covariable para el volumen, el área de superficie, y las medidas locales de girificación (ya que estas, pero no el grosor cortical, son linealmente relacionado con el TBV) para examinar si hubo diferencias regionales entre los grupos que no eran proporcionales al volumen global del cerebro. Para todos los análisis de cerebro completo, las corrección de clúster para múltiples comparaciones se realizaron utilizando una simulación de Monte Carlo (vertexwise umbral $P < 0.05$, umbral en clúster $P < 0.05$).

Volúmenes subcorticales. Probamos las diferencias entre los privados y los grupos no privados en volúmenes subcorticales relativos (incluyendo sexo y TBV como covariables) en modelos lineales generales. Los volúmenes examinados fueron los de la amígdala, hipocampo, tálamo, núcleo accumbens, núcleo caudado, putamen y pálido para los hemisferios izquierdo y derecho por separado. Además, se realizaron correlaciones parciales para identificar si la duración de la privación se relacionó con los volúmenes subcorticales relativos (covariedad por sexo y TBV). Cada conjunto de modelos fue corregido para comparaciones múltiples usando el procedimiento de tasa de descubrimiento falso ($q = 0.05$)

Relación con los resultados del neurodesarrollo.

TBV Para responder a nuestra segunda pregunta de investigación, investigamos si el TBV medió los resultados del desarrollo neurológico específicos de la privación. En este estudio, investigamos los síntomas de ADHD, ASD e IQ. Los síntomas de DSE también se han relacionado con la privación institucional. Sin embargo, como fue solo 1 caso con síntomas de DSE en el grupo de adoptados del Reino Unido, no fue posible realizar análisis mediacionales. Primero probamos las diferencias grupales (privado y no privado) en IQ o síntomas de ADHD o ASD usando 3 modelos lineales generales. Luego, utilizamos el análisis del modelo de ruta en una estructura marco del modelo de ecuaciones para investigar si el TBV está mediado estadísticamente la relación entre la institucionalización y los síntomas del CI, TDAH o TEA (en 3 modelos separados). Usando el paquete "lavaan", 5,000 bootstraps se realizaron para computar (sesgo-correcto) CIs y SEs para efectos indirectos y directos. La influencia del sexo en el TBV se eliminó antes de ingresar los residuos en el modelo. Como todos los modelos de mediación fueron identificados, no se calcularon índices de ajuste del modelo.

Alteraciones corticales regionales. Todos los grupos significativos identificados como sensibles a la institucionalización o la duración de la privación se seleccionaron como regiones de interés y se extrajeron los promedios de los volúmenes en vértices de cada grupo por cada participante que retrocede las covariables TBV y sexo. Usamos modelos como los anteriores para probar si las regiones de interés mediaron la relación entre la institucionalización o la duración de la privación y el coeficiente intelectual o TDAH o síntomas de TEA (usando 3 modelos separados por región de interés, lo que resulta en 9 modelos en total).

Artículo muy interesante y bien datado para profesionales de la salud. Es recomendable volver al original para consultar las tablas y gráficos con los resultados del estudio.

<https://www.pnas.org/lookup/suppl/doi:10.1073/pnas.1911264116/-/DCSupplemental>.