

Hjärnans utveckling hos friska barn

Ph.d. Pär Nyström, par.nystrom@psyk.uu.se

Forskare, Uppsala Universitet

Uppsala Barn- och Babylab



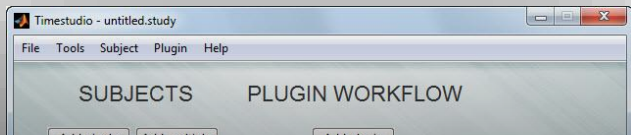


PROJEKT

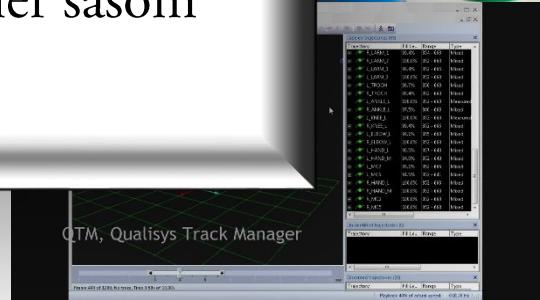
Småsyskon

EUROSIBS
The European Babysibs Autism Research Network

Uppsala **B**arn-
& **B**aby **L**ab



Vi använder också fMRI och DNA (även i projekt med tvillingstudiedesign). Och så klart frågeformulär, intervjuer och kliniska bedömningsbatterier såsom MSEL, AOSI, ADOS, Vineland, etc.



- Hjärnans evolution
- Hjärnans utveckling och anläggning: Fokus på genetik och epigenetik
- Elektrofysiologiska metoder och tillämpningar
- Metoder för morfologisk och funktionell hjärnavbildning
- Studiebesök Bioimaging Center SUS
- Hjärnans plasticitet
- *Hjärnans utveckling hos friska barn*
- *Störningar av hjärnans utveckling*
- ADHD och autism i ett livslöppsperspektiv
- Affektlivets neuropsykologi
- Affektlivets utveckling
- Uppmärksamhetsfunktioner och deras utveckling
- Neuropsykologins historia och teori
- Hjärnans nätverk
- Hjärnans minnessystem och deras åldrande
- Minnets neuropsykologi – falska minnen
- Språkstörningar – speciellt dyslexi
- Missbruk av alkohol, droger och spel
- Epilepsi hos barn och vuxna
- MS
- Cerebrovaskulära sjukdomar
- Parkinsons sjukdom
- Huntintons sjukdom
- Spatiala funktioner
- Störningar av spatiala funktioner
- Alzheimers sjukdom och Lewi-body demens
- Neuropatologi vid demens
- Frontotemporal demens
- Hjärnvisning
- Hjärntumörer hos vuxna och barn
- Skade- och läkningsmekanismer vid skalltrauma
- Exekutiva funktioner och störningar - psykoser

- Hjärnans evolution
- Hjärnans utveckling och anläggning: Fokus på genetik och epigenetik
- Elektrofysiologiska metoder och tillämpningar
- Metoder för morfologisk och funktionell hjärnavbildning
- Studiebesök Bioimaging Center SUS
- Hjärnans plasticitet
- *Hjärnans utveckling hos friska barn*
- *Störningar av hjärnans utveckling*
- ADHD och autism i ett livsloppsperspektiv
- Affektlivets neuropsykologi
- Affektlivets utveckling
- Uppmärksamhetsfunktioner och deras utveckling
- Neuropsykologins historia och teori
- Hjärnans nätverk
- Hjärnans minnessystem och deras åldrande
- Minnets neuropsykologi – falska minnen
- Språkstörningar – speciellt dyslexi
- Missbruk av alkohol, droger och spel
- Epilepsi hos barn och vuxna
- MS
- Cerebrovaskulära sjukdomar
- Parkinsons sjukdom
- Huntintons sjukdom
- Spatiala funktioner
- Störningar av spatiala funktioner
- Alzheimers sjukdom och Lewi-body demens
- Neuropatologi vid demens
- Frontotemporal demens
- Hjärnvisning
- Hjärntumörer hos vuxna och barn
- Skade- och läkningsmekanismer vid skalltrauma
- Exekutiva funktioner och störningar - psykoser

- Hjärnans evolution
- Hjärnans utveckling och anläggning: Fokus på genetik och epigenetik
- Elektrofysiologiska metoder och tillämpningar
- Metoder för morfologisk och funktionell hjärnabbildning
- Studiebesök Bioimaging Center SUS
- Hjärnans plasticitet
- *Hjärnans utveckling hos friska barn*
- *Störningar av hjärnans utveckling*
- ADHD och autism i ett livslöppsperspektiv
- Affektlivets neuropsykologi
- Affektlivets utveckling
- Uppmärksamhetsfunktioner och deras utveckling
- Neuropsykologins historia och teori
- Hjärnans nätverk
- Hjärnans minnessystem och deras åldrande
- Minnets neuropsykologi – falska minnen
- Språkstörningar – speciellt dyslexi
- Missbruk av alkohol, droger och spel
- Epilepsi hos barn och vuxna
- MS
- Cerebrovaskulära sjukdomar
- Parkinsons sjukdom
- Huntintons sjukdom
- Spatiala funktioner
- Störningar av spatiala funktioner
- Alzheimers sjukdom och Lewi-body demens
- Neuropatologi vid demens
- Frontotemporal demens
- Hjärnvisning
- Hjärntumörer hos vuxna och barn
- Skade- och läkningsmekanismer vid skalltrauma
- Exekutiva funktioner och störningar - psykoser

Min plan för idag

- Aktuell spädbarnsforskning
- Principer, mekanismer och strukturer för neural utveckling, typisk utveckling
- Metoder för att studera/bedöma neural/kognitiv utveckling
- Det utvecklingspsykopatologiska perspektivet
- Exempel: autism, Projekt Småsyskon
- Er plan för idag...? Påverka verksamheten / påverka forskningen

Aktuell spädbarnsforskning

- Vem forskar på spädbarn?

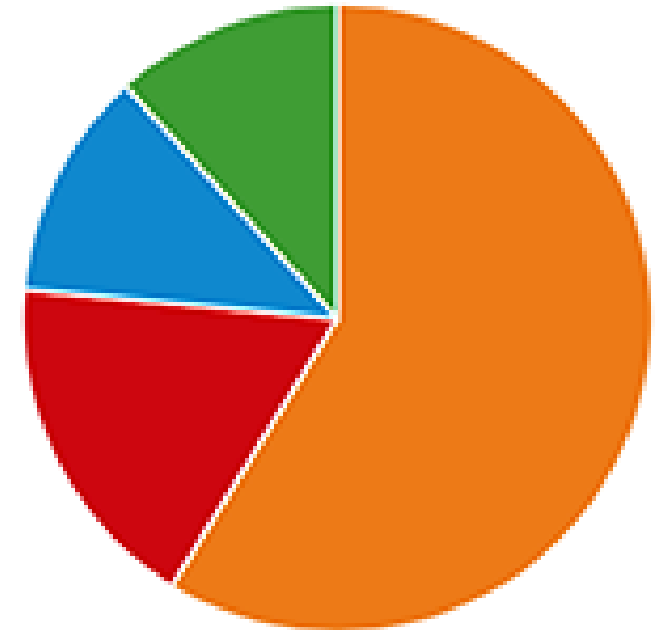
Spädbarnsforskning på psykologiska inst. i Sverige



- Uppsala Barn- och BabyLab, Uppsala Universitet, tutti-frutti
 - Tidiga markörer, från spädbarn till förskolebarn; flyktingar; motorisk utveckling, numerositet
- KI, KIND
- Stockholms Universitet, språk, emotioner, neonatal
- Linköping Baby- och Barnlab, Linköpings Universitet, diverse + funktionshinder
- Göteborgs Universitet, AMBLE, inlärning
- Umeå Universitet, prematura barn, motorisk utveckling
- Mittuniversitetet, inget
- Luleå, inget
- Lund, oklart
- Andra...

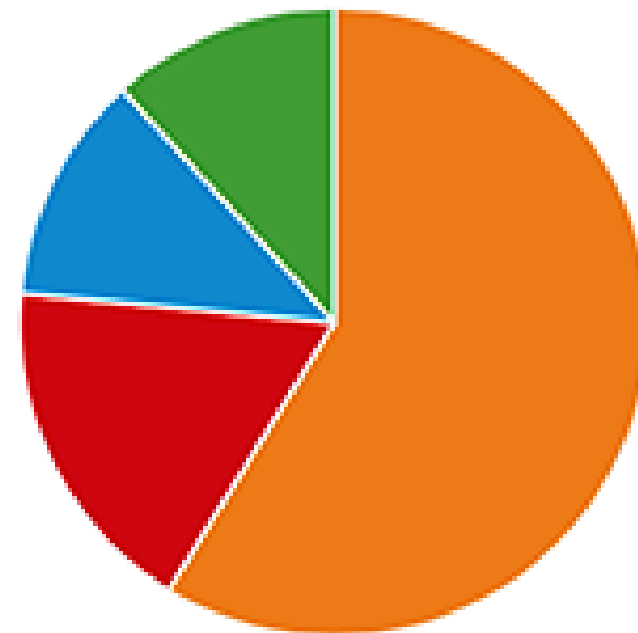
Viktiga frågor

- Vem får pengar att forska på spädbarn, och varför?
- Vilka frågor kan vi forska på?
- Vilka är de viktigaste frågorna att svara på?



Viktiga frågor

- Vem får pengar att forska på spädbarn, och varför?
 - Oftast erfarna forskare och potentiella stjärnskott med stöd
- Vilka frågor kan vi forska på?
 - Tillgängliga populationer och etiska metoder krävs
- Vilka är de viktigaste frågorna att svara på?
 - De som hittar påverkbara mekanismer; grundforskning
- Vad borde vi forska om?



Spädbarnsforskning - trender

- Mer fokus på individuella skillnader: hur relaterar tidiga förmågor till senare?
Longitudinella studier!
- Mer internationella samarbete kring svårrekryterade grupper och stora populationer.
Stora EU-anslag.
- Metodologiska framsteg: nya metoder gör det möjligt att studera utveckling på fler nivåer än tidigare. Och oftare. Och i kombination med varandra.

Spädbarnsforskning – trender i metoder

BETEENDE

- Eye tracking – något som vi använder väldigt ofta
- Motion capture
- Virtual reality, välkontrollerade miljöer
- Surfplattor/smartphones

HJÄRNAN

- EEG
- fMRI
- fNIRS

Hjärnans utveckling - 4 principer

Nr 1: Vitala strukturer först

Nr 2: Senare utvecklade strukturer i hjärnan tenderar att inhibera tidigare strukturer




Nr 3: Hjärnan skär bort kopplingar

Nr 4: Hastigheten och kopplingarna mellan olika områden i hjärnan ökar, upp till 100-tals multiplar

Fysisk utveckling – från foster till vuxen

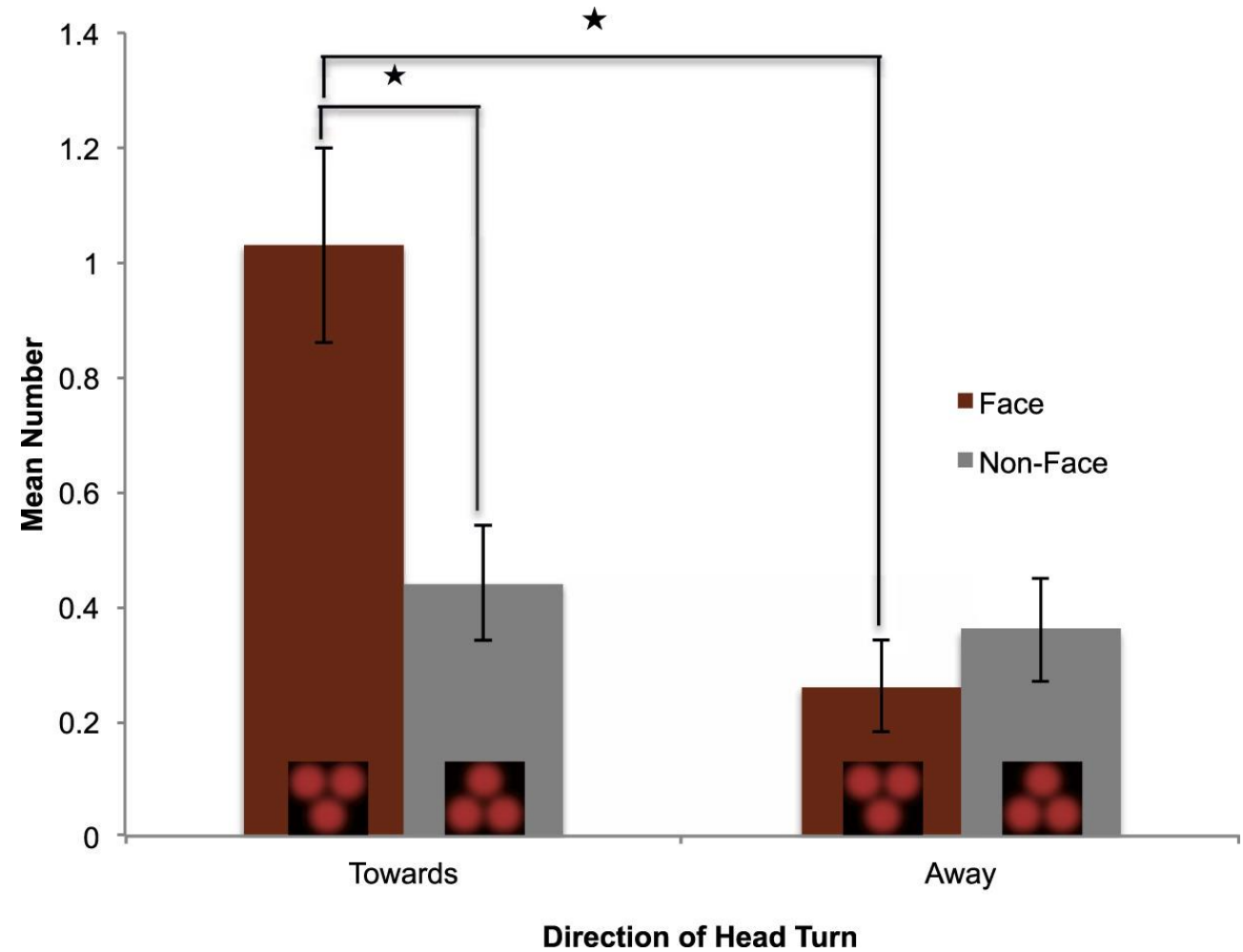
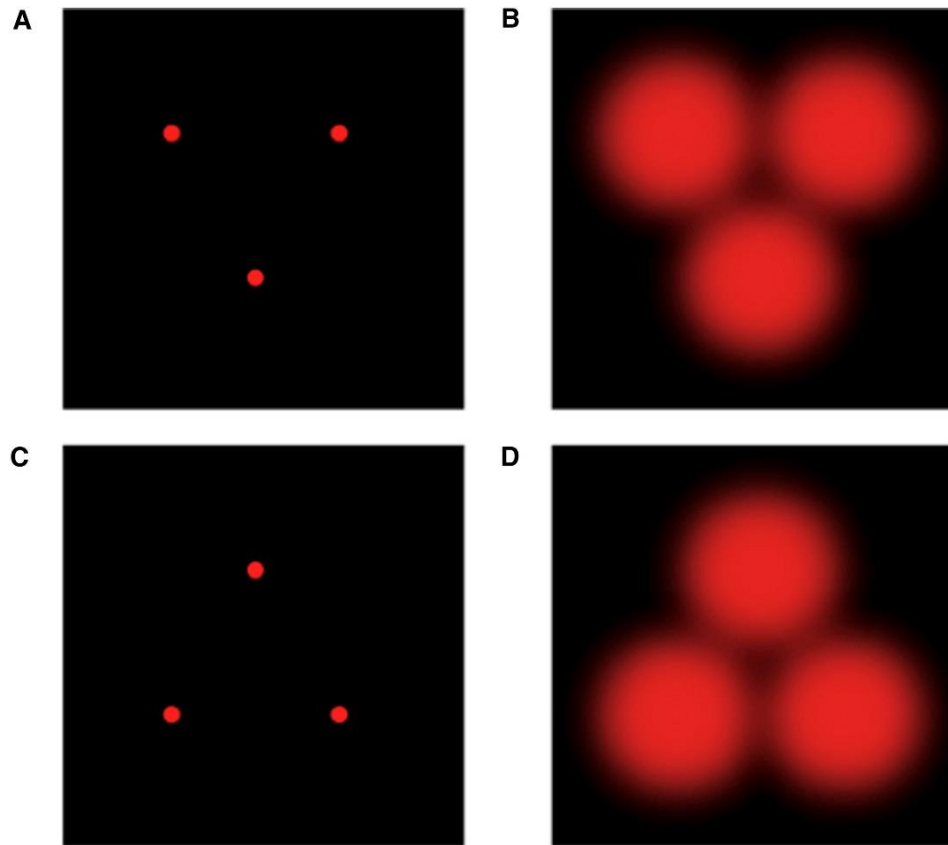
1. Germinalt stadium: v. 1-2
2. Embryonalt stadium: v. 2-8
3. Fetalt stadium: v. 9 →



Veckor	Vad händer?	
3	Neural tube starts to form	 <p>25 days</p>
4	Three brain regions are now distinct: forebrain, midbrain, hindbrain; neural tube is almost completely closed	
5	Cerebral vesicles are now visible	 <p>35 days</p>
10	Major central nervous system structures are now visible	

13 veckor





Reid, V. M., Dunn, K., Young, R. J., Amu, J., Donovan, T., & Reissland, N. (2017). The human fetus preferentially engages with face-like visual stimuli. *Current Biology*, 27(12), 1825-1828.

5 dagar



Reflexer vid 3 månader?



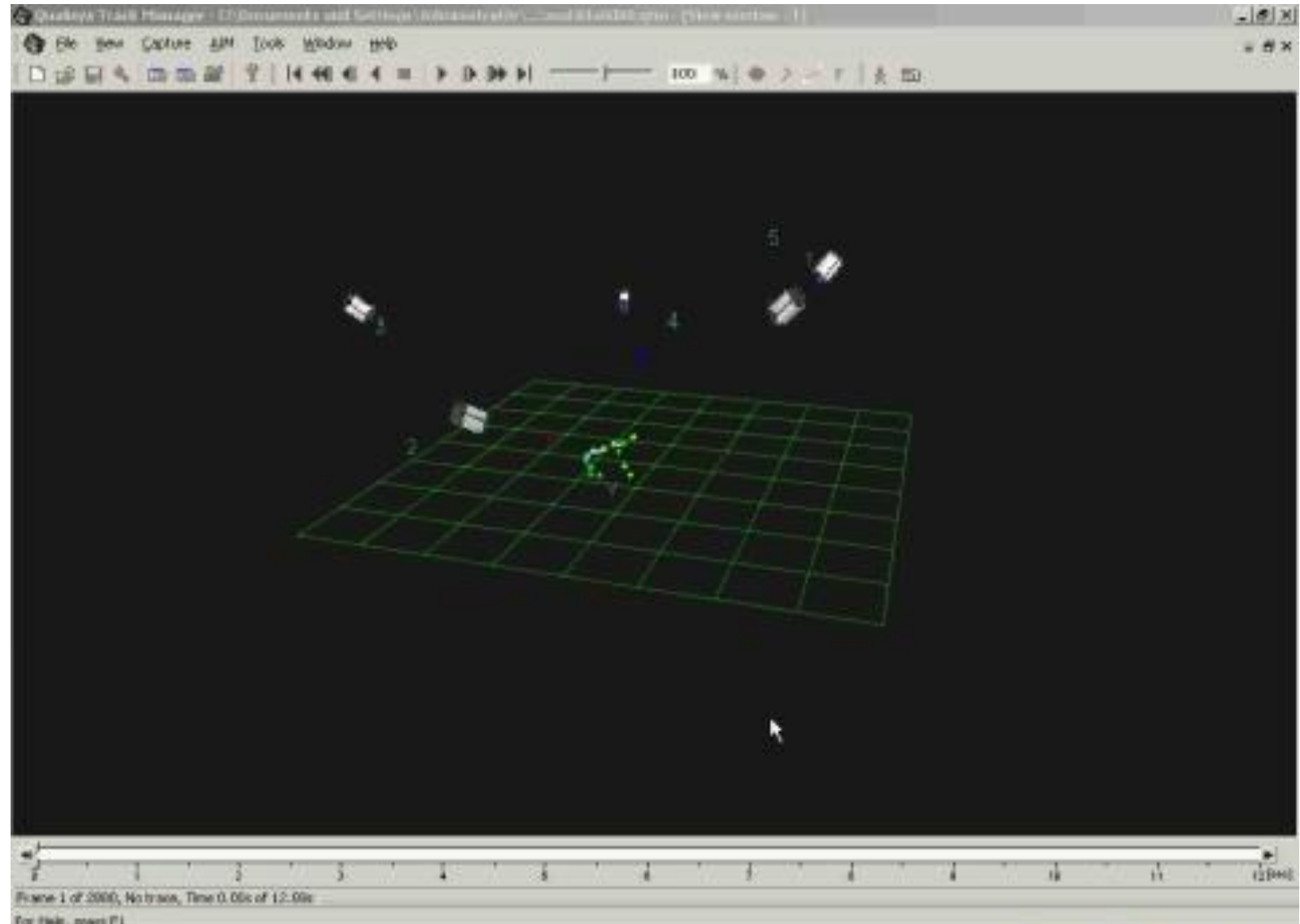
6 månader



Rörelsemätning i labbet – prospektiv kontroll



Rörelsemätning i labbet



Motorisk utveckling – exekutiva kontrollfunktioner

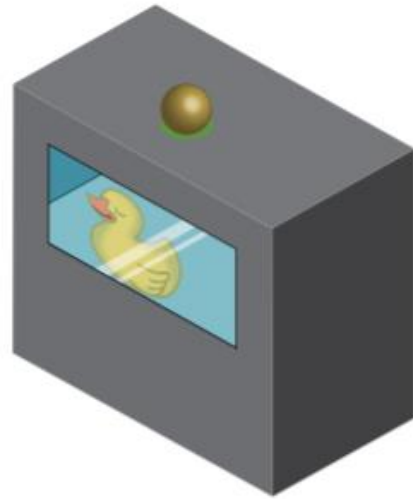
- Gottwald, J. M. (2016). *Infants in Control: Prospective Motor Control and Executive Functions in Action Development* (Doctoral dissertation, Acta Universitatis Upsaliensis).
- Gottwald, J. M., Achermann, S., Marciszko, C., Lindskog, M., & Gredebäck, G. (2016). An embodied account of early executive-function development: prospective motor control in infancy is related to inhibition and working memory. *Psychological science*, 27(12), 1600-1610.
- Gottwald, J. M., De Bortoli Vizioli, A., Lindskog, M., Nyström, P., Ekberg, T. L., von Hofsten, C., & Gredebäck, G. (2017). Infants prospectively control reaching based on the difficulty of future actions: To what extent can infants' multiple-step actions be explained by Fitts' law?. *Developmental psychology*, 53(1), 4.
- Gottwald, J. M., & Gredebäck, G. (2015). Infants' prospective control during object manipulation in an uncertain environment. *Experimental brain research*, 233(8), 2383-2390.

