

# Störningar av hjärnans utveckling

Ph.d. Pär Nyström, [par.nystrom@psyk.uu.se](mailto:par.nystrom@psyk.uu.se)

Forskare, Uppsala Universitet

Uppsala Barn- och Babylab

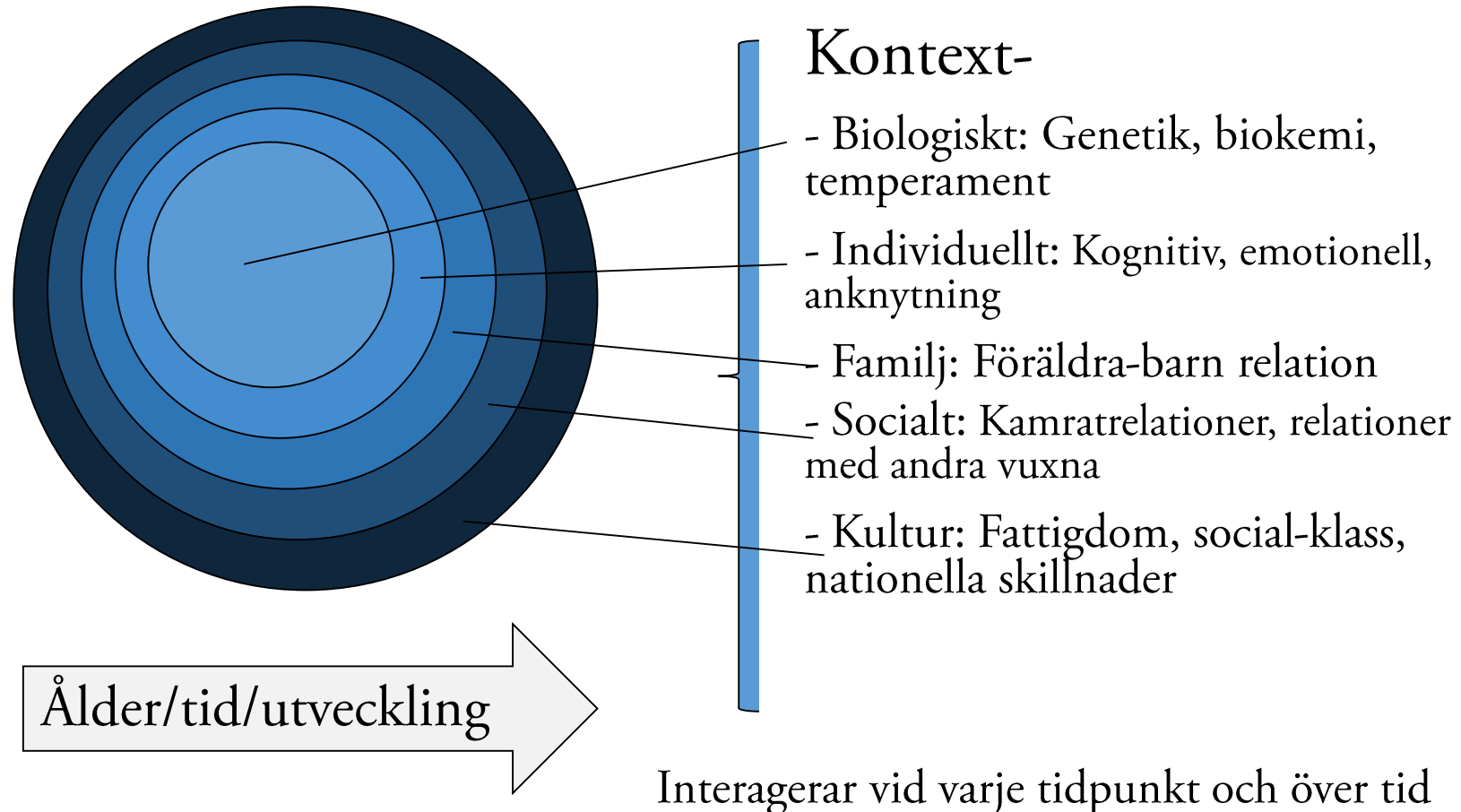


# Det utvecklingspsykopatologiska perspektivet

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 (princip 2)*, 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!

# Vad innebär psykisk ohälsa i det utvecklingspsykopatologiska perspektivet?

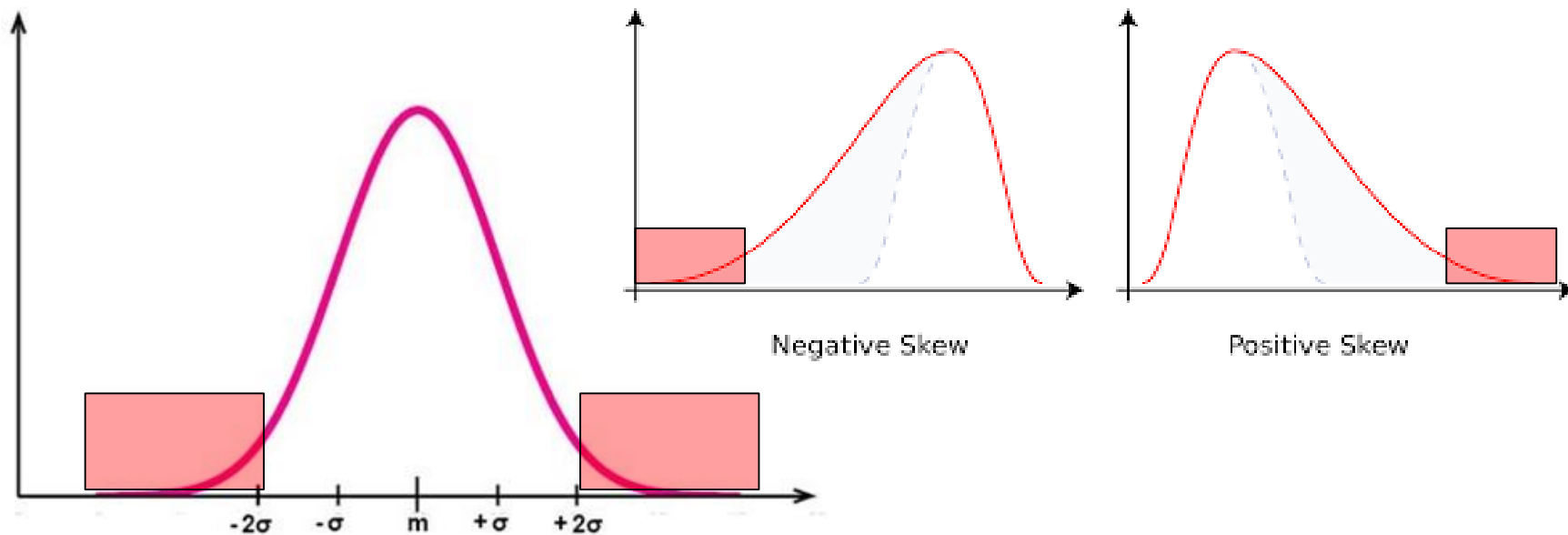
- Mönster i avvikelser från den typiska utvecklingen av sådan grad/art att det medför *negativa konsekvenser* för den fortsatta utvecklingen.
- Utgår från viss *lagbundenhet* i utvecklingen
- Nödvändigt ta hänsyn till *ålder* och ha *god kännedom om den typiska utvecklingen* (t.ex. variation i hur snabbt barn lär sig språk – dåligt språk vid 3 år behöver inte betyda språkstörning...)
- Utvecklingen av psykisk ohälsa är nästan alltid *komplex* – leta alltså inte efter en enskild orsak!

# Forts.

Psykisk hälsa/ohälsa betraktas primärt från ett *dimensionellt perspektiv*:

- *Typisk* och *avvikande* utveckling ligger längs ett och samma *kontinuum/dimension*
  - Alltså en *kvantitativ* (grad) och inte kvalitativ (art) skillnad mellan dessa utvecklingsbanor
  - Utgår från att det finns en *variation* gällande beteenden, förmågor och egenskaper inom befolkningen
- *Avvikelse/psykopatologi* = värden som ligger längst ut på fördelningskurvan

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

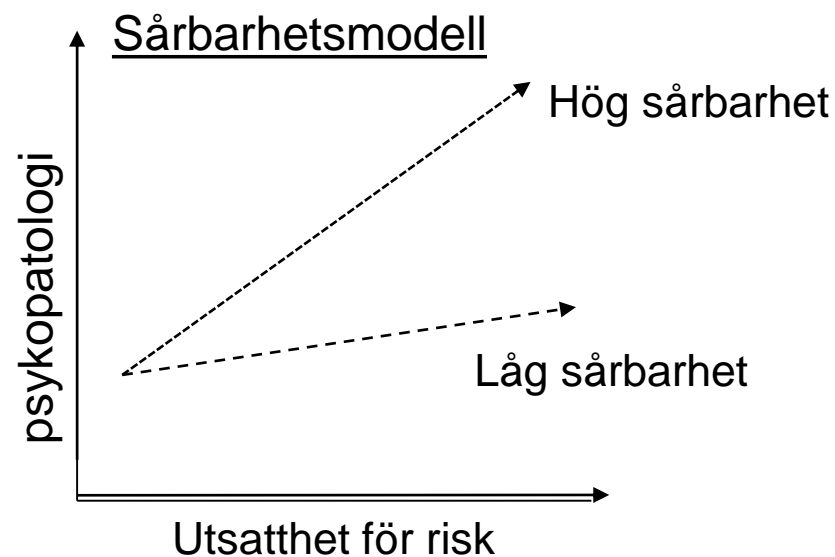


# Risk- och sårbarhet

- Viktigt att förstå faktorer som bidrar till och skyddar från utveckling mot psykopatologi
  - Tex. för effektiva preventioner/interventioner
- Riskfaktorer ökar sannolikheten för att utveckla psykopatologi.
  - Enstaka riskfaktor – oftast lågt prediktivt värde (tex. konflikt mellan föräldrar)
  - Multipla riskfaktorer– högre prediktivt värde (tex. konflikt mellan föräldrar, få positiva kamratrelationer, utsatt för övergrepp)
- Riskfaktorer är inte per definition statistiska kausala agenter utan viktigt att förstå *HUR* dessa påverkar, dvs. genom vilka *riskmekanismer*, vad som mediterar samband
  - Tex., desorganiserad anknytning → avvikande utveckling – förklaras av bristande självreglering?

