



يرتبط الحرمان في مرحلة الطفولة المبكرة بالتغيرات في بنية دماغ البالغين على الرغم من الدعم البيئي اللاحق

بحث مقدم لمعالي المستشار/

محمد عمر القماري

نائب رئيس مجلس الدولة والمستشار القانوني لوزارة التضامن

الاجتماعي

ورئيس اللجنة العليا للأسر البديلة الكافلة



مؤسسة الاحتضان في مصر
Kafala in Egypt Foundation



"نوريا ك. ماكس، ودينيس جولم، وساغاري ساركار، وروبرت كومستا"، ومايكل روتر، وغرايم فيرتشايلد، وميتول أ. ميهتا، وإدموند جي إس سونوجا-باركي 12، نيابة عن فريق متابعة الشباب البالغين في ERA"

"قسم الطب النفسي للأطفال والمراهقين، معهد الطب النفسي وعلم النفس وعلم الأعصاب، كينغز كوليدج لندن، لندن، SES SAF، المملكة المتحدة، قسم التصوير العصبي معهد الطب النفسي وعلم النفس وعلم الأعصاب، كينغز كوليدج لندن، لندن، SES BAF، المملكة المتحدة؛ " مركز الابتكار في الصحة العقلية، كلية علم النفس، جامعة ساوثهامبتون، ساوثهامبتون 181 5017، المملكة المتحدة؛ " علم الأعصاب الإدراكي والطب النفسي العصبي، معهد جريت أورموند ستريت لصحة الطفل، كلية لندن الجامعية، لندن WC1E 6BT، المملكة المتحدة، " علم النفس الوراثي، قسم علم النفس، جامعة روهو بوخوم، بوخوم 44801، ألمانيا، مركز الطب النفسي الاجتماعي والوراثي والتنموي، معهد الطب النفسي وعلم النفس وعلم الأعصاب، كينغز كوليدج لندن، لندن، SES SAF، المملكة المتحدة؛ قسم علم النفس، جامعة باث، باث باز AY7، المملكة المتحدة، و"قسم الطب النفسي للأطفال والمراهقين، جامعة آر هوس، آر هوس DK-8200، الدنمارك"

تم تحريره بواسطة نيم توتنهام، جامعة كولومبيا، نيويورك، نيويورك، وقبله عضو هيئة التحرير رينيه

بيلارجون في 11 نوفمبر 2019 (تم استلامه للمراجعة في 1 يوليو 2019)

يرتبط الحرمان في مرحلة الطفولة المبكرة بارتفاع معدلات اضطرابات النمو العصبي والعقلية في مرحلة البلوغ. إن تأثير الحرمان من الطفولة على دماغ البالغين ومدى التغيرات الهيكلية التي تدعم هذه التأثيرات غير معروف حاليًا. للتحقيق في هذه الأسئلة، استخدمنا بيانات التصوير بالرنين المغناطيسي التي تم جمعها من الشباب الذين تعرضوا للحرمان الشديد في مرحلة الطفولة المبكرة في دور الأيتام الرومانية في عصر تشاوشيسكو، ثم تم احتضانهم لاحقًا من قبل عائلات المملكة المتحدة: 67 مُحتضناً رومانياً (مع ما بين 3 و41 شهرًا) تمت مقارنة الحرمان) مع 21 من المُحتضنين غير المحرومين في المملكة المتحدة.

كان لدى المُحتضنين الرومانيين إجمالي حجم دماغ أصغر بكثير من المُحتضنين غير المحرومين (انخفاض بنسبة 8.6%)، وكان TBV مرتبطًا سلبيًا بشدة بمدى الحرمان.

استمر هذا التأثير بعد التباين في الإرباكات البيئية والوراثية المحتملة. في تحليلات الدماغ الكامل، أظهر المتبنون المحرومون مساحة وحجم سطح أمامي سفلي سفلي يمين ولكن سمك الفص الصدغي السفلي الأيمن ومساحة سطحه وحجمه أكبر من المُحتضنين غير المحرومين.

وارتبط حجم الفص الجبهي الإنسي الأيمن ومساحة السطح بشكل إيجابي مع مدة الحرمان. لم تلاحظ أي آثار مرتبطة بالحرمان في إعادة الحوفي.

يعيش ملايين الأطفال في جميع أنحاء العالم في مؤسسات غير عائلية. قمنا بدراسة التأثير على بنية الدماغ للبالغين من أشكال الحرمان المؤسسي الشديدة ولكن محدودة المدة في الجيوانات. توسطت التخفيضات العالمية في TBV إحصائيًا في الحياة المبكرة الملحوظة التي يعيشها الأطفال الذين تم تبنيهم لاحقًا في أسر حاضنة. كان الحرمان المؤسسي هو حاصل الذكاء (IQ) والمستويات الأعلى من نقص الانتباه/فرط الحركة المرتبط بانخفاض إجمالي حجم الدماغ في أعراض اضطراب النشاط المعتمد على الجرعة.

الزيادة المرتبطة بالحرمان في الطريق الصحيح. شوهدت تأثيرات إقليمية محددة في الفص الجبهي الإنسي، ويبدو أن الحجم الصدغي السفلي تعويضي، حيث كان المناطق الجبهية السفلية والزمانية السفلية. الحرمان - المرتبط بانخفاض مستويات نقص الانتباه/فرط النشاط، وارتبطت التغيرات المرتبطة بالحجم الإجمالي للدماغ بأعراض النظام.

نحن نقدم أدلة دامغة على أن انخفاض معدل الذكاء بمرور الوقت وزيادة أعراض اضطراب نقص الانتباه/فرط النشاط؛ بدت التغييرات في الحجم الزمني تعويضية، لأنها ارتبطت بعدد أقل من أعراض اضطراب نقص الانتباه وفرط النشاط. ونحن نقدم أدلة على أن الحرمان في مرحلة الطفولة المبكرة يرتبط بالتغيرات في بنية الدماغ لدى البالغين، على الرغم من الإثراء البيئي في السنوات الفاصلة.

العلاقة بين المؤسساتية وانخفاض الذكاء

ويرتبط الحرمان الشديد المحدود في السنوات الأولى من الحياة بالتغيرات في بنية الدماغ لدى البالغين، على الرغم من التخصيب الممتد في منازل الاحتضان في السنوات الفاصلة.

التصوير بالرنين المغناطيسي الهيكلية (ADHD)، اللدونة الأوروبية، وهي قدرة الدماغ المتأصلة على الديناميكية التكيف والتغير استجابة للمؤثرات البيئية، يدعم التعلم الطبيعي والتنمية، كما أنه يشجع استعادة الوظيفة بعد الإصابة والإهانة.

في نفس الوقت ومع مرور الوقت، قد يترك الدماغ البشري عرضة للسلبية آثار التجارب النفسية والاجتماعية السلبية، مثل سوء المعاملة.

قد يكون هذا صحيحا بشكل خاص خلال مرحلة الطفولة المبكرة، وهوتتميز بالتغيرات السريعة والديناميكية في بنية الدماغ والشدائد المبكرة الحرمان المؤسسي بنية الدماغ.

من الصعب تفسير النتائج التي توصلت إليها دراسات سوء المعاملة البشرية المبكرة، والتي لا يمكنها التلاعب تجريبياً بالتعرض للشدائد لأسباب أخلاقية واضحة. وذلك لأن قيود التصميم تقيد القدرة على تعيين دور سببي لمثل هذه التعرضات (6).

على سبيل المثال، في العديد من الدراسات الرصدية، يظل الأفراد الذين تعرضوا لسوء المعاملة مع أسرهم غالباً ما يكونون الجناة، مما يجعل من الصعب عزلهم مبكراً عن التعرضات الضارة اللاحقة (7).

حتى في الحالات التي يهرب فيها الأطفال من سوء المعاملة من قبل الوالدين من خلال الاحتضان أو الحضانة، فإن آثار سوء المعاملة تكون مشوشة وراثياً: فالتعرضات البيئية، والتغيرات الدماغية المرتبطة، والأمراض النفسية المرتبطة بها قد تكون كلها مدفوعة بعوامل الخطر الجينية المشتركة التي تنتقل من الوالدين إلى الطفل (6). وبالإضافة إلى ذلك، فإن غالبية النتائج تستند إلى أثر رجعي

دلالة

مساهمات المؤلف RK و MR و GF و MAM و E.3.5.5. بحث موقع؛ KM، DG، ES، و EVAF-ut. تم إجراء البحث، وقام N.K.M. و D.G. و RKC بتحليل البيانات؛ و N.KM، DG، S، R.K. السيد. فرنك غيني. مام، و إيس. كتب Pap

المؤلفون لا يوجد أي مصلحة متنافسة

هذه المقالة هي التقديم المباشر لـ PNAS N.T. محرر المهمة بدعوة من تُنسب مقالة الوصول المفتوح هذه

إلى Creative Commons Attribution Lane 40



التأثيرات البيئية (4). التجارب على الحيوانات تدعم هذا M.A.M. و J.5.5 & ساهموا بالتساوي في هذا العمل. الفرضية واقترح أنه يمكن العثور على اللوزة الدماغية والحصين والجزء A من فريق متابعة الشباب البالغين من ERA في Appen 17

قشرة الفص الجبهي معرضة بشكل خاص لتأثيرات المرض المبكر، تحتوي هذه المقالة على معلومات داعمة عبر الإنترنت على www.pnas.org/http ضغوط الحياة (4)، ربما بسبب تطورها المطول DCSupplem181073191126411

وارتباطات وثيقة بمحور ما تحت المهاد - الغدة النخامية - الكظرية (5) دفع لأول مرة يناير 2020

الاختلافات الإقليمية المرتبطة بالحرمان في الحجم القشري والسمك ومساحة السطح. (أعلى) بالنسبة إلى المُحتضنين غير المحرومين في المملكة المتحدة، كان لدى المُحتضنين الرومانيين المحرومين مساحة سطح وحجم أصغر في كتلة في التلفيف الجبهي السفلي الأيمن (الوسط) كان لدى المُحتضنين الرومانيين المحرومين سمك قشري أكبر، ومساحة سطحية، وحجم في كتلة في التلفيف الصدغي السفلي الأيمن. (أسفل) كان هناك ارتباط إيجابي بين مدة الحرمان ومساحة السطح القشري وحجم قشرة الفص الجبهي الإنسي الأيمن.

تضمنت هذه المجموعة القشرة الحزامية الأمامية اليمنى، والمدارية الأمامية الإنسية، والأمامية. يتم عرض خرائط الدماغ في اليسار. تعرض مؤامرات النقطة والسرب في اليمين متوسطات المقاييس الرأسية لكل مجموعة، مع نقاط تمثل المشاركين الفرديين (ن = 88).

تظهر الشعيرات السوداء نسبة 95% من CIs حول الوسط (النقاط السوداء). كانت جميع المجموعات مهمة على مستوى الدماغ بالكامل بعد التصحيح لإجراء مقارنات متعددة (العتبة العنقودية $P < 0.05$).