Motorisk utveckling – exekutiva kontrollfunktioner

- Gottwald, J. M. (2016). *Infants in Control: Prospective Motor Control and Executive Functions in Action Development* (Doctoral dissertation, Acta Universitatis Upsaliensis).
- **Gottwald, J. M., Achermann, S., Marciszko, C., Lindskog, M., & Gredebäck, G. (2016). An embodied account of early executive-function development: prospective motor control in infancy is related to inhibition and working memory. *Psychological science*, 27(12), 1600-1610.**
- Gottwald, J. M., De Bortoli Vizioli, A., Lindskog, M., Nyström, P., Ekberg, T. L., von Hofsten, C., & Gredebäck, G. (2017). Infants prospectively control reaching based on the difficulty of future actions: To what extent can infants' multiple-step actions be explained by Fitts' law?. *Developmental psychology*, 53(1), 4.
- Gottwald, J. M., & Gredebäck, G. (2015). Infants' prospective control during object manipulation in an uncertain environment. *Experimental brain research*, 233(8), 2383-2390.

a

Complex Inhibition



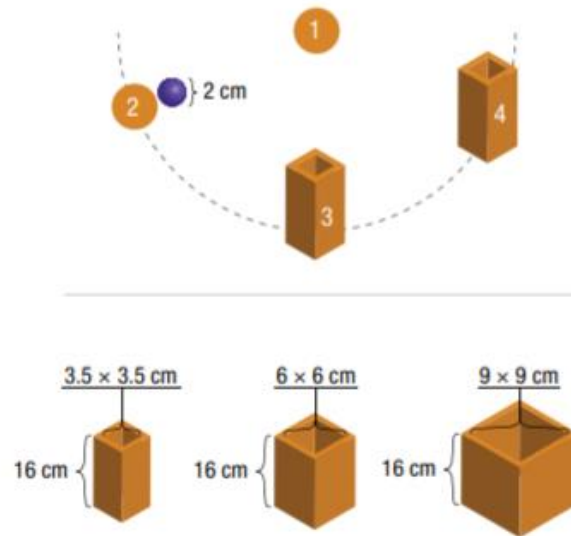
b

Simple Inhibition



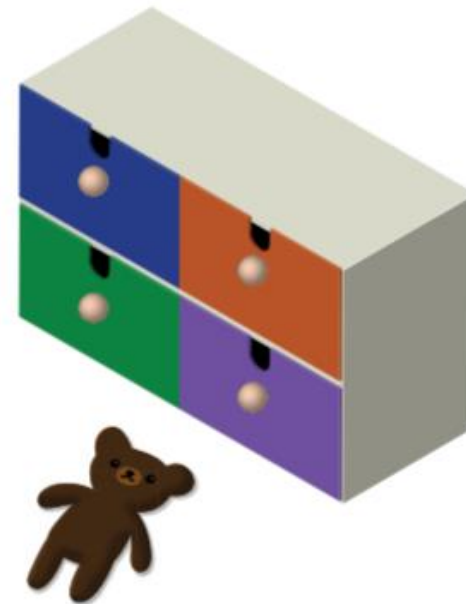
c

Prospective Motor Control



d

Working Memory



- “Prospective motor control correlated significantly with simple inhibition, $r = .31$, $p = .026$, and working memory, $r = .39$, $p = .004$ (Fig. 2), but not with complex inhibition, age, gender, fine motor skills, or gross motor skills.”
- “We propose an embodied perspective of the development of executive functions. According to this account, *people’s ability to control and plan their actions (in an executive sense) begins in infancy with their need and ability to prospectively control their motor actions.* Whereas the motor system is engaged in achieving lowlevel goals, such as reaching for a ball while reducing error in performance and adjusting to the environment (Wolpert, Diedrichsen, & Flanagan, 2011), executive functions are related to goals on a higher cognitive level that do not directly deal with the movements of individual joints, but rather with the long-term benefits of the system as a whole (Barkley, 2012). The embodied account suggests that the development of executive functions is grounded in prospective motor control in infancy. “

Utvecklingen av hjärnan

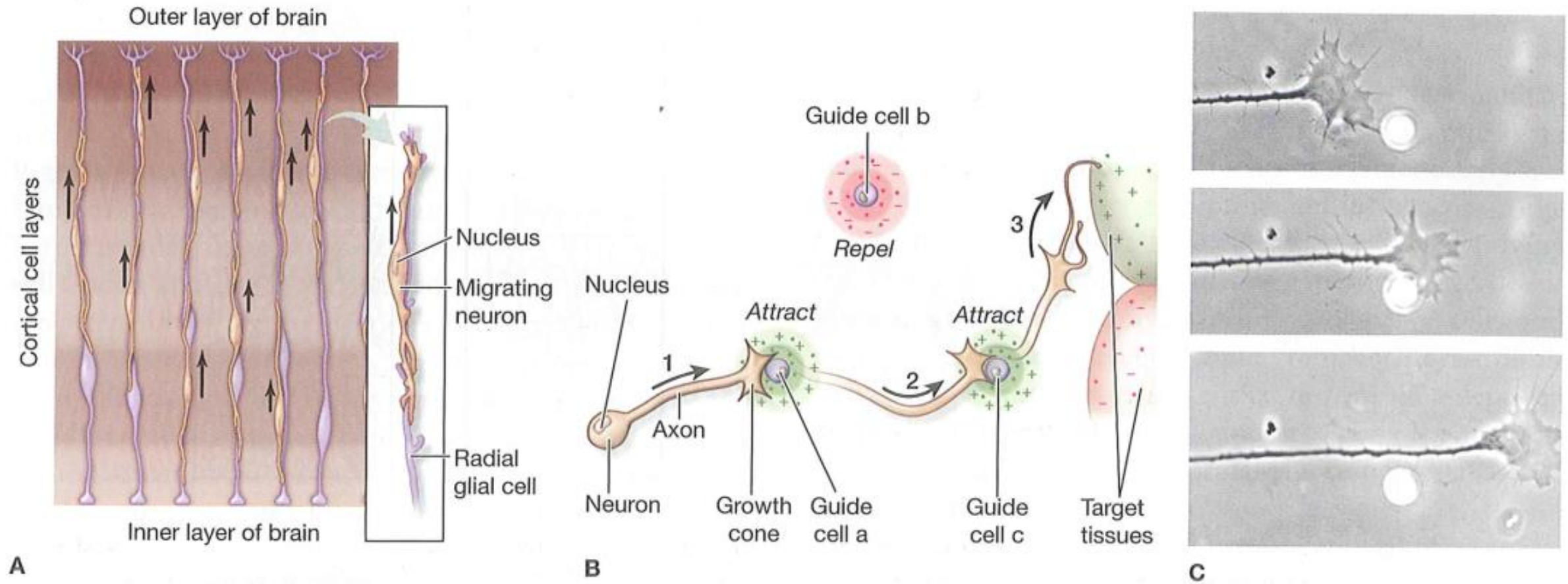
- Proliferation – neurogenesis
- Migration och synaptogenesis
- Konsolidering
- Myelinisering

Price, D. J., Jarman, A. P., Kind, P. C., & Mason, J. O. (2017). *Building brains: an introduction to neural development*. John Wiley & Sons.

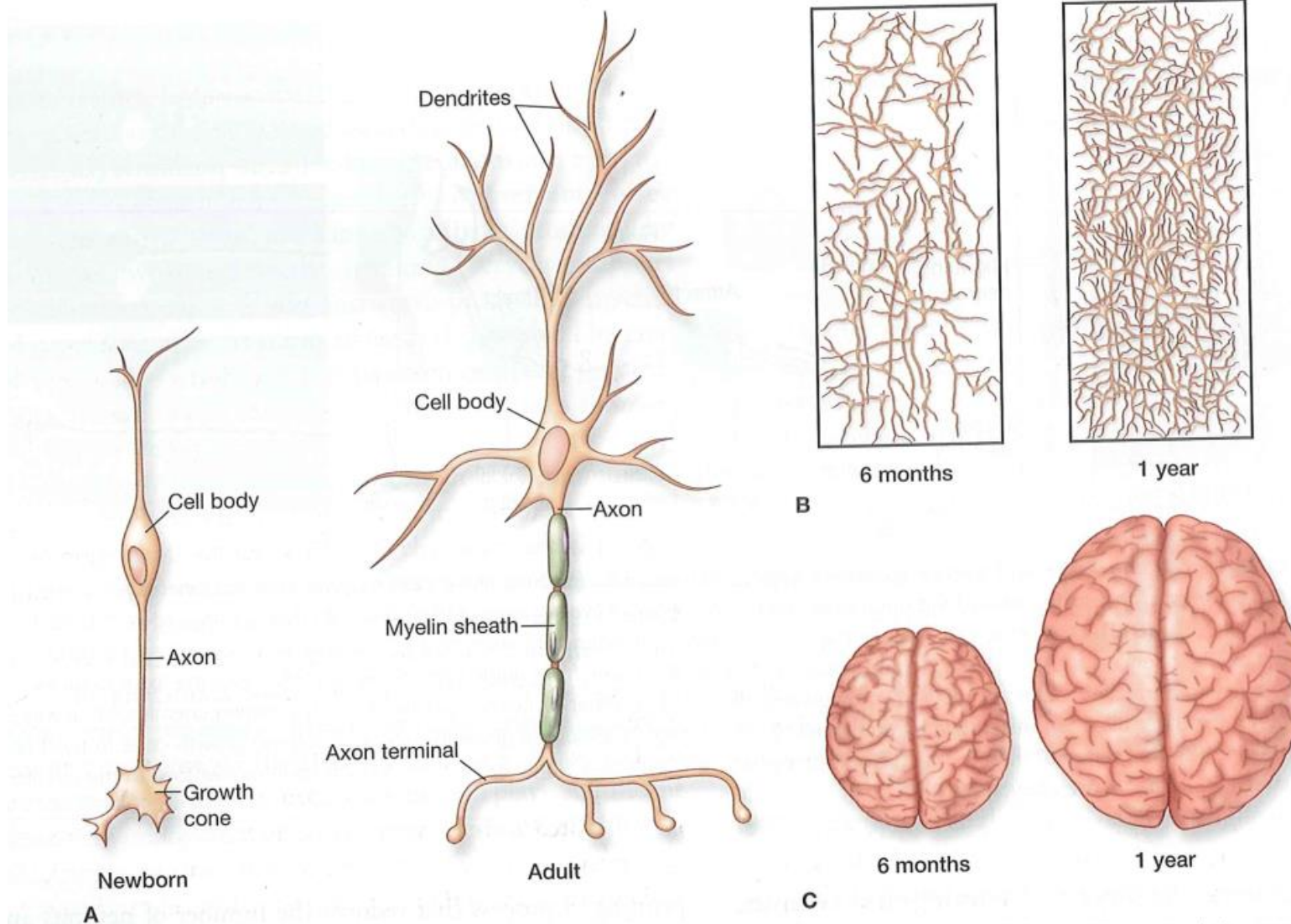
Proliferation - neurogenesis

- Hjärnans neuron skapas huvudsakligen före födseln, och kan inte ersättas.
- Hjärnans neuron delar sig inte.
- Detta gör att den tidiga utvecklingen är av stor vikt för senare utvecklingsmöjligheter.
- Hjärnan består dock av många olika typer av celler, inte bara neuron, utan också gliaceller
- Glia har fyra huvudsakliga funktioner: 1) stötta neurala strukturer, 2) ge neuron näring och syre, 3) skydda neuron från varandra, 4) förstöra skadliga ämnen och ta bort döda celler
- Det finns fyra typer av glia-celler: astrocyter, oligodendrocyter, microglia och ependyma

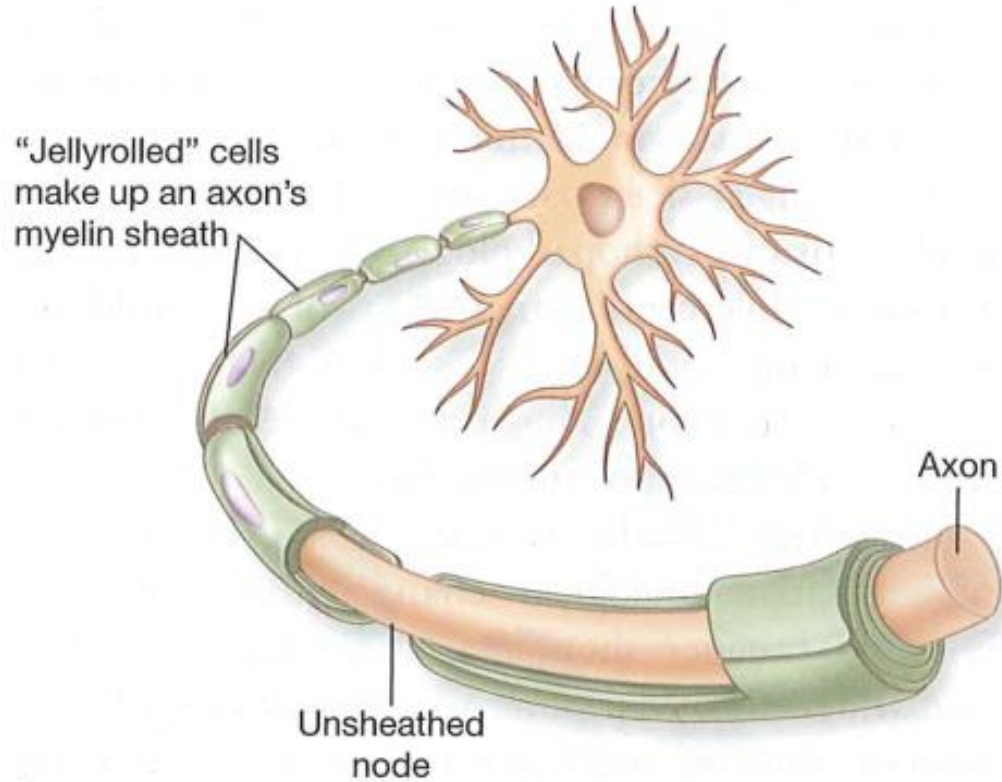
Migration



Konsolidering



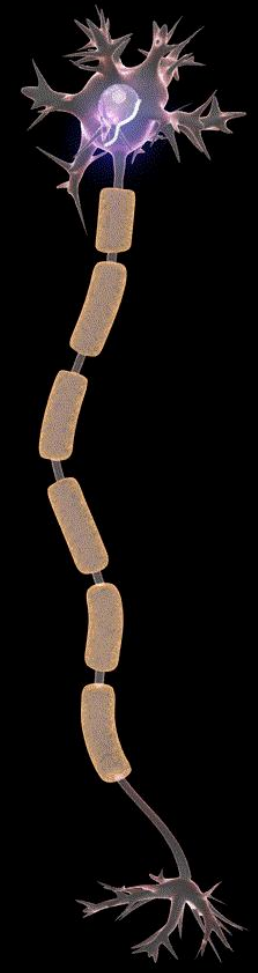
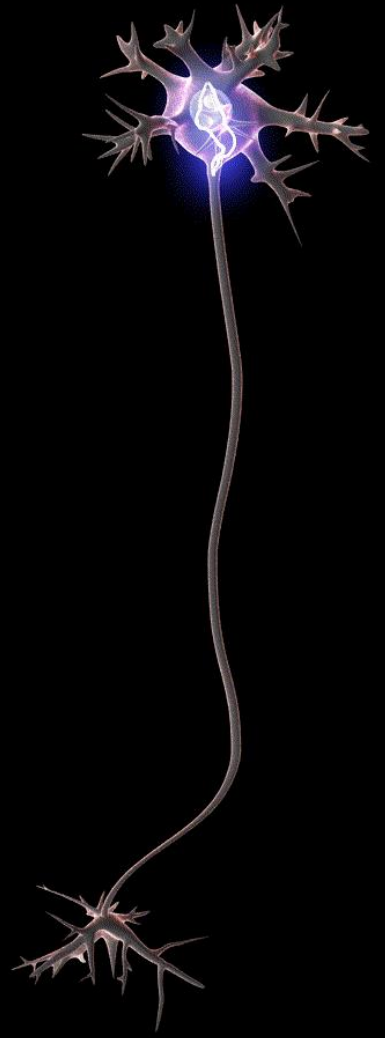
Myelinising



A

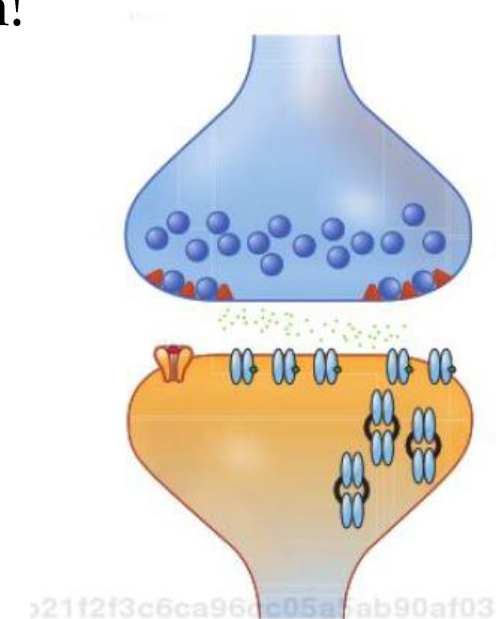
	Gestation	First year	Years 1–10	Years 10–30
Sensory systems				
Optic nerve		■		
Initial stages of sensory processing		■		
Motor systems				
Cerebellum		■		
Major motor neuron tracts		■		
Integrative systems				
Connections between midbrain and cortex		■		
Cortical association areas		■		

B



Förändringar i synapser vid LTP/LTD

- Postsynaptisk förändring: antal AMPA receptorer
- Postsynaptisk förändring: funktionen hos AMPA receptorer (t.ex. öppna längre)
- Presynaptisk förändring: frisättning av neurotransmittorer
- Vissa förändringar sker bara vid rätt timing av aktiveringen!
(eftersom en viss typ av synaptisk back-propagation sker)



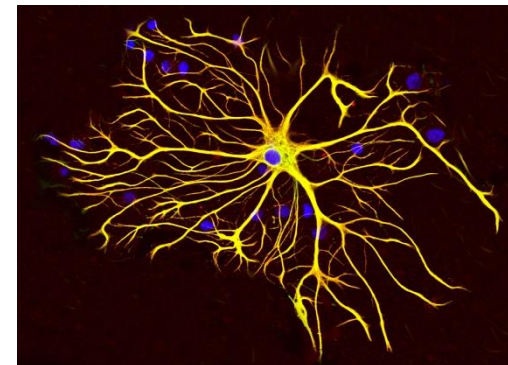
Andra mekanismer för plasticitet

- Synaptiska förändringar av LTP/LTD
- Inhibitoriska nätverk, GABA
- Homeostatisk plasticitet
- Strukturell plasticitet, extracellulära matrisen/intercellulärsubstansen

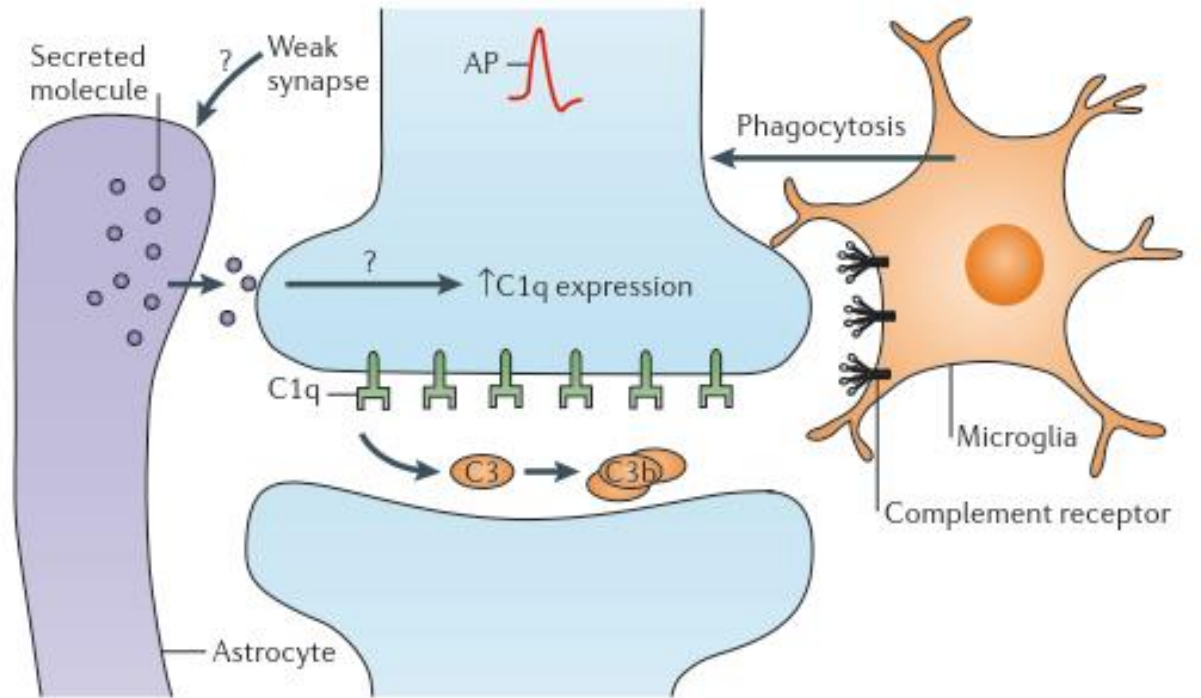
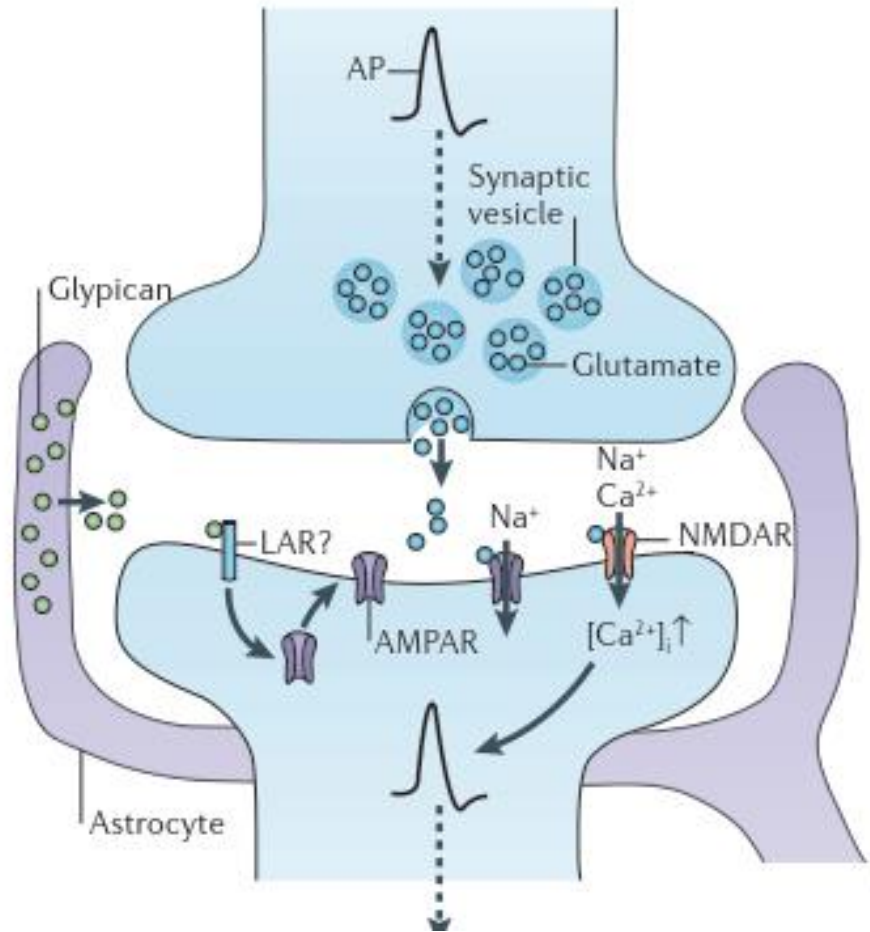
Astrocyter

- Astrocyter finns överallt i hjärnan
- De kontrollerar synapsformation (secretion and contact)
- De kontrollerar mognad av synapser
- De kontrollerar synapsbeskärning
- De kan alltså ha en större roll för hälsa och sjukdom än man tidigare trott!

Clarke, L. E., & Barres, B. A. (2013). Emerging roles of astrocytes in neural circuit development. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(5), 311.



Astrocyter och synaptisk plasticitet



Spekulation: Ehler-Danlos Syndrom vs hjärnan

- Ehler Danlos syndrom (EDS) är en genetisk bindvävssjukdom som innebär defekter i kollagenstrukturen. Prevalensen är ca 1 på 5000.
- Bindvävsproblematiken ger ofta multipla systemfel.
- Finns flera olika typer. hEDS är den vanligaste, och kardinalsymptom är överrörlighet.
- Kollagen finns överallt i kroppen (20-30%)
- Det finns länkar till olika neuropsykiatriska tillstånd (ADHD, ASD, ångest)
- Flexibel kropp, flexibel hjärna...

Exempel på artiklar

- Baeza-Velasco, C., Sinibaldi, L., & Castori, M. (2018). Attention-deficit/hyperactivity disorder, joint hypermobility-related disorders and pain: expanding body-mind connections to the developmental age. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 10(3), 163-175.
- Celletti, C., Mari, G., Ghibellini, G., Celli, M., Castori, M., & Camerota, F. (2015, March). Phenotypic variability in developmental coordination disorder: Clustering of generalized joint hypermobility with attention deficit/hyperactivity disorder, atypical swallowing and narrative difficulties. In *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* (Vol. 169, No. 1, pp. 117-122).
- Eccles, J. A., Iodice, V., Dowell, N. G., Owens, A., Hughes, L., Skipper, S., ... & Critchley, H. D. (2014). Joint hypermobility and autonomic hyperactivity: relevance to neurodevelopmental disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85(8), e3-e3.
- Sinibaldi, L., Ursini, G., & Castori, M. (2015, March). Psychopathological manifestations of joint hypermobility and joint hypermobility syndrome/Ehlers–Danlos syndrome, hypermobility type: The link between connective tissue and psychological distress revised. In *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* (Vol. 169, No. 1, pp. 97-106).

Joint Hypermobility (JH)

“The relationship between ADHD and JH was first evoked by Harris ([1998](#)), who reported that, in his clinical experience with 200 patients with ADHD, *near 99%* of them also showed JH. Two recent control-case studies explored generalized JH in children with ADHD. In the first study, the rate of generalized JH was significantly higher in the ADHD group ($n = 54$: generalized JH = *31.5%*) compared to controls ($n = 36$; generalized JH = *13.9%*) (Koldas Dogan et al. [2011](#)). Comparably, the second study found a higher prevalence of generalized JH among children with ADHD ($n = 86$; generalized JH = *74.4%*) than controls ($n = 86$; generalized JH = *12.8%*) (Shiari et al. [2013](#)).”

Baeza-Velasco, C., Sinibaldi, L., & Castori, M. (2018). Attention-deficit/hyperactivity disorder, joint hypermobility-related disorders and pain: expanding body-mind connections to the developmental age. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 10(3), 163-175.

“Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and generalized joint hypermobility (JH) are two separated conditions, assessed, and managed by different specialists without overlapping interests. Recently, some researchers highlighted an unexpected association between these two clinical entities. This happens in a scenario of increasing awareness on the protean detrimental effects that congenital anomalies of the connective tissue may have on human health and development. To review pertinent literature to identify possible connections between ADHD and GJH, special emphasis was put on musculoskeletal pain and syndromic presentations of GJH, particularly the hypermobile Ehlers–Danlos syndrome. A comprehensive search of scientific databases and references lists was conducted, encompassing publications based on qualitative and quantitative research. *Impaired coordination and proprioception, fatigue, chronic pain, and dysautonomia are identified as potential bridges between ADHD and JH. Based on these findings, a map of the pathophysiological and psychopathological pathways connecting both conditions is proposed.* Although ADHD and JH are traditionally separated human attributes, their association may testify for the dyadic nature of mind-body connections during critical periods of post-natal development. Such a mixed picture has potentially important consequences in terms of disability and deserves more clinical and research attention.”

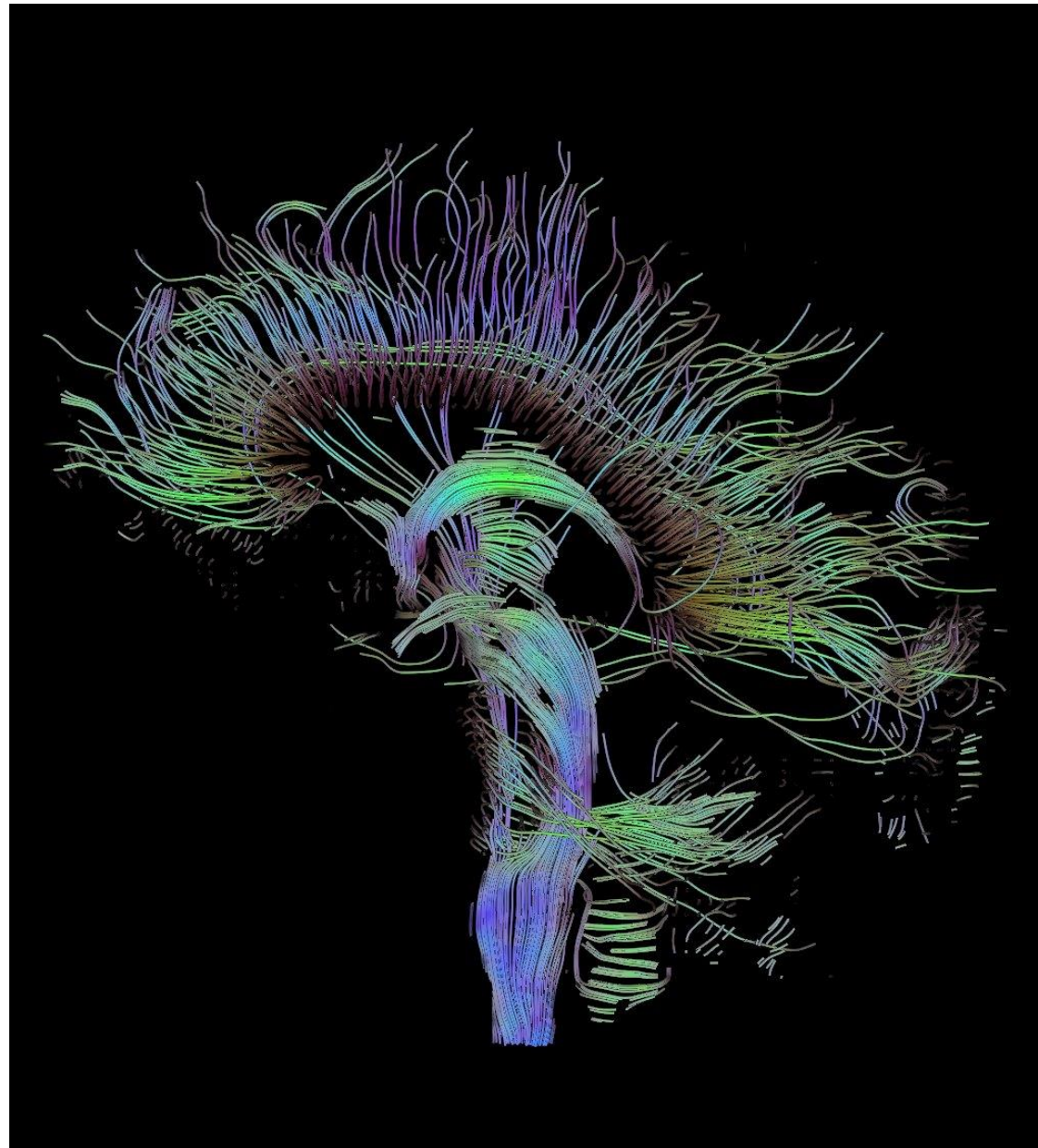
Baeza-Velasco, C., Sinibaldi, L., & Castori, M. (2018). Attention-deficit/hyperactivity disorder, joint hypermobility-related disorders and pain: expanding body-mind connections to the developmental age. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 10(3), 163-175.

