



**TURUN
YLIOPISTO**
UNIVERSITY
OF TURKU



SYNNYNNÄISET EPÄMUODOSTUMAT JA OIREYHTYMÄT AUTISMIKIRJON HÄIRIÖISSÄ

Laura Timonen-Soivio



TURUN
YLIOPISTO
UNIVERSITY
OF TURKU

SYNNYNNÄISET EPÄMUODOSTUMAT JA OIREYHTYMÄT AUTISMIKIRJON HÄIRIÖISSÄ

Laura Timonen-Soivio

Turun yliopisto

Lääketieteellinen tiedekunta
Kliininen laitos
Lastenpsykiatria
Turun kliininen tohtoriohjelma

Työn ohjaajat

Professori Andre Sourander
Lastenpsykiatria
Turun yliopisto
Turku, Suomi

Dosentti Raija Vanhala
Lastenneurologia
Helsingin yliopisto
Helsinki, Suomi

Dosentti Heli Malm
Naistentaudit ja synnytykset, teratologia
Turun yliopisto
Turku, Suomi
ja Helsingin yliopisto
Helsinki, Suomi

Esitarkastajat

Dosentti Anna-Kaisa Anttonen
Perinnöllisyyslääketiede
Helsingin yliopisto
Helsinki, Suomi

Dosentti Maria Arvio
Kehitysvammalääketiede
Turun yliopisto
Turku, Suomi

Vastaväittäjä

Dosentti Pekka Tani
Psykiatria ja Neurologia
Helsingin yliopisto
Helsinki, Suomi

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin Originality Check -järjestelmällä.

Kansikuva: Ronja Timonen, 3v8kk

ISBN 978-952-02-0040-4 (PRINT)
ISBN 978-952-02-0041-1 (PDF)
ISSN 0355-9483 (Print)
ISSN 2343-3213 (Online)
Painosalama, Turku, Suomi 2025

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

Lastenpsykiatrian tutkimuskeskus

LAURA TIMONEN-SOIVIO: Synnynnäiset epämuodostumat ja oireyhtymät autismikirjon häiriöissä

Turun kliininen tohtoriohjelma

Väitöskirja, 133 s.

Helmikuu 2025

TIIVISTELMÄ

Tässä väitöskirjassa kartoitettiin autismikirjon lapsilla esiintyviä synnynnäisiä epämuodostumia ja oireyhtymiä. Autismikirjon häiriöiden yhteydessä esiintyviä synnynnäisiä epämuodostumia tutkimalla on mahdollista arvioida kriittisen ajankohdan vaihetta autismin kehittymiselle ja keskushermoston kehityksen häiriöille ulkoisten ja/tai geneettisten tekijöiden seurauksena.

Väitöskirjassa hyödynnettiin kansallisia rekistereitä (v.1987–2007), jotka mahdollistavat laajan väestön tutkimisen verrokkeineen. Pohjoismaisissa väestörekistereissä on järjestelmällisesti kerättyä tietoa yksilön koko elinkaaren ajalta. Lisäksi seuranta lasten- ja äitiysneuvoloissa on systemaattista ja mahdollistaa laajan tietopohjan tutkimuksen tueksi. Suuret aineistot, joita väestörekisterit tarjoavat, lisäävät tilastollisten analyysien voimaa ja siten myös niiden luotettavuutta.

Tässä tutkimuksessa autismikirjon henkilöillä todettiin kaksi kertaa verrokki-epämuodostoa enemmän synnynnäisiä epämuodostumia. Pään ja kasvojen (kraniofasiaalisia) ja silmien ja keskushermoston epämuodostumia sekä huuli-suulakihalkioita esiintyi merkittävästi enemmän kuin väestössä keskimäärin. Synnynnäisillä epämuodostumuilla todettiin olevan yhteyttä kaikkiin autismikirjon tutkittuihin alatyyppeihin. Yhteys oli kuitenkin vahvempi, jos autismikirjioon liittyi kehitysvammaisuus. Aivot ja kraniofasiaaliset rakenteet kehittyvät varhaisella sikiökaudella yhdessä ja tämä tutkimus antaa viitettä autismikirjon häiriön synnystä jo hyvin varhaisessa sikiönkehityksen vaiheessa. Tutkimuksessa todettiin myös autismikirjon häiriön yhteys useisiin etiologialtaan erilaisiin oireyhtymiin ja erityisesti oireyhtymiin, joissa on dysmorfisia piirteitä viitaten sekä autismikirjon heterogeeniseen etiologiaan, että autismikirjon varhaiseen alkuun raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

Autismikirjon lapsilla esiintyvien oireyhtymien ja synnynnäisten epämuodostumien tunnistaminen voi johtaa autismikirjon piirteiden varhaisempaan tunnistamiseen, lapsen kokonaisvaltaisempaan hoitoon ja liitännäissairauksien huomioimiseen, ja lisää myös tietoa häiriön etiologiasta ja patogeneesistä.

AVAINSANAT: Autismikirjon häiriö, Epämuodostumat, Oireyhtymät

UNIVERSITY OF TURKU

Faculty of medicine

Research Center for Child Psychiatry

LAURA TIMONEN-SOIVIO: Congenital Anomalies and Syndromes in
Autism Spectrum Disorders

Doctoral Programme in Clinical Research

Doctoral dissertation, 133 pp.

February 2025

ABSTRACT

In this academic dissertation we discuss the congenital anomalies and syndromes associated with autism spectrum disorders. By studying congenital anomalies associated with autism spectrum disorders it is possible to evaluate the timing of the critical phase/period concerning the disruption of the central nervous system development, and how autism spectrum disorder develops following genetic and/or environmental factors.

Several Finnish National Population based Registries (year 1987–2007) were utilized in this dissertation to enable a study of a large population with controls in the research setting. The data in the Nordic population based registries is collected systematically throughout an individual's lifetime. In addition, the follow-ups in children and mothers' Health Centers are systematic, too, and they provide a large database in support of the research. The large datasets collected from the National Registries often increase the power of statistical analyses and their reliability.

In this research the individuals with autism spectrum disorder had twice as much congenital anomalies when compared to the controls. Craniofacial, eye and central nervous system anomalies and lip-palate clefts were significantly overrepresented compared to the population average. Congenital anomalies were associated with all the subgroups of autism spectrum. However, the association with congenital anomalies was stronger if also intellectual disability was associated with autism spectrum disorders. The development of the central nervous system and the craniofacial structures both take place in the early fetal period. This research indicates that the timing of the autism spectrum disorders development takes place in the very early phase of the fetal period, too. In this research we also found association with autism spectrum disorders and several etiologically different congenital syndromes, especially syndromes with dysmorphic features indicating the heterogenic etiology of autism spectrum disorders and the very early development of autism during the first trimester of pregnancy.

Identifying the congenital syndromes and anomalies in children with autism spectrum disorders can also make it easier to identify the features of autism spectrum earlier, to pay attention to the attached medical problems, and to influence the chosen treatment and rehabilitation. Furthermore, it can give more information of the complex etiology and pathogenesis of the autism spectrum disorders.

KEYWORDS: Autism Spectrum Disorder, Congenital Anomalies, Syndromes

Sisällysluettelo

Lyhenteet	8
Osajulkaisuluettelo.....	9
1 Johdanto.....	10
2 Kirjallisuuskatsaus	13
2.1 Autismikirjon häiriöt.....	13
2.1.1 Autismikirjon häiriön taustaa.....	13
2.1.2 Diagnostinen luokittelu ennen ja nyt.....	14
2.1.3 Epidemiologiaa.....	15
2.1.4 Etiologia.....	17
2.1.4.1 Perimä.....	17
2.1.4.2 Epigenetiikka.....	20
2.1.4.3 Ympäristö.....	21
2.1.5 Liitännäissairaudet ja -häiriöt.....	22
2.1.5.1 Älyllinen kehitysvammaisuus.....	22
2.1.5.2 Epilepsia.....	23
2.1.5.3 Neuropsykiatriset ja psykiatriset häiriöt.....	24
2.1.5.4 Somaattiset ja kehitykselliset liitännäishäiriöt.....	25
2.2 Organogeneesi (elinten muodostuminen) ja normaali keskushermoston kehitys alkion- ja sikiönkehityksen aikana....	27
2.2.1 Alkionkehitys ja organogeneesi.....	27
2.2.2 Keskus- ja ääreishermoston normaali kehitys.....	28
2.2.3 Häiriöt alkion- ja sikiönkehityksen aikana.....	29
2.2.4 Aivojen toiminnan ja rakenteen poikkeavuudet autismikirjon häiriössä.....	30
2.3 Synnynnäiset epämuodostumat ja oireyhtymät autismikirjon häiriössä.....	32
2.3.1 Luokittelu.....	32
2.3.1.1 Synnynnäiset epämuodostumat ja oireyhtymät autismikirjon häiriössä.....	32
2.3.1.2 Dysmorfiset piirteet.....	34
2.3.1.3 Kraniofasiaaliset epämuodostumat.....	36
2.3.2 Epidemiologiaa.....	38
2.3.3 Etiologiaa.....	39
2.3.4 Väestökisteritutkimuksia autismikirjon häiriön ja synnynnäisten epämuodostumien yhteydestä.....	40
2.3.5 Syndroomat eli oireyhtymät autismikirjon häiriössä.....	43

3	Tutkimuksen tavoitteet ja hypoteesit	52
4	Aineisto ja menetelmät	53
4.1	Tutkimusasetelma	53
4.2	Kansalliset rekisterit	54
4.2.1	Epämuodostumarekisteri	54
4.2.2	Hoitoilmoitusrekisteri (HILMO)	56
4.2.3	Syntymärekisteri	56
4.2.4	Väestörekisteri	56
4.3	Tutkittavat ja verrokki	57
4.4	Sekoittavat/muuttuvat tekijät	57
4.5	Synnynnäisten epämuodostumien ja oireyhtymien yhteys autismikirjon häiriöön, osatyöt I-III	58
4.6	Tilastolliset menetelmät	60
4.7	Eettisyys	60
5	Tulokset	61
5.1	Synnynnäisten epämuodostumien ja autismikirjon häiriöiden yhteys (osatyö I)	61
5.2	Autismikirjon häiriöiden ja synnynnäisten epämuodostumien yhteys elinryhmittäin (osatyö II)	68
5.3	Oireyhtymät autistisilla lapsilla (osatyö III)	76
6	Pohdinta	79
6.1	Tulokset	79
6.1.1	Autismikirjon ja synnynnäisten epämuodostumien yhteys	79
6.1.2	Kehitysvammaisuuden yhteys autismikirjon häiriössä esiintyviin synnynnäisiin epämuodostumiin ..	82
6.1.3	Synnynnäisten epämuodostumien yhteys autismikirjon eri alaryhmiin	83
6.1.4	Autismikirjon häiriön yhteys oireyhtymiin	84
6.1.5	Autismikirjon häiriön varhainen alkua	87
6.2	Menetelmät, vahvuudet ja heikkoudet	87
6.3	Tulosten merkitys	90
7	Johtopäätökset	92
	Lopuksi ja kiitokset	93
	Lähdeluettelo	95
	Osajulkaisut	107

Lyhenteet

ADHD	Attention deficit hyperactivity disorder, aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö
ASD	Autism Spectrum Disorder, autismitietäminen häiriö
CI	Confidence interval, luottamusväli
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, mielenterveyden tautiluokitusjärjestelmä
EUROCAT	European Surveillance of congenital anomalies, eurooppalainen synnynäisten epämuodostumien seuranta järjestelmä
FIPS-A	Finnish Prenatal Study of Autism Spectrum Disorders, Suomalainen väestökisteritutkimus autismitietäminen prenataalisista riskitekijöistä
ICBDR	International Clearinghouse of Birth Defects, kansainvälinen synnynäisten epämuodostumien seuranta järjestelmä
ICD	International Classification of Diseases, kansainvälinen tautiluokitusjärjestelmä
MCA	Major congenital anomaly, merkittävä synnynäinen epämuodostuma
MPA	Minor physical anomaly, pieni synnynäinen epämuodostuma
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
OR	Odds ratio, kerroinsuhde
PDD-NOS	Pervasive developmental disorder, laaja-alainen kehityshäiriö
THL	Terveysten ja hyvinvoinnin laitos
WHO	World Health Organisation, Maailman terveysjärjestö

Osajulkaisuluettelo

Väitöskirjan yhteenveto-osa perustuu seuraaviin alkuperäisjulkaisuihin, joihin viitataan tekstissä roomalaisilla numeroilla I–III.

- I Timonen-Soivio, L., Vanhala, R., Malm, H., Leivonen, S., Jokiranta E., Hinkka-Yli-Salomäki, S., Gissler, M., Brown, A.S., Sourander, A., 2015. The association between congenital anomalies and autism spectrum disorders in a Finnish birth cohort. *Developmental medicine and child neurology* 57(1): 75–80.
- II Timonen-Soivio, L., Sourander, A., Malm, H., Hinkka-Yli-Salomäki, S., Gissler, M., Brown, A., Vanhala, R., 2015. The association between autism spectrum disorders and congenital anomalies by organ systems in a Finnish national birth cohort. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 45(10): 3195–3203.
- III Timonen-Soivio, L., Vanhala, R., Malm, H., Hinkka-Yli-Salomäki, S., Gissler, M., Brown, A., Sourander, A., 2016. Brief report: Syndromes in Autistic children in a Finnish Birth Cohort. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 46(8): 2780–2784.

Artikkelien käyttöön väitöskirjan osajulkaisuina on saatu kustantajien lupa.

1 Johdanto

Nykyisin on vallalla käsitys, jonka mukaan autismikirjon häiriöt käsittävät laajan kirjon kehityksellisiä häiriöitä. Näitä yhdistävät poikkeavuudet sosiaalisessa kommunikaatiossa ja vuorovaikutuksessa sekä stereotyyppiset, kaavamaiset käyttäytymisen erityispiirteet. Autismikirjon häiriöiden esiintyvyys on globaalisti n. 1–1.5 % ja siten myös Suomen väestössä häiriö koskettaa jopa yli 50 000:ta henkilöä (Atladdottir ym. 2014, Delobel-Ayoub ym. 2020, Fombonne ym. 2021).

Autismikirjon häiriöön liittyy usein liitännäissairauksia tai -häiriöitä, esimerkiksi motorisen kehityksen, kielen ja kokonaiskehityksen osalta. Älyllinen kehitysvammaisuus on aikaisemmissa tutkimuksissa liitetty autismikirjoon n. 45–70 %:lla (Fombonne ym. 2009). Viimeaikaisten tutkimusten valossa kehitysvammaisuuden esiintyvyys autismikirjon häiriössä on laskenut (mm. Delobel-Ayoub ym. 2020). Tällä hetkellä n. 33 % autismikirjon henkilöistä arvioidaan olevan kehitysvammaisia. Tämä voi johtua hyvätasoisten autismikirjon lasten ja erityisesti tyttöjen parantuneesta tunnistamisesta ja diagnostiikasta. Autismikirjoon liittyviä neuropsykiatrisia liitännäishäiriöitä ovat mm. aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö sekä Touretten oireyhtymä. Autismikirjon häiriöön liittyy myös kohonnut riski psykiatriseen sairastavuuteen, mm. mieliala- ja ahdistuneisuushäiriöihin, käytöshäiriöihin sekä pakko-oireiseen häiriöön (Hossain ym 2020).

Vielä 1950-luvun puolivälissä ajateltiin, että autismikirjoon liittyy vanhempien ja erityisesti äitien tunnekylmä kasvatusympäristö. Käsityksestä kuitenkin luovuttiin tutkimuksen edistyessä. Etiologiaa on selvitetty mm. kaksostutkimuksin, geenitutkimuksin, kliinisin tutkimuksin ja väestökisteritutkimuksin. Kaksostutkimuksissa on todettu autismikirjon häiriöllä olevan vahva geneettinen tausta (Bailey ym. 1995, Sandin ym. 2014, Lord ym. 2018, 2020). Suuren riskin genejä tunnetaan kuitenkin vain vähän. Geneettiset tutkimukset ovat kehittyneet viime aikoina harppauksin, ja uusia geenimutaatioita, jotka voivat altistaa autismikirjon häiriöille, löytyy aiempaa enemmän. Epigeneettisen tiedon lisääntymisen myötä on ymmärretty, että perimällä ja ympäristötekijöillä on yhteisvaikutuksia, ja että ympäristön tekijät voivat säädellä geenien ilmentymistä. Tutkimuksissa on myös löydetty autismikirjon kehittymiseen liittyviä lukuisia raskaudenaikaisia riskitekijöitä (Lehti ym. 2015, Modabbernia ym 2017, Hisle-Gorman ym 2018, Kim ym 2019).

Epämuodostumat ovat virheitä sikiön normaalissa kehityksessä. Varhaisen sikiönkehityksen ja organogeneesin häiriöiden seurauksena keskushermoston ja muiden elinten rakenteiden kehittyminen voi häiriintyä. Jotkut lääkeaineet (mm. valproaatti ja talidomidi), virusinfektiot (mm. vihurirokko), alkoholi ja säteily voivat vaikuttaa sikiön kehitykseen haitallisesti.

Autismikirjon häiriöiden yhteydessä esiintyviä synnynnäisiä epämuodostumia tutkimalla on mahdollista arvioida kriittisen ajankohdan vaihetta autismin kehittymiselle ja keskushermoston kehityksen häiriöille ulkoisten ja/tai geneettisten tekijöiden seurauksena.

Tässä tutkimuksessa hyödynnettiin kansallisia rekistereitä, jotka mahdollistavat laajan väestön tutkimisen verrokkeineen. Pohjoismaisissa väestörekistereissä on järjestelmällisesti kerättyä tietoa yksilön koko elinkaaren ajalta. Lisäksi seuranta lasten ja äitiysneuvoloissa on systemaattista ja mahdollistaa laajan tietopohjan tutkimuksen tueksi. Suuret aineistot, joita väestörekisterit tarjoavat, lisäävät tilastollisten analyysien voimaa ja siten myös luotettavuutta.

Harkitessani lääkärin peruskoulutuksen jälkeen tulevaa erikoistumisalaani haekuudin aluksi psykiatriaan, jonka parissa ehdin työskennellä joitakin vuosia sekä aikuisten että lasten parissa. Työssäni tapasin myös potilaita, joiden käyttäytymisen ja psykiatrisen oireilun taustalla oli älyllistä kehitysvammaisuutta tai tunnistettua ja tunnistamatonta neuropsykiatrista ja autismikirjon häiriöön liittyvää oireilua. Nämä muusta psykiatrisesta potilasjoukosta erovat yksilöt herättivät mielenkiintoni ja haekuinkin kehitysvammalaitoksen kautta erikoistumaan lastenneurologiaan.

Lastenneurologiassa minua kiinnosti eniten työskentely silloisessa Lastenlinnan Autismiyksikössä, jossa dosentti Raija Vanhala ohjasi ja innosti perehtymään alaan ja tutkimukseen. Erityisesti kiinnostukseni autismikirjon etiologiaan ohjasi minua – professori Andre Souranderin myötävaikutuksella – valitsemaan väitöskirjani aiheeksi synnynnäiset epämuodostumat ja oireyhtymät autismikirjon häiriössä ja edelleen osaltani osallistumaan FIPS-A-projektiin Turun yliopiston Lastenpsykiatrian tutkimuskeskuksessa.

Vaikka autismikirjon tutkimus on nykypäivänä laaja-alaista ja kansainvälistä, eivät tutkijat edelleenkään ole löytäneet selitystä sille, miksi ja miten autismikirjo syntyy. On olemassa konsensus siitä, että häiriö on synnynnäinen, mutta tarkka etiologia ja häiriön syntymekanismit ovat edelleen tutkimusten kohteena, ja tulevaisuuden näkymät parantavista hoitomuodoista ovat vielä kaukaisia. Minulla on ollut kunnia osallistua vuonna 2023 julkaistuun ensimmäiseen suomalaisen kansalliseen autismikirjon häiriön Käypä hoito -suositukseen laatimiseen. Suositus antaa kattavan kuvan viimeisimmästä tutkimustiedosta liittyen erityisesti autismikirjon häiriön hoitoon ja kuntoutukseen.

Autismikirjon häiriöön liittyy useita mielenkiintoisia kysymyksiä ja näkökulmia. Kiinnostava kysymys lääketieteelliseltä, mutta myös filosofiselta kannalta, ovat hy-

vätasoiset autistit ja Asperger-ihmiset. Onko autismikirjon häiriö poikkeavuus, joka on aina tärkeä diagnosoida? Onko toimintakyvyn haitta yksilön vai yhteiskunnan odotusten ja vaatimusten seurausta? Vaikka ihmiskunnan ja yksilön selviytyminen ja kehittyminen on ollut riippuvaista sosiaalisesta orientaatiosta ja kyvystä olla kontaktissa toisiin ihmisiin, länsimainen yhteiskunta on muuttunut ja erilaisten elintapojen kirjo laajentunut. Erilaisuuden hyväksyminen ja yhteiskunnan rakenteiden muuttaminen ja muuttuminen tukevat sopeutumista ja hyvän elämänlaadun saavuttamista.

Kiinnostavaa on myös autismikirjon lisääntynyt esiintyminen. Onko ympäristösämme esiintyvyyttä lisääviä tekijöitä, vai onko kehittynyt diagnostiikka ja lisääntynyt tunnistaminen selitys kohonneelle esiintyvyydelle? Mikä merkitys autismikirjon häiriöllä on yhteis- tai ihmiskunnan tasolla? Nämä kysymykset vaatisivat varmaan-kin jo oman väitöskirjansa. Näinä aikoina voi vain arvostaa eurooppalaisen ja pohjoismaisen sivistisyhteiskunnan halua ja kykyä tutkimukseen ja hoidon ja hyvän elämän järjestämiseen myös erityistarpeisille yksilöille.

Tässä tutkimuksessa kartoitettiin autismikirjon lapsilla esiintyviä synnynnäisiä epämuodostumia ja oireyhtymiä. Autismikirjon lapsilla esiintyvien oireyhtymien ja synnynnäisten epämuodostumien tunnistaminen voi johtaa autismikirjon piirteiden varhaisempaan tunnistamiseen, lapsen kokonaisvaltaisempaan hoitoon ja liitännäissairauksien huomioimiseen, ja lisää myös tietoa häiriön etiologiasta ja patogeenisista.

2 Kirjallisuuskatsaus

2.1 Autismikirjon häiriöt

2.1.1 Autismikirjon häiriön taustaa

Jo vuonna 1798 tiettävästi ranskalainen lääkäri kuvasi muistiinpanoissaan metsästä löytämänsä poikkeavasti käyttäytyvää lasta, joka ei osannut puhua eikä kyennyt sosiaaliseen kontaktiin toisten ihmisten kanssa. Jälkikäteen lapsen arvioitiin olevan autistinen. Vuonna 1912 sveitsiläinen psykiatri Eugen Bleuler kuvasi lapsia, joilla oli taipumusta vetäytyä itseensä ja omaan maailmaansa. Autismi viittaakin kreikkalaiseen sanaan ”autos”, suomennettuna ”itse”. Vuonna 1926 intialainen lääkäri G. Sushareva julkaisi tieteellisen artikkelin, joka käsitteli poikia, joilla oli ns. skitsoidi psykopatia. Tämä viittasi luonteen- ja käyttäytymispiirteisiin, joista on haittaa henkilölle itselleen, ja jotka johtivat sosiaalisiin konflikteihin muiden kanssa.

Skitsoidilla tarkoitettiin eristäytyvää persoonallisuutta. Myös motorinen kömpelyys, ilmeettömyys, puheen monotonisuus ja outous, muutoksiin sopeutumisen vaikeus ja taipumus pakko-oireisiin yhdistettiin artikkelissa kuvattuihin lapsiin. Vuonna 1943 Kannerin esitellessä lapsuusiän autismin, käyttäytymisen piirteiden ajateltiin olevan seurausta tunnekylmien äitien kasvatuksesta. Kanner havaitsi varhaislapsuuden autismin piirteiden näyttäytyvän jo kahden ensimmäisen ikävuoden aikana. Hans Asperger kuvasi vuonna 1944 henkilöitä, joilla oli vahvoja älyllisiä tai keräilyyn liittyviä erityiskiinnostuksia ja taipumusta esitelmöidä niistä, puutteellista katsekontaktia, aistiherkkyyksiä, uppoutumistaipumusta ja ruokailuun ja uneen liittyvää erityiskäyttäytymistä.

Yhdysvalloissa autismi lisättiin kansalliseen psykiatrian tautiluokitukseen (DSM) vuonna 1980. Suomenkielisessä tautiluokituksessa kuvattiin vuonna 1987 varhaislapsuuden autistinen häiriö, joka luokiteltiin alatyypiksi psykoosien ryhmässä ajatellen vaikea-asteista reaktiivista lapsuuden kasvuolosuhteisiin liittyvää mielen-terveyden häiriötä. Vaikka autismi mielen-terveyden häiriönä hylättiin jo aiemmin, vasta vuonna 1996 ICD-10-tautiluokituksessa autismi oli siirretty pois psykoosien alaisesta luokittelusta. Vielä 1970-luvulla suurin osa psykiatreista ajatteli autismin olevan äiti-lapsisuhteen vääristymä, äitejä syyllistettiin mm. tunnekyllmydestä, ja lapsia eristettiin laitoksiin ja erotettiin vanhemmistaan.

1960-luvulla alettiin tutkia perinnöllisyyttä ja vuosikymmenen loppuun mennessä oli julkaistu useita tutkimuksia siitä, että autismi saa alkunsa jo ennen syntymää. Kuitenkin vasta 1980–1990-luvuilla alkoi vallita yksimielisyys siitä, että kyseessä on neurobiologinen poikkeavuus eikä mielenterveyden häiriö.

Autistisia henkilöitä on yritetty vielä viime vuosisadan loppuun asti kuntouttaa mm. psykoterapialla, vaikka jo 1960-luvulla oli näyttöä, että siitä ei ollut hyötyä. Kesti kuitenkin kauan ennen kuin käytäntö muuttui (Kanner 1943, Ozonoff ym. 2008).

2.1.2 Diagnostinen luokittelu ennen ja nyt

Autismikirjon häiriöiden diagnostinen luokittelu on muuttunut vuosien myötä tautiluokitusten vaihtuessa, mikä liittyy häiriön lisääntyneeseen tunnistamiseen ja ymmärrykseen. Käytettävät tautiluokitukset ovat DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) ja ICD (International Classification of Diseases). ICD-9-tautiluokituksessa (WHO 1977) varhaislapsuuden autistinen häiriö sisällytettiin Varhaislapsuuden psykoosit ja laaja-alaiset kehityshäiriöt -ryhmään ja Aspergerin oireyhtymää ei vielä tuolloin kuvattu erillisenä diagnoosina. ICD-9 julkaistiin vuonna 1978, ja se oli Suomessa käytössä vuosina 1987–1995. ICD-10:een (WHO 1992) siirryttiin vuonna 1996. Tällä hetkellä käytössä olevassa ICD-10:ssä kuvataan ja erotellaan lapsuusiän autismi (F84.0), Aspergerin syndrooma (F84.5) ja laaja-alaiset kehityshäiriöt (F84.8 ja F84.9).

Diagnostisten kriteerien mukaan lapsuusiän autismissa esiintyy käytöspiirteitä ennen kolmen vuoden ikää kaikilla autismin osa-alueilla (vuorovaikutus, kommunikaatio ja stereotyyppinen käyttäytyminen). Aspergerin oireyhtymässä ei ole diagnostisten kriteerien mukaan kielellisen tai kognitiivisen kehityksen viivettä, ja vuorovaikutuksen ja kaavamaisen käyttäytymisen piirteet ovat lievemmät kuin lapsuusiän autismissa (WHO 1992). Laaja-alainen kehityshäiriö diagnosoidaan, kun autismikirjon käyttäytymispiirteitä esiintyy, mutta kaikki edellä mainitut kriteerit eivät täyty. Edellä mainittujen autismikirjon alaryhmien lisäksi ICD-10-tautiluokituksessa (WHO 1992) myös epätyypillinen autismi (F84.1), Rettin oireyhtymä (F84.2), disintegratiivinen häiriö (F84.3) ja kehitysvammaisuuteen liittyvät kaavamaiset piirteet (F84.4) on luokiteltu autismikirjon häiriöön kuuluviksi, mutta niiden esiintyvyys on vähäinen.

Vuonna 2013 julkaistussa DSM-V-tautiluokituksessa luovuttiin perinteisistä alaluokista, kuten esim. Aspergerin syndrooma. ICD-11-tautiluokituksen on aiemmin suunniteltu tulevan Suomessa käyttöön vuoden 2022 aikana (Raaska ja Vanhala, Lääkärilehti, 2020), mutta suomentaminen on edelleen kesken. DSM-V:ssä (2013) ja ICD-11-tautiluokituksessa autismikirjon häiriöt yhdistetään diagnostisissa kriteereissä; sosiaalinen vuorovaikutus ja kommunikaatio ovat omana kokonaisuutenaan

ja stereotyyppinen käyttäytyminen ja muut erityispiirteet arvioidaan erikseen. Lisäksi kuvataan häiriön vaikeusaste sen mukaan, miten häiriön käyttäytymispiirteet ovat tunnistettavissa tuettuna tai ilman tukea, esimerkiksi vieraan havainnoimana. Liitännäissairaudet, mahdolliset tunnistetut etiologiset tekijät, älyllinen kehitysvammainen ja kielellinen erityisvaikeus arvioidaan ja kuvataan lisädiagnooseina. Kriteereihin kuuluu myös, että häiriö ei ole selitettävissä muilla tekijöillä tai esimerkiksi psykiatrisilla sairauksilla (DSM-V, 2013, Fuentes ym. 2020). Uusi luokittelu on herättänyt myös huolta, koska esimerkiksi Aspergerin oireyhtymää ei enää diagnosoida erillisenä häiriönä, vaikka sen kliininen kuva eroaa usein huomattavasti lapsuusiän autismiin verrattuna (Raaska ja Vanhala, Lääkärilehti 2020).

ICD-10: F84.x LAPSUUSIÄN LAAJA-ALAINEN KEHITYSHÄIRIÖ
 Sosiaalinen vuorovaikutus, kommunikaatio ja toistava käyttäytyminen
 F84.0 Lapsuusiän autismi
 F84.1 Epätyypillinen autismi
 F84.5 Aspergerin oireyhtymä
 F84.8 Laaja-alainen kehityshäiriö

DSM-V: 299.00 AUTSMIKIRJON HÄIRIÖ
 Sosiaalinen kommunikaatio ja vuorovaikutus
 Toistava käyttäytyminen
 Vaikeusasteet: edellyttää tukea, huomattavaa tukea, hyvin huomattavaa tukea
 Huomioitava: kehitystaso, kielellinen taso, geneettiset tai lääketieteelliset syytekijät, katatonia, liitännäishäiriöt

ICD-11: AUTSMIKIRJON HÄIRIÖ
 Pysyvät vaikeudet aloittaa ja ylläpitää vastavuoroista sosiaalista vuorovaikutusta ja kommunikaatiota
 Rajoittunut, toistava ja joustamaton käytös ja kiinnostukset
 Oireet voivat tulla vahvemmin esiin vasta kun vaatimukset ylittävät lapsen rajoittuneet kyvyt
 Toimintakyvyn haitta
 Kaikissa olosuhteissa nähtävissä, vaihtelua olosuhteiden välillä
 Kehitysviive, kielen käyttö



Kuva 1. Autismikirjon diagnostiset kriteerit eri tautiluokituksissa. Autismikirjon häiriö on ns. saateenvarjodiagnoosi, jonka vaikeusastetta, liitännäishäiriöitä ja mahdollisia etiologisia taustoja määritetään tulevassa ICD-11-tautiluokituksessa. (mukailtu lastenpsykiatri Hanna Raaskan luennosta, suullinen lupa)

2.1.3 Epidemiologiaa

Autismikirjon häiriöiden esiintyvyys on viimeisten kymmenien vuosien aikana noussut. Nousun on arvioitu liittyvän lisääntyneeseen tietoisuuteen ja tunnistamiseen myös tytöillä, ja diagnostisten kriteereiden muuttumiseen. Väestöpohjaisissa tutki-

muksissa on todettu, että autismikirjon häiriöt ovat 2–3 kertaa yleisempiä miehillä kuin naisilla (Mattila ym. 2011). Suomalaisessa rekisteritutkimuksessa (Hinkka-Yli-Salomäki ym. 2014) autismikirjon häiriöt olivat 3,5 kertaa yleisempiä pojilla kuin tytöillä. Lapsuusiän autismissa ja laaja-alaisessa kehityshäiriössä (PDD-NOS) poikien esiintyvyys oli kolminkertainen, ja Aspergerin syndrooma 5,4 kertaa yleisempi pojilla kuin tytöillä. Tyttöjen autismikirjoa on kuitenkin alettu tunnistaa vasta viime vuosina, ja kirjon piirteiden painottuminen ja eroavaisuus eri sukupuolilla ymmärretään nykyisin paremmin. Kognitiivisesti hyvätasoisten tyttöjen autistiset piirteet jäävät usein tunnistamatta, ja aiemmin onkin ajateltu, että tyttöjen oirekuva olisi vaikeasteisempi ja mm. kehitysvammaisuus liitännäishäiriönä tavallisempi kuin pojilla.

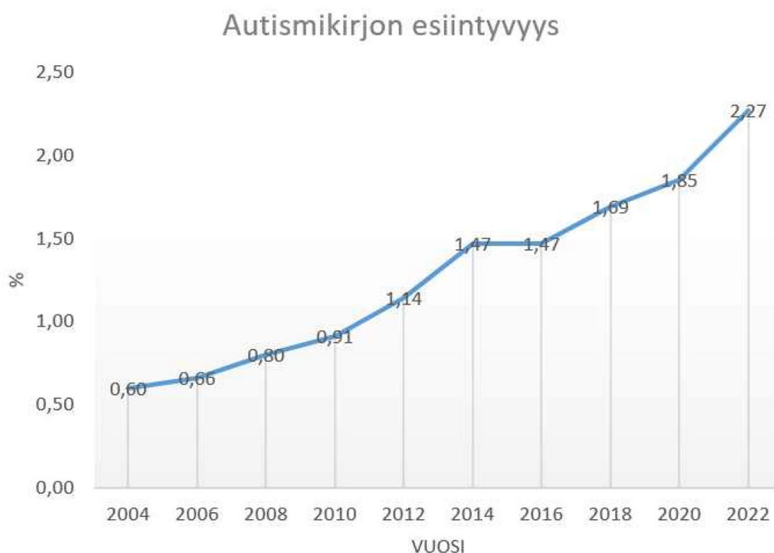
Sukupuolten välinen ero on pienempi vaikeasti älyllisesti kehitysvammaisilla ja kognitiivisesti hyvätasoisilla autismikirjon henkilöillä (Lord ym 2020). Koko Suomen kattavassa epidemiologisessa tutkimuksessa 7–9-vuotiaiden poikien ja tyttöjen autismikirjon esiintyvyys oli 3.3:1 (Delobel-Ayoub ym 2020) Hiljattain julkaistun systemaattisen katsauksen mukaan autismikirjon esiintyvyys kehittyneissä maissa on arvioitu olevan n. 1,0 % ja poikien ja tyttöjen suhde 4.2:1 (Zeidan ym 2022).

Pohjois-Amerikassa vuonna 2014 tehty autismikirjon epidemiologinen tutkimus 8-vuotiailla lapsilla (Baio ym. 2018) osoitti niin ikään kasvusuuntausta 11 alueella. Autismikirjon esiintyvyys oli keskimäärin 1/59 ja vaihteli mm. etnisen ryhmän ja sukupuolen osalta 13,1–29,3/1000 8-vuotiasta lasta. 31 %:lla lapsista, joilla oli autismikirjon häiriö, oli myös kehitysvamma (älykkyysosamäärä, ÄO alle 70), ja 25 %:lla ÄO oli 71–85 ja 44 %:lla yli 85.

Suomalaisessa väestötutkimuksessa (Hoitoilmoitusrekisteri 1987–2005, Lampi ym. 2012) autismikirjon esiintyvyys oli 38,1/10 000, joista lapsuusiän autismi 9/10 000, Aspergerin oireyhtymä 14,5/10 000 ja PDD/PDD-NOS 14,6/10 000. Fombonnen (2009) tekemässä kirjallisuuskatsauksessa (43 tutkimusta vuosilta 1966–2008) lapsuusiän autismin esiintyvyys oli keskimäärin 20,6/10 000, Aspergerin oireyhtymän 6/10 000 ja PDD/PDD-NOS:in 37,1/10 000. Maailmanlaajuisesti autismikirjon esiintyvyys on 1–3 % (Fombonne ym. 2021, Lyall ym. 2017, Baio ym. 2018, Hansen ym. 2019).

Fombonne ym. julkaisi v. 2021 tutkimuksen autismikirjon esiintyvyydestä 37 kehittyneessä maassa. Esiintyvyyden arvioitiin olevan keskimäärin 0,97 %. Yhdysvaltojen kansanterveysviraston (CDC, Center of disease control and prevention 2020) mukaan vuonna 2016 Yhdysvalloissa todettiin autismikirjon häiriö kahdeksan vuoden iässä 1/54 lapsella (1,85 %), mikä oli 10 % enemmän kuin vuonna 2014 (1/59, 1,7 %). Suomessa ja muissa Pohjoismaissa tehdyssä rekisteritutkimuksessa (Atladdottir ym. 2014) todettiin, että vuosina 1999–2001 Suomessa syntyneillä lapsilla oli 10 vuoden iässä lähes kaksi kertaa enemmän autismikirjon häiriötä ja siihen liittyviä muita häiriöitä kuin vuosikymmen aiemmin vuosina 1990–1992 syntyneillä lapsilla. Delobel-Ayoubin julkaisussa vuonna 2020 tutkittiin Suomen, Tanskan, Is-

lannin ja Ranskan kahden eri alueen 7–9-vuotiaiden lasten autismikirjon esiintyvyyttä vuoden 2015 rekisterien pohjalta. Esiintyvyys vaihteli 0,48 %:sta luoteis-Ranskassa 3,13 %:iin Islannissa. Suomessa esiintyvyyden arvioitiin olevan n. 0,8 % (Delobel-Ayoub ym. 2020), mikä vastaa samaa luokkaa kuin Mattilan ym. vuonna 2011 tekemässä tutkimuksessa. Delobel-Ayoubin vuoden 2020 tutkimuksessa 12 % tanskalaisista ja 39 % lounais-Ranskan autismikirjon henkilöistä oli kehitysvammaisia. Vuonna 2009 Fombonnen ym. julkaisussa kehitysvammaisuuden esiintyvyyden autismikirjon häiriössä arvioitiin olevan 45–70 %. Autismikirjon liitännäishäiriönä esiintyvän kehitysvammaisuuden esiintyvyyden lasku voi selittyä autismikirjon paremmalla tunnistamisella hyvätasoisten autismikirjon henkilöiden ja erityisesti tyttöjen osalta selittäen myös kokonaisuudessaan lisääntyneen autismikirjon esiintyvyyden kasvun.