# Sårbarhet

- Ökar risken för att ett specifikt barn kommer påverkas negativt av en riskfaktor. D.v.s. *sårbarhet intensifierar barnets respons på riskfaktorn*
  - T.ex., pojkar får mer utåtagerandeproblem av familjestress än flickor
  - Barn som är blyga upplever mer stress av upprepade flyttar än mindre blyga barn

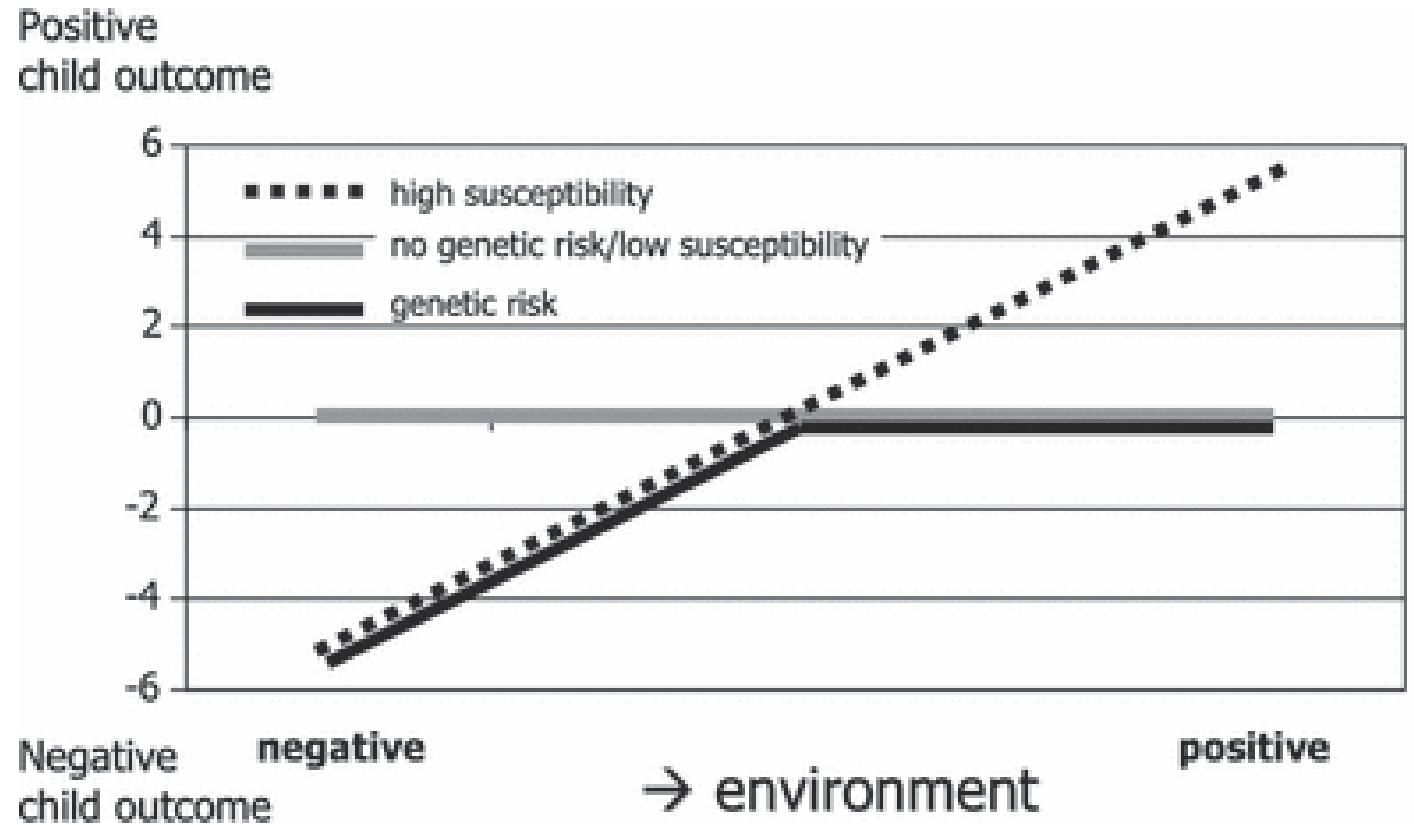


# Alternativ till sårbarhet: Susceptibility/mottaglighet

- Tidigare: ensidigt fokus på *faktorer som kan leda till negativ utveckling* (risk- och sårbarhetsfaktorer)
- Nu även: faktorer kan påverka en *generell mottaglighet för miljöpåverkan*, dvs. att barn som är extra känsliga för negativa miljöfaktorer *också* kan vara extra mottagliga för *positiva* miljöfaktorer
- Föreslagna sådana faktorer är svårt temperament (t.ex. hög irritabilitet), sensorisk känslighet, och dopaminrelaterade gener (DRD4).



Bakermans-Kranenburg, M. J., & Van IJzendoorn, M. H. (2007). Research review: Genetic vulnerability or differential susceptibility in child development: The case of attachment. *Journal of child psychology and psychiatry*, 48(12), 1160-1173.



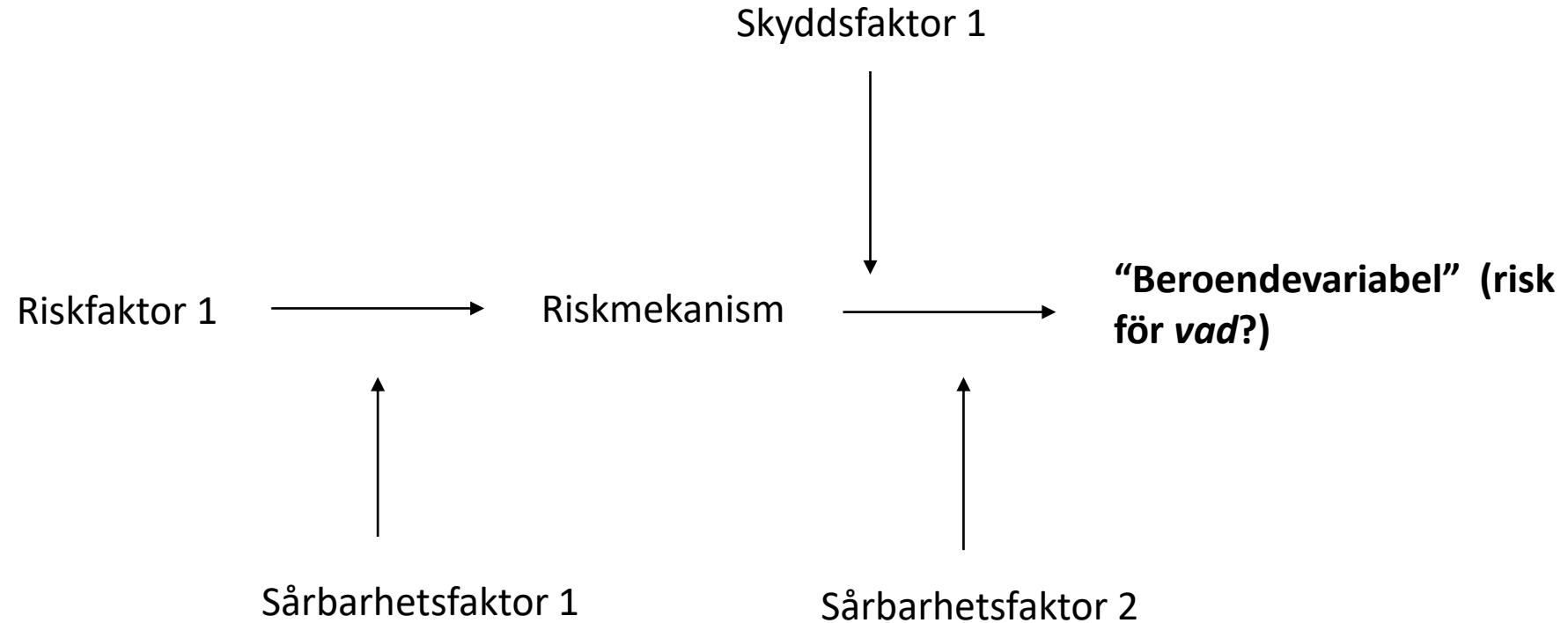
”Gen-miljö interaktion”