Andra nivåer av neural utveckling

Diffusion Tensor Imaging och MRI

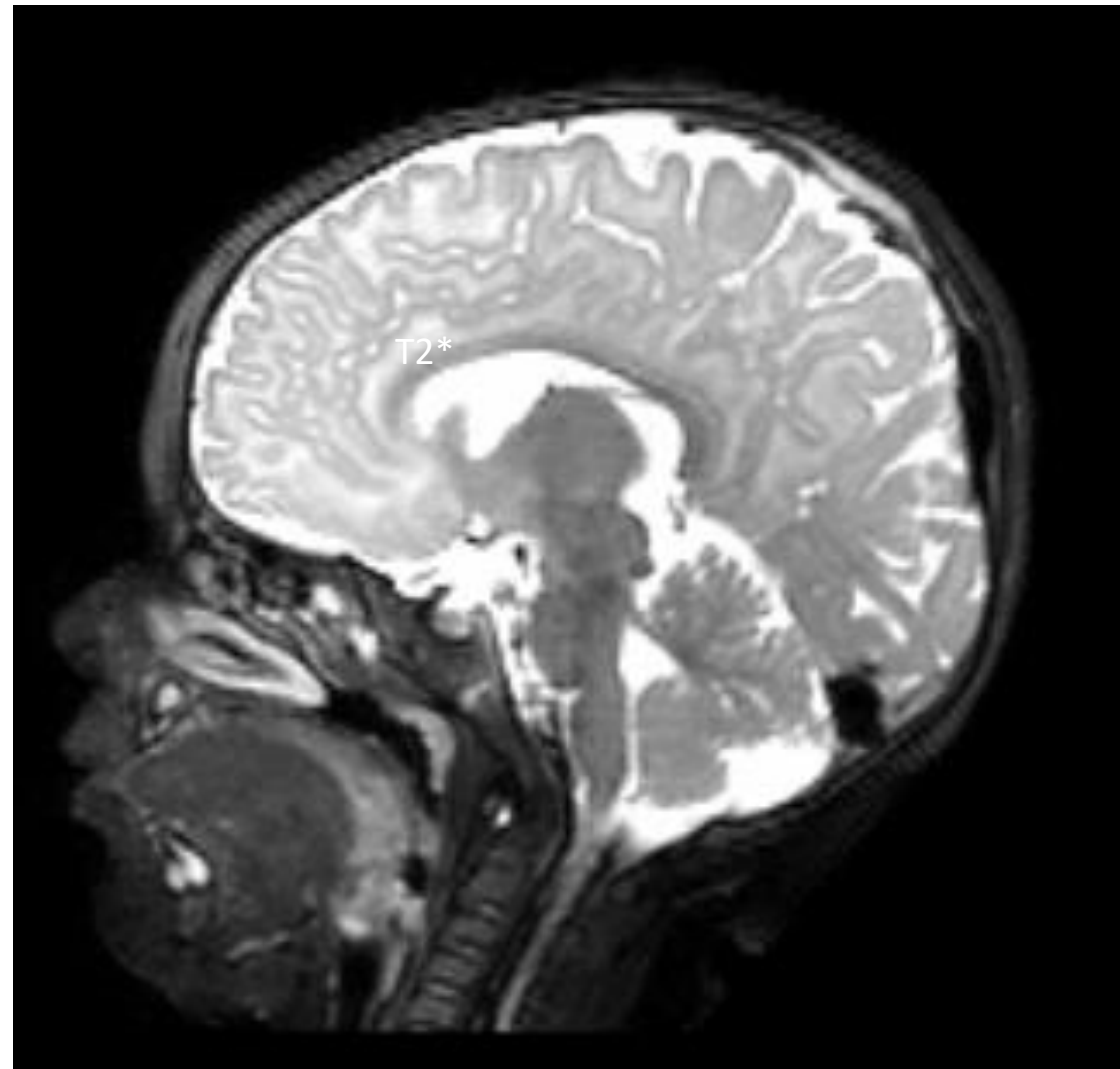
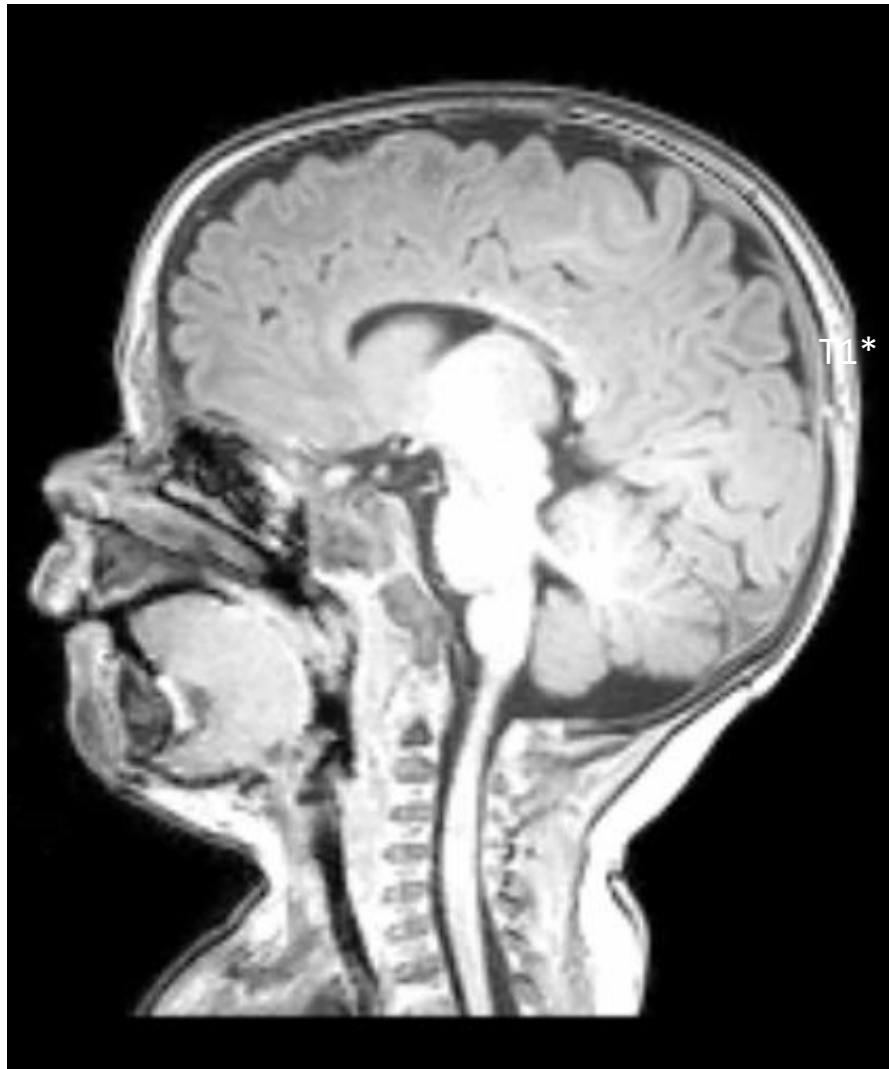
- En annan nivå av analyser... inte längre individuella neuron
- En hjärnavbildningsmetod som visar utveckling ända in i vuxen ålder, vilket var längre än man tidigare trott
- Visar korrelationer mellan hjärnans utveckling och kognitivt beteende
- DTI visar fiberbanor, men det saknas till stor del longitudinella data med både DTI och beteende

Jernigan, T. L., Baaré, W. F., Stiles, J., & Madsen, K. S. (2011). Postnatal brain development: structural imaging of dynamic neurodevelopmental processes. In *Progress in brain research* (Vol. 189, pp. 77-92). Elsevier.



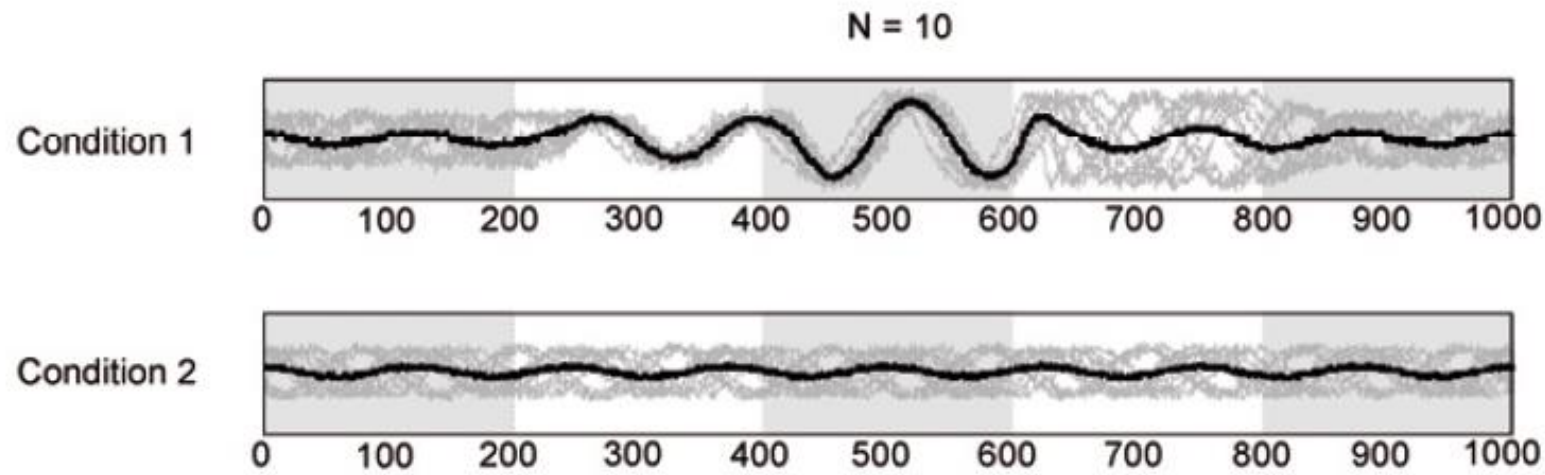
- By Thomas Schultz - Own work, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1201188>

Exempel på anatomisk data som vi samlar in inom EASE med MRI



EEG

- Från 2 till 128 kanaler. Ju fler desto bättre.
- Nya statistiska metoder gör nya forskningsfrågor möjliga
- Traditionella ERP-metoder fortfarande vanligast...

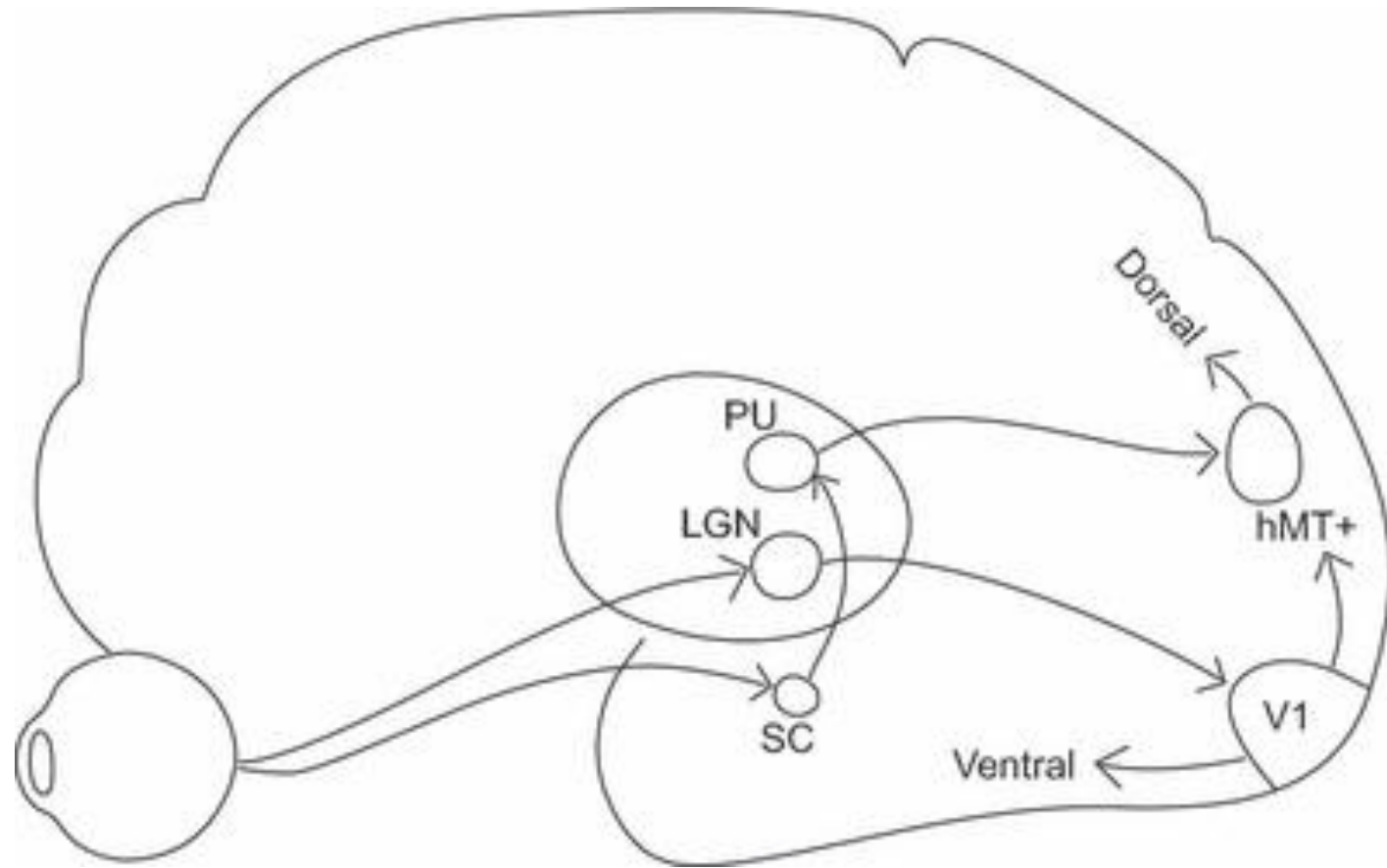


Utveckling av rörelse-perception, EEG

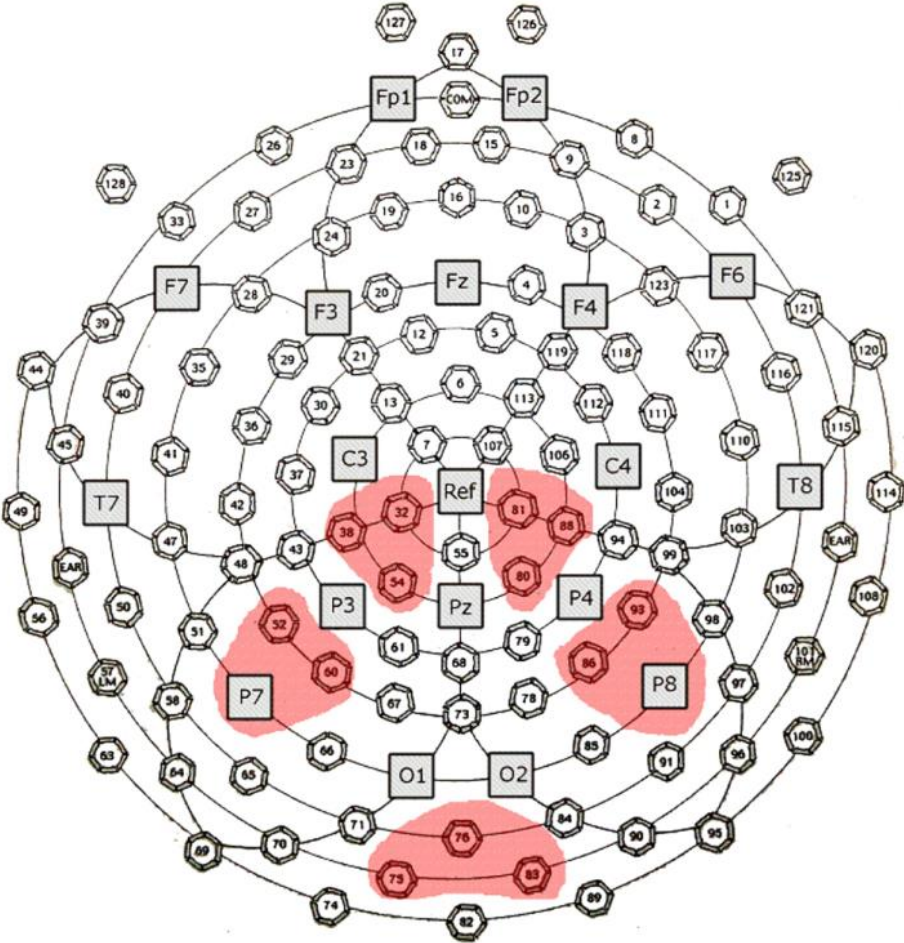
- Vår första EEG-studie studerade utveckling av rörelse-bearbetning
- 2, 3 och 5 månader gamla barn. Och vuxna.
- Vi fann en långsam kortikal bana, och en snabb sub-kortikal bana som genar förbi V1.
- Visar på princip 1 och 4 (Vitala strukturer först & Hastigheten ökar)

Rosander, K., Nyström, P., Gredebäck, G., & von Hofsten, C. (2007). Cortical processing of visual motion in young infants. *Vision research*, 47(12), 1614-1623.

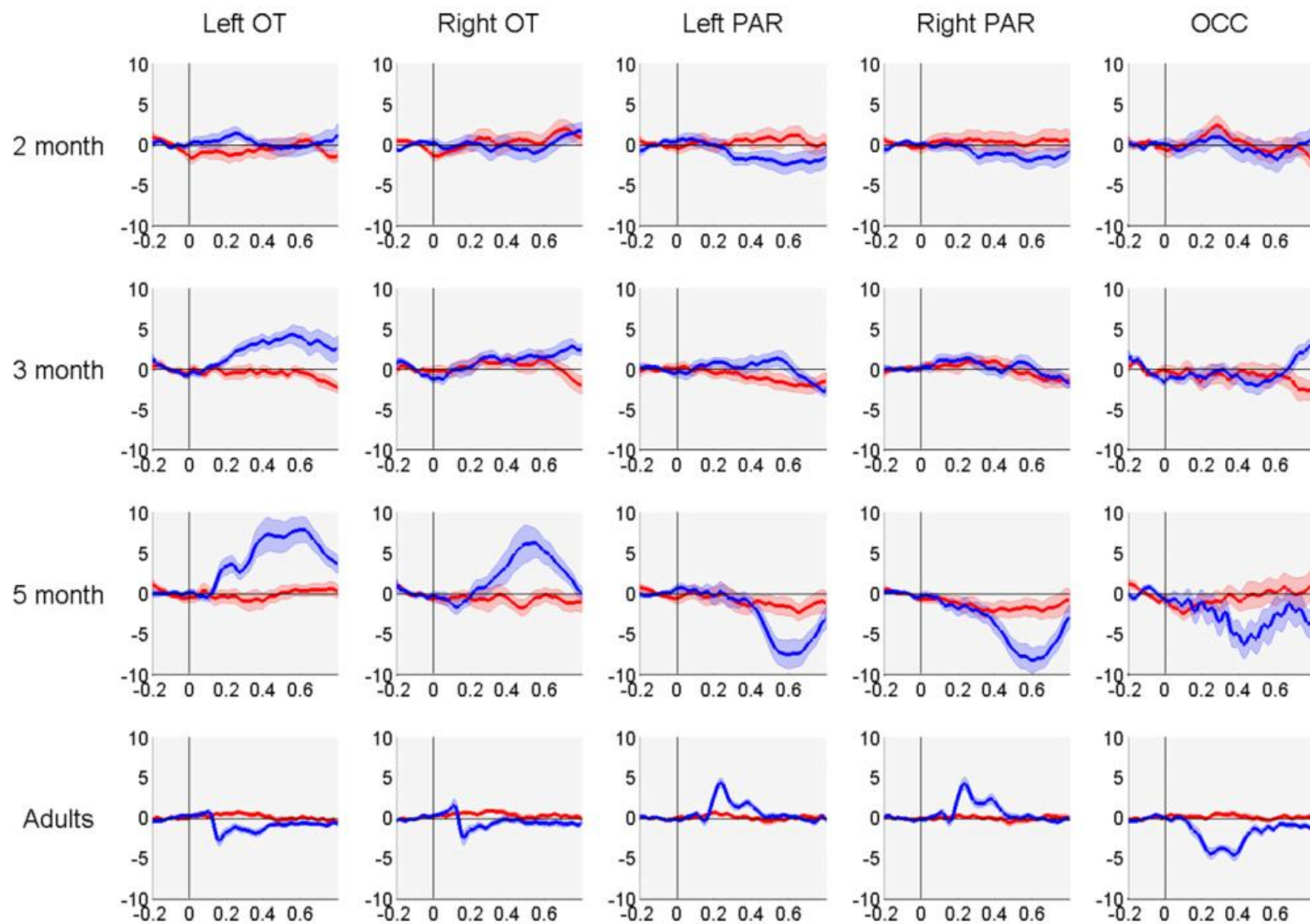
Subkortikal bana



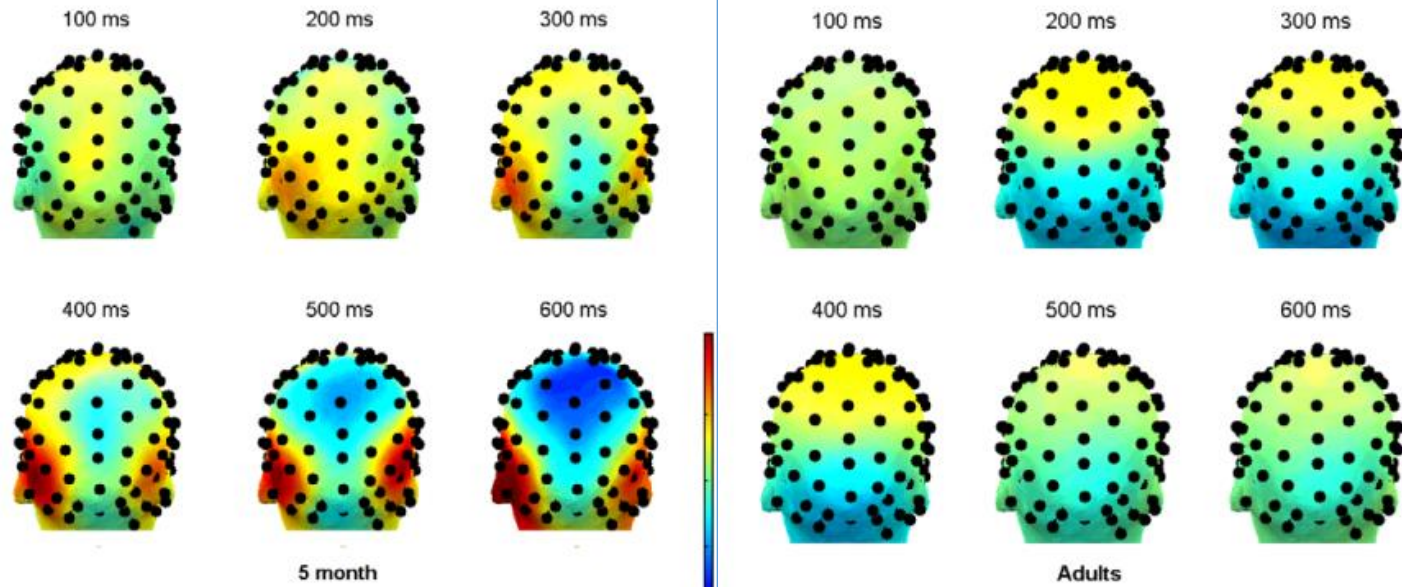
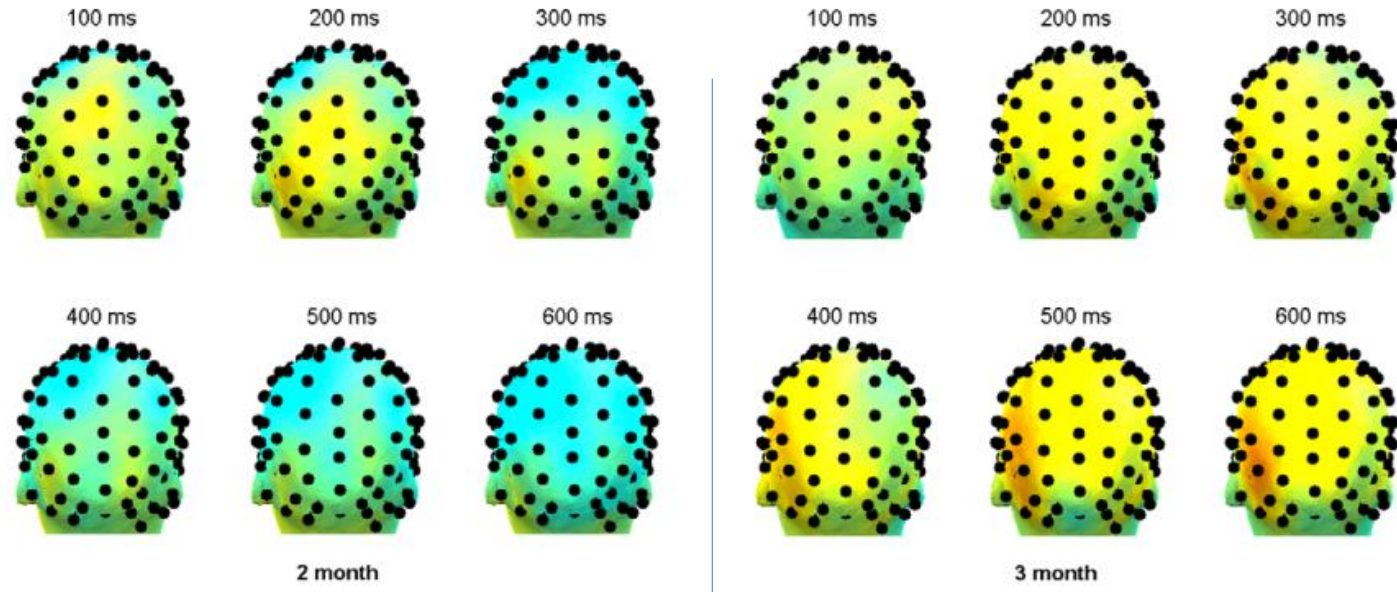
Areas of interest (AOIs)