تم اشتقاق أحجام التأثير (كوهين وبيرسون) لكل مجموعة من خرائط الدماغ لحجم التأثير الراسي لكامل الدماغ. شملت جميع التحليلات TBV (باستثناء سمك القشرية) والجنس كمتغيرات مشتركة. تمثل نقاط البيانات الفردية التدابير بعد التراجع عن هذه المتغيرات المشتركة.

لقد توسطوا في تأثير حالة المجموعة (المحرومين مقابل غير المحرومين) على نتائج النمو العصبي، في حين قمنا بفحص ما إذا كان حجم الفص الجبهي الإنسي يتوسط العلاقة بين مدة الحرمان ونتائج النمو العصبي داخل المجموعة المحرومة. يتضمن ذلك تشغيل 9 نماذج مسارات منفصلة.

كان هناك تأثير كبير غير مباشر من إضفاء الطابع المؤسسي على أعراض اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه عن طريق حجم التلفيف الصدغي السفلي (ن = 80، B = -1.62، SE 0.60، CI = -1-0.95، R = 0.22). كما هو متوقع بناءً على التحليلات السابقة، أشار المسار المباشر من الإيداع في المؤسسات إلى أعراض اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه إلى أن الحرمان كان مرتبطاً بمزيد من أعراض اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه (B = 4.48، SE = 0.93، CI 12.73%95، [6.43، في



المقابل، أشار المسار غير المباشر إلى أنه عندما كان الحرمان مرتبطاً بالمحافظة النسبية على التلغيف الصدغي السفلي (كما هو موضح أعلاه أيضاً)، كان هذا مرتبطاً بمستويات أقل من أعراض اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه - مما يشير إلى أن التغيرات المرتبطة بالحرمان في تلك المنطقة قد تكون ذات طبيعة تعويضية. لم تتوسط أي من المناطق الأخرى التي تم التحقيق فيها بشكل كبير في العلاقة بين الإيداع في المؤسسات وأعراض اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه أو العلاقة بين مدة الحرمان وأعراض اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه داخل المجموعة المحرومة وحدها. لم يتوسط أي من المجلدات القشرية المحلية بشكل كبير في العلاقة بين الإقامة في المؤسسات أو مدة الحرمان وأعراض IO أو ASD.

مناقشة

وتقدم هذه الدراسة أدلة على التعرض للحرمان الشديد. والذي يقتصر على السنوات الأولى من الحياة، ويرتبط بتغييرات عميقة ودائمة في حجم الدماغ وبنيته في مرحلة الشباب.

وكانت مثل هذه التغيرات قابلة للاكتشاف بوضوح حتى عندما نشأ الأفراد المعرضون لهذا الشكل من الحرمان في أسر توفر لهم بيئة حاضنة لبقية طفولتهم. لم يقتصر الأمر على أن المتبنين المحرومين سابقاً لديهم أدمغة أصغر بكثير من نظرائهم غير المحرومين، ولكن درجة الانخفاض في TBV زادت خطياً مع كل شهر إضافي من الحرمان. ظل هذا الارتباط مهماً بعد التباين في مجموعة من الإرباكات المحتملة.

استناداً إلى النماذج التجريبية الحيوانية (33) إلى حد كبير، ظهرت فرضية مفادها أن البيئات المعاكسة التي تمت تجربتها خلال الفترات الحساسة في مرحلة الطفولة المبكرة تنتج تأثيرات دائمة على الدماغ (34)، مما يزيد من خطر الإصابة بالأمراض النفسية على المدى الطويل (11). ويمكن لمثل هذه التأثيرات المحدودة المدة أن يكون لها عدد من الأسباب المختلفة. يمكن أن يكون ذلك بسبب غياب الخبرات التي يُعتقد أنها ضرورية للنمو الطبيعي (برمجة توقع الخبرة) أو بسبب التكيف الاستباقي للدماغ. إلى الشدائد المستقبلية (البرمجة التكيفية مع الخبرة) (2). وبدلاً من ذلك، يمكن أن تكون ناجمة عن أشكال خفية من الضرر (ما يسمى "الندبات العصبية")، وربما تكون مرتبطة بالآثار السامة للإجهاد على الدماغ النامي (4).

تقارير عن سوء المعاملة تظهر اتفاقاً محدوداً مع سوء المعاملة الذي تم تقييمه مستقبلياً.

قد يؤدي أيضاً تجنيد المشاركين على أساس التقارير بأثر رجعي إلى الإفراط في أخذ عينات من الأفراد المصابين بأمراض نفسية وهذا يجعل من الصعب عزل تأثيرات الشدائد المبكرة على الدماغ عن تأثيرات الشدائد اللاحقة أو المظاهر الدماغية للمخاطر الجينية أو الأمراض النفسية اللاحقة.

ونتائج الصحة العقلية بدلاً من نمو الدماغ - وخلص إلى أن الحرمان الممتد يرتبط بزيادة معدلات اضطرابات النمو العصبي والعقلية، والتي تكون شديدة ومستمرة بطبيعتها.



في دراسة المُحتضنين الإنجليزية والرومانية (ERA)، دخل المُحتضنون المؤسسات في الأسابيع القليلة الأولى من حياتهم ثم أمضوا ما بين أسبوعين و43 شهرًا في العيش هناك قبل أن يتم تبنيهم في عائلات في المملكة المتحدة التي قدمت معظم الرعاية لهم، وهكذا، فإن الاحتضان يشكل تحسنا جذريا ومفاجئا في الظروف بالمقارنة مع الظروف المروعة التي تعيشها المؤسسات.

ففي هذه المؤسسات، يعاني الأطفال في كثير من الأحيان من سوء التغذية، وكان لديهم الحد الأدنى من الاتصال الاجتماعي، مع عدم كفاية الرعاية وسوء التغذية.

القليل من التحفيز المعرفي بسبب نقص الألعاب والحبس في أسرة الأطفال.

شملت دراسة ERA مجموعة مقارنة من الأشخاص المُحتضنين غير المحرومين من البلد المضيف الذين تم وضعهم قبل 6 أشهر من العمر لعزل آثار الحرمان من التبني في حد ذاته. تم أيضًا تقسيم العينة إلى طبقات حسب مدة الحرمان، مما سمح باختبار تأثيرات "جرعة" الحرمان لمزيد من توضيح معنى الارتباط بين الحرمان ونتائج الدماغ .

وقد وثقت التقارير الأولية الأثر الأولي المدمر والمنتشر للحرمان على النمو المعرفي والاجتماعي لدى معظم الأطفال. وأعقب ذلك انتعاش سريع لاحق حتى سن 6 سنوات.

على الرغم من ذلك، فإن العديد من الأفراد الذين أمضوا فترة طويلة (6 >... أشهر) في المؤسسات أظهروا لاحقًا مزيجًا مميزًا وشديد الضعف من زيادة معدلات أعراض اضطرابات النمو العصبي، بما في ذلك اضطراب نقص الانتباه/فرط النشاط (ADHD)، وطيف التوحد.

اضطراب (ASD)، والمشاركة الاجتماعية غير المقيدة (DSE)؛ نمط من الود العشوائي تجاه الغرباء وعدم الانتقائية في السلوكيات المرتبطة بالتعلق، والذي استمر لدى العديد من الأفراد حتى مرحلة البلوغ.

وفي المقابل، فإن الإعاقات الإدراكية الملحوظة التي شوهدت في مرحلة الطفولة قد تلاشت تدريجيا مع مرور الوقت، بحيث يصبح معظم المُحتضنين ، بحلول مرحلة البلوغ، ضمن النطاق الطبيعي هنا، نقوم بتسخير نقاط القوة في تصميم دراسة ERA من أجل تقديم دليل على وجود علاقة محددة بين التعرض للحرمان المقصر على مرحلة الطفولة المبكرة وتغيير بنية الدماغ في مرحلة البلوغ الصغيرة.

سألنا عما إذا كان الحرمان المبكر مرتبطًا بالتغيرات في الدماغ البالغ من حيث الحجم العالمي والمقاييس الهيكلية الإقليمية.

إن مجموعة الدراسات التي بحثت الروابط بين الحرمان المؤسسي وبنية الدماغ في مرحلة الطفولة والمراقبة تتفق في العثور على إجمالي انخفاض في حجم المادة الرمادية والبيضاء.



النتائج هي ومع ذلك، فهو غير متسق فيما يتعلق بمواقع الآثار الإقليمية للحرمان، ربما بسبب مشاكل في استنساخ نتائج الدراسات التي تستخدم عينات صغيرة مقترنة بمراحل النمو المختلفة للتقييمات. هناك بعض الأدلة على حدوث تغيرات في أحجام قشرة الفص الجبهي، واللوزة الدماغية، والحصين، بالإضافة إلى ترقق القشرة القشرية في مناطق الفص الجبهي، والجداري، والزمني. ومع ذلك، لم تكن هناك أي تحقيقات منهجية تقيم التباير المورفومترية في وقت واحد لاختبار ما إذا كانت التغيرات المرتبطة بالحرمان في الحجم تعكس التغيرات في سمك القشرية، أو مساحة السطح، أو التجريف. علاوة على ذلك، لم تقم أي من الدراسات بالتحقيق في تأثير الحرمان الشديد على البنية في مرحلة البلوغ (كان متوسط عمر أقدم عينة حتى الآن 16 سنة).

في حين أن الدراسات التي يتم فيها التلاعب بالحرمان تجريبياً هي وحدها القادرة على إنشاء علاقة سببية بشكل قاطع بين الإدمان والنتائج، فإن الدراسات الطولية المستقبلية للأطفال المُحتضنين المعرضين للحرمان لفترة زمنية محدودة في مرحلة الطفولة المبكرة داخل مؤسسات غير عائلية بدلاً من الأسر البيولوجية فوقها تقديم أفضل فرصة لفصل آثار التعرض البيئي السلبي للدماغ على نمو الدماغ من هذه العوامل المربكة المدروسة.

الاستدلال حول الدور السببي للحالات السابقة - في هذه الدراسة، استخدمنا تحليلاً شاملاً لكامل الدماغ، يتم تعزيز الموقف تجاه الشدائد بشكل أكبر إذا دخل الأطفال المؤسسات في وقت مبكر جداً من الحياة وتحولوا من المحرومين إلى التغيرات المرتبطة في إجمالي حجم الدماغ (TBV).

في بيئة تربية الاحتضان الصغيرة تكون مفاجئة، وتوقيتها دقيق، ولا تحدها المخاطر الكامنة داخل الطفل بل بالأحرى، من خلال الظروف التاريخية.

يمثل احتضان الأطفال الدوليين واسع النطاق الذين اكتشفوا العيش في دور الأيتام الرومانية المحرومة بوحشية في وقت سقوط نظام تشاوشيسكو الجسدي مثالاً على مثل هذه التجربة الطبيعية. حتى الآن، ركزت معظم الدراسات التي أجريت على هذه المجموعة على الإدراك المعرفي استراتيجية لدراسة أولاً ما إذا كان الحرمان المؤسسي المبكر هو مرحلة البلوغ.

لقد فعلنا ذلك من خلال مقارنة المُحتضنين الرومانيين مع المُحتضنين غير المحرومين في المملكة المتحدة وأيضاً من خلال التحقيق في مدة الحرمان من الجمعيات.