# Skyddsfaktorer



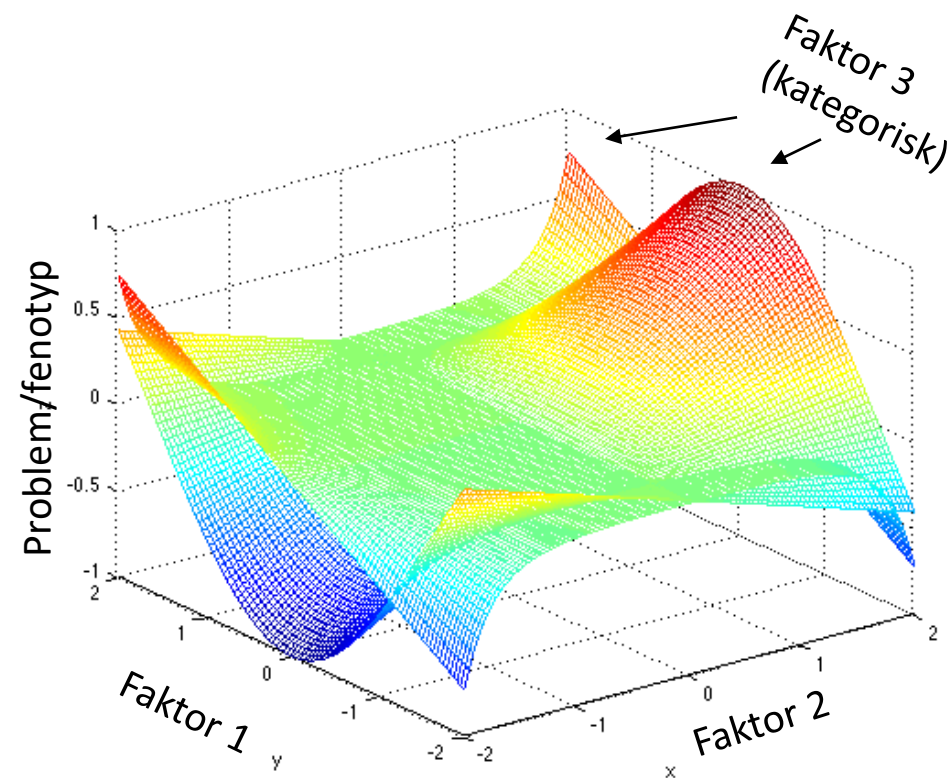
- Hjälper ett barn att klara sig bra trots att det utsätts för riskfaktorer/sårbarhet (t.ex. intelligens, socialt stöd, kamrater)
  - Skyddsfaktorer *inom* barnet kallas ibland för motståndskraft/”resilience” (maskrosbarn)
- Motståndskraftig innebär inte att någon är osårbar!
  - Negativa uppväxtförhållanden kan ge spår trots motståndskraft (t.ex. inåtvända problem, stressrelaterade problem senare)

# Utgå ifrån ”beroendevariabeln”



# 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 three<sup>1</sup>, 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<sup>2,3,4,5,6</sup>. SHANK3 is a postsynaptic scaffold protein that regulates synaptic development, function and plasticity by orchestrating the assembly of postsynaptic density macromolecular signalling complex<sup>7,8,9</sup>. 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<sup>10,11,12,13</sup>. 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.

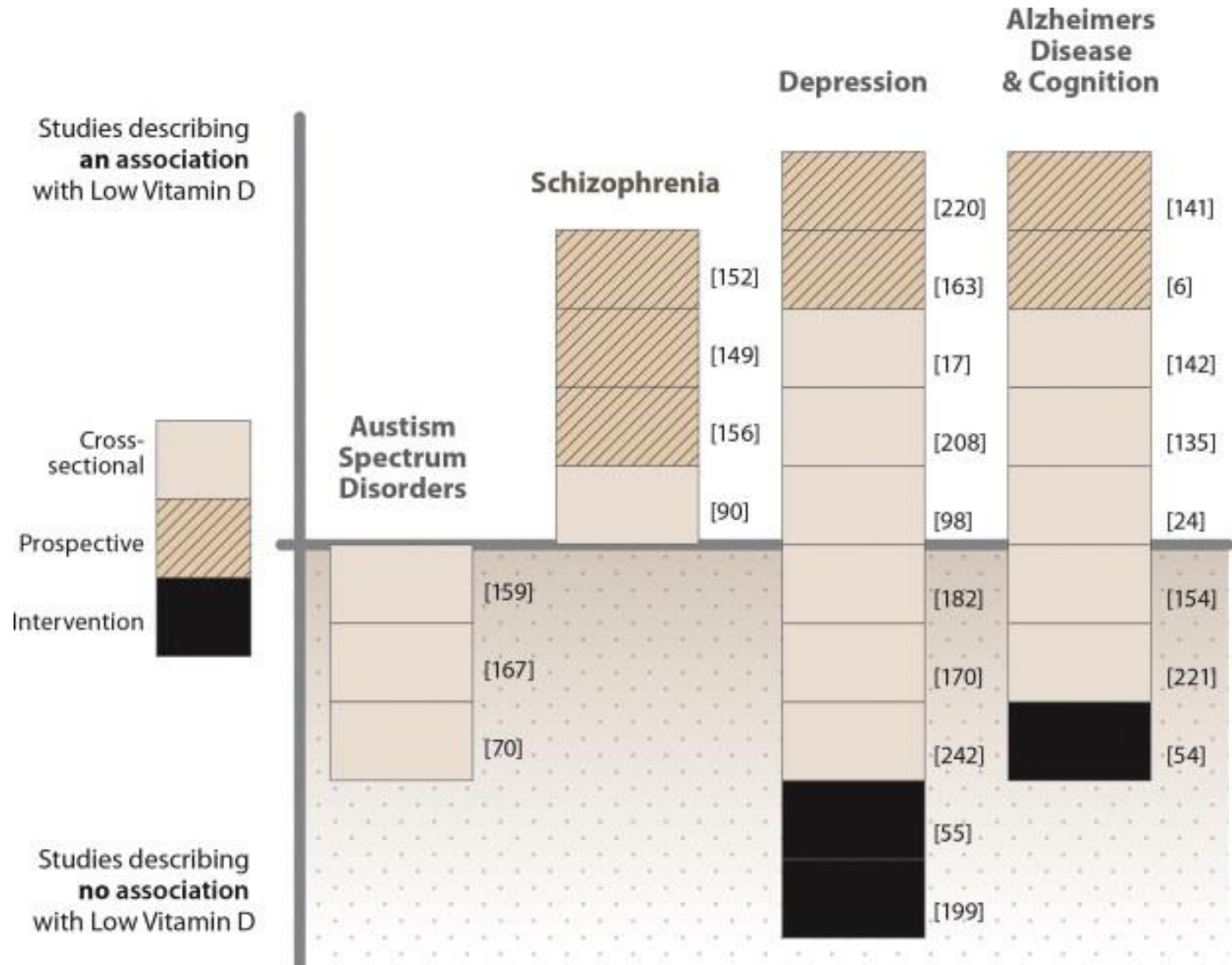
- Kan allt vändas tillbaka?

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.”*

# 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.



# 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

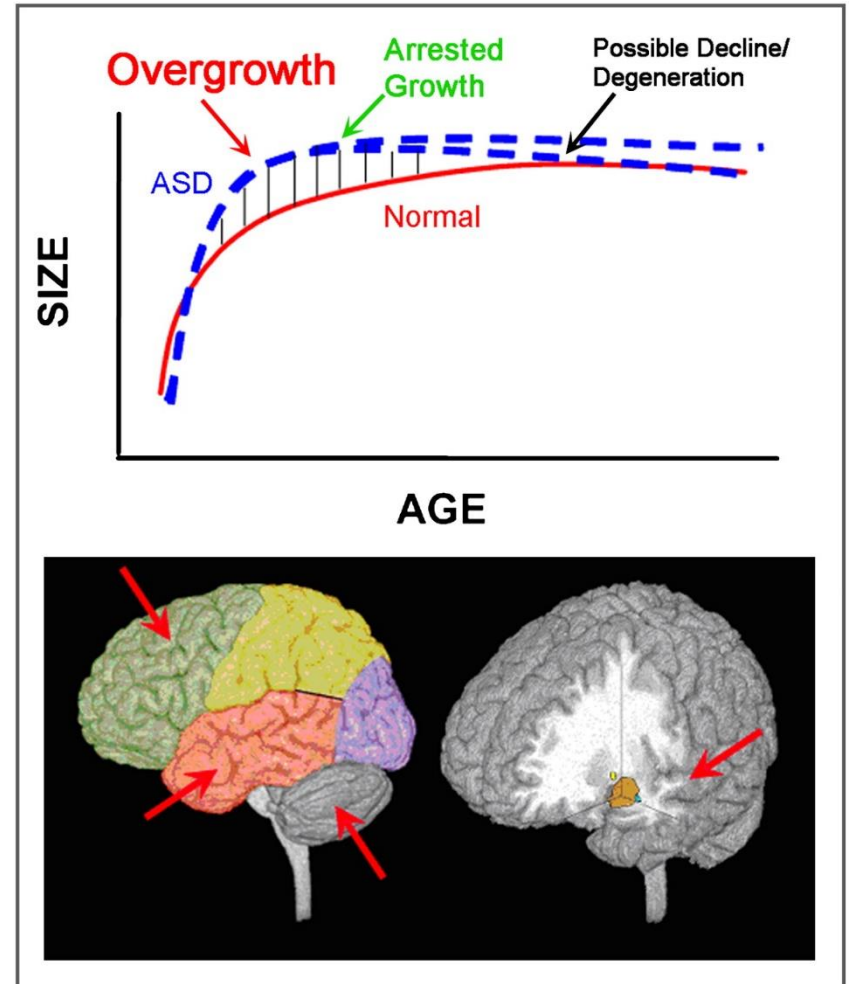
- ASD räknas som en ”neuro-developmental disorder/condition”
- Många studier gjorda, både på beteende och hjärnan
- Fokus på att beskriva skillnader mellan ASD och kontroll-grupper
- Stor co-morbiditet med andra tillstånd
- Inga övertygande kausala förklaringsmodeller som täcker in många med ASD.