Results

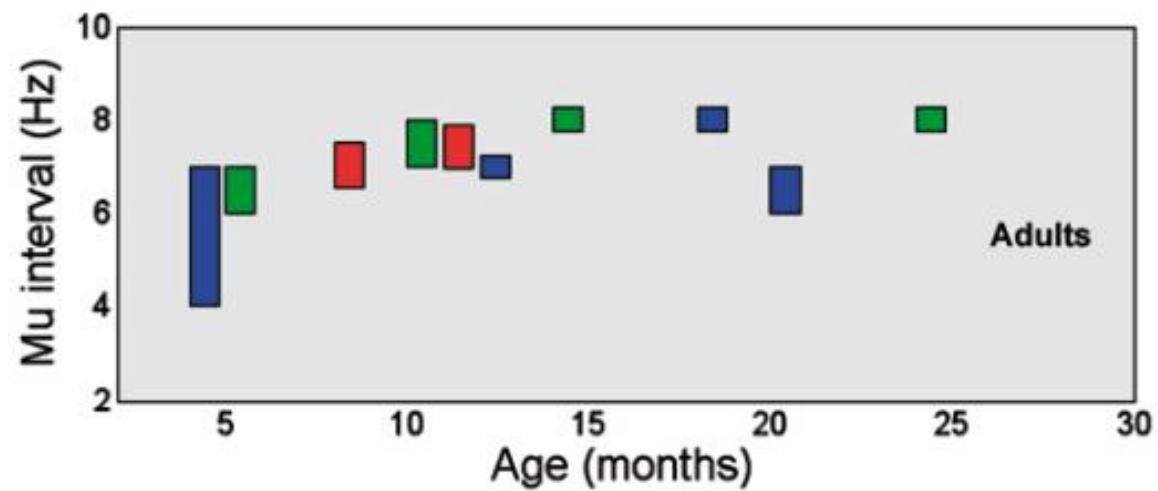
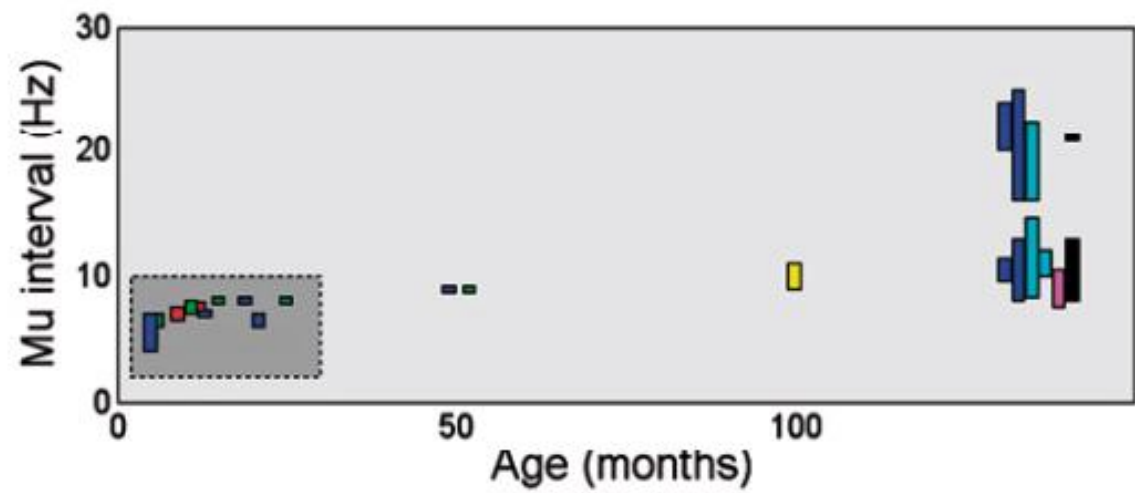


Results



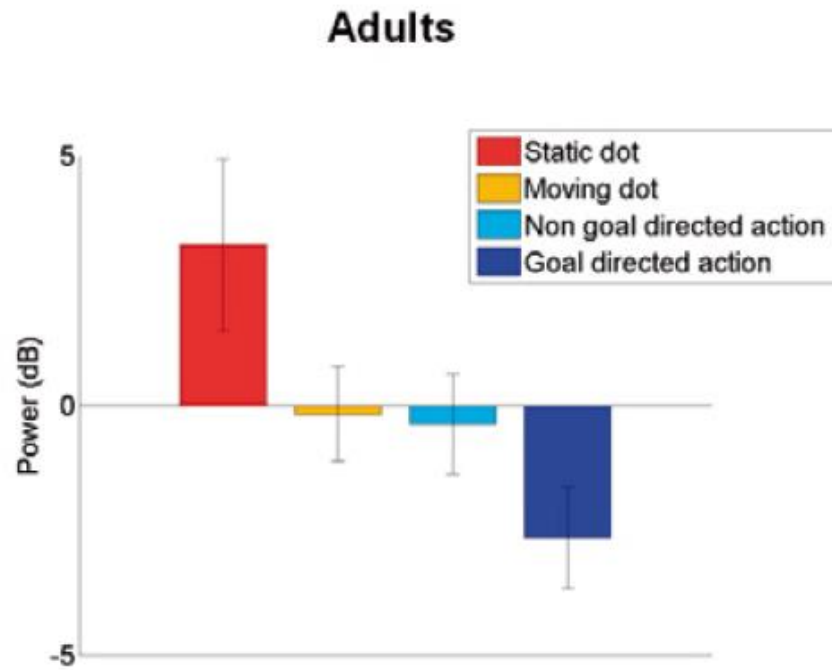
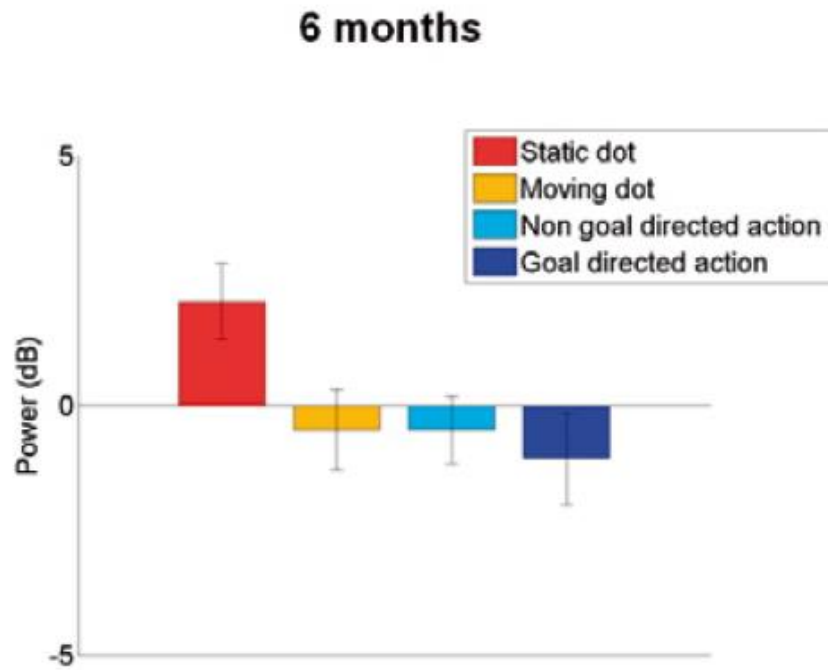
Spegelneuron

- EEG frekvensanalys
- Spegelneuronsystemet kan mätas med hjälp av dämpning av mu-rytmen
- Spegelneuron kopplar ihop egna förmågor, andras handlingar, erfarenhet och perception
- Är spegelneuron grunden till social kognition? Isf är det en viktig komponent för hjärnans utveckling!



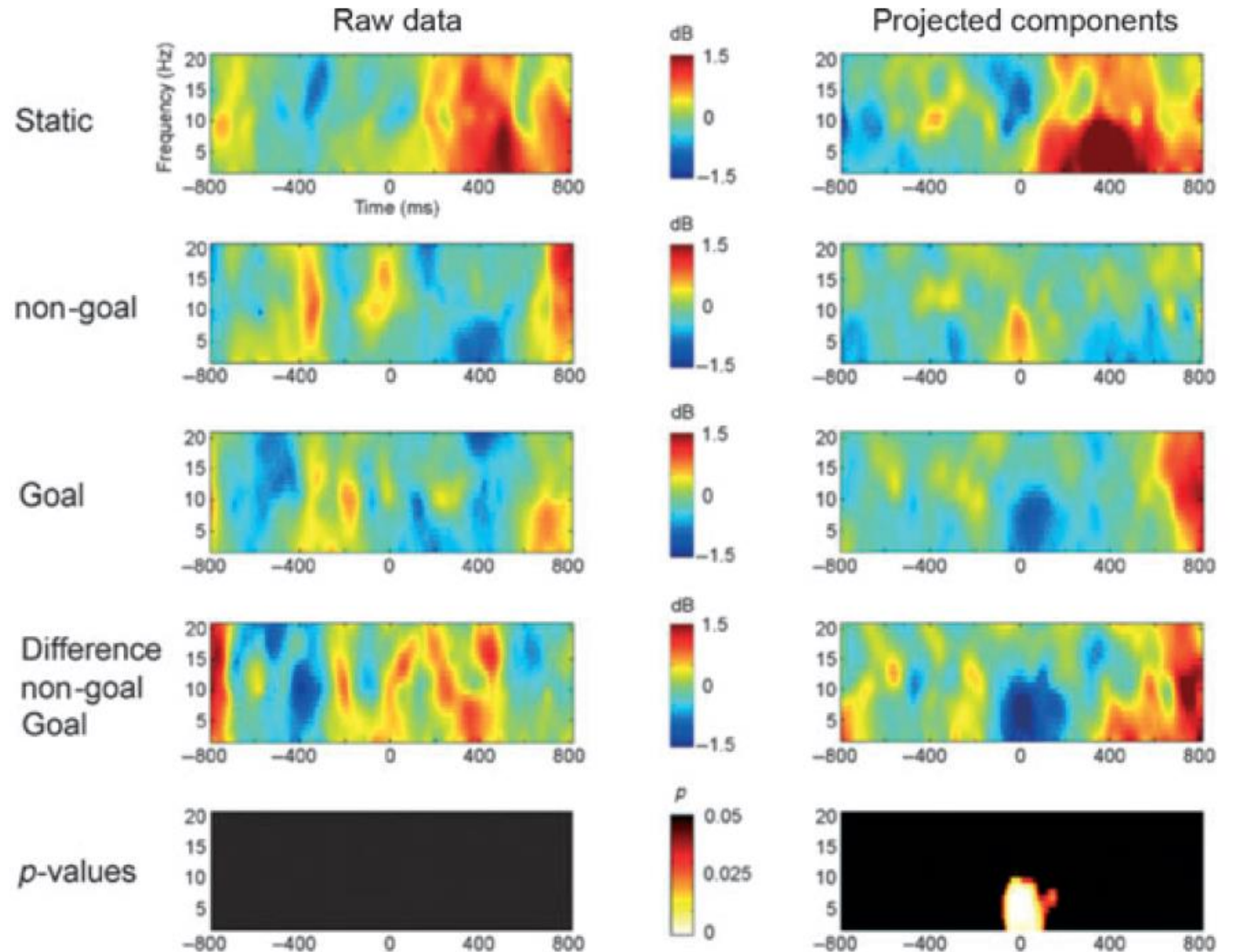
- Stroganova et al. (1999)
- Marshall et al. (2002)
- Pineda (2005)
- Lepage et al. (2006)
- Muthukamaraswamy et al. (2004a, 2004b)
- Cochin et al. (1999)
- Vanni et al. (1999)

Mu-rytmen och MNS vid 6 månader



Mu-rytmen och MNS vid 8 månader

Nyström, P., Ljunghammar, T., Rosander, K., & von Hofsten, C. (2011). Using mu rhythm desynchronization to measure mirror neuron activity in infants. *Developmental science*, 14(2), 327-335.



Spegelneuron - diskussion

- Andra studier ger stöd för att barn bara matchar handlingar de själva kan göra (Sommerville, J. A., Woodward, A. L., & Needham, A. (2005). Action experience alters 3-month-old infants' perception of others' actions. *Cognition*, 96(1), B1-B11.; Falck-Ytter, T., Gredebäck, G., & von Hofsten, C. (2006). Infants predict other people's action goals. *Nature neuroscience*, 9(7), 878.;
- Kan ett dysfunktionellt spegelneuronsystem förklara t.ex. den autistiska fenotypen?
 - **Pro:** Oberman, L. M., Hubbard, E. M., McCleery, J. P., Alschuler, E. L., Ramachandran, V. S., & Pineda, J. A. (2005). EEG evidence for mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders. *Cognitive brain research*, 24(2), 190-198.; Dapretto, M., Davies, M. S., Pfeifer, J. H., Scott, A. A., Sigman, M., Bookheimer, S. Y., & Iacoboni, M. (2006). Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nature neuroscience*, 9(1), 28.
 - **Con:** Hamilton, A. F. D. C., Brindley, R. M., & Frith, U. (2007). Imitation and action understanding in autistic spectrum disorders: how valid is the hypothesis of a deficit in the mirror neuron system?. *Neuropsychologia*, 45(8), 1859-1868. Falck-Ytter, T. (2010). Young children with autism spectrum disorder use predictive eye movements in action observation. *Biology letters*, 6(3), 375-378.

Metoder

Det krävs olika metoder för olika nivåer av analys

- Molekylär nivå
- Cellnivå
- Populationer av neuron
- Individuella skillnader
- Gruppskillnader

Tillgängliga metoder för att studera spädbarn

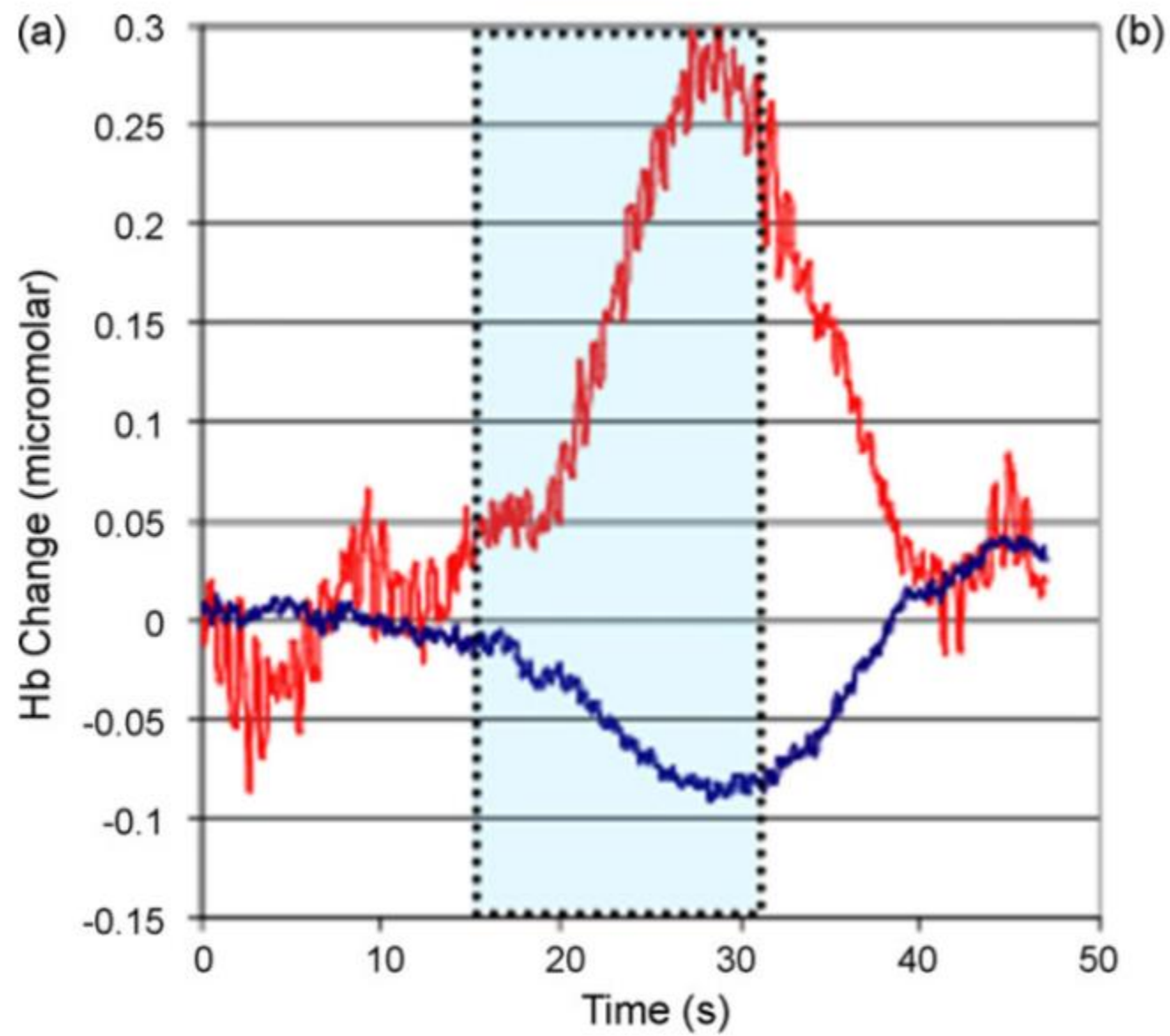
- Anatomisk MRI, fMRI, DTI
- fNIRS
- EEG
- Eye-tracking och pupillometri
- Hudkonduktans
- Atypiskt beteende
- Blinkhastighet?
- Alla andra mått...

fNIRS

- Ny metod
- Relaterar till fMRI hos vuxna
- Praktiska problem?



Lloyd-Fox, S., Blasi, A., & Elwell, C. E. (2010). Illuminating the developing brain: the past, present and future of functional near infrared spectroscopy. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 34(3), 269-284.



Sammanfattning – hjärnans utveckling

- Extremt komplext
- Relaterar till alla fält inom psykologisk forskning
- Djurmodeller har gett ovärderlig information om neural utveckling
- Vi får mer och mer detaljer (bättre avbildningsmetoder vid alla nivåer)
- Ett nytt fokus på neurala stödstrukturer (astocyter, microglia, neurotrophin, etc)
- Kanske kommer AI att bidra till nya testbara hypoteser som kan svara på stora frågor om hur hjärnan utvecklas
- Fler spädbarnsstudier (EEG, fNIRS, fMRI) är förväntade...

Störningar av hjärnans utveckling

Ph.d. Pär Nyström, par.nystrom@psyk.uu.se

Forskare, Uppsala Universitet

Uppsala Barn- och Babylab



Atypiskt = dysfunktionellt?

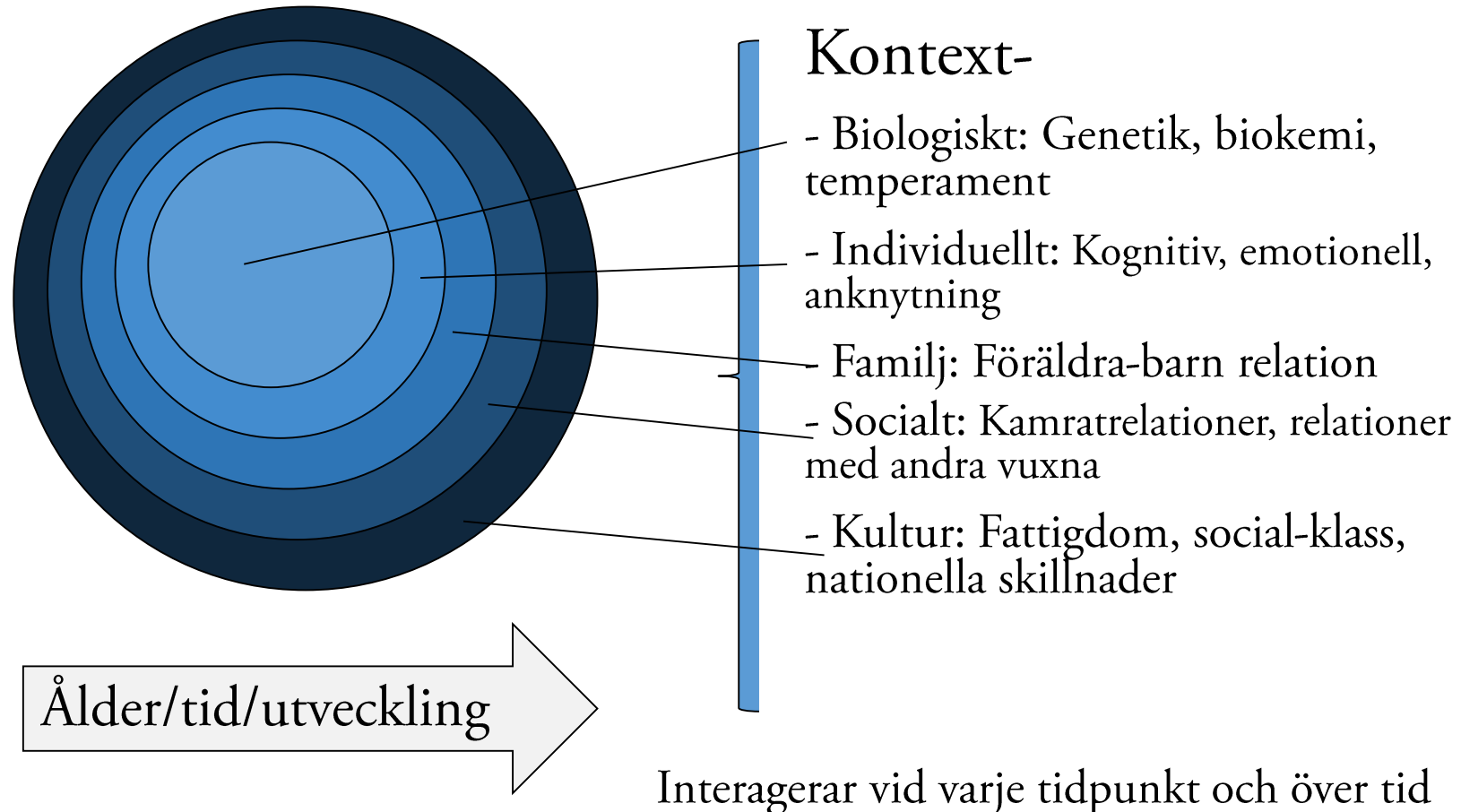


Det utvecklingspsykopatologiska perspektivet

Utvecklingspsykopatologiska perspektivet är ett steg mot ett:

- *förenande* och *integrativt* synsätt på hur psykopatologi uppstår och utvecklas
- har målet att förstå hur psykopatologi utvecklas *under hela livsloppet*
- tar i beaktande *hela individen* i samverkan med sin *miljö över tid*
- *Hierarkisk utveckling*: Omorganisation av tidigare förmågor/funktioner -> nya mer komplexa förmågor/funktioner, dvs. utveckling av förmågor/funktioner *som redan finns*, t.ex. reflexivt följa andras blick (spädbarn) -> delad uppmärksamhet (långt senare)

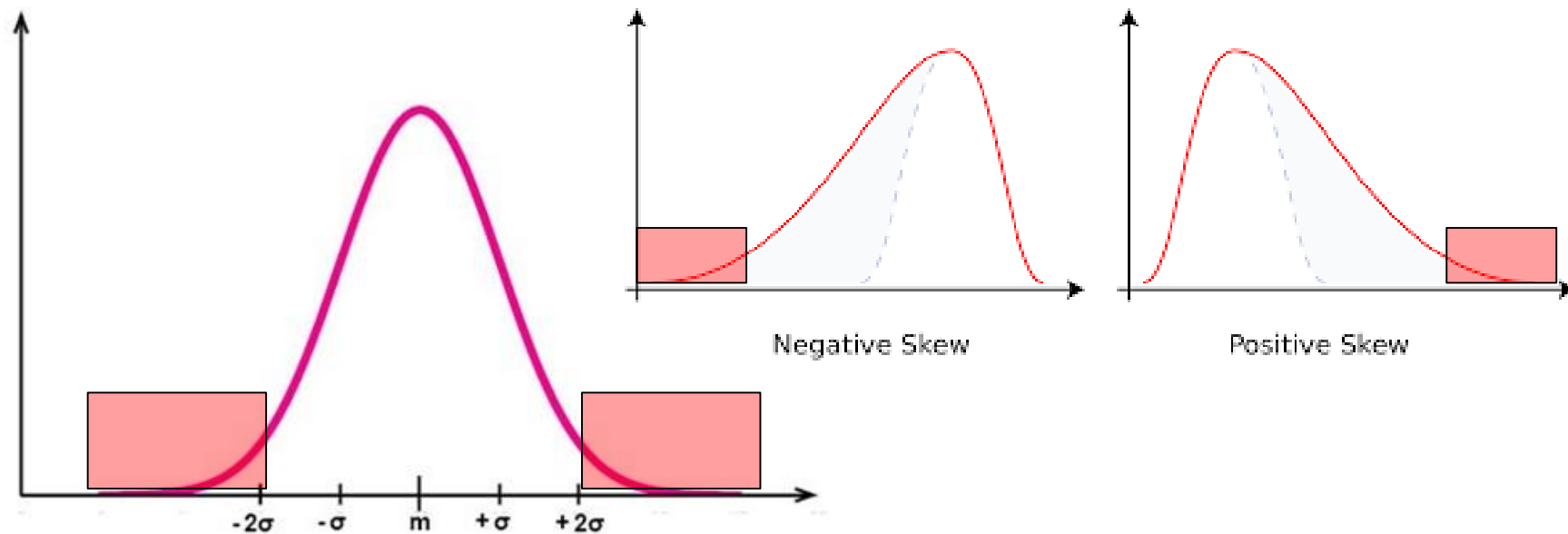
Vilka faktorer ska tas i beaktande?



