

**Framtíðin er núna!
Snemmtæk íhlutun barna með þroskafrávik.**

Er hægt að hafa áhrif á færni
og þroska barna?

Ingólfur Einarsson barnalæknir, Greiningar- og ráðgjafarstöð
Vorráðstefna GRR
9. maí 2019

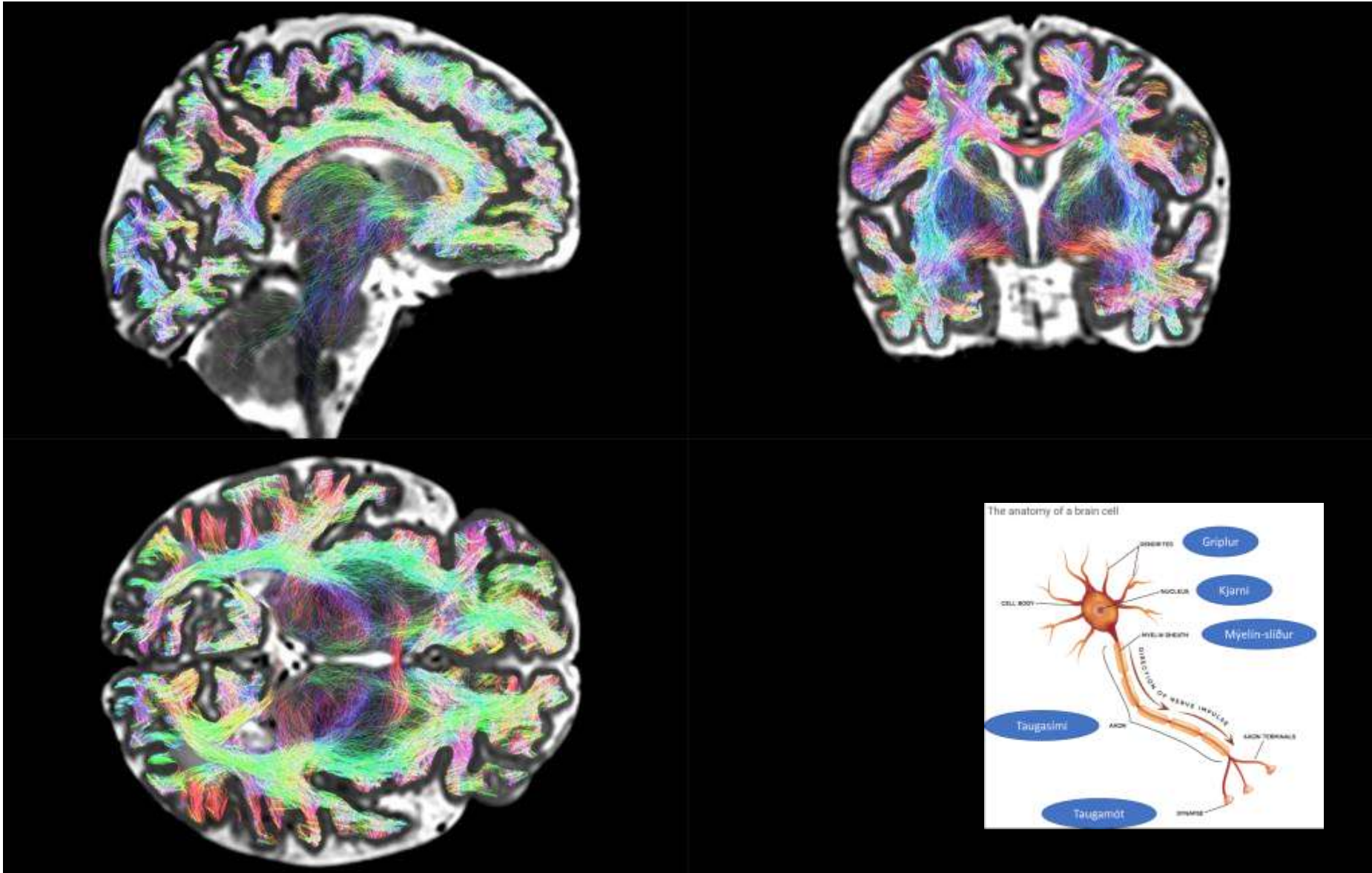
Og svarið er „JÁ“



- Nærandi og örvandi umhverfisaðstæður á fyrstu árum barns getur mögulega varið þau fyrir þroska- og/eða geðrænum erfiðleikum seinna á ævinni, en aftur á móti slæmar aðstæður leitt til hins gagnstæða.
- Nærandi umhverfi felur t.d. í sér stöðugar og góðar félagslegar aðstæður:
 - Jákvæðir og næmir umönnunaraðilar (foreldri), með virku gagnkvæmu samspili, þroskandi leikföng, viðeigandi bækur, og fjölbreytt nærandi umhverfi utan heimils (t.d. góð dagvist eða leikskóli).
- Tíð og gæðarík samtöl með stöðugum endurgjöfum í samskiptum við barn, er talið hafa mikið vægi fyrir þroska þess (MINNKA VIÐVERU Í SNJALLSÍMA)
- Barn sem elst upp í félagslega verri aðstæðum sýnir einkenni þess strax við 3 ára aldur (jafnvel yngra) og bilið breikkar með aldri, sé ekkert að gert.
- Bregðast þarf við mismununun á aðbúnaði barna á heildstæðan og fjölþættan hátt.

Key competencies in early cognitive development. Things, people, numbers and words. Des. 2018.

<https://www.eif.org.uk/reports>



<https://www.wired.co.uk/gallery/developing-human-connectome-project>

Mannsheili

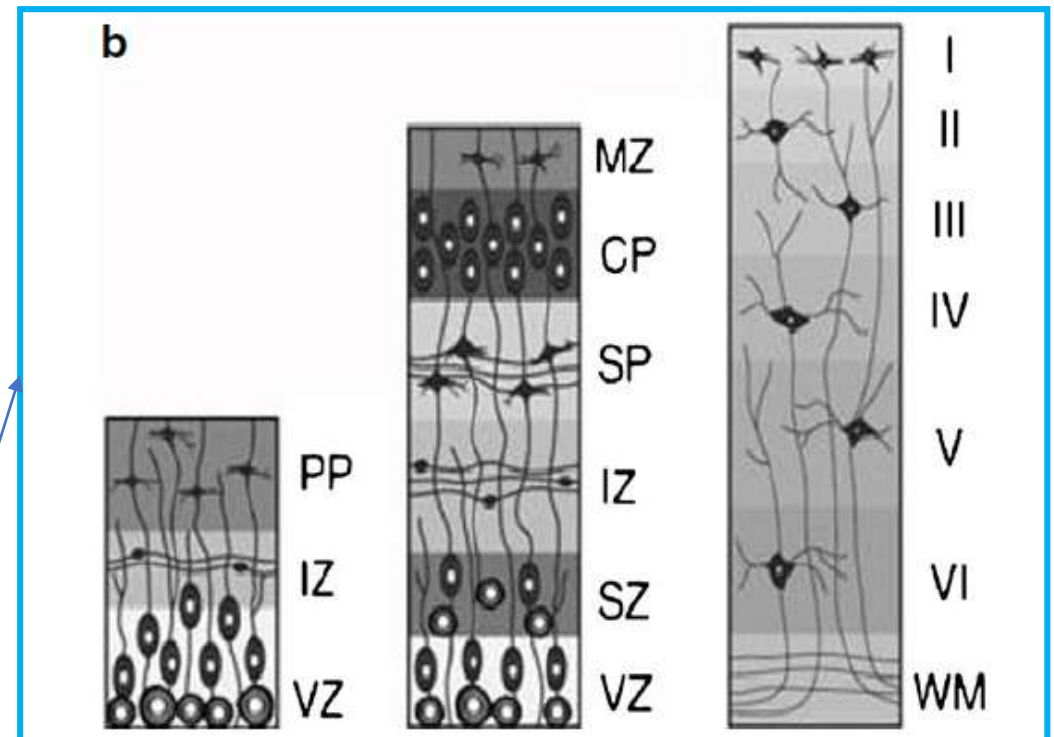
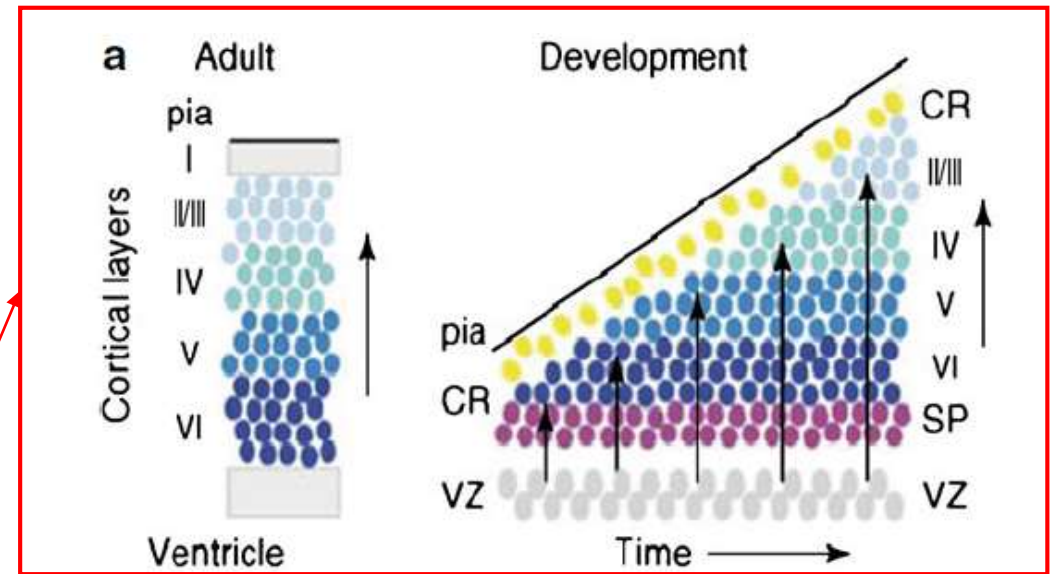
- Um 86 milljarðar taugafruma
- Svipaður fjöldi stoðfruma (microglia)
- Áætlað um 15-32 milljarðar séu í heilaberki heilahvela (neocortex)
- Stóri heili vegur um 82% af heildarþyngd MTK en inniheldur einungis um 20% af fjölda taugafruma MTK, þ.e. um 16 milljarða
- Litli heili vegur einungis 10% af þyngd MTK en inniheldur um 80% taugafr. heilans eða um 69 milljarða
- Mænan talin innihalda einungis um 20 milljón taugafruma
 - til samanburðar er talið að um 500 milljónir taugafr. séu í meltingarveginum

Heilabörkur (cortex)