Kuva 2. Yhdysvaltojen kansanterveysvirasto (CDC, American Center of Disease control and Prevention) julkaisi viimeisimmän raporttinsa joulukuussa 2021 arvioidusta autismikirjon esiintyvyydestä perustuen v. 2018 hoitoilmoitusrekistereihin 8-vuotiaista lapsista 11 eri alueella Yhdysvalloissa. Esiintyvyys yllä olevassa diagrammissa %-lukuina, esiintyvyydet arvioitu 4 v. ennen raportin valmistumista (mukailtu CDC-raporttia).

2.1.4 Etiologia

2.1.4.1 Perimä

1960-luvun jälkipuoliskolla julkaistut kaksostutkimukset viittasivat autismikirjon häiriöiden vahvaan, jopa 90 %:seen geneettiseen taustaan. Identtisistä kaksosista 36–

96 %:ssa molemmat sisarukset olivat autistisia, kun taas epäidenttisillä samaa sukupuolta olevilla kaksosilla esiintyvyys molemmilla oli vähäisempi (Bailey ym. 1995, Sandin ym. 2014, Lord ym. 2018). Autismikirjon häiriö on geneettisesti heterogeeninen. Kehityksellisissä häiriöissä käytettäviä geneettisiä tutkimuksia ovat mm. kromosomitutkimus, yksittäisten geenien tutkimukset, molekyylikaryotyypitutkimus (kopiolukujen muutokset), eksomisekvensointi ja koko genomien sekvensointi. Molekyylikaryotyypitutkimus selvittää perimän aineksen muutoksia, mm. deleetioita (häviämiä) ja duplikaatioita (kahdentumia). Eksomi sisältää perimän geneettisen informaation eli genomien proteiinia koodaavan alueen, jota on vain n. 1.5 % koko perimästä. Eksomisekvensoinnilla voidaan selvittää yhden emäksen muutokset ja pienet deleetiot, duplikaatiot ja insertiot. Haasteena on erottaa kliinisesti merkittävät muutokset merkityksettömistä. Genominlaajuisia assosiaatiotutkimuksia (GWAS) käytetään erityisesti kun etsitään yleisten geenivarianttien joukosta niitä, jotka suurentavat riskiä häiriön esiintymiseen. Geenipaneelien avulla voidaan tutkia samalla useita eri geenejä, joiden aiheuttamilla sairauksilla tai häiriöillä on samankaltainen ilmiäisy.

Geneettisissä tutkimuksissa yksittäisiä suuren riskin geenejä, jotka selittäisivät autismikirjon kehittymisen, on löydetty vain vähän. Geenien kopiolukujen muutoksia on tavattu n. 7–20 %:lla autismikirjon häiriön yksilöistä, ja yksittäisiä geenivirheitä tai tunnettu metabolinen oireyhtymä n. 10 %:lla (Leppä ja Tammimies 2020, Hyman ym 2020). Tunnettuja oireyhtymiä, joihin autismikirjon häiriö tai piirteet voivat liittyä, ovat esim. fragiili-X-oireyhtymä, Sotosin oireyhtymä, neurofibromatoosi I, Smith-Magenisin oireyhtymä ja 22q11.2-deleetio -oireyhtymä. Arvioiden mukaan autismikirjon perinnöllinen toistumisriski on 64–91 % (Tick ym. 2016 ja Sandin ym. 2017). Jos vanhemmalla tai sisaruksella on todettu autismikirjon häiriö, toistumisriski on 10 % seuraavalla lapsella ja 20–25 % riski saada muu neuropsykiatrinen kehityksellinen häiriö. Jos perheessä on jo useampi autismikirjon lapsi, on uusiutumiskäsi riski seuraavilla lapsilla 36 % (Hyman ym 2020).

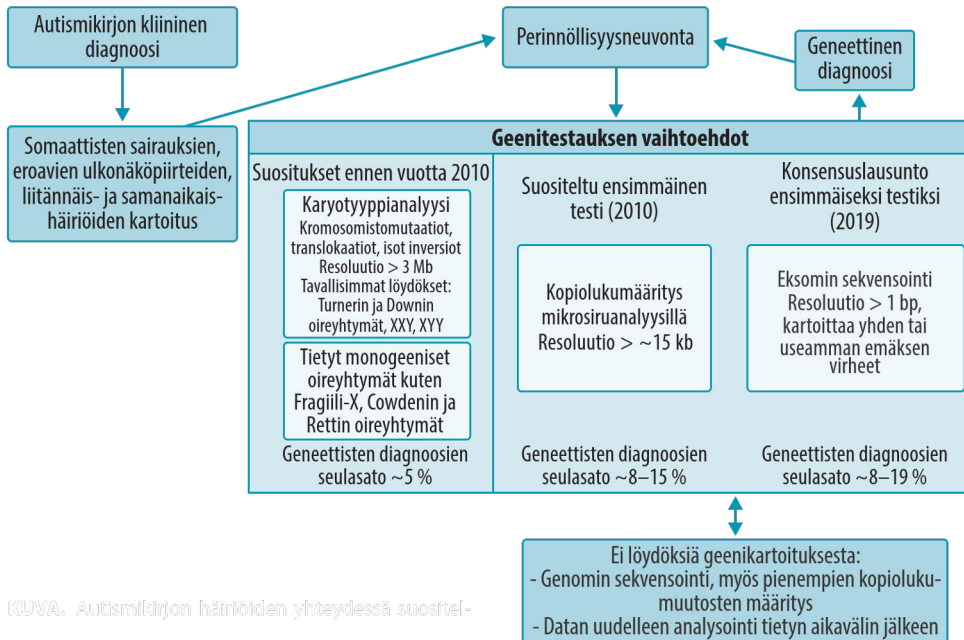
Autismikirjon riskigeeneihin on arvioitu liittyvän n. 100 geeniä (Leppä ja Tammimies 2020). Suurin osa liittyy johonkin oireyhtymään, esim. fragiili-X-oireyhtymään (FMR1-geeni), Rettin oireyhtymään (MECP2-geeni) ja tuberoosiskleroosiin (TSC1 ja TSC2-geenit). Genominlaajuisessa assosiaatiotutkimuksessa (genome-wide association study, GWAS) vertailtiin 18 381 autismikirjolaista ja 27 969 kontrollia, löydettiin viisi perimän aluetta, jotka voitiin yhdistää autismikirjoon (Grove ym. 2019). Sekvensointitutkimusten (eksomi ja koko genomi) avulla on löydetty noin sata geeniä, joiden geenivirheet altistavat autismikirjon häiriöille (De Rubeis ym 2014, Robinson ym 2015, Leppä ja Tammimies 2020). Koko genomien sekvensointi on lisännyt tietoa myös muutoksista eksonien ulkopuolella. Suurin osa geeneistä vaikuttaa kromatiinirakenteen ja geeniekspression säätelyyn sekä keskusher-

moston sikiöaikaiseen kehitykseen ja synapsinmuodostukseen, mm. postsynaptisten rakenteiden muodostumiseen (Yuen ym. 2017).

Kansainvälisissä suosituksissa painotetaan, että autismikirjon diagnoosin saaneella henkilöllä pitäisi olla mahdollisuus geenitutkimukseen (Schaefer ym. 2013). Euroopassa suositukset ja käytännöt etiologisista tutkimuksista ovat vaihtelevia. Ruotsissa suositellaan kromosomitutkimusta, molekyylikaryotyypin- sekä fragiili-X-tutkimusta lapsille, joilla on autismikirjon häiriön diagnoosi ja älyllinen kehitysviive tai poikkeavia ulkonäköpiirteitä (Leppä ja Tammimies 2020, Duodecim). Vuodesta 2010 on suositeltu molekyylikaryotyypitutkimuksen tekemistä ensimmäisenä geenitutkimuksena autismikirjon häiriöissä. Kliinisesti merkittäviä kopiolumuutoksia löydetään n. 8–15 %:lla testatuista lapsista (Tammimies ym. 2015). Muun muassa 15q11.2-13-deleetio, 15q13.3-mikrodeleetio, 15q11-13-duplikaatio, 16p11.2-deleetio ja -duplikaatio, 7q11.23-mikroduplikaatio, 1q21.1-deleetio ja 22q11.2-deleetio on yhdistetty autismikirjon häiriöihin (Hyman ym 2020, Varghese ym. 2017). Yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa todettiin, että 50 % löydetystä muutoksista johti muutoksiin potilaan hoitosuunnitelmassa (Henderson ym. 2014). Perinteisellä molekyylikaryotyypitutkimuksella testatuista 8–19 % voi saada tarkentavan geneettisen diagnoosin eksomi- tai genomitutkimuksen avulla. Suurin osa sekvensointimenetelmällä löydetystä geenimuutoksista on yhden geenin aiheuttamia (monogeenisiä) oireyhtymiä (Tammimies ym. 2015). Perimän muutoksilla saattaa olla yhteyttä somaattisiin liittännäissairauksiin tai oireyhtymiin, jotka vaativat usein jatkotutkimuksia, ja joiden ehkäisy tai hoito parantaa potilaan terveyttä ja mahdollisesti jopa elinikää ja ennustetta (Hirvikoski ym., 2016). Hyman ym (2020) katsauksessa arvioidaan etiologisten tutkimusten autismikirjon henkilöllä olevan yksilöllisiä, Jos viitteitä kliinisessä tutkimuksessa esiintyy, esim epäily tietystä oireyhtymästä tai geenipoikkeavuudesta, tulee tutkimusten suuntautua kohdennetusti (esim neurofibromatoosin tai Rettin oireyhtymän osalta). Molekyylikaryotyypitutkimus on edelleen ensisijainen tutkimus. Jos suvussa on miespuolisia kehitysvammaisia henkilöitä, on fragiili-X-tutkimus aiheellinen. Jos näissä tutkimuksissa ei löydy poikkeavaa, voi harkinnan ja mahdollisesti perinnöllisyyslääkärin konsultaation perusteella tehdä eksomisekvensointitutkimuksen. Eksomisekvensointi ja molekyylikaryotyypitutkimus ovat saatavilla jo yhdellä tutkimuksella ja lähitulevaisuudessa myös molekyylikaryotyypitutkimuksesta tultaneen luopumaan. Lähitulevaisuudessa mahdollisesti myös koko genomien kartoitus voi syrjäyttää molekyylikaryotyypitutkimuksen ja eksomisekvensoinnin autismikirjon häiriön ensisijaisena etiologisena tutkimuksena (Leppä ja Tammimies 2020, Hyman ym 2020).

Kopiolumuutosten ja koko eksomin tutkimuksella löydettiin molekyyligeneettinen diagnoosi 38 %:lla autismikirjon diagnoosin saaneista, jos lapsella oli kehitysviive tai älyllinen kehitysvammaisuus, synnynnäisiä rakenteellisia poikkeavuuksia, aivokuvantamisen muutoksia tai merkittävästi poikkeavia ulkonäköpiirteitä. Jos em.

liitännäislöydöksiä ei esiintynyt, molekyylogeneettinen diagnoosi löytyi vain 6.3 %:lla (Tammimies ym. 2015). Genotyypin (perimän) ja fenotyypin (ilmiasun) korrelaatio on kuitenkin suhteellinen. Vaikka väestötasolla on todettu tiettyihin kopiolumuutoksiin liittyvän riski kehityksellisiin tai somaattisiin häiriöihin, voidaan näitä muutoksia löytää myös normaalisti kehittyneiltä henkilöiltä. Myös ulkoisilla ja epigeneettisillä tekijöillä on vaikutusta autismikirjon fenotyypin ilmenemiseen, mm isän ikä voi altistaa perimän mutaatioille.



KUVA. Autismikirjon häiriöiden yhteydessä suositel-

Kuva 3. Autismikirjon geenitestauksen vaihtoehdot. Leppä ja Tammimies, 2020, Duodecim (muokattu, julkaistaan kirjoittajan ja Duodecim-lehden luvalla).

2.1.4.2 Epigenetiikka

Epigeneettiset muutokset ovat ei-pysyviä mahdollisesti periytyviä muutoksia, jotka säätelevät geenien ilmentymistä mm. DNA:n modifioinnin (muokkauksen) välityksellä. Epigeneettiset mekanismit (DNA-metylaatio, histonien metylaatio, asetylaatio ja fosforylaatio) säätelevät ennen syntymää tapahtuvaa (prenataalista) kehitystä, mm. solujen proliferaation, differentiaation ja kudosten erilaistumisen kautta. Epigeneettiset muutokset vaikuttavat geenien ilmentymiseen ilman muutoksia DNA:ssa aiheuttaen kuitenkin muutoksia geenien toiminnassa. Geenien aktivoitumista ja hiljentymistä säädellään epigeneettisesti (Forsberg ym. 2018, Wayne ym. 2017, Siu ym. 2017, Hallmayer ym. 2011, Reik ym. 2001, Lääketieteellinen genetiikka, Duodecim

2016, Masini ym 2020). Epigeneettiset mekanismit vaikuttavat myös aivojen kehitykseen ja epigeneettisten mekanismien yhteyttä autismikirjon syntyyn tutkitaan. Mm epigeneettisesti säädeltyjen geenien ilmentymisessä on löydetty merkittäviä eroavuuksia autismikirjon henkilöiltä verrattuna normaaliväestöön (Yoon ym 2020).

Elintavat ja ympäristö vaikuttavat geenien toimintaan. Geenien toiminnan ja ympäristön lisäksi monia elimistön tapahtumia ohjaa sattuma. Kunkin yksittäisen geenin ilmentyminen yksittäisissä soluissa on jaksottaista eikä jatkuva. Jaksottaisuutta on ajoitukseltaan ja voimakkuudeltaan mahdotonta ennustaa (Kere ym. 2010, Kere 2021).

2.1.4.3 Ympäristö

Lukuisia ympäristö- ja ulkoisia tekijöitä on epäilty ja tutkittu autismikirjon etiologiaan liittyvinä. Tunnistettuja autismikirjon riskitekijöitä ovat mm. vanhempien korkea ikä, vanhempien psykiatriset häiriöt, äidin maahanmuuttotausta, äidin raskaudenaikainen lääkitys, äidin raskausajan diabetes, raskaus- ja synnytyskomplikaatiot, pieni syntymäpaino, ennenaikainen synnytys (Gardener ym. 2009, 2011, Lampi ym. 2012, Jokiranta ym. 2013, Grabrucker ym. 2013, Crafa ym. 2015, Lehti ym. 2015). Keskosilla (< 37 rvk) on kolminkertainen riski autismikirjon häiriölle verrattuna täysiaikaisena syntyneisiin lapsiin (Lavery ym. 2021). Äidin raskaudenaikaisten infektioiden osuutta on myös tutkittu (Ardnt ym. 2005 ja Miller ym. 2005, Lee ym. 2015, Tioleco ym. 2021). Mahdollisena autismikirjon patogeneesiin liittyvänä tekijänä tutkitaan myös äidin raskaudenaikaista immuunipuolustuksen aktivoitumista (Zawadska ym. 2021). Väestöpohjaisessa epidemiologisessa tutkimuksessa todettiin yhteys äidin ja sisarusten autoimmuunisairauksien ja autismikirjon välillä (Spann ym. 2019). Äidin raskausajan diabeteksen ja autismikirjon häiriön välinen yhteys on todettu useissa tutkimuksissa (Rowland ym. 2021). Äidin raskaudenaikaisen D-vitamiinin puutoksen (Sourander ym. 2021) ja lapsen matalan D-vitamiinitason on ehdotettu liittyvän autismikirjoon (Macova ym. 2017, Berridge ym. 2018). D-vitamiinin puutos äidin raskauden aikana oli yhteydessä 44 % korkeampaan autismikirjon häiriön riskiin verrattuna lapsiin, joiden äitien raskaudenaikainen D-vitamiinitaso oli riittävä (Sourander ym. 2021). Äidin raskaudenaikainen sinkin puutos on myös yhdistetty kohonneeseen autismikirjon häiriön riskiin. liittyen poikkeavasti kehittyneeseen immuunivasteeseen syntyvällä lapsella (Yasuda ym. 2011). Äidin raskaudenaikaisella poikkeavalla melatoniinisynteesillä on todettu olevan yhteys kohonneeseen autismikirjon riskiin (Melke ym. 2008, Braam ym. 2018, Wu ym 2020). Äidin ennen raskauden alkua ja alkuraskauden aikana käyttämä foolihappo vähensi autismikirjon häiriön riskiä syntyvällä lapsella (Schmidt ym. 2012, Suren ym. 2013, Zhong ym 2020).

Äidin raskaudenaikaisen stressin vaikutuksen hypotalamus-aivolisäke-akseliin (HPA) ja poikkeavaan immuunijärjestelmän kehittymiseen on myös esitetty olevan autismikirjon riskitekijä (Kinney ym. 2008, Berversdorf ym. 2018, Lyall ym. 2017). Vanhempien korkean iän yhteys autismikirjoon on liitetty mm. isän lisääntyneeseen riskiin perimän mutaatioiden osalta ja äidin lisääntyneeseen riskiin raskauskomplikaatioiden suhteen (Gardener ym. 2009, Lampi ym. 2013, Idring 2014). Ympäristön riskitekijöihin luetaan myös toksiinit, joista mm. äidin raskauden aikana käyttämät lääkkeet, mm. valproaatti, topiramaatti ja talidomidi ovat tunnetuimmat (Moore ym. 2000, Christensen ym. 2013, Bjork ym. 2022). Myös masennuslääkkeitä, mm. SSRI (selektiiviset serotoniinestäjät) on tutkittu, mutta tutkimustulokset ovat ristiriitaisia, eikä selkeää yhteyttä kohonneeseen autismikirjon riskiin ole osoitettu (Brown ym. 2017, Leshem ym. 2021).

Myös varhaislapsuudessa tapahtuneen deprivaation vaikutusta kehitykseen ja mielenterveyden häiriöihin on tutkittu mm. lastenkotilapsilla. Romaniasta Britanniaan adoptoitujen lastenkotilasten olosuhteet olivat olleet usein erittäin huonoja; tutkimuksen mukaan yli 6 kk lastenkodeissa viettäneillä lapsilla esiintyi vielä nuorena aikuisenakin autismikirjon piirteitä, yliaktiivisuutta ja tarkkaavuuden säätelyn vaikeuksia (Sonuga-Barke ym. 2017). Hultman ym. (2002) löysi yhteyden äidin alkuraskaudessa tapahtuneen päivittäisen tupakoinnin ja syntyvän lapsen autismikirjon välillä, kuitenkin vuonna 2015 julkaistussa meta-analyysissä yhteyttä autismikirjon häiriön ja äidin raskaudenaikaisen tupakoinnin välillä ei löydetty (Rosen ym. 2015).

Hultman ym. (2002) tutkimuksessa tuli esiin myös yhteys äidin maahanmuuttotaustaan siten, että äidin syntymä Euroopan tai Pohjois-Amerikan ulkopuolella lisäsi lapsen riskiä sairastua autismikirjon häiriöön. Uusimmissa tutkimuksissa ei kuitenkaan todettu selvää yhteyttä (Abdullahi ym. 2019). Myös keisarileikkaus, raskauden keston nähden pieni syntymäpaino (SGA, small for gestational age) ja viiden minuutin Apgar-pisteet alle 7 olivat riskitekijöitä (Hultman ym. 2002).

2.1.5 Liitännäissairaudet ja -häiriöt

2.1.5.1 Älyllinen kehitysvammaisuus

Älyllinen kehitysvammaisuus ilmenee laaja-alaisina puutteina kognitiivisissa päätelytaidoissa sekä kielellisissä, motorisissa ja sosiaalisissa taidoissa. Arjen toimintakyky ja sopeutumistaidot (adaptiiviset taidot) eivät vastaa ikäodotuksia (WHO 1992). Älyllinen kehitysvammaisuus luokitellaan lievään (älykkyydosamäärä 50–69), keskivaikeaan (älykkyydosamäärä 30–49), vaikeaan (älykkyydosamäärä 20–29) ja syvään (älykkyydosamäärä alle 20). Kehitysvammaisuuden kriteereihin kuuluu ICD-10 (WHO 1992)-luokittelun mukaan myös erittäin heikot adaptiiviset taidot eli sosiaaliset, käsitteelliset ja käytännölliset taidot. Kehitysvamman tulee ilmetä myös

lapsuudessa tai nuoruudessa ennen aikuisikää. (Arvio ym 2022, Duodecim) Kehitysvammaisuuden etiologian on arvioitu 30–40 %:lla olevan geneettinen. Kehitysvammaisuuden pre-, peri- ja postnataaliset (syntymää edeltävät, syntymän aikaiset ja syntymän jälkeiset) syyt käsittävät noin 30–40 % (mm. sikiönkehityksen häiriö, raskaudenaikaiset infektiot, lääkkeet, myrkylliset aineet (toksiinit), synnytyksenaikaiset komplikaatiot, keskushermoston vammat) (Matilainen ym. 1995, Arvio ym. 2022). Lievän älyllisen kehitysvammaisuuden etiologia jää tuntemattomaksi noin 50 %:lla, ja keskivaikean sekä syvän kehitysvammaisuuden etiologia 30 %:lla. Älyllisen kehitysvammaisuuden etiologia voi myös olla monitekijäinen (perimä ja ympäristö). Keskivaikeassa ja syvässä kehitysvammaisuudessa geneettisten tekijöiden on arvioitu sisältävän kromosomipoikkeavuuksia 18 %:lla, yksittäisen geenin poikkeavuuksia 4 %:lla ja usean geenin (polygeeninen) poikkeavuuksia 8 %:lla.

Älyllistä kehitysvammaisuutta esiintyy noin 1 %:lla väestöstä (Maulik ym. 2011, Arvio 2022). Älyllinen kehitysvammaisuus on liitetty autismikirjoon noin 45–70 %:lla (Fombonne ym. 2003), mutta autismikirjon häiriön parantuneen tunnistamisen – nk. hyvätasoisilla autisteilla – ja diagnostisen tarkkuuden myötä viimeaikaisissa tutkimuksissa kehitysvammaisuus on liitännäishäiriönä autismikirjossa noin 12–39 %:lla (Delobel-Ayoub ym. 2020, Zeidan ym.2022).

Tutkimukset autismikirjon liitännäishäiriönä esiintyvistä älyllisestä kehitysvammaisuudesta vaihtelevat kuitenkin kansainvälisesti. Vaikean kehitysvammaisuuden ollessa kyseessä eri ikävuosina autismin diagnosoinnissa on erityisiä haasteita, ja esim. kehitystason ollessa alle 1,5 v. ei autismikirjon diagnoosia voida täysin luotettavasti asettaa. Vastaavasti haasteena on myös älyllisen kehitysvammaisuuden diagnosointi esim. vaikea-asteisessa autismikirjon häiriössä. Suomalainen geenitutkimus (Järvelä ym. 2021) 34 kehitysvammaisen potilaan perimästä osoitti, että 64 %:lla kehitysvamman syy oli ennalta tunnettu kehitysvammaisuutta aiheuttava geeni. Vanhempien eksomisekvensointitutkimuksessa selvisi, että 74 % näistä oli uusia, sattumalta syntyneitä mutaatioita varhaisen sikiönkehityksen aikana, ja vain neljäsosa periytyviä kehitysvammaisuutta aiheuttavia muutoksia. Noin 2500 geenin arvioidaan liittyvän kehitysvammaisuuteen, näistä n. 1700 on toistaiseksi tunnistettu.

2.1.5.2 Epilepsia

Epilepsia on neurologinen sairaus, jonka etiologia, alkamisikä ja oireet vaihtelevat. Häiriö hermosolujen sähköisessä toiminnassa aiheuttaa epileptisiä kohtauksia. Diagnoosi perustuu kohtausanamneesiin, jota täydennetään EEG- ja kuvantamistutkimuksilla. Epilepsiat luokitellaan kohtaustyyppin mukaan epilepsiatyyppeihin (paikallisalkuinen, yleistynyt, sekä paikallisalkuinen että yleistynyt ja tuntematon) ja epilepsiaoireyhtymiin (Scheffer ym 2017). Epilepsian etiologia käsittää mm aivojen rakennepoikkeavuuden tai kehityshäiriön, trauman, geneettiset, aineenvaihdunnalliset,

infektioperäiset tai immuunivälitteiset syyt. Osa epilepsioiden etiologiasta jää tuntemattomaksi. Epilepsiatyyppi vaikuttaa lääkityksen ja hoidon valintaan. Epilepsian esiintyvyys on kohonnut autismikirjon häiriöissä normaaliväestöön verrattuna (Jokiranta ym. 2014, Su ym. 2016, Liu ym. 2022). Epilepsiaa sairastavilla on todettu 8–10-kertainen riski autismikirjon häiriöihin verrattuna normaaliväestöön (Su ym. 2016, Sundelin ym. 2016).

Epilepsiaa sairastavilla kehitysvammaisilla on korkeampi riski autismikirjon häiriöihin verrattuna henkilöihin, joilla on epilepsia, mutta ei kehitysvammaisuutta (Berg ym. 2011, Jokiranta ym. 2014). Amiet ym. (2008) meta-analyysissä epilepsian esiintyvyys kehitysvammaisilla autismikirjon henkilöillä oli 22 % ja ei-kehitysvammaisilla 8 %. Epilepsian esiintyvyyden todettiin lisääntyvän älykkyydosamäärän (ÄO) laskiessa; eniten epilepsiaa (46 %) esiintyi henkilöillä, joiden ÄO oli alle 40. Samassa meta-analyysissä (Amiet ym. 2008) autismikirjon tytöillä esiintyi enemmän epilepsiaa kuin pojilla: 19 %:lla autismikirjon pojista esiintyi epilepsiaa verrattuna tyttöjen 35 %:n esiintyvyyteen. Jokirannan vuonna 2014 julkaistussa tutkimuksessa tutkittavien autismikirjon henkilöiden epilepsian esiintyvyys oli 7 % ja verrokkien 1 %. Lähes puolella kyseisessä tutkimuksessa olleilla autistisilla kehitysvammaisilla oli diagnosoitu ensin epilepsia ja myöhemmin kehitysvammaisuus ja autismikirjon häiriö (Jokiranta ym. 2014). Vastaavasti lähes puolella oli ensin diagnosoitu autismikirjon häiriö ja vasta myöhemmin epilepsia ja älyllinen kehitysvammaisuus.

2.1.5.3 Neuropsykiatriset ja psykiatriset häiriöt

Neuropsykiatrisilla häiriöillä, joihin myös autismikirjon häiriöt luetaan, ja psykiatrisilla häiriöillä, on todettu olevan yhteistä geneettistä taustaa (Anttila ym. 2018, Grove ym. 2019). Autismikirjon häiriöissä muita neuropsykiatrisia liitännäishäiriöitä, esim. ADHD:ta, esiintyy n. 28–44 %:lla, tic-häiriöitä n. 14–38 %:lla ja Touretten oireyhtymää 6,5 %:lla (Lai ym. 2014). Skitsofreniassa autismikirjon häiriöiden esiintyvyys lähisuvussa on kohonnut (Sullivan ym. 2012). Lasten autismikirjon häiriöt ovat yhteydessä sekä äidin että isän skitsofreniaan, affektihäiriöihin, neuroottisiin häiriöihin ja lapsuusiän mielenterveyshäiriöihin (Jokiranta ym. 2013). Lasten autismikirjon häiriöt ovat myös yhteydessä äidin päihdehäiriöihin. Yhteys kaikissa tutkituissa vanhempien psykiatrisissa häiriöissä oli vahvempi äideillä kuin isillä (Jokiranta ym. 2013). Samassa tutkimuksessa todettiin autismikirjon häiriöiden yhteys vanhempien psykiatrisiin häiriöihin riippumatta siitä, oliko vanhempi saanut diagnoosin ennen vai jälkeen lapsen syntymän.

2.1.5.4 Somaattiset ja kehitykselliset liitännäishäiriöt

70 %:lla autismikirjon henkilöistä esiintyy kehityksellisiä, somaattisia tai psykiatrisia liitännäishäiriöitä. Osa liitännäishäiriöistä voi liittyä yhteiseen patofysiologiaan, mutta osa niistä voi olla sekundaarisia, kehityksen myötä autismikirjon erityispiirteisiin liittyviä (Lai ym. 2014, Fuentes ym. 2020). Kielellinen erityisvaikeus painottuu ensisijaisesti kielen käyttötaitoihin ja sosiaaliseen kommunikaatioon (Baird ym. 2016), mutta esim. kielellinen erityisvaikeus tai kehityksellinen kielihäiriö voi ilmetä myös itsenäisenä häiriönä tai älylliseen kehitysvammaisuuteen kuuluvana (Georgiou ym. 2021). Motoriikan ja koordinaation kehityksellisten vaikeuksien esiintyvyys autismikirjossa on n. myös kohonnut (Dewey ym. 2007, Ozonoff ym. 2008, Lim ym. 2021). Krooninen ummetus ja maha-suolikanavan oireet ovat yleisiä 9–70 %:lla; mm. krooninen ripuli, vatsakivut, gastroesofageaalinen refluksi, mahan limakalvon tulehdus, ruokatorven tulehdus, keliakia, Chronin tauti ja tulehdukselliset suolisairaudet ovat verrokkiväestöä yleisempiä autismikirjon henkilöillä (Lai ym. 2014). Useiden tutkimusten mukaan myös autoimmuunitautien esiintyvyys on kohonnut verrattuna normaaliväestöön (Wu ym. 2015, Spann ym. 2019, Rydzewska ym. 2021). Autismikirjon käyttäytymispiirteistöön liittyy usein syömishäiriö, joka on ARFID-tyyppinen (avoidant restrictive food intake disorder, välttelevä ja rajoittunut syömishäiriö), ja saattaa vaikuttaa yksilön terveydentilaan, maha-suolikanavan oireistoon, ravintoaineiden puutokseen ja yleiseen toimintakykyyn ja käyttäytymiseen (DSM-V 2013, Inoue ym. 2021, Farag ym. 2022). Uni- ja vuorokausirytmien vaikeudet ja eri aistien yli- ja aliherkkyydet sekä aistitiedon käsittelyn (sensorinen integraatio) häiriö ovat tavallisia autismikirjon yksilöillä.

Taulukko 1. Autismikirjon häiriön liitännännsairauksia. Mukailtu Lai (ym 2014) julkaisun taulukosta (Lai ym., Lancet 2014, 383; 894-910).

Kehityksellinen, somaattinen tai psykiatrinen vaikeus	Esiintyvyys autismikirjon häiriön yksilöillä ASD:ssä	Huomioita
Älyllinen kehitysvammaisuus	n. 33-45 %	Esiintyvyys riippuu älyllisen kehitysvammaisuuden määritelmästä ja diagnostiikasta, autismikirjon yksilöillä tiedonkäsittelyn (kognitiivinen) profiili on usein epätasainen
Kielenkehityksen häiriö	Vaihteleva	DSM-IV:ssä puheenkehityksen viive oli autismissa määritettävä piirre, mutta DSM-V:ssä ei enää; todetaan että autismissa esiintyy erityinen autismille tyypillinen kielivaikeusprofiili, mutta vaihtelu yksilöiden välillä on suuri
Motoriikan kehityshäiriö	79 %	-
Epilepsia	9–30 %	Jos yksilöllä on älyllinen kehitysvammaisuus tai geneettinen oireyhtymä, riski epilepsiaan on kohonnut, ilmaantuvuushuiput varhaislapsuudessa ja nuoruudessa lisäävät huonon ennusteen riskiä
Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö (ADHD)	28–44 %	DSM-IV:ssä ei ADHD-diagnoosia, jos yksilöllä autismi, mutta DSM-V:ssä ADHD:n voi diagnosoida vaikka yksilöllä on autismi
Tic-häiriö	14–38 %	6,5 %:lla Touretten oireyhtymä
GI-kanavan häiriöt	9–70 %	Tavallisia oireita ovat krooninen ummetus tai ripuli, vatsakipu ja gastroesofageaalinen refluksi, usein gastriitti, esofagiitti, tulehdukselliset suolistosairaudet, keliakia, Chronin tauti, koliitti
Immuunijärjestelmän häiriöt	38 %	Immuunijärjestelmän häiriö voi olla yhteydessä hermoston kehittymiseen, yhteys autoimmunisairauksiin ja allergioihin
Geneettinen oireyhtymä	n. 5 %	Syndrominen autismi; mm. fragilili-X-oireyhtymä (21–50 %:lla autismikirjon häiriö), tuberoosiskleroosi (24–60 %), Downin syndrooma (5–39 %), fenyylketonuria (5–20 %), Angelmanin oireyhtymä 50–81 %
Unihäiriöt	50–80 %	Tavallinen liitännäishäiriö autismikirjon häiriössä
Ahdistuneisuus	42–56 %	Yleinen häiriö kaikissa ikäryhmissä, yleisin sosiaalisen ahdistuneisuuden häiriö (13–29 % autismikirjon häiriössä) ja yleinen ahdistushäiriö (13–22 %), yleisempää nk. high-functioning (hyvä toimintakyky) yksilöillä
Depressio	12–70 %	Tavallisin high-functioning aikuisilla, vähemmän lapsilla
Pakko-oireinen häiriö (OCD)	7–24 %	Esiintyy usein yhdessä toistavan käyttäytymisen kanssa, erotettava autismiin liittyvästä toistavasta käyttäytymisestä ja toiminnasta, johon liittyy ahdistusta aiheuttavia ajatuksia tai pakkomielleitä (OCD)
Psykoottinen häiriö	12–17 %	Pääosin aikuisilla, hallusinaatiot tavallisia
Päihdehäiriöt	16 %	Mahdollista itselääkintää ahdistuneisuusoireisiin
Syömishäiriö		ARFID-tyyppinen (Avoidant and restrictive food intake disorder)

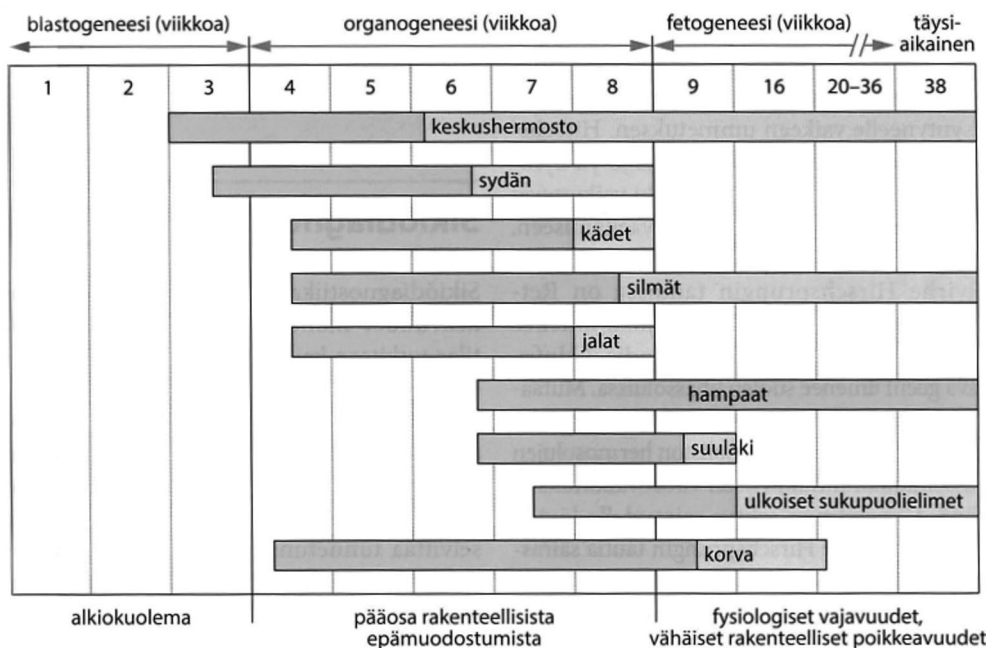
2.2 Organogeneesi (elinten muodostuminen) ja normaali keskushermoston kehitys alkion- ja sikiönkehityksen aikana

2.2.1 Alkionkehitys ja organogeneesi

Sikiönkehityksen vaiheiden ja epämuodostumien esiintyvyyden tarkastelu on keskeistä tutkittaessa autismikirjon etiologiaa. Ihmisen kehitys voidaan jakaa alkionkehitykseen, joka jatkuu hedelmöityksestä kahdeksan viikkoa eteenpäin, ja sikiönkehitykseen, joka jatkuu raskauden loppuun asti. Aivan alkionkehityksen alussa perimän merkitys on suurimmillaan. Solut eivät ole vielä herkkiä ympäristön vaikutuksille, vaan niiden jakautumista ja erilaistumista ohjaa geneettinen säätelyohjelma. Alkionkehityksen aikana on eri vaiheita, mm. blasto- ja organogeneesi, jolloin elimet saavat alkunsa ja muodostuvat. Sikiönkehityksen aikana tapahtuu jo muodostuneiden elinjärjestelmien kasvua ja erilaistumista (Gilbert 2014, *Kehitysbiologia*, Duodecim 2015, *Lääketieteellinen geneetiikka*, Duodecim 2016). Hedelmöityksen jälkeen alkionkehityksessä keskeistä on vuorovaikutus solu- ja molekyyllitasolla. Signaalimolekyylit (kasvutekijät, soluväliaine, solukalvon proteiinit ja solujen väliset aukot) aiheuttavat kohdekudoksessa vasteen, joka voi tarkoittaa esim. solujen erilaistumista tai vaellusta. Aluksi solumassasta muodostuu kaksikerroksinen alkiolevy (epiblasti ja hypoblasti), minkä jälkeen 3. viikolla hedelmöityksestä tapahtuu gastrulaatio (alkiokerrosten muodostuminen).