Forts.

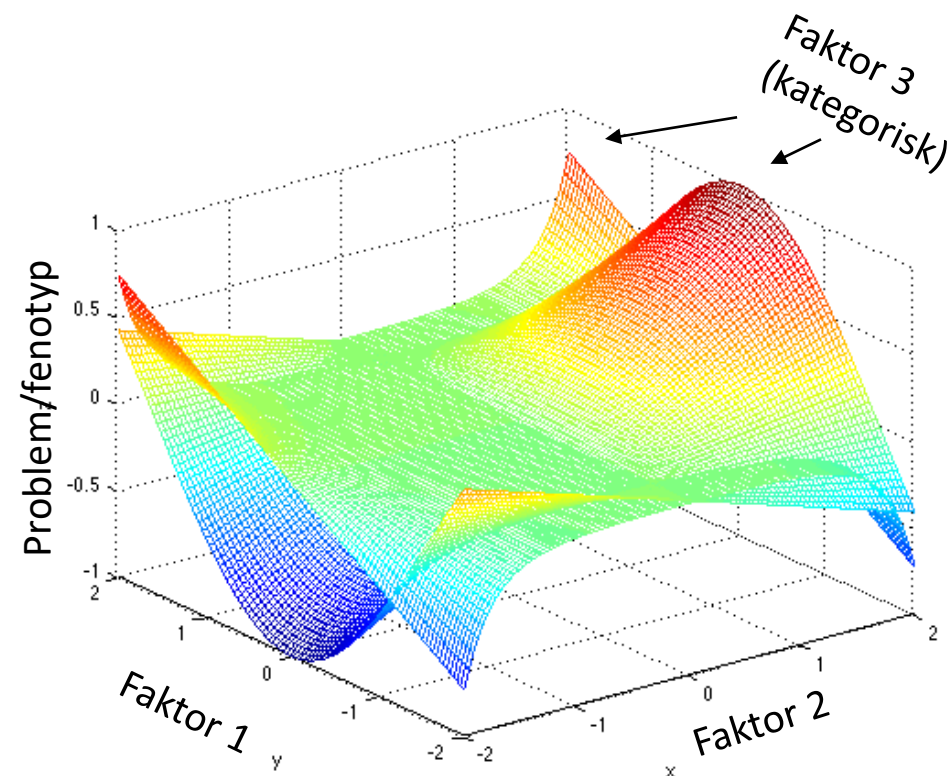
- ”Stage salient issues” anses vara viktigt, mao visst inflytande av ”stage theories” (sensitiva perioder)
- Avvikelser i tidigare förmågor följer med uppåt i utvecklingen och kan påverka senare utveckling negativt; *kaskadeffekter*
- *Probabilistiskt* dvs. ökar sannolikheten, *EJ deterministiskt*, dvs. ej förutbestämt eller omöjligt att förändra!

Kontinuum mellan typiskt och avvikande beteende betonas
– snarare än kvalitativa skillnader



Orsak-verkan

- Olika faktorer leder till samma problem: ekvifinalitet
 - tex., gener, stressande miljö, kogn. -> depression
- Samma riskfaktor leder till olika problem: multifinalitet
 - Tex. övergrepp/dödsfall -> depression, uppförandestörning
- Många orsaker i interaktion: multideterminism
 - Dvs. oftast ej relevant att leta efter EN orsak, tex. antingen gener eller miljö. Ex. gen-miljöinteraktioner...



Orsak-verkan, forts.

- Specificitet:
 - Huruvida en *viss riskfaktor* har ett samband med utvecklingen av en *specifik störning* eller om den utgör en mer global risk för psykopatologi generellt
 - För att kunna uttala sig om specificitet behövs multivariata studier som samtidigt undersöker flera riskfaktorer i relation till flera olika typer av patologier: detta kräver många försökspersoner som följs under lång tid!

Orsak-verkan, forts.

Longitudinella studier som följer samma individer över tid är ovärderliga:

- *Förstå vägen fram* till psykopatologi (dvs. utvecklingsbanan inkl. transaktioner, risk- och skyddsfaktorer etc.)
- Hur *psykopatologi förändras under utvecklingen*, t.ex. symptom kan förändras med åldern, dock kontinuitet i underliggande svårighet/patologi, t.ex. ADHD)

Orsak-verkan, forts.

- Hur påvisar man kausala samband?
- Svårt när många faktorer samverkar
- Svårt att göra etiska gränsdragningar
- Hur mycket kan vi påverka?

Vad är oåterkalleligt?

“Neuregulin 1 (Nrg1) is a susceptibility gene of schizophrenia, a disabling mental illness that affects 1% of the general population. Here, we show that ctoNrg1 mice, which mimic high levels of NRG1 observed in forebrain regions of schizophrenic patients, exhibit behavioral deficits and hypofunction of glutamatergic and GABAergic pathways. Intriguingly, these deficits were diminished when NRG1 expression returned to normal in adult mice, suggesting that damage which occurred during development is recoverable. Conversely, increase of NRG1 in adulthood was sufficient to cause glutamatergic impairment and behavioral deficits. We found that the glutamatergic impairment by NRG1 overexpression required LIM domain kinase 1 (LIMK1), which was activated in mutant mice, identifying a pathological mechanism. These observations demonstrate that synaptic dysfunction and behavioral deficits in ctoNrg1 mice require continuous NRG1 abnormality in adulthood, suggesting that relevant schizophrenia may benefit from therapeutic intervention to restore NRG1 signaling.”

Vad är oåterkalleligt?

*“Because autism spectrum disorders are neurodevelopmental disorders and patients typically display symptoms before the age of three¹, one of the key questions in autism research is whether the pathology is reversible in adults. Here we investigate the developmental requirement of Shank3 in mice, a prominent monogenic autism gene that is estimated to contribute to approximately 1% of all autism spectrum disorder cases^{2,3,4,5,6}. SHANK3 is a postsynaptic scaffold protein that regulates synaptic development, function and plasticity by orchestrating the assembly of postsynaptic density macromolecular signalling complex^{7,8,9}. Disruptions of the Shank3 gene in mouse models have resulted in synaptic defects and autistic-like behaviours including anxiety, social interaction deficits, and repetitive behaviour^{10,11,12,13}. We generated a novel Shank3 conditional knock-in mouse model, and show that re-expression of the Shank3 gene in adult mice led to improvements in synaptic protein composition, spine density and neural function in the striatum. **We also provide behavioural evidence that certain behavioural abnormalities including social interaction deficit and repetitive grooming behaviour could be rescued, while anxiety and motor coordination deficit could not be recovered in adulthood.** Together, these results reveal the profound effect of post-developmental activation of Shank3 expression on neural function, and **demonstrate a certain degree of continued plasticity in the adult diseased brain.**”*

Vad är oåterkalleligt?

- Kan schizofreni vändas tillbaka?

Yin, D. M., Chen, Y. J., Lu, Y. S., Bean, J. C., Sathyamurthy, A., Shen, C., ... & Mei, L. (2013). Reversal of behavioral deficits and synaptic dysfunction in mice overexpressing neuregulin 1. *Neuron*, 78(4), 644-657.

- Kan autism vändas tillbaka?

Mei, Y., Monteiro, P., Zhou, Y., Kim, J. A., Gao, X., Fu, Z., & Feng, G. (2016). Adult restoration of Shank3 expression rescues selective autistic-like phenotypes. *Nature*, 530(7591), 481-484.

- Kan allt vändas tillbaka?

Lioy, D. T. et al. A role for glia in the progression of Rett's syndrome. *Nature* 475, 497–500 (2011).
“This study shows that astrocytes are integral components of Rett's syndrome and that the restoration of MECP2 in astrocytes can rescue abnormal dendrite morphology and function in vivo, supporting the idea that targeting of glia might be a new strategy for treating neurodevelopmental diseases.”

Exempel: autism

Autism – historisk överblick

- Modifierbarhet
 - Vi har gått från kylskåpsmammor mot optimala utfall
- Grundorsaker
 - Vi har gått från ett allt-eller-inget-perspektiv till ett spektrumperspektiv (ASD)
- Risk- och skyddsfaktorer
 - Vi har gått från att autism börjar med synliga, statiska symptom till att det finns dynamiska utvecklingsförlopp

Hjärnans utveckling vid ASD

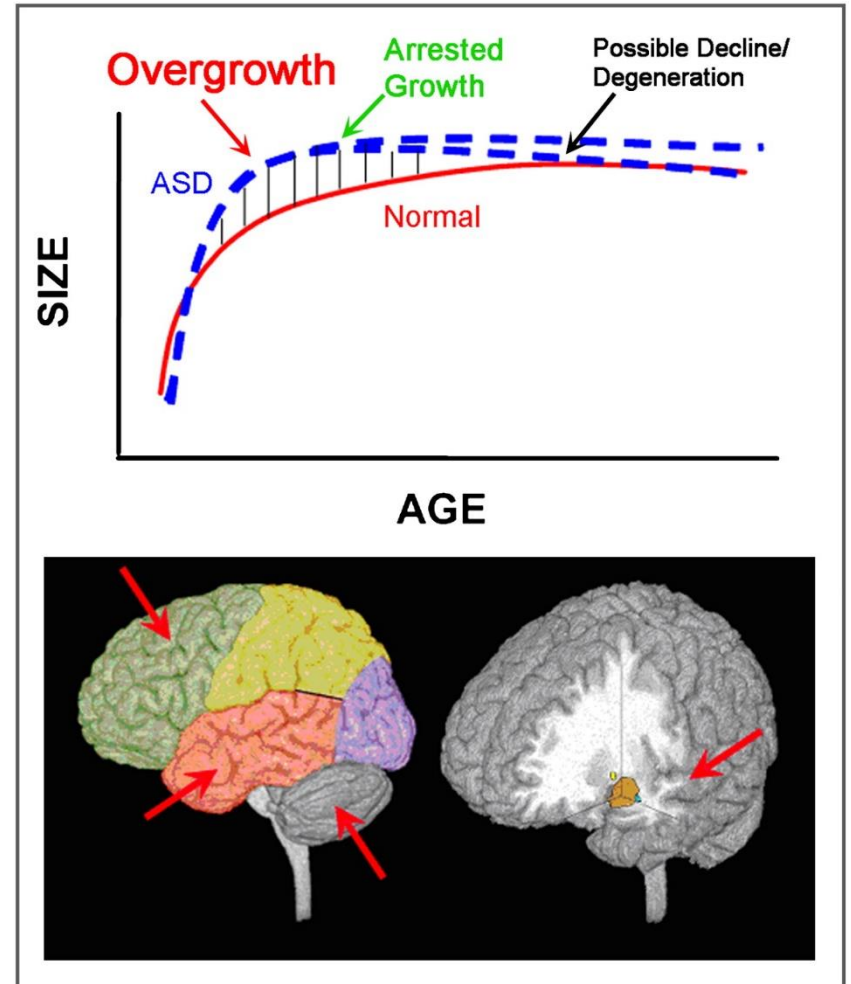
- ASD räknas som en ”neuro-developmental disorder/condition”
- Många studier gjorda, både på beteende och hjärnan
- Fokus på att beskriva skillnader mellan ASD och kontroll-grupper
- Stor komorbiditet med andra tillstånd
- Inga övertygande kausala förklaringsmodeller som täcker in många med ASD.

Dock:

- Mer och mer ”individuella skillnader” och growth-curves
- Intervention påverkar till viss del

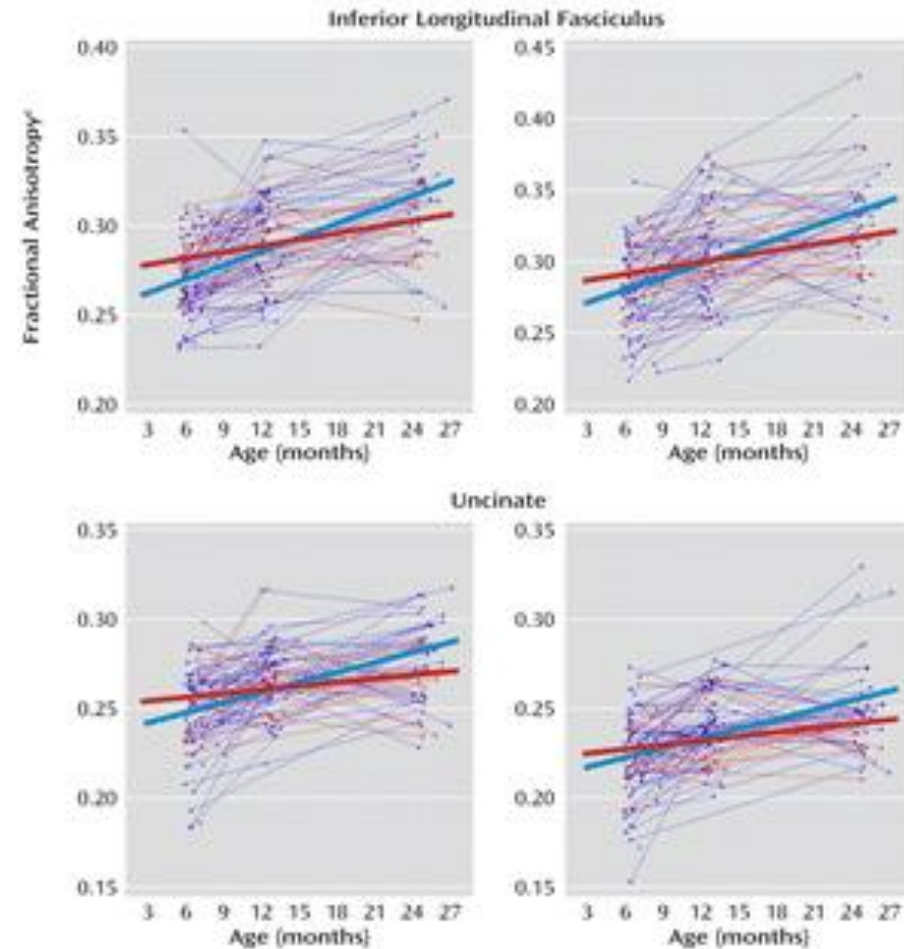
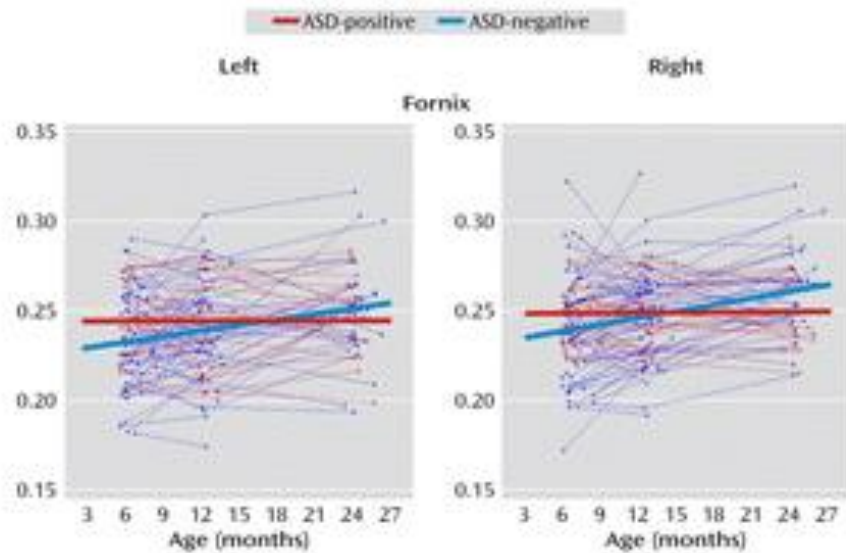
Hjärnans utveckling vid ASD

Review: Courchesne, E., Pierce, K., Schumann, C. M., Redcay, E., Buckwalter, J. A., Kennedy, D. P., & Morgan, J. (2007). Mapping early brain development in autism. *Neuron*, 56(2), 399-413.



Hjärnans utveckling vid ASD

Wolff, J. J., Gu, H., Gerig, G., Elison, J. T., Styner, M., Gouttard, S., ... & Evans, A. C. (2012). Differences in white matter fiber tract development present from 6 to 24 months in infants with autism. *American Journal of Psychiatry*, 169(6), 589-600.



Tillgängliga metoder för att studera spädbarn

- Anatomisk MRI, fMRI, DTI
- fNIRS
- EEG
- Eye-tracking och pupillometri
- Hudkonduktans
- Atypiskt beteende
- Blinkhastighet?
- Alla andra mått...

EASE-projektet

- Early Autism SwEden (EASE), startade 2011
- Project Småsyskon är en del av EASE
- Neuropsykiatriska utvecklingstillstånd växer vanligen fram under ett antal år
- Ett småsyskon till ett barn med ASD har ~10-25% risk att få en liknande diagnos, jämfört med ~1% i den typiska populationen

Grundläggande idé

När vi vet utfallet kan vi titta tillbaka på tidigare data, för att hitta tidiga markörer för ASD och synliggöra olika utvecklingsförlopp

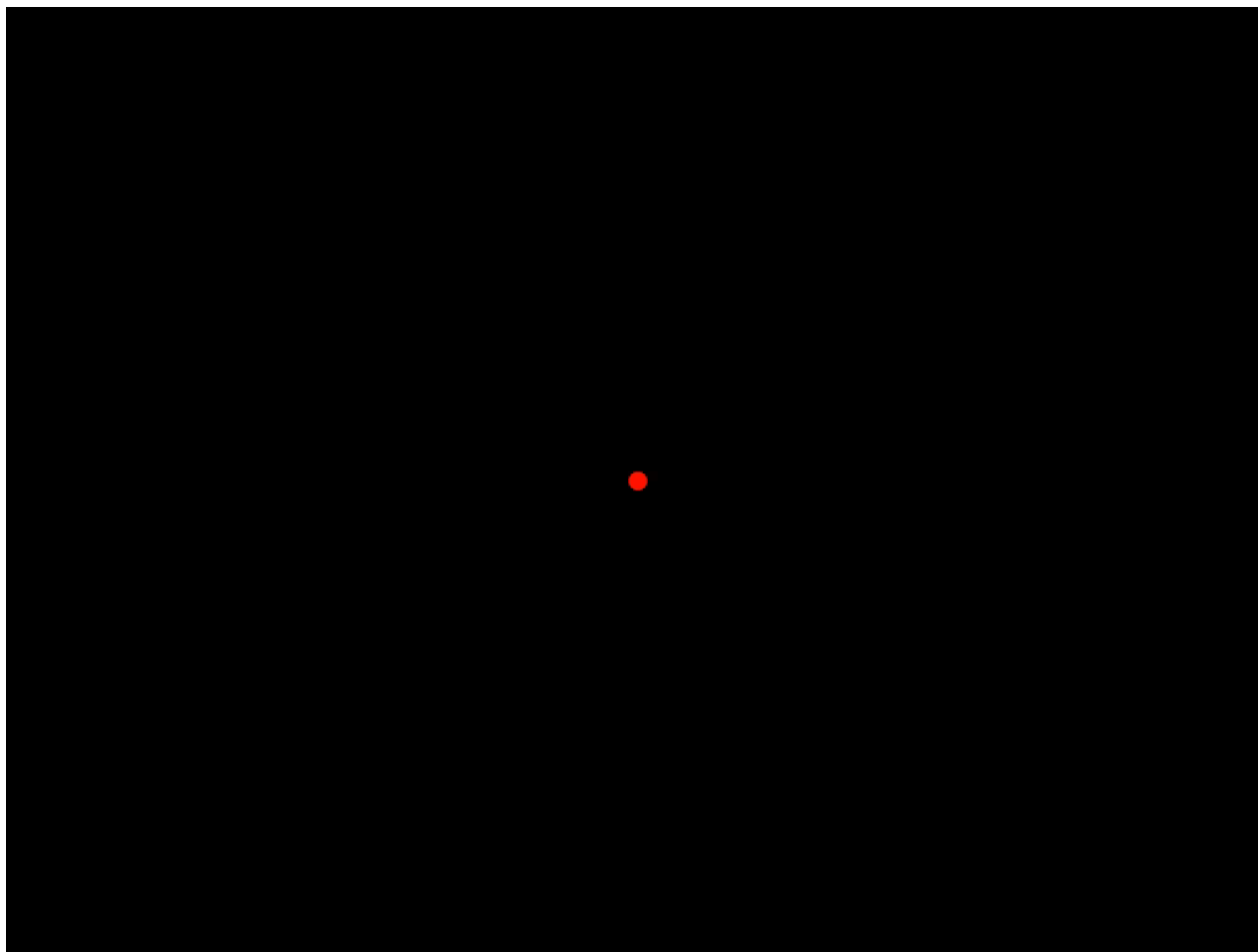
EASE-projektet

- Early Autism SwEden (EASE), startade 2011
- Project Småsyskon är en del av EASE
- Neuropsykiatriska utvecklingstillstånd växer vanligen fram under ett antal år
- Ett småsyskon till ett barn med ASD har ~10-25% risk att få en liknande diagnos, jämfört med ~1% i den typiska populationen
- Datainsamling sker vid 5m, 10m, 14m, 18m, 24m, och 36m. Numera också vid 6 års ålder.
- I dagsläget har vi ~130 barn i studien, och ~80 med utfall

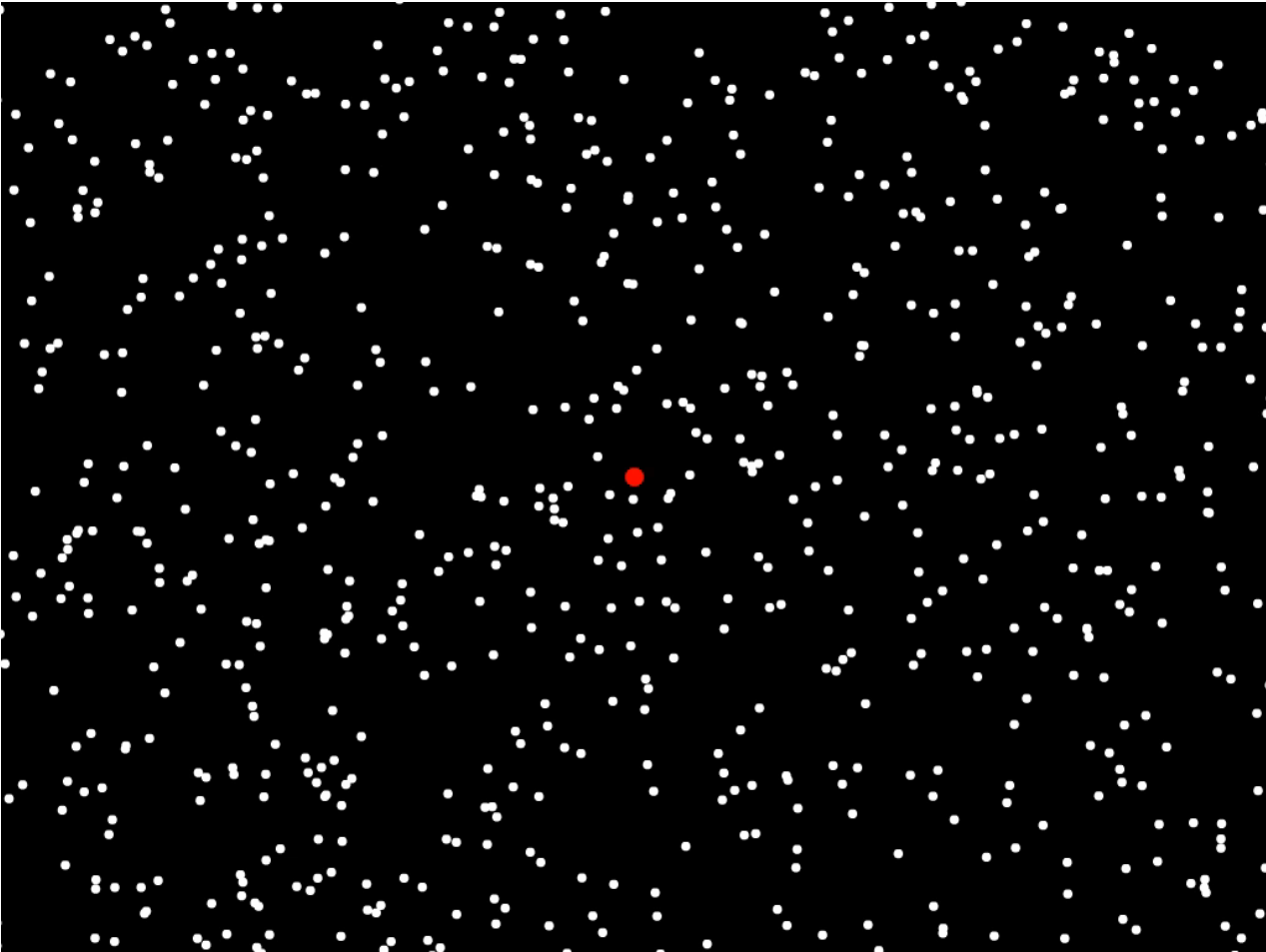
Koherent rörelse-perception, in manuscript

- EEG kan användas på många sätt, här använde vi visually-evoked potentials (VEPs)
- Stora skillnader i global form- och rörelse-bearbetning mellan 5 månaders ålder och vuxna
- Resultaten tyder på stora omorganiseringar i neurala processer under utvecklingen
- Rörelse-aktivering mycket starkare än form-aktivering. Varför?
- För kliniska populationer (autism, Williams syndrom, dyslexi?): finns det en sårbarhet i dorsala strömmen?