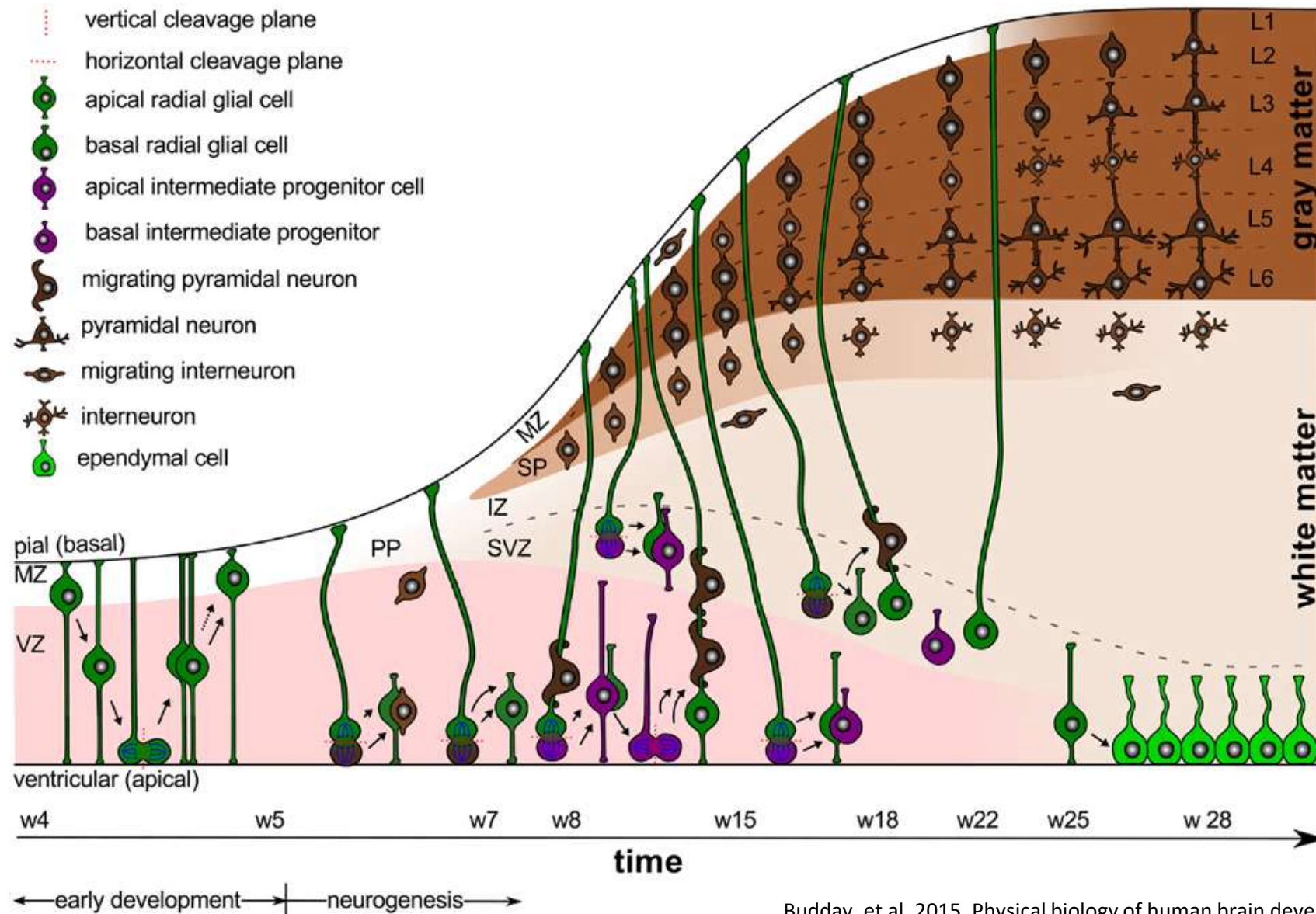
Fyrstu taugafrumurnar sem myndast, koma sér fyrir í dýpsta lagi heilabarkar (dökk blár). Þær frumur sem myndast síðar færast ofar eða grunnra í heilabörkinn (ljós blár)

“creating an inside out order of migration”

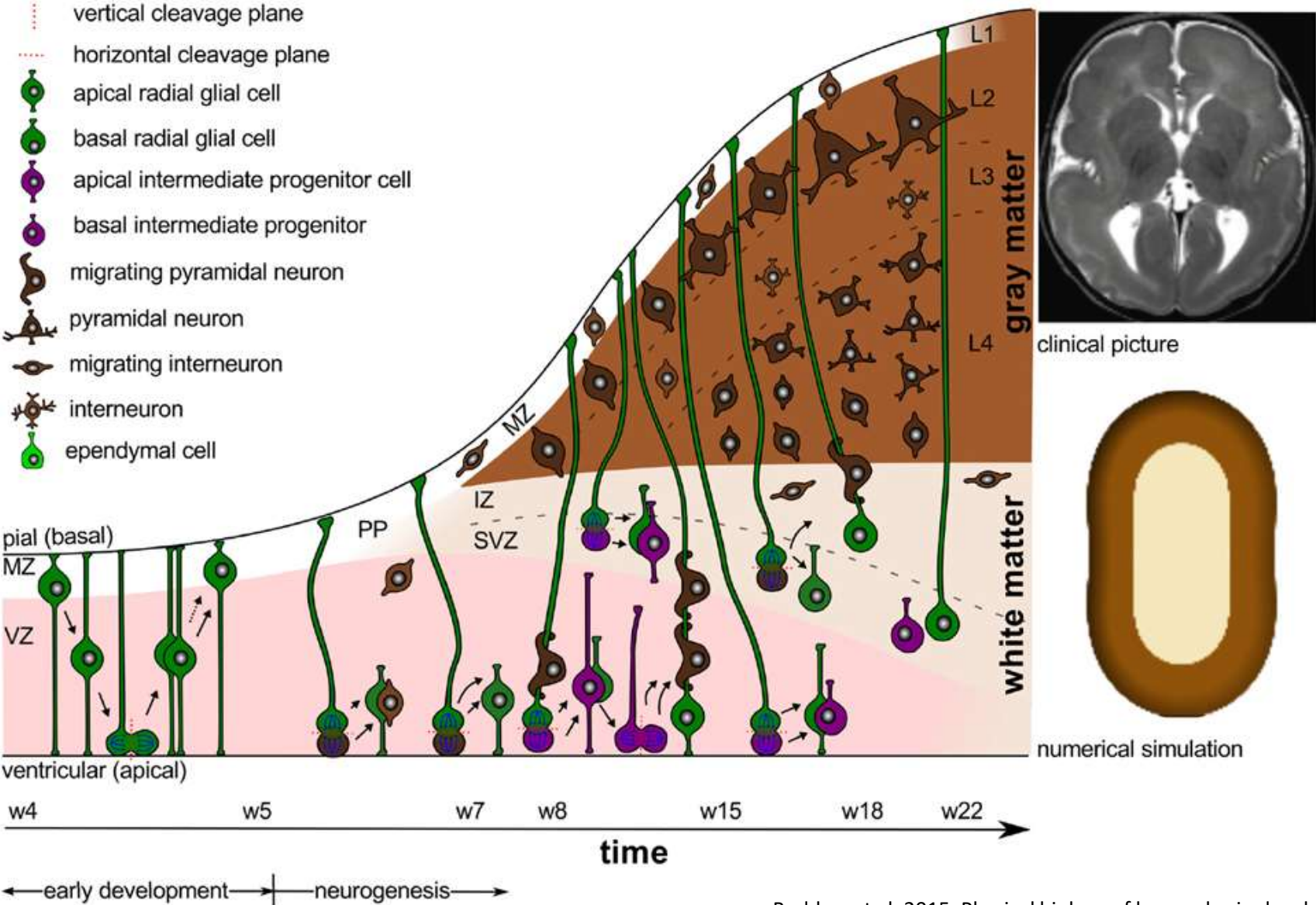
As shown in the first panel, the first neurons migrate from the ventricular zone (VZ) to form the preplate (PP). As shown in the second panel, the next neurons split the PP into the marginal zone (MZ) and the subplate (SP), both transient brain structures. The mature brain, shown in the third panel, has six well developed cortical layers (I-VI), but none of the embryonic structures (MZ, SP, VZ). The intermediate zone (IZ) has become a mature white matter layer (WM).



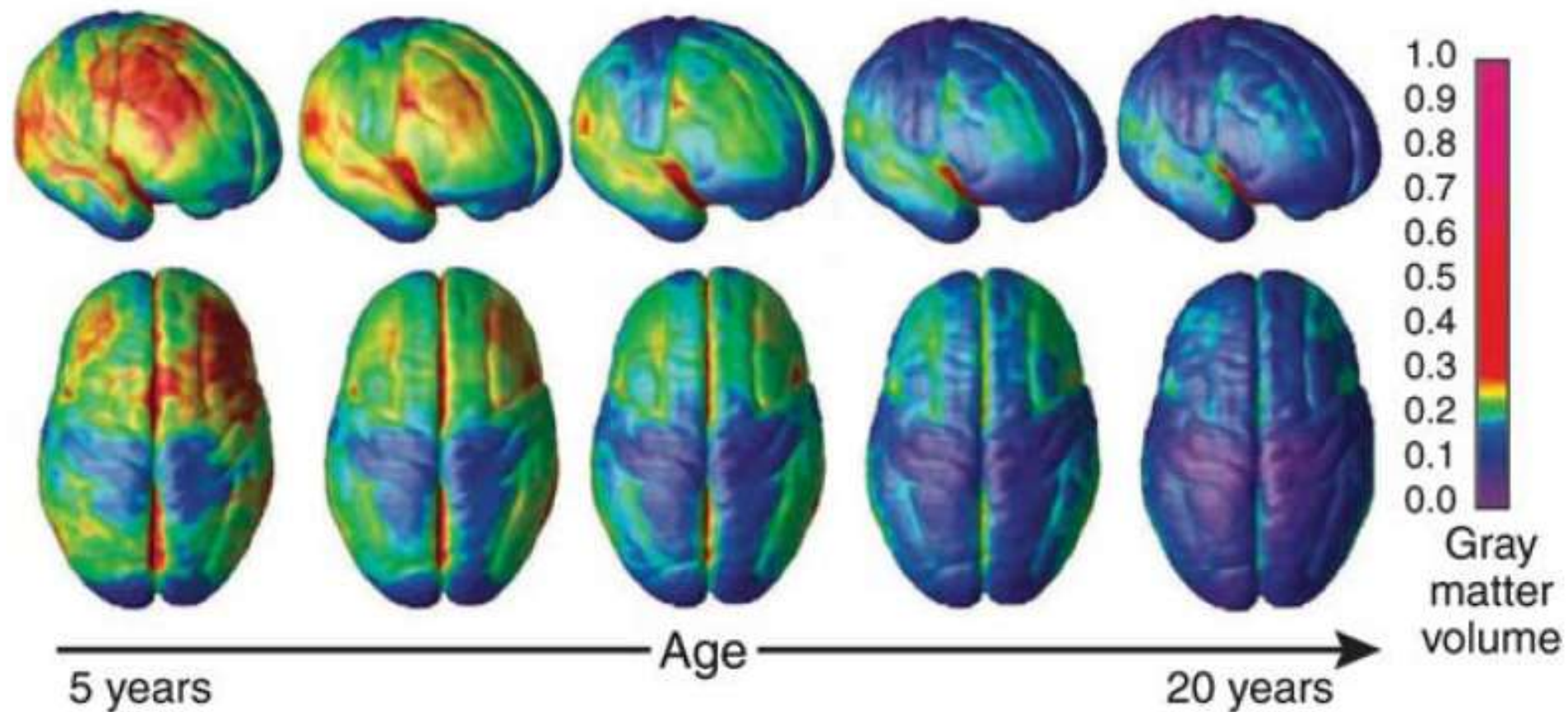
Myndun heilans á fósturskeiði og taugafrumu-nýmyndun (neurogenesis)