Dock:

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

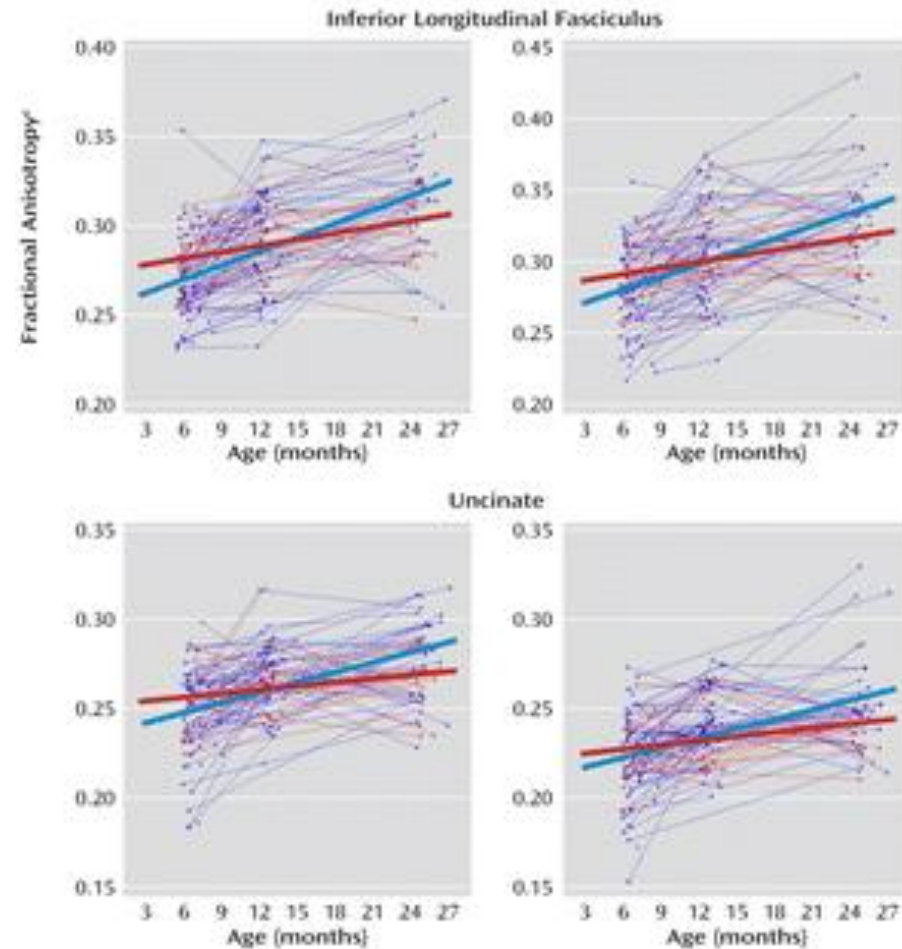
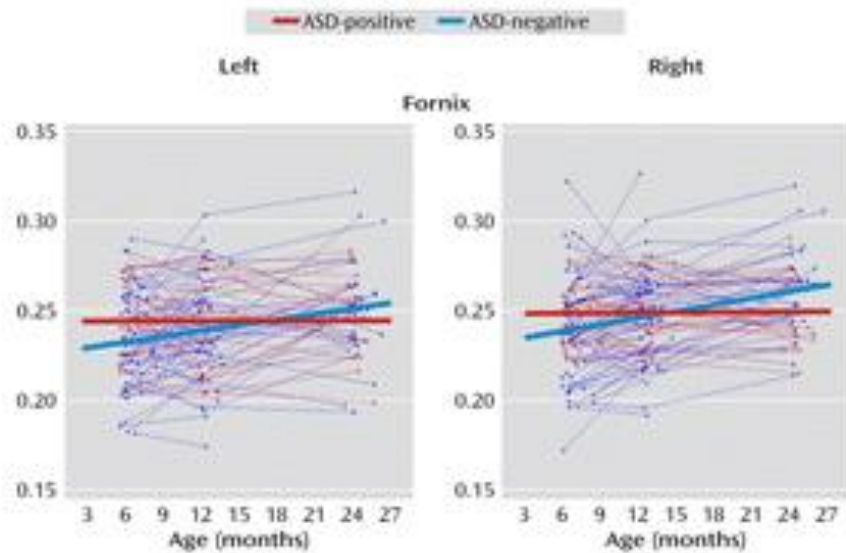
# Hjärnans utveckling vid ASD

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

# 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

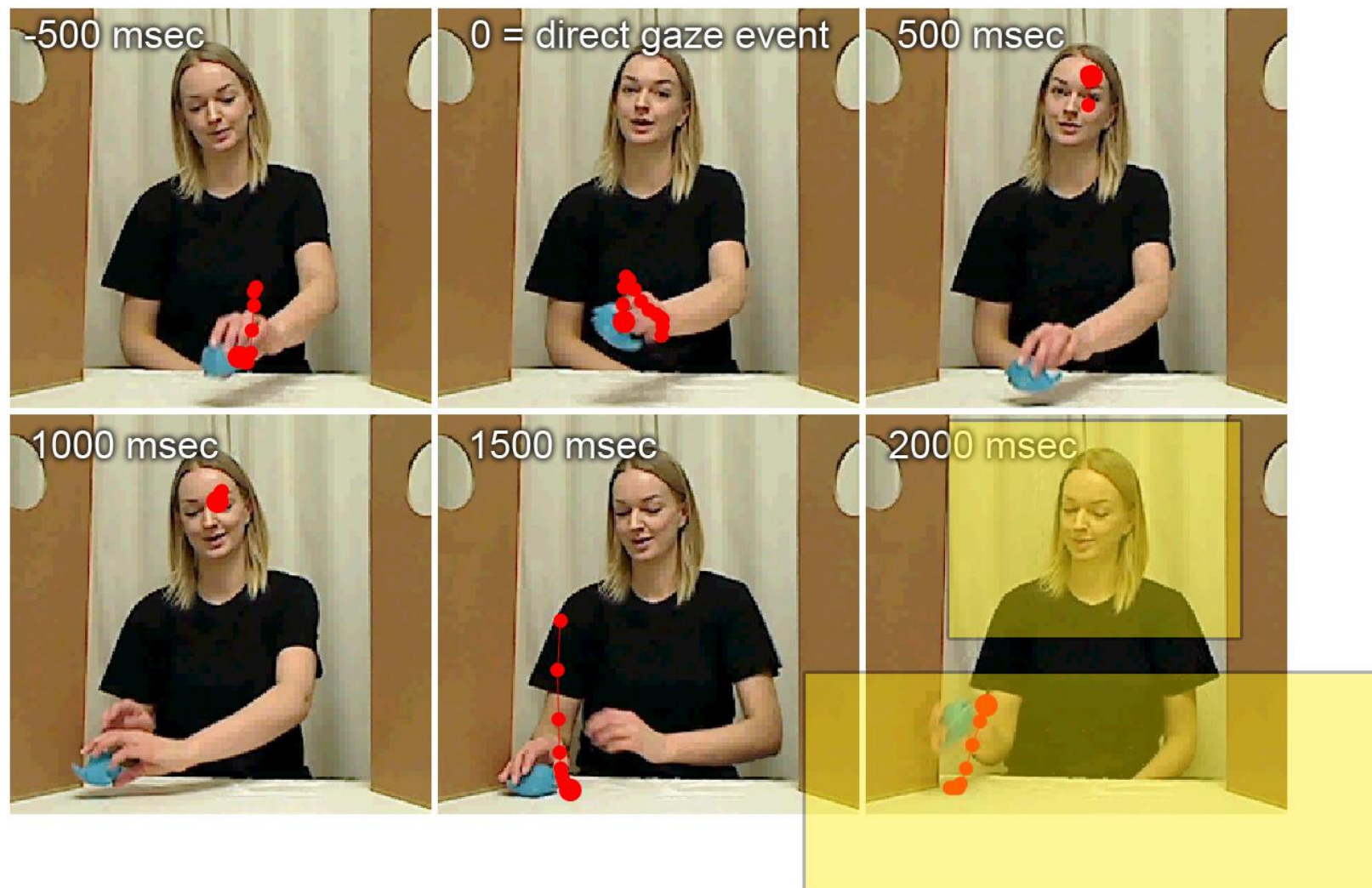
- Vi har analyserat data från 10-månadersbesöket
- En grupp med hög risk för ASD (n = 65, 35 girls)
- En grupp med låg risk för ASD (n = 24, 9 girls)
- Ögonrörelsemätning med Tobii TX300