لقد اختبرنا أيضاً ما إذا كانت هناك أي تغييرات استمرت بعد التباين في الإرباك المحتمل لطول البالغين والوزن عند الولادة ونقص التغذية. في تحليل استكشافي، قمنا بفحص الدور المحتمل للإرباك الوراثي الذي يختبر ما إذا كانت الدرجات الجينية للحجم داخل الجمجمة تمثل تأثيرات مدة الحرمان. إن الأخذ في الاعتبار إحصائياً بهذه العوامل المربكة أمر مهم بشكل خاص - من أجل التحكم في احتمال أن يكون التبني اللاحق، وبالتالي الحرمان الممتد) مرتبطاً بالمخاطر الوراثية أو البيئية (ربما بسبب عوامل الاختيار التي تحدد أي



الأطفال تم تبنيهم مبكرًا مقابل متأخرين) بدلاً من التعرض للحرمان في حد ذاته. تم بعد ذلك استكشاف الروابط بين الحرمان والتغيرات المحلية في الحجم القشري ومساحة السطح والسّمك والتجريب والأحجام تحت القشرية، والتحكم في TBV.

استنادًا إلى الدراسات السابقة التي أجريت على الأطفال المودعين في مؤسسات، توقعنا انخفاضًا مرتبطًا بالحرمان في مرض السل وافترضنا أن هذا التأثير سيستمر بعد التحكم في المعلومات المتاحة عن الالتباسات الوراثية والبيئية. علاوة على هذه التأثيرات وما وراءها، هناك تأثيرات إقليمية محددة على القشرة المخية (الفص الجبهي والجداري) (والفصوص الزمنية) والمناطق الحوفية تحت القشرية) تم التنبؤ بها. نظرًا لأن مساحة السطح القشري تكون أقل ثباتًا نسبيًا عند الولادة مقارنة بالسّمك القشري والتجريب، فقد توقعنا أنها ستكون أكثر عرضة من التدابير الأخرى للتأثيرات المرتبطة بالحرمان.

كان سؤالنا الثاني هو ما إذا كانت التغيرات الدماغية المرتبطة بالحرمان على المستوى العالمي والإقليمي تتوسط إحصائيًا في النتائج النمائية العصبية والمعرفية لدى البالغين. أفادت دراسة سابقة مبنية على عينة مشروع بوخارست للتدخل المبكر أن ترقق القشرة القشرية في القشرة الأمامية والجدارية والزمانية يتوسط آثار الحرمان المؤسسي على أعراض قصور الانتباه في مرحلة الطفولة. ومع ذلك، فقد أبلغت دراسات أخرى عن اختلافات في بنية الدماغ بعد سوء المعاملة المبكرة في غياب الأمراض النفسية.

وقد دفع هذا الباحثين إلى اقتراح أن تغيرات الدماغ المرتبطة بسوء المعاملة قد تمثل في بعض الحالات تغيرات تعويضية، مما يعزز القدرة على الصمود في مواجهة الأمراض النفسية، بدلاً من زيادة خطر الإصابة بالاضطرابات. نادرًا ما تم اختبار هذه الفرضية على البشر. نظرًا لمرور الوقت والمجموعة الواسعة من تجارب ما بعد الحرمان منذ التعرض، توقعنا أن الحرمان المبكر سيرتبط ببنية دماغ البالغين بطرق غير متجانسة قد يظهر بعضها كعلامات هيكلية لخطر الاضطراب (أي التوسط في النتائج السيئة للحرمان). وقد يظهر بعضها في شكل عمليات تعويضية (أي التوسط في تحقيق نتائج إيجابية على الرغم من الحرمان). بناءً على النتائج السابقة من السكان غير المحرومين، توقعنا أن التخفيضات المرتبطة بالحرمان في TBV ستكون مرتبطة بانخفاض معدل الذكاء والمستويات الأعلى من أعراض اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه. علاوة على ذلك، قمنا بالتنبؤ العام بأن مناطق الدماغ المتورطة في نتائج النمو العصبي في العينات غير المحرومة ستكون أيضًا متورطة في نتائج النمو العصبي.

النتائج المرتبطة بالحرمان. على سبيل المثال، افترضنا أن أعراض اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه في هذه العينة سترتبط بالتغيرات الهيكلية داخل القشرة الجبهية والزمانية، على غرار تلك التي لوحظت في متغيرات اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه المرتبطة بعدم الحرمان (30).

نتائج

الارتباطات بين الحرمان المؤسسي TBV. أظهرت مجموعة المتبنين الرومانيين البالغين المحرومين مؤسسيًا انخفاضًا بنسبة 8.57% في TBV مقارنة بالمجموعة غير المحرومة من المتبنين في المملكة المتحدة: $F(1, 85) = 20.55, P < 0.001, SE = 21.99$ ، و $Cohen's d = -1.13$ (الشكل 14). داخل المجموعة المحرومة، مع زيادة مدة الحرمان، انخفض حجم TBV: $p = -0.31$ ، "جزئي-0.41"، $1(64) = -3.62$ ، و $P < 0.001$ (الشكل 1ب). كل شهر إضافي من الحرمان كان مرتبطًا بانخفاض بمقدار 3.00 سم (0.27%) في TBV وكانت النتائج مماثلة بالنسبة لإجمالي أحجام المادة الرمادية والبيضاء (ملحق SI، الشكل S1).

العوامل المساهمة المحتملة. ظلت مدة الحرمان مؤشرا هاما لمرض TBV بعد التباين في الطول الجسدي $[B = -0.20, 1(53) = -2.19, P = 0.03]$ ، مما يشير إلى أن التأثيرات لم تكن مجرد انعكاس لتخفيضات أكثر عمومية مرتبطة بالحرمان في النمو الإجمالي، والذي كان أيضًا شائعًا جدًا في عينتنا (31). لم يكن هناك أي دليل على أن أولئك الذين تعرضوا للحرمان المؤسسي الممتد قد تعرضوا لمزيد من الشدائد قبل الولادة (كما هو مفهرس حسب الوزن عند الولادة؛ $B = 0.12, 1(55) = 0.90, P = 0.37$) (ملحق SI، الشكل S2)، والتباين لأن هذا العامل لم يغير النتائج، ومن غير المرجح أيضًا أن تكون التغذية الفرعية مسؤولة عن هذه التأثيرات، حيث أن العلاقة بين وزن الأطفال في وقت تبنيهم وفيروس السل لم تكن ذات دلالة إحصائية $[B = 0.19, 1(57) = 1.91, P = 0.06]$ (ملحق SI، الشكل S2): لم يغير التغيير في هذا العامل النتائج. ومع ذلك، لم يتم قياس تكوين النظام الغذائي للمشاركين بشكل مباشر. أخيرًا، لم يكن هناك ارتباط بين مدة العلاج. الحرمان والدرجات الجينية للحجم داخل الجمجمة $[B = 0.09, 1(46) = 0.58, P = 0.56]$ (ملحق SI، الشكل S2)، لا يقدم أي دليل على احتمال أن الأفراد الذين لديهم ميل وراثي نحو أدمغة أصغر كانوا اعتمد في وقت لاحق، والتباين لهذه الدرجات لم يغير النتائج.

التعديلات المحلية في الهيكل القشري بعد إضفاء الطابع المؤسسي. اعتماد قياس التشكل السطحي لكامل الدماغ (SBM) سمك القشرية، مقياس وثيق مع (32) (TBV). بالنسبة إلى المُحتضنين غير المحرومين في المملكة المتحدة، أظهر المُحتضنون الرومانيون المحرومون مؤسسيًا (1) انخفاضات كبيرة (بالإضافة إلى تأثيرات TBV العامة) في المساحة السطحية والحجم في التلفيف الجبهي السفلي الأيمن الممتد إلى التلفيف الجبهي المنقاري الأوسط أكبر بكثير مساحة السطح القشرية، سمك.

والحجم في كتلة تمتد من التلفيف الصدغي السفلي الأيمن إلى المنطقة المجاورة للحصين والقطب الصدغي (الشكل 2 والجدول 1). لم تكن هناك فروق ذات دلالة إحصائية في المجموعة المحلية.



الارتباطات بين البنية القشرية المحلية ومدة الحرمان. أظهرت تحليلات SBM لكامل الدماغ داخل المجموعة المحرومة مؤسسياً وجود علاقة إيجابية بين مدة الحرمان ومساحة السطح والحجم في القشرة المخية قبل الجبهية الإنسية اليمنى، والتي تضمنت القشرة الأمامية الحجاجية الإنسية اليمنى والقشرة الحزامية الأمامية المنقارية (الشكل 2 والجدول 1). وبالنظر إلى أننا تبايننا بالنسبة لفيروس السل في هذه التحليلات، فإن هذه التأثيرات تمثل الحفاظ النسبي على هذه المناطق في سياق التخفيضات العالمية الأكثر عمومية. بالنسبة للسمك القشري والتجريب الموضوعي، لم يتم تحديد أي مجموعات مهمة أظهرت ارتباطاً بمدة الحرمان.

اختبار التعديلات المحلية في المناطق تحت القشرية. بعد التباين في فيروس السل والجنس، لم يكن هناك ارتباط بين الحرمان المؤسسي وحجم المناطق تحت القشرية التي تم فحصها، وهي اللوزة الدماغية، والحصين، والمهاد، والنواة المتكئة، والمذنبية، والبطامة، والشاحبة (المحرومون مقابل غير المحرومين: جميع $PFDR > 0.40$). ؛ مدة آثار الحرمان: جميع $PFDR > 0.65$) (ملحق SI، الشكل S3).

هل التعديلات في بنية الدماغ تتوسط إحصائياً في العلاقة بين الحرمان وأعراض اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه، أعراض التوحد، أو معدل الذكاء؟

لمعالجة سؤالنا البحثي الثاني، قمنا بالتحقق مما إذا كانت التغيرات المرتبطة بالحرمان في بنية الدماغ العالمية أو المحلية تتوسط العلاقة بين الحرمان ومعدل الذكاء. أعراض اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه أو التوحد في 3 تحليلات منفصلة. بالمقارنة مع المجموعة غير المحرومة، كان لدى المجموعة المحرومة مستويات أعلى بكثير من أعراض اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه [$B=2.87$ ، $F(1,86)=9.66$ ، $P=0.003$]، وانخفاض معدل الذكاء [$B=-11.36$ ، $F(1,78)=7.48$ ، $P=0.008$] ولكن لم يكن هناك اختلاف كبير في أعراض اضطراب طيف التوحد [$B=0.93$ ، $F(1,75)=1.54$ ، $P=0.22$] (الإحصائيات الوصفية موجودة في نهج SI Ap، وقد حددنا حالتين إضافيتين متعلقتين بالحرمان المؤشر الإقليمي، الجدول S1).

في نماذج المسار الثلاثة التي تم إجراؤها باستخدام SEs والتعديلات التي تم تمهيدها بعد تضمين TBV كمتغير في فترات الثقة المصححة بالتحيز القشري (CIs: 5000 bootstraps)، وحجم TBV، ومساحة السطح، وتحليلات التموجات (مثل هذه، ولكن لم تتوسط بشكل كبير في العلاقة بين إضفاء الطابع المؤسسي و10 ($B=-5.51$ ، $SE=2.34$ ، $95\% CI=[-11.49, -1.67]$ ، $R=0.20$ ، $n=88$).