Lissencephaly



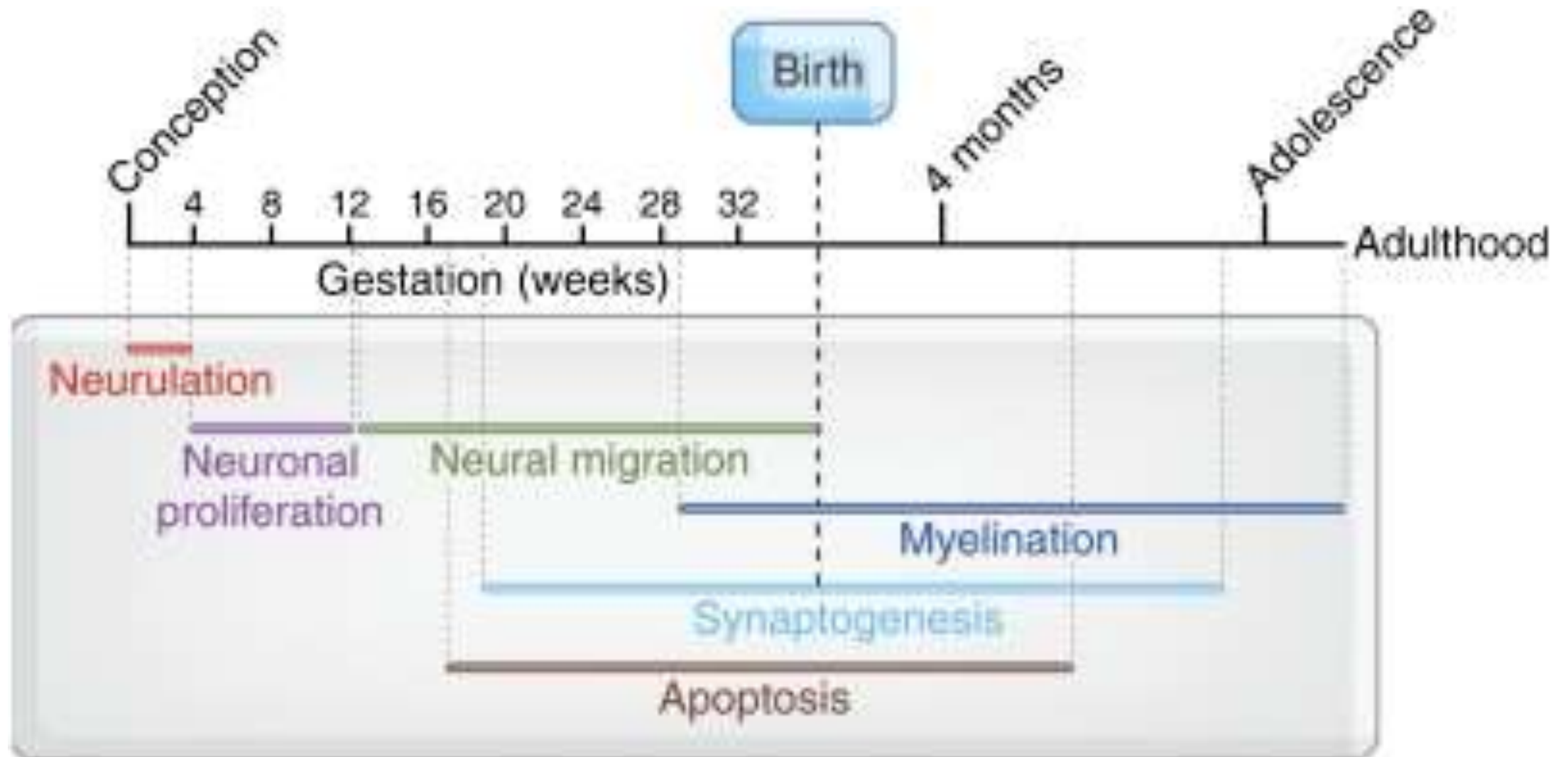
Normal Development of Brain Circuits Tau & Peterson_2010



Normal Development of Brain Circuits















- Frumur tengdar saman með flóknu kerfi
- Nokkur svæði af frumukerfi í heilaberki og gráu kjörnum heilans tengjast saman og þróa með sér samtvinnað kerfi sem vinnur úr upplýsingum eða hvetur til aðgerða
- Ákveðin netkerfi heilafruma sem tengist saman með ákveðnum hætti skiptist á rafefnafræðilegum boðum og mótast um leið.
- Eitt netkerfi getur leitt til þess að önnur netkerfi í heila virkjast líka og taka breytingum eftir virkni þess
- Netkerfi í mismunandi heilasvæðum virkjast og vinna með gríðarlegt magn upplýsinga samtímis
- Samstilling kerfanna, tauganets heilans, tekur langan tíma hjá mannfólki
 - “the development of the brain's circuitry requires the coordination of an extraordinarily complex set of neurodevelopmental events”

Normal Development of Brain Circuits Tau & Peterson_2010





Haartsen_2016. Human brain development over the early years.

Trimester	First									Second			Third	
Gestational Weeks	1	2	3	4	5	6	7	8	9	16	20	22	28	38
														

Brain Pathology

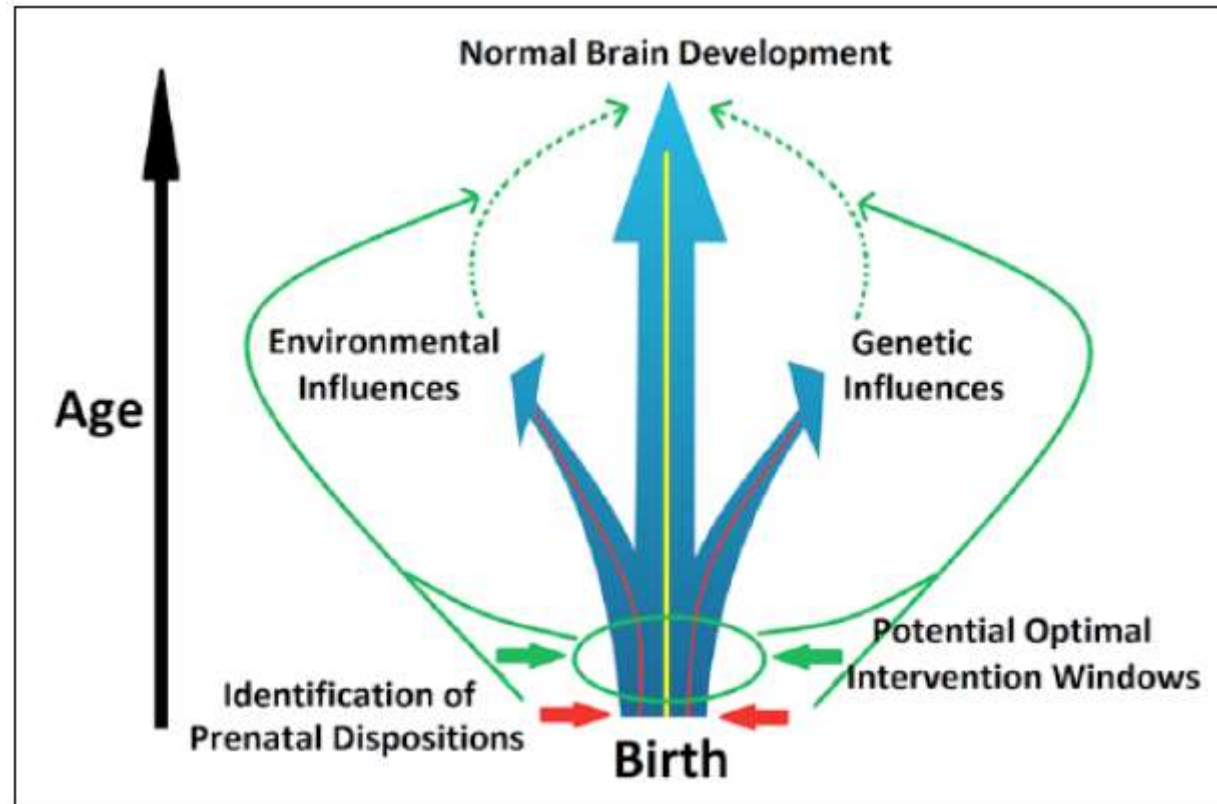
Neurogenesis ¹	<p>Öllum konum sem geta orðið barnshafandi er ráðlagt að taka 400 míkrogramma fólattöflu (fólinsýrutöflu) á dag auk þess að borða fólatrikan mat.</p> <p>Á meðgöngu er aukin þörf fyrir joð en ráðlagður dagskammtur (RDS) er 170 míkrogrömm.</p>													
Neuronal Migration														
Neuronal Maturation														
Cortical Layer Formation														
Organization and Differentiation ⁶														
Exposure														
Freeway Proximity														
Traffic-related Air Pollution														
Pesticides ⁹⁻¹¹														
Prenatal Vitamin Use														
Folic Acid ^{13,14}	<p>Weeks 25-28</p>													
Rubella Infection														
Fever ^{17,18}														
Thalidomide ¹⁹														
Valproic Acid ²⁰														
SSRI ^{22, 23}														
Prenatal Stressors ²⁴														

Samspil gena og umhverfis á heilaproska

Functional Connectivity of the Infant Human Brain: Plastic and Modifiable

Vandi í taugaproska og geðraskanir eru oftast meðfæddar

Birtingatími einkenna mismunandi



Forvörn og snemmtæk íhlutun mikilvæg

Hvenær og hvernig er best að hafa áhrif til hins betra með „snemmtækri íhlutun“

Einhverfa og áhættuþættir

Karimi_2017_Environmental factors influencing the risk of autism

Risk factors	Positive and negative association with autism
Parental age	Positive
	Negative
Paternal age	Positive
	Negative
Maternal age	Positive
	Negative
Birth order	Positive
	Negative
Maternal physical diseases	
Preeclampsia	Positive
	Negative
Maternal gestational diabetes	Positive
	Negative
Hypertension/edema	Positive
	Negative
Nausea/vomiting	Positive
Other maternal diseases including psoriasis, asthma, hay fever, atopic dermatitis, rheumatoid arthritis, celiac disease, and mastocytosis	Positive
Maternal bleeding during pregnancy	Positive
Infections during pregnancy	Positive
Bacterial infection*	Positive
Viral infection*	Positive

Maternal mental diseases	
Schizophrenia	Positive
Depression	Positive
Anxiety and stress	Positive
	Negative
Personality disorders	Positive
Infant gender	Positive
Existence of >1 affected sibling	Positive
Maternal prenatal medication use	Positive
Antiepileptic drugs	Positive
	Negative
Psychotropic drugs	Positive
Antidepressant drugs	Positive
Beta 2 adrenergic agonist drugs	Positive
Paracetamol (acetaminophen)	Positive
Antipyretics	Positive
Thalidomide	Positive
Misoprostol	Positive
Exposure to certain chemicals heavy metals	Positive
Pesticides	Positive
Air pollutants	Positive
P-CB ^a	Positive
PBDE ^b	Positive
PAH ^c	Positive
Familial socioeconomic status	
Economic situation	Positive
	Negative
Social status	Positive
Educational level	Positive
Mother born abroad	Positive
	Negative
Cigarettes or alcohol addiction of one parent	Positive
	Negative
Maternal iron, folate, and methionine deficiency	Positive
Maternal vitamin deficiency	Positive
Weight gain during pregnancy	Positive
Threatened abortion	Positive