Gastrulaatiossa kaksikerroksisesta alkiolevystä muodostuu kolme kerrosta: ektodermi, mesodermi ja endodermi. Näistä muodostuvat tulevat elimet. Ektodermistä kehittyvät iho ja hermosto, mesodermistä rusto ja luusto sekä virtsa- ja sukupuolielimet, ja endodermistä suolisto ja verenkiertoelimistö (Kere ja Sariola, Duodecim 2019). Vaikeat kromosomiviat voivat aiheuttaa keskenmenon jo ennen gastrulaation päättymistä 4. kehitysviikolla, jolloin raskaus ei välttämättä vielä ole ollut edes tiedossa. Gastrulaation aikana, eli 3. viikolla hedelmöitymisestä, alkaa myös neurulaatio eli hermostoputken kehittyminen. Hermostolevy kääriytyy ensin keskiosastaan putkeksi, jonka jälkeen putki sulkeutuu ylä- ja alaosaan. Jos yläosa jää auki, kehittyy anenkefalia (aivottomuus). Alaosan aukijäämisen seurauksena kehittyy selkärankatyryä (meningomyeloseele) tai selkärankahalkio (spina bifida). Kun hermostoputki sulkeutuu, hermostolevyn reunan eli hermostopienan solut vaeltavat eri puolille alkioita ja soluista muodostuvat mm. ääreishermosto ja osa kallon luista. Hermostoputken etuosaan muodostuu keskushermosto. Hermostoputken etuosa kehittyy takaosaa nopeammin ja mm. aivorakkuloiden muodostuminen alkaa ennen kuin hermostoputken takaosa on sulkeutunut. Neurulaatio päättyy n. 4. viikolla hedelmöitymisestä. (*Kehitysbiologia*, Duodecim 2015)

Alkionkehityksen loppuvaiheessa, noin kahdeksan viikkoa hedelmöitymisestä, kaikki elimet ovat saaneet paikan ja muodon, ja alkio on noin kolmen senttimetrin mittainen (Gilbert 2014, Kere ja Sariola 2019, Duodecim). Organogeneesi päättyy n. 9. kehitysviikolla. Osa elimistä jatkaa kuitenkin erilaistumistaan tämän jälkeenkin. Sikiönkehitys on haavoittuvimmillaan teratogeneille (tekijä, joka aiheuttaa sikiövaurioita ja epämuodostumia) ja kehitystä vaurioittaville tekijöille organogeneesin aikana. Hermosto kypsyy ja kehittyä koko sikiönkehityksen aikana ja vielä syntymän jälkeenkin, mutta haitalliset tekijät sikiönkehityksen vaiheessa saattavat vaikuttaa koko tämän kehityksen ajan.



Kuva 4. Sikiön eri elinten alttius saada epämuodostumia raskaudenaikaisen häiriön, esim. teratogeenien vaikutuksen seurauksena. Sikiö on herkimmillään ulkoisille altisteille 3.–8. sikiöviikolla. Lääketieteellinen genetiikka 2016, Duodecim. (Julkaistaan Duodecimin luvalla).

2.2.2 Keskus- ja ääreishermoston normaali kehitys

Autismikirjon etiologiaa ja synnynnäisten epämuodostumien syntyä tutkittaessa aivojen ja hermoston kehittyminen alkio- ja sikiökaudella on keskeistä. Neurulaatiovaiheen jälkeen hermostoputken anterioriseen eli etuosaan muodostuu keskushermosto ja aivojen ja selkäytimen erilaistuminen alkaa. Hermostoputken etuosaan kehittyvät primaarit eli ensisijaiset aivorakkulat: etuivot (prosenkefalon), keskiaivot (mesenkefalon) ja taka-aivot (rhombenkefalon). Primaarisista aivorakkuloista muo-

dostuu hermostoputken takaosan sulkeuduttua viisi sekundaarista eli toissijaista aivorakkulaa; isoaiivot ja väliaivot saavat alkunsa prosenkefalonista, keskiaivot muodostuvat mesenkefalonista ja rhombenkefalon muodostaa taka-aivot ja ydinjatkeen.

Ääreishermosto muodostuu hermostopienan soluista. Ektodermissä on ns. hermostolevyjä eli plakodeja, jotka ovat paksuuntumia pään alueen pintaektodermissä, ja niistä kehittyvät aistinelinten rakenteita, esim. hajuepiteeli, silmän mykiö ja sisäkorva (Sariola ym. 2015). Hermostopienasta muodostuu useita erilaisia rakenteita, mm. ääreishermoston sensoriset hermoradat, sympaattisen ja parasympaattisen hermoston hermosoluja ja glia- eli tukisoluja, adrenaliinia tuottavat solut lisämunuaisen ytimestä, ihon pigmenttisolut ja kallon luut, sekä kasvojen rakenteet. Hermostopienan solujen alkuperäinen sijainti määrittää niiden erilaistumisen migraation eli vaelluksen jälkeen. Ääreishermosto sisältää myös 12 paria aivohermoja, jotka sisältävät sekä aisti- että liikehermoja (Gilbert 2014, *Kehitysbiologia*, Duodecim 2015).

Neuronien eli hermosolujen vaelluksen jälkeen tapahtuu hermosolujen organisoituminen eli järjestyminen. Paikoilleen vaeltaneet neuronit alkavat muodostaa synapseja eli hermoyhteyksiä, ja muodostaa hermoverkkoja. Tässä vaiheessa mm. teratogeenit voivat saada aikaan hermoverkon puutteellisen organisoitumisen ja myös morfologisia muutoksia hermoverkoissa aiheuttaen yksilön kognitiivisessa kehityksessä poikkeavuutta. Myös myelinisaatioprosessi alkaa ja kehittyä raskauden edetessä jatkuen edelleen voimakkaana ensimmäisten elinvuosien ajan.

2.2.3 Häiriöt alkion- ja sikiönkehityksen aikana

Häiriöt ja ulkoiset ympäristötekijät voivat vaikuttaa organogeneesin aikana keskushermoston kehitykseen ja aiheuttaa synnynnäisiä epämuodostumia (Ploeger ym. 2010, *Lääketieteellinen genetiikka*, Duodecim 2016). Vaurion kehittyminen riippuu häiriön ajankohdasta, laadusta, altistuksen kestosta ja voimakkuudesta, tai esim. teratogeenien kohdalla annoksen suuruudesta ja äidin sekä sikiön geneettisestä alttiudesta. Häiriöt alkion- tai sikiönkehityksessä voivat johtaa keskenmenoon, epämuodostumiin, kasvuhäiriöön tai esim. toiminnallisiin häiriöihin.

Alkion- ja sikiönkehityksen häiriöitä voi arvioida myös kehitysalueiden avulla; blastogeneesin (1.–4. kehitysviikko) aikana koko alkio on samaa kehitysalueetta, mutta organogeneesin (4.–8. kehitysviikko) aikana kehitysalueita on useita, ja ne muodostavat toisistaan riippumatta elimiä ja rakenteita. Rakenteet kehittyvät yleensä vuorovaikutuksessa muiden elinten ja rakenteiden kanssa. Vaikeimmat keskiviiva-epämuodostumat syntyvät tavallisimmin blastogeneesin aikana, mutta myös organogeneesin häiriöiden seurauksena. Kahtiajakautunut kitakieleke, huuli- ja suulakihal-kiot, hypospadia ja sirenomia (yhteenkasvaneet alaraajat/merenneitosyndrooma) kuuluvat nk. keskiviiva-epämuodostumiin (Lääketieteellinen genetiikka, Duodecim 2016).

Raskaudenaikana altistuminen ulkoisille haitallisille tekijöille, kuten lääkkeille, kemikaaleille, säteilyille ja viruksille, voi aiheuttaa alkion- ja sikiönkehityksen häiriön. Muun muassa vihurirokko-, sytomegalo- ja vesirokkovirukset voivat aiheuttaa häiriön alkion- ja sikiönkehityksessä. Äidin sairauksista mm. kilpirauhasen vajaatoiminta, sokeritauti ja tietyt aineenvaihduntataudit voivat vaikuttaa haitallisesti sikiön kehitykseen.

Esimerkkejä teratogeneista ovat alkoholi ja päihteet, ja lääkkeitä talidomidi, misoprostoli ja valproaatti, joiden varhaisraskaudenaikaisen käytön on osoitettu olevan yhteydessä kehityksellisiin häiriöihin, autismitietojen häiriöihin ja synnynnäisiin epämuodostumiin (Moore ym. 2000 ja Bandim ym. 2003, Christensen ym. 2013, Delobel-Ayoub 2020). Alkoholi on yleisimmin käytetty sikiönkehitykseen vaikuttava teratogeeni ja FAS (fetal alcohol syndrome) on yleisin ulkoisen teratogeenin aiheuttama kehityshäiriö (Gilbert 2014, *Lääketieteellinen genetiikka* 2016). FAS:iin on yhdistetty dysmorfisia kasvonpiirteitä, mm. lyhyt luomirako, mikrokefalia (pienipäisyys), ohut ylähuuli, kehittymätön nenä-huulipoimu (filtrum), oppimisvaikeudet, ADHD, autismitietojen piirteitä ja osalla FAS-lapsista myös älyllinen kehitysvammaisuus (Riley ym. 2011, Lange ym. 2018).

1960-luvulla raskauspahoinvointiin käytetty lääke, talidomidi, aiheutti vakavia kehityshäiriöitä syntyville lapsille. Yli 10 000 sikiötä altistui talidomidille ja n. 6000 elävänä syntynyttä lasta vaurioitui. Tarkan takautuvan tiedonkeruun avulla pystyttiin määrittämään talidomidille herkkä aikaikkuna n. 20.–36. päivä hedelmöitymisen jälkeen, jolloin sikiövaurioriski oli suurimmillaan. Tutkimusten mukaan lääkkeen varhainen altistus (20.–25. päivä hedelmöityksestä) aiheutti aivohermojen VI ja VII häiriön, ulkokorvien muodon ja silmien liikkeiden häiriön sekä I sormen epämuodostumia. Myöhempi altistuminen aiheutti silmien ja raajojen epämuodostumia.

2.2.4 Aivojen toiminnan ja rakenteen poikkeavuudet autismitietojen häiriössä

Neuropatologiset ja kuvantamistutkimukset ovat osoittaneet useita rakenteellisia ja toiminnallisia muutoksia autismitietojen lasten aivoissa (Bailey ym. 1998, Varghese ym. 2017, Sato ym. 2019). Jokaisella elimellä onkin oma kriittinen aikaikkunansa, jolloin kehitys on erityisen haavoittuvaa esim. ulkoisten tekijöiden seurauksena. Onkin arvioitu, että keskushermoston kehitykseen vaikuttavat tekijät, perimä, ympäristölliset tekijät tai molemmat yhdessä, ajoittuvat n. kehitysviikkojen 4.–13. välille hedelmöityshetkestä lukien.

Aivokurkiaisesta, septum pellucidumista ja limbisistä aivoalueista, mm. hippokampuksesta, mantelitumakkeesta (amygdala) ja keskiviiavan aivorakenteista on löydetty useita rakenteellisia ja toiminnallisia poikkeavuuksia (Waddington ym. 1998, 1999, Bauman ja Kemper ym. 2003, Varghese ym. 2017, Sato ym. 2019,

Hiremath ym 2021). Kraniofasiaaliset ja aivojen keskiviivan rakennepoikkeavuudet sisältävät alueita, joilla on samaa embryologista (sikiökehityksen aikaista) alkuperää keskushermoston rakenteiden, erityisesti frontaalisten (otsalohkojen alueen) aivojen kuorikerroksen rakenteiden kanssa (Waddington ym. 1999). Autismikirjon häiriöön liittyviä aivorakenteiden poikkeavuuksia (huolimatta siitä, onko liittämissä häiriönä esim. älyllinen kehitysvammaisuus tai epilepsia, tai huolimatta autismin vaikeusasteesta), on arvioitu olevan limbisen systeemin poikkeavuudet (mm. pieni solukoko, solujen ”pakkautuminen” mantelitumakkeen ja hippokampuksen alueella), pikkuaivoissa Purkinjen solujen vähentynyt määrä ja aivokuoren kehityshäiriöt (Palmen ym. 2004, Bauman ym. 2005, Hiremath ym 2021 ja Fetit ym 2021).

Erytyisesti pikkuaivojen Purkinjen solut ovat herkkiä mm. perinataalisille häiriöille, iskemialle, hypoksialle, virusinfektioille sekä raskasmetallien ja toksiinien vaikutuksille (Welsh ym. 2002). On myös pohdittu autismikirjoon usein liittyvän epilepsian ja epileptisten kohtausten voivan olla selittävä tekijä Purkinjen solujen vähentyneelle määrälle (Schmitz ym. 2007). Limbinen systeemi on keskeinen oppimiseen ja muistiin liittyvissä kognitiivisissa toiminnoissa, ja mantelitumake on tärkeä käyttäytymiseen ja tunnetiloihin liittyvissä toiminnoissa. Pikkuaivojen toiminta liittyy useisiin eri toimintoihin, kuten esim. kielelliseen prosessointiin ja motoriseen suunnitteluun.

Autismikirjoon on liitetty myös makrokefalia eli isopäisyys, mikä erityisesti 6 kk–2-v. -ikäisillä lapsilla viittaa aivojen tilavuuden epänormaaliin kiihtyneeseen kasvuun. Pään ympäröivän kasvu 2–3 vuoden ikäisellä kuitenkin hidastuu samaan aikaan, kun autistiset piirteet tulevat kehityksen myötä selkeämmin esiin (Schmitz ym. 2007). Ensimmäisen raskauskolmanneksen lopulla proliferaation eli kasvun tahtaessa neuroepiteelin solut jakautuvat voimakkaasti, ja yksikerroksisen hermostoputken neuroepiteeli muuttuu monikerroksiseksi. Tällöin aivojen mikro- ja makrokefalia ja aivokuoren poimuttumisen häiriöt voivat saada alkunsa esim. teratogeenialtistumiseen liittyen. Teratogeenien vaikutus ei välttämättä tule esiin heti syntymän yhteydessä. Esim. FAS-lapsilla vaikutukset tulevat esiin vasta myöhemmin mm. oppimisvaikeuksina ja kognitiivisen kehityksen vaikeuksina sekä neuropsykiatrisina häiriöinä.

Autismikirjon häiriöissä esiintyvä tiedonkäsittelyn vaikeus liitetään neurokonktiivisiin (hermoyhteyksien) ja synaptogeneesin häiriöihin erityisesti aivojen assosiativisilla eli yhteyksiä välittävillä alueilla ja epätasapainoon kiihdyttävien (ekskitatoristen) ja estävien (inhibitoristen) hermoyhteyksien välillä (Palmen ym. 2004).

Varghese kumppaneineen (2017) tutki menehtyneiden autismikirjon henkilöiden aivoja sekä koe-eläimiä. Hän löysi hermosolujen rakenteiden poikkeavuutta valkean ja harmaan aineen alueilla ja hermosolujen ylimäärää tietyillä aivoalueilla

kuten hippokampus, manteliumake, pikkuaivot, aivorunko ja prefrontaalinen kuorikerros. Frazierin (2009) meta-analyysissä autismia sairastavilla aivokurkiaisien eli corpus callosumin vähentynyt tilavuus oli yhtenevä löydös. Saton ym. (2019) julkaisussa aivojen MRI-tutkimuksissa (magnetic resonance imaging) tunnistettiin alueellisia harmaan aineen määrän poikkeavuuksia tietyillä aivoalueilla, jotka yhdistetään aivojen sosiaaliseen verkostoon (social brain network). Samassa tutkimuksessa käytettiin myös toiminnallista MRI-tutkimusta (fMRI, functional magnetic resonance imaging), jossa todettiin alentunutta johtumista (konnektiivisuutta) ja aktiivisuutta sekä lepotilassa että sosiaalisen stimulaation (herätteen) seurauksena tietyillä aivoalueilla (mm. manteliumake ja superior temporal sulcus) autis-mikirjon henkilöillä verrattuna verrokkeihin. Tutkimukset osoittavatkin, että autis-mikirjon häiriö liittyy ensisijaisesti hermoyhteyksien ja hermovekon kokonaisval-taiseen toiminnan häiriöön, ei niinkään aivojen eri osien rakenteiden poikkeavuuteen (Sato ym. 2019).

2.3 Synnynnäiset epämuodostumat ja oireyhtymät autis-mikirjon häiriöissä

2.3.1 Luokittelu

2.3.1.1 Synnynnäiset epämuodostumat ja oireyhtymät autis-mikirjon häiriössä

Synnynnäisiä epämuodostumia on esiintynyt kautta aikojen kaikissa kulttuureissa ja väestöissä. Niitä on kuvattu taiteessa ja kirjallisuudessa, ne ovat herättäneet pelkoa, ja niitä on liitetty uskontoon ja saatettu pitää mm. rangaistuksena pahoista teoista tai synneistä (*Lääketieteellinen genetiikka*, Duodecim 2016). Myös mitä erilaisempia raskaudenaikaisia tapahtumia ja vanhempaan liitettyjä tekijöitä on pidetty syynä epämuodostumien syntyyn.

Synnynnäiset epämuodostumat tarkoittavat yksittäisiä tai useampia puutoksia tai poikkeavuuksia elinten muodostumisessa. Poikkeavuudet ovat nähtävissä heti syntymän jälkeen tai jo sikiönkehityksen aikana ennen syntymää. Epämuodostumasta käytetään myös termejä malformaatio, synnynnäinen anomalia tai synnynnäinen poikkeavuus. Epämuodostumat voidaan luokitella anatomisin, kliinisin, etiologisin tai patogeneettisin perustein. Suomessa käytetään anatomiseen luokitteluun perustuvaan ICD-tautiluokitusta. Oireyhtymät käsitetään tiloiksi, joissa lapsella on useita eri epämuodostumia, jotka ovat etiologialtaan tai patogeneettisesti yhteydessä toisiinsa (EUROCAT, OMIM).

Epämuodostuma on vaikeasti rajattavissa oleva sikiövauriota kuvaava termi. Lievimät epämuodostumat ovat normaalivariaation aste-eroja. Vaikeimmin epämuodostuneet alkiot ja sikiöt usein keskeytyvät/abortoituvat jo raskauden alkuvaiheessa. Epämuodostumat voidaan jakaa malformaatioihin eli rakennepoikkeavuuksiin, deformaatioihin eli normaalisti kehittyneen rakenteen tai elimen muodon tai asennon poikkeavuuksiin, disruptioihin, joissa laajemman kehonosan alun perin normaali kehitysprosessi on häiriintynyt ulkoisen tekijän vaikutuksesta, ja dysplasioihin, joissa tiettyjen kudosten poikkeavuuden seurauksena syntyy laajoja pahenevia rakenteellisia poikkeavuuksia ja oireita (*Lääketieteellinen genetiikka*, Duodecim 2016).

Epämuodostumarekisterin kuvauksen mukaan epämuodostumalla tarkoitetaan merkittävää rakenteellista tai kromosomipoikkeavuutta. Epämuodostumarekisteriin on sisällytetty myös synnynnäinen kilpirauhasen vajaatoiminta. Suomessa käytettyyn Epämuodostumarekisteriin kerätään synnynnäisiä rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksia käyttäen ICD-CM-tautiluokitusta pääasiassa merkittävien (major, MCA, major congenital anomalies) epämuodostumien osalta (EUROCAT). Merkittävillä (major) synnynnäisillä epämuodostumilla on kuvattu olevan vakavaa kosmeettista tai toiminnallista haittaa yksilölle ja hänen terveydelleen. Merkittäviä synnynnäisiä epämuodostumia ovat mm. huuli- ja suulakihalkio, hermostoputken sulkeutumishäiriöt, synnynnäinen harmaakaihi tai glaukooma, useat synnynnäiset sydänviat, ruoka-torven atresia ja raajapuutokset.

Vähäisillä (minor, MPA, minor physical anomalies) synnynnäisillä epämuodostumilla on kuvattu olevan vähän tai rajallista kosmeettista, terveydellistä tai sosiaalista haittaa. Pienten/vähäisten epämuodostumien määritelmä vaihtelee, ja vaikka niiden merkitys yksittäin on vähäinen, ne saattavat olla yhteydessä merkittäviin rakennepoikkeavuuksiin tai oireyhtymiin (EUROCAT). Pieniä/vähäisiä synnynnäisiä epämuodostumia ovat mm. hypo- ja hypertelorismi, araknoideakysta, tuliluomi, yhteenkasvaneet varpaat (2.–3. varvas, syndaktylia), nenähuulipoimun (filtrum) poikkeavuus, epikantus, korkea kitalaki, lattajalka ja araknodaktylia (hämähäkkisormet). Sanallinen epämuodostuman kuvaus on ICD-koodin lisäksi keskeinen. Myös pieniä epämuodostumia ilmoitetaan Epämuodostumarekisteriin, mutta yksittäisinä ne jätetään pois luokittelun jälkeen epämuodostumien kokonaismäärää ilmoitettaessa.

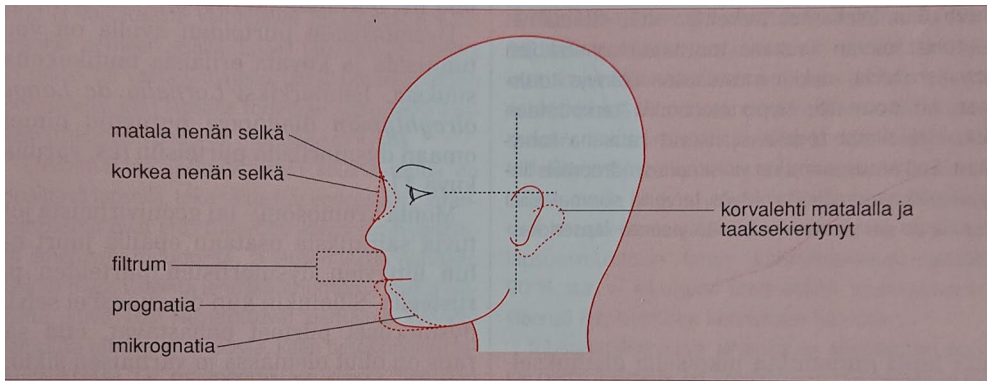
Epämuodostumia voidaan kuvata myös isoituina eli erillisinä, joita suurin osa epämuodostumista on. Tämä tarkoittaa yhden elimen tai rakenteen paikallista rakennepoikkeavuutta. Dysmorfiset piirteet ovat vähäisiä pieniä rakenteellisia poikkeavuuksia, jotka eivät aiheuta haittaa. Raja dysmorfisten piirteiden ja normaalivariaation ja epämuodostuman kanssa on liukuva. Epämuodostumia voi olla myös useissa eri rakenteissa ja elimissä. Sekvenssillä tarkoitetaan moniepämuodostumaa, jossa yhden primaariepämuodostuman vaikutuksesta on syntynyt sekundaarisesti muita epämuodostumia (esim. Pierre-Robinin sekvenssi). Assosiaatioksi kutsutaan

tilannetta, jossa yksilöllä on useita toisistaan riippumattomia epämuodostumia (esim. CHARGE-assosiaatio).

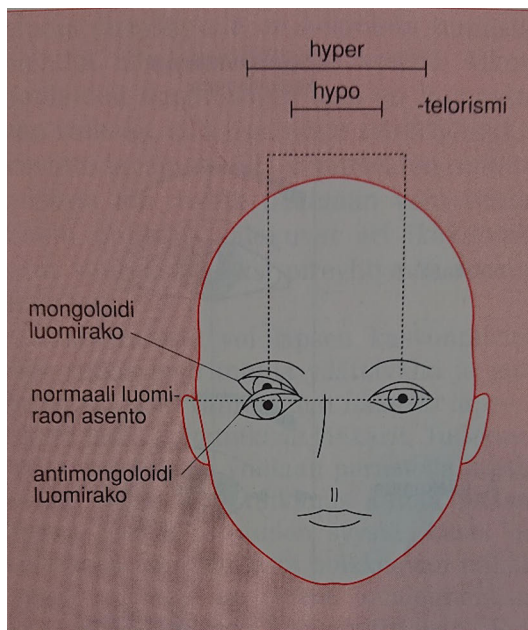
Autismikirjon häiriöissä on todettu suurempi synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyys kuin normaaliväestössä (Hultman ym. 2002, Lauritsen ym. 2002, Guillem ym. 2006, Wier ym. 2006, Angustsiri ym. 2011). Tutkimukset osoittavat myös, että synnynnäiset epämuodostumat ovat yleisempiä autismikirjon häiriöissä silloin, kun liitännäishäiriönä on älyllinen kehitysvammaisuus (Chen ym. 2009). Miles ym. (2005) osoitti julkaisussaan, että autismikirjon lapsilla, joilla oli dysmorfisia piirteitä, oli kaksi kertaa useammin liitännäishäiriönä älyllinen kehitysvammaisuus ja aivojen rakennepoikkeavuuksia kuvantamistutkimuksissa kuin autismikirjon lapsilla ilman dysmorfiaa.

2.3.1.2 Dysmorfiset piirteet

Dysmorfiset piirteet kuvaavat pieniä epämuodostumia tai rakenteellisia poikkeavuuksia, joiden perusteella voidaan epäillä esim. tiettyä oireyhtymää. Usein kliinisessä työssä dysmorfisilla piirteillä tarkoitetaan kasvojen piirteiden poikkeavuutta. Dysmorfisten piirteiden määrittäminen ei ole yksiselitteistä. Potilaille tehdään yleensä hoitavan lääkärin tai viimeistään perinnöllisyyslääkärin vastaanotolla dysmorfinen status, jossa kartoitetaan pieniä epämuodostumia. Muun muassa kallon muoto, kasvonpiirteet, korvalehdet, kädet, jalat, iho, kulmakarvat ja otsan muoto arvioidaan. Dysmorfinen status kartoitetaan koko kehon alueelta, ja kaikki vähänkin poikkeavat löydökset kirjataan, vaikka ne kuuluisivat normaali- vaihteluunkin. Mm. pituus, paino ja päänympäryys, kämmenten koko, silmien etäisyys toisistaan (hypo- ja hypertelorismi), korvalehtien muoto ja sijainti, raajojen mittasuhteet, hiukset, karvoitus ja kynnet ovat tavallisia tarkasteltavia alueita (*Lääketieteellinen genetiikka*, Duodecim 2016). Valokuvaus edestä ja sivuilta kasvokuvineen, kuten myös käsien ja jalkaterien kuvat, ovat tärkeitä dokumentteja, kun arvioidaan lapsen poikkeavia piirteitä ja mahdollista oireyhtymätaustaa. Myös vanhempien ja sisarusten valokuvat voivat olla hyödyllisiä familiaalisten (suvun) piirteiden arvioimiseksi.



Kuva 6. Nenähuulipoimu eli filtrum voi olla tavallista pitempi tai lyhyempi. Korvalehden yläosa on tavallisesti silmän tasossa tai hieman sen yläpuolella. Nenän selkä voi olla matala tai korkea. Pienileukaisuutta kuvataan mikrognatiaksi, leuan esille työntymistä prognatiaksi ja leuan sijaintia normaalia taaempaan retrognatiaksi. (*Lääketieteellinen genetiikka*, 2016, Duodecim, julkaistaan Duodecimin luvalla.)



Kuva 7. Hypertelorismi tarkoittaa normaalia suurempaa silmien etäisyyttä, hypotelorismi pienempää. Luomiraot ovat useimmiten vaakasuorassa, mutta voivat olla myös vinot ylös- tai alaspäin. (*Lääketieteellinen genetiikka* 2016, Duodecim, julkaistaan Duodecimin luvalla)

2.3.1.3 Kraniofasiaaliset epämuodostumat

Kraniofasiaaliset eli pään ja kasvojen alueen epämuodostumat käsittävät laajan ryhmän pään ja kasvojen alueen rakenteellisia poikkeavuuksia sisältäen mm. huuli- ja suulakihalkiot (ICBDR). Kraniofasiaalisilla epämuodostumilla tai malformaatioilla on lukuisia eri luokitteluja (van der Meulen ym. 1983, Allanson ym. 2009) eikä niille ole ICD-tautiluokituksessa yhtä yhtenäistä ryhmää. Joissakin luokitteluissa kraniofasiaalisiin epämuodostumiin luetaan myös aivojen ja korvien epämuodostumat, mutta kapea-alaisempi määritelmä liittyy vain kallon ja kasvojen alueen rakenteellisiin poikkeavuuksiin, kuten kallon saumojen luutumishäiriöihin ja huuli- ja suulakihalkioihin. Kallon ja kasvojen rakennepoikkeavuuksia luokitellaan epämuodostumiksi mm. tuki- ja liikuntaelimestön (ICD-9, 754.x-756.x) ja korvien, kasvojen ja kaulan epämuodostumien (ICD-9, 744.x) kohdalla (ICD-9-CM, BPA).

Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin tavallisimpia pään ja kasvojen alueen epämuodostumia. Yleisimmin autismikirjoon liitetyt synnynnäiset epämuodostumat ovat kraniofasiaalisia, kuten huuli- ja suulakihalkiot, suulaen muodon poikkeavuus, hypo- ja hypertelorismi, korvien muoto ja rakenteelliset poikkeavuudet, makrokefalia (isopäisyys), kasvojen dysmorfiset piirteet ja kallon saumojen luutumishäiriöt (Chen ym. 2009, Wier ym. 2006, Guillem ym. 2006, Hultman ym. 2002, Lauritsen ym. 2002). Aivojen kehitys ja kraniofasiaalinen morfogeneesi ovat alkionkehityksen aikana läheisesti yhteydessä. (Waddington ym. 1999). Kraniofasiaaliset perusrakenteet muodostuvat neuraaliputken sulkeutumisajankohdan tienoilla (Waddington ym. 1999). Kraniofasiaaliset ja hermoston rakenteet saavat alkunsa yhteisestä neuroektodermista. Muun muassa ylähuuli sulkeutuu noin 5. ja suulaki n. 8.–9. sikiöviikolla hedelmöityksestä (Diewert ja Lozanoff 1993, *Lääketieteellinen genetiikka*, Duodecim 2016).

Suulaki- ja huuli-suulakihalkioiden esiintymistä seurataan kansainvälisesti, ja Suomessa esiintyvyys on ollut korkeampi (vuosina 1993–2000, 23,7/10 000) kuin muualla Euroopassa, erityisesti suulakihalkioiden esiintyvyys (vuosina 1993–2000, 13,9/10 000) on suurempi kuin muissa Euroopan maissa. Syytä tähän ei tiedetä (Epämuodostumarekisteri).

Kallon luutumishäiriöt, mm. kraniosynostoosi on tila, jossa kallon sauma tai saumoja on luutunut ennen aikaisesta aiheuttaen havaittavan muotopoikkeavuuden kallon alueella. Tila voi olla pelkästään kosmeettinen, mutta jos useampi sauma on luutunut ennen aikaisesta, voi kallon tilavuuden pienenemisestä olla haittaa. Kallon kasvua säätelee aivojen kasvu; valtaosa aivojen ja kallon kasvusta tapahtuu sikiökaudella ja ensimmäisen elinvuoden aikana. Kallon luiden luutuminen alkaa 5.–12. kehitysviikon välillä. Kallon saumat luutuvat lopullisesti 6–10 vuoden iässä. Kraniosynostoosin esiintyvyys väestössä on n. 1/1000–1:1500. Kraniosynostoosi voi myös olla osana oireyhtymää, johon liittyy muitakin epämuodostumia (mm. raajojen epämuodostumat, sormien yhteenkasvu tms).

Tripi ym. (2019) tutki 33 autismikirjon lapsen pään ja kasvojen mittasuhteita tietokoneavusteisella menetelmällä ja havaitsi autismikirjon lapsilla olevan poikkeavan pään muodon (suippo pään muoto, ns. dolikokefalia) verrattuna tyypillisesti kehittyviin lapsiin. Pään muoto ei korreloinut autismin vaikeusasteen kanssa. Samassa tutkimuksessa todettiin hypertelorismin ja lapsen kasvojen keskiosan mittasuhteiden korreloivan autismin vaikeusasteen kanssa. Rodier ym. (1997) havaitsi autismlapsilla korvalehtien poikkeavan muodon/paikan (posterior rotation) suhteessa verrokkeihin, ja suhteessa myös lapsiin, joilla oli muita kehityksellisiä häiriöitä tai kognitiivisen kehityksen viivettä. Tutkimustulokset hyper- ja hypotelorismin sekä suulaen muodon yhteydestä autismiin ovat ristiriitaisia (Ozgen ym. 2010, Tripi ym. 2008 ja Cheung ym. 2011).

Kasvojen muoto ja mittasuhteet poikkeavat autismikirjon lapsilla verrattuna normaaliväestöön; keskikasvojen ja suun alueen poikkeavuus olivat tavallisempia, jos autismikirjoon liittyi älyllinen kehitysvammaisuus, tällöin myös autistiset oireet olivat vahvempia (Aldridge ym. 2011 ja Obafemi-Ajayi ym. 2015). Aldridge ym. (2011) vertasi 65 autismikirjon pojan kasvoja ja niiden mittasuhteita 41 verrokkiin todeten kasvojen alueen eroavaisuuksia verrokkeihin nähden. Kuitenkin myös autismikirjon lasten joukosta löytyi alaryhmä, joiden kasvojen alueen poikkeavuudet olivat yhteneväisiä ja erosivat muista tutkittavista autismikirjon lapsista ja verrokkiryhmästä. Eräässä tutkimuksessa (Obafemi-Ajayi ym. 2015) ehdotettiin tietokoneavusteista kasvoanalyysiä ns. biomarkkeriksi autismikirjon mahdollisten eri alaryhmien tunnistamisessa. Tutkimuksessa erityisesti ryhmässä, jossa esiintyi kielellinen taantumisen autismikirjoon yhdistyneenä, oli löydettävissä kasvoanalyysissä yhteneviä poikkeavuuksia. Cheung ym. (2011) mittasi autismikirjon lasten silmien välin (interorbitaalinen) mittasuhteita ehdottaen mittaa autismikirjon yhdeksi biomarkkeriksi, eli biologiseksi tunnisteeksi tai tekijäksi. Kyseinen interorbitaalinen mitta oli autismikirjon lapsilla suurentunut verrattuna verrokkiryhmään. Interorbitaalisen mitan havaittiin myös korreloivan aivojen mediaalisen temporaalilohkon rakenteisiin.

Makrokefalisilta autismikirjon lapsilta on myös löydetty PTEN-geenin mutaatio (PTEN-hamartoomakasvainoireyhtymä) (McBride ym.2010, Kurata ym. 2018, Varqa ym.2019). Kurata ym. (2018) havaitsi makrokefalisilla lapsilla ja erityisesti pojilla kohonneen riskin neurologisiin häiriöihin. Gamliel ym. (2012) esitti tutkimuksessaan kuvantamislöydöksiä vastasyntyneiltä, myöhemmin autismediagnoosin saaneilta lapsilta. Vastasyntyneenä päänympäryys oli verrokkilapsia pienempi, mutta 6–14 kk iässä päänympäryys kasvoi merkittävästi (> 2 SD) 59 %:lla myöhemmin autistiseksi diagnosoiduilta lapsilta. Päänympeäryksen kasvu oli merkittävin myöhemmin lapsuusiän autismediagnoosin saaneilla lapsilla. Fukumoto ym. (2008) ja Courchesne ym. (2004) tutkivat autismikirjon lasten sisarusten päänympäryksen kokoa: sisarukset, joilla oli 12 kk iässä poikkeavan suurentunut päänympäryys, kehittivät myöhemmin myös autismikirjoon sopivia käytösmalleja. Kuvantamistutkimuksissa

autismikirjon lasten päänympäryys on yleensä suurentunut ikävuosien 2–4.5 välillä, mutta nuoruus- ja aikuisikäisillä makrokefaliaa esiintyy vain 20 %:lla (Fombonne ym 1999). Nämä tulokset viittaavat siihen, että päänympäryksen kasvulla ja aivojen tilavuuden lisääntymisellä on määrätty rajallinen kiihtymisvaihe, jota on yritetty selittää mm. kasvuhormonien ja sikiöaikaisen testosteronin pitoisuudella.

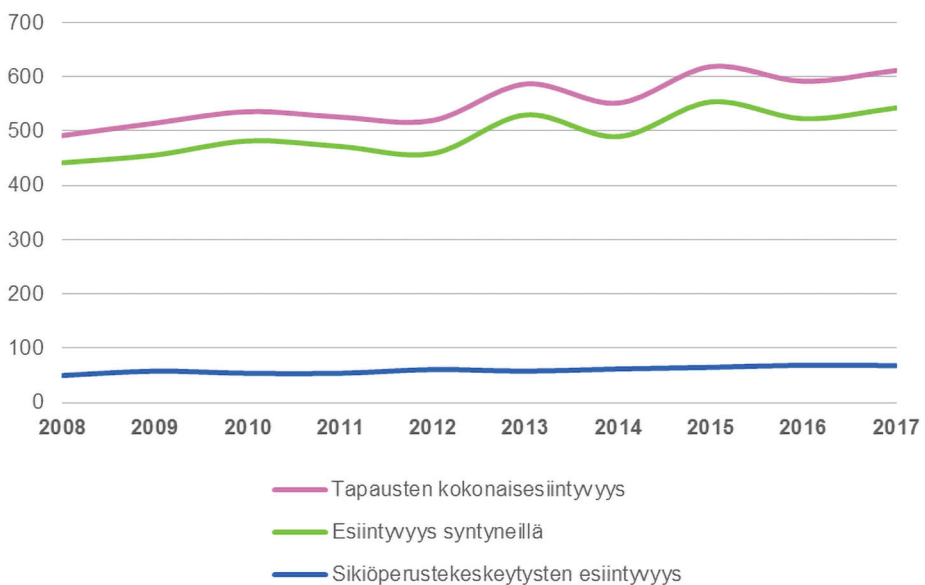
Non-syndromisessa huuli- ja suulakihalkiossa on todettu aivojen rakennepoikkeavuuksia (Nopoulos ym. 2001, Weinberg ym. 2009, Chollet ym. 2014). Lapsilla, joilla on huuli- ja/tai suulakihalkio, on kohonnut riski kehityksellisiin ja neuropsykiatrisiin häiriöihin sekä autismikirjon häiriöön (Tillman ym. 2018). Hiirillä tehdyssä tutkimuksessa todettiin aivojen kuorikerroksen inter- eli välineuronien kehityksen ja erityisesti GABA-ergisten yhteyksien olevan huomattavan poikkeavia non-syndromisten huuli- ja suulakihalkioiden yhteydessä tuoden etiologista taustaa myös käyttäytymiseen liittyvien (neurobehavioraalisten) häiriöiden riskiin (Ansen-Wilson ym. 2018). Ruotsalaisen Tillmanin (2018) tutkimuksessa autististen lasten sisarusilla, joilla ei ollut huuli- ja/tai suulakihalkiota, oli vähemmän autismikirjoa, älyllistä kehitysvammaisuutta ja kehityksellisiä tai neuropsykiatrisia häiriöitä kuin sisarusilla, joilla oli huuli- ja/tai suulakihalkio.