لم تعد العلاقة المباشرة بين إضفاء الطابع المؤسسي ومعدل الذكاء يكون مهماً عند تضمين TBV في النموذج ($B=-5.85$ ، $SE=4.68$ ، $95\% CI=[-14.79, 3.46]$). توسط TBV أيضاً في الارتباط بين المؤسسات وأعراض اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه ($B=0.93$ ، $SE=0.55$ ، $95\% CI=[0.03, 2.24]$ ، $R=0.12$). ومع ذلك، ظلت العلاقة المباشرة بين الإيداع في المؤسسات وأعراض اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه كبيرة في هذا النموذج ($B=1.94$ ، $SE=0.95$ ، $95\% CI=[0.08, 3.80]$).



3.81). وهكذا ارتبطت التخفيضات المرتبطة بالمؤسسات في TBV بكل من أعراض اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه الأقل من 10 وأعراض مرتفعة. لم يتوسط فيروس TBV بشكل ملحوظ العلاقة بين الإقامة في المؤسسات وأعراض اضطراب طيف التوحد (مباشر: 95% CI [-1.29، = 1.58]؛ غير مباشر: 95% CI = [-0.23، 1.25]).

علم الأعصاب

قمنا بعد ذلك بدراسة ما إذا كانت التغييرات الهيكلية المحلية قد توسطت في العلاقة بين الحرمان ومعدل الذكاء. أعراض اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه، أو اضطراب طيف التوحد. وللقيام بذلك، استخرجنا متوسط أحجام الشكل 1. الاختلافات المرتبطة بالحرمان في TBV. (أ) مؤامرة النقطة والسرب 3 مناطق قشرية أظهرت تعديلات مرتبطة بالحرمان تظهر الشعيرات السوداء 95% Cs حول الوسائل (النقاط السوداء). (8) سلبية (مجموعات الفص الجبهي الصدغي السفلي والجبهي السفلي والأنسي) وتم فحص البقايا بعد تراجع TBV والجنس. يصور 95% CI حول خط الانحدار. تم تعديل هذه التحليلات بما أن الاختلافات في الأحجام الأمامية والزمنية السفلية كانت آثار الجنس. تم حساب أحجام التأثير باستخدام Cohen's d و Pearson's r المتعلقة بإضفاء الطابع المؤسسي في حد ذاته، قمنا بالتحقيق فيما إذا كان.

جدول ١

تبيين الأشكال الفروق الهامه بين المجموعات في الحجم والسمك ومساحة السطح

ذروة إحداثيات معهد مونتريال للأعصاب (MNI).

مقياس. المنطقة التشريحية. ثابت h. حجم المجموعة مم^٢ x y z مجموعة p حجم التأثير

غير المحرومة < محرومة

R الحجم الجبهية السفلى
*0.77- 0.0004 16 17 55 1.269

R المساحة الجبهية الوسطى امام الاذينية
*0.74- 0.0068 21 25 42 1.859

غير المحرومة > المحرومة

R الحجم الصدغية السفلى
*0.90 0.0331 28- 26- 52 800



الصدغية السفلى

المساحة

0.0134

25-

17-

44

1.708

R

*0.88

الصدغية السفلى

السك

*0.73

0.0022

29-

27-

58

1.178

مدة الحرمان

R

الجبهيّة العليا

الحجم

†0.34

0.0004

12

36

10

1.252

R

الجبهيّة العليا

المساحة

†0.37

0.0002

0

46

14

2.721

تم تطبيق تصحيح مونت كارلو لإجراء مقارنات متعددة (العتبة العنقودية $P < D.05$). أحجام التأثير (Cohen's d و Pearson's r) أخذت من جميع خرائط الدماغ لحجم التأثير الظاهري. H نصف الخلية،

R، اليمين

.Cohen's d*

Pearson's r† (معامل الارتباط).

في حين تشير بياناتنا إلى أن آثار التعرض للأزمة قد لا تكون قابلة للعلاج بشكل كامل عن طريق التدعيم البيئي اللاحق(2)، فإنها لا تسمح لنا بالتمييز بين هذه التفسيرات المختلفة.

وبالتأكيد، سلبت المؤسسات الأطفال ذوي التجارب التكوينية التي تعتبر ضرورية للتطور الطبيعي للدماغ (بما يتفق مع فرضية البرمجة المتوقعة للتجربة). ومع ذلك، من المرجح أن يكون قد تعرض الأفراد إلى الإجهاد المزمن الذي يمكن أن يؤدي إلى تغييرات لا يمكن إصلاحها في بنية الدماغ. كنا أيضا غير قادرين على اختبار فرضية الفترة الحرجة (35)، لأن كل الأطفال دخلوا المؤسسات تقريبا في نفس الوقت، وهذا يعني أنه لا يمكن مقارنة أثر التعرض خلال الأطر التطورية المختلفة.

هناك عدد من التفسيرات المحتملة الأخرى لما توصلنا إليه.

أولاً: الاختلافات الملحوظة للحجم الكلي للدماغ TBV بين المجموعات المحرومة وغير المحرومة قد تنتج عن الاختلافات العرقية في معايير حجم الرأس بين المتبنين من رومانيا والمملكة المتحدة. وقد لوحظت اختلافات معيارية في محيط الرأس بين الدول الأوروبية (36). ومع ذلك، وبغض النظر عن حقيقة أن هذه



الاختلافات لا يمكن أن تفسر آثار مدة الحرمان المتصلة داخل المجموعة الرومانية، مثل هذه الاختلافات العرقية هي أصغر بكثير من أن تفسر آثار الحرمان الكبيرة ذات الصلة بالمجموعة على الحجم الكلي للدماغ TBV (كوهين $d = -1.13$) التي وجدت هنا.

ثانياً: قد يعكس الارتباط بين الحرمان وحجم الدماغ تأخراً غير محدد في النمو كما يظهر في تأثيرات الحرمان على الارتفاع (37).

وحقيقة أنه لم يتم تفسير الارتباط بين الحرمان والحجم الكلي للدماغ بالتباين في الارتفاع مما يشير إلى أن الأمر لم يكن كذلك.

ويدل عدم تفسير الارتباط بين الحرمان والحجم الكلي للدماغ بتباين الارتفاع على أن الأمر لم يكن كذلك.

ثالثاً: قد يكون التعرض للحرمان مرتبطاً بالمخاطر الوراثية أو قبل الولادة بالنسبة للأدمغة الأصغر حجماً، وهذا فضلاً عن التعرض للحرمان نفسه الذي قد يكون الدافع وراء النتائج المتعلقة بالحرمان في الحجم الكلي للدماغ TBV، وهذا التفسير لا يتفق مع النتيجة التي تشير إلى أن تأثيرات حجم الدماغ مستقلة عن الوزن عند الولادة (بديل للتعرض داخل الرحم) والدرجات متعددة الجينات لحجم الدماغ.

رابعاً: من الممكن أن يكون انخفاض حجم الدماغ سببه نقص التغذية داخل المؤسسات وليس الحرمان الاجتماعي. ومن المؤكد أن نسبة كبيرة من المتبنين الرومانيين افتقروا إلى الغذاء الكافي أثناء وجودهم في المؤسسات، لأن العديد منهم كانوا يعانون من نقص شديد في الوزن عند تبنيهم (14).

ومع ذلك، لم يكن هناك دليل قوي على أن انخفاض حجم الدم الإجمالي كان مرتبطاً بسوء التغذية المحدد بهذه الطريقة؛ لأننا كنا غير قادرين على قياس تركيبة النظام الغذائي للفرد المتبني، ولم نتمكن من اختبار تأثير النظام الغذائي على نمو الدماغ.

تشير هذه التحليلات التكميلية إلى أن أسباب الانخفاضات العالمية في حجم الدماغ التي لوحظت في الرومانيين المتبنين كانت إلى حد كبير نفسية اجتماعية في طبيعتها بدلاً من نقص التغذية، أو المخاطر الوراثية قبل الولادة، أو الاختلافات العرقية في حجم الدماغ.

وكما كان متوقعا بناءً على الدراسات السابقة في العينات غير المحرومة (28، 29)، كانت العلاقة بين الحرمان المؤسسي وكلا من انخفاض نسبة الذكاء وأعراض اضطراب تشتت الانتباه وفرط الحركة في الوسط وذلك بالتدني في الحجم الكلي للدماغ.

وتميل تفسيرات الفروق الفردية في العلاقات المعروفة بين نسبة الذكاء واضطراب تشتت الانتباه وفرط الحركة واضطراب طيف التوحد والحجم الكلي للدماغ إلى التركيز على دور العوامل الوراثية بناءً على أدلة من دراسات التوائم في العينات المعيارية التي تظهر أنها هي السمات القابلة للتوريث بشكل كبير (38-40). ومع ذلك، نعلم أن تقديرات العامل الوراثي تختلف اختلافاً كبيراً كدالة لخصائص السكان مع تقديرات أقل في السكان غير المعياريين المعرضين لمستويات غير عادية للمخاطر البيئية (41). وهذا يدعم الفكرة بأن



البيئات الاستثنائية لديها إمكانية تجاوز التبعات الوراثية الكامنة - المفترضة من خلال آثار البرمجة الإبداعية أو الدماغ (42).

إن الأدلة الأكثر إقناعاً حتى الآن لمثل هذا التأثير البيئي المرتبط بالحجم الكلي للدماغ TBV والمشتقات التنموية المستمدة من دراسات المراهقين أنهم ولدوا مبكراً جداً بمعدل حجم دماغ أصغر ونسبة ذكاء أقل ، مع حجم دماغ يوضح أن حوالي 30٪ من الفرق في نسبة الذكاء بين مجموعات الولادة المبكرة والمجموعات الضابطة (43).

وتمتد نتائجنا هذه لتسليط الضوء على دور معادل للأزمة الاجتماعية كما رأينا عن الولادة المبكرة ورفع احتمال أن التعرض البيئي لمرتين مختلفين تماماً ينتج آثاراً مماثلة على الدماغ، والتي تدفع إلى انخفاض نسبة الذكاء (أى أنها متسقة مع مفهوم المساواة).

وتجدر الإشارة إلى أن أعراض اضطراب تشتت الانتباه وفرط الحركة ترتفع أيضاً لدى الأطفال ذوي الولادة المبكرة (44).

في دراسة سابقة، وجد أن ترقق القشرة الدماغية في المناطق الأمامية والجدارية والصدغية يقوم بدور الوساطة في العلاقة بين الحرمان المؤسسي وأعراض عدم الانتباه والاندفاعية عند الأطفال (23). ويبدو هذا النمط العام للنتائج متماشياً مع العلاقة التي لاحظناها بين أعراض حجم الدماغ واضطراب تشتت الانتباه وفرط الحركة في مرحلة البلوغ المبكرة، وعلى الرغم من أننا لم نجد دليلاً على ترقق القشرية في العينة لدينا وعلى الرغم من أننا لم نجد روابط هامة بين الحرمان أو الحجم الكلي للدماغ TBV واضطراب طيف التوحد، إلا أنه ينبغي تفسير هذه النتائج بحذر؛ لأنها على الأرجح ترجع إلى محدودية القدرة الإحصائية.