# Direct gaze – exempel

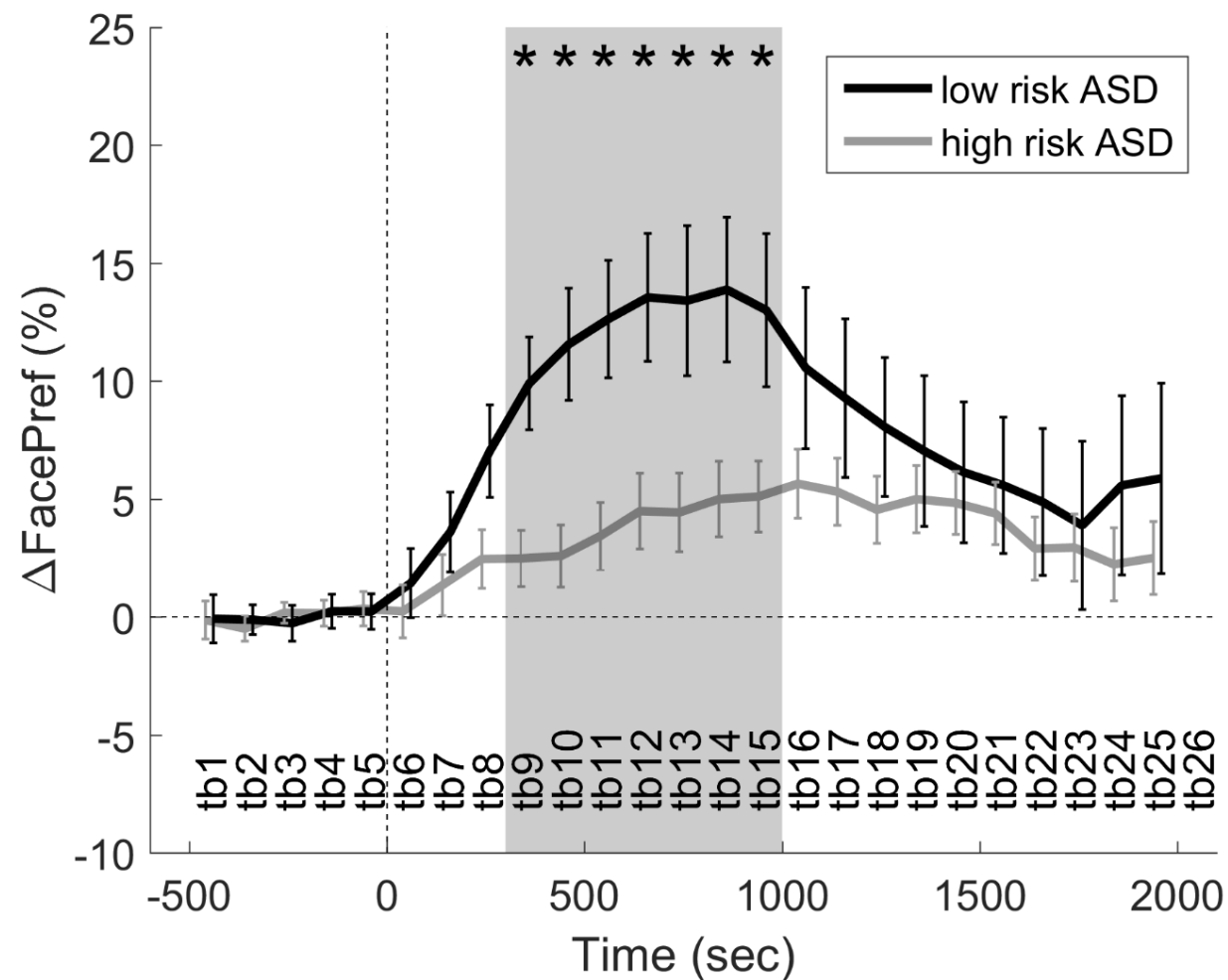


# Direct gaze – AOIer



# Direct gaze - resultat

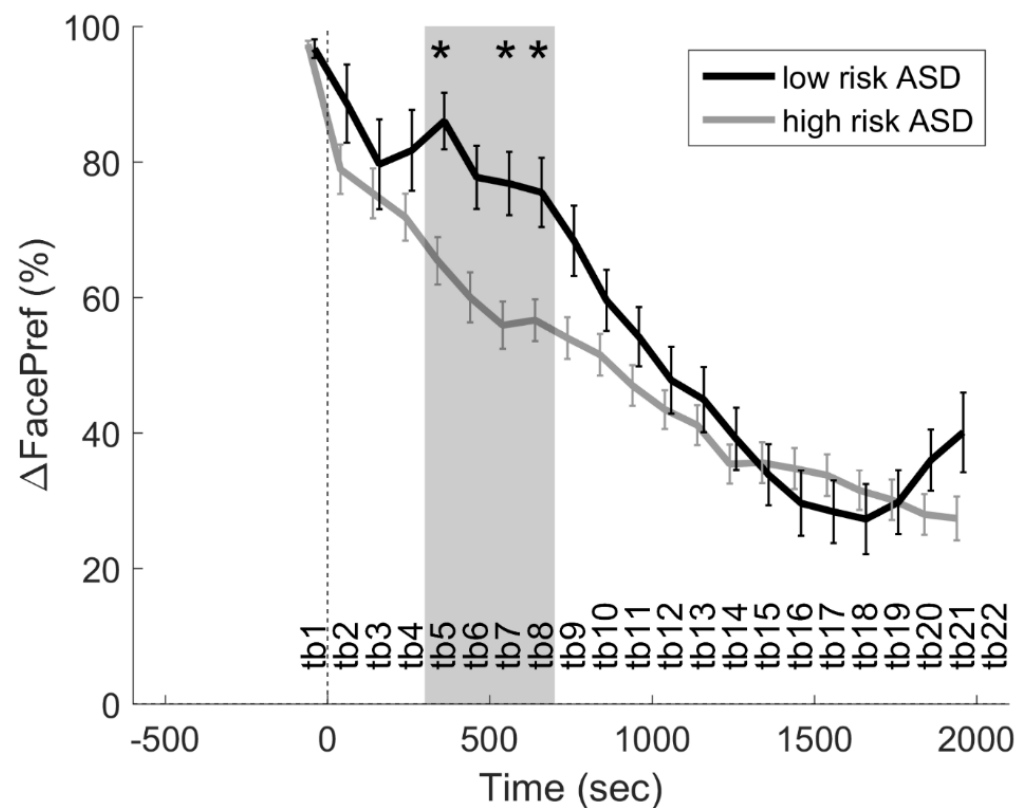
- Inga skillnader på generell preferens för ansiktet
- Däremot...