2.3.2 Epidemiologiaa

Synnynnäisiä epämuodostumia kerätään Suomessa Epämuodostumarekisteriin (THL). Euroopassa rekisteriä ylläpitää EUROCAT (European Surveillance of congenital malformations) ja maailmanlaajuisista ICBDR (International Clearinghouse of Birth Defects). Synnynnäiset epämuodostumat aiheuttavat merkittävää imeväis- ja lapsikuolleisuutta ja -sairastavuutta koskettaen maailmanlaajuisesti n. 2–3 % vastasyntyneistä (vrt. Suomessa THL Epämuodostumarekisterissä 5,4 %, vuonna 2017). Näistä 1 %:lla esiintyy useita rakennepoikkeavuuksia tai oireyhtymiä (ICBDR). Epämuodostumien esiintyvyydessä voi olla eroja maantieteellisesti ja eri etnisten ryhmien välillä (esim. hermostoputken sulkeutumishäiriöt ja halkiot). Sukupuolella ja äidin iällä on myös todettu olevan yhteyttä joidenkin epämuodostumien esiintyvyyteen. Suomessa viimeksi vuonna 2017 julkaistun THL:n Epämuodostumarekisterin mukaan (15.12.2020) merkittäviä epämuodostumia esiintyi Suomessa vuonna 2017 elävänä syntyneistä lapsista 5,4 %:lla, kuolleina syntyneistä 18 %:lla ja kuolleina syntyneistä ja 1. elinvuoden aikana kuolleista lapsista 26 %:lla. Kokonaisesiintyvyys Suomessa vuosina 2008–2017 oli 555/10 000 epämuodostumatapausta/rakennepoikkeavuutta vuosittain. Epämuodostumien määrä on pysynyt seurannassa melko tasaisena vuosittain (THL, Epämuodostumarekisteri).

Tämän tutkimuksen seuranta-aikana, vuosina 1987–2007, rakennepoikkeavuuksia esiintyi Euroopassa 374/10 000 (EUROCAT). Epämuodostumarekisterin mukaan epämuodostumatapauksia esiintyi Suomessa vuosina 1993–2008 keskimäärin

336/10 000 ja vuosittain 1500–2700:lla (keskimäärin 1993:lla) vastasyntyneellä lapsella todettiin merkittäviä epämuodostumia. Epämuodostumarekisteriin on kerätty tietoa vuodesta 1963, mutta Epämuodostumarekisterin vuonna 1993 tapahtuneen uudistuksen jälkeisiä tilastotietoja ei voida suoraan verrata rekisterin aiempiin tilastotietoihin, koska uudistuksen jälkeiset rekisteritiedot ovat sekä kattavuudeltaan että laadultaan merkittävästi paremmat kuin vuosina 1963–1992 kerätyt tiedot (THL). Epämuodostumatapausten esiintyvyys Suomessa mm. vuonna 2017 (elävänä syntyneistä 5,4 %) oli korkeampi kuin esiintyvyys koko maailmassa (2–3 %, ICBDR), mutta on huomioitava, että Suomen terveydenhuoltojärjestelmä on hyvin kehittynyt, ja tiedonkeräys väestöön perustuviin rekistereihin on systemaattista.



Kuva 8. Epämuodostumatapausten esiintyvyys (1/10 000 syntynyttä lasta) vuosina 2008–2017 (Kokonaisesiintyvyydessä syntyneet lapset ja sikiöperustekeskeytykset) Lähde: THL Epämuodostumarekisteri, www.thl.fi.

2.3.3 Etiologiaa

Varhaiset alkion- ja sikiönkehityksen häiriöt voivat olla yhteydessä sekä autismitietojen häiriöön että synnyntäisten epämuodostumien esiintymiseen. Kehittyvä keskushermosto ja elimet ovat herkkiä ympäristötekijöille. Useiden neuropatologisten ja kuvantamistutkimusten mukaan (Bailey ym. 1998) autismitietojen lasten aivoissa on rakenteellisia ja toiminnallisia muutoksia.

Nykyään noin 30 lääkkeen/lääkeryhmän tiedetään olevan teratogeenisiä ja aiheuttavan sikiönkehityksen vaurioita. Hermostoputken sulkeutumishäiriön on yhdis-

tetty liittyvän foolihapon puutteeseen. Äidin sairaus, esim. kilpirauhasen toimintahäiriö hoitamattomana, voi johtaa epämuodostumiin ja vaurioon kehittyvässä yksilössä. Yksittäiset epämuodostumat ovat tavallisimmin etiologialtaan monitekijäisiä eli useiden perintötekijöiden ja tuntemattomien ulkoisten tekijöiden yhteisvaikutuksesta johtuvia. Varhainen kehityksen häiriö riippuu häiriön aiheuttajan laadusta, häiriön ajankohdasta, altistuksen kestosta ja voimakkuudesta ja äidin ja sikiön geneettisestä alttiudesta. Yksittäiset epämuodostumat ovat yleensä hyvin epäspesifisiä eli saman epämuodostuman taustalla voi olla monia erilaisia syytekijöitä. Saman kehitysalueen taustatekijöiltään erilaiset vauriot voivat johtaa samaan epämuodostumaan.

Geneettisellä etiologialla on suuri merkitys sekä synnynnäisten epämuodostumien että oireyhtymien muodostumisessa. Taustalla on usein yksittäisen geenin häiriö tai kromosomimuutos, joko uutena ”de novo” -muutoksena tai perittyinä muutoksena. Arvion mukaan noin kolmannes epämuodostumista johtuu perintötekijöistä, 10 % aiemmin mainituista ulkoisista tekijöistä ja yli puolet tuntemattomista syistä (*Lääketieteellinen genetiikka*, Duodecim 2016).

2.3.4 Väestörekisteritutkimuksia autismikirjon häiriön ja synnynnäisten epämuodostumien yhteydestä

Synnynnäisten epämuodostumien yhteyttä autismikirjoon on tutkittu aiemmin väestörekisteritutkimuksilla mm. Ruotsissa (Hultman ym. 2002), Yhdysvalloissa (Wier ym. 2006, Schendel ym. 2009), Taiwanissa (Chen ym. 2009), Ranskassa (Guillem ym. 2009), Australiassa (Dawson ym. 2009) ja Tanskassa (Lauritsen ym. 2002). Viisi näistä tutkimuksista on tapaus-kontrollitutkimuksia. Kaikissa tutkimuksissa synnynnäiset epämuodostumat olivat yleisempiä autismikirjon lapsilla kuin verrokiryhmissä tai väestössä. Yleensä näissä tutkimuksissa on menetelmiin liittyviä rajoitteita, ja vain yhdessä tutkimuksessa autismikirjoa tarkasteltiin alaryhmittäin. Tässä tutkimuksessa (Dawson ym. 2009) synnynnäiset epämuodostumat olivat merkittävästi yhteydessä lapsuusiän autismiin ja laaja-alaiseen kehityshäiriöön, mutta eivät Aspergerin oireyhtymään.

Kaikissa näissä tutkimuksissa ei ollut huomioitu sekoittavia tekijöitä tai muuttujia. Lisäksi vain kahdessa tutkimuksessa oli otettu älyllinen kehitysvammaisuus huomioon arvioitaessa synnynnäisten epämuodostumien yhteyttä autismikirjon häiriöön (Chen ym. 2009, Schendel ym. 2009). Kyseisissä tutkimuksissa älyllinen kehitysvammaisuus oli merkittävästi yhteydessä autismikirjoon ja synnynnäisiin epämuodostumiin. Useimmissa tutkimuksissa myös tapausten ja verokkien määrät olivat vähäisiä, lukuun ottamatta taiwanilaista tutkimusta ($n = 3440$ ASD ja $34\ 391$ verrokia, Chen ym. 2009). Lisäksi aiemmissa väestörekisteritutkimuksissa, joissa on tutkittu synnynnäisiä epämuodostumia elinryhmittäin, on otettu huomioon vain joitakin

elinryhmiä (Guillem ym. 2006 ja Chen ym. 2009), ja tutkimuksissa on ristiriitaisia tuloksia (Wier ym. 2006 ja Dawson ym. 2009). Amerikkalaisessa väestökisteritutkimuksessa (Wier ym. 2006) kaikkien valittujen elinryhmien epämuodostumat olivat yhteydessä autismikirjon tapauksiin, mutta yhteys oli merkittävä vain ruuansulatuskanavaan liittyvillä epämuodostumilla. Australialaistutkimuksessa (Dawson ym. 2009) yhteys autismikirjon ja synnynnäisten epämuodostumien välillä esiintyi kaikissa muissa elinryhmissä, paitsi ruuansulatuskanavan kohdalla.

Keskushermoston epämuodostumien yhteys autismikirjon häiriöihin esitettiin myös aiemmissa väestökisteritutkimuksissa (Lauritsen ym. 2002, Guillem ym. 2006 ja Schendel ym. 2009).

Taulukko 2. Väestöön pohjautuvia rekisteritutkimuksia autismikirjon ja synnyntäisten epämuodostumien yhteydestä.

Artikkeli	Tutkimusasetelma ja -metodi	Otoskoko	DG	KV	Alaryhmä	Tulokset	Tutkimuksen rajoitteet	Covariates
Schandel 2009, Amerikka	väestöön pohjautuva kohorttitutkimus, data arvioitu kliinisen geenetiikan/perinnöllisyys- lääkärin toimesta	617, miehet 488/naiset 129	DSM-IV	+	-	6,4 % ASD lapsista CA ja lapsilla, joilla CA oli kaksinkertainen riski autismitietojen häiriöön	pieni otoskoko, ei alaryhmiä, tutkimusasetelma	birthweight, gestational age, parity, multiplicity, sex, maternal factors
Guillem 2009, Ranska	väestöön pohjautuva kohorttitutkimus, valtakunnalliset rekisterit	454 PDD, 312 miestä, 142 naista	?	-	-	12,1 % PDD lapsista synnyntäisiä epämuodostumia	ei alaryhmiä, ei tietoa ID, pieni otoskoko, tutkimusasetelma	gestational age, birthweight, same hospital area
Chen 2009, Taiwan	väestöön pohjautuva pitkäaikaistutkimus, tapausverrokki, valtakunnalliset rekisterit	3440 ASD, 3391 verrokkaa	?	+	-	autistisilla lapsilla oli huomattavasti kohonnut CA esiintyvyyttä verrokkeihin verrattuna	ei alaryhmiä, vain joitakin CA ryhmiä arvioitu	
Wier 2006, Amerikka	tapausverrokki-tutkimusasetelma, valtakunnalliset rekisterit	417, miehet 341/naiset 76, 2067 verrokkaa	ICD-9	-	-	10,8 % ASD ryhmässä synnyntäisiä epämuodostumia, verrokki-ryhmässä 6,2 %	pieni otoskoko, ei tietoa ID	sex, birth year, birth hospital, birthweight, gestational age, plurality, birth order, maternal factors
Dawson 2009, Australia	väestöön pohjautuva tapaus-verrokkiasetelma, valtakunnalliset rekisterit	465, miehet 84,1 %, sisarukset 481, verrokki 1313	DSM-IV	-	+	11% ASD ryhmässä CA, verrokki-ryhmässä 6,4 %	pieni otoskoko, ei tietoa ID	birthyear, parents age, mothers residence and race, plurality, sex, birth order family size
Hultman 2002, Ruotsi	väestöön pohjautuva tapaus-verrokkiasetelma, valtakunnalliset rekisterit	408, miehet 321, naiset 87, 2040 verrokkiä	ICD-9	-	-	autistisilla lapsilla kohonnut riski sydän- ja verisuoniontaimoihin sekä huuli- ja suulaen rakennepoikkeavuuksiin	pieni otoskoko, ei alaryhmiä	
Lauritsen 2002, Tanska	kansallinen rekisteritutkimus pohjautuen tapaus-verrokki- ja seuranta-tutkimukseen, valtakunnalliset rekisterit	244, miehet/naiset 2,4:1, 33 916 verrokkiä	ICD-8	-	-	5,3 %:lla autistisista lapsista esiintyi CA (2 sydän- ja 5 silmääntaimita)	pieni otoskoko, ei tietoa ID, ei alaryhmiä	

KV = älyllinen kehitysvammaisuus, DG = diagnnoosi, CA = congenital anomaly, synnyntäinen epämuodostuma

2.3.5 Syndroomat eli oireyhtymät autismikirjon häiriössä

Syndroomatermi on lähtöisin kreikan kielestä syn (yhdessä) ja dromos (juosta). Syndroomat ovat oireyhtymiä, joissa on useita rakennepoikkeavuuksia tai toiminnan poikkeavuuksia, ja joiden ajatellaan olevan etiologisesti tai patogeneettisesti yhteydessä tai samaa alkuperää (EUROCAT, OMIM). Etiologisia syitä ovat esim. yksittäisen geenin poikkeavuudet, kromosomipoikkeavuudet ja raskaudenaikaiset ulkoiset teratogeenit (esim. alkoholi, tietyt lääkkeet). Usein etiologia jää tuntemattomaksi. Kliinikolla on mahdollisuus käyttää oireyhtymien tunnistamisen tukena erilaisia tietokantoja ja ohjelmia. Perinnöllisten tautien ja oireyhtymien tietokantoja on useita. Tietokannat käyttävät hyväkseen dysmorfisten piirteiden ja epämuodostumien analysointia sekä geneettisten testien tuloksia. Tietoa on kerätty mm. yksittäisistä lääketieteellisistä julkaisuista. Ohjelmiin on mahdollista mm. syöttää hakusanoja potilaan löydöksistä ja saada lista mahdollisista taudeista, jotka voivat tulla kysymykseen yksittäisen potilaan kohdalla. Tietokannat ja ohjelmat on tarkoitettu asiantunijoille, koska tietojen tulkinta vaatii runsaasti pohjatietoa. (mm London Medical Database, Human Phenotype Ontology, Orphanet, OMIM).

Useat synnynnäiset oireyhtymät yhdistetään älylliseen kehitysvammaisuuteen ja/tai autismikirjoon (Cohen ym. 2005, Benvenuto ym. 2009, Niklasson ym. 2009, Koskentausta ym 2021, Arvio 2022). Syndromiseksi autismiksi on kuvattu oireyhtymiä, joissa merkittävänä oireena on autistinen käyttäytyminen. Yleisimmin autismikirjoon yhdistetyt oireyhtymät ovat neurofibromatoosi I (NFI), tuberoosiskleroosi ja fragiili-X-oireyhtymä.

Richards ym. 2015 systemaattisessa katsauksessa ja meta-analyysissä autismikirjon esiintyvyyttä kartoitettiin Rettin oireyhtymän (61 %), Cohenin oireyhtymän (54 %), Cornelia de Langen oireyhtymän (43 %), tuberoosiskleroosin (36 %), Angelmannin oireyhtymän (34 %), CHARGE-assosiaation (30 %), fragiili-X-oireyhtymän (miehet 30 %, naiset ja miehet 22 %), neurofibromatoosi I:n (18 %), Downin oireyhtymän (16 %), Noonanin oireyhtymän (15 %), Williamsin oireyhtymän (12 %) ja 22q11.2 deleetio (CATCH-22) -oireyhtymän (11 %) osalta.

Suomalaisessa tutkimuksessa (Kielinen ym. 2004) kartoitettiin 187 autismikirjon lasta, joista yhdellä oli Klinefelterin oireyhtymä (47,XXY) (0,5 %), yhdellä 47,XYY (0,5 %), yhdellä Downin oireyhtymä (0,5 %), neljällä fragiili-X-oireyhtymä (2,1 %), kahdella FAS (fetal alcohol syndrome) (1,1 %), yhdellä Sotosin oireyhtymä (0,5 %) ja yhdellä tuberoosiskleroosi (0,5 %).

Mossin ym. (2009) systemaattisessa katsauksessa kartoitettiin autismikirjon esiintyvyyttä fragiili-X-oireyhtymässä (21–50 %), Rettin oireyhtymässä (25–97 %), tuberoosiskleroosissa (15–89 %), Downin (5–39 %), ja Angelmannin oireyhtymissä (50–81 %), CHARGE-assosiaatiossa (15–50 %) ja fenyyliketonuriassa (5–20 %). Katsauksessa tuodaan esille älyllisen kehitysvammaisuuden todennäköisyyttä silloin kun kyseeseen oireyhtymään liittyy autismikirjon häiriö tai autismikirjon piirteisyyttä.

Neurofibromatoosi on yleisin yhden geenin (NFI) muutoksesta johtuva, vallitsevasti periytyvä sairaus, jonka esiintyvyys on n. 1:3500. Geenin ilmentyvyydellä on suurta vaihtelevuutta. NFI-geenin poikkeavuus voi johtaa vaikeaan rakennepoikkeavuuteen, kehitysvammaisuuteen, näkövammaisuuteen ja lisääntyneeseen pahanlaatuisten kasvainten esiintymiseen, mutta osalle potilaista ilmaantuu vain kosmeettisia haittoja. 95 %:lla esiintyy maitokahviläiskiä (café au lait), 80 %:lla neurofibromia eli hermosidekudoskasvaimia, kesakoita kainaloissa, silmälöydöksiä nk. Lischin noduluksia ja n. 15 %:lla näköhermon kasvaimia (optikusgliooma). Neurofibromatoosiin liittyy eriasteista oppimisvaikeutta 40–70 %:lla, mutta älyllistä kehitysvammaisuutta vain 5–10 %:lla. Potilaat ovat keskimääräistä lyhyempiä ja makrokefaliaa esiintyy yli 40 %:lla (OMIM, Orphanet). Systemaattisissa katsauksissa ja meta-analyyseissä (Chisholm ym 2018, Richards ym 2015) neurofibromatoosi I:n yhteys autismikirjon häiriöön oli merkittävästi kohonnut (OMIM, Orphanet, Garg ym 2013).

Fragiili-X-oireyhtymän esiintyvyys on miehillä 1:1250 ja naisilla 1:2500. Tauti johtuu toistojaksojen määrän poikkeavuudesta X-kromosomissa (FMR-1-geeni) aiheuttaen kehitysviivettä. Fragiili-X-oireyhtymää sairastavilla pojilla on tyypilliset ulkonäköpiirteet: pitkänomaiset kasvot, isot korvalehdet, ulospäin työntyvä otsa, esiin työntyvä alaleuka ja suuret kivekset. Ennen murrosikää ulkonäköpoikkeavuuksia on vaikeampi havaita. Sidekudoksen kehityshäiriön seurauksena osalla lapsista on yliojentuvat nivelet, aortan laajentuma, kuopparinta, korkea suulaki, matala jalkaterän kaari ja isot korvalehdet. Käytöshäiriöt, hidas puheenkehitys, vuorovaikutuksen poikkeavuus ja ADHD-piirteistö ovat tavallisia. 0,45 %:lla autismikirjon henkilöistä on fragiili-X-oireyhtymä ja useimmilla pojilla, joilla on fragiili-X-oireyhtymä, on autistisia piirteitä. Taudinkantajamiehet ja 50 % naisista ovat oireettomia. Oireisista tytöistä 50 % on heikkolahjaisia ja puolet lievästi kehitysvammaisia. Myös tytöillä huono katsekontakti, ulkonevat isot korvalehdet ja poikkeavan voimakas ujous ovat tyypillisiä piirteitä (OMIM, Orphanet, Moss ym 2009, Richards ym 2015, Marlborough ym. 2021)

Tuberoosiskleroosin (TS) esiintyvyys on 1:6000-1:30 000. Oireiden vaikeusaste ja määrä vaihtelevat, ja epäily taudista voi herätä jo sikiön ultraäänitutkimuksessa, kun todetaan sydämessä tai munuaisissa kasvaimia. Tavallista on myös, että lapsi, joka sairastaa tuberoosiskleroosia saa jo ensimmäisten elinkuukausiensa aikana epileptisiä kohtauksia, infantiilispasmeja, ja lapsen iholla nähdään vaaleita lehydykänmuotoisia läiskiä. Pään kuvantamistutkimuksissa nähdään aivokammioiden seinämissä tubereita eli kyhmyjä, jotka kalkkeutuvat. Hyvänlaatuisia kasvaimia voi olla myös muualla iso- ja pikkuaivojen alueella. Kasvojen alueella nähdään tyypillistä ihottumaa ja silmänpohjissa verkkokalvon kasvaimia. Lapsena alkavaan tautimuotoon liittyy yleensä kehitysvammaisuus, mutta aikuisena ilmenevään muotoon ei liity älyllisen kehityksen häiriöitä. Tauti liittyy 80–90 %:lla geenimutaatioon, TS:a aiheuttavia geenejä on paikannettu mm. 9q34 ja 16p13 kromosomialueille. (OMIM,

Orphanet). Autismikirjon häiriön esiintyvyys TS:ssa on n. 30–50 %, riski on suurempi, silloin kun liitännäishäiriönä oli kehitysviive- tai -vammaisuus ja epilepsia (Smalley ym 1998, Moss ym 2009, Richards ym 2015, Capal ym 2021).

Klinefelterin oireyhtymässä esiintyvyys on n. 1:600. Oireyhtymään ei liity epämuodostumia. Kivesten kehitys häiriintyy ja murrosiän kehitys viivästyy. Pituuskasvu jatkuu tavallista pidempään, joten Klinefelter-miehet ovat yleensä 5–10 cm normaalia pidempiä ja pitkäraajaisia. Potilaat ovat yleensä hedelmättömiä. Laajat oppimisvaikeudet ovat tavallisempia 47,XXY-miehillä kuin keskimäärin normaaliväestössä. Ruotsalaistutkimuksessa (Cederlöf ym 2014) tutkittiin autismikirjon häiriön esiintyvyyttä Klinefelter-henkilöillä (no=860) verrattuna kontrolleihin (no=86 000). Autismikirjon häiriötä esiintyi n. kuusi kertaa enemmän Klinefelterin oireyhtymässä kuin verrokeilla (OR 6.2, CI 4.0-9.4).

47,YYY:n esiintyvyys on 1:1000. Ylimääräisen Y-kromosomin geenit lisäävät pituuskasvua, mutta murrosiän kehitys ja hedelmällisyys ovat normaaleja. Kromosomimuutos voi altistaa osan miehistä oppimisvaikeuksille, käytös- ja tunne-elämän häiriöille ja sosioemotionaalisen kehityksen häiriöille. 47,XXY-pojilla ja miehillä on todettu enemmän autismikirjon häiriötä kuin väestössä keskimäärin. Mm Tartaglian (2017) tutkimuksessa 20/57 (33 %) 47,XXY-miehestä oli diagnosoitavissa autismikirjon häiriö ja Bardsleyn (2013) tutkimuksessa 26/90 (29 %) 47,XXY-miehestä täytti autismikirjon häiriön diagnostiset kriteerit. Samassa tutkimuksessa 47,XXY-miehillä todettiin myös makrokefalia, hypotoniaa, hyperteloriaisia ja klinodaktylia sekä makro-orkismi. Kyseisessä oireyhtymässä sekä ulkoiset piirteet että käyttäytymisen häiriöt ovat kuitenkin lieviä ja on todennäköistä että osa 47,XXY-miehistä on diagnosoimattomia.

Downin oireyhtymä (21-trisomia) voi johtaa raskauden keskeytymiseen vielä loppuraskaudenkin aikana, esiintyvyys elävänä syntyneillä on 1:600. Sydämen ja ruuansulatuskanavan synnynnäiset epämuodostumat ja häiriöt ovat tavallisia. Jo vastasyntyneellä nähdään dysmorfisia piirteitä, kuten kallon ja kasvojen luiden poikkeavaa kehitystä ja tyypillisiä ulkonäköpiirteitä, matalaa lihasjänteveyttä, hidasta puheen ja motoriikan kehitystä, infektioalttiutta ja valkosolujen toimintahäiriötä. Lyhytkasvuisuus, viivästynyt puberteetti ja keskivaikea kehitysvammaisuus ovat ominaisia Down-ihmisille. (Lääketieteellinen genetiikka, Duodecim 2016). Systemaattisessa katsauksessa autismikirjon häiriön esiintyvyys Downin oireyhtymässä on n. 12–41 % (Richards ym 2015, Diniz ym 2022).

FAS (fetal alcohol syndrome) eli fetaalialkoholioireyhtymä aiheutuu äidin raskaudenaikaisesta alkoholinkäytöstä. FAS:iin on yhdistetty dysmorfisia kasvonpiirteitä, mm. lyhyt luomirako, mikrokefalia (pienipäisyys), ohut ylähuuli, kehittymätön filtrum, oppimisvaikeudet, ADHD, autismikirjon piirteitä ja osalla FAS-lapsista myös älyllinen kehitysvammaisuus. Kasvuhäiriö ennen ja/tai jälkeen syntymän tai kasvun viive on tavallinen. FASD (fetal alcohol spectrum disorders) käsittää kaikki

alkoholista aiheutuvat kehityshäiriöt. Muun muassa pFAS (partial fetal alcohol syndrome), ARDB (alcohol related birth defects) ja ARND (alcohol related neurodevelopmental disorder) kuvaavat raskaudenaikaisesta alkoholinkäytöstä aiheutuvia kehityksen häiriöitä (Riley ym. 2011). Systemaattisessa katsauksessa (Lange ym 2018) autismikirjon esiintyvyys FASD-henkilöillä oli yli kaksinkertainen verrattuna esiintyvyyteen väestössä keskimäärin. (Del Capo ym 2017, Nanson ym 1992)

Sotosin oireyhtymä on paikannettu kromosomialueelle 5q35.3 deleetio ja NSDI-geenin mutaatioksi. Sotosin oireyhtymä on neurologinen häiriö, jossa korostuvat tyypilliset kasvojen piirteet. Korkea kitalaki, esiin työntyvä leuka, makrokefalia, isokokoisuus usein jo syntyessä, edellä oleva luustoikä, mahdollisesti keskimääräistä laajemmat aivokammiot, matalahko lihajänteisyys, synnynnäinen sydänvika, epileptisiä kohtauksia ja kehitysviivettä, oppimisvaikeutta ja jopa kehitysvammaisuutta todetaan. (OMIM). Sotosin oireyhtymässä on myös kuvattu autismikirjon häiriöön sopivia käyttäytymispiirteitä (Sheth ym 2015, Lane ym 2016).

Rettin oireyhtymän esiintyvyys on 1:10 000–1:15 000 elävänä syntynyttä tyttöä kohden. Varhaiskehitys on normaalia. Ensioireet havaitaan noin vajaan vuoden iässä, jolloin mm. liikunnallinen kehitys pysähtyy. Lihajänteisyys on matala, katsekontakti vähäinen, vapinaa, tasapainovaikeuksia ja ataksiaa esiintyy. Puheen kehitys pysähtyy, samoin mielekäs leikki ja käsien käyttö. Noin 2–4-v. iässä käsien pesemistä muistuttavat pakkoliikkeet ja hyperventilaatio-kohtaukset ja apneointi (hengityskatkos) tulevat esiin. Tauti johtaa kehitysvammaisuuteen, myös epileptiset kohtaukset ovat yleisiä. Pieni päänympäryys ja niukka kasvu ovat tyypillisiä. Rettin syndrooma on aiemmin luokiteltu autismikirjon häiriöihin, mutta ei enää ICD-10-tautiluokituksessa (OMIM, Moss ym 2009, Richards ym 2015).

Smith-Magenis oireyhtymässä on tyypillistä huomattava ylipaino, inihäiriöt, kehitysviive tai -vamma, ADHD, itseään vahingoittava käytös ja autismikirjon häiriöön yhdistettyjä käytöspiirteitä. Oireyhtymä on harvinainen (esiintyvyys n. 1:25000) ja oireyhtymään liittyy myös kasvojen ja kallon muodon poikkeavia piirteitä, lyhytkasvuisuutta, lyhyehköt sormet ja varpaat ja harvoin myös suulakihalkioita (Laje ym 2010).

Cohenin oireyhtymä kuuluu suomalaiseen tautiperintöön ja sen esiintyvyys on 1:100 000. Geenipaikka sijaitsee kromosomissa 8q22-23. Tyypillisiä oireita ovat alentunut lihajänteisyys, heikentynyt näkökyky, silmänpohjamuutokset ja keskivaikea älyllinen kehitysvammaisuus. Kasvonpiirteet ovat dysmorfiset käsittäen aaltomaiset luomiraot, lateraalisesti paksut kulmakarvat, ulkonevat ylätuhampaat ja lyhyen ylähuulivaon. Cohenin oireyhtymään on liitetty autismikirjon häiriölle tyypillisiä käyttäytymispiirteitä tutkimuksissa, joissa on kartoitettu autismikirjon esiintyvyyttä geeneettisissä oireyhtymissä (Cohen ym 2005, Richards 2015).

Angelmannin oireyhtymän geenivirhe paikantuu kromosomialueelle 15q11.2-q13. Angelmannin oireyhtymään kuuluu vaikea kehitysvammaisuus ja puheen kehi-

tyksen viive tai puuttuminen. Potilaat ovat yliaktiivisia, epilepsia ja vaikeahoitoinen unettomuus ovat tyypillisiä. Dysmorfisiin piirteisiin kuuluu mikrokefalia ja litteä takaraivo, suuri suu, kielen ulostyöntyminen, runsas kuolaaminen, hampaiden kehityshäiriöt, lyhyt filtrum ja ohut ylähuuli. Potilaat ovat usein iloisia ja toistuvat naurukohtaukset ovat tavallisia. Alaleuka saattaa olla eteen työntynyt ja kädet ja jalkaterät saattavat olla pienet. Skolioosi eli vinoselkäisyys on tavallinen löydös (OMIM, *Lääketieteellinen genetiikka*, Duodecim 2016). Autismikirjon esiintyvyys on ollut merkittävästi normaaliväestöstä suurempi mm systemaattisessa katsauksessa ja meta-analyseissä (Moss ym 2009 ja Richards ym 2015).

CHARGE-assosiaation geenivirhe paikantuu kromosomialueelle 8q12. Tyypillisiä poikkeavuuksia ovat suulakihalkio, kasvohermon halvaus, sydämen rakennepoikkeavuudet, nenänieluaukkujen (choanal atresia) puutos ja sisäkorvan rakenteelliset poikkeavuudet, kasvuhäiriö ja jopa kuurous. Silmänpohjissa todetaan koloboomia (silmän verkkokalvon kiilapuutos). Potilaat ovat tavallisimmin kehitysviiveisiä ja useat kehitysvammaisia. Autismikirjon häiriön esiintyvyys on n. 15-50% (OMIM, Orphanet, Moss ym 2009, Richards ym 2015).

Noonanin oireyhtymän aiheuttavan geenin (PTPN11) mutaatio paikantuu kromosomiin 12q24. Oireyhtymälle tyypillisiä piirteitä ovat lyhytkasvuisuus, sydämen rakennehäiriöt, kehitysvammaisuus, tuki- ja liikuntaelimestön häiriöt ja kasvojen dysmorfiset piirteet kuten leveä otsa, hypertelorismi, korkea kitalaki, matalalla sijaitsevat ja taaksepäin kääntyneet korvalehdet (OMIM). Neuropsykiatriset liitännäis-oireet ovat tyypillisiä Noonanin oireyhtymässä ja mm autismikirjon esiintyvyys on kohonnut (Richards ym 2015, Naylor ym 2023).

Williamsin oireyhtymän aiheuttaa deletio kromosomialueella 7q11.23 ja tyypillisiä piirteitä oireyhtymälle ovat kehitysvammaisuus, aortan ahtauma, hyperkalsemia, hampaiden poikkeavuudet ja deformiteetit ja tyypilliset dysmorfiset kasvopiirteet ("elfin facies"). Autismikirjon esiintyvyys Williamsin oireyhtymässä oli systemaattisessa katsauksessa n. 12 % (Richards ym 2015, OMIM).

22q11.2 -oireyhtymän esiintyvyys on 1:5000–1:10 000. Oireyhtymää kuvataan myös termillä CATCH, joka on johdettu oireyhtymän tyypilöydöksistä; sydänvika (cardiac abnormality), dysmorfiset piirteet (abnormal facies), kateenkorvan kehityshäiriö (thymic hypoplasia), suulakihalkio (cleft palate), lisäkilpirauhasen vajaatoiminta (hypoparathyreosis). Puheen kehityksen viive ja oppimishäiriöt ovat oireyhtymälle tyypillisiä. Tyypilliset kasvopiirteet ohjaavat oireyhtymän tunnistamiseen. Kaikilla oireyhtymää sairastavilla ei ole em. piirteitä tai oireita. Lapsi on usein motorisesti kömpelö, lihasjänteisyys on poikkeavan matala, ja nivelissä on ylitaipuisuutta. Autismikirjon esiintyvyys on n. 11 %, mutta autistisia piirteitä tavataan useammalla (OMIM, Niklasson ym 2009, Richards ym 2015, Ousley ym 2017).

Fenyyliketonurian (PKU) geenivirhe on paikannettu kromosomiin 12q24.1, esiintyvyys on 1:4000–1:100 000. Sairauden tunnistaminen on tärkeää, koska ajoissa

aloitettu dieettihoito ehkäisee lapsen vammautumisen. Sairaus johtuu fenyylialaniinihiydroksylaasin puutteesta, jolloin fenyylialaniinin pitoisuus veressä lisääntyy. Suomessa on alettu seuloa PKU:a vastasyntyneiltä vuodesta 2015 lähtien. PKU-lapset ovat vastasyntyneinä oireettomia, mutta diagnoosin ja dieettihoidon viivästyminen parin ensimmäisen viikon aikana johtaa kouristuksiin ja kuukausien myötä kognitiivisen kehityksen viiveeseen. Mikrokefalia eli pienipäisyys ja käyttäytymisongelmat ovat tyypillisiä. Autismikirjon häiriötä esiintyy n. 5-20 %:lla (OMIM, Moss ym 2009).

Sikiöaikaisessa valproaatioireyhtymässä niin ikään tyypillisiä ovat dysmorfiset kasvojenpiirteet, mm. epikantuspöimut (silmäluomen ihopöimut), litteä nenänselkä, ylöspäin kääntyneet sieraimet, ohut filtrum, ohut ylähuuli ja paksu alahuuli, hypospadia (virtsaputken alahalkio), synnynnäisiä sydänvikoja ja polydaktylia eli monisormisuus. Myös kehityksen viive, raajapöikkeavuudet ja hermostoputken sulkeutumishäiriöt voivat kuulua oireyhtymään (OMIM, Williams ym. 2001, Christensen ym 2013, Kim ym 2019).

Vuosina 1989–1991 lasten silmälääkärit tutkivat 86 talidomidille altistunutta 27–29-vuotiasta aikuista. Tutkimuksen tavoitteena oli kuvailla silmien liikehäiriöitä ja rakenteellisia pöikkeavuuksia. Tutkijat päätelivät, että oftalmologiset eli silmien toiminnan ja rakenteiden pöikkeavuudet sekä aivohermojen toiminnan häiriöt johtuivat varhaisen herkün aikaikkunan aikana otetusta talidomidilääkkeestä. Neljällä tutkitavalla oli autismi silmien liikehäiriöön ja kasvohermon häiriöön yhdistyneenä (Strömland ym 1994). Jatkotutkimuksena syntyi ruotsalainen tutkimus, jossa vuosien 1995–1998 aikana tutkittiin 25 yksilöä, joilla oli Möbius-sekvenssi. Kyseisessä häiriössä VI- ja VII-aivohermo ovat synnynnäisesti vaurioituneet yhdistyneenä mm. muihin aivohermojen toimintahäiriöihin, raajojen ja kraniofasiaalisiin epämuodostumiin ja rakennepöikkeavuuksiin. Autismikirjon esiintyvyys Möbius-sekvenssissä oli kohonnut (Miller ym. 2004).

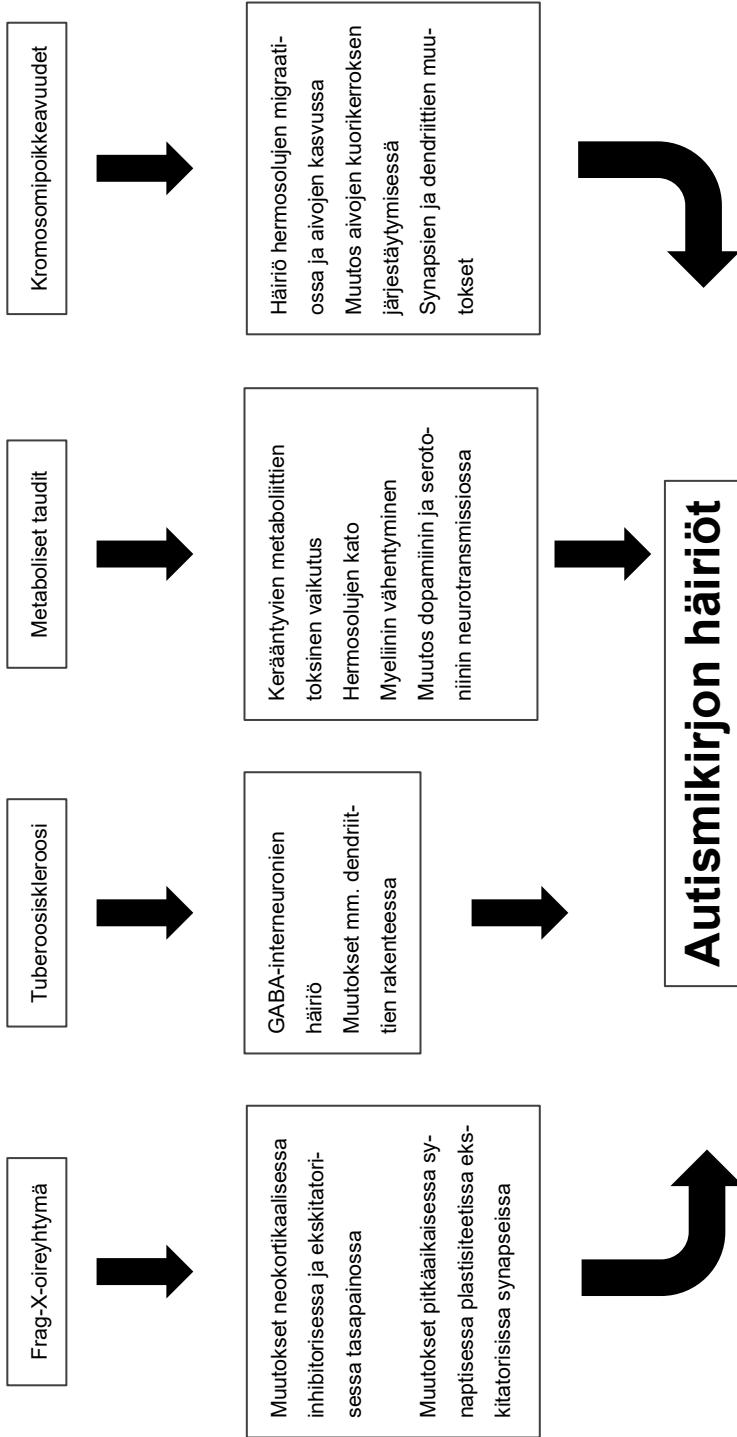
Goldenhaarin oireyhtymä tarkoittaa nk. hemifasiaalista mikrosomiaa, jossa toinen puoli kasvoista on vaurioitunut siten, että esim. ulkokorva tai korvakäytävä saattaa puuttua kokonaan. Myös muissa saman puolen kasvojen alueen rakenteissa on pöikkeavuutta, mutta myös sydänvikoja, selkärangan ja keskushermoston pöikkeavuuksia esiintyy. Myös nimitystä oculo-aurico-vertebraalinen oireyhtymä käytetään kuvaamaan tyypillisiä silmien dermoidikystia, korvien epämuodostumia ja selkäranka-anomalioita (Orphanet). Etiologia on tuntematon. Goldenhaarin oireyhtymään on yhdistetty oppimisvaikeuksia ja kehitysviivettä sekä autismikirjon häiriötä. Tutkimuksia on kuitenkin vähän ja otoskoot pieniä (Miller ym 2004, Johansson ym 2007)

PTEN-hamartoomatumorioireyhtymässä on suurentunut kasvainriski, suurikokoisuus, motorisen kehityksen viivettä ja myös yleistä kehitysviivettä sekä makrokefalia. Myös harmaakaihia ja kasvojen alueen dysmorfisia piirteitä on kuvattu. (OMIM, Orphanet, McBride 2010, Kurata ym 2018, Varqa ym 2009).