وهناك نقطتان جديرتان بالبحث هنا.

أولاً: تضمنت عينة التصوير العصبي هذه مجموعة فرعية فقط من المشاركين من عينة دراسة الإنجليز والرومانيين المتبين ERA الكاملة. ولقد وجدنا أولاً: علاقة بين الحرمان وأعراض التوحد في العينة الكاملة (12). ثانياً: يُظهر كلا من المتبنون بالمملكة المتحدة والمتبنون الرومانيون ذوي التعرض المحدود للحرمان مستويات منخفضة جداً من أعراض التوحد.

وبعد تصحيح حجم الدماغ TBV، كان هناك عدد من التغييرات الموضعية المتصلة بالحرمان في مناطق الدماغ ذات الأهمية المفترضة على النتائج العصبية التطورية والعصبية النفسية المرتبطة بالأزمة وسوء التعامل :

الزيادات النسبية في السمك، مساحة السطح، وحجم القشرة المخية الصدغية اليمنى السفلية (والتي تمتد في التلفيف المجاور للحصين والقطب الصدغي) وإنخفاضات إضافية في منطقة السطح وحجم القشرة الأمامية اليمنى السفلية (تمتد في منتصف القشرة الأذينية الأمامية).

وعلاوة على ذلك، ارتبطت مدة الحرمان الأطول نسبياً مع حجم و مساحة سطح أكبر للقشرة قبل الأمامية اليمنى المتوسطة . وقد تبين سابقاً أن هذه المناطق تأثرت من سوء معاملة الأطفال والأزمة، على الرغم من أن طبيعة / اتجاه الآثار التي تبينت هنا تختلف اختلافاً في 2 من 3 مقارنة مع النتائج السابقة.

وكانت نتائجنا لمساحة وحجم السطح الأمامي السفلي الأيمن الأصغر متنسقة مع النتائج السابقة من أحجام القشرة قبل الأمامية للبطيني والظهراني الجانبي في الأطفال والمراهقين والبالغين مع تاريخ مبكر من سوء المعاملة (45، 46).

كما وجدت الدراسات التي تضمنت مناطق القشرة المخية الصدغية أيضاً سمك وحجم منخفض (46-48). هذا خلافاً لنتائجنا التي تظهر سمك، مساحة سطح، وحجم أكبر للقشرة الصدغية السفلية اليمنى في المجموعة المحرومة.

وقد تم تقرير التخفيضات في حجم القشرة الحزامية الأمامية والجبهية الوسطى على نطاق واسع تالياً لسوء المعاملة المبكر (11، 47، 49-55) في حين أن نتائجنا بوجود علاقة موجبة بين مدة الحرمان وهذه المنطقة تشير إلى أن حجم ومساحة سطح هذه المنطقة ثابت (محفوظ) بشكل نسبي بعد الحرمان المتصل.

وعلى الرغم من أن هذه الاختلافات الإقليمية في حجم الدماغ التي تم تعديلها لم تكن مرتبطة بنسبة الذكاء أو بأعراض اضطراب تشتت الانتباه وفرط الحركة، فقد كان هناك استثناء واحد لافت للنظر. ارتبط الحجم المدخر نسبياً للفص الصدغي السفلي في المجموعة المحرومة مؤسسياً بمستويات أقل من أعراض اضطراب تشتت الانتباه وفرط الحركة ، مع تحليل المسار الذي يدعم دور الوسيط للتغيرات الهيكلية في هذه المنطقة. وهذا يتفق مع فكرة أن بعض التغيرات الإقليمية في الدماغ المرتبطة بالحرمان المؤسسي هي نتيجة لإعادة الهيكلة القشرية التعويضية التي تحدث إما داخل المؤسسات أو في منازل التبني، والافتراض الأوسع نطاقاً بأن بعض التغيرات الدماغية الملاحظة في الأطفال الذين يعانون من سوء المعاملة تكون تكيفية، لأنها غالباً ما تحدث إما في غياب الباثولوجيا النفسية أو ترتبط في الواقع مع نتائج أكثر إيجابية (30).

وتوفر هذه الدراسة بعض الأدلة على هذه الآثار في البشر.

وهذا يسلط الضوء على الطبيعة ذات الحدين لمرونة الدماغ -في حين يُترك الأفراد عرضة لآثار الأزمة (في هذه الحالة، الحرمان المؤسسي)، كما أنه يقدم الوعد بالاستشفاء والتعافي.

كان من الملاحظ أننا لم نجد أي آثار للحرمان على هياكل القشرة المخية في عينة الكبار لدينا. وقد أعزت الدراسات السابقة ذوي الهشاشة المحتملة للنظام الحوفي إلى سوء المعاملة المبكر.

العديد يشيرون إلى صغر حجم التليف الحصيني ، ولكن النتائج غير متنسقة بشأن حجم اللوزة المخية (4)، (11، 56).

ومع ذلك لم نجد أي دليل على وجود ارتباطات بين الحرمان وحجم اللوزة المخية أو التليف الحصيني.



وهناك عدد من التفسيرات المحتملة للتفاوت بين هذه النتائج وتلك المستمدة من دراسات سابقة في الأطفال والمراهقين. وتشمل هذه: الطبيعة (الإهمال الشديد) والتوقيت (في وقت مبكر جدا من الحياة) من الحرمان، الخلط الوراثي المحتمل بين التعرض لسوء المعاملة والمخاطر المتعلقة بالدماغ في الدراسات السابقة، ومسار العمر (مع الآثار المحتملة بالتغيير والتلاشي مع مرور الوقت)، و / أو فشل في التحكم بشكل صحيح للاضطرابات النفسية المصاحبة. وأخيراً، من الممكن أن بعض الدراسات السابقة في هذا المجال التي أبلغت عن آثار إقليمية فشلت في السيطرة بشكل كاف على الآثار العالمية للحرمان على الحجم الكلي للدماغ TBV.

لماذا بعض مناطق الدماغ حساسة بشكل خاص للحرمان المؤسسي المبكر؟

يمكن أن يكون أحد الأسباب المحتملة هو تطورها السريع خاصة خلال أول عامين من الحياة. تزداد مساحة سطح المناطق الملاحظة هنا (الحزامية الأمامية اليمنى، الجبهية الوسطى، الجبهية السفلية، والقشرة الصدغية السفلية) بسرعة مقارنة بقية القشرة (25).

ومع ذلك، فإن مناطق الدماغ الأخرى، مثل القشرة الجدارية العلوية، تتطور بسرعة أكبر في أول عامين من الحياة ولم تبدو حساسة للحرمان المبكر في هذه الدراسة. وبالتالي، فإن معدلات النمو السريع المبكرة من غير المرجح أن تكون العامل الوحيد المؤشر للتعرض لضغوط الحياة. وفي مرحلة لاحقة من النمو، يبدأ السمك القشري في الانخفاض من عمر العامين فصاعداً نتيجة التشذيب المشبكي، بينما تستمر مساحة السطح في الزيادة حتى عمر من 11 إلى 15 عام قبل أن تبدأ في الانخفاض التدريجي (3). وبما أن تقييمات التصوير الدماغية في هذه المجموعة مقطعية، لم يكن من الممكن تحديد ما إذا كانت مساحة السطح وحجم القشرة الصدغية والجبهية الوسطى الكبيرة بشكل نسبي تعكس النمو المعزز في مرحلة الطفولة المبكرة في الفترة التالية للتبني أو تخفيض التقليل وحجم الفقد الملاحظ في أواخر الطفولة والمراهقة النامية ("أو مزيج من كل منهما). وبالمثل، فإن مساحة السطح الأصغر وحجم القشرة الأمامية السفلية اليمنى قد تعكس انخفاض النمو في الحياة في الحياة المبكرة أو زيادة حجم الفقد في مرحلة الطفولة المتأخرة.

كان لهذه الدراسة العديد من نقاط القوة: من حيث تغلب تصميمها على العديد من القيود التي فرضتها الدراسات السابقة عن سوء المعاملة والأزمة المبكرة، وتشمل مجموعة ضابطة غير محرومة من المتبنين في المملكة المتحدة والتي سمحت لنا من ناحية بعزل تأثير الحرمان المبكر من التجارب السلبية اللاحقة وتأثير التبني في حد ذاته من ناحية أخرى. ولقد تم تسجيل خاصية توقيت الإيداع للعائلات المتبنية بعناية، الأمر الذي مكنا من اختبار آثار مدة الحرمان داخل مجموعة التبني الرومانية. كما تمكنا من ربط بيانات التصوير مع البيانات السريرية وبيانات نسب الذكاء التي تم الحصول عليها من نفس الأفراد واستكشاف كيفية ارتباط التغييرات في الحجم مع التغييرات في السمك القشري ومساحة السطح والانتفاف.

ومع ذلك، فإن الدراسة تنطوي على عدة أوجه قصور ينبغي الإشارة إليها.



أولاً: وعلى الرغم من المظاهر الإيجابية لتصميم هذه الدراسة، فإن افتقارها الضروري إلى النهج التجريبي مما يعني أننا لا نستطيع أن نزعم على نحو قاطع وجود علاقة سببية بين الحرمان وبنية الدماغ. وهذا هو الحال حتى بالنسبة للدليل الأكثر إقناعاً للأثر العرضي.

ثانياً:- ارتباط الجرعة بالاستجابة بين مدة الحرمان والحجم الكلي للدماغ TBV ومساحة سطح القشرة الأمامي الوسطي والحجم. وبالنظر إلى أن الغالبية العظمى من الأطفال دخلوا المؤسسات في الأسابيع القليلة الأولى من حياتهم، فإن هذا المتغير يتحدد بشكل كامل تقريباً بوقت تبنيهم وتركهم للمؤسسات (وليس وقت دخولهم إليها). على الرغم من أنه بشكل عام، تم تحديد توقيت التبني من خلال الأحداث التاريخية، قد تكون هناك عوامل مرتبطة بالتبني المتأخر التي تزيد من خطر تشوهات نمو الدماغ. ولم نجد أي دليل على أن الأطفال الذين تم تبنيهم في وقت متأخر كانوا في خطر متزايد قبل الولادة (مع وزن الولادة كعلامة للنمو داخل الرحم) أو خطر وراثي لحجم أصغر داخل الجمجمة (كما تشير الدرجات متعددة الجينات)، ولكن لا يمكننا استبعاد احتمال أن الأطفال الذين تم تبنيهم في وقت لاحق كانوا في خطر متزايد لأدمغة أصغر بسبب عوامل أخرى لم يتم قياسها.

ثانياً، بسبب صغر حجم العينة مقارنة بعينة المتابعة الكاملة للبالغين، لم يتم تزويدنا إلا بالطاقة الكافية للكشف عن التأثيرات المتوسطة أو الكبيرة. ومع ذلك، لا تزال العينة كبيرة نسبياً بالمقارنة مع دراسات التصوير العصبي السابقة التي تحققت في الحرمان المؤسسي (19، 21، 22)

ثالثاً، على الرغم من أنه جزء لا يتجزأ من التصميم الطولي المتوقع، إلا أن جانب التصوير العصبي في هذه الدراسة كان مقطوعياً عرضياً.