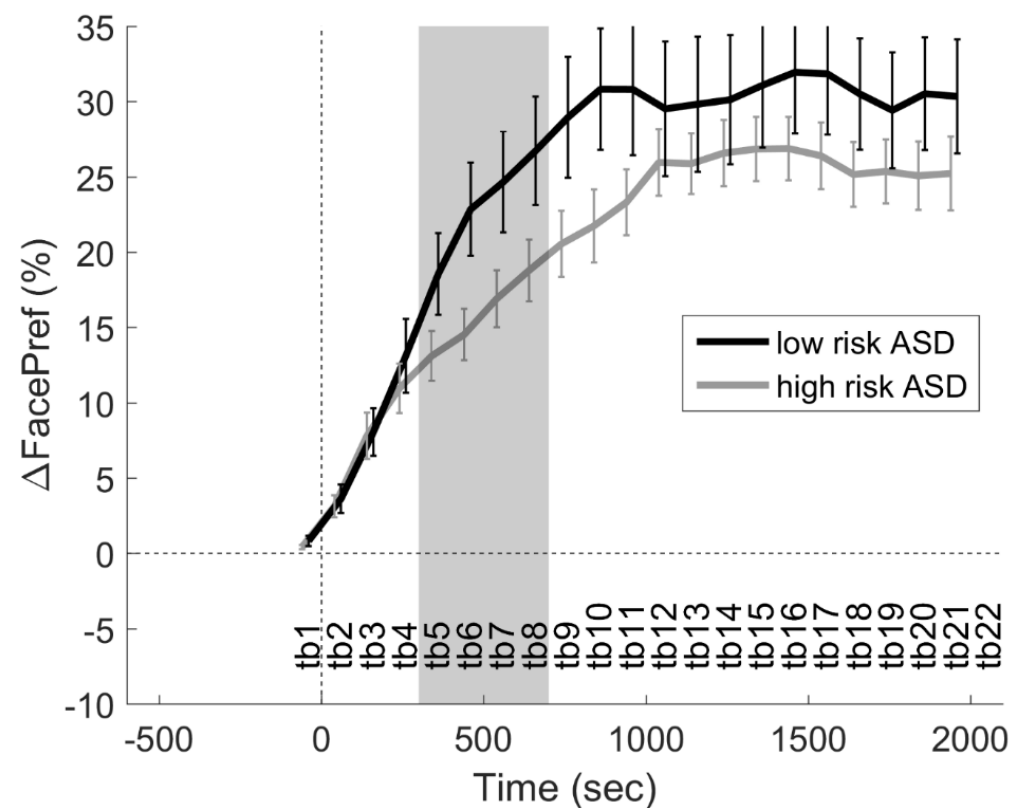
# Direct gaze – mer resultat

Testledarens blickväxling kunde ske

A) när barnet tittar på testledaren



B) När testledaren är i periferin

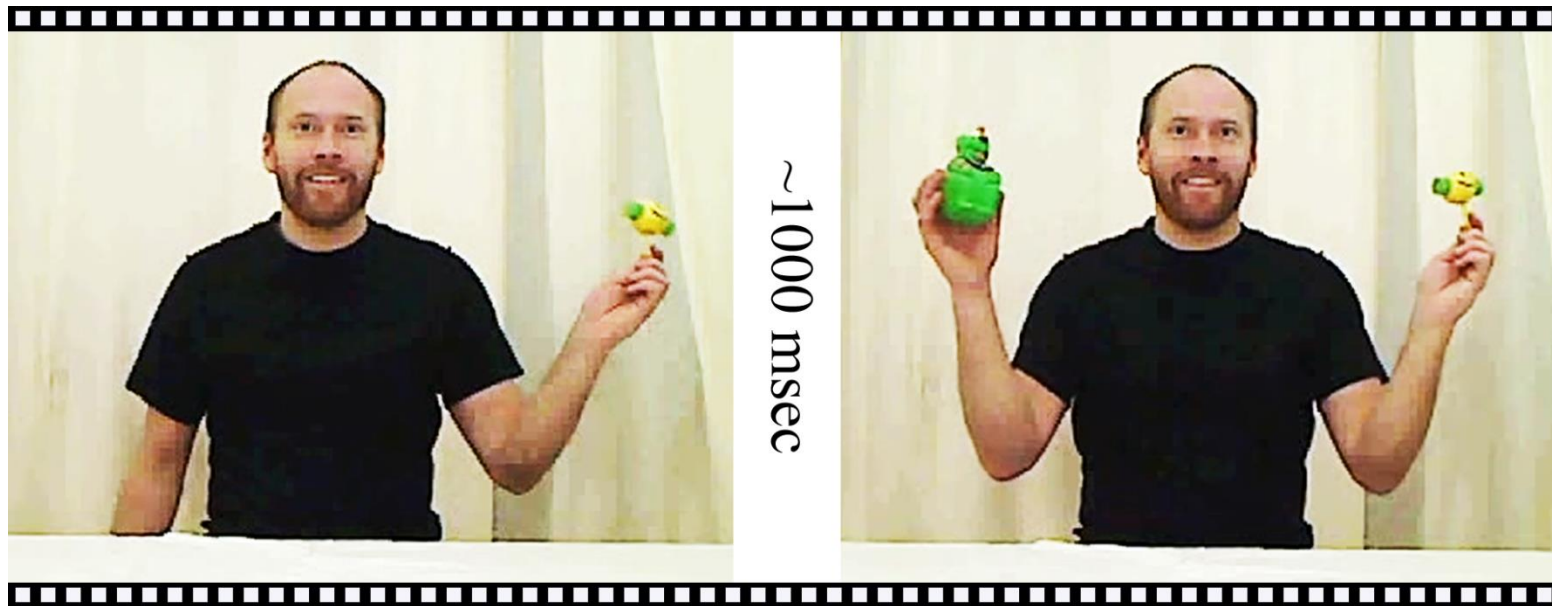


# Diskussion

- 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.

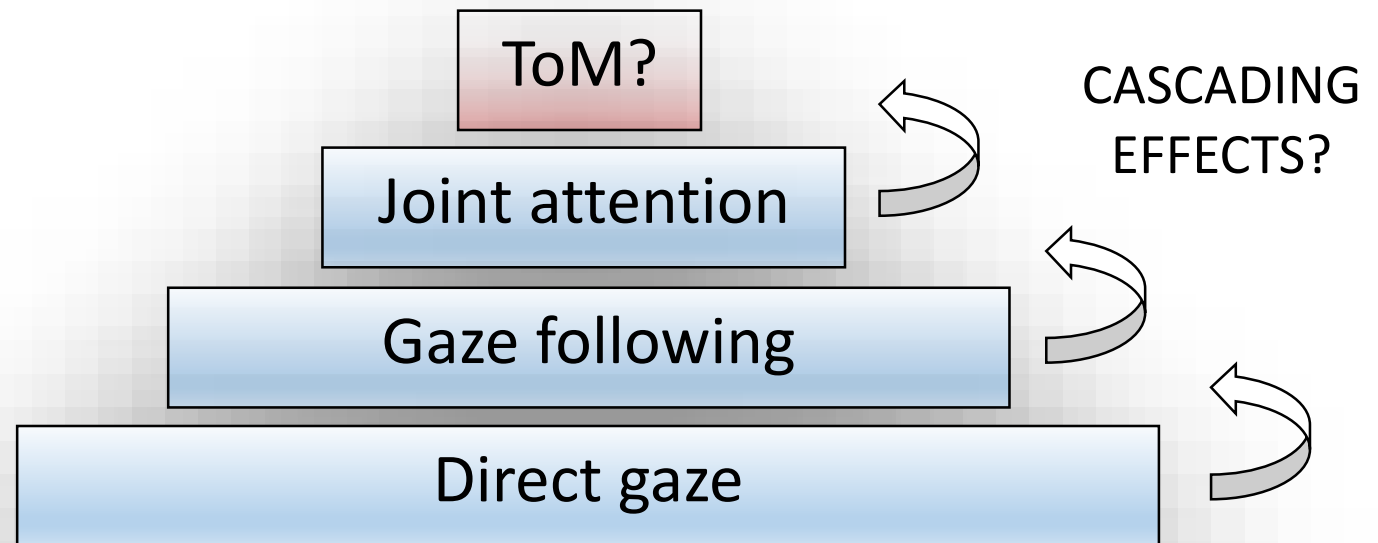
# Diskussion

Joint attention

Gaze following

Direct gaze

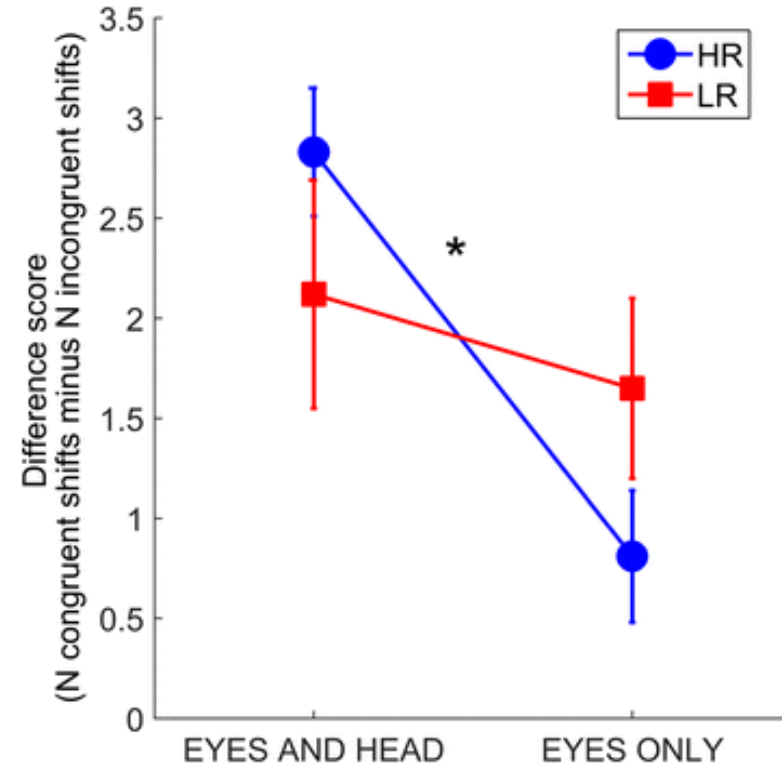
# Diskussion



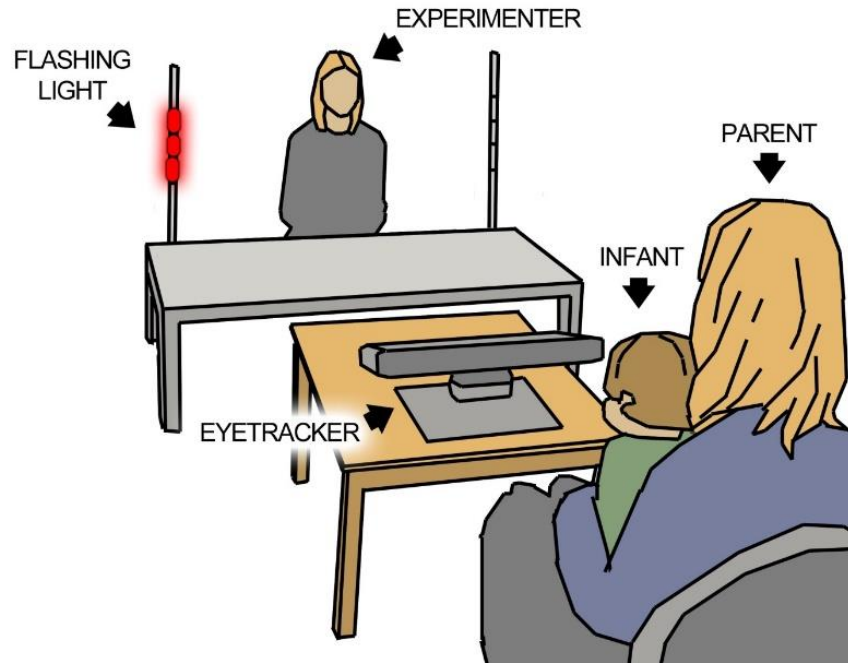
# Relation till gaze following?