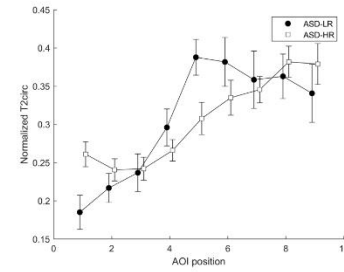
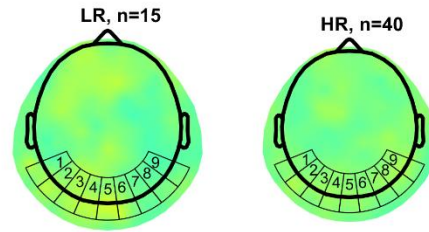
Global koherens för form



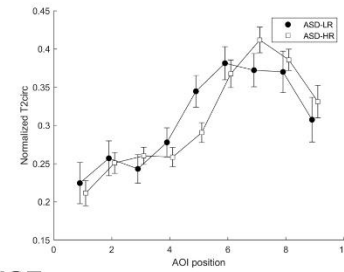
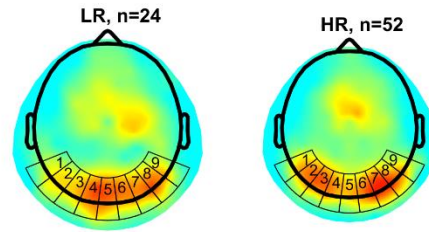
Global koherens för rörelse



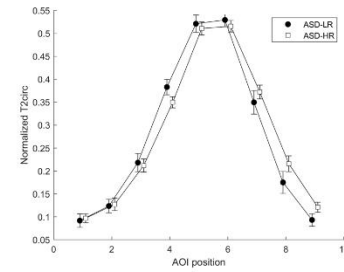
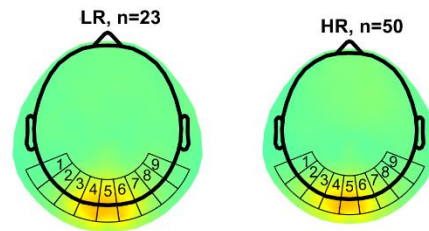
FORM COHERENCE



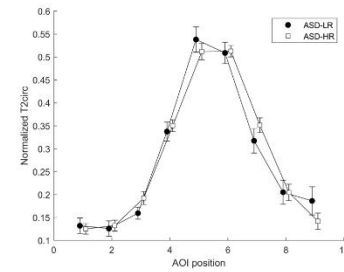
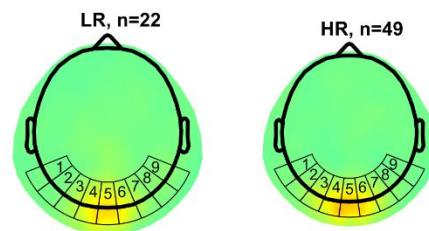
MOTION COHERENCE

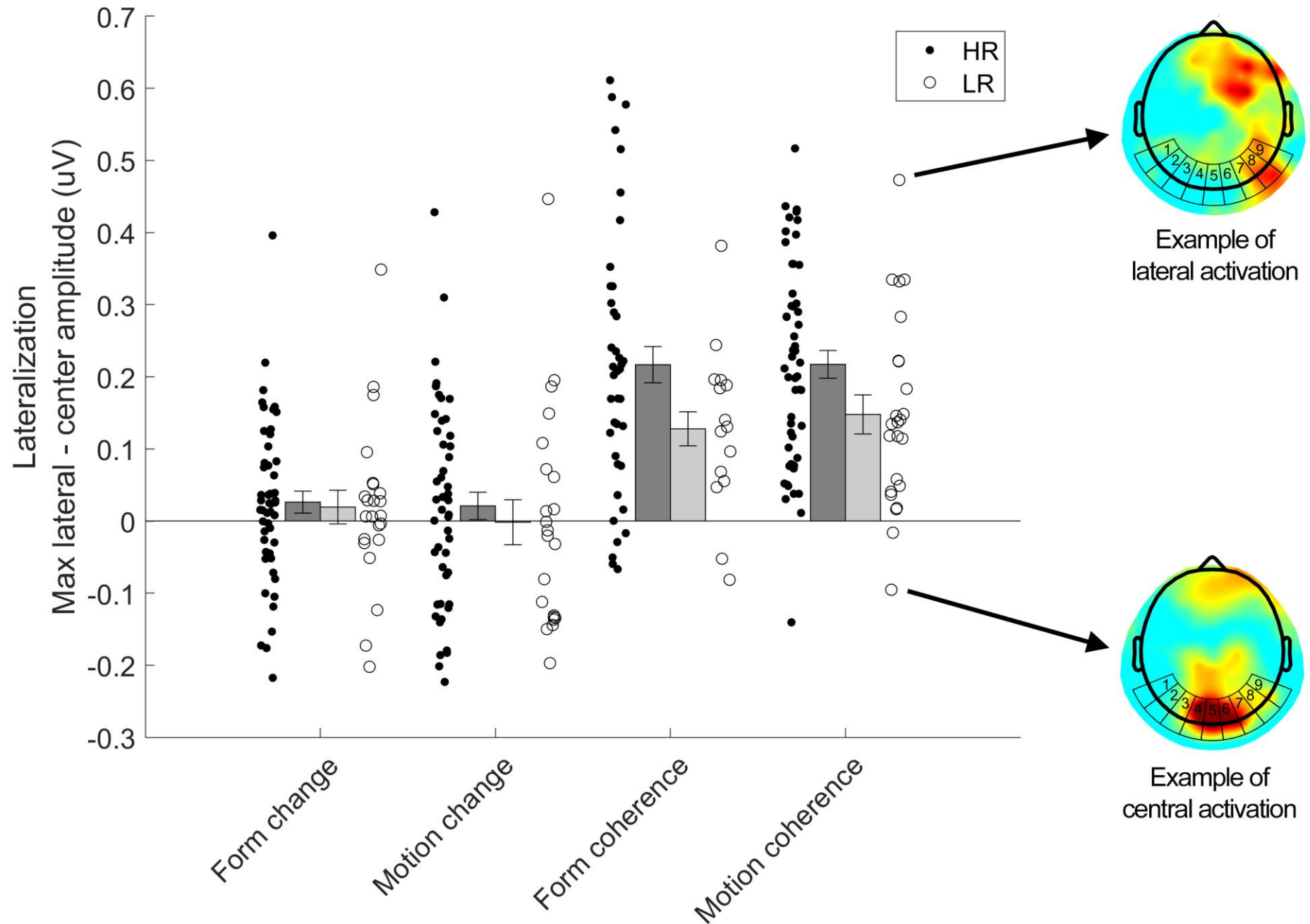


FORM CHANGE



MOTION CHANGE





Bakground &
Metoder

Prospektiva
handlingar &
motorkontroll

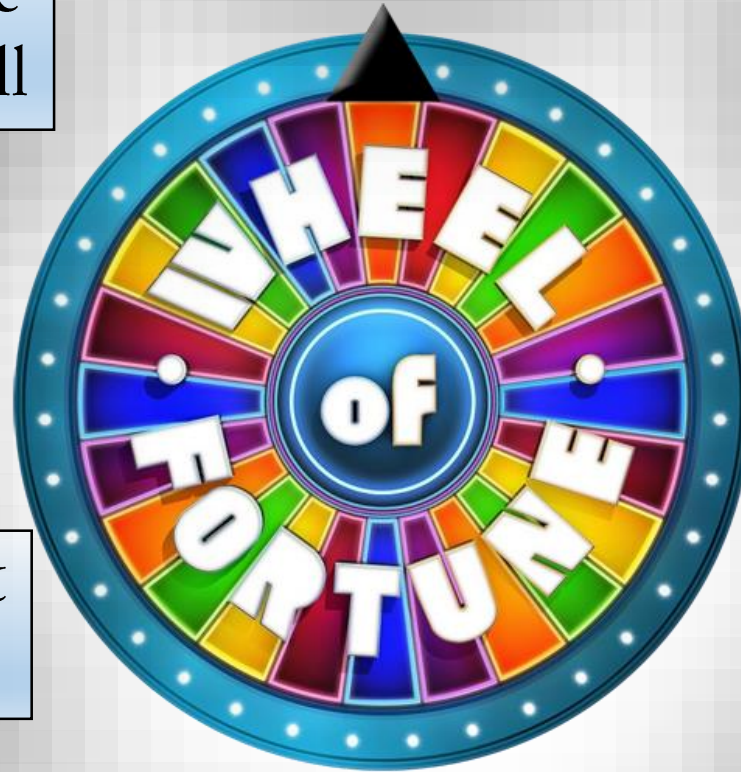
Hypersensitiva
Pupilljus-
reflexer

Audiovisuell
synkroni

TimeStudio

Sammanfattning &
Frågor

Ansikts-
perception



Gaze following
Joint attention

”Direct gaze on
short timescales”

EEG global/lokal
processning

Direct gaze - bakgrund

- Ögon verkar ha en speciall plats i ASD-litteraturen (Kanner 1943; Csibra & Gergely 2006; Kleinke 1986;)
- Att titta någon i ögonen / att bli tittat på påverkar våra kognitiva processer: ”Direct gaze effects” (Dalton et al.; Senju et al. 2008)
- Atypisk ansiktsprocessning i ASD kan bero på hyper- eller hypo-sensitivitet, men det finns ingen konsensus (Senju & Johnson, 2009)
- Tidiga manifestationer är ostuderade...

Direct gaze - metoder

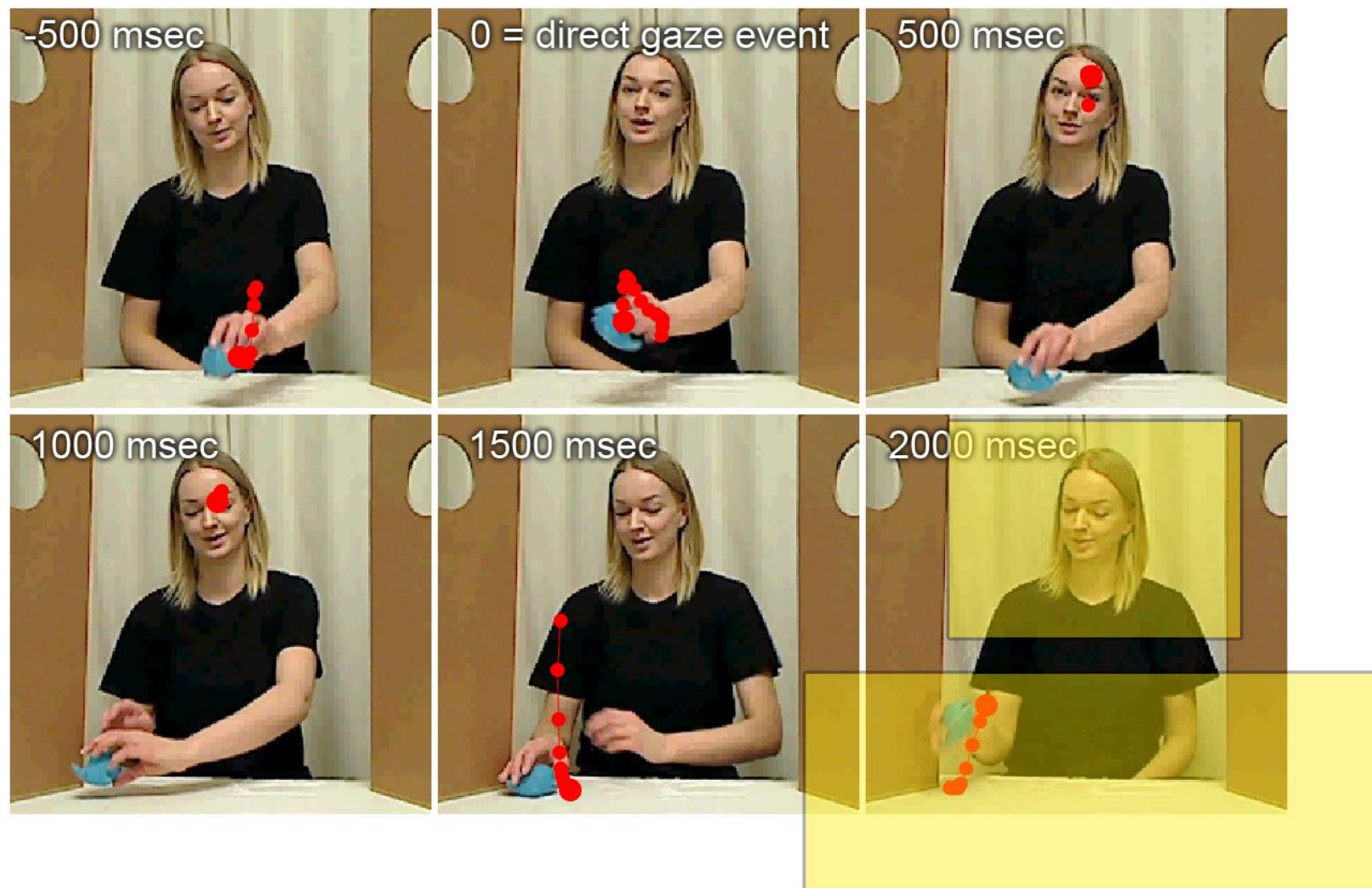
- Vi har analyserat data från 10-månadersbesöket
- En grupp med hög risk för ASD (n = 65, 35 girls)
- En grupp med låg risk för ASD (n = 24, 9 girls)
- Ögonrörelsemätning med Tobii TX300



Direct gaze – exempel

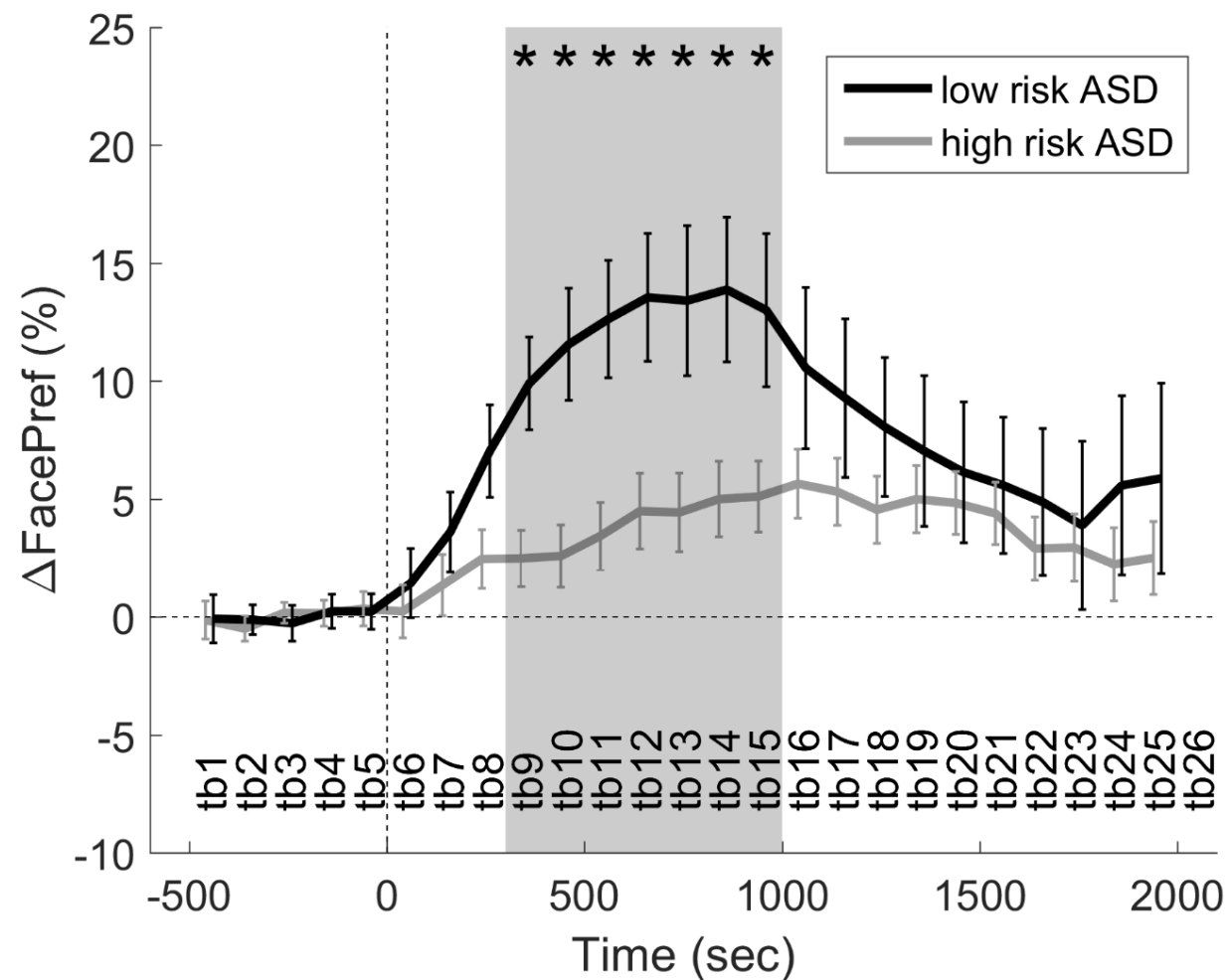


Direct gaze – AOIer



Direct gaze - resultat

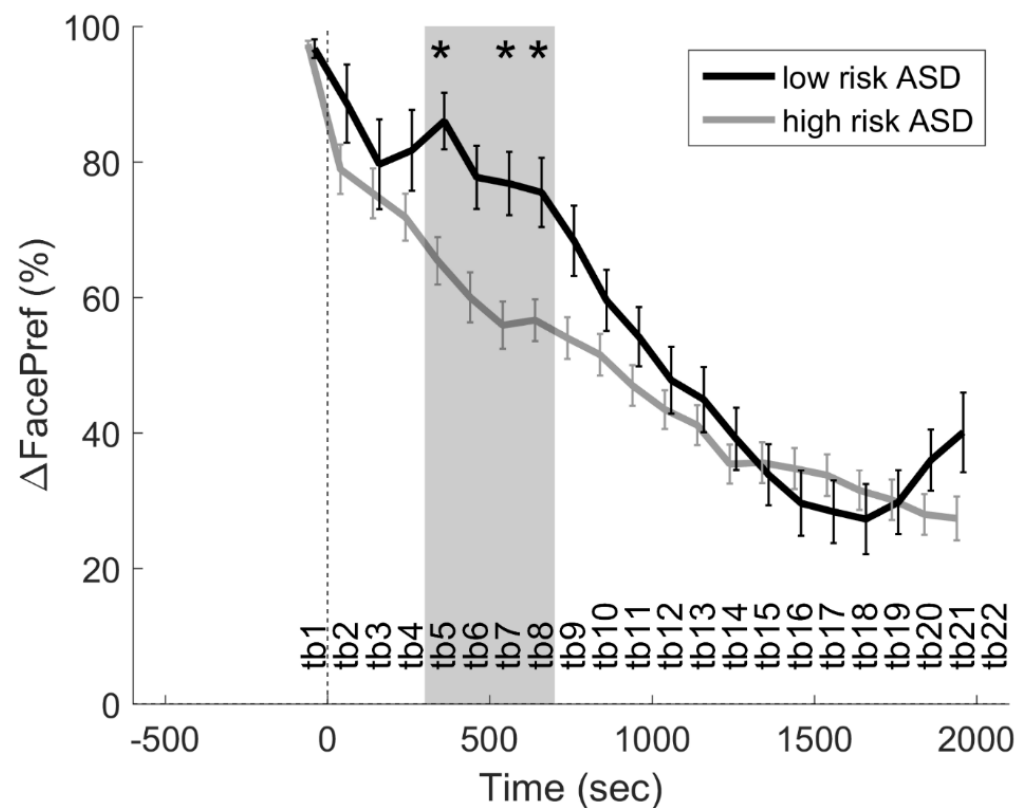
- Inga skillnader på generell preferens för ansiktet
- Däremot...



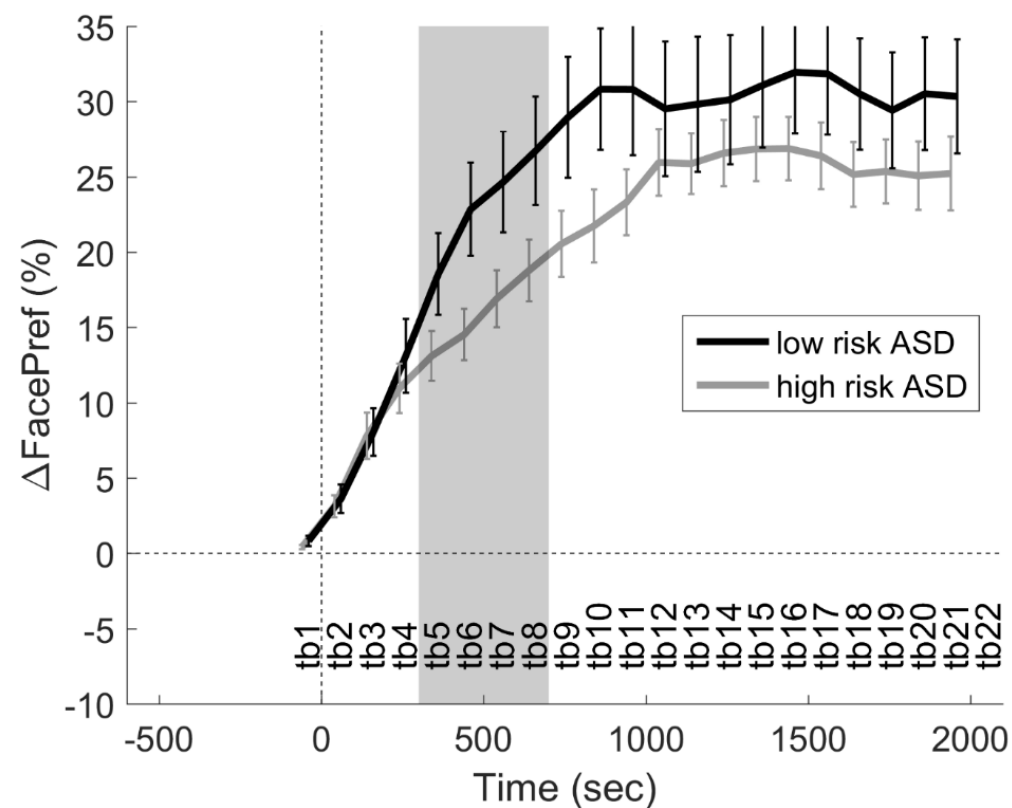
Direct gaze – mer resultat

Testledarens blickväxling kunde ske

A) när barnet tittar på testledaren



B) När testledaren är i periferin

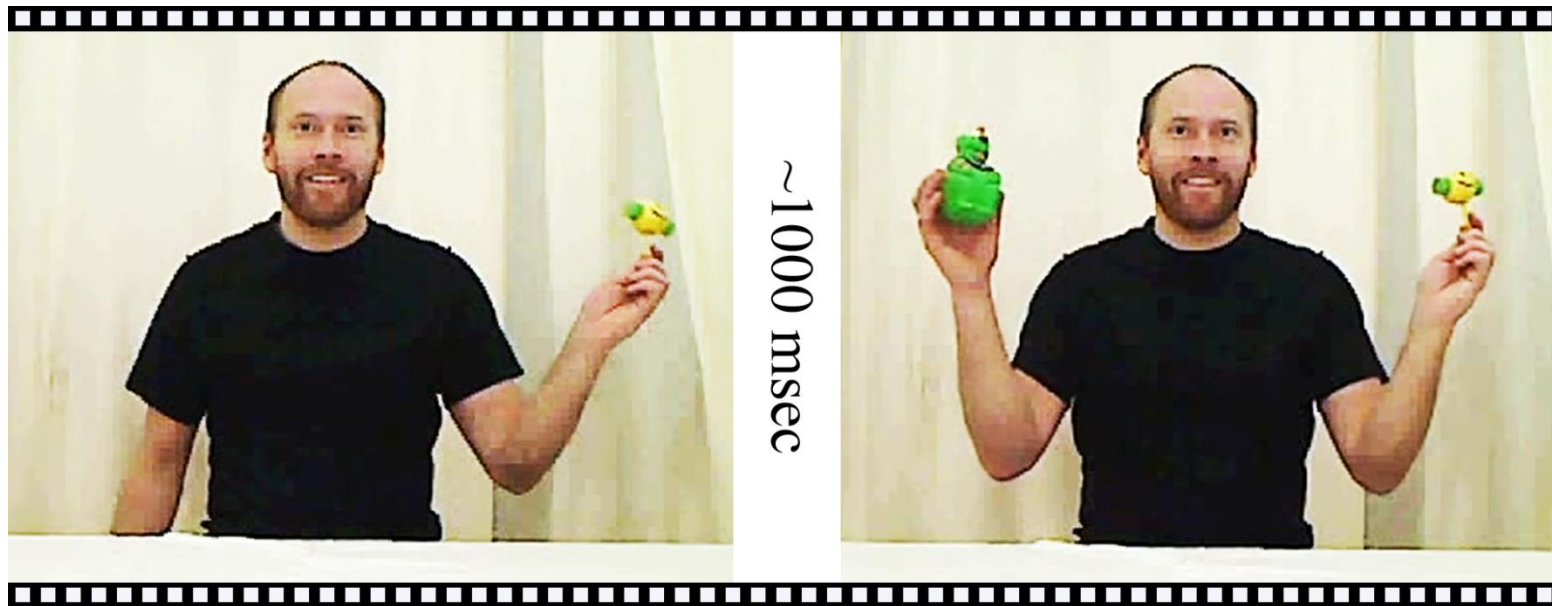


Diskussion

- Inga skillnader på preferens om vi mäter över hela sessionen
- Tydliga skillnader strax efter direkt blick
- Båda grupperna tittar mer på modellen efter direkt blick
- Kontrollgruppen tittar mest
- En del barn med förhöjd risk tittar mindre, d.v.s. undviker blick

Möjliga problem

- Skillnader i reaktionstid? **NEJ**
- Variation i reaktionstid? **NEJ**



Möjliga problem

- Skillnader i reaktionstid? **NEJ**
- Variation i reaktionstid? **NEJ**
- Skillnader i baslinjen/preferens? **NEJ**
- Skillnader i hur barnen svarar på sociala signaler, t.ex. lyssnar på namn? **NEJ**

Diskussion

- Faktiska skillnader i hur barn svarar på direkt blick, och det verkar vara begränsat till just svar på blick
- Kan bero på många saker, t.ex. känslighet för ansikten/ögon i periferin, social motivation etc.
- Passar med ”fast track modulator model of atypical gaze processing in ASD” (Senju & Johnson, 2009), som förespråkar atypiska processer i en snabb, subkortikal bana som riktar uppmärksamheten mot ansikten
- Kan leda till följd effekter för att följa blick, delad uppmärksamhet, etc.