وهناك حاجة إلى دراسات التصوير العصبي الطولي للتحقيق في كيفية تأثير الحرمان في مرحلة الطفولة على مسارات نمو الدماغ وفحص استقرار التغيرات الهيكلية التي لوحظت بعد التعرض للحرمان. رابعاً، تجدر الإشارة إلى أننا كنا قادرين فقط على تقصي أعراض اضطراب نقص الانتباه وفرط النشاط واضطراب طيف التوحد وليس على مستوى التشخيص، وتم تقييم الأعراض باستخدام استبيانات تقييم الوالدين بدلاً من المقابلات السريرية. من خلال عدم افتراض التشخيص السريري كحد قاطع، وكنا قادرين للتحقق من الأعراض كسلسلة متصلة، ولكن لا يمكننا أن نضع استنتاجات بشأن اضطراب تشتت الانتباه وفرط الحركة أو طيف التوحد، حيث أن الاضطرابات السريرية في حد ذاتها والقابلية للتطبيق مع الدراسات التي تستخدم مجموعات من المرضى المشخصين سريريا قد تكون محدودة.

وفي الختام، أظهرنا أن الحرمان المؤسسي -بعد أكثر من 20 عام من انتهاء الحرمان واستبداله بالدعم البيئي في الأسر المتبنية- كان مرتبطاً بالحجم الكلي للدماغ TBV والتغيرات القشرية الإقليمية في مرحلة الشباب. وتوسطت تغييرات حجم الدماغ TBV العلاقة التي كانت تحدث في المؤسسات وانخفاض الذكاء العام وارتفاع مستويات أعراض اضطراب تشتت الانتباه وفرط الحركة في مرحلة البلوغ. ولا يمكن بصورة نهائية استبعاد احتمال أن تكون هذه الارتباطات مرتبطة بمجموعة من العوامل الخارجية المرتبطة بالحرمان المبكر (الذي لم يؤخذ في الاعتبار أو لم يتم التحكم فيه في هذه الدراسة) بل بالحرمان ذاته. ومع ذلك، فإن



هذه النتائج تتفق مع الفرضية القائلة بأن التوقيت المفيد والأزمة الشديدة التي تمر بها في السنوات الأولى من الحياة، من الممكن أن تخلف تأثيراً سلبياً دائماً على نمو الدماغ الذي لا يزال مرتقياً في مرحلة البلوغ.

كما أن النتائج تثير إمكانية أن تحمي التأثيرات التعويضية الإقليمية بعض الأطفال الذين تم تربيتهم مؤسسياً من تطوير اضطراب تشتت الانتباه وفرط الحركة ADHD.

الأدوات والمنهج

المشاركين: شملت عينة المتبنين الانجليز والرومانيين ERA الأصلية عدد 165 من الرومان المتبنين (الروم) ومجموعة ضابطة غير محرومة عدد 52 من متبنين المملكة المتحدة (المملكة المتحدة) تم وضعهم للتبني قبل 6 أشهر ومن هؤلاء، شارك 81 من الروم و 23 من المملكة المتحدة في دراسة تصوير الدماغ للمتبنين باللغة الإنجليزية والرومانية (ERABIS): تم استبعاد 11 من الروم الذين لم يتم وضعهم في مؤسسات ولكن تم تبنيهم بشكل مباشر من عائلات رومانية من التحليل. وأظهرت مستويات دماغهم تفاوتاً أعلى بكثير مقارنة بالروم الذين سبق تبنيهم مؤسسياً، مشيرة إلى أن بيئتهم السابقة قد لا تكون قابلة للمقارنة.

وعلاوة على ذلك، تم استبعاد 2 من المملكة المتحدة و 3 من الروم من التحليل بسبب نقص بيانات التصوير بالرنين المغناطيسي الهيكلي MRA. وشملت العينة النهائية 67 روم (40.6% من العينة الأصلية، 50.7% من الإناث، متوسط العمر = 25.3 عام، المدى العمري من 23 إلى 28 عام) و 21 المملكة المتحدة (40.4% من العينة الأصلية. 38.1% من الإناث، متوسط العمر 24.4 سنة، المدى العمري = 23 إلى 26 سنة). وبناء على ذلك، تم تقدير مدة الحرمان على أساس العمر بالأشهر التي دخل فيها المتبنون أسرة معيشية لأول مرة في المملكة المتحدة.

بالنسبة لمجموعة الروم الذين شوهدوا في الدراسة ERABIS، تراوحت مدة الحرمان بين 3 و 41 شهر

تم جمع البيانات في مركز علوم التصوير العصبي في مستشفى كلية الملك في لندن. وأعطى جميع المشاركين موافقتهم الكتابية المدروسة للمشاركة وتلقوا قسيمة أمان بقيمة 100 جنيه استرليني كتعويض عن وقتهم. وقد حصل هذا النظام على موافقة أخلاقية من لجنة الأخلاقيات التابعة لجامعة ساوثهامبتون

وجامعة كامبرويل سانت هيلانة. Giles National Health Service Research Research

.Committee Ethics Committee (Ethics no. 1400477)



الإجراءات.

النمو البدني :

سُجِّل الطول (بالسنتيمتر) في مرحلة البلوغ المبكر خلال أحدث دراسة متابعة للمتبنين الانجليز والرومانيين ERA، وهي متابعة الشباب البالغين عندما كانت أعمار المشاركين تتراوح بين 22 و 26 سنة، وتم الحصول على وزن الولادة (بالكيلوغرامات) من التقارير الرومانية (57).

نقص التغذية:

تم تسجيل الوزن عندما دخل الأطفال المملكة المتحدة بعد فترة وجيزة من مغادرة مؤسساتهم وتم قياسه على أنه الانحراف المعياري من معايير المملكة المتحدة المعدلة حسب العمر والجنس (58). في ذلك الوقت، عانى 69 ٪ من الروم من سوء التغذية، مع وزن أكثر من 1.5 انحراف معياري SDS أقل من معايير المملكة المتحدة.

نتائج متعددة الجينات للحجم داخل الجمجمة:

تم الحصول على عينات الحمض النووي باستخدام مجموعات خلايا الشدقية وتم تصنيفها جينياً باستخدام أداة الشعاع النفسي اللومينا إنفينيوم 24.

تم حساب درجات الجينات المتعددة للحجم داخل الجمجمة باستخدام (PRSice 59) وعلى أساس الإحصاءات الموجزة من دراسة جمعية تعزيز علم الوراثة العصبية من خلال التحليل ميتا (ENIGMA) على نطاق الجينوم (60)، تمثل درجات الفرد مجموع درجات التأثير المرتبط بالحجم داخل الجمجمة لأحجام تأثير تعدد أشكال النوكليوتيد المفرد (SNPs).

وقد استندت عتبة الاحتمال المثلى (لتفسير معظم التباين الظاهري) لإدراج مصادر القدرة النووية الصغيرة إلى بيانات القيمة الدخيلة المتاحة في هذه العينة.

مشاكل النمو العصبي الخاصة بالحرمان

أعراض البالغين الصغار من ADHD ترتبط وطيف التوحد، و DSE بشكل كبير مع الحرمان (12). وارتبط الروم المسنين بالحرمان في مرحلة مبكرة من النمو ولكنه تراجع بشكل كبير في مرحلة البلوغ المبكرة (12). يتضمن الجدول S1 لمحة عامة عن البيانات المتاحة، ويتضمن الجدول S2 الملحق S1 قائمة بجميع العناصر المستخدمة لكل مجال من مجالات الأعراض.

وقيست أعراض اضطراب فرط النشاط المقترن بالعشرين بندا من البنود المصنفة من قبل الوالدين في مقياس كونرز الشامل لتقييم السلوك ؛ من 0 إلى 18 (16،61).



تعكس البنود الـ 18 أعراض اضطراب تشتت الانتباه وفرط الحركة من الدليل التشخيصي والاحصائي للاضطرابات العقلية الاصدار الخامس DSM 5 وتم تكييفها للبالغين الشباب بتصريح من أصحاب حقوق الطبع والنشر (16).

تم تقييم أعراض التوحد مع 15 بنداً من استبيان التواصل الاجتماعي المصنف للآباء (SCQ)، والذي تم الحكم عليه سابقاً على أنه ذو صلة بنمو الشباب (من 0 إلى 15 مقياس) (12، 62).

تم تصنيف أعراض متلازمة نقص المناعة الذاتية DSE بناءً على استجابات الوالدين على 3 أسئلة أثناء المقابلة، والتي استكشفت بنية كون الشخص "ودود جداً تجاه الغرباء" و "متطفلاً بشكل غير مناسب" و "غير مدرجاً للحدود الاجتماعية"، وتم تصنيف الردود على كل سؤال على أنها موافق (1) أو غير موافق (0)؛ من 0 إلى 3 (12).

تم تقييم معدل الذكاء كمقياس للضعف الإدراكي مع مقياس وكسلر المختصر للذكاء، الطبعة الثانية (63)، والذي يستخدم على نطاق واسع وهو اختبار موثوق للذكاء العام.

الإجراء.

تم تعيين المشاركين عبر البريد والهاتف، وكانوا وأسرهم مدعوون إلى القدوم إلى لندن للمشاركة في هذه الدراسة. وينطوي بروتوكول ERABIS على جلستين للمسح الضوئي وتصوير بالرنين المغناطيسي MRI، التي استغرق حوالي ساعة ككل، وعادة ما كان في أيام متتالية.

في معظم الحالات، تم الحصول على المسح الضوئي في بداية جلسة المسح الأولى بعد تعرف المشاركين على بيئة المسح الضوئي. وكان هناك أيضا جلسة اختبار نفسي عصبي واستبيان، والتي استغرقت 6 ساعات وتضمنت تقييم لنسبة الذكاء.

وأجاب الآباء المتبنون على اختبار كونرز CBRS واستبيان التواصل الاجتماعي SCQ واسئلة مقابلة الـ DSE أثناء دراسة المتابعه السابقة ومتابعة المتبنين الإنجليز والرومانيين ERA لصغار البالغين...

الحصول على بيانات التصوير بالرنين المغناطيسي ومعالجتها

تم الحصول على صور هيكلية على ماسح MR 3.0-Tesla MR750 من شركة جنرال إلكتريك مع لفافات الرأس 12 قناة. قمنا بالحصول على 1 مسح ثلاثي الأبعاد للمغناطيسية ذي وزن T1-مسح صدى متدرج وسريع الإستجابة لكل مشارك (مسح البارامترات: زمن التكرار/زمن الصدى 3.02/7312 مللي ثانية، زاوية قلب 11، 256 × مصفوفة 256، بسُمك 1.2 مم، 196 شريحة عرضية، مجال الرؤية = 270). تم قياس السمك القشري ومساحة السطح ومؤشر التآرجح المحلي وكذلك الأحجام تحت القشرية باستخدام سيرفر مجاني 6.0.0 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>).



وقد تم وصف الإجراء بالتفصيل في مكان آخر (64-68).