^aPolychlorinated biphenyls, ^bPolybrominated diphenyl ether, ^cPolycyclic aromatic hydrocarbons

Rate of *de novo* mutations and the importance of father's age to disease risk

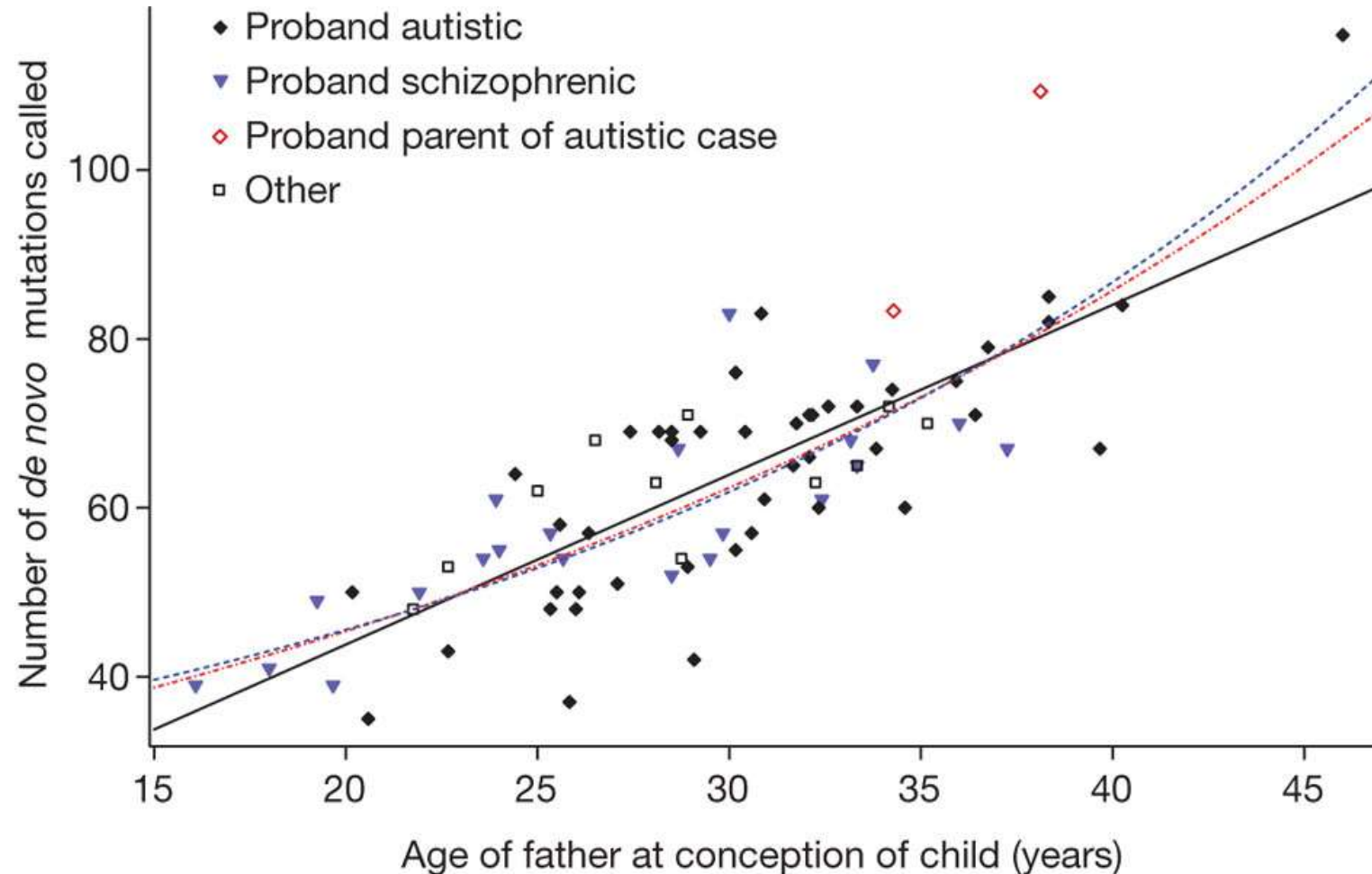
A Kong et al. Nature **488**, 471-475 (2012) doi:10.1038/nature11396

nature

Augustine Kong¹, Michael L. Frigge¹, Gisli Masson¹, Soren Besenbacher^{1,2}, Patrick Sulem¹, Gisli Magnusson¹, Sigurjon A. Gudjonsson¹, Asgeir Sigurdsson¹, Aslaug Jonasdottir¹, Adalbjorg Jonasdottir¹, Wendy S. W. Wong³, Gunnar Sigurdsson¹, G. Bragi Walters², Stacy Steinberg¹, Hannes Helgason¹, Gudmar Thorleifsson¹, Daniel F. Gudbjartsson¹, Agnar Helgason^{1,4}, Olafur Th. Magnusson¹, Unnur Thorsteinsdottir^{1,5} & Karl Stefansson^{1,5}

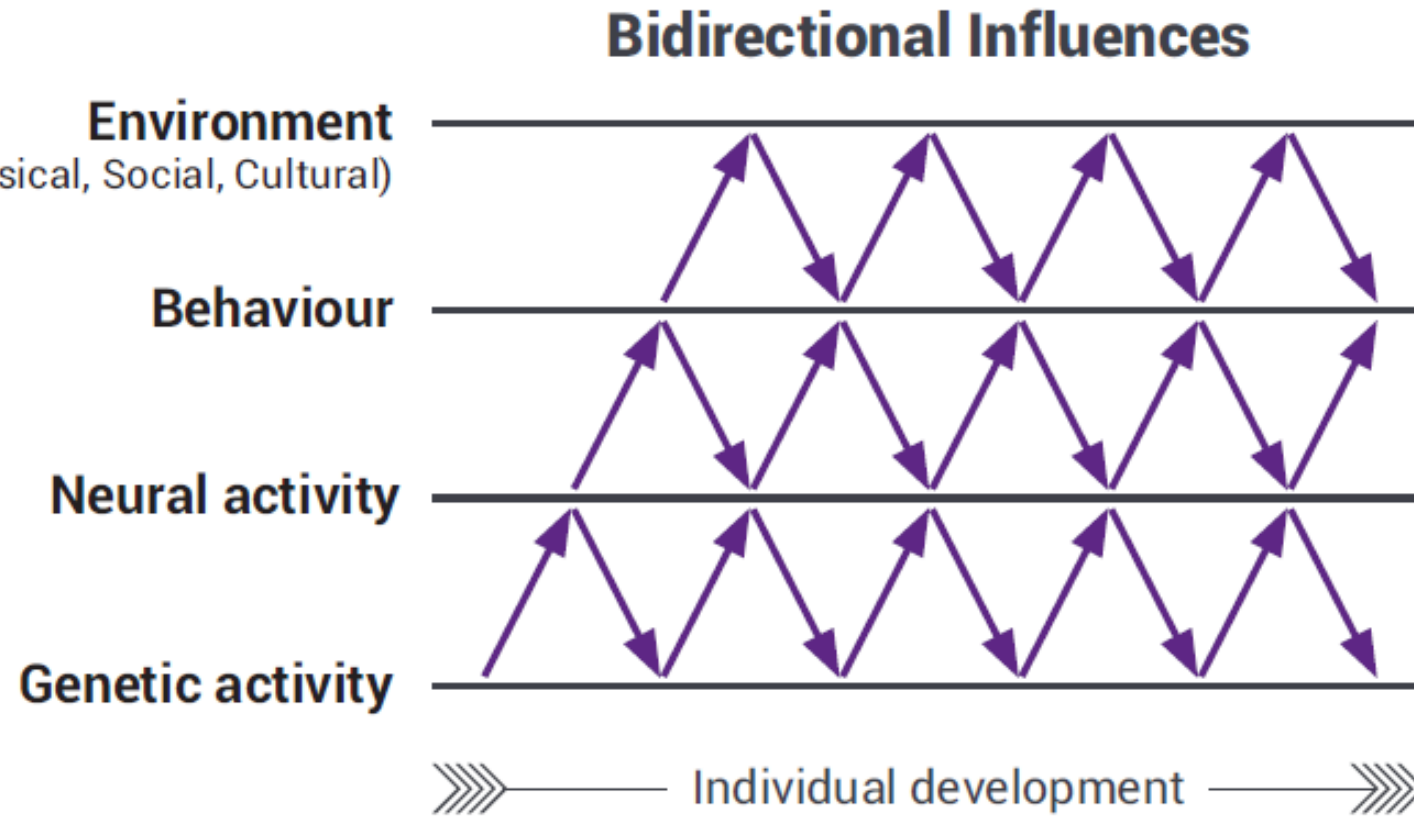


Father's age and number of *de novo* mutations.



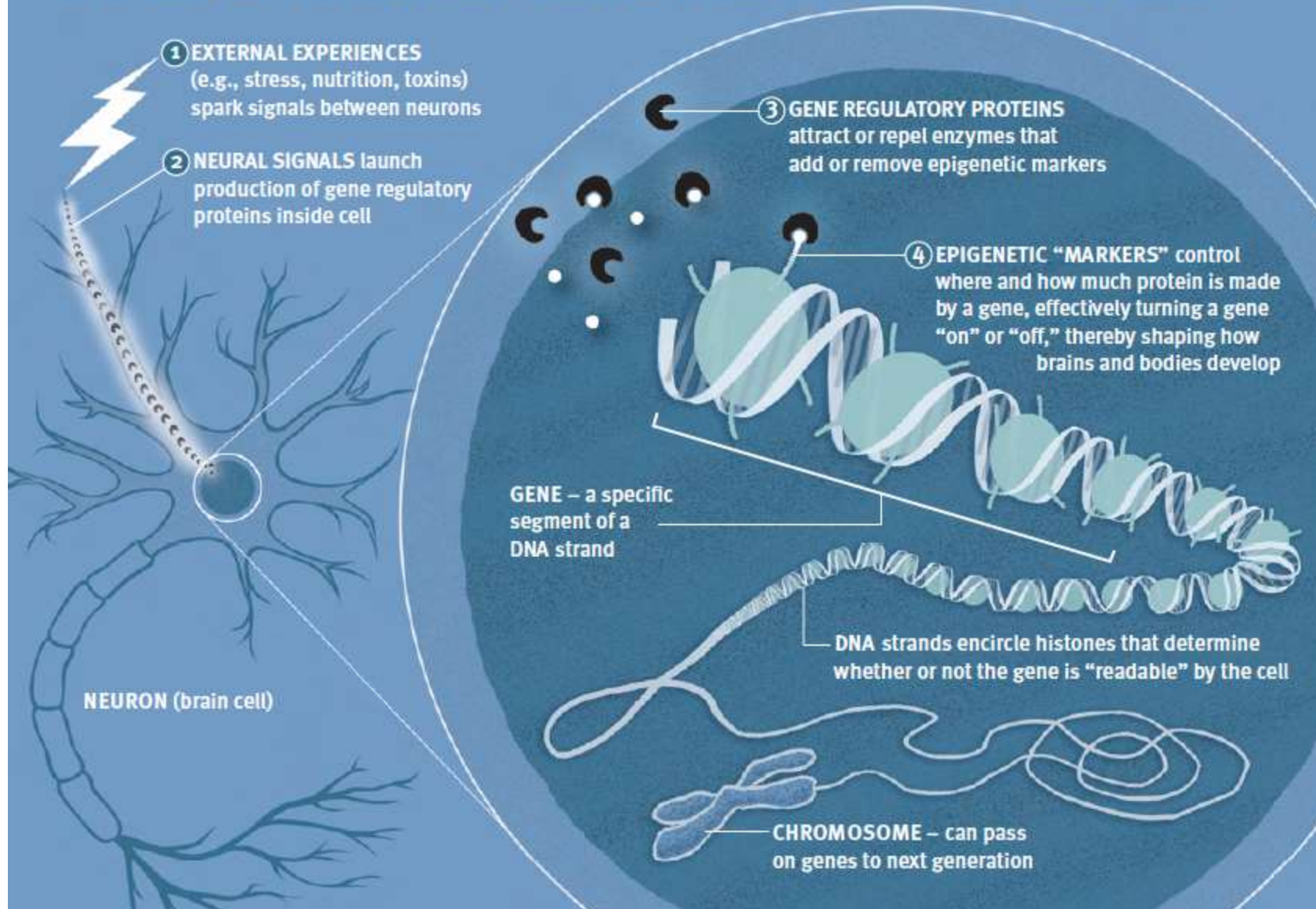
Nature vs nurture: báðir þættir tvinnast alltaf saman