Taulukko 3. Autismit kirjoon liitettyjä oireyhtymiä.

Syndrooma	Etiologia	Esiintyvyys	Tavallisimmat kliiniset piirteet ja löydökset
Angelman	15q11.2-q13 poikkeavuudet	1–9:100 000	vaikkea kehitysvammaisuus, puheen puuttuminen, yliaktiivisuus, epilepsia, unettomuus, mikrokefalia, liitettä takaraivo, suuri suu, kielen ulostyöntyminen, hampaiden kehityshäiriöt, lyhyt filtrum, ohut ylähuuli, eteenpäin työntyvä alaleuka, skolioosi
CHARGE-assosiaatio	8q12 deleetio, CDH7-geenivirhe	1–9:100 000	suulakihalvio, kasvohermohalvaukset, sydämen rakennepoikkeavuudet, kasvuhäiriö, sisäkorvan rakennepoikkeavuudet, koloboomat, kehitysviive/-vammaisuus
Cohen	8q22-23-deleetio	1:100 000	matala lihasjänteyvyys, näkövamma, kehitysvammaisuus, dysmorfiset piirteet; aaltomaiset luomiraot, ulkonevat yläetuhampaat; lateraalisesti paksunevat kulmakarvat
Down	21-trisomia	1:600	kehitysvammaisuus, sydämen ja ruuansulatuskanavan rakennepoikkeavuudet, infektiotaltius, dysmorfiset kasvojen piirteet, matala lihasjänteyvyys
FAS	alkoholi	4:1000	epikantus, liitettä filtrum, mikrokefalia, kasvuhäiriö, oppimisvaikeudet tai lievä kehitysvammaisuus
Fenyyl-ke-tonuria	12q24.1-deleetio, PAH-geenivirhe	1:4000–1:100 000	mikrokefalia, käytösongelmat, hoitamattomana kehitysvammaisuus
Fragiili-X	FMR I-geenin poikkeavuus	miehet 1:1250, naiset 1:2500	kehitysviive, pitkänomaiset kasvat, suuret korvalehdet, kehitysviive, yliojentuvat nivelet, aortan laajentuma, kuopparinta, pojilla keskivaikea kehitysvamma, työillä oppimisvaikeudet tai lievä kehitysvamma
Goldenhaar	Etiologia tuntematon		sydänviat, keskushermoston poikkeavuudet, hemifasiaalinen mikrosomia
Klinefelter	ylimääräinen X-kromosomi	1:500–1:1000	viivästynyt puberteetti, heikkolahjaisuus, oppimisvaikeudet
Möbius-sekvenssi	Etiologia tuntematon	1:50 000	raajojen epämuodostumat, kraniofasiaaliset epämuodostumat, VI-VII-aivohermojen poikkeavuudet
Neuro-fibromatoosi I	NF1-geenin poikkeavuus	1:3500	café au lait -läiskät iholla, neurofibroomat, Lischin nodulukset, oppimisvaikeudet 40–70 % ja kehitysvammaisuus 5–10 %:lla, näkövamma, kasvaimet, näköhermon kasvaimet,

Noonan	12q24, PTPN11-geenin mutaatio, RAS-geenivirheet	1–5/10 000	lyhytkasvuisuus, sydänvialat, kasvojen dysmorfiset piirteet, leveä otsa, hyperteloirismi, korkea kitalaki, taaksepäinkääntyneet korvalehdet, turpeat silmäluomet
PTEN-hamartooma-kasvain oireyhtymä	PTEN-geenivirhe	tuntematon	suurikasvuisuus, makrokefalia, suurentunut kasvainriski, kehitysviive, pieni leuka, harmaakaihi, motorillan kehityshäiriö
Rettin oireyhtymä	MECP-geenivirhe	1:10 000– 1:15 000 tyttöä	mikrokefalia, kasvuhäiriö, käsien pakkoliikkeet, hyperventilaatio, apneointi, kehityksen taantuminen, kehitysvammainen
Smith-Magenis	17p11.2 deleetio, RAI1-geenivirhe	1:25 000	ylipaino, kehitysviive/-vamman, unihäiriö, haastava käytös, itseään vahingoittava käytös, ADHD, epilepsia
Sotos	5q35.3-deleetio NSD1-geenin mutaatio	1–9:100 000	suurikasvuisuus, korkea suulaki, esiintyvä leuka, makrokefalia, oppimisvaikeudet, kehitysviive tai kehitysvammainen
Tuberoosi-skleroosi	geenimutaatio 9q34 tai 16p13 -alueilla	1:6000– 1:30 000	epilepsia, vaaaleat läiskät iholla, kasvaimet, kasvojen tyypillinen ihottuma, kehitysvammainen
Valproaatti-oireyhtymä	äidin raskaudenaikaisen valproaattilääkityksen		epikantus, liiteä nenänselkää, ohut filtrum ja ylähuuli, sydänvialat, kehitysviive, polydaktylia
22q11.2 deleetio	22q11.2-deleetio	1:5000– 1:10 000	sydänvialat, lisäkilpirauhasen vajaatoiminta, kasvojen dysmorfiset piirteet, suulaki-halkio, puheenkehityksen viive, oppimisvaikeudet, kehitysviive, n. 1/3:lla kehitysvamma, matala lihasjänteyks, motorillan kehityshäiriö
Williams	7q11.23-deleetio	1:7500	aortan ahtauma, kehitysvammainen, hyperkalsemia, hampaiden poikkeavuudet, dysmorfiset kasvojen piirteet
47,XXY	ylimääräinen Y-kromosomi	1:1000	pitkikasvuisuus, oppimisvaikeudet, käytös- ja tunne-elämän vaikeudet



Kuva 9. Autismikirjo ja oireyhtymät (Benvenuto ym. 2009, suom.) Useissa syndromiseen autismiin liittyvissä lääketieteellisissä tiloissa aivojen kasvu, kortikaaliset yhteydet ja neurotransmittereiden (välittäjäaineiden) kulku on häiriintynyt. Nämä neurobiologiset muutokset vaikuttavat todennäköisesti sosiaalisen käyttäytymisen ja kommunikaation kehittymiseen varhaislapsuudessa. (Benvenuto ym. 2009).

3 Tutkimuksen tavoitteet ja hypoteesit

Tutkimuksen keskeisenä tavoitteena oli tutkia kansallisiin rekisteritutkimuksiin pohjautuen autismikirjon häiriöiden yhteyttä synnynnäisiin epämuodostumiin ja oireyhtymiin suomalaisessa väestössä. Tutkimuksen osatavoitteita olivat:

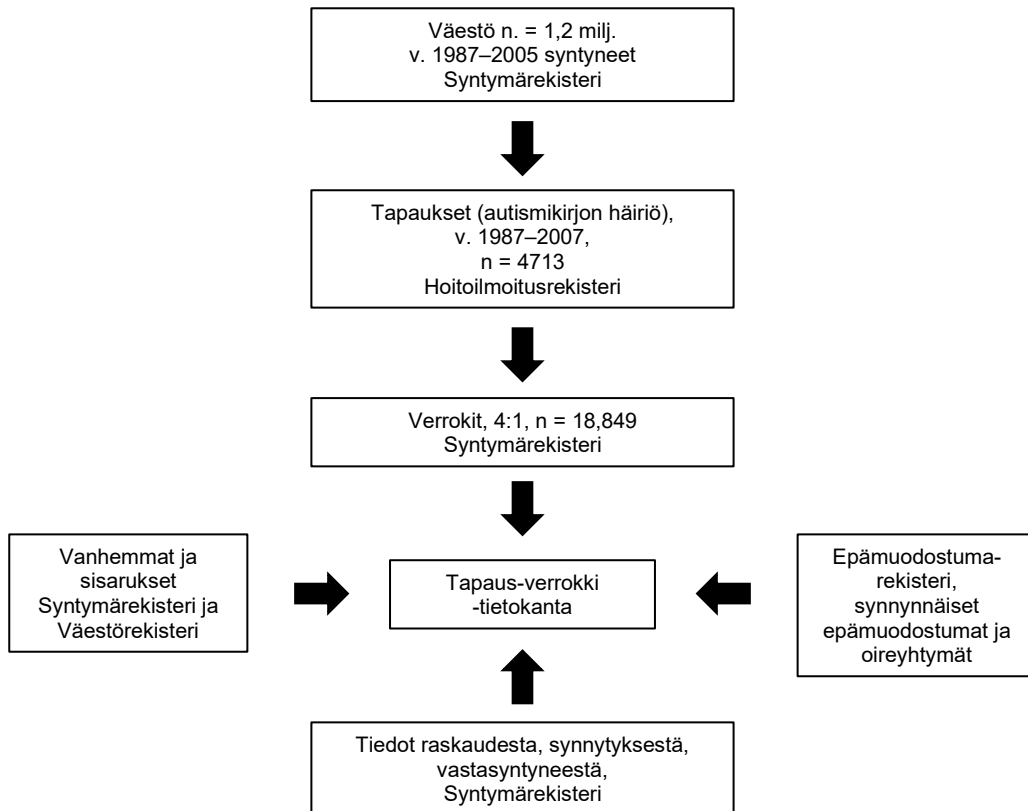
- Osatyö I: Autismikirjon häiriöiden yhteys synnynnäisiin epämuodostumiin eri autismikirjon alaryhmissä (lapsuusiän autismi, Aspergerin syndrooma ja PDD/PDD-NOS) sekä autismikirjon yhteys synnynnäisiin epämuodostumiin, jos liitännäishäiriönä on älyllinen kehitysvammaisuus (PDD/PDD-NOS ja lapsuusiän autismi). Hypoteesina oli, että autismikirjon häiriöllä on laaja-alaisesti yhteyttä synnynnäisiin epämuodostumiin erityisesti lapsuusiän autismin ja PDD-NOS/PDD-alaryhmissä. Hypoteesina oli myös, että silloin kun autismikirjoon liittyy älyllinen kehitysvammaisuus, yhteys on vahvempi.
- Osatyö II: Autismikirjon häiriöiden yhteys eri elinjärjestelmien synnynnäisiin epämuodostumiin silloin, kun liitännäishäiriönä on kehitysvammaisuus, ja ilman kehitysvammaisuutta. Autismikirjon häiriöitä tarkasteltiin yhtenä joukkona (lapsuusiän autismi, Aspergerin syndrooma ja PDD/PDD-NOS). Hypoteesina oli, että autismikirjolla on muita epämuodostumia vahvempi yhteys pään ja kasvojen alueen ja keskushermoston synnynnäisiin epämuodostumiin. Hypoteesina oli myös, että yhteys on vahvempi, jos liitännäishäiriönä on älyllinen kehitysvammaisuus.
- Osatyö III: Synnynnäisten oireyhtymien ja autismikirjon häiriöiden yhteys. Hypoteesina oli, että autismikirjolla on yhteyttä useisiin etiologialtaan erilaisiin oireyhtymiin, erityisesti oireyhtymiin, joissa esiintyy kraniofasaalisesti painottuneita synnynnäisiä epämuodostumia.

4 Aineisto ja menetelmät

4.1 Tutkimusasetelma

Tässä tutkimuksessa aineistona käytettiin väestöön pohjautuvia kansallisia rekisterejä. Tutkimus on osa laajempaa FIPS-A (Finnish Prenatal Study of Autism Spectrum Disorders) -tutkimusta (Lampi ym. 2011, kuva 10). Kyseessä on tapaus-verrokki-tutkimusasetelma 1.1.1987–31.12.2005 Suomessa syntyneistä lapsista (n. 1 200 000 hlö). Tutkittaviksi hyväksyttiin kaikki edellä mainittuna aikana Suomessa syntyneet lapset, joilla oli 31.12.2007 mennessä diagnosoitu jokin autismikirjon häiriö kansallisen Hoitoilmoitusrekisterin (HILMO) mukaan (n = 5019). Heistä 1132:lla oli lapsuusiän autismi, 1785:lla Aspergerin oireyhtymä (AS) ja 1796:lla laaja-alainen kehityshäiriö (PDD tai PDD-NOS, pervasive developmental disorder). Muut autismikirjon häiriön diagnoosit jätettiin pois, koska niiden esiintyvyys oli hyvin vähäinen (mm. ICD-10:n mukaan F84.1, F84.2, F84.3, F84.4).

Tässä tutkimuksessa tapaus-verrokkiasetelma kohdistettiin ajanjaksolle 1.1.1987–31.12.2000 (n = 868 766), eli kaikki 31.12.2000 mennessä Suomessa syntyneet lapset otettiin aineistoon mukaan, ja tutkittavia seurattiin vuoteen 2007 asti. Aspergerin oireyhtymässä diagnoosi annettiin keskimäärin 9,6 vuoden (SD 3,3-v.) iässä, lapsuusiän autismissa keskimäärin 5,5 vuoden iässä (SD 3,6-v.) ja PDD/PDD-NOS-ryhmässä keskimäärin 7,2 vuoden iässä (SD 3,4-v.) (Hinkka-Yli-Salomäki ym. 2014).



Kuva 10. Kaavio FIPS-A (Finnish Prenatal Study of Autism Spectrum Disorders) -tutkimusasetelmästä.

4.2 Kansalliset rekisterit

Tutkimuksessa käytettiin Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) ylläpitämiä kansallisia rekistereitä. THL on Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriön alainen tutkimus-, tilasto- ja kehittämislaitos. Tässä tutkimuksessa käytettiin Väestörekisteriä, Syntymärekisteriä, Hoitoilmoitusrekisteriä sekä Epämuodostumarekisteriä (Kuva 10). Rekisteritiedot yhdistettiin Turun Yliopiston Lastenpsykiatrian tutkimuskeskuksessa käytettävällä henkilökohtaista identiteettitunnusta. Tämän jälkeen tutkijoilla ei ollut henkilötietoja käytettävissään (kts. kohta 4.7 Eettisyys).

4.2.1 Epämuodostumarekisteri

Synnynnäiset epämuodostumat ja oireyhtymät etsittiin Epämuodostumarekisteristä. Rekisteri on perustettu vuonna 1963 ja se on THL:n ylläpitämä. Rekisterin tarkoitus on kerätä tietoa synnynnäisistä epämuodostumista, ja tunnistaa ajoissa esim. mahdollisia ympäristön teratogenejä. Suomi kuuluu myös Euroopassa toimivaan

EUROCAT-tietojärjestelmään, johon kerätään tietoa Euroopassa esiintyvistä epämuodostumista. Epämuodostumarekisteriin kerätään tietoa sairaaloista, terveysalan ammattilaisilta ja sytogeneettisistä laboratorioista. Rekisteriin kerätään tietoa myös muista kansallisista rekistereistä, kuten Hoitoilmoitus- ja Syntymärekistereistä. Rekisterin keräystapaa muutettiin vuonna 1993, ja uudistuksen jälkeiset rekisteritiedot ovat laadultaan ja kattavuudeltaan paremmat kuin vuosien 1963–1992 tiedot. Erikoissairaanhoidon vuodeosastojen tiedot on kerätty vuodesta 1969 alkaen, mutta esim. erikoissairaanhoidon avokäyntien tiedot vasta vuodesta 1998. Perusterveydenhuollon avohoidon käynnejä, esim. terveyskeskuksissa, on alettu kerätä vasta vuonna 2011.

Rekisterin tiedonkeruutapojen ja sairaaloiden ilmoittamisaktiivisuuden lisäksi myös epämuodostumien määrittelmät, luokittelut, koodaustavat, diagnostiikka, hoito ja kuolleisuus ovat muuttuneet vuosien aikana. Sikiöseulontojen ja -diagnostiikan kehittymisen myötä mm. sikiöperusteella tehdyt raskaudenkeskeytykset ovat lisääntyneet, mikä tulee esiin erityisesti vaikeiden epämuodostumien kohdalla. Rekisterissä on tietoa synnynnäisistä kromosomipoikkeavuuksista ja synnynnäisistä epämuodostumista kuolleina ja elävänä syntyneistä ja sikiöistä (mm. raskaudenkeskeytykset ja spontaanit keskenmenot). Tietoa kerätään pääasiassa syntymän jälkeisen ensimmäisen vuoden aikana, mutta myös myöhemmin lapsuusiässä havaituista poikkeavuuksista. Epämuodostumarekisterin tietoja ja aineistoa korjataan ja täydennetään jatkuvasti. Rekisteritietoa kerätään ICD-tautiluokitusjärjestelmän perusteella, ja diagnoosikoodin lisäksi rekisterissä on sanallinen diagnoosikuvaus. Epämuodostumaluokittelu perustuu ICD-9-CM- (ICD-9, clinical modification, WHO 1979) ja brittiläisen Lastenlääkäriyhdistyksen (BPA, British Pediatric Association) tautiluokitukseen (v. 1979).

Tietoa kerätään pääasiassa merkittävistä synnynnäisistä epämuodostumista (MCA, major congenital anomalies). Myös pieniä/vähäisiä synnynnäisiä epämuodostumia ilmoitetaan rekisteriin ICD-koodin ja sanallisen diagnoosikuvauksen muodossa, ja ne luokitellaan Epämuodostumarekisterin poissulkulistan perusteella, mutta niitä ei ilmoiteta kokonaismäärään. Pienet epämuodostumat sisällytetään kuitenkin rekisteriin, erityisesti jos ne liittyvät merkittävään epämuodostumaan. Rekisterissä ilmoitetaan myös mahdollinen kromosomi- tai DNA-löydös. Muun muassa vuosina 1993–2000 Epämuodostumarekisteriin ilmoitettiin vuosittain noin 1400–1900 merkittävää epämuodostumaa ja keskimäärin 1780 pientä/vähäistä epämuodostumaa (n. 50,5 % rekisteriaineistosta), joita ei laskettu mukaan esiintyvyyss lukuihin. Kaikkiaan noin 7 %:lla vastasyntyneistä oli epämuodostuma, joka ilmoitettiin Epämuodostumarekisteriin ja 3 %:lla ilmoitetuista oli merkittävä epämuodostuma Keräystavassa, mm. inkluusio- (sisäänotto) ja eksklusio (poissulku) -kriteereissä noudatetaan Euroopassa toimivaa EUROCAT-tutkimusjärjestelmää (European sur-

veillance of congenital anomalies), jonne myös Suomen Epämuodostumarekisterin tietoja viedään. (www.thl.fi)

4.2.2 Hoitoilmoitusrekisteri (HILMO)

Hoitoilmoitusrekisteristä eli HILMO:sta kerättiin tutkittavat, joilla on autismitietä häiriö tai älyllinen kehitysvammaisuus. Tietoa kerättiin myös mahdollisista muuttujista. Rekisteri on perustettu vuonna 1967 ja sitä ylläpitää THL. Rekisterissä on sairaaloiden sisäänkirjattuja potilaita kaikista Suomen sairaaloista vuodesta 1967 lähtien, ja erikoissairaanhoidon avokäynnit vuodesta 1998 lähtien. Vuonna 2011 rekisteriin lisättiin perusterveydenhuollon avokäynnit. Rekisterissä ovat kaikki sairaaloissa, terveyskeskuksissa ja vuodeosastoilla, puolustusvoimien hoitoyksiköissä, vankiloissa ja yksityissairaaloissa tehdyt lääketieteelliset diagnoosit. Rekisterissä on henkilötunnus, sisään- ja uloskirjoituspäivät, päädiagnoosi uloskirjattaessa ja kolme mahdollista muuta diagnoosia. Rekisterissä käytetään ICD-tautiluokitusta. HILMO sisältää kattavasti tiedot vuodeosastopotilaista, mutta tietoa erikoissairaanhoidon avokäyntien kattavuudesta ei ole (Sund 2012).

4.2.3 Syntymärekisteri

Kansallista Syntymärekisteriä käytettiin tässä tutkimuksessa verrokkien, äitien ja mahdollisten muuttujien kartoittamiseksi. Syntymärekisteri on perustettu vuonna 1987 ja se on THL:n ylläpitämä. Rekisterissä on tietoa äidistä (mm. henkilötiedot, aiemmat raskaudet ja synnytykset ja raskaudenajan seuranta) ja synnytyksestä (synnytystapa, synnytyksen kesto, synnytyssairaala, arvio raskauden kestosta). Lisäksi rekisterissä on tietoa vastasyntyneestä lapsesta (henkilötunnus, syntymäpaino, 1 ja 5 min Apgar-pisteet, lapsen tiedot 7 vrk:n ikään mennessä). Rekisterin tiedot ovat kattavat, syntymätiedoista puuttuu vain noin 0,1 % synnytyksistä (Gissler ja Shelley 2002).

4.2.4 Väestörekisteri

Väestörekisterissä on perustietoa Suomen kansalaisista ja Suomessa vakinaisesti asuvista ulkomaiden kansalaisista. Väestörekisterikeskus on perustettu vuonna 1969. Rekisteriä ylläpitää Väestörekisterikeskus. Rekisterissä on mm. nimi, osoitetiedot, henkilötunnus, kansalaisuus, äidinkieli, perhesuhteet ja syntymä- ja kuolinpäivät. Tässä tutkimuksessa väestörekisteriä käytettiin isien ja mm. isän iän kartoittamiseen. Ikää käytettiin muuttujana. Isyys määritellään syntyneen lapsen äidin aviomiehen statukseksi. Jos äiti ei ole naimisissa, isä tunnustaa lapsen suullisesti tai DNA-testillä halutessaan. Isyys määritetään noin 98,3 %:lla lapsista.

4.3 Tutkittavat ja verrokkit

Tutkittavia/tapauksia tällä seurantajaksolla oli 4441. Tutkittavista erotettiin lapsuusikäen autismi (n = 1011, F84.0), Aspergerin oireyhtymä (n = 1776, F84.5) ja PDD/PDD-NOS (n = 1654, F84.8/F84.9). Suomalaisesta Syntymärekisteristä kartoitettiin verrokkit, joita oli neljä jokaista tutkittavaa kohti, yhteensä 17 727. Tutkittavat ja verrokkit yhdistettiin syntymäpäivän (+/- 30 pv), sukupuolen, synnytyssairaalan ja Suomessa asumisen osalta. Verrokkien poissulkukriteerinä oli autismikirjon häiriö ja älyllinen kehitysvammaisuus. Jos samalta paikkakunnalta ei löytynyt kontrollia, kartoitettiin sama synnytyssairaala tai sairaanhoitopiiri. Rekisteritietojen yhdistämisessä käytettiin jokaiselle suomalaiselle syntymässä annettua PIC- (personal identity) eli henkilötunnuskoodia. Suurin osa tutkittavista oli poikia (poikia n = 3540, tyttöjä n = 901).

Tutkittavat kartoitettiin Hoitoilmoitusrekisteristä ICD-diagnoosikoodien (299x, ICD-9 ja F84x, ICD-10) avulla. ICD-9-tautiluokitusjärjestelmä oli Suomessa käytössä 31.12.1995 asti ja ICD-10-tautiluokitus 1.1.1996 alkaen. Tutkittavien viimeisintä rekisteröityä diagnoosia käytettiin. Tämän vuoksi vain 19:lla tutkittavalla diagnoosi oli ICD-9-tautiluokituksen mukainen. Autismikirjon diagnooseista lapsuusikäen autismi on validoitu (Lampi ym. 2010). Suomessa autismikirjon diagnoosit tehdään erikoissairaanhoidon yksiköissä, mm. lastenneurologialla, lasten- ja nuorisopsykiatrialla ja lastentaudeilla.

Synnynnäiset epämuodostumat ja oireyhtymät kartoitettiin Epämuodostumarekisteristä ICD-9-CM-tautiluokituksen (BPA 1979) (740–759) ja sanallisen diagnoosikuvauksen mukaan.

Älyllinen kehitysvammaisuus huomioitiin siten, että autismikirjon häiriöiden ja synnynnäisten rakennepoikkeavuuksien välinen yhteys analysoitiin/stratifioitiin ilman kehitysvammaisuutta ja kehitysvammaisuuden kanssa. Kehitysvammaiset lapset etsittiin Hoitoilmoitusrekisteristä (HILMO) diagnoosikoodeilla (ICD-10/9; F70/317 (IQ 50–70), F71/318.0 (IQ 35–49), F72/318.1 (IQ 20–34), F73/318.2 (IQ<20), F78 (ei ICD-9-koodia, IQ määrittämätön), F79/319 (IQ määrittämätön)).

Terveyden ja Hyvinvoinnin laitos keräsi aineiston tutkittavista ja verrokeista, ja toimitti henkilötunnukset Turun yliopiston Lastenpsykiatrian tutkimuskeskukselle.

4.4 Sekoittavat/muuttuvat tekijät

Muuttuvat tekijät valittiin aiempien tutkimusten perusteella liittyen autismikirjon ja synnynnäisten epämuodostumien väliseen riskiin (Links ym. 1980, Hultman ym. 2002, 2011, Chen ym. 2009, Mann ym. 2010, Gardener ym. 2011, Jokiranta ym. 2013, Lampi ym. 2013). Sekoittaviksi tekijöiksi valittiin molempien vanhempien ikä, vanhempien psykiatriset häiriöt, äidin sosioekonominen asema (arvioitiin äidin ammatillisella tilanteella raskauden aikana) (Lehti ym. 2015), lapsen syntymäpaino

ja gestatioikä (raskauden kesto), raskauden keston suhteutettu syntymäpaino (Sankilampi ym. 2013) ja älyllinen kehitysvammaisuus. Sekoittavia tekijöitä testattiin tilastollisin menetelmin ja inkluusio (sisäänotto) tapahtui, jos kyseisellä muuttujalla esiintyi riittävä yhteys sekä synnynnäisiin epämuodostumiin ($p < 0,1$) että autismikirjon häiriöön ($p < 0,1$).

Taulukko 4. Äidin sosioekonominen status (SES) ja molempien vanhempien keskimääräiset iät tutkittavilla ja verrokeilla.

Äidin SES ^a	n = 4441 tapaukset n (%)	n = 17 695 verrokki n (%)
Ylempi toimihenkilö	518 (15,7)	2124 (16,0)
Alempi toimihenkilö	1430 (43,2)	6055 (45,7)
Työntekijä	715 (21,6)	2769 (20,9)
Muut	647 (19,6)	2307 (17,4)
Äidin ikä (ka SD)	29,8 (5,6)	29,4 (5,2)
Isän ikä (ka SD) ^b	32,3 (6,4)	31,9 (5,9)

Äidin sosioekonominen status (SES) ja vanhempien keskimääräinen ikä tapauksilla ja verrokeilla.

^aÄidin ammatti puuttuu (koko aineistosta) 5571 (25 %).

^bIsän ikä puuttuu; tapaukset n = 98 ja verrokki n = 208.

4.5 Synnynnäisten epämuodostumien ja oireyhtymien yhteys autismikirjon häiriöön, osatyöt I–III

Tutkittavat autismikirjon lapset (ICD-9/10; F84.0/299x, F84.5/299x, F84.8/F84.9/299x) identifioitiin Hoitoilmoitusrekisteristä ja verrokki (n = 17 727) Syntymärekisteristä.

Synnynnäiset epämuodostumat poimittiin Epämuodostumarekisteristä ICD-9-CM-tautiluokituksen (740–759) mukaisilla diagnooseilla ja sanallisen diagnoosivauksen avulla.

Verrokeilla ei ollut autismikirjon häiriötä eikä älyllistä kehitysvammaisuutta. Jokaista tutkittavaa kohti tunnistettiin neljä verkokkia. Edellä mainitut rekisteritiedot yhdistettiin ja vakioimattomat tilastolliset analyysit toteutettiin ehdollisella logistisella regressiomenetelmällä tutkittavien ja synnynnäisten epämuodostumien yhteydestä.

Seuraavaksi arvioitiin aiemman kirjallisuuden perusteella mahdolliset sekoittavat tekijät/muuttujat, joilla oli tilastollinen merkitsevyys sekä autismikirjoon että

synnynnäisiin epämuodostumiin ($p < 0,05$; kaksisuuntainen). Näitä muuttujia tunnistettiin olevan lapsen syntymäpaino ja gestaatioikä (raskauden kesto), WGA (weight for gestational age, syntymäpaino raskauden keston nähden), äidin sosio-ekonominen status (SES), molempien vanhempien ikä ja vanhempien psykiatriset häiriöt. Jokaisen muuttujan yhteyttä sekä autismikirjoon että synnynnäiseen epämuodostumaan testattiin. WGA (-2SD), alhainen syntymäpaino (< 2500 g) ja keskosuus (< 37 rvk) olivat yhteydessä sekä autismikirjoon että synnynnäisiin epämuodostumiin. Muuttujaksi vakioituihin analyyseihin valittiin vain WGA, koska testattaessa gestaatioikää (raskauden kesto) ja syntymäpainoa tulokset olivat yhteneviä WGA:han verrattuna. Synnynnäisiä epämuodostumia tarkasteltiin merkittävinä (MCA, major congenital anomalies) ja vähäisinä/pieninä (MPA, minor physical anomalies) hyödyntäen Epämuodostuma- ja EUROCAT-rekisterien kuvausta vähäisistä/pienistä (minor) epämuodostumista ja poissulkulistaa. Myös Epämuodostumarekisterin ylläpitäjää (perinnöllisyyslääkäri Annukka Ritvanen, THL) konsultoitiin. Epämuodostumien yhteyttä eri autismikirjon alaryhmiin tutkittiin laskemalla vakioidut analyysit sisällyttäen WGA muuttujaksi.

Lapsuusiän autismin (ICD-10/9 F84.0/299.x) ja laaja-alaisen kehityshäiriön (ICD-10/9 F84.8-9/299.x) yhteyttä synnynnäisiin epämuodostumiin tutkittiin vielä analysoimalla/stratifioimalla tulokset ilman älyllistä kehitysvammaisuutta ja silloin, kun em. häiriöihin liittyi liitännäishäiriönä älyllinen kehitysvammaisuus ((ICD-10/9; F70/317 (IQ 50–70), F71/318.0 (IQ 35–49), F72/318.1 (IQ 20–34), F73/318.2 (IQ < 20), F78 (ei ICD-9-koodia, IQ määrittämätön), F79/319, IQ määrittämätön)).

Tässä tutkimuksessa synnynnäiset epämuodostumat kartoitettiin THL:n Epämuodostumarekisteristä. Epämuodostumat jaettiin elinryhmiin ICD-9-CM ja BPA (1979) tautiluokituksen (740–759) ja sanallisen diagnoosikuvauksen mukaan (keskushermosto, silmä, korva, kasvot ja kaula, sydän- ja verenkiertoelimistö, hengityselimistö, halkiot, ruuansulatuskanava, virtsa- ja sukupuolielimet, tuki- ja liikuntaelimet, iho). ICD-9-CM-tautiluokituksen mukaan korvien, kasvojen ja kaulan epämuodostumat on luokiteltu samaan ryhmään (ICD-9, 744). Tässä tutkimuksessa korvien epämuodostumat luokiteltiin erikseen, ja kasvot ja kaula omana ryhmänään. Myös sukupuolielinten (ICD-9, 752) ja virtsateiden (ICD-9, 753) epämuodostumat luokiteltiin samaan ryhmään. Ihon, hiusten ja kynsien epämuodostumat (ICD-9, 757) luokiteltiin samaan ryhmään.

Autismikirjon ICD-10/9-diagnoosit yhdistettiin siten, että alaryhmiä ei huomioidu erikseen, kuten osatyö I:ssä. Muuttujana käytettiin WGA:ta, kuten osatyö I:ssä. Käyttäen tilastollisena menetelmänä ehdollista logistista regressioanalyysia, autismikirjon häiriöiden yhteys synnynnäisiin epämuodostumiin elinryhmittäin tutkittiin ensin vakioimattomassa analyysissä ja sitten WGA:lla vakioidussa analyysissä. Myös spesifejä yksittäisiä pään ja kasvojen alueen (kraniofasiaalisia) ja hermoston kehitykseen liittyviä synnynnäisiä epämuodostumia tutkittiin WGA:lla vakioituna

ehdollisen logistisen regressioanalyysin avulla. Autismikirjon häiriöiden yhteyttä eri elinryhmien synnynnäisiin epämuodostumiin tutkittiin vielä liitännäishäiriönä esiintyvän älyllisen kehitysvammaisuuden kanssa ja ilman kehitysvammaisuutta.

Tiedot oireyhtymistä kartoitettiin Epämuodostumarekisteristä. Oireyhtymät sisällytettiin tutkimukseen, jos niitä löydettiin vähintään viisi tutkittavien ja verrokien joukosta. Oireyhtymät etsittiin ICD-9-CM- ja BPA-tautiluokitusten koodien ja sanallisen diagnoosikuvauksen perusteella. EUROCAT:in Syndroomaopas oli luokittelussa käytössä. Assosiaatiot (mm. CHARGE), sekvenssit (mm. Möbius) ja kompleksit (mm. Goldenhaar) luokiteltiin tässä tutkimuksessa oireyhtymiksi. Osa oireyhtymistä oli kuvattu ICD-9-CM-tautiluokitukseen synnynnäisten epämuodostumien kohdalle (ICD-9, 758), mutta oireyhtymien laajan etiologian takia osa oireyhtymistä, esim. neurofibromatoosi (ICD-9, 237.x), oli luokiteltu muiden ryhmien alle. Autismikirjon lasten oireyhtymät kartoitettiin sekä poikien että tyttöjen osalta. Autismikirjon ja oireyhtymien välinen yhteys laskettiin analysoimalla/stratifioimalla eksaktin logistisen regressioanalyysin avulla laskien kerroinsuhteet ja 95 %:n luottamusvälit.

4.6 Tilastolliset menetelmät

Tilastolliset analyysit perustuivat tapaus-verrokkiasetelmaan, jossa tapaus-verrokki-suhte oli 1:4:ään. Tilastollisena menetelmänä käytettiin ehdollista logistista regressioanalyysiä. Tilastolliset analyysit toteutettiin käyttämällä SAS-tilasto-ohjelmaa (SAS 9.4; SAS Institute, Cary, NC, USA). Autismikirjon häiriöiden ja synnynnäisten epämuodostumien yhteyttä analysoitiin käyttämällä ensin vakioimattomia kerroin- ja riskisuhteita ja 95 %:n luottamusväliä. Vakioimattomien analyysien jälkeen laskettiin vakioidut analyysit muuttujilla. Kaikissa analyyseissa tilastollisesti merkitsevä tulos oli kaksisuuntainen p-arvo $< 0,05$.

4.7 Eettisyys

FIPS-A-tutkimus on hyväksytty THL:ssa (Terveys- ja hyvinvoinnin laitos), Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin kuntayhtymän eettisessä toimikunnassa (2/2007) ja New Yorkin Psykiatrisen Instituutin eettisessä komiteassa. Rekisteritutkimuksen suorittaminen ei lain mukaan edellytä eettisen toimikunnan lausuntoa. Tutkimusrekisterin ylläpitäjänä toimii Turun Yliopiston Lääketieteellisen tiedekunnan kliininen laitos, lastenpsykiatria (4/2007).

5 Tulokset

5.1 Synnynnäisten epämuodostumien ja autismikirjon häiriöiden yhteys (osatyö I)

Osatyössä I tutkittiin autismikirjon häiriön eri alaryhmien ja synnynnäisten epämuodostumien yhteyttä verrokkiryhmää käyttäen. Tulokset ilmoitettiin sekä vakioimattomien että vakioitujen analyysien kohdalla (taulukko 6). Osatyössä I tutkittiin myös autismikirjon häiriön yhteys epämuodostumiin silloin, kun liitännäishäiriönä on kehitysvammaisuus. Tuloksia on tarkasteltu pääasiassa laaja-alaisen kehityshäiriön (ICD-10, F84.8/84.9) ja lapsuusiän autismin (ICD-10, F84.0) osalta. Mahdolliset sekoittavat tekijät suhteessa autismikirjon häiriöihin ja synnynnäisiin epämuodostumiin esitetään taulukossa 5. Muuttujiksi vakioituihin analyysihin valittiin kirjallisuuden ja aiempien tutkimusten (Links ym. 1980, Hultman ym. 2002, 2011, Chen ym. 2009, Mann ym. 2010, Gardener ym. 2011, Jokiranta ym. 2013, Lampi ym. 2013) perusteella liittyen autismikirjon ja synnynnäisten epämuodostumien väliseen riskiin; äidin ikä (keskimäärin 29 v.) ja isän ikä (keskimäärin 32 v.), äidin sosioekonominen status (ylempi ja alempi toimihenkilö, työntekijä, muu), ennenaikainen syntymä (< 37 rvk), syntymäpaino (<2500g) ja WGA (normaali -2SD-2SD, SGA < -2SD ja LGA > 2SD) ja vanhempien mahdolliset psykiatriset sairaudet (kyllä/ei). Ennenaikainen syntymä (< 37 rvk, alhainen syntymäpaino (< 2500 g) ja WGA (weight for gestational age, syntymäpaino suhteessa raskauden keston) (-2SD) olivat yhteydessä sekä autismikirjon häiriöihin että synnynnäisiin epämuodostumiin ($p < 0,05$) (Taulukko 5). WGA valittiin muuttujaksi vakioituihin analyysihin. Kun WGA:n sijasta muuttujina testattiin syntymäpainoa ja gestaatioaikaa (raskauden kesto-aika), tulokset olivat yhtenevät.