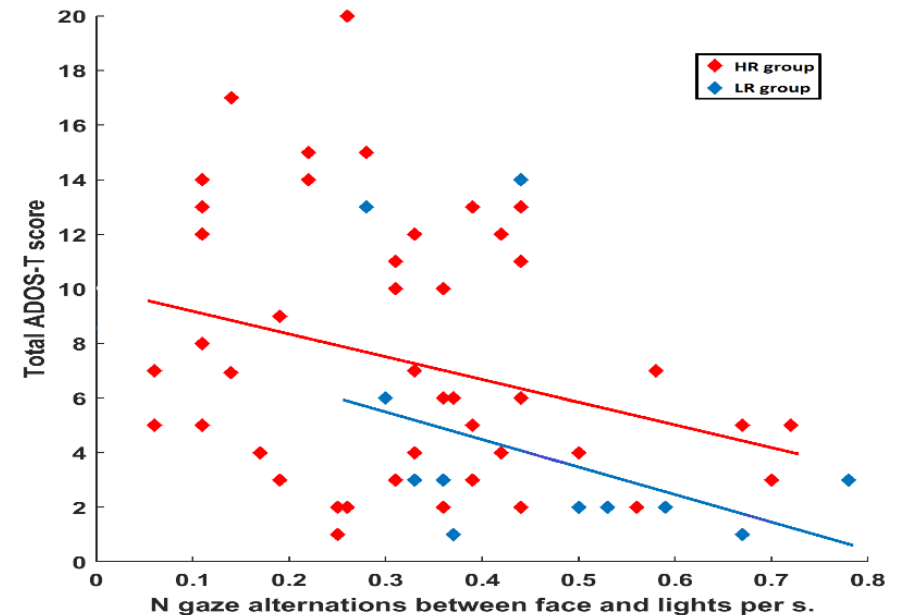
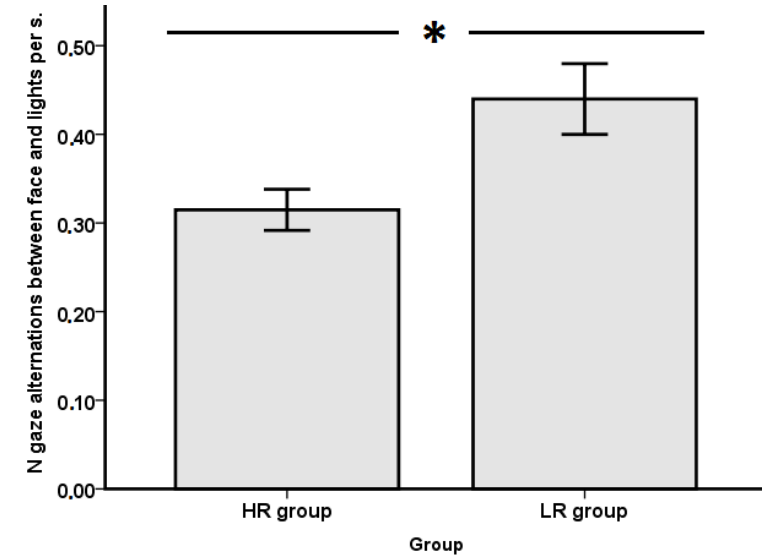
Thorup, E., Nyström, P., Gredebäck, G., Bölte, S., & Falck-Ytter, T. (2016). Altered gaze following during live interaction in infants at risk for autism: an eye tracking study. *Molecular autism*, 7(1), 12.



# Relation till joint attention?

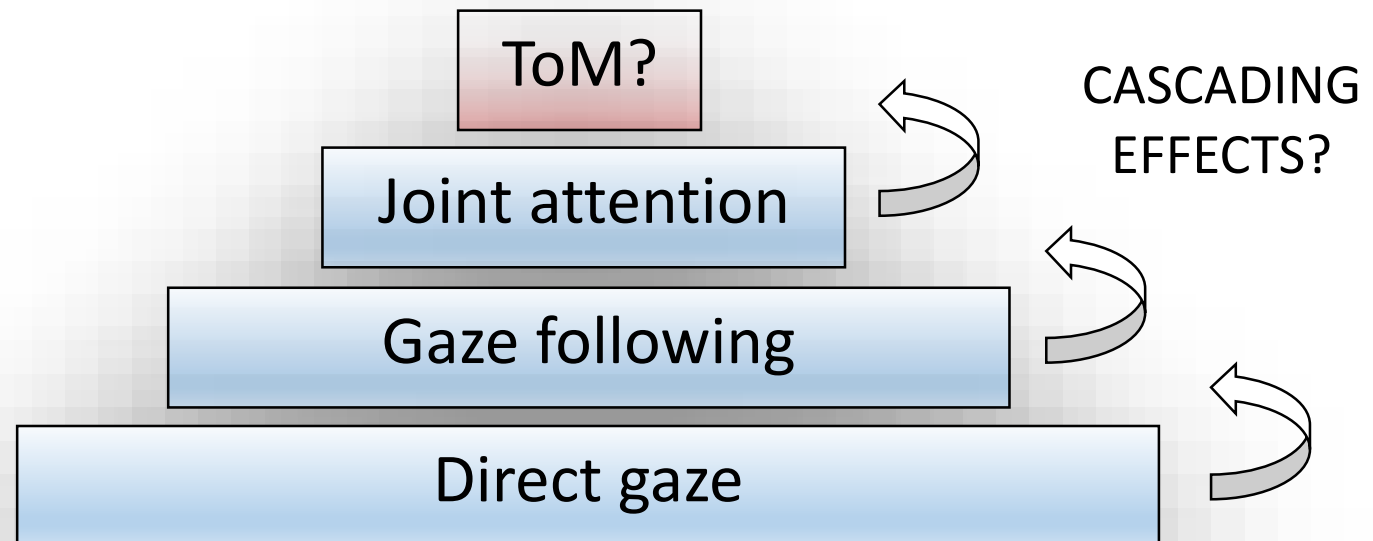


Thorup, E., Nyström, P., Gredebäck, G., Bölte, S., & Falck-Ytter, T. (2017). Reduced alternating gaze during social interaction in infancy is associated with elevated symptoms of autism in toddlerhood. *Journal of Abnormal Child Psychology*.