The bidirectional nature of epigenetic processes



Gottlieb, G. (2001). *Individual development and evolution: The genesis of novel behavior*.

How Early Experiences Alter Gene Expression and Shape Development



Færni Mozarts gæti hafa tengst “*gene-environment interactions*”

Mozart. Fæddur 27. jan. 1756. Dáinn 5. des. 1791, 35 ára.

- *Genotype-environment correlations*
 - það þykir líklegt að færni hans hafi legið í genamengi hans (erfð)
 - foreldrar bæði í tónlist + tónlistarheimili
 - “environmental components, potentially inflated the contribution of heritable effects”
- *Gene-environment interactions*
 - *umhverfi getur magnað (amplify) erfðir*



Erfðafræðilegir þættir hafa áhrif á færni barns til að átta sig á skilningi hluta og samspili þeirra

- Það hefur komið nokkuð á óvart hvað erfðafræðileg áhrif virðist lítil á fyrstu árum í lífi barns á færni barna við að átta sig á tilgangi hluta og hvernig á að höndla hluti, en þetta er einn af grunnþáttum vitsmunaproska (intelligence).
- Tengsl þess að gera sér grein fyrir tilgangi hluta, er minni á fyrstu æviárum barns
 - Það eru nánast engin erfðafræðileg tengsl við vitsmunaproska á fyrstu tvö árin
 - Um 0,20 á leikskólaárum
 - Um 0,40 á efri árum í grunnskóla
 - Um 0,6 þegar fullorðinsárum er náð

The Paradox of Intelligence: Heritability *and* Malleability Coexist in Hidden Gene-Environment Interplay

Sauce & Matzel, 2018.

Ættleiðingarannsóknir, tvíburarannsóknir, IQ aukning á milli kynslóða („Flynn effect“) styðja mótunaráhrif umhverfis

Samspil erfða og umhverfis

Þannig virðist verða ákveðin mögnun (amplification) á áhrifum erfða fram eftir aldri einstaklinga og umhverfisþættir hafa líklega mikil áhrif þar á.

Sumir telja að ákveðinn erfðafræðilegur grunnur, stuðli að færni barns til að hafa jákvæð áhrif á umönnunaðila sinn eða kennara í sinn garð. Þannig að erfðafræðilega ákvörðuð færni barnsins hafi magnandi áhrif á færni þess fram eftir aldri, þ.e. færni þess kallar eftir jákvæðum viðbrögðum umhverfis í þess garð og þess þágu og magnar þannig sína meðfæddu erfðafræðilegu eiginleika með jákvæðri endurgjöf frá umhverfi.

**Key competencies
in early cognitive
development**

EARLY INTERVENTION FOUNDATION.
Des. 2018

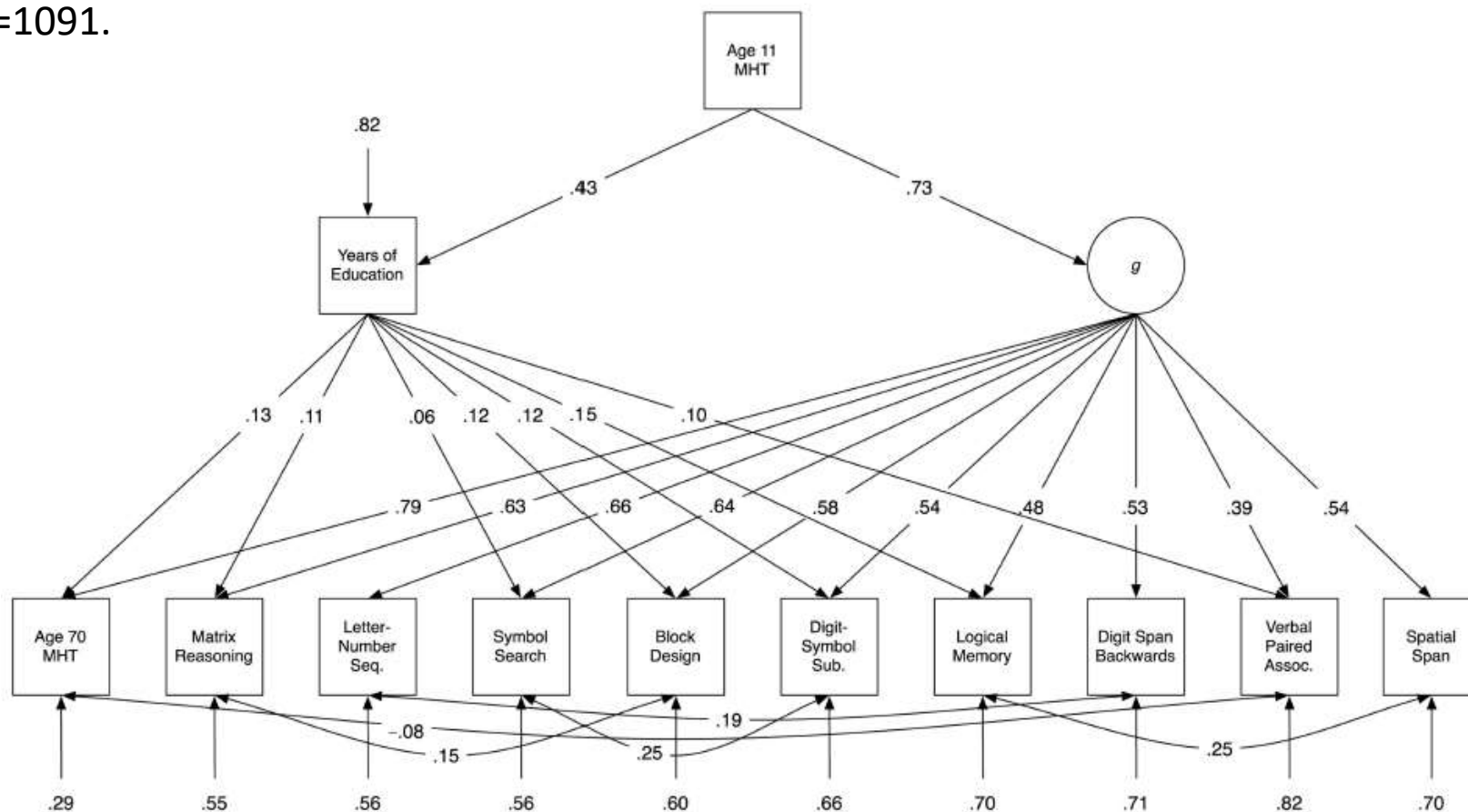
Is Education Associated With Improvements in General Cognitive Ability, or in Specific Skills?

- Skosk rannsókn sem gerð var til að meta hvort kennsla/nám hafi bein áhrif á eðlisgreind?
 - Lothian birth-cohort, árgangur fæddur 1936
- Þeir gerðu flókna tölfræðilega úrvinnslu “structural equation modelling” á gögnum um 1000 einstaklinga ($n= 1,091$, a longitudinal sample), þar sem lögð voru IQ verkefnið fyrir sömu einstaklingana við 11 ára og 70 ára aldur.

Is Education Associated With Improvements in General Cognitive Ability, or in Specific Skills?

Ritchi, et al. Developmental Psychology. 2015.

Lothian birth-cohort,
árg. 1936. N=1091.

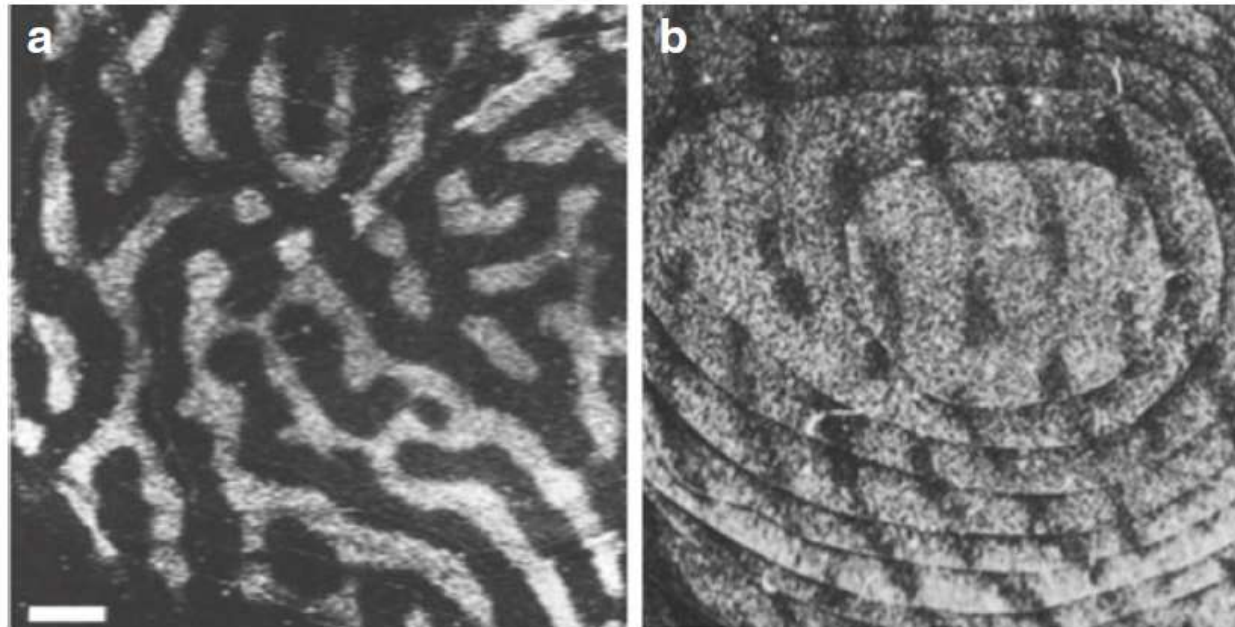


Markviss kennsla hefur jákvæð áhrif á afmarkaða færni og eykur ákveðna þekkingu sem skilar sér í betri færni á einstökum prófþáttum greindarprófa. Hækkar þannig IQ en að því er virðist ekki með því að bæta grunngreind (eðlisgreind)

Aðlögun taugakerfis

- Hægt er að sýna með ýmsu móti hvernig mismunandur á áreiti frá skynfærum (umhverfi) hafi veruleg áhrif á heilaproska

Skuggaefnisupptaka
í heilaberki við
eðlilegar aðstæður



Skuggaefnisupptak
a í heilaberki við
18 mánaða aldur
(hjá apa) eftir að
hafa lepp yfir öðru
auga frá 2 vikna
aldri

Stile et al, 2010.