Taulukko 5. Mahdolliset sekoittavat tekijät suhteessa autismikirjoon ja synnynnäisiin epämuodostumiin. Puuttuva tieto on ilmoitettu alaviiteillä a, b ja c.

Muuttuja/kovariaatti	Ei CA n (%)	Pieni CA n (%)	Merkittävä CA n (%)	P-arvo (kovariaatti ja CA)	P-arvo (kovariaatti ja ASD)
Äidin ikä (km 29 v)					
>km yli 29	9281 (55,3)	271 (54,3)	248 (57,0)	0,698	0,02
<km alle 29	7512 (44,7)	228 (45,7)	187 (43,0)		
Isän ikä (km 32 v)					
>km yli 32	8009 (47,7)	237 (47,5)	229 (52,6)		0,02
<km alle 32	8784 (52,3)	262 (52,5)	206 (47,4)		
Äidin SES (a)					
Ylempi toimihenkilö	2003 (16,0)	66 (15,8)	56 (15,6)	0,524	0,08
Alempi toimihenkilö	5736 (45,9)	180 (43,0)	154 (43,0)		
Työntekijä	2587 (20,7)	102 (24,4)	83 (23,2)		
Muu	2175 (17,4)	70 (16,8)	65 (18,2)		
Ennenaikainen syntymä					
<37 vk	859 (5,1)	30 (6,0)	38 (8,7)	0,003	<,01
>37 vk	15934(94,9)	469 (94,0)	397 (91,3)		
Syntymäpaino					
<2500 g	488 (2,9)	17 (3,4)	32 (7,4)	<,001	<,001
>2500 g	16305 (97,1)	482 (96,6)	403 (92,6)		

Muuttuja/kovariaatti	Ei CA n (%)	Pieni CA n (%)	Merkittävä CA n (%)	P-arvo (kovariaatti ja CA)	P-arvo (kovariaatti ja ASD)
WGA (b)				0,010	<,001
Normaali (-2SD - +2SD)	15823 (94,8)	474 (95,4)	407 (94,4)		
SGA (<-2SD)	289 (1,7)	10 (2,0)	16 (3,7)		
LGA (>+2SD)	572 (3,4)	13 (2,6)	8 (1,8)		
Äidin psykiatrinen sairaus				0,841	<,001
Kyllä	937 (5,6)	27 (5,4)	27 (6,2)		
Ei	15856 (94,4)	472 (94,6)	408 (93,8)		
Isän psykiatrinen sairaus (c)				0,194	<,001
Kyllä	1327 (8,0)	31 (6,2)	40 (9,4)		
Ei	15270 (92,0)	466 (93,8)	384 (90,6)		

^aPuuttuu = 1133 tapausta ja 4450 verrokkia.

^bPuuttuu = 38 tapausta ja 115 verrokkia.

^cPuuttuu = 98 tapausta ja 209 verrokkia.

CA = congenital anomaly, synnynäimen epämuodostuma; SES = sosioekonominen status; WGA = weight for gestational age, syntymäpaino raskauden keston nähden; SGA = small for gestational age, pieni syntymäpaino raskauden keston nähden; LGA = large for gestational age, suuri syntymäpaino raskauden keston nähden.

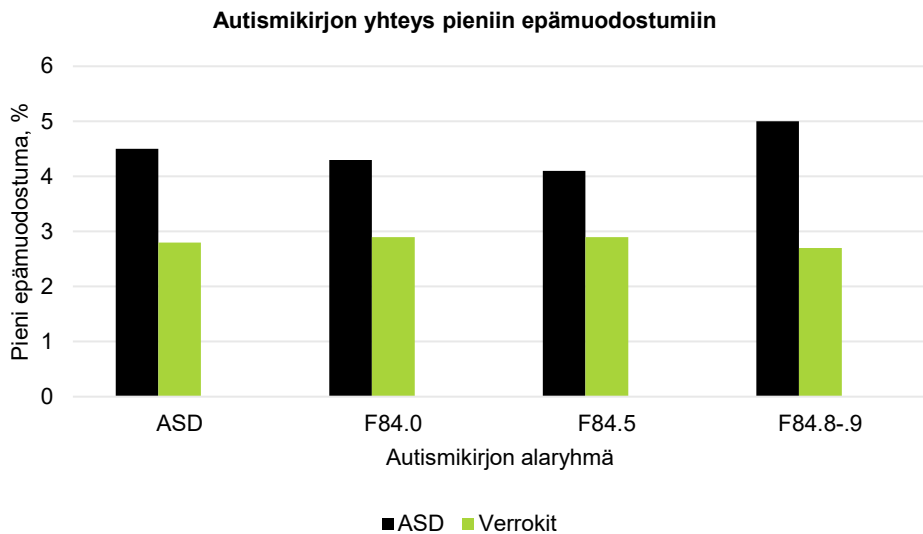
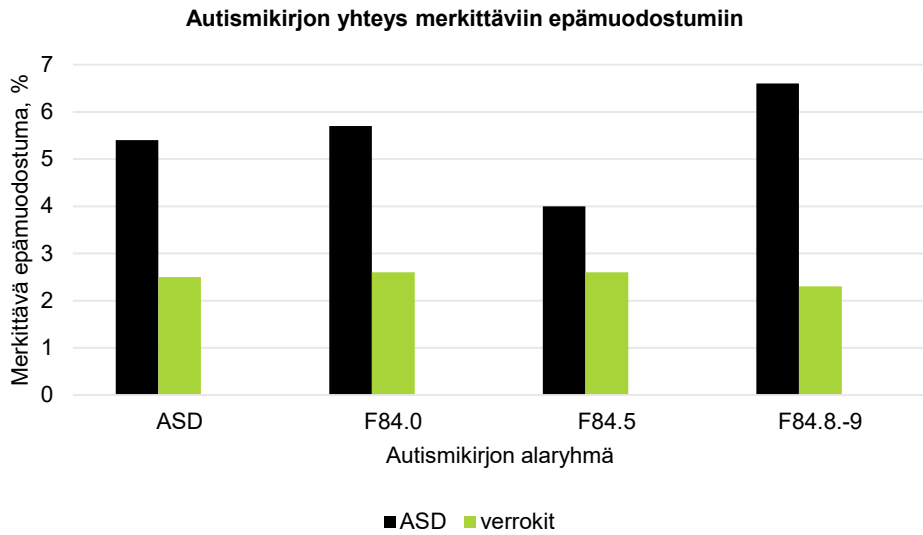
Vakioiduissa analyyseissä, sekä merkittävillä synnynnäisillä epämuodostumilla (MCA) että pienillä/vähäisillä epämuodostumilla (MPA) oli yhteyttä autismikirjon häiriöihin kokonaisuutena ja kaikissa tutkituissa autismikirjon häiriön alaryhmissä (ICD-10; F84.0, F84.5, F84.8–9). Vahvin yhteys sekä merkittävillä että pienillä epämuodostumilla oli laaja-alaiseen kehityshäiriöön. Vakioidussa analyysissä lapsuusiän autismilla ja pienillä epämuodostumilla ei todettu tilastollisesti merkitsevää yhteyttä, mutta vakioimattomassa analyysissä yhteys oli merkitsevä ($p < 0,05$). (Taulukko 6).

Taulukko 6. Autismikirjon häiriöiden alaryhmien ja synnynnäisten epämuodostumien yhteys. Frekvenssit ja kerroinsuhteet (OR, odds ratio) 95 % luottamusväleinen vakioiduissa (2) ja vakioimattomissa (1) tilastollisissa analyyseissä.

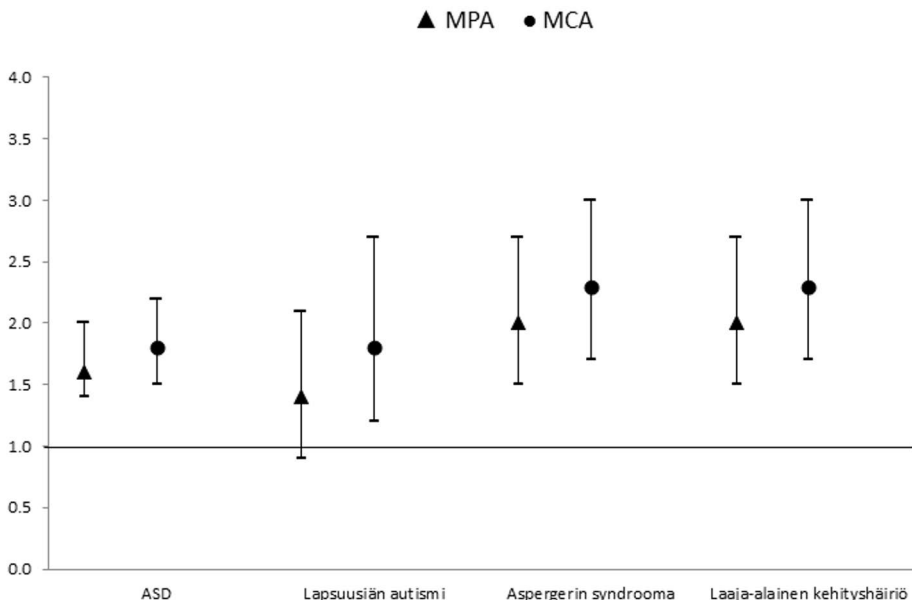
	Synnynnäinen epämuodostuma	Tapaus n (%)	Verrokki n (%)	OR (1)	(95 % CI)	OR (2)
Autismikirjon häiriöt (n = 4449)	Ei	4010 (90,1)	16793 (94,7)			
	MPA	200 (4,5)	499 (2,8)	1,7	1,0–2,0***	1,6
	MCA	239 (5,4)	435 (2,5)	2,3	2,0–2,7***	1,8
Lapsuusiän autismi (n = 1012)	Ei	910 (89,9)	3816 (94,5)			
	MPA	44 (4,3)	119 (2,9)	1,5	1,1–2,2*	1,4
	MCA	58 (5,7)	103 (2,6)	2,3	1,7–3,3***	1,8
Aspergerin syndrooma (n = 1778)	Ei	1633 (91,8)	6701 (94,6)			
	MPA	73 (4,1)	204 (2,9)	1,5	1,1–2,0**	1,5
	MCA	72 (4,0)	181 (2,6)	1,7	1,3–2,2***	1,6
Laaja-alainen kehityshäiriö (n=1654)	Ei	1467 (88,4)	6276 (95,0)			
	MPA	83 (5,0)	176 (2,7)	2,0	1,6–2,7***	2,0
	MCA	109 (6,6)	151 (2,3)	3,0	2,0–3,0***	2,3

*= $p < 0,05$; **= $p < 0,01$; ***= $p < 0,001$

MCA (major congenital anomaly, merkittävä epämuodostuma), MPA (minor physical anomaly, pieni epämuodostuma).



Kuva 11. Autismikirjon yhteys merkittäviin ja pieniin epämuodostumiin suhteessa verrokkeihin. ASD = autism spectrum disorder, autismikirjon häiriö, F84.0 = lapsuusiän autismi, F84.5 = Aspergerin syndrooma, F84.8/.9 = laaja-alainen kehityshäiriö.

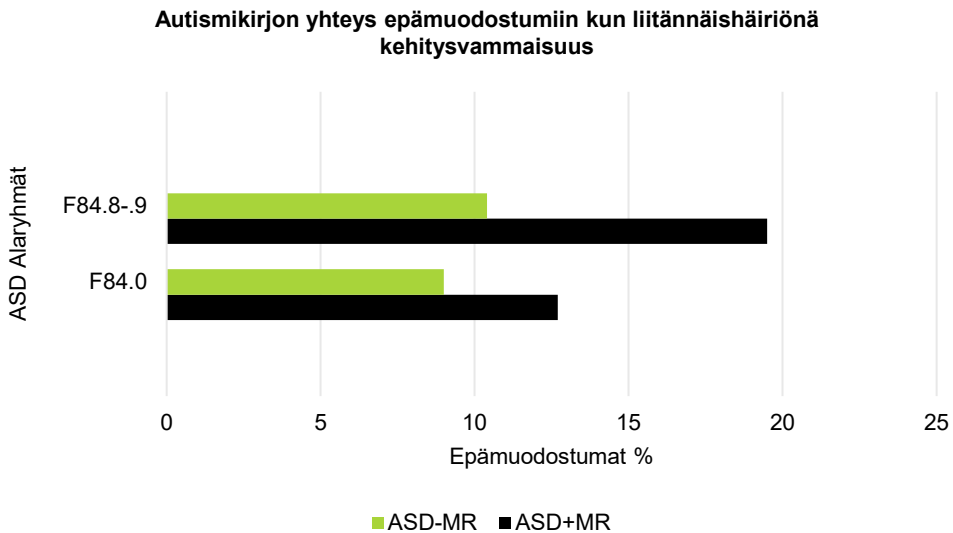


Kuva 12. Kerroinsuhteet (OR) ja luottamusvälit (CI 95 %) autismikirjon yhteydestä synnynnäisiin epämuodostumiin.

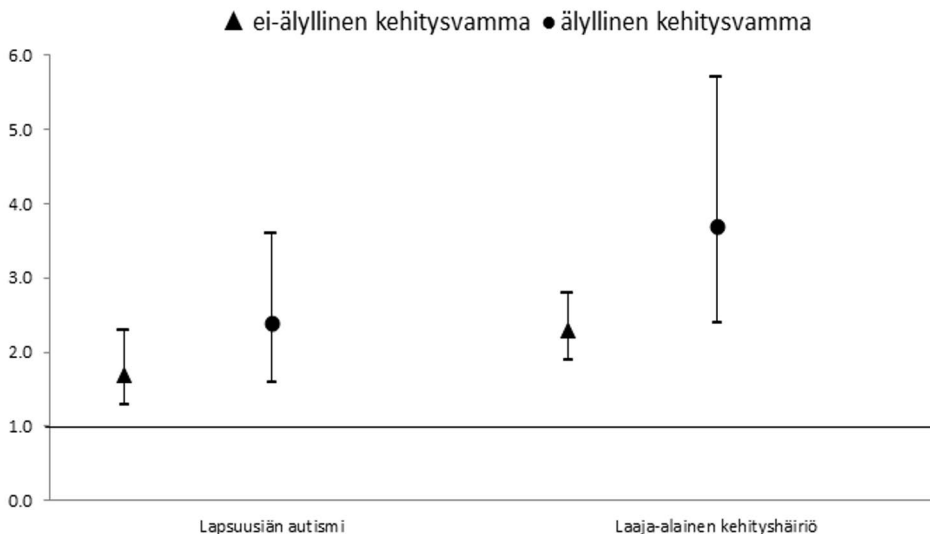
Taulukko 7. Autismikirjon häiriöiden alaryhmien ja synnynnäisten epämuodostumien yhteys, kun liitännäishäiriöinä on älyllinen kehitysvammaisuus, ja ilman kehitysvammaisuutta.

	Älyllinen kv Tapaukset n (%)	OR (95 % CI)	p	Ei älyllistä kv Tapaukset n (%)	OR (95 % CI)	p
Lapsuusiän autismi F84.0	n = 299			n = 713		
Synnynnäinen epä- muodostuma						
Ei	261 (87,3)			649 (91,0)		
Kyllä	38 (12,7)	2,0 (1,0–3,0)	<,001	64 (9,0)	1,0 (1,3–2,3)	0,001
Laaja-alainen kehi- tyshäiriö F84.8/84.9	n = 221			n = 1438		
Synnynnäinen epä- muodostuma						
Ei	178 (80,5)			1289 (89,6)		
Kyllä	43 (19,5)	3,0 (2,0–5,8)	<0,01	149 (10,4)	2,3 (1,0–2,0)	<0,01

Taulukossa 7. esitetään autismikirjon häiriöiden yhteys epämuodostumiin silloin, kun liitännäishäiriönä on/ei ole älyllinen kehitysvammaisuus. Tuloksia on tarkasteltu pääasiassa laaja-alaisen kehityshäiriön (ICD-10, F84.8/84.9) ja lapsuusiän autismin (ICD-10, F84.0) osalta. Synnynnäisiä epämuodostumia esiintyy enemmän autismikirjon häiriöissä, joihin liittyy älyllinen kehitysvammaisuus kuin ilman älyllistä kehitysvammaisuutta. Sekä lapsuusiän autismissa (ICD-10, F84.0) että laaja-alaisessa kehityshäiriössä (ICD-10, F84.8-.9) yhteys oli vahvempi, jos siihen liittyi älyllinen kehitysvammaisuus liitännäishäiriönä.



Kuva 13. Autismikirjon yhteys epämuodostumiin, kun liitännäishäiriönä on kehitysvammaisuus. ASD = autism spectrum disorder, autismikirjon häiriö, F84.0 = lapsuusiän autismi, F84.8–.9 = laaja-alainen kehityshäiriö, MR = mental retardation, älyllinen kehitysvammaisuus.



Kuva 14. Kerroinsuhteet (OR) ja luottamusvälit (CI 95 %) lapsuusiän autismin ja laaja-alaisen kehityshäiriön ja synnynnäisten epämuodostumien välisestä yhteydestä silloin, kun liitännäishäiriönä on kehitysvammaisuus, ja ilman kehitysvammaisuutta.

5.2 Autismikirjon häiriöiden ja synnynnäisten epämuodostumien yhteys elinryhmittäin (osatyö II)

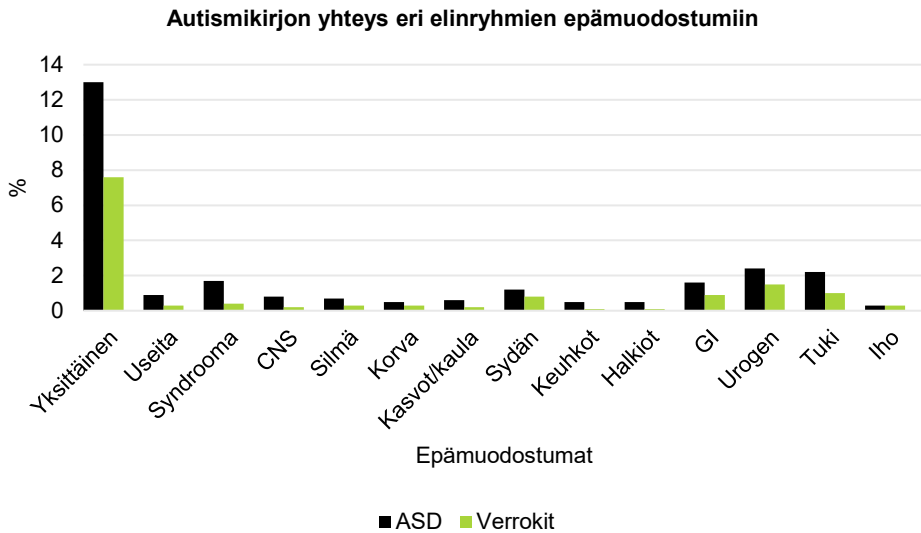
Osatyössä II tutkittiin autismikirjon häiriön ja synnynnäisten epämuodostumien yhteyttä elinryhmittäin. Autismikirjon häiriötä tarkasteltiin kokonaisuutena ja alaryhmiä (ICD-10; F84.0, F84.8/.9 ja F84.5) ei eroteltu. Osatyö II:ssa tutkittiin myös yksittäisten, mm. pään ja kasvojen alueen, epämuodostumien yhteyttä autismikirjon häiriöön. Yhteyttä tarkasteltiin vielä silloin, kun autismikirjon liitännäishäiriönä oli kehitysvammaisuus, ja ilman kehitysvammaisuutta. Vakioiduissa analyyseissä luottamusväli oli laajahko liittyen synnynnäisten epämuodostumien pieneen määrään elinryhmittäin tarkasteltuna. Merkittävimmät yhteydet autismikirjoon vakioiduissa analyyseissä todettiin silmien, kaulan ja kasvojen alueen ja keskushermoston epämuodostumien osalta sekä huuli- ja suulakihalkioissa. Myös tuki- ja liikuntaelimitön, ruuansulatuskanavan ja virtsa- ja sukupuolielinten epämuodostumat olivat yhteydessä autismikirjon häiriöihin vakioiduissa analyyseissä. Yksittäiset synnynnäiset epämuodostumat, useat samanaikaiset synnynnäiset epämuodostumat ja synnynnäiset oireyhtymät olivat kaikki yhteydessä autismikirjon häiriöihin. (Taulukko 8)

Taulukko 8. Autismikirjon häiriöiden ja eri elinryhmien synnynnäisten epämuodostumien välinen yhteys tapauksilla ja verrokeilla

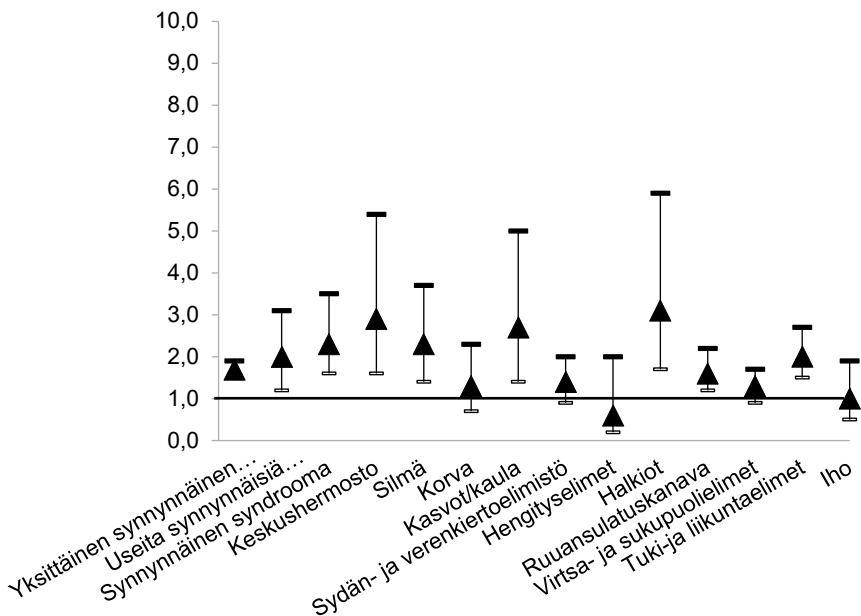
Autismikirjon häiriö	Tutkittu n = 4 441 n (%)	Kontrolli n = 17 695 n (%)	VAKIOIMATON OR (95 % CI)	p	Vakioitu OR ¹ (95 % CI)	p
Yksittäinen synnynnäinen Epämuodostuma	578 (13,0)	1351 (7,6)	1,8 (1,6–2,0)	<,001	1,7 (1,5–1,9)	<,001
Useita synnynnäisiä Epämuodostumia	39 (0,9)	57 (0,3)	2,7 (1,8–4,1)	<,001	2,0 (1,2–3,1)	0,004
Synnynnäinen syndrooma	75 (1,7)	71 (0,4)	4,2 (3,0–5,9)	<,001	2,3 (1,6–3,5)	<,001
Keskushermosto	35 (0,8)	26 (0,2)	5,4 (3,3–9,1)	<,001	2,9 (1,6–5,4)	0,001
Silmä	31 (0,7)	50 (0,3)	2,6 (1,6–4,0)	<,001	2,3 (1,4–3,7)	0,001
Korva	23 (0,5)	55 (0,3)	1,7 (0,9–2,7)	0,036	1,3 (0,7–2,3)	0,367
Kasvot/kaula	27 (0,6)	26 (0,2)	4,1 (2,4–7,2)	<,001	2,7 (1,4–5,0)	0,002
Sydän- ja verenkiertoelimistö	55 (1,2)	133 (0,8)	1,6 (1,2–2,3)	0,002	1,4 (0,9–2,0)	0,055
Hengityselimet	24 (0,5)	25 (0,1)	0,8 (0,3–2,3)	0,684	0,6 (0,2–2,0)	0,371
Halkiot	24 (0,5)	25 (0,1)	3,8 (2,2–6,7)	<,001	3,1 (1,7–5,9)	0,003
Ruansulatuskanava	70 (1,6)	160 (0,9)	1,7 (1,3–2,5)	0,002	1,6 (1,2–2,2)	0,003
Virtsaa- ja sukupuolielimet	107 (2,4)	271 (1,5)	1,6 (1,3–2,0)	<,001	1,3 (0,9–1,7)	0,025
Tuki- ja liikuntaelimet	98 (2,2)	174 (1,0)	2,3 (1,8–3,0)	<,001	2,0 (1,5–2,7)	<,001
Iho	15 (0,3)	49 (0,3)	1,2 (0,7–2,2)	0,503	1,0 (0,5–1,9)	0,917

¹Vakioitu (adjusted) kerroinsuhde (odds ratio, OR).

Vakioimattomat (unadjusted) ja vakioitut (adjusted) kerroinsuhteet (odds ratios, OR) 95 % luottamusväli (confidence interval, CI).



Kuva 15. Autismikirjon yhteys eri elinryhmien epämuodostumiin. ASD = autism spectrum disorder, autismikirjon häiriö. Syndrooma= Oireyhtymä, CNS= central nervous system, keskushermosto, GI= gastrointestinaalinen, ruuansulatuskanava, Urogenitaali= virtsa- ja sukupuolielimet



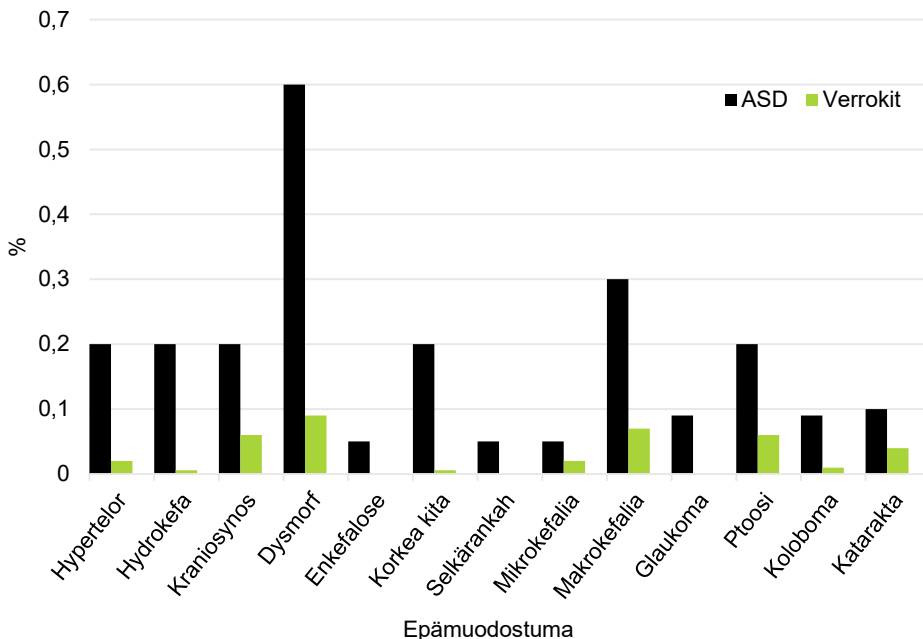
Kuva 16. Kerroinsuhteet (OR) ja luottamusvälit (CI 95 %) autismikirjon ja synnynnäisten epämuodostumien yhteydestä elinryhmittäin.

Tässä tutkimuksessa selvitettiin myös pään ja kasvojen alueen (kraniofasiaalisten) ja muiden yksittäisten valikoitujen synnynnäisten epämuodostumien ja autismikirjon häiriön yhteyttä. Vahva yhteys autismikirjon häiriöihin esiintyi mm. makrokefalialla, hypertelorismilla, dysmorfisilla kasvopiirteillä, korkealla kita-/suulaella ja huuli- ja suulakihalkioilla (Taulukko 9). Tapausmäärät mm. silmien alueen epämuodostumissa olivat pieniä, minkä vuoksi luottamusvälit olivat laajoja.

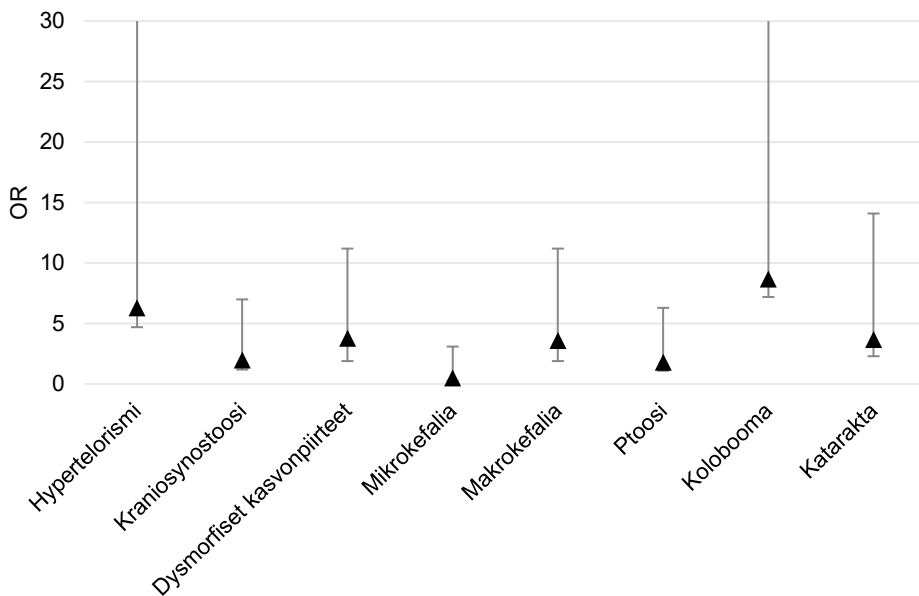
Taulukko 9. Valikoidut synnynnäiset epämuodostumat/poikkeavuudet autismikirjon lapsilla ja verrokeilla.

Diagnoosi synnynnäinen epämuodostuma	Autismikirjon häiriöt n = 4441 Tapaukset	n = 17 695 Verrokkit	Kerroinsuhde OR (95 % CI)	p
Hypertelorismi	11 (0,2)	3 (0,02)	6,1 (1,4–25,5)	0,01
Synnynnäinen hydrokefalus	10 (0,2)	1 (0,006)	29,8 (3,6–246,4)	0,002
Kraniosynostoosi	9 (0,2)	11 (0,06)	1,8 (0,6–5,2)	0,3
Dysmorfiset kasvopiirteet	25 (0,6)	16 (0,09)	3,6 (1,7–7,6)	0,001
Aivotyrä	2 (0,05)	0	NA	
Korkea kitalaki	10 (0,2)	1 (0,006)	30,1 (3,8–244,5)	0,001
Selkärankahalkio	2 (0,05)	0	NA	
Mikrokefalia	2 (0,05)	3 (0,02)	0,3 (0,03–2,8)	0,3
Makrokefalia	14 (0,3)	13 (0,07)	3,4 (1,5–7,8)	0,005
Glaukooma	4 (0,09)	0	NA	
Ptoosi	10 (0,2)	10 (0,06)	1,6(0,5-4,7)	0,4
Kolobooma	4 (0,09)	2(0,01)	8.5(1.3-57.5)	0.03
Katarakta	6 (0,1)	7 (0,04)	3,5 (1,2–10,6)	0,02

Vakioidut kerroinsuhteet (odds ratios, OR); 95 % luottamusvälit (confidence intervals, CI); NA = not assessable, ei tiedossa/laskettavissa.

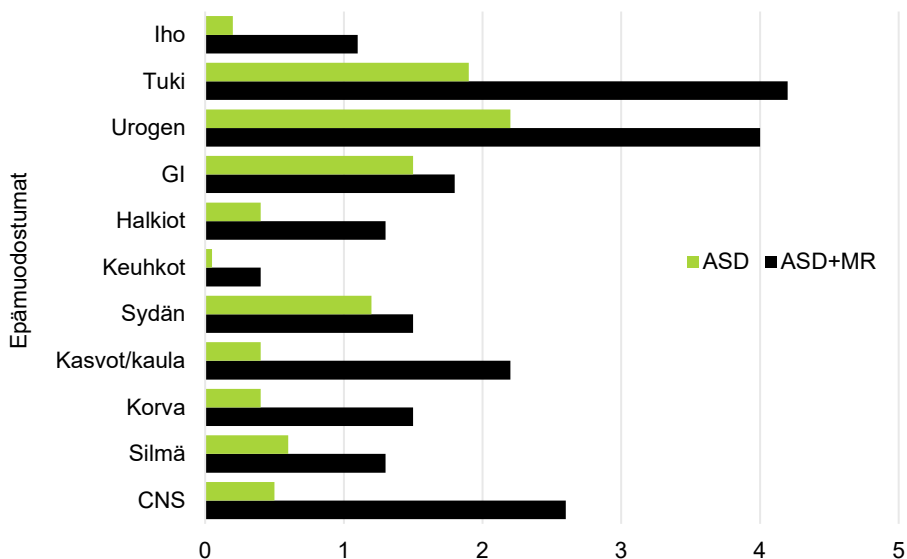


Kuva 17. Autismikirjon yhteys yksittäisiin epämuodostumiin. ASD = autism spectrum disorder, autismikirjon häiriö.



Kuva 18. Kerroinsuhteet (OR) ja luottamusvälit (CI 95 %) yksittäisten synnynnäisten epämuodostumien yhteydestä autismikirjon häiriöön.

Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin myös eri elinryhmien synnynnäisten epämuodostumien yhteyttä autismikirjoon silloin, kun liitännäishäiriönä oli älyllinen kehitysvammaisuus, ja ilman älyllistä kehitysvammaisuutta. Aineistossa älyllistä kehitysvammaisuutta esiintyi 544 tapauksella, ja 3905 tapauksella ei ollut autismikirjon lisäksi kehitysvammaisuutta. Vakioiduissa analyyseissä muuttujana käytettiin edelleen WGA:ta (weight for gestational age, syntymäpaino raskauden keston nähden). Kaikkien eri elinryhmien synnynnäisten epämuodostumien yhteys autismikirjoon oli vahvempi silloin, kun liitännäishäiriönä oli älyllinen kehitysvammaisuus. Kuitenkaan sydän- ja verenkiertoelimistön, maha-suolikanavan ja hengityselimistön epämuodostumien yhteys ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Merkitsevin tilastollinen yhteys autismikirjoon, sekä älyllisen kehitysvammaisuuden ollessa liitännäishäiriönä että ilman, oli silmän, kaulan ja kasvojen alueen, keskushermoston ja tuki- ja liikuntaelimistön synnynnäisillä epämuodostumilla sekä huuli- ja suulakihalkioilla. Kun autismikirjon häiriöön liittyi älyllinen kehitysvammaisuus, yhteys korvan alueen epämuodostumiin oli merkitsevä, mutta ilman älyllistä kehitysvammaisuutta korvan alueen epämuodostumien yhteys ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Virtsa- ja sukupuolielinten ja ihon epämuodostumien kohdalla yhteys autismikirjon häiriön ja synnynnäisten epämuodostumien osalta oli huomattavasti vahvempi silloin, kun liitännäishäiriönä oli älyllinen kehitysvammaisuus.

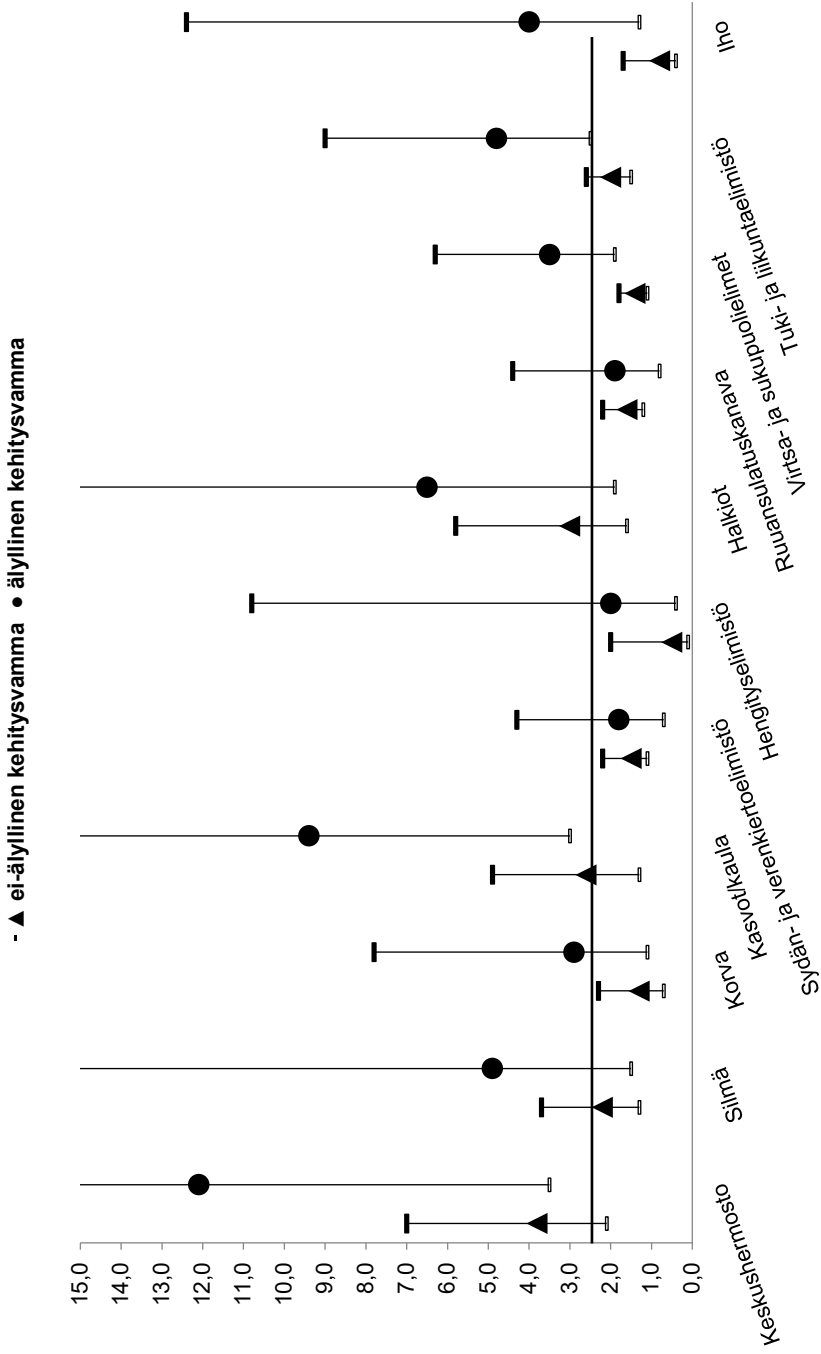


Kuva 19. Autismikirjon yhteys eri elinryhmien epämuodostumiin, kun liitännäishäiriönä on kehitysvammaisuus. ASD = autism spectrum disorder, autismikirjon häiriö, MR = mental retardation, älyllinen kehitysvammaisuus. CNS= central nervous system, keskushermosto, Urogenitaali= Virtsa- ja sukupuolielimet.