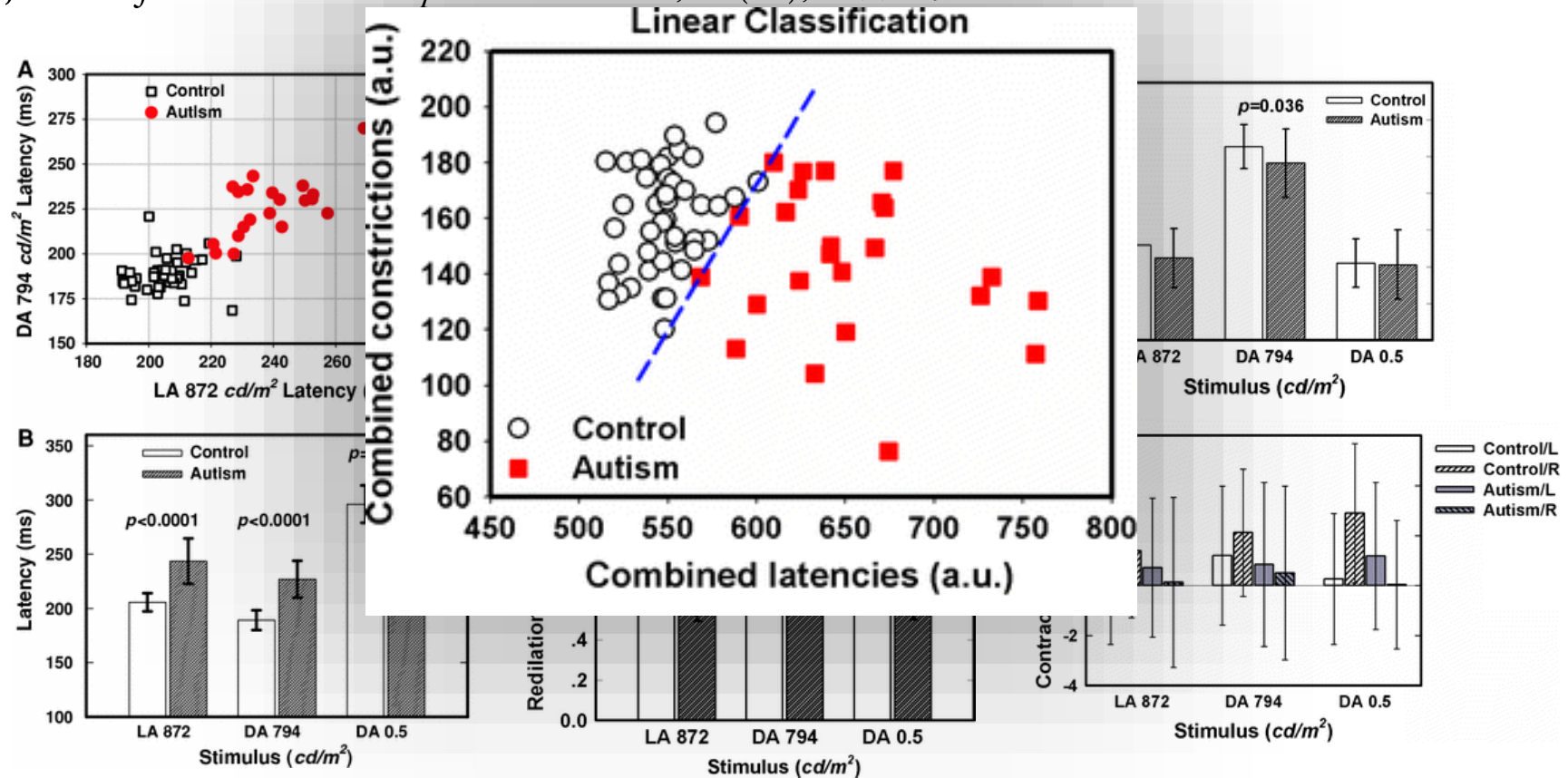
# Diskussion

- 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



# 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.



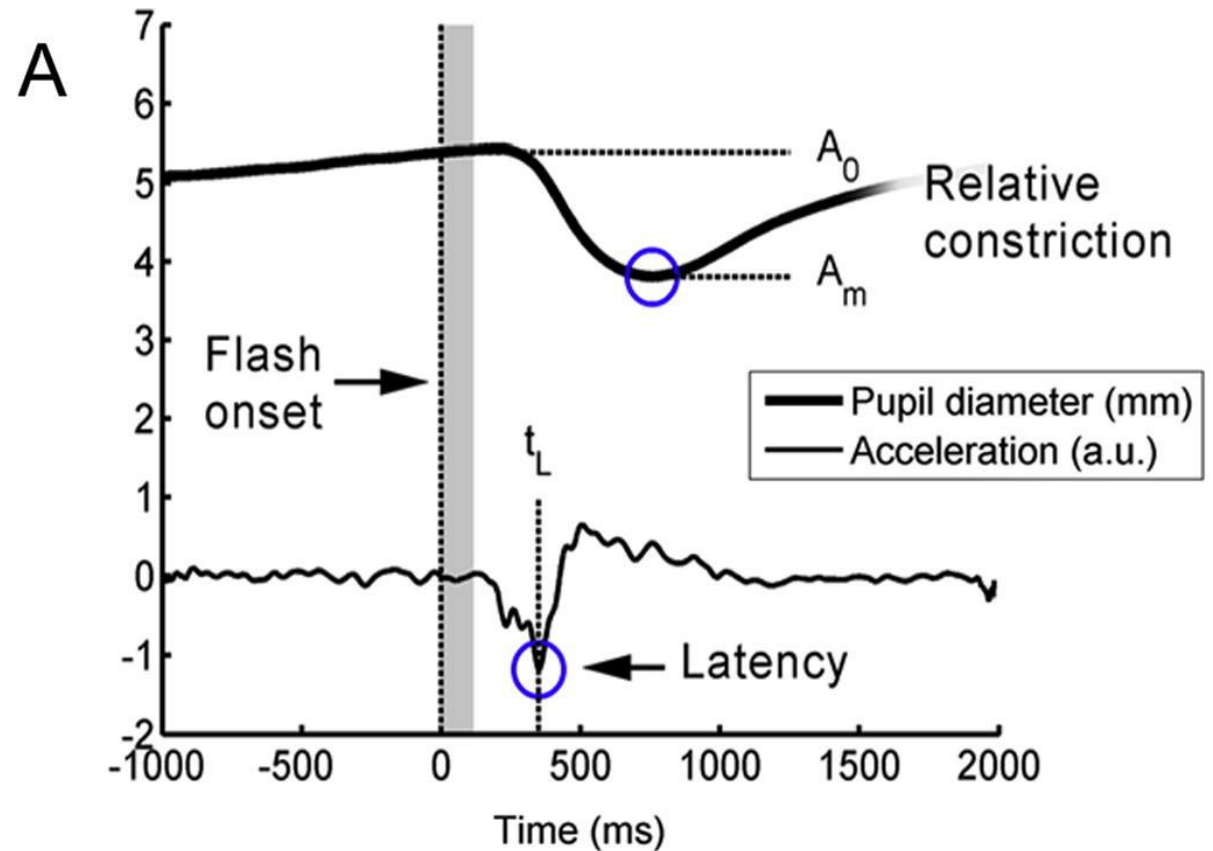
# Pupillreflexen vid ASD

- 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.



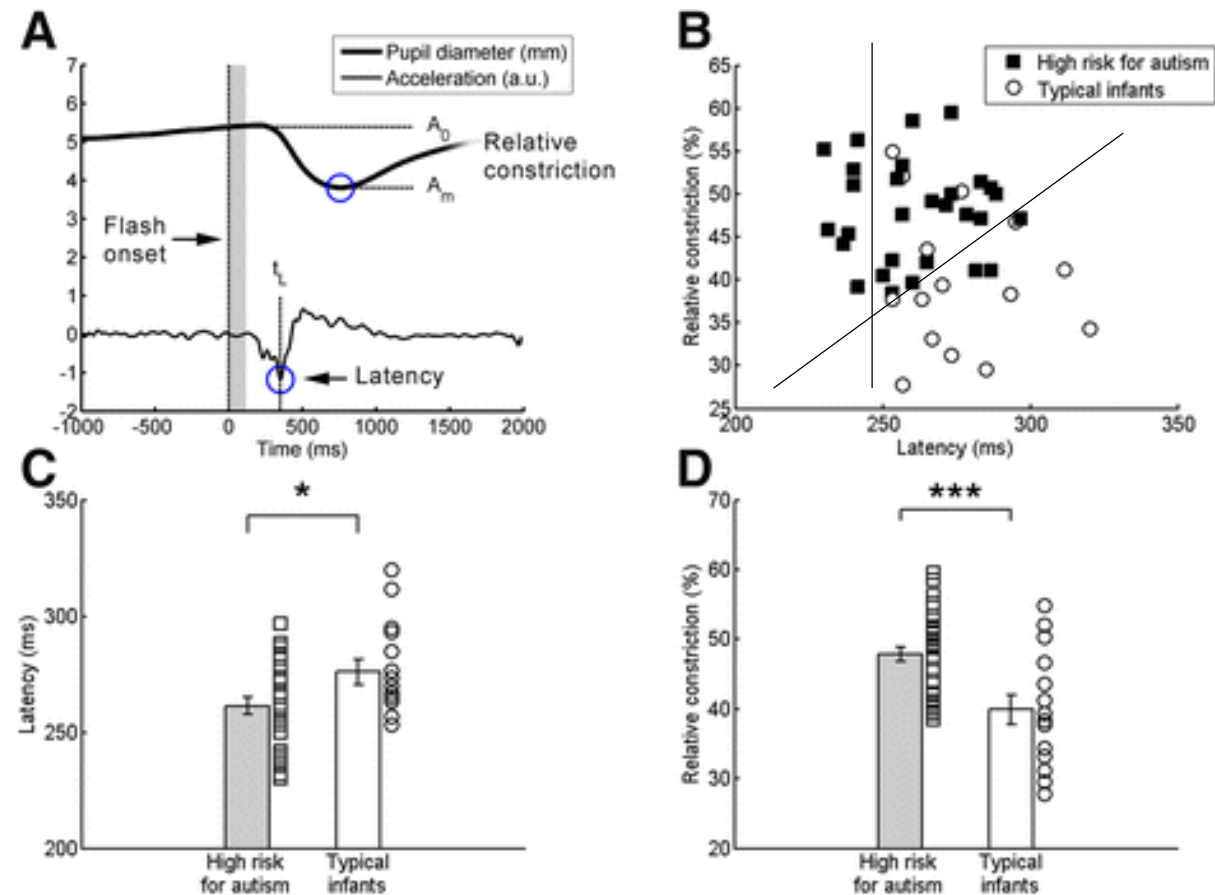
# Pupilljusreflexen

- 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.

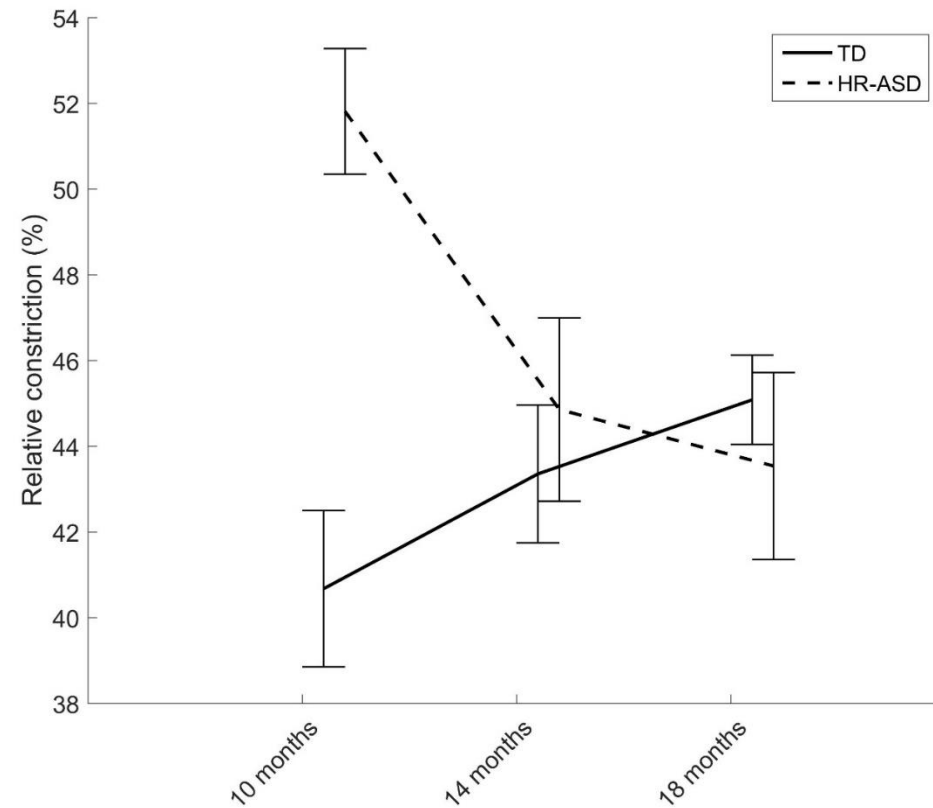


# Hur gick det sedan?

- Vid 36 månader vet vi vilka barn som fick diagnos
- TD / HR-no-ASD / HR-ASD
- Accepted för publicering med embargo (Nature Communications)

# 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...

# Sammanfattning – båda föreläsningarna

- *KOMPLEXT!*
- Mycket forskning har gjorts, mycket forskning behöver göras. På många analysnivåer.
- Viktigt på samhällsnivå
- Multifaktorella, longitudinella studier är oersättliga för vår förståelse
- Intervention?



# Frågor/kommentarer?

- Annars finns jag tillgänglig på [par.nystrom@psyk.uu.se](mailto:par.nystrom@psyk.uu.se) 😊