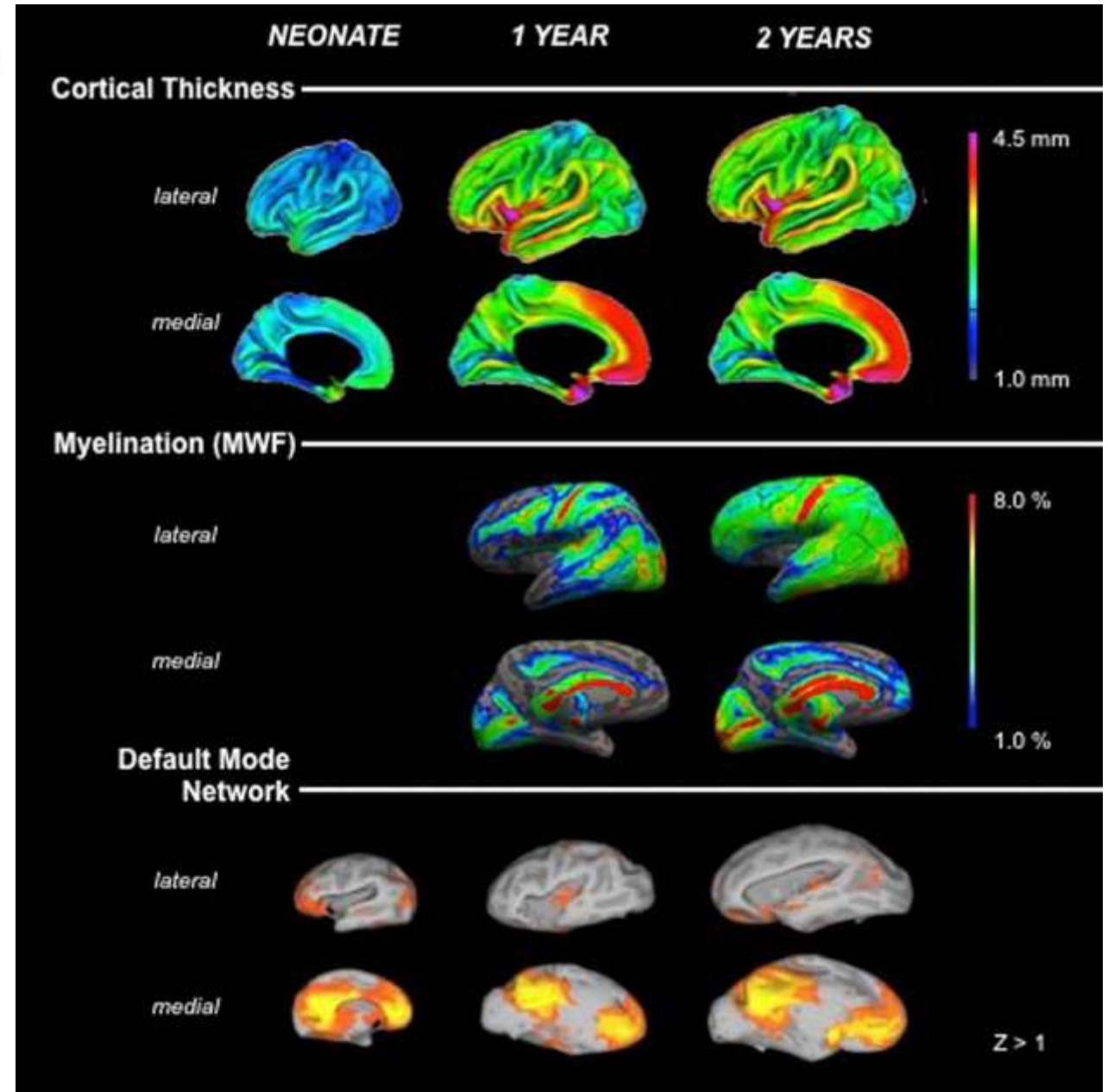
Rapid infant prefrontal cortex development and sensitivity to early environmental experience

Amanda S. Hodel*

Institute of Child Development, University of Minnesota, United States.

- Vísbendingar þessararar rannsóknar eru í að heilabörkur framheila er virkari hjá unga börnum en áður var talið.
- 2 mánaða ungabarn sýnir virkni í framheila við að skoða andlit, en engu virkni þegar hlutur er settur fyrir framan augun.
- Framheilinn, svæðið sem seinna verður aðalmálstöð, sýnir virkni í ungabörnum við að heyra tungumálið, að veita athygli og skoða nýja hluti

Developmental Review 48 (2018) 113–144



Næring mæðra + ungbarna mikilvæg

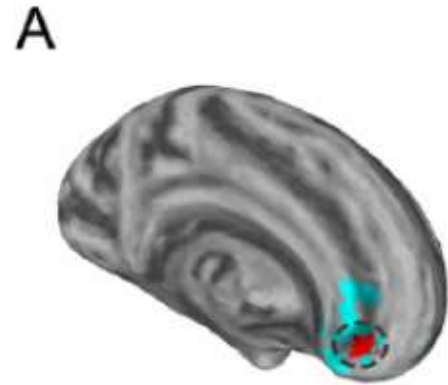
- Góður prótín, járn, jöð og kopar búskapur hafði jákvæð tengsl við útkomu á verklegum þáttum (“object manipulation”) á Bayley ungbarnapróskaprófun á seinna ungbarnaskeiði
- Að auka fiturík matvæli úr fiskafurðum á meðgöngutíma
 - hefur jákvæð áhrif á taugapróska ungra barna
 - Þetta kemur meðal annars fram í rannsókninni; “Avon Longitudinal Study of Parents and Children” (ALSPAC), which observed that increased
 - að auka fiskmáltíðir í 3 eða fleiri á viku á meðgöngu hafði marktæk áhrif til að auka rökhugsun og þekkingu á nafni hluta (“knowledge of object names and cognitive processing “við 18 mánaða þroskamat

Eiturlyf á meðgöngu. Slæmt fyrir heila fósturs.

- Sýnt hefur verið fram á minnkað gráefni í framheila (heilbörkur og mandla (amygdala), auk óeðlilegra tengslabrauta á milli heilabarkar í framheila, möndlu og undirstúku (thalamus) hjá nýburum mæðra sem neyttu kókaíns á meðgöngu.
- Leiðrétt var fyrir neyslu áfengis, reykingum og kannabisneyslu, en sá hópur sýndi einnig frávik miðað við nýbura mæðra sem lifðu án neyslu skaðandi efna

Alls 152 ungabörn (N=152):

- 45 kókaín-neysla á meðgöngu
- 43 önnur skaðleg efni
- 64 ekki útsett fyrir skaðleg efni



Disruption of amygdala functional

(A) Visualization of the subcluster (highlighted in red) that shows cocaine specific disruptions in functional connectivity within a big cluster showing overall drug-common effects (blue).

Heimild: Salzwedel og fél. 2015.

Áhrif uppbyggilegs umhverfis

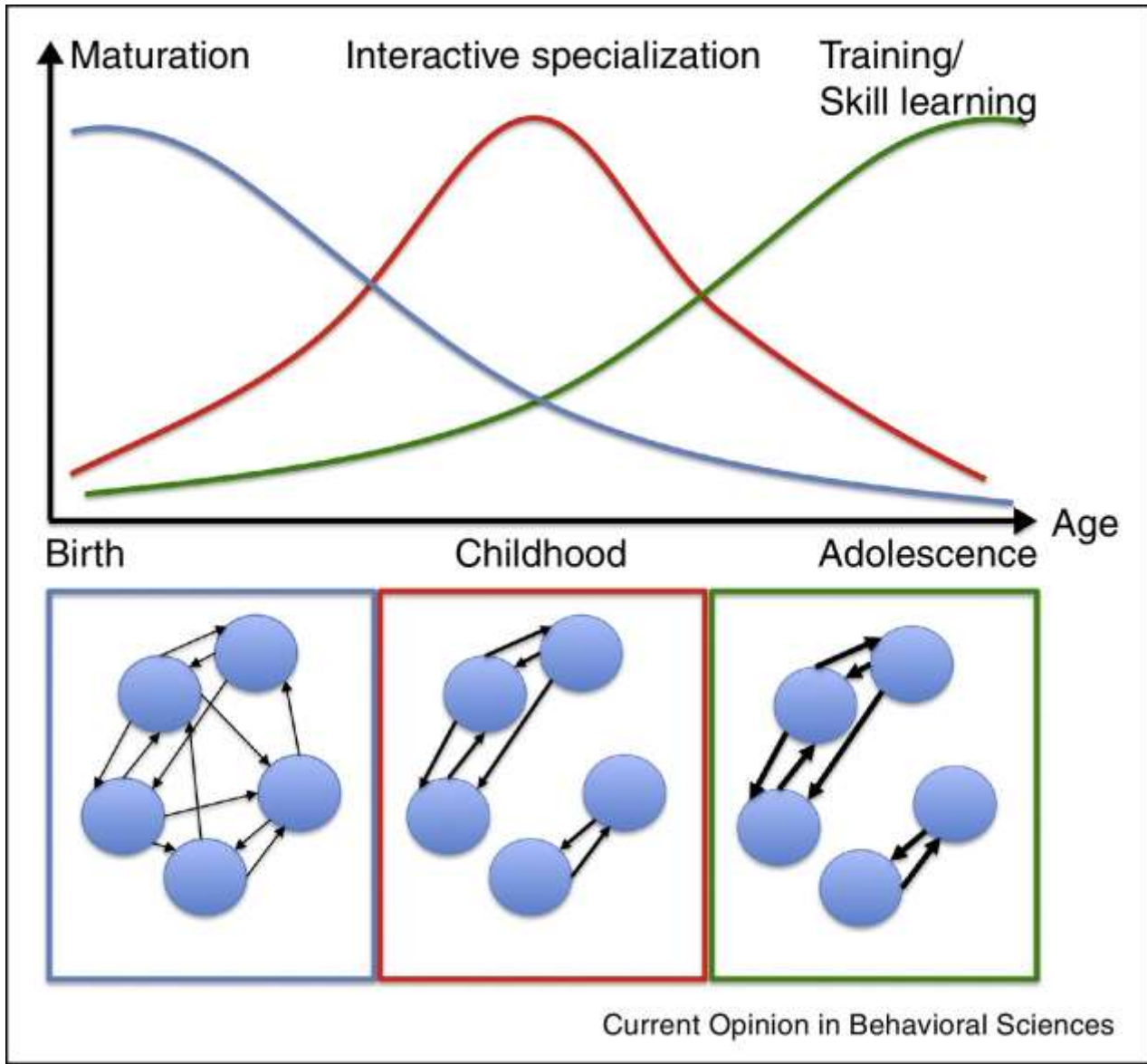
- Frönsk ættleiðingarannsókn náði til 65 barna
 - Ættleidd fremur seint (4-6 ára)
 - Meðal-IQ/DQ var 77 fyrir ættleiðingu
 - Mælingar á unglingsárum sýndu marktæka hækkun á IQ
 - Hækkunin var háð félagslegri stöðu (SES) fjölskyldunnar sem ættleiddi barnið
 - hækkunin (meðaltal) var 7,7 IQ stig hjá fjölskyldu með lægra SES
 - hækkunin (meðaltal) var 19,5 IQ hjá fjölskyldu með herra SES
- Til að setja þetta í samhengi þá er aðili sem útskrifast úr háskólanámi með um 15 stiga herra IQ að meðtali heldur en meðaltalið segir til um (100) stúdents