Taulukko 10. Autismikirjon häiriöiden ja eri elinryhmien synnynnäiset epämuodostumat, kun liittänaishäiriönä on kehitysvammaisuus, ja ilman kehitysvammaisuutta.

Diagnoosi	Autismikirjon häiriö ja älyllinen kehitysvammaisuus Tapaukset n = 544			Autismikirjon häiriö ilman älyllistä kehitysvammaisuutta Tapaukset n = 3905		
	T n (%)	OR (95 % CI)	p-value	n (%)	OR (95 % CI)	p-value
Tapausten määrä						
Keskushermosto	14 (2,6)	12,1 (3,5–37,5)	<,0001	21 (0,5)	3,8 (2,1–7,0)	<,0001
Silmä	7 (1,3)	4,9 (1,5–15,8)	0,008	24 (0,6)	2,2 (1,3–3,7)	0,002
Korva	8 (1,5)	2,9 (1,1–7,8)	0,003	15 (0,4)	1,3 (0,7–2,3)	0,4
Kasvot/kaula	12 (2,2)	9,4 (3,0–29,9)	0,001	15 (0,4)	2,6 (1,3–4,9)	0,005
Sydän- ja verenkierto-elimistö	8 (1,5)	1,8 (0,7–4,3)	0,2	47 (1,2)	1,5 (1,1–2,2)	0,02
Hengityselimistö	2 (0,4)	2,0 (0,4–10,8)	0,4	2 (0,05)	0,5 (0,1–2,0)	0,3
Halkiot	7 (1,3)	6,5 (1,9–22,6)	0,003	17 (0,4)	3,0 (1,6–5,8)	0,0001
Ruansulatus-kanava	10 (1,8)	1,9 (0,8–4,4)	0,1	60 (1,5)	1,6 (1,2–2,2)	0,001
Virtsan- ja sukupuolielimet	22 (4,0)	3,5 (1,9–6,3)	<,0001	85 (2,2)	1,4 (1,1–1,8)	0,01
Tuki- ja liikuntaelimistö	23 (4,2)	4,8 (2,5–9,0)	<,0001	75 (1,9)	2,0 (1,5–2,6)	<,0001
Iho	6 (1,1)	4,0 (1,3–12,4)	0,02	9 (0,2)	0,8 (0,4–1,7)	0,7

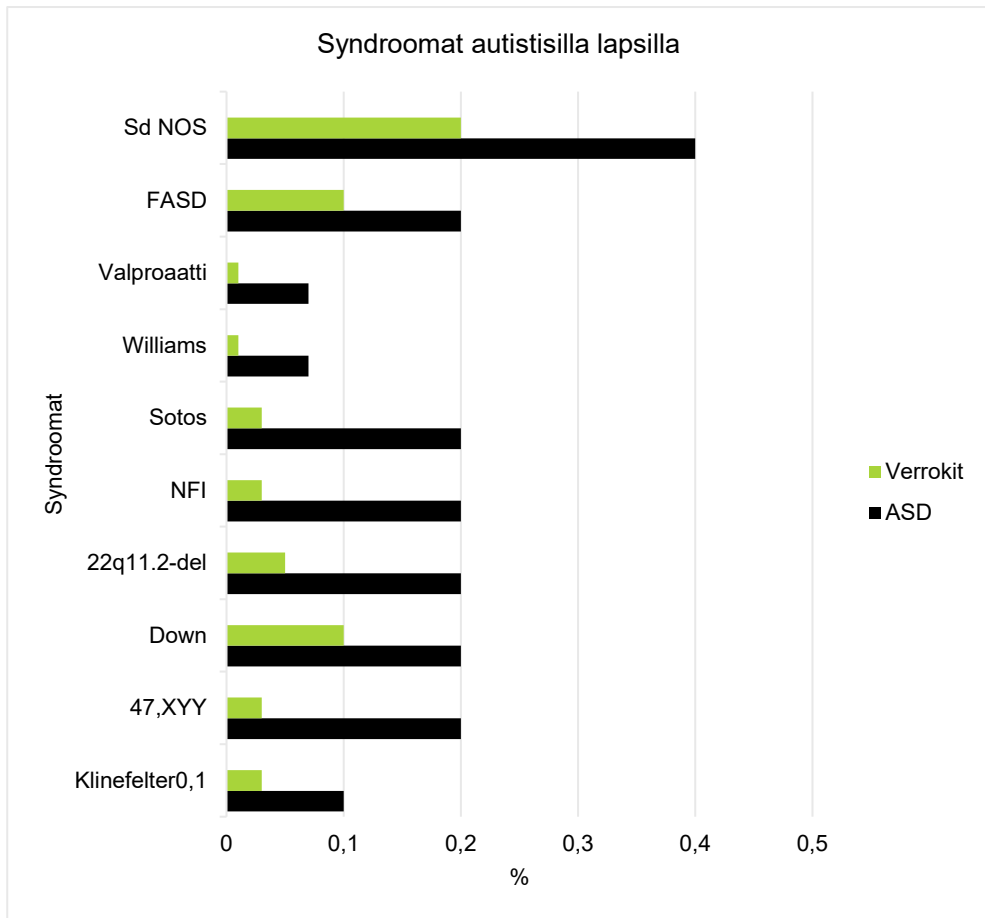
Kerroinsuhteet (Odds ratios, OR); 95 % luottamusväliit (confidence intervals, CI).



Kuva 20. Autismikirjon ja synnynnäisten epämuodostumien yhteys eri elinryhmien osalta silloin, kun liitännäishäiriönä on kehitysvammaisuus. Kerroin-
suhteet (OR) ja luottamusvälit (CI 95 %).

5.3 Oireyhtymät autistisilla lapsilla (osatyö III)

Osatyössä III tutkittiin autismikirjon häiriöiden yhteyttä eri oireyhtymiin verrokki-ryhmää käyttäen. Kaikilla tutkimukseen valikoituneilla erilaisilla oireyhtymillä oli yhteyttä autismikirjon häiriöihin verrattuna verrokkiryhmään. Oireyhtymät valikoituivat tutkimukseen, jos niitä löydettiin Epämuodostumarekisteristä vähintään yhteensä viisi sekä tutkittavilla että verrokeilla. Oireyhtymien yhteys autismikirjon häiriöön oli tilastollisesti merkitsevä 47,XYY:ssä, neurofibromatoosi I:ssä, Sotosin oireyhtymässä ja määrittämättömässä oireyhtymässä (syndrooma not otherwise specified, NOS). Autismikirjioon yhteydessä olevat oireyhtymät ovat tavallisempia pojilla/miehillä kuin työillä/naisilla (n = 4441, pojat n = 3540 ja tytöt n = 901) verrattuna verrokkeihin.

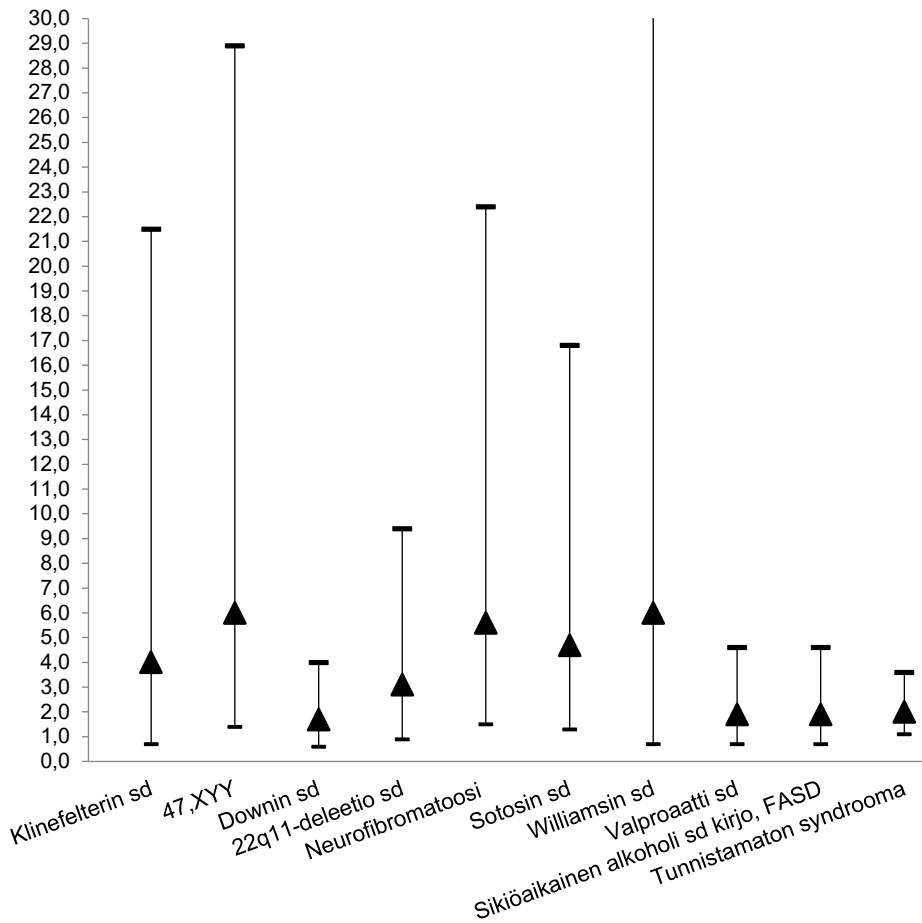


Kuva 21. Oireyhtymät autistisilla lapsilla. ASD = autism spectrum disorder, autismikirjon häiriö.

Taulukko 11. Autismikirjon häiriöiden ja syndroomien välinen yhteys tapauksilla ja verrokeilla. Sukupuolten välinen jakautuminen eri syndroomissa tapauksilla ja verrokeilla.

Syndroomat	ASD n = 4441 n% mies n% nainen n%	Verrokot n = 17 695 n% mies n% nainen n%	Kerroinsuhde ja 95 % luottamusväli	p-arvo
Klinefelterin sd	4 (0,1)	4 (0,03)	4,0 (0,7–21,5)	0,1
	4 (0,1)	4 (0,03)		
	0 (0)	0 (0)		
47,XXY	6 (0,2)	4 (0,03)	6,0 (1,4–28,9)	0,01
	6 (0,2)	4 (0,03)		
	0 (0)	0 (0)		
Downin sd	8 (0,2)	19 (0,1)	1,7 (0,6–4,0)	0,31
	7(0,2)	15 (0,1)		
	1 (0,1)	4 (0,1)		
22q11-deleetio sd	7 (0,2)	9 (0,05)	3,1 (0,9–9,4)	0,05
	6 (0,2)	8 (0,06)		
	1 (0,1)	1 (0,03)		
Neuro-fibromatoosi I	7 (0,2)	5 (0,03)	5,6 (1,5–22,4)	0,01
	6 (0,2)	4 (0,03)		
	1 (0,1)	1 (0,03)		
Sotosin sd	7 (0,2)	6 (0,03)	4,7 (1,3–16,8)	0,01
	6 (0,2)	5 (0,04)		
	1 (0,1)	1 (0,03)		
Williamsin sd	3 (0,07)	2 (0,01)	6,0 (0,7–71,8)	0,12
	2 (0,06)	2 (0,01)		
	1 (0,1)	0 (0)		
Valproaatti sd	3 (0,07)	2 (0,01)	6,0 (0,7–71,8)	0,12
	2 (0,06)	2 (0,01)		
	1 (0,1)	0 (0)		
Sikiöaikainen alkoholi sd kirjo, FASD	8 (0,2)	17 (0,1)	1,9 (0,7–4,6)	0,22
	7 (0,2)	13 (0,1)		
	1 (0,1)	4 (0,1)		
Tunnistamaton syn- drooma	18 (0,4)	36 (0,2)	2,0 (1,1–3,6)	0,03
	16 (0,5)	27 (0,2)		
	2 (0,2)	9 (0,3)		

sd = syndrooma; ASD = autism spectrum disorder, autismikirjon häiriö



Kuva 22. Kerroinsuhteet (OR) ja luottamusvälit (CI 95 %) autisikirjon ja oireyhtymien yhteydestä.

6 Pohdinta

6.1 Tulokset

Tässä tutkimuksessa autismikirjon henkilöillä todettiin kaksi kertaa verrokkiväestöä enemmän synnynnäisiä epämuodostumia. Pään ja kasvojen (kraniofasiaalisia) ja silmien ja keskushermoston epämuodostumia sekä huuli- ja suulakihalkioita esiintyi selvästi enemmän kuin väestössä keskimäärin. Synnynnäisillä epämuodostumilla todettiin olevan yhteyttä kaikkiin autismikirjon tutkittuihin alatyyppeihin. Yhteys oli kuitenkin vahvempi, jos autismikirjioon liittyi kehitysvammaisuus. Aivot ja kraniofasiaaliset rakenteet kehittyvät varhaisella sikiökaudella yhdessä, ja tämä tutkimus antaa viitettä autismikirjon häiriön synnystä jo hyvin varhaisessa sikiönkehityksen vaiheessa. Tutkimuksessamme todettiin myös autismikirjon häiriön yhteys useisiin etiologialtaan erilaisiin oireyhtymiin ja erityisesti oireyhtymiin, joissa on dysmorfisia piirteitä. Tämä viittaa sekä autismikirjon heterogeeniseen etiologiaan että autismikirjon varhaiseen alkuun raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

6.1.1 Autismikirjon ja synnynnäisten epämuodostumien yhteys

Tutkimuksessamme selvitettiin yhteyttä autismikirjon häiriöiden ja synnynnäisten epämuodostumien ja oireyhtymien välillä väestötasolla. Synnynnäisten epämuodostumien yhteys autismikirjon häiriöön oli lähes kaksinkertainen suhteessa verrokkiväestöön. Tulokset ovat näiltä osin yhteneviä aiemmin julkaistujen kansallisten väestörekisteritutkimusten kanssa. Aiemmissä tutkimuksissa synnynnäiset epämuodostumat olivat yleisempiä autismikirjon lapsilla kuin verrokkiryhmissä tai väestössä (Hultman ym. 2002, Wier ym. 2006, Lauritsen ym. 2002, Schendel ym. 2009, Chen ym. 2009, Dawson ym. 2009, Guillem ym. 2009).

Erytyisesti silmien, kasvojen, kaulan ja keskushermoston epämuodostumien ja huuli- ja suulakihalkioiden yhteys autismikirjon häiriöihin oli tilastollisesti merkitsevä, kun sekoittavat ja muuttuvat tekijät otettiin huomioon. Tiettyjen pään ja kasvojen (kraniofasiaalisten) epämuodostumien ja autismikirjon häiriön välillä todettiin merkitsevä yhteys. Aiemmissä tutkimuksissa ei ole kartoitettu synnynnäisiä epämuodostumia elinryhmittäin systemaattisesti ja kattavasti, tai huomioitu laaja-alai-

sesti sekoittavia tekijöitä ja muuttujia. Useimmissa tutkimuksissa myös tapausten ja verrokkien määrät olivat vähäisiä lukuun ottamatta yhtä tutkimusta (Chen ym. 2009), jossa tutkittavia oli kuitenkin vähemmän kuin tutkimuksessamme. Tulokset vahvistavat näiltä osin aiemmin julkaistujen kansallisten väestörekisteritutkimusten tuloksia (Hultman ym. 2002, Lauritsen ym. 2002, Guillem ym. 2006, Wier ym. 2006, Chen ym. 2009, Dawson ym. 2009, Schendel ym. 2009).

Tässä tutkimuksessa löydettiin merkitsevä yhteys autismikirjon häiriön ja pään ja kasvojen eli kraniofasiaalisten epämuodostumien ja rakennepoikkeavuuksien välillä. Näitä rakennepoikkeavuuksia on lukuisia, ja tutkimuksessamme kartoitettiin tavallisimpia ja tunnetuimpia kraniofasiaalisia epämuodostumia, kuten isopäisyys (makrokefalia), kallon muodon poikkeavuudet, hypertelorismi, dysmorfiset kasvopiirteet, korkea suulaki ja huuli- ja suulakihalkiot. Muun muassa kallon saumojen ennen aikaista luutumista (kraniosynostoosia) esiintyi noin kaksi kertaa enemmän autismikirjon lapsilla kuin verrokeilla, mutta yhteys ei ollut tilastollisesti merkitsevä, koska tapausten määrä jäi vähäiseksi.

Tutkimustuloksemme kraniofasiaalisten synnynäisten epämuodostumien yhteydestä autismikirjoon ovat yhteneviä aiempien tutkimusten kanssa (Walker 1977, Hultman ym. 2002, Hardan ym. 2006, Tripi ym. 2019, Maniscalco ym. 2020). Kraniofasiaaliin epämuodostumiin ja rakennepoikkeavuuksiin liittyen tiettyjä kasvojen alueen piirteitä, erityisesti keskikasvojen alueella, on ehdotettu biomarkkereiksi autismikirjon häiriötä ja mahdollisia alaryhmiä arvioitaessa (Obafemi-Ajayi ym. 2015 ja Cheung ym. 2011). Muun muassa Obafemi-Ajayin (2015) ja Aldridgen (2011) tutkimuksissa kasvojen tietokonepohjainen analyysi toi esiin yhteneviä alaryhmiä autismikirjon henkilöillä. Nykyisillä digitaalisilla menetelmillä mm. kasvojen alueen pienet epämuodostumat ja dysmorfiset piirteet on mahdollista kartoittaa silmämääräistä tarkemmin, ja mittasuhteita laskemalla (Maniscalco ym. 2020 ja Tripi ym. 2019).

Maniscalco (2020) laski tutkimuksessaan 33:lta autismikirjon lapselta tiettyjä kraniofasiaalisia mittoja; kefaalinen, fasiaalinen, interkantaalinen, nasaalinen ja suukasvoindeksi. Mainittujen mittojen eroavaisuudet tuottivat tietoa autismikirjon henkilöiden eroista ja osoittivat, että mm. autismikirjon vaikeusaste korreloi interkantaalisen indeksin kanssa ja kefaalinen indeksi taas aistipoikkeavuuksien kanssa. Autismikirjon lapsilla oli kaksi kertaa todennäköisemmin aivojen rakenteen poikkeavuutta ja 10 kertaa todennäköisemmin geneettinen poikkeavuus, jos kasvojen mittasuhteissa oli merkittävää poikkeavuutta (Maniscalco ym. 2020). Toisessa tutkimuksessa havaittiin pään dolikokefalisen muodon olevan yhteydessä autismikirjoon, mutta ei autismikirjon vaikeusasteeseen (Tripi ym. 2019). Samassa tutkimuksessa myös hypertelorismi ja keskikasvojen mittasuhteet olivat merkittävästi yhteydessä autismikirjoon. Myös Cheung ym. (2011) havaitsi hypertelorismin ja aivojen mediaalisen temporaalisen lohkon rakenteiden olevan autismikirjoon yhteydessä.

Aivojen kehitys on yhteydessä kasvojen ja pään alueen kudosten kehittymiseen mm. geneettisin signaalein. Autismikirjon häiriön voidaan siten arvioida saavan alkunsa jo aivojen varhaisen kehityksen aikana alkiovaiheessa johtaen autismikirjon lapsen kasvojen alueen eroavuuksiin verrattuna tyypillisesti kehittyviin lapsiin. Tutkimuksessamme myös selkärankahalkion ja aivotyrän (enkefaloseele) esiintyvyyttä oli suurempi autismikirjon lapsilla kuin verrokeilla viitaten hermostoputken sulkeutumishäiriöihin. Keskushermoston rakennepoikkeavuudet ja kraniofasiaaliset rakennepoikkeavuudet, korvien alue mukaan lukien, ovat vahvemmin yhteydessä autismikirjon häiriöön silloin, kun liitännäishäiriönä on älyllinen kehitysvammaisuus. Tämä voi viitata siihen, että sikiöaikaiset vauriot sekä keskushermoston että ulkoisten epämuodostumien suhteen ovat vaikea-asteisempia kehitysvammaisilla ja autistisilla lapsilla, ja tämä tulee esiin myös ulkoisina rakennepoikkeavuuksina erityisesti pään, silmien, korvien, kasvojen ja suulaen alueilla. Autismikirjon henkilöiden aivojen kuvantamis- ja neuropatologisissa tutkimuksissa on todettu erilaisia rakenteellisia muutoksia; mm. aivokurkiaisien septum pellucidumin, hippokampuksen ja limbisen alueen ja keskiaivoalueiden rakenteellisia poikkeavuuksia (Waddington ym. 1999, Bauman ja Kemper 2003, Cheung ym. 2011). Tutkimustulokset tukevat käsitystä siitä, että kraniofasiaaliset rakenteet ja aivojen kehitys ovat sikiön kehityksen aikana läheisesti yhteydessä.

Tuki- ja liikuntaelimestön epämuodostumilla oli kaksinkertainen yhteys autismikirjoon vakioiduissa analyysissä verrokkiryhmään verrattuna. Tämä löydös johtuu mahdollisesti siitä, että tuki- ja liikuntaelimestön epämuodostumiin luokitellaan myös pään ja kasvojen alueen epämuodostumia, kuten kallon saumojen luutumishäiriöt, hypo- ja hypertelorismi ja kallon muodon poikkeavuudet. Kuitenkin mm. kasvojen alueen poikkeavuudet ja dysmorfiset piirteet on luokiteltu kasvojen ja kaulan epämuodostumiin kuuluviksi.

Korvien epämuodostumilla ei todettu merkitsevää yhteyttä autismikirjoon vakioiduissa analyysissä. Löydös oli yllättävä, koska on tavallista, että lapsella, jolla on laajemmin esim. kasvojen alueen pieniä rakenteellisia poikkeavuuksia, on myös korvalehtien sijainnissa tai muodossa poikkeavuutta (Rodier ym. 1997). Tässä tutkimuksessa korvien epämuodostumilla oli yhteys autismikirjon häiriöön silloin, kun liitännäishäiriönä oli älyllinen kehitysvammaisuus. Aiemmassa tutkimuksessa havaittiin pään, korvien, suun alueen ja käsien epämuodostumien olevan yhteydessä autismikirjoon (Tripi ym. 2008). Erityisesti pään koko, suulaen poikkeavuudet ja poikkeava kefaalinen indeksi olivat yhteydessä autismikirjoon. Tutkimuksen otoskoko (n = 24) oli kuitenkin pieni.

Tutkimuksessamme ruuansulatuskanavan ja virtsa- ja sukupuolielinten epämuodostumilla oli vakioiduissa analyysissä yhteys autismikirjoon, mutta yhteys oli merkittävästi heikompi kuin edellä mainituissa elinryhmissä. Ruuansulatuskanavan epämuodostumiin luokitellaan myös esim. kireä kielijänne, joka on melko tavallinen

normaaliväestössä, vaikka pienenä epämuodostumana sitä ei yksittäisenä poikkeavuutena luetakaan Epämuodostumarekisterin epämuodostumien kokonaismäärään. Kuitenkin esim. synnytyssairaloissa ja neuvoloissa kireä kielijänne diagnosoidaan toimenpiteineen, ja se melko luotettavasti myös päättyy kansallisiin rekistereihin. Virtsa- ja sukupuolielinten epämuodostumiin luokitellaan mm. testisretentio (kivesten laskeutumattomuus) pienenä epämuodostumana, eikä sitä lasketa epämuodostumien kokonaismäärään, ellei se vaadi lääketieteellistä hoitoa tai kirurgista toimenpidettä. On kuitenkin selvää, että systemaattisen neuvolaseurannan takia laskeutumattomat kivekset diagnosoidaan ja raportoidaan näin myös kansallisiin rekistereihin.

Tutkimuksessamme vakioiduissa analyysissä sydän- ja verenkiertoelimistön epämuodostumien yhteyttä autismikirjoon ei todettu, toisin kuin esim. ruotsalaisessa (Hultman 2002) ja tanskalaisessa (Lauritsen 2002), rekisteriaineistoon perustuvissa tapaus-verrokkitutkimuksissa.

Tutkimuksessamme yksittäisten ja useampien epämuodostumien ja oireyhtymien riski oli autismikirjon lapsilla kaksinkertainen verrattuna ei-autistisiin verrokkeihin, kuten myös amerikkalaisessa väestöpohjaisessa tapaus-verrokkitutkimuksessa (Wier 2006) esitettiin.

6.1.2 Kehitysvammaisuuden yhteys autismikirjon häiriössä esiintyviin synnynnäisiin epämuodostumiin

Autismikirjon häiriö oli yhteydessä synnynnäisiin epämuodostumiin erityisesti silloin, kun liitännäishäiriönä esiintyi älyllinen kehitysvammaisuus. Havaitimme tässä laajassa rekisteritutkimuksessamme synnynnäisten epämuodostumien yhteyden autismikirjoon olevan vahvemman silloin, kun liitännäishäiriönä on kehitysvammaisuus verrattuna autismikirjon häiriöihin ilman kehitysvammaisuutta. Kahdessa aiemmassa, otoskooltaan pienemmässä rekisteritutkimuksessa on otettu älyllinen kehitysvammaisuus huomioon arvioitaessa synnynnäisten epämuodostumien yhteyttä autismikirjon häiriöön (Chen ym. 2009, Schendel ym. 2009). Kyseisissä tutkimuksissa älyllinen kehitysvammaisuus oli yhteydessä autismikirjoon ja synnynnäisiin epämuodostumiin. Autismikirjon lapsilla, joilla oli dysmorfisia piirteitä, oli kaksi kertaa useammin liitännäishäiriönä älyllinen kehitysvammaisuus ja kuvantamistutkimuksissa aivojen rakennepoikkeavuuksia kuin autismikirjon lapsilla ilman dysmorfiaa (Miles ym. 2005). Kehitysvammaisuuteen liittyy usein vaikea-asteisempi oirekuva ja kehitysvammaisuuden liittyminen useaan eri oireyhtymään on tavallista. Oireyhtymissä taas esiintyy usein vähintään pieniä/vähäisiä synnynnäisiä epämuodostumia tai dysmorfisia piirteitä. Sikiöaikainen vaurio voi todetusti aiheuttaa häiriön aivojen kehityksessä johtaen kehitysvammaisuuteen ja/tai autismiin ja toisaalta rakenteellisiin poikkeavuuksiin. Pientenkin synnynnäisten epämuodostumien tunnistaminen

erityisesti silloin, kun niitä esiintyy enemmän kuin yksi, voi johtaa esim. tietyn oireyhtymän epäilyyn tai tunnistamiseen. Tällöin tutkimus voidaan kohdentaa tarkemmin, ja diagnostinen tarkkuus ja etiologisten tutkimusten kustannustehokkuus lisääntyy.

Tutkimuksessamme kehitysvammaisuuden astetta ei ollut mahdollista määrittää mm. tapausten vähäisen lukumäärän takia. Kehitysvammaisuuden astetta ei aina ollut ilmoitettu, tai sitä ei ollut pystytty määrittämään kaikissa tapauksissa. Tällöin kehitysvammaisuuden diagnoosi voi olla tarkemmin määrittämätön kehitysvammaisuus (ICD-10, F79.0). On kuitenkin mahdollista ja todennäköistä, että lievästi kehitysvammaisilla autismikirjon henkilöillä on vähemmän synnynnäisiä epämuodostumia kuin keskivaikeasti tai vaikeasti kehitysvammaisilla viitaten lievempään aivojen kehityshäiriöön, mutta tätä ei pystytty tutkimuksessamme arvioimaan. On otettava huomioon, että kehitysvammaisen henkilön autismikirjon piirteet saattavat jäädä tunnistamatta ja autismikirjon häiriö diagnosoimatta. Autismikirjon käyttäytymispiirteitä saatetaan selittää kehitysvammaisuudella. Kaiken kaikkiaan on siis mahdollista, että kehitysvammaisia autismikirjon henkilöitä puuttuu jonkin verran kansallisista rekistereistä. Yhteys autismikirjon ja synnynnäisten rakennepoikkeavuuksien välillä on tässä tutkimuksessa todettu vahvemmaksi, jos liitännäishäiriönä on älyllinen kehitysvammaisuus, joten vaikka rekisteritiedoissa diagnoosien osalta olisikin puutteellisuutta, niin tulos todennäköisesti olisi samansuuntainen.

Tutkimustulokset tukevat käsitystä siitä, että sikiöaikaiset vauriot sekä keskushermoston että ulkoisten epämuodostumien suhteen ovat vaikea-asteisempia autistisilla lapsilla, joilla on liitännäishäiriönä kehitysvammaisuus kuin niillä, joilla kehitysvammaisuutta ei ole.

6.1.3 Synnynnäisten epämuodostumien yhteys autismikirjon eri alaryhmiin

Tutkimuksessamme synnynnäisiä epämuodostumia esiintyi kaikissa tutkituissa autismikirjon alaryhmissä (lapsuusiän autismi, Aspergerin syndrooma ja laaja-alaiset kehityshäiriöt), mutta yhteyden aste vaihteli. Toisin kuin tutkimuksessamme, vain yhdessä aiemmassa rekisteritutkimuksessa (Dawson ym. 2009) huomioitiin autismikirjon alaryhmiä. Tässä tutkimuksessa lapsuusiän autismissa ja laaja-alaisissa kehityshäiriöissä yhteys oli vahvempi kuin Aspergerin oireyhtymässä. Aiemmassa väestöpohjaisessa rekisteritutkimuksessa synnynnäisten epämuodostumien yhteys autismikirjoon tuli esiin lapsuusiän autismin ja laaja-alaisen kehityshäiriöiden, mutta ei Aspergerin syndrooman osalta (Dawson ym. 2009). Tutkimuksen otoskoko oli selvästi pienempi (n = 465) ja sekoittavia tekijöitä, kuten syntymäpainoa ja gestatioaikaa (raskauden kesto) ei ollut huomioitu. Onkin todennäköistä, että aivojen kehityshäiriö on lieväasteisempi Aspergerin oireyhtymässä, mikä sopii ikätasoiseen kog-

nitiiiviseen ja puheenkehitykseen. Tutkimuksessamme kuitenkin todettiin, toisin kuin aiemmissa tutkimuksissa (Dawson ym. 2009), että Aspergerin oireyhtymässäkin on löydettävissä synnynnäisiä epämuodostumia, vaikka mm. lapsuusiän autismissa ja laaja-alaisessa kehityshäiriössä yhteys on vahvempi. Löydös antaa viitettä siitä, että alkionkehityksessä tärkeä ajankohta autismitikijon ja Aspergerin oireyhtymän kehittymiselle on sama huolimatta diagnostisesta alaryhmästä. Löydös kertoo epämuodostumien havainnoinnin tärkeydestä myös Aspergerin oireyhtymässä ja jatkossa tautiluokituksen uudistuessa myös lieväasteisessa autismitikijon häiriössä ilman liittännäishäiriöitä tai etiologisia löydöksiä. Synnynnäisten epämuodostumien tai dysmorfisten piirteiden tunnistaminen voi johtaa tarkempaan etiologisiin selvittelyihin ja tarkempaan diagnostiikkaan myös lieväasteisen autismitikijon häiriön kohdalla.

On myös huomioitava, että autismitikijon alaryhmiin ICD-tautiluokituksen mukaan on kuulunut em. alaryhmien lisäksi myös esim. epätyypillinen autismi (F84.1), Rettin syndrooma (F84.2), disintegratiivinen häiriö (F84.3) ja älylliseen kehitysvammaisuuteen ja kaavamaisiin liikkeisiin liittyvä autismi (F84.4). Nämä alaryhmät ovat harvinaisempia, niitä esiintyi rekisteritiedoissa vain vähän, ja niiden tutkiminen ei laajassa aineistossa olisi tilastollisesti ollut mahdollista. Edellä mainituissa alaryhmissä autismi on usein kriteereistä ja tyypillisestä taudinkulusta poikkeava, ja tietoa mahdollisten epämuodostumien esiintymisestä näissä alaryhmissä ei ollut mahdollista näillä menetelmillä saada.

6.1.4 Autismitikijon häiriön yhteys oireyhtymiin

Tutkimuksemme tulokset viittaavat siihen, että autismitikijon yhteys useisiin etiologialtaan erilaisiin oireyhtymiin on merkittävä verrattuna verrokkiväestöön. Oireyhtymät, joilla on yhteys autismitikijoon, ovat etiologialtaan hyvin heterogeenisia: on esimerkiksi sukupuolikromosomipoikkeavuuksia (47,XXY eli Klinefelterin syndrooma ja 47,XYY), kromosomipoikkeavuuksia (Downin syndrooma), kopiolumuutoksia, kuten deletio- tai duplikaatiomuutoksia (mm. 22q11-deletio-oireyhtymä ja Williamsin oireyhtymä), yhden geenin muutoksia (Sotos ja Neurofibromatoosi I) ja teratogeenien aiheuttamia oireyhtymiä (FASD ja valproaatioireyhtymä). Aineistossa esiintyi useita tunnistamattomia oireyhtymiä (syndrome not otherwise specified, Sd NOS), jotka mahdollisesti, tutkimustiedon ja -menetelmien lisääntyä, saattavat olla nykypäivänä jo tunnistettavissa ottaen huomioon mm. molekyyli-genetiikan edistymisen ja kliiniseen käyttöön otetut tutkimusmenetelmät (mm molekyylikaryotyypitutkimus ja eksomisekvensointi). Oireyhtymiä on tärkeä tunnistaa; niin autismitikijon henkilöillä kuin myös autismitikijon piirteitä lapsilla, joilla on tunnistettu oireyhtymä. Näin muun muassa lääketieteellisesti merkittävät häiriöt ja liittännäissairaudet voitaisiin ottaa hoidossa paremmin huomioon, ja lapsen kuntoutus ja ohjaus toteutuisivat parhaalla mahdollisella tavalla.

Tässä tutkimuksessa autismikirjon häiriössä esiintyi enemmän 47,XYX-oireyhtymää, Sotosin oireyhtymää, Neurofibromatoosi I:tä ja määrittämätöntä oireyhtymää (sd NOS) kuin verrokkiryhmässä. Sotosin oireyhtymään on yhdistetty neuropsykiatrisia ja käytös- ja tunnesäätelyn häiriön piirteitä, motorisen kehityksen hitautta, sydämen rakennepoikkeavuuksia, oppimisvaikeuksia, suuripäisyyttä ja lapsuudessa poikkeavan suurta kokoa ja kiihtyvää kasvua. Sotosin oireyhtymä on yhden geenin (NSD-1) aiheuttama. Neurofibromatoosi I on myös ns. yhden geenin poikkeavuuden aiheuttama sairaus, jossa tyypillisesti iholla nähdään maitokahviläiskä (café au lait) ja kasvainriski on suurentunut. Oireyhtymään on yhdistetty oppimisvaikeuksia ja neuropsykiatrisia käyttäytymisen piirteitä. 47, XYX on yhden Y-kromosomin ylimäärä, fenotyyppi voi olla hyvinkin normaali, mutta oppimisvaikeudet, käytös- ja tunne-elämän haasteet ja neuropsykiatriset piirteet ovat yliedustettuina normaaliväestöön nähden. Myös pieniä synnynnäisiä epämuodostumia on kuvattu, mm hypertelorismia, klinodaktyliaa, makrokefaliaa ja makro-orkismia.

Yhteys autismikirjon häiriöön säilyi kaikilla valituilla etiologialtaan heterogeenisillä oireyhtymillä verrattaessa kontrolliväestöön. Tässä tutkimuksessa tapausten määrä oli vähäinen, ja esim. oireyhtymät, joita on aiemmin yhdistetty autismikirjioon, jäivät lukumääriltään pieniksi (mm. tuberoosiskleroosi, $n = 0$, kontrolleja 2) ja fragiili-X-oireyhtymä ($n = 1$ ja kontrolleja 2). Suomalaisessa tutkimuksessa autismikirjon henkilöillä fragiili-X-oireyhtymää esiintyi neljällä tapauksella (2,4 %) ja tuberoosiskleroosia yhdellä tapauksella (0,5 %) (Kielinen ym. 2004). Richards ym. (2015) tutkimuksessa fragiili-X-oireyhtymää esiintyi 30 %:lla tutkittavista autismikirjon henkilöistä ja tuberoosiskleroosia 36 %:lla. Mossin ym. (2009) tutkimuksessa fragiili-X-oireyhtymää esiintyi 21–50 %:lla ja tuberoosiskleroosia 15–89 %:lla.

Tässä tutkimuksessa nousi myös esiin, että oireyhtymät ovat tavallisempia miehillä/pojilla kuin naisilla/tytöillä. Tämä on osoitettu myös aiemmissa tutkimuksissa (Ross ym. 2012, Garg ym. 2013, Sheth ym. 2015, Richards ym. 2015). Miehillä/pojilla autismikirjon häiriöiden esiintyvyys naisiin/tyttöihin verrattuna on tullut aiemmin esille useissa tutkimuksissa. Tässä tutkimuksessa poikia oli tapausten joukossa nelinkertaisesti tyttöihin verrattuna (miehet 3540, naiset 901). Baron-Cohen julkaisi vuosina 2011 ja 2015 tutkimuksia, joissa esitettiin teorioita raskaudenaikaisten androgeenien ja koholla olleiden steroidien yhteydestä pojilla myöhemmin diagnosoituihin autismikirjioon. Lisäksi on hyvä huomioida sukupuolisidonnainen diagnostinen valikoitumisharha (Lai ym. 2014).