تم إجراء التجانس باستخدام نواة 10 مم بعرض كامل/نصف الحد الأقصى (FWHM) لسمك القشرة، ومساحة السطح، والحجم. وبما أن مؤشر التلافيف الموضوعية هو بالفعل مقياس سلس، فقد قمنا فقط بتطبيق نواة 5 FWHM مم من أجل التجانس

التحليل الإحصائي.

التغيرات العالمية والإقليمية التي أعقبت الحرمان المؤسسي.

الحجم الكلي للدماغ TBV والحجم الكلي للمادة الرمادية والبيضاء.

أجريت التحليلات في (69) (R 3.5.0). ولاختبار المجموعة الأولى من الفرضيات، تم استخدام نماذج خطية عامة لاختبار الاختلافات بين المجموعات المحرومة (الروم) والمجموعات غير المحرومة (المملكة المتحدة) في حجم الدماغ TBV والحجم الكلي للمادة الرمادية والبيضاء. وعلاوة على ذلك، تم إجراء الانحدارات الخطية داخل المجموعة المحرومة لاختبار ما إذا كانت هذه القياسات مرتبطة بمدى الحرمان عند استخدامها كإجراء متصل. بعد ذلك، تمت إضافة ارتفاع الجسم كمتغيرات مشاركة في نموذج خطي عام لاختبار ما إذا كانت مدة الحرمان مرتبطة بالحجم الكلي للدماغ بعد ضبط هذه العوامل.

وفي التحليلات اللاحقة، اختبرنا ما إذا كانت مدة الحرمان مرتبطة بالوزن عند الولادة أو الدرجات متعددة الجينات للحجم داخل الجمجمة. وقد اختبرنا أيضاً ما إذا كان قد تم التنبؤ بحجم الدماغ TBV من خلال نقص التغذية (الوزن عند دخول المملكة المتحدة). ثم اختبرنا ما إذا كانت مدة الحرمان تتنبأ بحجم الدماغ TBV إذا تم إضافة الوزن عند الولادة، أو الدرجات متعددة الجينات للحجم داخل الجمجمة، أو الوزن عند دخول المملكة المتحدة كمتغيرات مشاركة في نموذج الجنس كمتغيرات مشاركة في جميع التحليلات، حيث أن نتائج الاختلافات بين الجنسين في حجم الدماغ ثابتة (70).

التغيرات القشرية الإقليمية

لاختبار التغيرات القشرية الإقليمية التي تلي الحرمان المؤسسي خارج التأثيرات العالمية، في مقارنة تعتمد على سطح الدماغ بالكامل، اختبرنا أولاً الاختلافات بين المجموعات المحرومة وغير المحرومة في السمك القشري، والمساحة السطحية، والحجم، وتشكيل التلافيف باستخدام نماذج خطية عامة. كما أجريت تحليلات الانحدار الخطي للدماغ بالكامل داخل المجموعة المحرومة للتحقق مما إذا كانت هناك علاقة خطية بين مدة الحرمان وأي من هذه القياسات. وأجريت هذه التحليلات باستخدام سيرفر مجاني 6.0.0.



بالإضافة إلى الجنس، تم إدخال حجم الدماغ TBV كمتغير مشترك للحجم والمساحة السطحية، وقياسات التلافيف المحلية (مثل هذه، ولكن ليس السمك القشري، ترتبط خطياً ب TBV حجم الدماغ) (٣٢) لفحص ما إذا كانت هناك اختلافات إقليمية (موضعية) بين المجموعات التي لم تكن متناسبة مع حجم الدماغ العالمي.

بالنسبة لتحليلات كل الدماغ، تم إجراء تصحيح clusterwise لعدة مقارنات باستخدام محاكاة مونت كارلو (الحد الرأسي $P < 0.05$ ، الحد العنقودي $P < 0.05$).

المستويات تحت القشرية

قمنا باختبار الاختلافات بين المجموعات المحرومة وغير المحرومة في الأحجام تحت القشرية النسبية (بما في ذلك الجنس وحجم الدم الإجمالي كمتغيرات مشاركة) في النماذج الخطية العامة. وكانت المستويات التي تم فحصها هي اللوزة (amygdala) والحصين (hippocampus) والمهاد (thalamus) والنواة المتكئة (nucleus accumbens) والنواة المذنبة (caudate nucleus) البوتامين، و اللولبية الشاحبة للنصفين الأيمن والأيسر على حدة.

وعلاوة على ذلك، تم إجراء ارتباطات جزئية لتحديد ما إذا كانت مدة الحرمان مرتبطة بالحجم تحت القشري النسبي (تزامن للجنس وحجم الدماغ TBV). تم تصحيح كل مجموعة من النماذج لإجراء مقارنات متعددة باستخدام إجراء معدل الاكتشاف الخاطئ (71) ($q=0.05$) العلاقة بنتائج النمو العصبي.

TBV

للإجابة على سؤالنا البحثي الثاني، بحثنا فيما إذا كان معدل الحجم الكلي للدماغ TBV في المتوسط د في النتائج العصبية التنموية الخاصة بالحرمان.

في هذه الدراسة، قمنا بالتحقيق في أعراض ADHD، ASD، ومعدل الذكاء. وقد ارتبطت أعراض ال DSE أيضاً بالحرمان المؤسسي. ومع ذلك، كما كان هناك حالة واحدة فقط مع أعراض DSE في مجموعة المتبنيين في المملكة المتحدة، لم يكن من الممكن إجراء تحليلات التوسط.

اختبرنا أولاً الاختلافات بين المجموعات (المحرومين وغير المحرومين) في معدل الذكاء أو أعراض اضطراب تشتت الانتباه مع فرط النشاط أو التوحد باستخدام 3 نماذج خطية عامة. ثم استخدمنا تحليل نموذج المسار في إطار نموذج معادلة هيكلية للتحقق مما إذا كان ال TBV قد توسط إحصائياً العلاقة بين الإيداع المؤسسي ونسبة الذكاء أو اضطراب تشتت الانتباه مع فرط النشاط أو التوحد (في 3 نماذج منفصلة). باستخدام حزمة "لافان" (72)، تم تنفيذ 5000 برنامج لحساب (تصحيح التحيز) CIs و SEs للتأثيرات المباشرة وغير المباشرة.



تمت إزالة تأثير الجنس على حجم الدماغ TBV قبل إدخال المتبقي في النموذج. وبما أنه تم للتو تحديد جميع نماذج الوساطة، لم يتم احتساب أي مؤشرات نموذجية ملائمة.

التغيرات القشرية الإقليمية

تم اختيار جميع المجموعات الهامة التي تم تحديدها على أنها حساسة لإيداع المؤسسات أو مدة الحرمان كمواضع ذات أهميه.

وتم استخلاص متوسطات الأحجام الرأسية لكل مجموعة وكل مشارك مع الانحدار عن المتغيرات المشاركة في TBV والجنس.

أجرينا نماذج المسار كما في الأعلى لاختبار ما إذا كانت المناطق ذات الاهتمام تتوسط في العلاقة بين الإيداع في المؤسسات أو مدة الحرمان وأعراض معدل الذكاء أو اضطراب فرط النشاط ونقص الانتباه أو التوحد (باستخدام 3 نماذج منفصلة لكل منطقة محل اهتمام، مما يؤدي إلى 9 نماذج في المجموع).

توافر البيانات

. يتم إيداع البيانات التي تدعم نتائج هذه الدراسة في نظام إدارة البيانات البحثية في كلية كينجز لندن (<https://doi.org/10.18742/RDM01-497>) وسيتم مشاركتها عن طريق البريد الإلكتروني.

شكر

نعرب عن امتناننا للدعم والتفاني المستمرين من جانب الأسر التي شاركت في هذا البرنامج ERA، كما نشكر نايل بورك على مساعدته في جمع البيانات. وقد تم تمويل هذا النظام من خلال منحة مجلس البحوث الطبية .MR/K022474/1

قامت منحة مجلس البحث الاقتصادي والاجتماعي RES-062-23-3300 بتمويل متابعة الشباب البالغين. ويعترف فريق الدراسة بدعم شبكة البحوث السريرية التابعة للمعهد الوطني للبحوث الصحية (NIHR). تم دعم M.A.M. بشكل جزئي من قبل مركز البحوث الطبية الحيوية التابع للمعهد الوطني لحقوق الإنسان في جنوب لندن، ومؤسسة خدمة الصحة الوطنية في ماودسلي (NHS)، وكلية الملك في لندن.

والآراء المعبر عنها هي آراء المؤلفين وليست بالضرورة آراء دائرة الصحة الوطنية أو المعاهد الوطنية لحقوق الإنسان أو إدارة الصحة والرعاية الاجتماعية.



المراجع

1. R. J. Zatorre, R. D. Fields, H. Johansen-Berg, Plasticity in gray and white: Neuroimaging changes in brain structure during learning. *Nat. Neurosci.* 15, 528–536 (2012).
2. M. Rutter, T. G. O'Connor; English and Romanian Adoptees (ERA) Study Team, Are there biological programming effects for psychological development? Findings from a study of Romanian adoptees. *Dev. Psychol.* 40, 81–94 (2004).
3. J. H. Gilmore, R. C. Knickmeyer, W. Gao, Imaging structural and functional brain development in early childhood. *Nat. Rev. Neurosci.* 19, 123–137 (2018).
4. S. J. Lupien, B. S. McEwen, M. R. Gunnar, C. Heim, Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 434–445 (2009).
5. M. Morimoto, N. Morita, H. Ozawa, K. Yokoyama, M. Kawata, Distribution of glu- cocorticoid receptor immunoreactivity and mRNA in the rat brain: An immunohisto- chemical and in situ hybridization study. *Neurosci. Res.* 26, 235–269 (1996).
6. M. Rutter, R. Kumsta, W. Schlotz, E. Sonuga-Barke, Longitudinal studies using a “natural experiment” design: The case of adoptees from Romanian institutions. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 51, 762–770 (2012).
7. V. J. Dunn et al., Profiles of family-focused adverse experiences through childhood and early adolescence: The ROOTS project a community investigation of adolescent mental health. *BMC Psychiatry* 11, 109 (2011).
8. J. R. Baldwin, A. Reuben, J. B. Newbury, A. Danese, Agreement between prospective and retrospective measures of childhood maltreatment: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 76, 584–593 (2019).
9. J. Hardt, M. Rutter, Validity of adult retrospective reports of adverse childhood experiences: Review of the evidence. *J. Child Psychol. Psychiatry* 45, 260–273 (2004).
10. J. B. Newbury et al., Measuring childhood maltreatment to predict early-adult psychopathology: Comparison of prospective informant-reports and retrospective self-reports. *J. Psychiatr. Res.* 96, 57–64 (2018).
11. M. H. Teicher, J. A. Samson, Annual research review: Enduring neurobiological effects of childhood abuse and neglect. *J. Child Psychol. Psychiatry* 57, 241–266 (2016).
12. E. J. S. Sonuga-Barke et al., Child-to-adult neurodevelopmental and mental health trajectories after early life deprivation: The young adult follow-up of the longitudinal English and Romanian Adoptees study. *Lancet* 389, 1539–1548 (2017).
13. C. H. Zeanah et al., Institutional rearing and psychiatric disorders in Romanian pre- school children. *Am. J. Psychiatry* 166, 777–785 (2009).
14. M. Rutter; English and Romanian Adoptees (ERA) Study Team, Developmental catch- up, and deficit, following adoption after severe global early privation. *J. Child Psychol. Psychiatry* 39, 465–476 (1998).
15. American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)* (American Psychiatric Pub, 2013).
16. M. Kennedy et al., Early severe institutional deprivation is associated with a persistent variant of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: Clinical presentation, developmental continuities and life circumstances in the English and Romanian Adoptees study. *J. Child Psychol. Psychiatry* 57, 1113–1125 (2016).
17. J. L. Hanson et al., Early neglect is associated with alterations in white matter integrity and cognitive functioning. *Child Dev.* 84, 1566–1578 (2013).
18. M. A. Mehta et al., Amygdala, hippocampal and corpus callosum size following severe early institutional deprivation: The English and Romanian Adoptees study pilot. *J. Child Psychol. Psychiatry* 50, 943–951 (2009).
19. A. S. Hodel et al., Duration of early adversity and structural brain development in post-institutionalized adolescents. *Neuroimage* 105, 112–119 (2015).