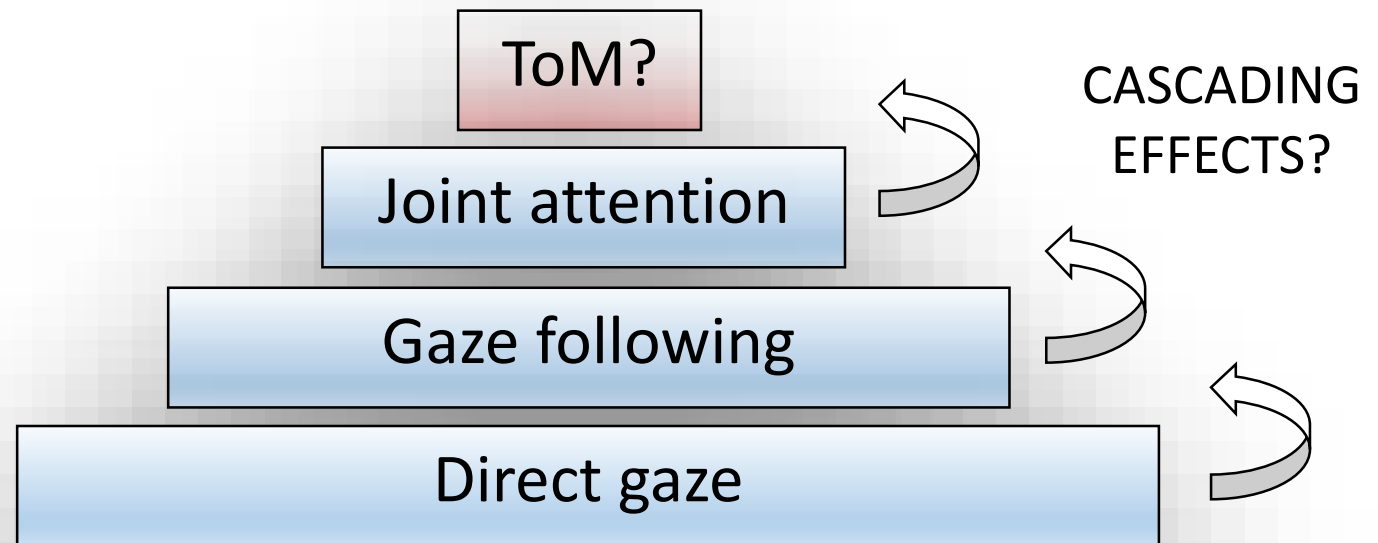
Diskussion

Joint attention

Gaze following

Direct gaze

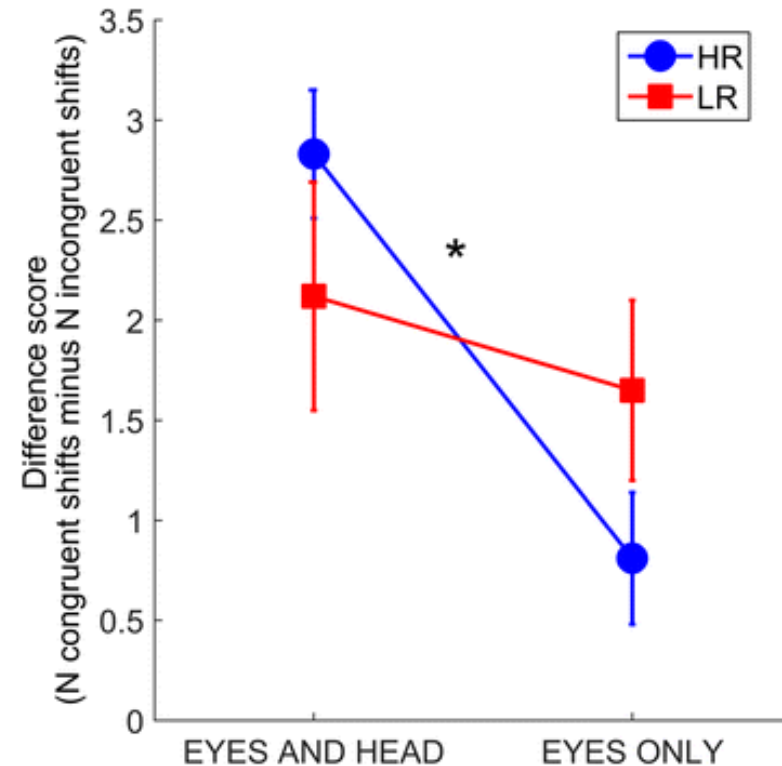
Diskussion



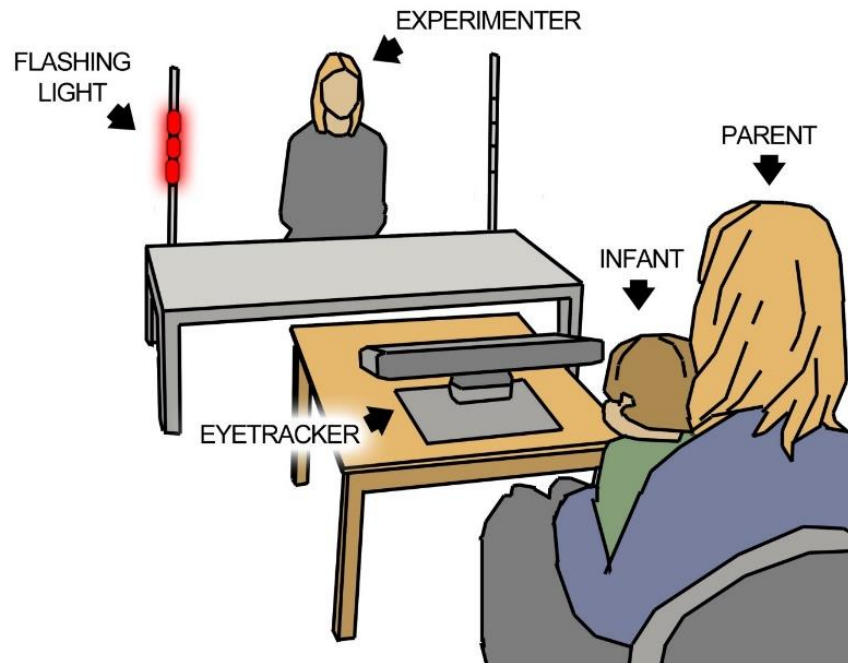
Relation till gaze following?



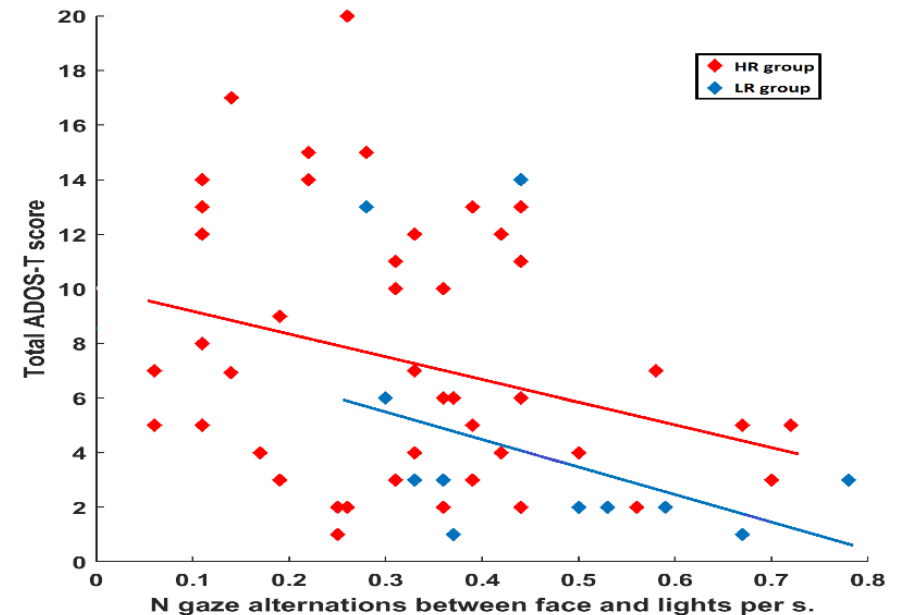
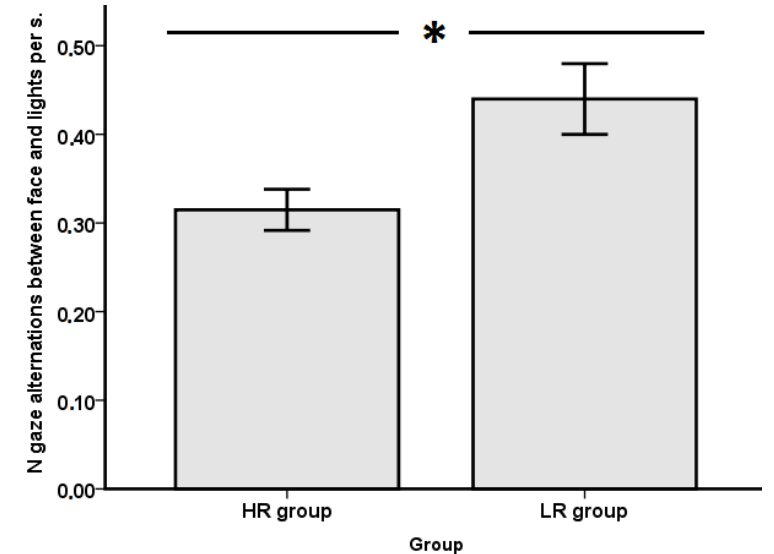
Thorup, E., Nyström, P., Gredebäck, G., Bölte, S., & Falck-Ytter, T. (2016). Altered gaze following during live interaction in infants at risk for autism: an eye tracking study. *Molecular autism*, 7(1), 12.



Relation till joint attention?

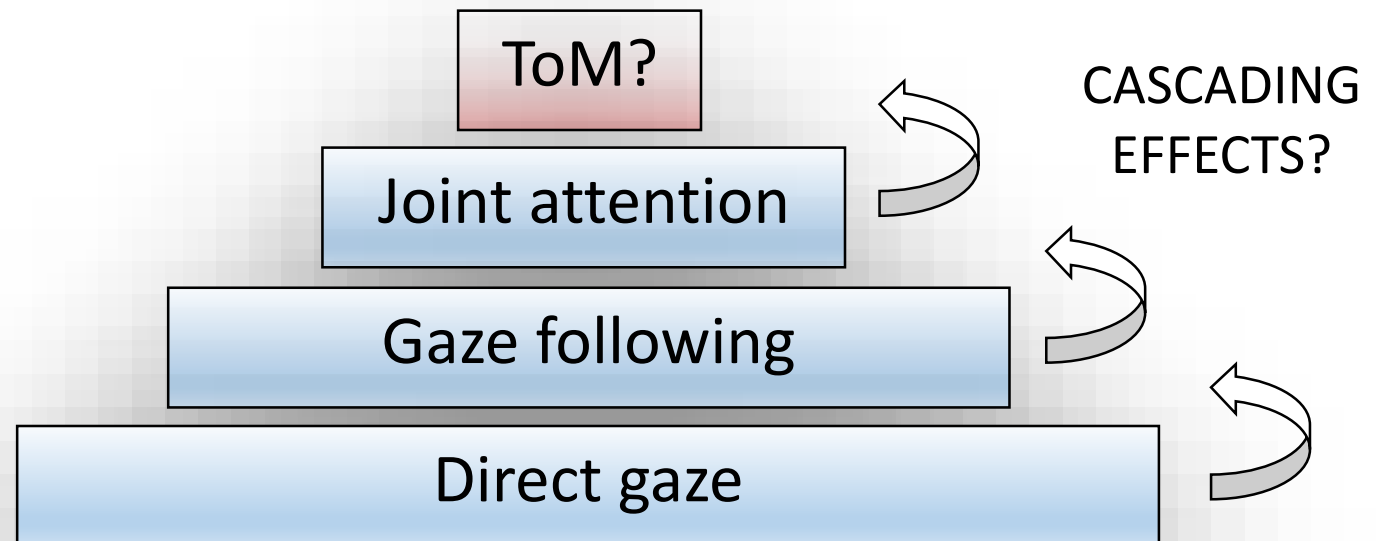


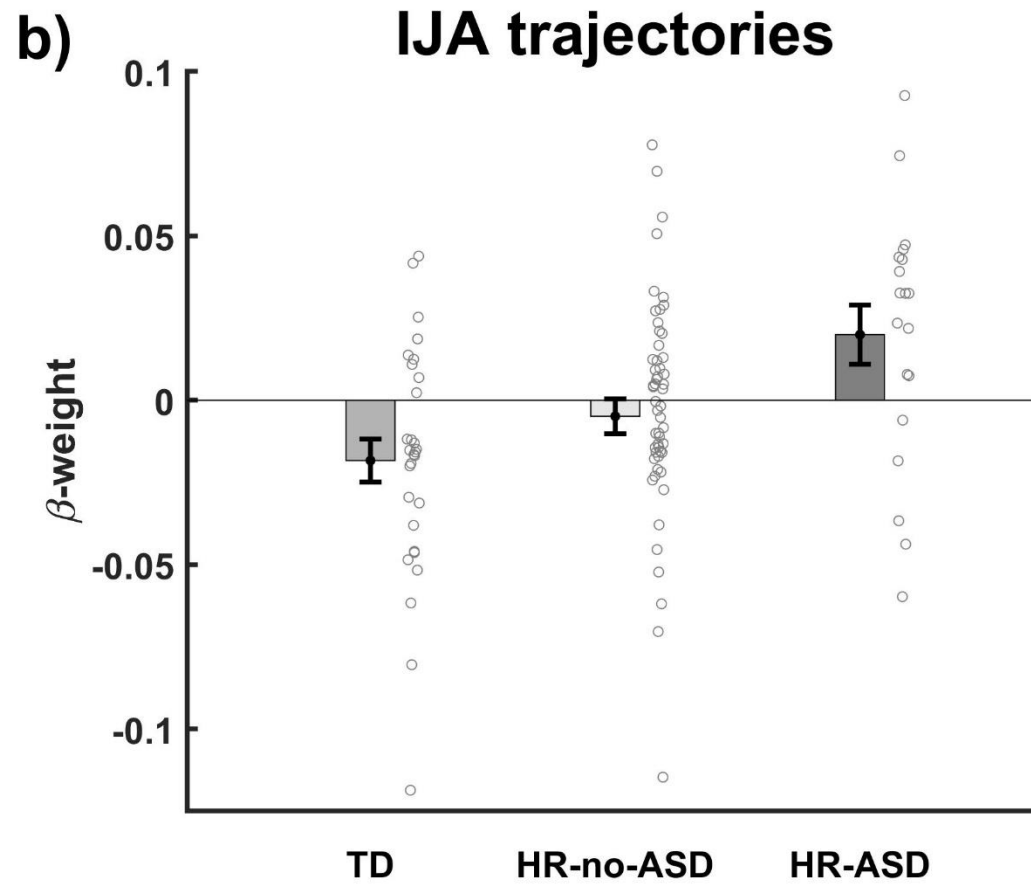
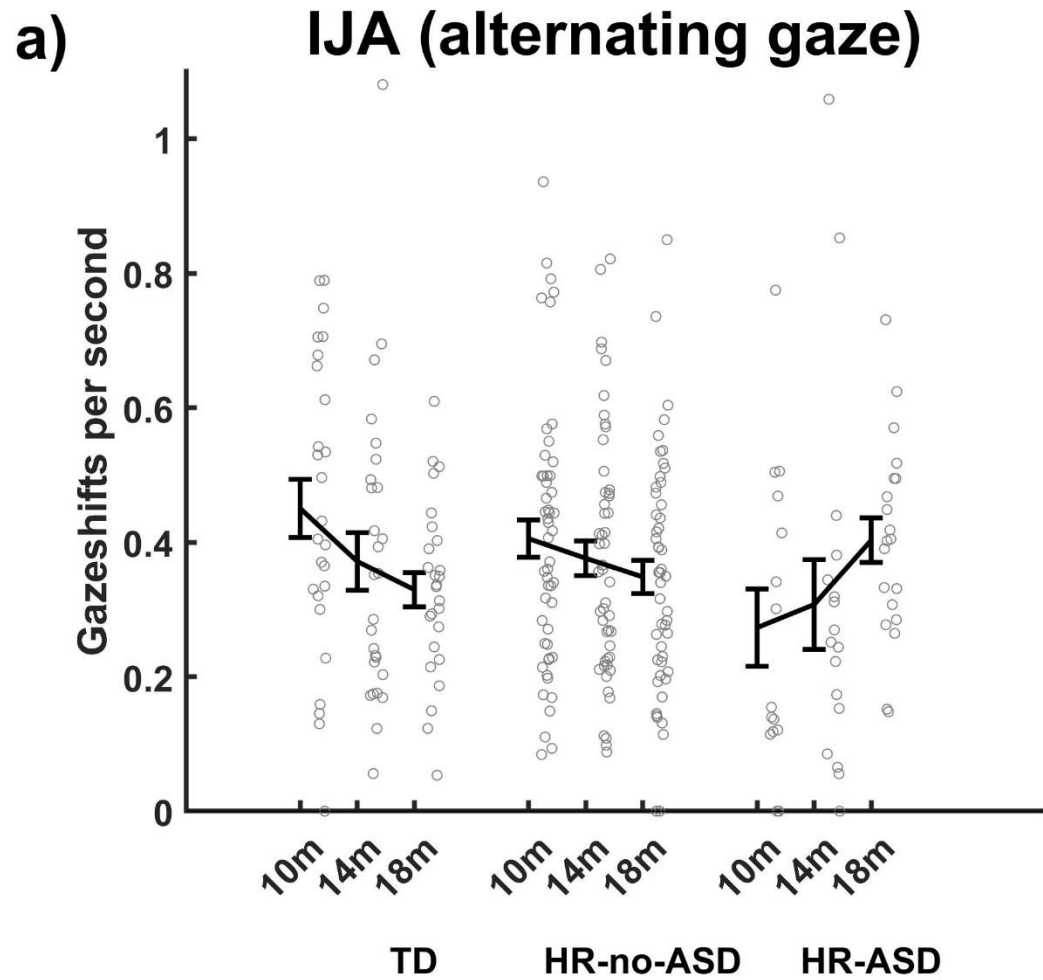
Thorup, E., Nyström, P., Gredebäck, G., Bölte, S., & Falck-Ytter, T. (2017). Reduced alternating gaze during social interaction in infancy is associated with elevated symptoms of autism in toddlerhood. *Journal of Abnormal Child Psychology*.



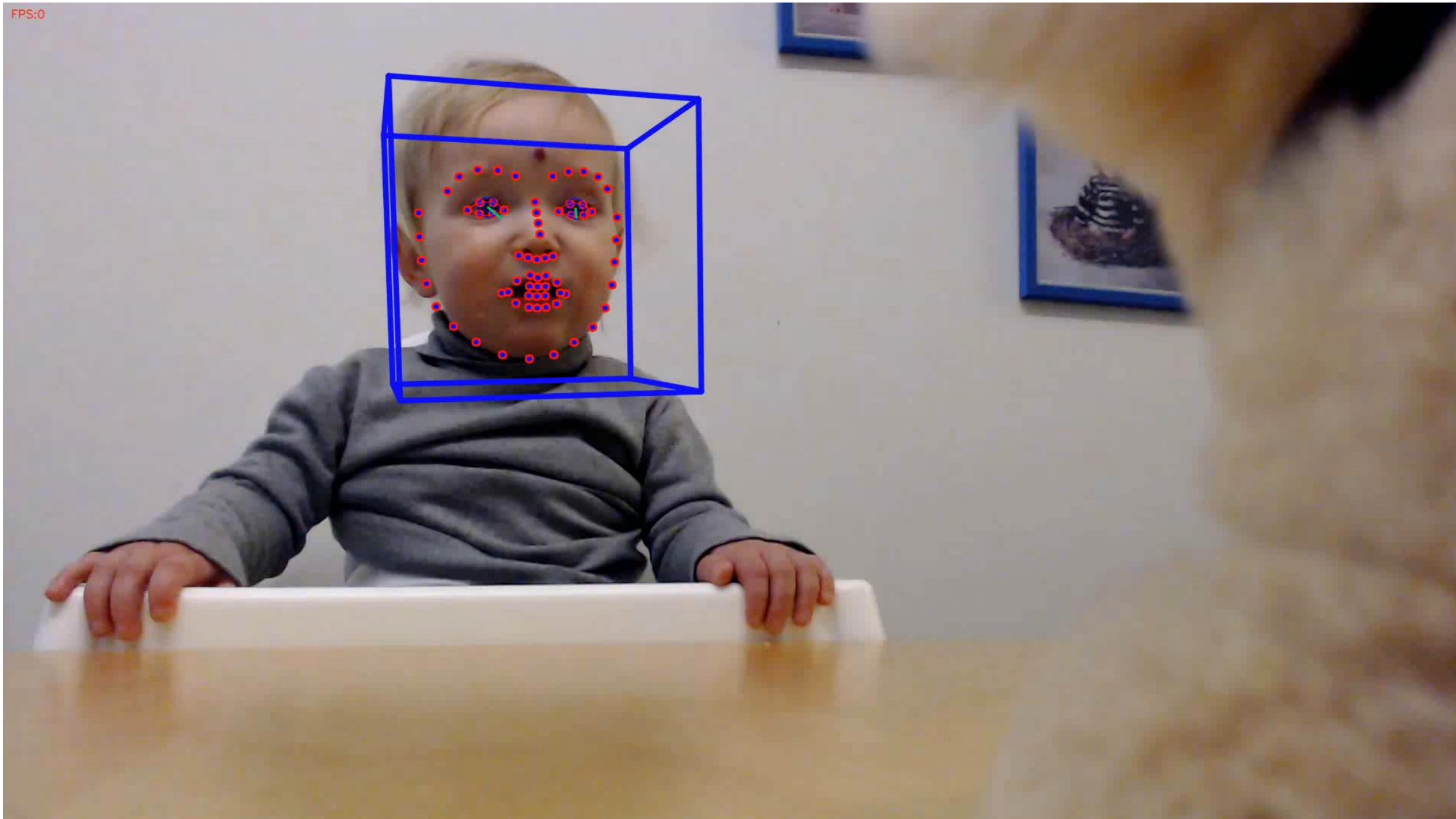
Diskussion

- Tydlig begränsning: detta är baserat på riskstatus, inte diagnos
- Bara preliminära analyser har gjorts mellan studier [SPOILER?]
- Trots detta, det finns många skillnader mellan grupperna som är relaterade till grundläggande sociala färdigheter





FPS:0



Background &
Methods

Prospective
actions &
motor control

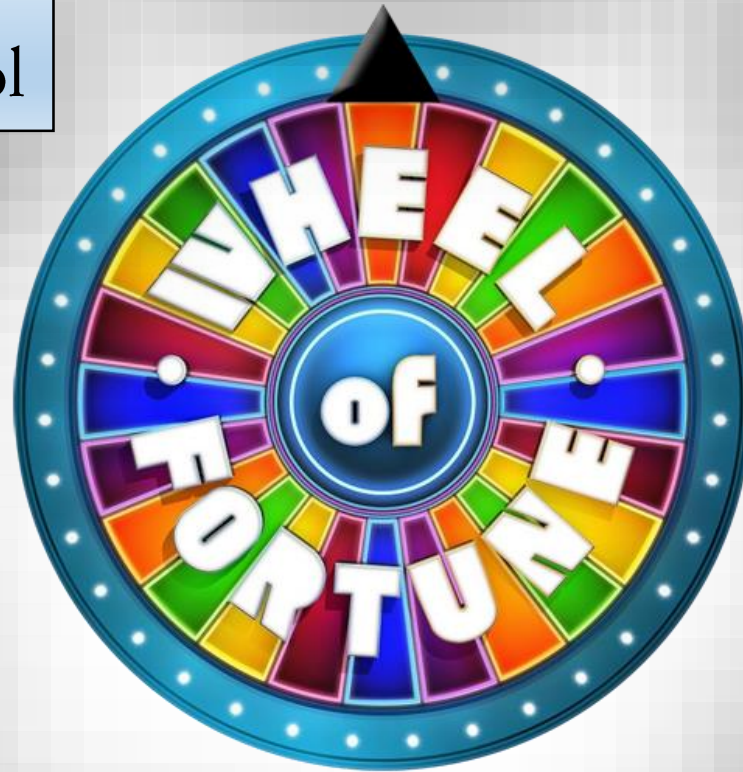
Hypersensitive
pupillary light
responses

Audiovisual
synchrony

TimeStudio

Summary &
Questions

Face-
perception



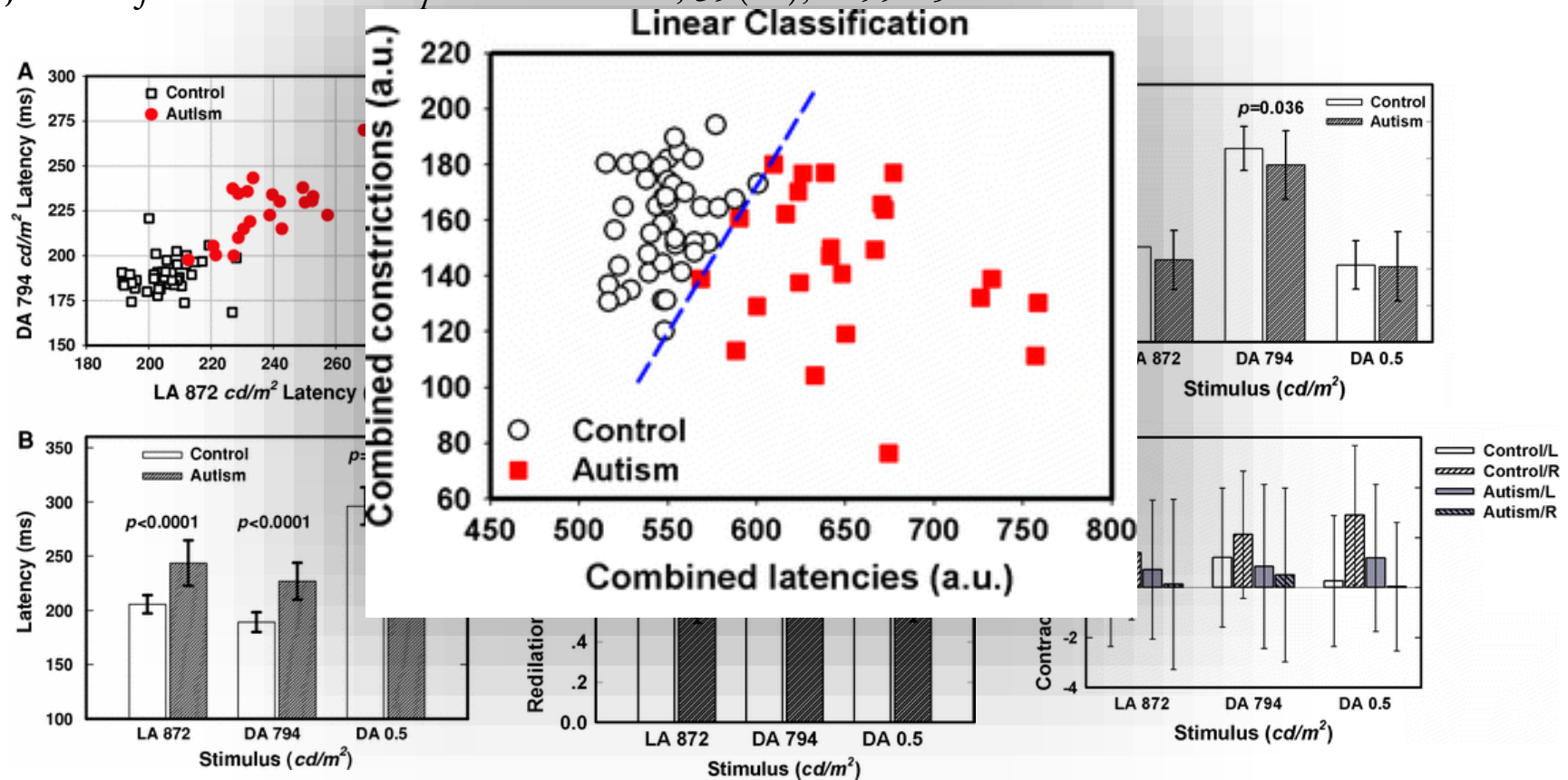
Gaze following
Joint attention

Direct gaze on
short timescales

EEG global form &
motion coherence

Pupilljusreflexen(PLR) vid ASD

- Fan, X., Miles, J. H., Takahashi, N., & Yao, G. (2009). Abnormal transient pupillary light reflex in individuals with autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, 39(11), 1499-1508.



