

# **Weak functional connectivity in the human fetal brain prior to preterm birth**

## **Debole connettività funzionale nel cervello fetale umano precedente alla nascita pretermine**

*Articolo tratto da: Scientific Reports gennaio 2017*

È stato suggerito che i problemi neurologici più frequenti in questi bambini pretermine siano espressi prima della nascita, ma a causa delle limitazioni tecnologiche, è stato difficile testarlo negli umani. Abbiamo applicato una nuova risonanza magnetica funzionale (f-MRI) fetale in stato di riposo per misurare la funzionalità in 32 feti umani in utero e abbiamo trovato che la connettività funzionale neurale a livello sistemico era diminuita nei feti che sarebbero successivamente nati pretermine. La connettività neurale era ridotta nella regione pre-linguistica dell'emisfero sinistro, e il grado con cui la connettività di questa regione sinistra del linguaggio si estendeva nell'omologo dell'emisfero destro era positivamente associato con il tempo trascorso tra l'esame fMRI e il parto. Questo risultato porta la prima evidenza che le alternazioni della connettività funzionale nei cervelli pretermine è identificabile prima della nascita. Questo suggerisce che i disturbi del neurosviluppo associati con la nascita pretermine devono risultare da traumi neurologici che avvengono in utero.

I problemi di sviluppo sono significativamente più comuni nei bambini nati pretermine. Gli studi epidemiologici e di meta-analisi indicano che i bambini pretermine sono tre volte più a rischio di sviluppare autismo, disturbi di iperattività/deficit e disturbi emotivi, cinque volte più probabilità di manifestare anomalie neurologiche e tre volte più probabilità di sperimentare fallimenti scolastici. Gli studi di neuropatologia dei traumi cranici nei bambini prematuri hanno identificato alterazioni nella materia cerebrale bianca, materia grigia e fibre di proiezione nel cervello di bambini pretermine. Le irregolarità neurali sono stati osservati anche a livello sistemico, con alterazioni dell'architettura nello schema di connessioni su ampia scala identificati nei bambini nati pretermine. Questo studio riporta una diminuzione coerente con l'attività misurata attraverso i circuiti cerebrali, indicativa dell'ampia connettività negli individui nati pretermine dall'infanzia all'età adulta. Dando un robusto collegamento tra i disturbi neurologici e la connettività neurale atipica su larga scala (vedere anche riferimenti 17-37), la teoria è evoluta in considerazioni circa il fatto che il deterioramento neurologico dopo la nascita pretermine può derivare da alterazioni nella connettività neurale e le recenti evidenze provvedono a sostenere queste nuove affermazioni.

Un obiettivo critico per la corrente ricerca è la separazione delle influenze intrauterine ed extrauterine sulla menomazione dello sviluppo cerebrale, e l'isolamento degli indicatori precoci del cambiamento nell'architettura connettivale del cervello pretermine. Mentre molto è stato guadagnato dagli esami del cervello pretermine dopo la nascita, esami dei network del cervello umano alla nascita pretermine o successivi sono confusi da potenziali traumi conferiti sia dall'assenza di elementi neuro protettivi sia dalla presenza di sostanze neurotossiche, che sono condizioni intrinseche del parto prematuri. È stata posta enfasi sull'ipossia ischemica e le infezioni/infiammazioni come cause a monte dei traumi del cervello pretermine, ma ci sono fattori considerati molto meno frequentemente che influenzano lo sviluppo cerebrale, inclusa le complicazioni respiratorie extrauterine e gli effetti della deprivazione fetale dagli ormoni e fattori nutritivi materni. Gli studi di connettività funzionale neurale precedenti alla nascita pretermine hanno bisogno di isolare i processi che cominciano nell'utero. Se la connettività funzionale è

alterata nel cervello pretermine in utero, le influenze sfavorevoli dei fattori extrauterini non possono essere la causa di queste differenze. I recenti sviluppi della metodologia della fMRI in stato di riposo (rs-fMRI) per i feti umani offrono la prima opportunità di investigare le alterazioni della connettività funzionale prima della nascita.

In questo studio abbiamo utilizzato la rs-fMRI per misurare la connettività neurale in utero in 32 feti umani, 14 dei quali sono successivamente nati pretermine. Abbiamo occupato un'analisi di distribuzione della connettività intrinseca dei dati della rs-fMRI in una mappa sincronizzata con i segnali MRI nel tempo attraverso il cervello fetale. Abbiamo poi ricercato la relazione tra l'età connettivale e gestazionale alla valutazione fMRI e al parto. Infine, è stata eseguita un'analisi di classificazione post-hoc per esplorare le regioni in cui le connessioni specifiche sono più responsivi ai cambiamenti intrinseci della distribuzione delle connessioni (ICD) valutando le differenze tra i gruppi pretermine e a termine.

### *risultati*

36 donne, con una media d'età di 25.3 anni, SD, sottoposti alla MRI tra la loro ventiduesima e trentaseiesima settimana di gestazione, con una media di nascita pretermine di 32 settimane, con un range tra la 25 e la 34 settimana. Il gruppo di comparazione è stato abbinato al caso di controllo basato su GA al momento della risonanza e al genere del feto (tabella 1). Quattro partecipanti ad alto rischio sono stati esclusi a causa di una restrizione della crescita fetale intrauterina, o IUGR, che può influenzare la connettività del network neurale. Il campione di studio finale consiste in 14 gravidanze che finiscono in parti pretermine tra la 24a e la 35a settimana, e 18 gravidanze senza complicazioni. Esiti di patologie alla nascita e alla placenta dei campioni pretermine sono esposti nella Tabella 1 supplementare.

Gli studi che dimostrano differenze postnatali nello sviluppo cerebrale in funzione del sesso, dello stress materno prenatale e dello stato socioeconomico introducono la possibilità che la connettività funzionale intrauterina deve differire come un risultato di questi fattori. Abbiamo esaminato la possibilità che questi o altri indicatori chiave potessero differire tra i nostri gruppi di studio. Non è stata osservata nessuna differenza tra i gruppi di studio nel sesso o nell'età del feto, la misura demografica o di QI materno, né di qualità delle misurazioni dei dati fMRI (Tabella 1). Da questo deduciamo che le differenze tra gruppi non risultano da caratteristiche del contesto psicologico o sociale che devono differire tra i gruppi o dalla qualità dei dati, ma dal tasso di alterazione dello sviluppo cerebrale nei feti che poi sono nati pretermine.