How can we boost IQs of “dull children”?: A late adoption study

Dyme et al. 1999. Proc. Natl. Acad. Sci. USA

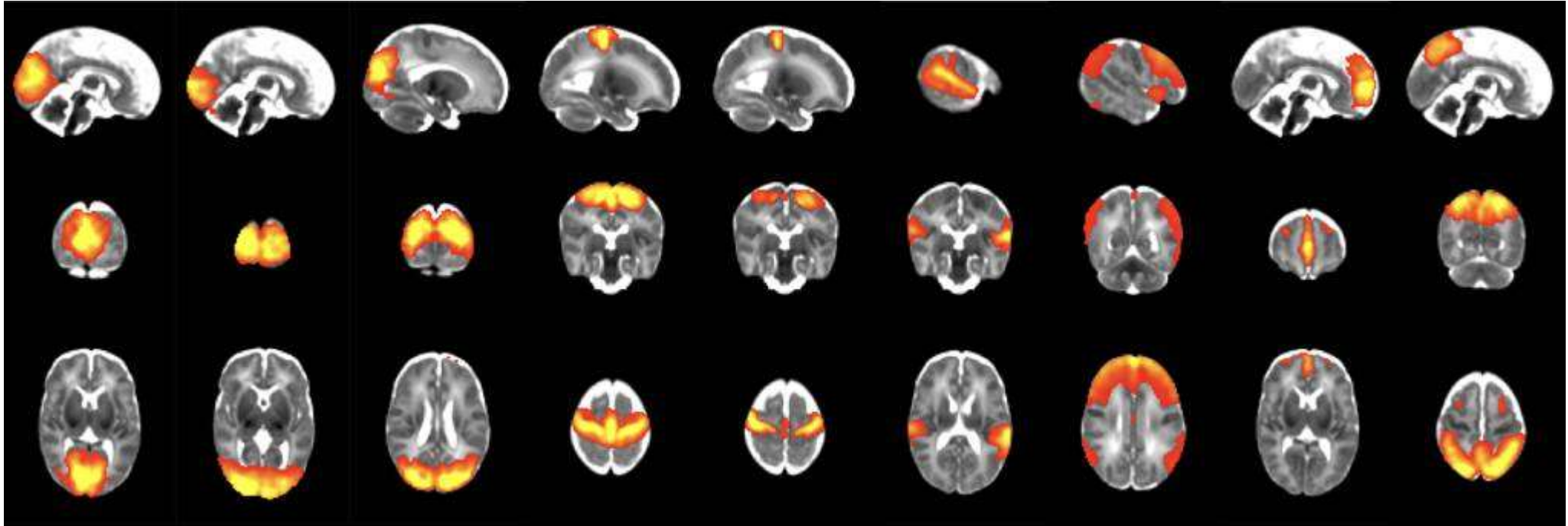
The Paradox of Intelligence: Heritability and Malleability Coexist in Hidden Gene-Environment Interplay

Sauce, Matzel_2018



Current Opinion in Behavioral Sciences

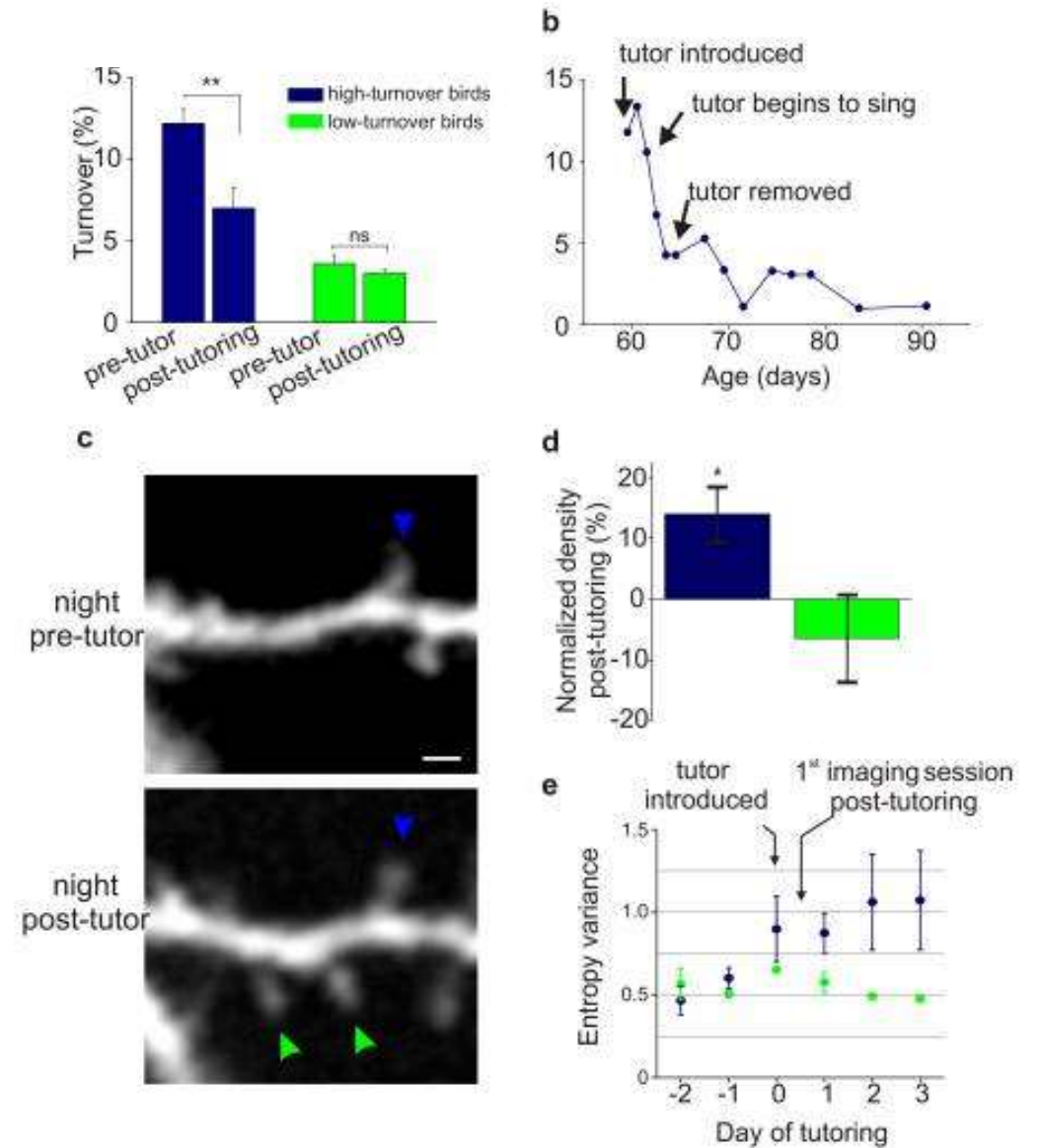
Starfræn tengslanets segulómun (Functional connectivity MRI (fcMRI))



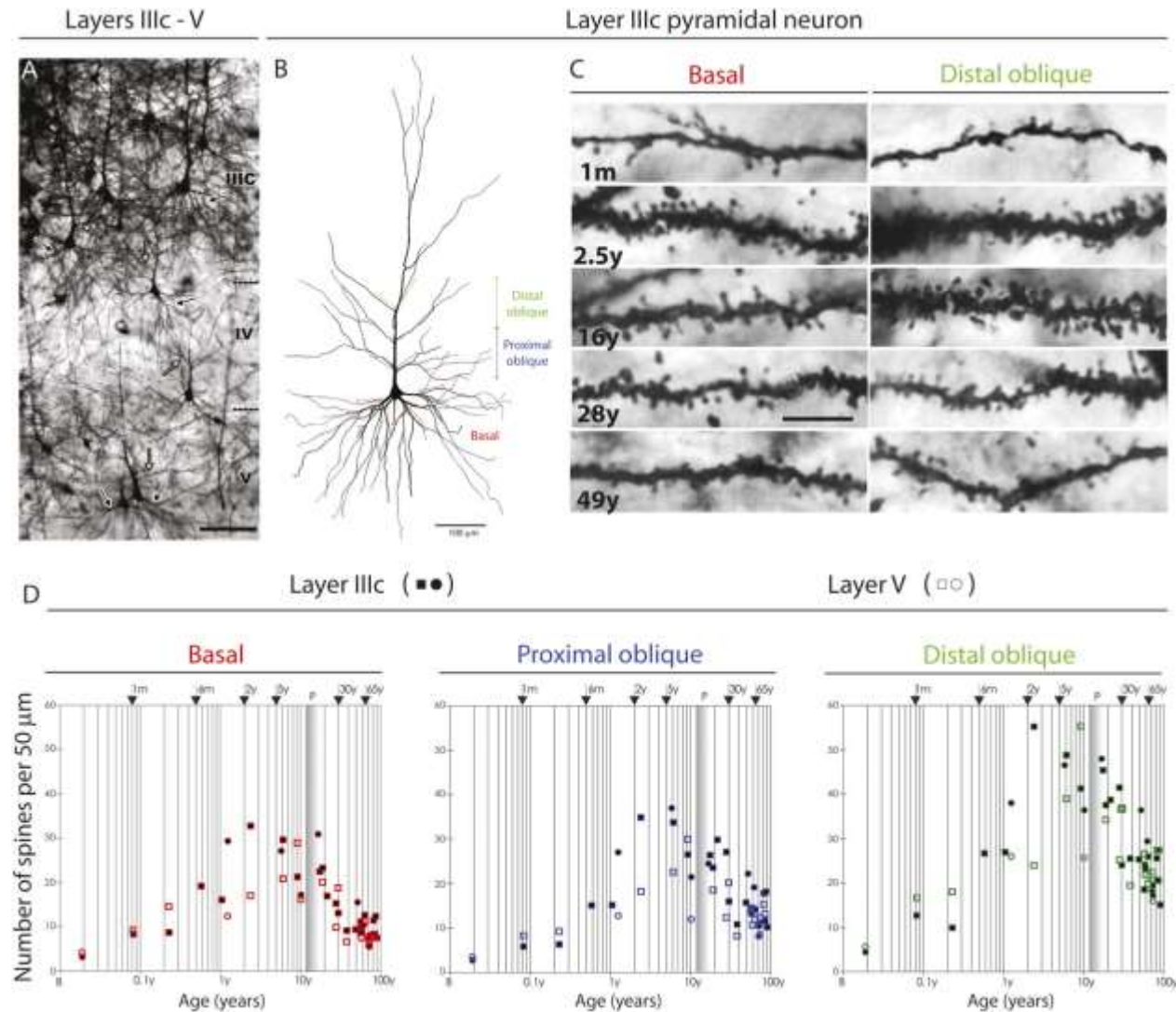
“neurons firing together wiring together,”

<https://www.wired.co.uk/gallery/developing-human-connectome-project>

Rapid spine stabilization and synaptic enhancement at the onset of behavioural learning



Extraordinary neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex



Zdravko
Petanjek et al.
PNAS 2011.