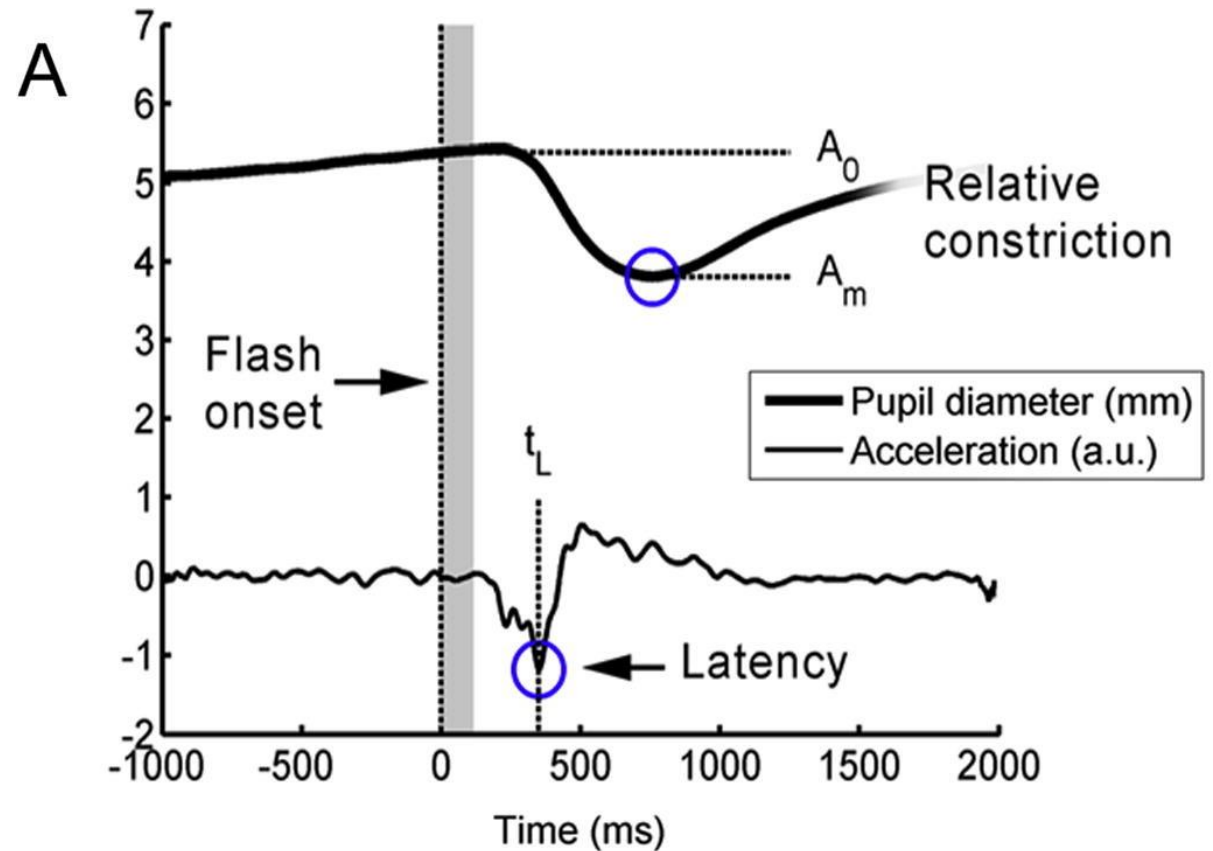
Pupillreflexen vid ASD

- Fan, X., Miles, J. H., Takahashi, N., & Yao, G. (2009). Abnormal transient pupillary light reflex in individuals with autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, 39(11), 1499-1508.
- Fan, X., & Yao, G. (2011). Modeling transient pupillary light reflex induced by a short light flash. *IEEE transactions on biomedical engineering*, 58(1), 36-42.
- Daluwatte, C., Miles, J. H., Christ, S. E., Beversdorf, D. Q., Takahashi, T. N., & Yao, G. (2013). Atypical pupillary light reflex and heart rate variability in children with autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, 43(8), 1910-1925.
- Daluwatte, C., Miles, J. H., Sun, J., & Yao, G. (2015). Association between pupillary light reflex and sensory behaviors in children with autism spectrum disorders. *Research in developmental disabilities*, 37, 209-215.
- DiCriscio, A. S., & Troiani, V. (2017). Pupil adaptation corresponds to quantitative measures of autism traits in children. *Scientific Reports*, 7.



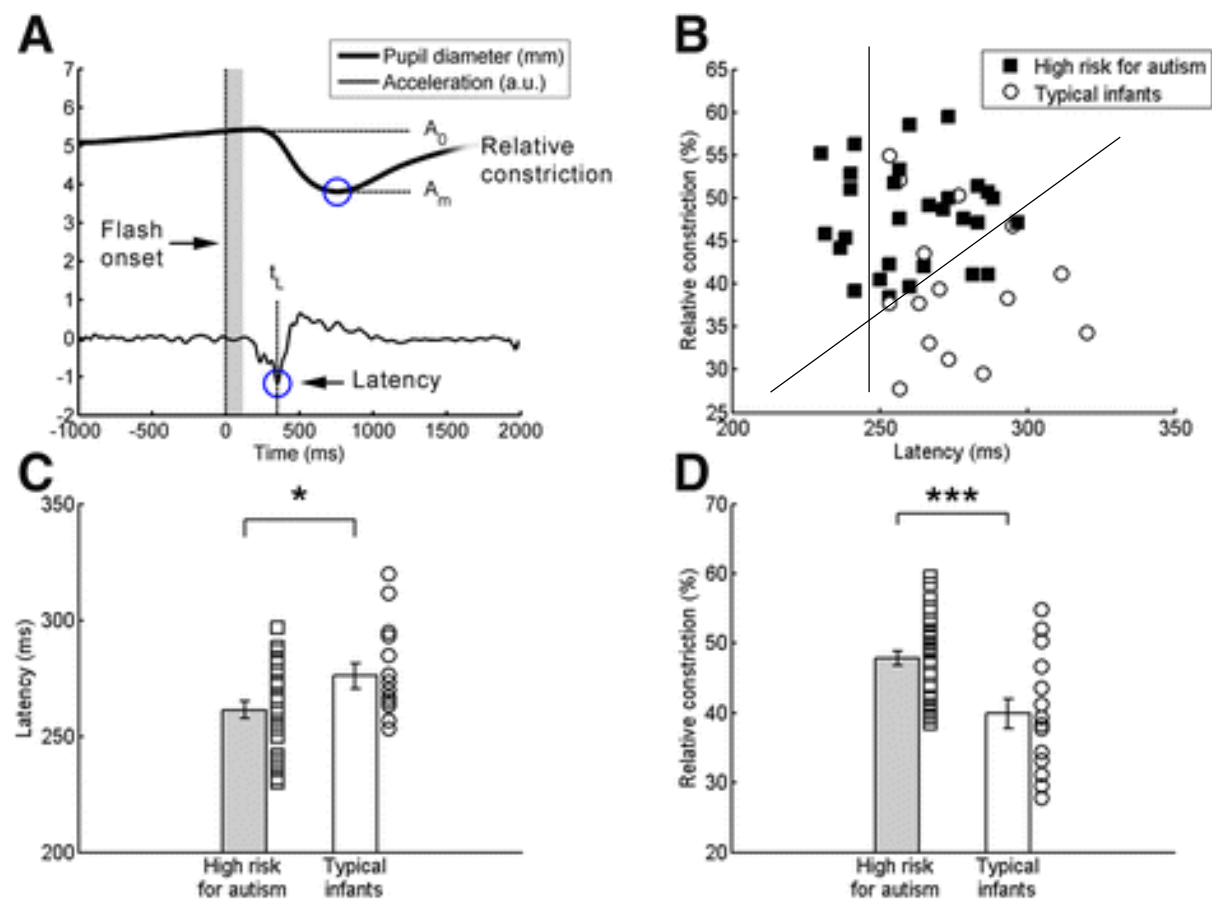
Pupilljusreflexen

- Fyra steg i loopen:
 - *pretectal nuclei* →
 - *Edinger-Westphal nucleus* →
 - *ciliary ganglion* →
 - *iris sphincter*



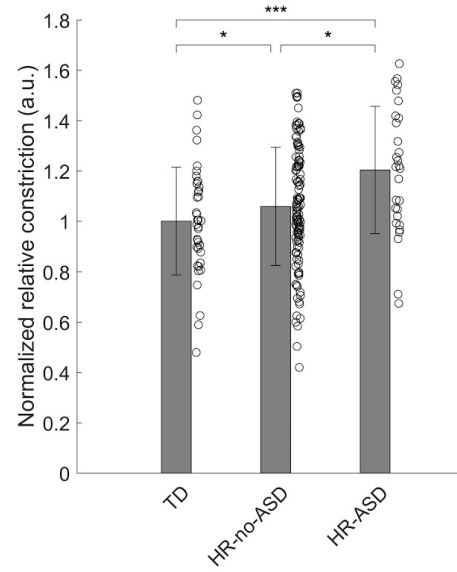
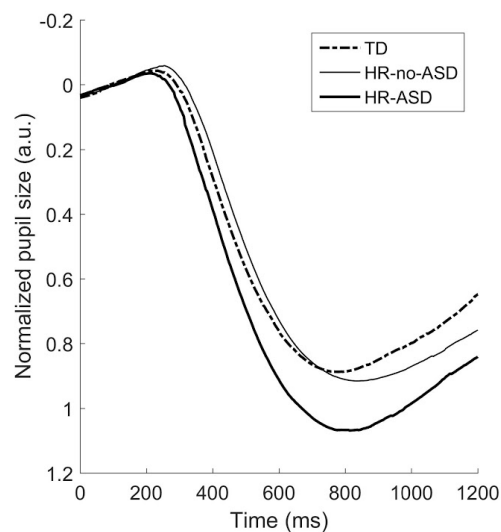
Våra PLR studier

- Nyström, P., Gredebäck, G., Bölte, S., & Falck-Ytter, T. (2015). Hypersensitive pupillary light reflex in infants at risk for autism. *Molecular autism*, 6(1), 10.



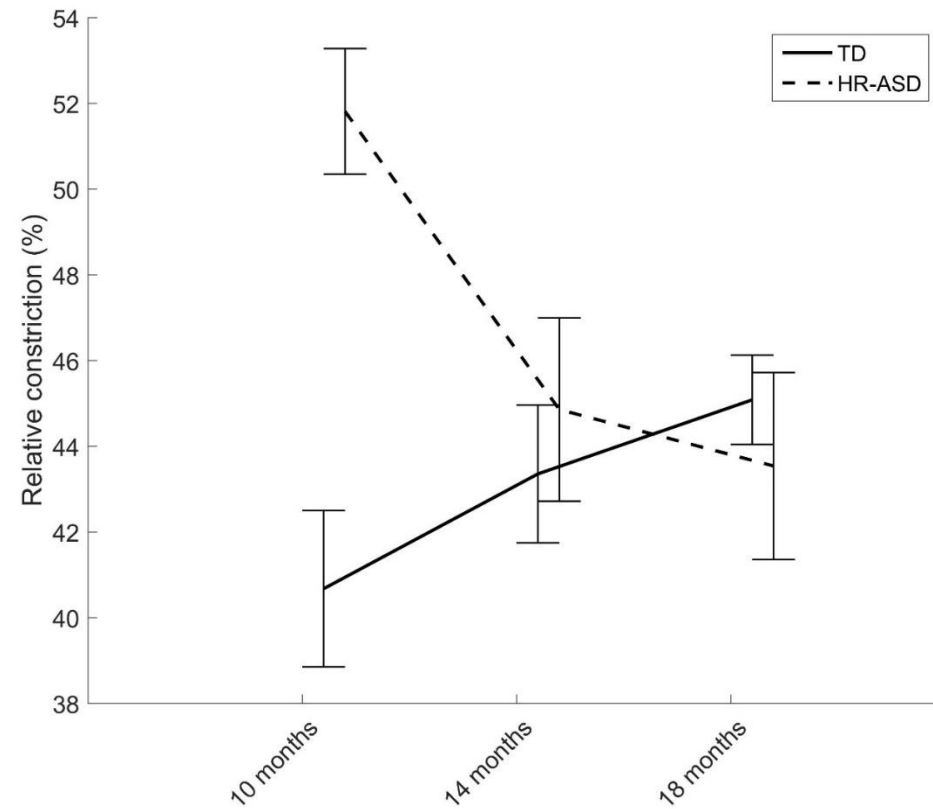
Hur ser det ut med diagnos?

- Vid 36 månader kan vi sätta diagnos
- TD / HR-no-ASD / HR-ASD
- Nyström, P., Gliga, T., Jobs, E. N., Gredebäck, G., Charman, T., Johnson, M. H., ... & Falck-Ytter, T. (2018). Enhanced pupillary light reflex in infancy is associated with autism diagnosis in toddlerhood. *Nature communications*, 9(1), 1678.



Longitudinellt perspektiv?

- Projekt Småsyskon mäter vid 3 tidpunkter...



Diskussion

- PLR skiljer sig mellan olika populationer. Vilka mekanismer/processer i hjärnan kan förklara dessa skillnader?
- Hypersensitivt perceptuellt system?
- Global/lokal processning?
- Dysregulering av acetylkolin?
- Skillnader i näthinnan: dopamine, GABA, glutamat?
- Oavsett, spännande potential för tidig screening av riskfaktor...

Stor sammanfattning

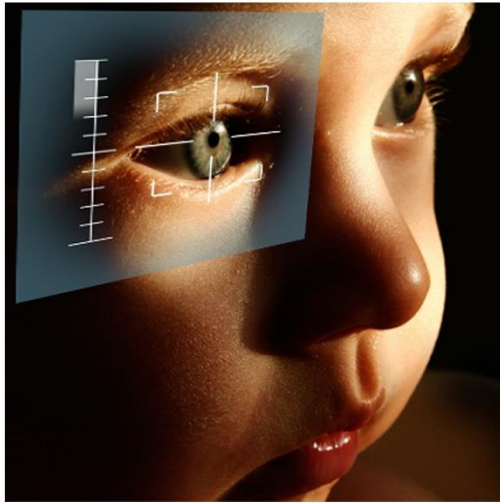
- Aktuell spädbarnsforskning går på högvarv! Både nationellt och internationellt!
- Motorisk förmåga och motorisk utveckling är viktiga faktorer!
- Mycket forskning har gjorts, mycket forskning behöver göras. På många analysnivåer.
- Multifaktorella, longitudinella studier är oersättliga för vår förståelse
- Prospektiva studier av neuropsykiatriska tillstånd är viktiga för att hitta mekanismer som leder till tillstånden. Hittar vi kausala mekanismer har vi också möjlighet att påverka dessa specifikt!



Frågor/kommentarer?

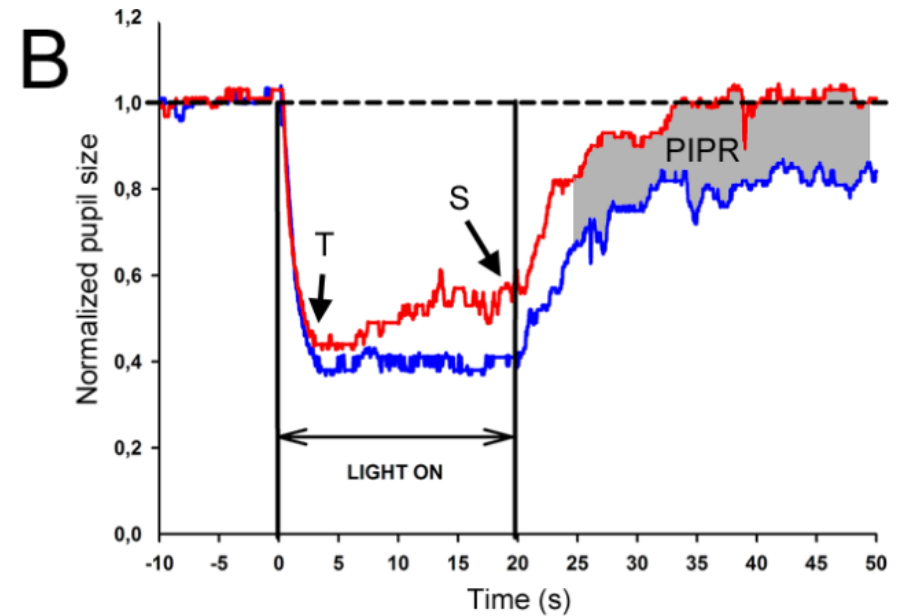
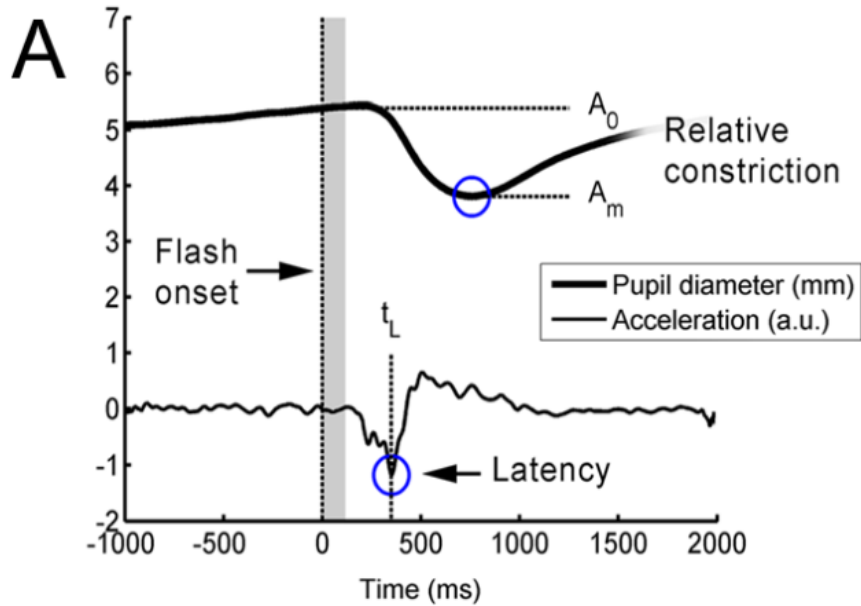
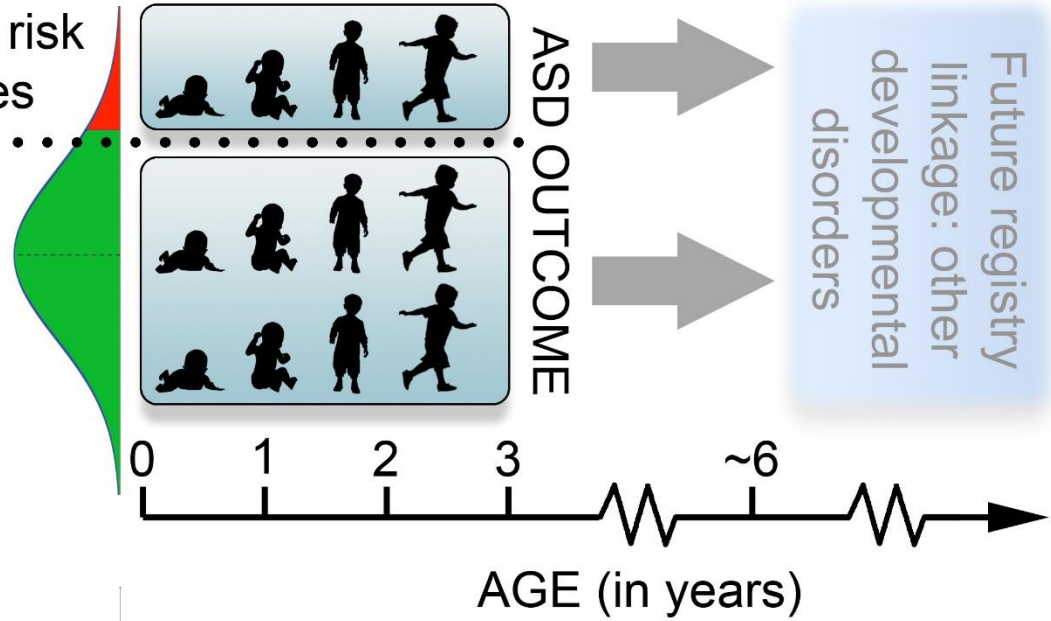
- Annars finns jag tillgänglig på par.nystrom@psyk.uu.se 😊





Cohort 1: High risk sibling studies

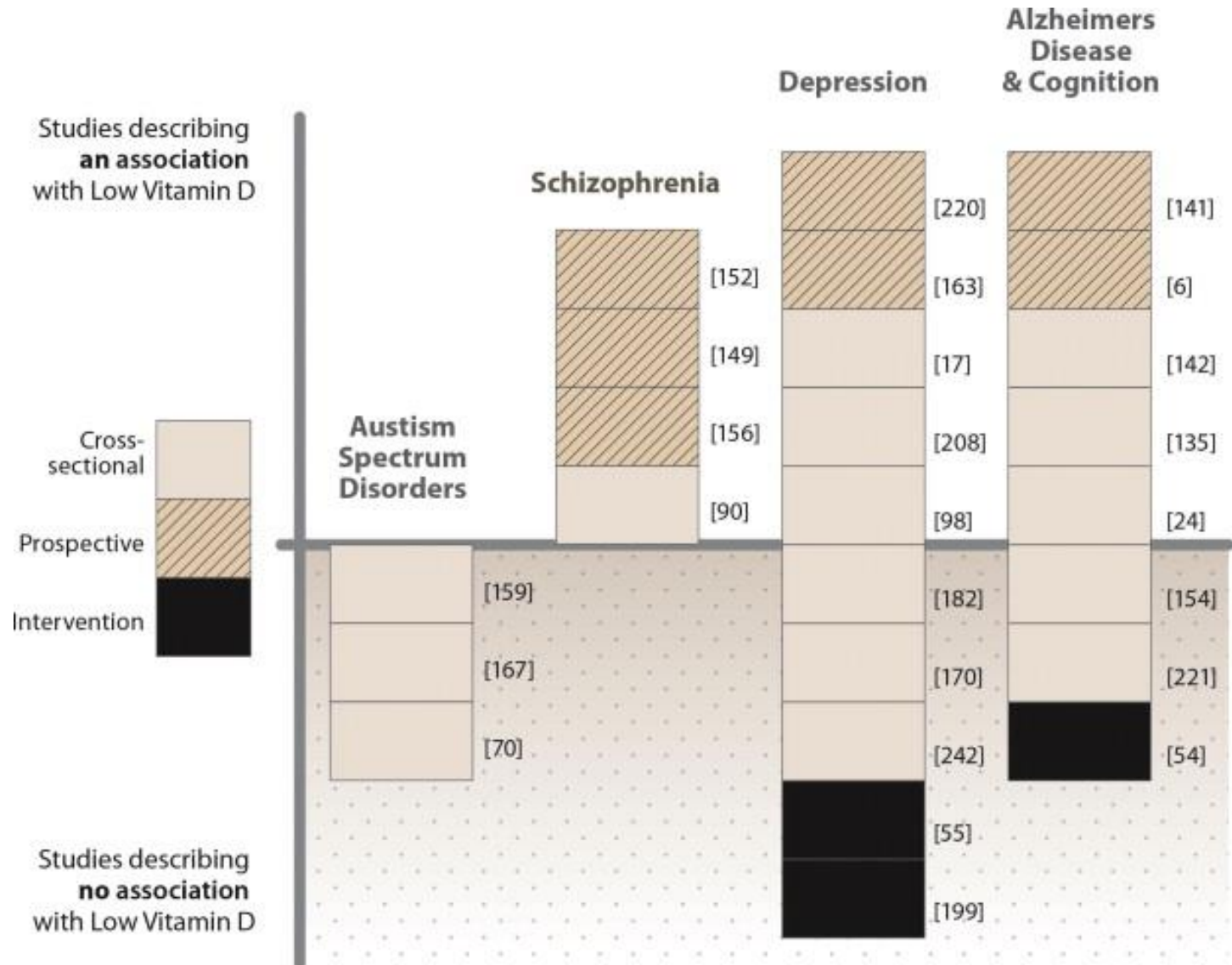
Cohort 2: General population studies



Interventioner

- D-vitamin-droppar?

Eyles, D. W., Burne, T. H., & McGrath, J. J. (2013). Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Frontiers in neuroendocrinology*, 34(1), 47-64.



Särskild begåvning

- ~5% av befolkningen
- Ca 1 barn i varje förskoleklass
- Särskild begåvning = annorlunda processning
- HSP = annorlunda processning



Särskild begåvning

” ... för elever som avviker 30 IQ-enheter ”nedåt” från normalfördelningen finns särskolan. För elever som uppmäter 30 IQ-enheter ”uppåt” från normalfördelningen – eller mer! – finns ingenting annat än den ”vanliga” skolan. Det innebär att elever som *mentalt* är lika olika den normalbegåvade eleven som utvecklingsstörda är, inte bara måste samsas i samma skolform, utan även *anpassa sig* till den.

Det skulle vi aldrig kräva av utvecklingsstörda elever. Självklart har utvecklingsstörda en rätt till undervisning i en skolform som passar deras inlärningsbehov. Vi skulle heller aldrig kräva av en normalbegåvad elev, säg med IQ 100, att den skulle finna sig i att gå hela sin skolgång i särskolan. Självklart inte.”

<https://monaliljedahl.com/2016/01/24/sarbegavad-eller-adhd/>