20. N. Tottenham et al., Prolonged institutional rearing is associated with atypically large amygdala volume and difficulties in emotion regulation. *Dev. Sci.* 13, 46–61 (2010).
21. J. L. Hanson et al., Behavioral problems after early life stress: Contributions of the hippocampus and amygdala. *Biol. Psychiatry* 77, 314–323 (2015).
22. M. A. Sheridan, N. A. Fox, C. H. Zeanah, K. A. McLaughlin, C. A. Nelson, 3rd, Variation in neural development as a result of exposure to institutionalization early in childhood. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 109, 12927–12932 (2012).
23. K. A. McLaughlin et al., Widespread reductions in cortical thickness following severe early-life deprivation: A neurodevelopmental pathway to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry* 76, 629–638 (2014).
24. G. Li et al., Mapping longitudinal development of local cortical gyrification in infants from birth to 2 years of age. *J. Neurosci.* 34, 4228–4238 (2014).
25. A. E. Lyall et al., Dynamic development of regional cortical thickness and surface area in early childhood. *Cereb. Cortex* 25, 2204–2212 (2015).
26. M. H. Teicher, J. A. Samson, C. M. Anderson, K. Ohashi, The effects of childhood maltreatment on brain structure, function and connectivity. *Nat. Rev. Neurosci.* 17, 652–666 (2016).
27. K. Ohashi et al., Susceptibility or resilience to maltreatment can be explained by specific differences in brain network architecture. *Biol. Psychiatry* 85, 690–702 (2019).
28. M. A. McDaniel, Big-brained people are smarter: A meta-analysis of the relationship between in vivo brain volume and intelligence. *Intelligence* 33, 337–346 (2005).
29. M. Hoogman et al., Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: A cross-sectional mega-analysis. *Lancet Psychiatry* 4, 310–319 (2017).
30. M. Hoogman et al., Brain imaging of the Cortex in ADHD: A coordinated analysis of large-scale clinical and population-based samples. *Am. J. Psychiatry* 176, 531–542 (2019).
31. M. Rutter et al., Effects of profound early institutional deprivation: An overview of findings from a UK longitudinal study of Romanian adoptees. *Eur. J. Dev. Psychol.* 4, 332–350 (2007).
32. J. Barnes et al., Head size, age and gender adjustment in MRI studies: A necessary nuisance? *Neuroimage* 53, 1244–1255 (2010).
33. I. C. Weaver, M. J. Meaney, M. Szyf, Maternal care effects on the hippocampal transcriptome and anxiety-mediated behaviors in the offspring that are reversible in adulthood. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103, 3480–3485 (2006).
34. F. Y. Ismail, A. Fatemi, M. V. Johnston, Cerebral plasticity: Windows of opportunity in the developing brain. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 21, 23–48 (2017).
35. E. I. Knudsen, Sensitive periods in the development of the brain and behavior. *J. Cogn. Neurosci.* 16, 1412–1425 (2004).
36. A. Chirita-Emandi, G. Doros, I. J. Simina, M. Gafencu, M. Puiu, Head circumference references for school children in western Romania. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi* 119, 1083–1091 (2015).
37. M. H. Van Ijzendoorn, M. J. Bakermans-Kranenburg, F. Juffer, Plasticity of growth in height, weight, and head circumference: Meta-analytic evidence of massive catch-up after international adoption. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 28, 334–343 (2007).
38. M. M. Bohlken et al., Topology of genetic associations between regional gray matter volume and intellectual ability: Evidence for a high capacity network. *Neuroimage* 124, 1044–1053 (2016).
39. H. Larsson, Z. Chang, B. M. D’Onofrio, P. Lichtenstein, The heritability of clinically diagnosed attention deficit hyperactivity disorder across the lifespan. *Psychol. Med.* 44, 2223–2229 (2014).
40. B. Tick, P. Bolton, F. Happé, M. Rutter, F. Rijdsdijk, Heritability of autism spectrum disorders: A meta-analysis of twin studies. *J. Child Psychol. Psychiatry* 57, 585–595 (2016).
41. W. Johnson, L. Penke, F. M. Spinath, Heritability in the era of molecular genetics: Some thoughts for understanding genetic influences on behavioural traits. *Eur. J. Pers.* 25, 254–266 (2011).



42. M. J. Meaney, Epigenetics and the biological definition of gene x environment in-teractions. *Child Dev.* 81, 41–79 (2010).
43. J. L. Y. Cheong et al., Contribution of brain size to IQ and educational underperformance in extremely preterm adolescents. *PLoS One* 8, e77475 (2013).
44. A. T. Bhutta, M. A. Cleves, P. H. Casey, M. M. Craddock, K. J. S. Anand, Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: A meta- analysis. *JAMA* 288, 728–737 (2002).
45. N. Morandotti et al., Childhood abuse is associated with structural impairment in the ventrolateral prefrontal cortex and aggressiveness in patients with borderline personality disorder. *Psychiatry Res.* 213, 18–23 (2013).
46. L. Lim, J. Radua, K. Rubia, Gray matter abnormalities in childhood maltreatment: A voxel-wise meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* 171, 854–863 (2014).
47. A. L. Gold et al., Childhood abuse and reduced cortical thickness in brain regions involved in emotional processing. *J. Child Psychol. Psychiatry* 57, 1154–1164 (2016).
48. J. L. Hanson et al., Early stress is associated with alterations in the orbitofrontal cortex: A tensor-based morphometry investigation of brain structure and behavioral risk. *J. Neurosci.* 30, 7466–7472 (2010).
49. K. Thomaes et al., Reduced anterior cingulate and orbitofrontal volumes in child abuse-related complex PTSD. *J. Clin. Psychiatry* 71, 1636–1644 (2010).
50. R. A. Cohen et al., Early life stress and morphometry of the adult anterior cingulate cortex and caudate nuclei. *Biol. Psychiatry* 59, 975–982 (2006). Erratum in: *Biol. Psychiatry*, 60, 1023 (2006).
51. J. M. Sheffield, L. E. Williams, N. D. Woodward, S. Heckers, Reduced gray matter volume in psychotic disorder patients with a history of childhood sexual abuse. *Schizophr. Res.* 143, 185–191 (2013).
52. U. Dannlowski et al., Limbic scars: Long-term consequences of childhood maltreatment revealed by functional and structural magnetic resonance imaging. *Biol. Psychiatry* 71, 286–293 (2012).
53. A. Tomoda et al., Reduced prefrontal cortical gray matter volume in young adults exposed to harsh corporal punishment. *Neuroimage* 47 (suppl. 2), T66–T71 (2009).
54. R. A. Morey, C. C. Haswell, S. R. Hooper, M. D. De Bellis, Amygdala, Hippocampus, and ventral medial prefrontal cortex volumes differ in maltreated youth with and without chronic posttraumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology* 41, 791– 801 (2016).
55. J. L. Hanson et al., Structural variations in prefrontal cortex mediate the relationship between early childhood stress and spatial working memory. *J. Neurosci.* 32, 7917– 7925 (2012).
56. E. McCrory, S. A. De Brito, E. Viding, Research review: The neurobiology and genetics of maltreatment and adversity. *J. Child Psychol. Psychiatry* 51, 1079–1095 (2010).
57. English and Romanian Study Team, II. Methods and measures used for follow-up at 15 years of the English and Romanian Adoptee (ERA) study. *Monogr. Soc. Res. Child Dev.* 75, 21–47 (2010).
58. E. J. S. Sonuga-Barke et al., Is sub-nutrition necessary for a poor outcome following early institutional deprivation? *Dev. Med. Child Neurol.* 50, 664–671 (2008).
59. J. Euesden, C. M. Lewis, P. F. O’Reilly, PRSice: Polygenic risk score software. *Bioinformatics* 31, 1466–1468 (2015).
60. H. H. H. Adams et al., Novel genetic loci underlying human intracranial volume identified through genome-wide association. *Nat. Neurosci.* 19, 1569–1582 (2016).
61. C. K. Conners, J. Pitkanen, S. R. Rzepa, *Conners Comprehensive Behavior Rating Scale* (Springer, New York, NY, 2011).
62. M. Rutter, A. Bailey, C. Lord, *The Social Communication Questionnaire* (Western Psychological Services, Torrance, CA, 2003).
63. D. Wechsler, *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence* (NCS Pearson, San Antonio, TX, ed. 8, 2011).
64. A. M. Dale, B. Fischl, M. I. Sereno, Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction.



Neuroimage 9, 179–194 (1999).

65. B. Fischl et al., Whole brain segmentation: Automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron* 33, 341–355 (2002).

66. A. M. Winkler et al., Measuring and comparing brain cortical surface area and other areal quantities. *Neuroimage* 61, 1428–1443 (2012).

67. M. Schaer et al., A surface-based approach to quantify local cortical gyrification. *IEEE Trans. Med. Imaging* 27, 161–170 (2008).

68. J. E. Iglesias et al.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: Application to adaptive segmentation of in vivo MRI. *Neuroimage* 115, 117–137 (2015).

69. R Core Team, R: A Language and Environment for Statistical Computing (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2018).

70. A. N. Ruigrok et al., A meta-analysis of sex differences in human brain structure. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 39, 34–50 (2014).

71. Y. Benjamini, Y. Hochberg, Controlling the false discovery rate: A practical and powerful approach to multiple testing. *J. R. Stat. Soc. B* 57, 289–300 (1995).

72. Y. Rosseel, lavaan: An R package for structural equation modeling. *J. Stat. Softw.* 48, 1–36 (2012). Mackes et al. *PNAS* | January 7, 2020 | vol. 117 | no. 1 | 649 NEUROSCIENCE PSYCHOLO

"تحتفظ جميع حقوق الترجمة لقسم الترجمة بمؤسسة الاحتضان في مصر
قام بالترجمة
الاستاذة / أميرة مصطفى محمود
تحت رعاية مسؤول قسم الترجمة
الأستاذ / ممدوح عبدالعال ممدوح
أخصائي اجتماعي و أستاذي الأسر الكافلة بمؤسسة الاحتضان في مصر