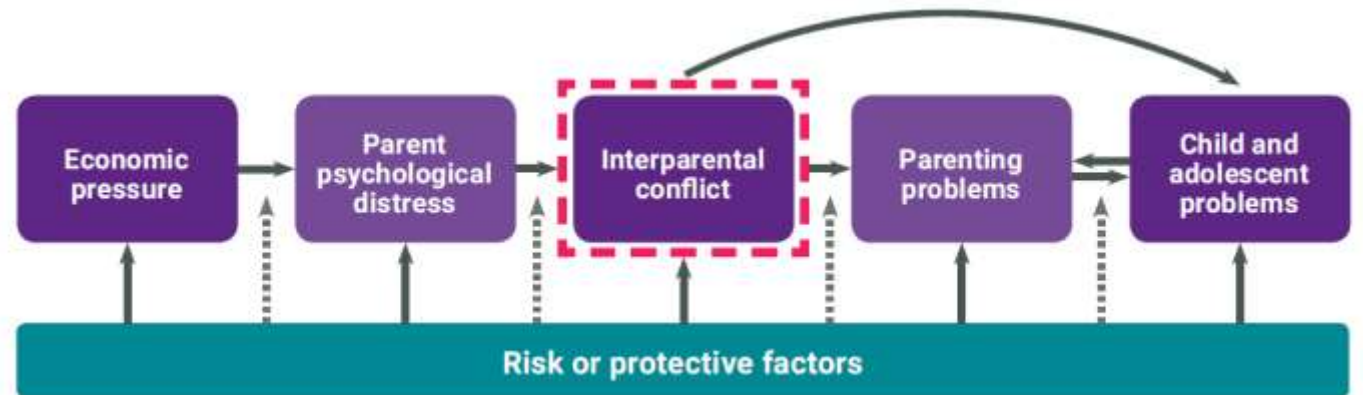
EARLY
INTERVENTION
FOUNDATION

Engaging disadvantaged and vulnerable parents

An evidence review

April 2019

Inês Pote, Lara Doubell, Lucy Brims, Judy Larbie, Laura Stock & Ben Lewing

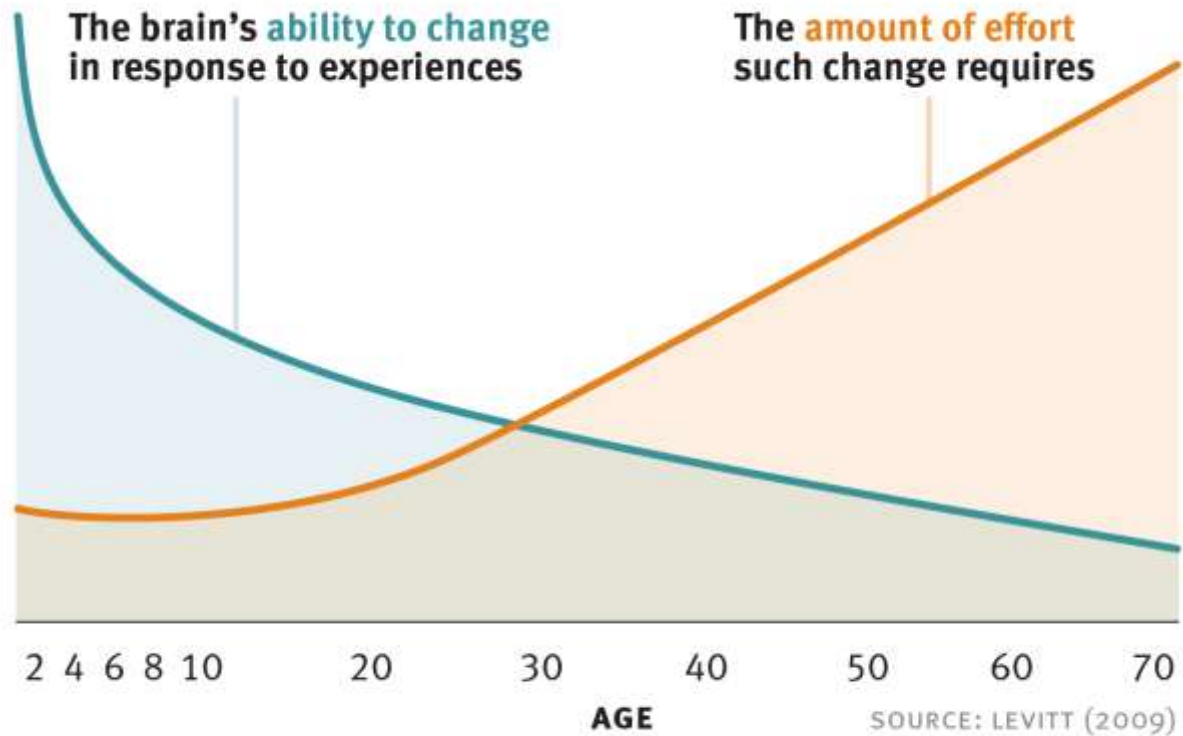



Nýleg skýrsla – má hlaða niður frítt á þessari slóð:

<https://www.eif.org.uk/reports/engaging-disadvantaged-and-vulnerable-parents-an-evidence-review>

Young Children Develop in an Environment of Relationships

- Mikilvægi tengslamyndunar á milli móður og barns er vel þekkt en gildi þess er líklega stundum ekki metið nægilega mikils (“**old news**”)
- Mikilvægi tengslamyndunar barns við aðra fjölskyldumeðlimi (feður, systkini, ömmur og afa) (“**semi-old news**”)
- Áhrif þessarar mikilvægu tengslamyndunar á heilaproska fyrstu æviár barns er að birtast á síðustu árum (“**new news**”)
- Og áhrif félagslegra samskipta út fyrir nánustu fjölskyldu virðist líka mjög mikilvægt (jafnaldrar, leikskólakennarar, nágrannar o.fl.) (“**even newer**”)
 - Því þar eru börn metin meira af því sem þau gera, fá jákvæða endurgjöf, heldur en út frá hlutverki/tilgangi þeirra í lífi nánustu umönnunaraðila
- Meiri skilningur á mikilvægi fjölbreyttrar örvunar og öryggi á þroska barna frá fæðingu hefur stuðlað að verulega breyttri hugsun í stefnumótun tengt velferð barna



Center on the Developing Child  HARVARD UNIVERSITY

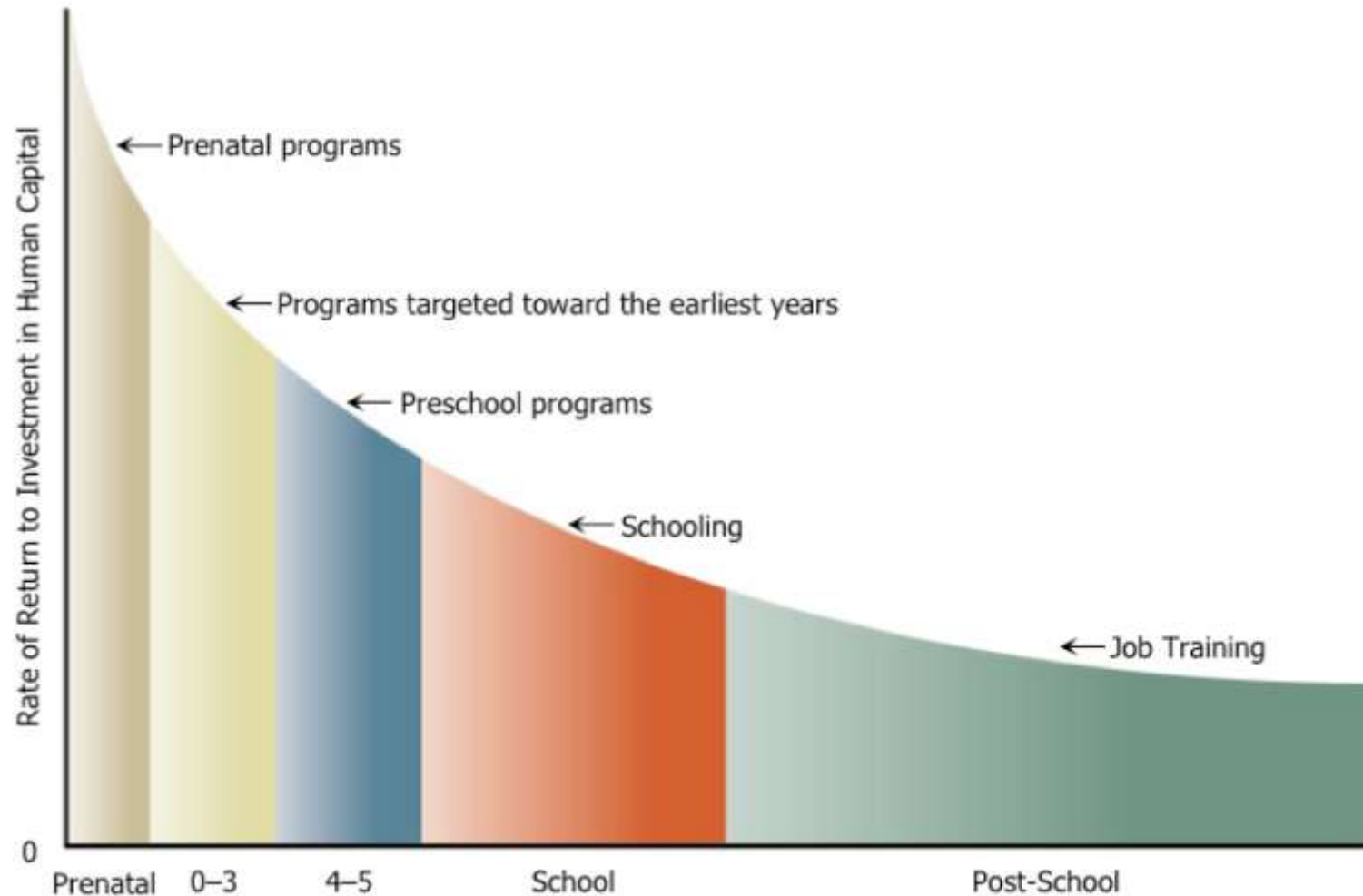
www.developingchild.harvard.edu

<https://developingchild.harvard.edu/about/what-we-do/global-work/saving-brains/>

<https://developingchild.harvard.edu/science/key-concepts/brain-architecture/>

Invest in Early Childhood Development for the Highest Returns

Returns Per Annum to a Unit Dollar Invested



Því fyrr því betra

TAKK FYRIR