Suurimmalla osalla kuvatuista oireyhtymistä (mm. Down, Williams, 22q11.2-deleetio-oireyhtymä, Sotos, valproaatioireyhtymä ja FASD) esiintyy dysmorfisia piirteitä tai useita synnynnäisiä epämuodostumia viitaten sikiönkehityksen aikaiseen kehityshäiriöön. Kuitenkin mm. valproaatioireyhtymän kohdalla tilastollisessa analyysissä riskisuhde (OR, odds ratio) on korkea, mutta luottamusväli (CI, confidence interval) on laaja, mikä voi viitata kyseisen oireyhtymän harvinaisuu-

teen. Muun muassa geneettiset häiriöt, kromosomaaliset tai yhden geenin poikkeavuudet voivat aiheuttaa hermoyhteyksien, aivojen kasvun ja synapsien morfologian poikkeavuutta. Neurotoksiinit ja teratogeenit raskauden aikana voivat aiheuttaa hermosolujen katoa ja neurotransmission eli hermoyhteyksien poikkeavuutta (Benvenuto ym. 2009).

Tutkimuksessamme ei voitu määrittää älyllisen kehitysvammaisuuden yhteyttä oireyhtymiin ja autismikirjioon. Useimmiten älyllinen kehitysvammaisuus on keskeisenä osana oireyhtymää, eikä sitä välttämättä kuvata erillisellä diagnoosilla. Tutkimusajanjakson aikana uusimpia molekyylogeneettisiä tekniikoita ei ollut vielä kliinisessä käytössä, joten oireyhtymä on voinut jäädä tunnistamatta, ja se on luokiteltu tarkemmin määrittämättömäksi oireyhtymäksi. Autismikirjon yhteyttä oireyhtymiin eri alaryhmien osalta ei tässä tutkimuksessa voitu osoittaa, koska oireyhtymien määrä oli vähäinen, ja tilastollinen analyysi olisi mahdollisesti jäänyt epäluotettavaksi tai jopa mahdottomaksi.

On mahdollista, että Aspergerin oireyhtymä tai määrittämätön laaja-alainen kehityshäiriö autistisin piirtein olisivat todennäköisemmin yhteydessä esim. Klinefelterin oireyhtymään tai 47,XYY-oireyhtymään kuin esim. lapsuusiän autismi, jossa autismikirjon häiriön oirekuva on vaikea-asteisempi. Lisäksi on mahdollista, että useimmille Aspergerin oireyhtymän diagnoosin saaneille ei ole tehty geneettisiä tutkimuksia, ja tutkimusten tekeminen riippuu muutenkin kliinisestä yksiköstä ja lääkärin kokemuksesta, lapsen dysmorfisten piirteiden tai epämuodostumien esiintymisestä ja sukuhistoriasta. Edelleen mm. Klinefelterin oireyhtymä (47,XXY) ja 47,XYY voivat olla lieväoireisia ja -piirteisiä, ja voivat jäädä myös kokonaan tunnistamatta ja diagnosoimatta. Kuitenkin autismikirjon lapset ovat tavallisesti diagnoosivaiheessa erikoissairaanhoidon seurannassa, jossa pyritään selvittämään etiologiset tekijät huolellisesti ja myös tunnistamaan mahdolliset oireyhtymät.

FASD on todennäköisesti myös alidiagnosoitu oireyhtymä, koska diagnoosiin vaadittava tieto sikiön raskaudenaikaisesta alkoholi-altituksesta jää usein puuttumaan. Alkoholi on teratogeeni, jolla on todettu olevan yhteyttä sekä dysmorfisten kasvo- ja ulkonäköpiirteiden että oppimisvaikeuksien ja käyttäytymisen erityispiirteiden ja autismikirjon häiriön kanssa. FASD saattaa jäädä tunnistamatta kokoneelakin kliinikolla myös oirekuvan vaikeusasteen vaihtelun takia. Dysmorfisten piirteiden ja pienten epämuodostumien tunnistaminen myös FASD-lapsella (Del Capo ym. 2017) voi johtaa diagnostiikan tarkentumiseen ja myös mahdollisen autismikirjon häiriön käyttäytymispiirteiden tunnistamiseen liitännäishäiriönä.

6.1.5 Autismikirjon häiriön varhainen alku

Tulokset sopivat siihen, että autismikirjioon liittyvät hermoston toiminnan poikkeavuudet saavat usein alkunsa jo varhaisella sikiökaudella. Tutkimustulokset viittaavat siihen, että autismikirjon häiriö on synnynnäinen häiriö, jossa poikkeava aivojen kehitys on lapsella jo syntyessä. Autismikirjon oirekuva käyttäytymispiirteineen tulee tavallisimmin esiin ensimmäisten 2–3 ikävuoden aikana. On kuitenkin mahdollista, että varhaislapsuudessa autistisia piirteitä ei ole voitu tunnistaa, vaan lapsen kehityksen myötä ympäristön odotukset mm. kommunikaation, vuorovaikutuksen, leikin yms. toiminnan suhteen kasvavat, ja autistiset käyttäytymispiirteet näkyvät vasta silloin ja tunnistettavammin. Autismikirjon laajan vaikeusasteen takia osa lapsista tunnistetaan vasta paljon myöhemmin, mm. Aspergerin oireyhtymä keskimäärin vasta yhdeksän vuoden iässä.

Tässä tutkimuksessa pohdittiin autismikirjon häiriön kehittymisen alkuvaihetta ja ajankohtaa alkion- ja sikiönkehityksen aikana. Tapauselostusten ja eläintutkimusten perusteella on arvioitu, että ihmisillä herkkyysjakso sekä synnynnäisten epämuodostumien että keskushermoston kehityksen kannalta on blastogeneesin loppuvaihe ja organogeneesi noin 3.–8. kehitysviikolla hedelmöitymisestä (Dufour-Rainfray ym. 2011, Moore ym. 2000). Muun muassa altistuminen teratogeneille sikiönkehityksen kriittisissä vaiheissa voi aiheuttaa sekä yksilön rakenteellisia muutoksia että käyttäytymisen poikkeavuuksia (Miller ym. 2005).

Talidomidin aiheuttamien rakenteellisten muutosten kriittiseksi alkuvaiheeksi on arvioitu n. 3–5 vk hedelmöitymisestä (Strömland ym. 1994) ja misoprostolin n. 6 vk hedelmöitymisen jälkeen (Bandim ym. 2003). Autismikirjon häiriöiden ja äidin raskaudenaikaisen valproaatin käytön välillä on esitetty yhteys (Williams ym. 2001, Christensen ym. 2013). Myös valproaatin käytön alkion- ja sikiönkehityksellisen herkkyysvaiheen on esitetty olevan neurulaation aikana n. 18–30 pv hedelmöitymisestä (Dufour-Rainfray ym. 2011 ja Kim ym. 2011, Christensen ym. 2013). Samankaltaisia dysmorfisia piirteitä, mm. kasvojen alueella, ja kohonnut riski autismikirjon esiintyvyyteen on kuvattu Möbius-sekvenssin, Goldenhaar-syndrooman ja CHARGE-assosiaation yhteydessä viitaten häiriöön varhaisen organogeneesin aikana (Miller ym. 2004, 2005).

Tutkimustulokset tukevat käsitystä siitä, että autismikirjon voidaan arvioida saavan alkunsa jo aivojen varhaisen kehityksen aikana.

6.2 Menetelmät, vahvuudet ja heikkoudet

Tässä tutkimuksessa on useita vahvuuksia. Pitkä seuranta-aika, laajat kansalliset rekisteritiedot ja suuri koko väestön kattava otoskoko lisäävät tutkimustulosten luotettavuutta. Tutkimuksessa on huomioitu myös mahdolliset sekoittavat/muuttuvat tekijät sekä älyllisen kehitysvammaisuuden vaikutus tuloksiin. Tutkimuksessa käytettiin

myös tapaus-verrokkiasetelmaa. Tämänkaltaisessa tutkimuksessa laaja, koko väestön kattava otoskoko, useista kansallisista rekistereistä yhdistelty tieto ja tapaus-verrokkiasetelma lisäävät luotettavuutta, koska tutkittujen epämuodostumien ja oireyhtymien esiintyvyys on väestössä alhainen.

Suomessa pyritään keräämään systemaattisesti ja laaja-alaisesti tietoa eri rekistereihin tarjoten tutkimukselle laajaa aineistoa. Tietoa synnynnäisistä oireyhtymistä ja epämuodostumista kerätään THL:n ylläpitämään Epämuodostumarekisteriin, joka tarjoaa kattavan seurannan kansallisesta tilanteesta vuosittain. Epämuodostumarekisterin keräystavassa ja inklusio- ja poissulkukriteereissä noudatetaan Euroopassa toimivaa EUROCAT-tutkimusjärjestelmää, ja se on siltä osin verrattavissa synnynnäisten epämuodostumien osalta mm. muiden Euroopan maiden tilanteeseen. THL:n ylläpitämä Hoitoilmoitusrekisteri (HILMO) sisältää kattavasti tiedot (Sund 2012) mm. sairaalahoitoa vaatineista potilaista. Syntymärekisterin osalta syntymätiedoista puuttuu vain 0,1% synnytyksistä (Gissler ja Shelley 2002). Kansalliset rekisterit tarjoavat ainutlaatuisen ja laajan aineiston ja rekistereitä yhdistelemällä on mahdollista saada tietoa laajemmalla aikajanelalla ja suuremman väestömäärän osalta kuin yksittäisissä kliinisissä tutkimuksissa.

Lisääntynyt synnynnäisten epämuodostumien yhteys lapsilla, joilla on autismikirjon häiriö, voi kuvastaa varhaisen sikiönkehityksen aikaista keskushermoston kehittymisen häiriötä. Aivojen kehityshäiriö sikiönkehityksen aikana voi ajoittua samaan aikaan huolimatta autismikirjon alatyypistä tai vaikeusasteesta. Autismikirjon häiriö voi liittyä useaan etiologialtaan vaihtelevaan oireyhtymään, jossa esiintyy myös älyllistä kehitysvammaisuutta.

Tässä tutkimuksessa on metodologisia rajoituksia mm. kansallisten rekisterien osalta. Hoitoilmoitusrekisteri (HILMO) kattaa erikoissairaanhoidon avohoitokäynnit vuodesta 1998 lähtien ja perusterveydenhuollon avohoidon vuodesta 2011 lähtien. Aineistosta puuttuvat tutkittavat, jotka on diagnosoitu erikoissairaanhoidon avohoitokäynnillä ennen vuotta 1998 sekä tutkittavat, joiden hoito ei ole edellyttänyt erikoissairaanhoidoa. Toisaalta tässä tutkimuksessa on käytetty tutkittavien tunnistamisessa viimeisintä rekisteröityä autismikirjon häiriön diagnoosia. Keskimääräinen autismikirjon diagnostinen ikä on 7 vuotta. Nuorin tutkimuksessa mukana ollut lapsi on syntynyt vuonna 2000, ja seuranta-aika on toteutunut vuoteen 2007 asti. Autismikirjon häiriö on diagnoosina pysyvä tai pitkäaikainen, ja on todennäköistä, että tutkittava henkilö on ollut hoidon piirissä vuoden 1998 jälkeen ja on tällöin rekisteriaineistossa. Hoitoilmoitusrekisteri ei kata myöskään yksityistä terveydenhuoltoa, mutta on todennäköistä, että Suomen kattavan neuvolajärjestelmän ja tasokkaan erikoissairaanhoidon takia suurin osa autismikirjon lapsista ohjautuu julkisen erikoissairaanhoidon tutkittavaksi ja seurantaan.

Lisäksi tuloksia tulkittaessa on huomioitava, että rekistereiden diagnoosit voivat vaihdella tai olla puutteellisia. Autismikirjon häiriön diagnoosien osalta lapsuusiän

autismidiagnoosin validiteetti on tutkittaessa osoittautunut vahvaksi (Lampi ym. 2010). Validiteettia tutkittiin Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R, Le Couteur ym. 2003) -haastattelun avulla. Vanhemmille suunnatussa haastattelussa 96 % täytti lapsuusiän autismin diagnostiset kriteerit. Kuitenkin ADI-R on vain yksi diagnostiikan osa-alue, joka on suhteutettava kokonaisarvioon. On myös osoitettu, että vanhempien arviot voivat olla ristiriidassa muuhun diagnostiseen arviointiin, ja erityisesti kulttuuritaustan huomioiminen ei ole haastattelussa aina mahdollista. Edelleen mm. Aspergerin oireyhtymän diagnoosin ja PDD-NOS/PDD -diagnoosien validiteettia ei ole tutkittu. Hoitoilmoitusrekisterin diagnoosien validiteetti on kuitenkin osoittautunut vähintään hyväksyttäväksi (Sund 2012). Tutkimuksessa käytetyt diagnoosit (ASD, KV ja CA) on poimittu kansallisista rekistereistä.

Rekisteritietoa tulkittaessa ja arvioitaessa on hyvä huomioida, että rekisteritieto on riippuvaista mm. kirjaajien ja terveydenhuollon ammattilaisten ilmoittamisaktiivisuudesta ja diagnostisesta tarkkuudesta. On todennäköistä, että suurin osa merkittävistä synnynnäisistä epämuodostumista on ilmoitettu rekistereihin, koska ne vaativat usein erikoissairaanhoidoa ja/tai sairaalahoitoa ja ovat helposti todennettavissa heti syntymän jälkeen. Merkitykseltään vähäiset synnynnäiset epämuodostumat, esim. hypertelorismi, korkea suulaki tms., saattavat kuitenkin jäädä terveydenhuollon ammattilaisilta tunnistamatta, kirjaamatta tai ilmoittamatta rekistereihin. Tämän takia myös niiden systemaattisesta seurannasta on kansallisesti ja kansainvälisesti luovuttu (Epämuodostumarekisteri, EUROCAT). On mahdollista ja todennäköistä, että erityisesti pieniä ja merkitykseltään vähäisempiä epämuodostumia on huomattavasti enemmän kuin nyt rekistereistä on mahdollista todentaa, ja siten epämuodostumien yhteys autismikirjioon voi olla jopa nyt tutkittua vahvempi.

Tässä tutkimuksessa kansalliset väestöön perustuvat rekisterit mahdollistivat laajan, pitkän aikavälin aineiston (vuosina 1987–2000 syntyneet lapset), verrokkiväestön käytön ja laaja-alaisesti terveydenhuollon tietoja liittyen lasten syntymätietoihin ja kehitykseen, autismikirjon häiriöihin, synnynnäisiin epämuodostumiin ja oireyhtymiin. Vaikka Suomessa tietojen keräys ja rekisterien ylläpito eri aihealueilta on tarkkaa ja luotettavaa, on rekisterien sisältö kuitenkin riippuvaista terveydenhuollon toimihenkilöiden ja ammattilaisten ilmoitusaktiivisuudesta, diagnoosien tarkkuudesta ja mm. oireyhtymien ja epämuodostumien tunnistamisesta. Jako merkittäviin ja pieniin tai vähäisiin epämuodostumiin ei ole yksiselitteinen, ja epämuodostuman vaikeusasteen kuvaaminen riippuu monesta tekijästä. Tässä tutkimuksessa käytettiin pienten epämuodostumien poissulkulistaa ja Epämuodostumarekisterin poissulku-merkintöjä (EUROCAT, ICD-9-CM, BPA, Epämuodostumarekisteri).

Epämuodostumarekisterissä diagnoosin tai poikkeavuuden sanallinen kuvaus oli keskeinen, koska ICD-tautiluokitus ei kaikkien epämuodostumien kohdalla ole tarkka, tai koodia ei ole olemassa. On todennäköistä, että pienten synnynnäisten epämuodostumien kattavuus on Epämuodostumarekisterissä puutteellinen liittyen sekä

ilmoitusaktiivisuuteen että pienten epämuodostumien tunnistamiseen. Pieniä epämuodostumia ei myöskään kansainvälisesti seurata systemaattisesti. Tämä tutkimus voi kuitenkin ohjata sekä klinikoita että tutkijoita tunnistamaan ja kartoittamaan myös merkitykseltään vähäisempiä epämuodostumia lapsilla, joilla on autismikirjon- tai neurokehityksellisiä ja -psykiatrisia häiriöitä. Pienten ja erityisesti useamman pienen/vähäisen epämuodostuman esiintyminen autismikirjon henkilöillä voi olla merkityksellistä mm. etiologian selvittelyssä, joskus myös mahdollisen oireyhtymän tunnistamisessa ja jatkotutkimusten kohdentamisessa.

Yhtenä rajoituksena ovat mahdolliset autismikirjon henkilöt, jotka ovat syntyneet lähempänä seuranta-ajan loppua, ja joiden autismikirjon piirteitä ei vielä ole diagnosoitu. Kaikkia lapsia seurattiin kuitenkin 7. ikävuoden loppuun, jonka on arvioitu olevan keskimääräinen autismikirjon diagnostinen ikä. On myös mahdollista, että kaikkia autismikirjon lapsia ei ole rekistereissä tai tunnistettu/diagnosoitu. Toisaalta Suomessa on kattava neuvola- ja kouluterveydenhuollon seurantajärjestelmä, ja kansallisten rekisterien kattavuuden, validiteetin ja luotettavuuden on arvioitu olevan hyvä (Sund ym 2012).

Mainittavana rajoituksena voidaan pitää myös älyllisen kehitysvammaisuuden vaikutusta tuloksiin. Älyllisen kehitysvammaisuuden asteen vaikutusta tuloksiin ei ollut mahdollista selvittää, osin koska synnynnäisten epämuodostumien määrä eri elinjärjestelmissä oli vähäinen. Onkin mahdollista, että mikäli autismikirjon liitännäishäiriönä on lievä kehitysvammaisuus, yhteys synnynnäisiin epämuodostumiin on vähäisempi kuin keskivaikean tai vaikean kehitysvammaisuuden ollessa kyseessä. Tämä tutkimus, kuten rekisteritutkimukset yleensäkin, ei mahdollista syyseuraussuhteen (kausaliteetin) todentamista. Ei ole myöskään mahdollista huomioida tai selvittää kaikkia mahdollisia muuttujia ja sekoittavia tekijöitä rekistereistä, esim. äidin raskaudenaikaista alkoholinkäyttöä.

6.3 Tulosten merkitys

Autismikirjon häiriön syntymiselle kriittisen ajankohdan tarkempi määrittäminen voi tarjota tietoa häiriön etiologiasta ja patogeenisistä. Myös geneettisen riskin ja ympäristötekijöiden sekä mahdollisten teratogeenien yhteys autismikirjon lapsilla esiintyviin synnynnäisiin epämuodostumiin voi lisätä ymmärrystä autismikirjon monisyisestä etiologiasta ja vaikuttaa mm äidin raskaudenajan seurantaan ja suosituksiin. Synnynnäiset epämuodostumat, erityisesti kraniofasiaaliset poikkeavuudet ja oireyhtymät, voivat toimia eräänlaisina biomarkkereina autismikirjon epäilyissä ja tuoda myös mahdollisesti esiin erilaisia etiologisia taustatekijöitä.

Autismikirjo on vaikeusasteeltaan ja liitännäishäiriöiltään laaja. Autismikirjon häiriöissä esiintyy merkittävien epämuodostumien lisäksi myös pieniä ja merkitykseltään vähäisiä epämuodostumia, ja niiden tunnistaminen voi ohjata tarkempaan

diagnostiikkaan, etiologisten tutkimusten kohdentamiseen ja oireyhtymien tunnistamiseen. Etiologinen pohdinta on jokaisen autismikirjon yksilön kohdalla tärkeää. Myös ei-kehitysvammaisten autistien tarkka tutkiminen on hyvä muistaa; tutkimuksemme osoitti, että heiltä löytyi enemmän epämuodostumia kuin verrokeilta. Autismikirjoon liittyviä oireyhtymiä on tärkeää tunnistaa, jotta niihin liittyvät muut mahdollisesti hoitoa vaativat lääketieteelliset ongelmat voidaan löytää ja huomioida. Synnyntäisten epämuodostumien tunnistaminen voi ohjata tutkijaa myös tiettyjen geneettisten oireyhtymien tunnistamiseen ja mm. molekyylogeneettisten tutkimusten tarkempaan kohdentamiseen. Autismikirjon henkilön yksilöllisen ilmiön tunnistaminen voi myös ohjata yksilöllisempään hoitoon ja kuntoutukseen.

Tulosten merkitystä pohdittaessa on myös hyvä muistaa että tämän tutkimuksen aineisto on aikakaudelta (v.1987-2007), jolloin mm kaikkia nykyisin tehtäviä molekyylogeneettisiä tutkimuksia ei ollut vielä laajemmassa kliinisessä käytössä ja mahdollisesti tunnistettujen oireyhtymien ja geneettisten poikkeavuuksien määrä oli nykyistä vähäisempi. Geneettisten oireyhtymien ja poikkeavuuksien tunnistamisessa klinikalla on nykyisin enemmän välineitä jatkuvasti kehittyvän molekyylogenetikan ja tietokantojen kehittymisen ja saatavuuden ansiosta. Kuitenkin kliininen kokemus ja taito ovat edelleen diagnostiikan ydin ja tuovat potilaan edun lisäksi myös kustannustehokkuutta terveydenhuollossa.

Tulevaisuudessa tutkimuksia autismikirjon yhteydestä synnyntäisiin epämuodostumiin ja oireyhtymiin on tärkeää jatkaa pyrkien kartoittamaan esim. raskaudenaikaisia tekijöitä, joilla voi olla vaikutusta autismikirjon häiriön, aivojen kehityksen häiriöiden ja epämuodostumien syntyyn ja patogeneesiin. Mahdollisuudet aiempaa tarkempaan diagnostiikkaan ja etiologiseen selvitykseen ovat lisääntyneet mm geneettisten menetelmien kehittymisen, tietokantojen käytettävyyden ja digitalisaation, jopa tekoälyn kehittymisen myötä. Olisi mielenkiintoista kartoittaa kliinisillä tutkimuksilla laajemmin autismikirjon henkilöiden dysmorfisia piirteitä esim. digitaalisesti/tietokoneavusteisesti yhdistettynä autismikirjonhäiriön muuhun kliiniseen kuvaan ja geneettiseen profiiliin. Autismikirjon yksilöllisen ilmiön tunnistaminen ja luokittelu voisi ohjata myös tarkemmin kohdennettuja molekyylogeneettisiä ja etiologisia tutkimuksia ja siten lisätä tutkimusten spesifisyyttä ja kustannustehokkuutta sekä ennusteen ja yksilöllisen hoidon ja kuntoutuksen suunnittelua.

7 Johtopäätökset

Tässä tutkimuksessa autismikirjon henkilöillä todettiin kaksi kertaa verrokkiväestöä enemmän synnynnäisiä, erityisesti kraniofasiaalisia epämuodostumia ja silmien ja keskushermoston epämuodostumia sekä huuli- ja suulakihalkioita. Synnynnäisillä epämuodostumilla todettiin olevan yhteyttä kaikkiin autismikirjon tutkittuihin alatyyppeihin, mutta yhteys oli vahvempi, jos autismikirjoon liittyi kehitysvammaisuus. Tämä tutkimus voi ohjata kliinikkaa arvioimaan autistisen henkilön dysmorfologiaa ja tarkastelemaan mahdollisia etiologisia vaihtoehtoja ja tutkimuksia.

Koska aivojen ja kraniofasiaalisten rakenteiden kehitys ovat varhaisella sikiökaudella yhteydessä toisiinsa, tämä tutkimus antaa viitettä autismikirjon häiriön synnystä jo hyvin varhaisessa raskauden vaiheessa. Jatkotutkimusten kohdistaminen kyseiseen sikiönkehityksen ajankohtaan liittyviin ulkoisiin, geneettisiin ja epigeneettisiin tekijöihin voi tuoda autismikirjon etiologiaan lisää valaistusta.

Tässä tutkimuksessa todettiin myös autismikirjon häiriön yhteys useisiin etiologialtaan erilaisiin oireyhtymiin ja erityisesti oireyhtymiin, joissa on dysmorfisia piirteitä. Tämä yhteys viittaa sekä autismikirjon heterogeeniseen etiologiaan että autismikirjon varhaiseen alkuun raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

Tämän tutkimuksen tulokset ovat merkittäviä kliinisessä työssä, autismikirjon häiriöön liittyvien epämuodostumien ja oireyhtymien tunnistamisessa ja etiologisten tutkimusten kohdentamisessa. Tutkimuksemme tuo oman osansa autismikirjon häiriön laaja-alaiseen tutkimukseen ja voi tarjota lisää tietoa autismikirjon syntyyn liittyvien, toistaiseksi tuntemattomien tekijöiden selvittämiseen ja jatkotutkimukseen.

Lopuksi ja kiitokset

Tämä väitöstutkimus on alkanut jo yli 10v sitten Turun yliopiston Lastenpsykiatrian tutkimuskeskuksessa. Tutkimukseen sisällytetyt artikkelit ja intensiivinen työskentelyjakso toteutui v.2013–2016. Tutkimus jatkui vielä tämän jälkeen autoimmuunitautien ja autismikirjon yhteyden tutkimisella (v. 2019 yhteisjulkaisuna Marisa Spann, Columbian yliopisto, NY) ja julkaisu oli tarkoitus sisällyttää neljäntenä artikkelina väitöskirjaan. Kokonaisuutta tarkastellessamme ohjaajieni kanssa, havaitimme kuitenkin väitöskirjan olevan koherentimpi ydinaiheiden ja johdonmukaisuuden osalta jättäessämme autoimmuuniaiheen pois.

Käytännön arjen, perheen ja työelämän pyöryksessä yhteenvedon aloittaminen ja laatiminen kesti oman aikansa. Väitöskirjan teon rinnalla lähes keskeytyksettä jatkunut kliininen työ asetti omat haasteensa valmistumiselle ja jälkeensä ajateltuna riittävän pitkän tutkimusvapaan pitäminen ja kliinisestä työstä irrottautuminen olisi väitöskirjan valmistumista ajatellen ollut järkevää. Toisaalta kliininen työ erityislasten parissa on ollut aina minulle tärkeää ja mieluista ja tukenut myös tutkimuksen tekemistä. Pitkän ajanjakson seurauksena ja uusien tutkimustulosten julkaisujen myötä päivitettävää autismikirjosta on riittänyt. Autismikirjon häiriö on ollut erityisesti viime vuosikymmenen aikana laajalti tutkittu aihe eri erikoisalojen ja ammattiryhmien näkökulmista. Osallistuminen Autismikirjon Käypä Hoito-suositukseen laatimiseen päivityksineen v. 2020–2024 muistutti myös jatkuvasti lisääntyvän tiedon valtavasta määrästä ja päivityksen tarpeesta.

Autismikirjon häiriö on todettu monitekijäiseksi ja etiologiset tutkimukset voivat antaa syytekijöistä joskus lisää tietoa, mutta hyvin usein etiologia jää avoimeksi. Autismikirjoon liittyvät ominaisuudet ja lääketieteessä häiriöön liittyvät toimintakyvyn vaikeudet ja erilainen ajattelutapa on tärkeää tunnistaa, jotta ihmiset, joilla on haasteita pärjätä yhteiskunnassamme, saavat ymmärrystä ja voivat elää hyvää elämää. Tämä väitöskirja tuo toivottavasti oman lisänsä yhtenä monista muista autismitutkimuksista.

Lämpimät kiitokset kaikesta työstä ja kärsivällisyydestä haluan osoittaa ohjaajilleni, erityisesti professori Andre Souranderille, jonka vaikutus väitöskirjan valmistamiseen on ollut keskeistä. Professori Souranderin ansiot Turun yliopiston Lastenpsykiatrian tutkimuskeskuksen perustajana ja lastenpsykiatrisen tutkimuksen kehittä-

täjänä Suomessa ja kansainvälisesti ovat huomattavat. Raija Vanhalalle haluan myös osoittaa erityiset kiitokset, hän on myötävaikuttanut väitöskirjatyön aloittamiseen ja aihevalintaan, tukenut ja kannustanut vuosien aikana. Kiitos myös Heli Malmille, joka on antanut arvokkaan panoksensa ohjaajan roolissa omalla erityisosaamisellaan.

Kiitos Turun Yo:n Lastenpsykiatrian tutkimuskeskukselle monenlaisesta avusta. Altti Marjamäki, Tanja Sarlin, Jarna Lindroos, Joonas Laitinen ja monet muut auttoivat neuvoillaan ja lukuisissa käytännön asioissa ja myös väitöskirjan ulkoasun muokkaamisessa. Biostatistikko Susanna Hinkka-Yli-Salomäen työ oli keskeinen ja Auli Suominen osallistui neljänteen julkaisuun vaikka se myöhemmin päätettiin jättää pois väitöskirjasta. Tutkimuksessa ja julkaisuissa mukana olivat myös professori Mika Gissler, professori Alan Brown Columbian yliopistosta, Elina Jokiranta-Olkoniemi ja Susanna Leivonen, lämpimät kiitokset myös heille osallistumisesta ja tuesta. Väitöskirjatyön taloudellisesta tukemisesta kiitos Turun Yo:n Lastenpsykiatrian tutkimuskeskukselle, Arvo Ylppö-säätiölle ja Aivosäätiölle.

Lämpimät kiitokset esitarkastajille Maria Arviolle ja Anna-Kaisa Anttoselle väitöskirjan tarkastuksesta ja rakentavista huomioista ja kommentteista. kiitos myös dosentti Pekka Tanille vastaväittäjän työn vastaanottamisesta.

Kiitos kollegoille ja työkavereille kannustuksesta ja yhteisen kiinnostuksen kohteen jakamisesta vuosien aikana. Kiitokset kuuluvat myös lähipiirilleni, suvulle, ystäville ja rakkaalle perheelle, lapsilleni Mirolle, Sagalle ja Senjalle ja erityisesti rakkaalle aviomiehelleni Miikalle, kaikesta tuesta ja ymmärryksestä myös tässä väitöskirjaprojektissa.

Helsingissä 16.8.2024
Laura Timonen-Soivio

Lähdeluettelo

- Abdullahi, I., Wong, K., Muteh, R., Glasson, E.J., de Klerk, N., Cherian, S., Downs, J., Leonard, H. (2019). Risk of developmental disorders in children of immigrant mothers: A population based data linkage evaluation. *Journal of Pediatrics*, Jan 2014:275–284.
- Allanson, J.E., Hoyme, H.E., McGaughran, J., Muenke, M., Neri, G. (2009). Elements of morphology: Standard terminology for the head and face. *Am J Med Genet*, 149(1):6–28.
- Aldridge, K., George, I.A., Cole, K.K., Austin, J.R., Takahashi T.N., Duan, Y., Miles, J.H. (2011). Facial phenotypes in subgroups of prepubertal boys with autism spectrum disorders are correlated with clinical phenotypes. *Molecular Autism*, 2(1):15.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 5. painos, DSM-5. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Amiet, C., Gourfinkel, A.I., Bouzamondo, A., Tordjman, S., Baulac, M., Lechat, P., et al (2008). Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: Evidence from meta-analysis. *Biological Psychiatry*, 64(7), 577–582.
- Angustsiri, K., Krakowiak, P., Moghaddam, B., Wardinsky, T., Gardner, J., Kalamkarian, N., Hertz-Picciotto, I., Hansen, R.L. (2011). Minor physical anomalies in children with autism spectrum disorders. *Autism*, 15(6):746–60.
- Ansen-Wilson, L.J., Everson, J.L., Fink, D.M., Kietzman, H.W., Sullivan, R., Lipinski R.J. (2018). Common basis for orofacial clefting and cortical interneuronopathy. *Translational Psychiatry*, 8(1):8.
- Anttila, V., Bulik-Sullivan, B., Finucane H.K. et al. (2018). Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Brainstorm Consortium Science*, 360(6395).
- Ardnt, T., Stodgell, C., & Rodier, P. (2005). The teratology of autism. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 23(2–3), 189–199.
- Arvio, M., Aaltonen, S., Lähdetie, J. (toim.). *Kehitysvammaisen potilaana. Duodecim 2022*
- Arvio, M., Sillanpää, M. (2003). Prevalence, etiology and comorbidity of severe and profound intellectual disability in Finland. *Journal of Intellectual Disability Research*, 47(2), 108–112.
- Asperger, H. (1944). Die Autistischen psychopathen im Kindesalter. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 117, 76–136.
- Atladdottir, H.O., Gyllenberg, D. et al (2015). The increasing prevalence of reported diagnoses of childhood psychiatric disorders: a descriptive multinational comparison. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 24(2):173–183.
- Baio ym (2018). *MMWR Surveillance of Prevalence of autism spectrum disorder*, 67(6):1–23
- Bailey, A., Le Couteur, A., Gottesman, I., et al. (1995). Autism as a strongly genetic disorder, evidence from a British twin study. *Psychol Med*, 25; 63–7
- Bailey, A., Luthert, P., ym. (1998). A clinicopathological study of autism. *Brain*, 121(5); 889–905.
- Bandim, J., Ventura, L., Miller, M., Almeida, H., & Costa, A. (2003). Autism and Möbius sequence: An exploratory study in northeastern Brazil. *Archives Neuropsychiatry*, 61(2), 181–185.
- Bardsley, M.Z., Kowal, K., Levy, C., Gosak, A., Ayari, N., Tartaglia, N., Lahlou, N., Winder, B., Grimes, S., Ross, J.L. 47, XYY syndrome, clinical phenotype and timing of ascertainment. *J Pediatrics*, 2013, Oct; 163(4):1085–94.

- Baron-Cohen, S., Auyeung, B., Norgaard-Pedersen, B., Hougaard, D.M., Abdallah, M.W., Megaard, L. et al. (2015). Elevated fetal steroidogenic activity in autism. *Molecular Psychiatry*, 20(3), 369–376.
- Baron-Cohen, S., Lombardo, M.V., Auyeung, B., Ashwin, E., Chakrabarti, B., & Kinickmeyer, R. (2011). Why are autism spectrum conditions more prevalent in males? *PLoS Biology*, 9(6), e1001081.
- Bauman, M.L., & Kemper, T.L. (2003). The neuropathology of the autism spectrum disorders. what have we learned? *Novartis Foundation Symposium*, 251, 112–122.
- Bauman, M.L., Kemper, T.L. Neuroanatomic observation of the brain in autism: a review and future directions. *Int J Dev Neurosci* 2005 Apr-May;23(2–3):183–7.
- Baird, G., Norbury, C.F. (2016). Social communication (pragmatic) disorders and autism spectrum disorder. *Arc Dis Child*, 101(8):745–51.
- Benvenuto, A., Moavero, R., Alessandrelli, R., Manzi, B., & Curatulo, P. (2009). Syndromic autism: Causes and pathogenetic pathways. *World Journal of Pediatrics*, 5(3), 169–176.
- Berg, A., Plioplys, S., Tuchman, R. (2011). Risk and correlates of autism spectrum disorder in children with epilepsy. A community based-study. *Journal of Child Neurology*, 26(5), 540–547.
- Berridge, M.J. (2018). Vitamin D deficiency: infertility and neurodevelopmental diseases (ADHD, autism, schizophrenia). *Am Journal Physiol Cell Physiol*, 1;314(2):135–151
- Berversdorf, D.Q., Stevens, H.E., Jones, K.L. (2018). Prenatal stress, maternal immune dysregulation and their association with autism spectrum disorder. *Current Psychiatry Regulation*, 20(9):76.
- Bjork, M.H., Zoega, H., Leinonen, M.K., Cohen, J.M., Dreier, J.W., Furu, K., Gilhus, M.E., Gissler, M., Halfnadarson, O., Iglund, J., Sun, Y., Tomson, T., Alvestad, S., Christensen, J. Association of Prenatal Exposure to Antiepileptic Medication with risk of autism and intellectual disability. *JAMA Neurol* 2022, Jul 1;79(7):672–681.
- Braam, W., Ehrhart, F., Maas, A., Smits, M.G., Curfs, L. (2018). Low maternal melatonin level increases autism spectrum disorder risk in children. *Res Dev disability*, 82; 79–89.
- British Pediatric Association, *Congenital Anomalies*, (1979), Birth Defects and genetic diseases branch 6-digit code for reportable congenital anomalies)
- Brown, H.K., Ray, J.G., Wilton, A.S., Lunsky, Y., Gomes, T., Vigod, S.N. (2017). Association between serotonergic antidepressant use during pregnancy and autism spectrum disorder in children. *Jama*, April, 317(15):1544–1552.
- Capal, J.K., Williams, M.E., Pearson, D.A., Kissinger, R., Horn, P.S., Murray, D., Currans, K., Kent, B., Bebin, M., Northup, H., Wu, J.Y., Sahin, M., Krueger, D.A., TACERN Study Group, Profile of autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex; Results from a longitudinal, prospective, multisite study. *Ann Neurol*, 2021, Dec;90(6):874–886.
- Cederflöf, M., Ohlsson, G.A., Larsson, H., Serlachius, E., Boman, M., Långström, N., Landen, M., Lichtenstein, P. Klinefelter syndrome and risk of psychosis, autism and ADHD. *J Psychiatr Res* 2014, Jan;48(1):128–30.
- Chen, C., Chen, K., Liu, C., Huang, S., & Lin, K. (2009). Increased risk of congenital, neurologic, and endocrine disorders associated with autism in preschool children: cognitive ability differences. *The Journal of Pediatrics*, 154 (3), 345–350.
- Chess, S. (1971). Autism in children with congenital rubella. *Journal of Autism and Child Schizophrenia*, 1(1):33–47.
- Cheung, C., McAlonan, G.M. Fung, Y.Y., Fung, G., Yu, K.K., Tai, K-S., Sham, P.C., Chua, S.E. (2011). MRI study of minor physical anomaly in childhood autism implicates aberrant neurodevelopment in infancy. *PLoS One*, 6(6): e20246
- Chisholm, A.K., Anderson, V.A., Pride, N., Malarbi, S., North, K.N., Payne, J.N. Social Function and Autism Spectrum Disorder with Neurofibromatosis Type I: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol rev*, 2018, Sep;28(3)317–340.

- Chollet, M.B., DeLeon, V.B., Conrad, A.L., Nopoulos, P. (2014). Morphometric analysis of brain shape in children with nonsyndromic cleft lip and/or palate. *Journal of Child Neurology*, 29(12):1616–25.
- Christensen, J., Gronborg, T., K., Sorensen, M.J., Schendel, D., Parner, E.T., Pedersen, L.H., Vestergaard, M. (2013). Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*, 24(4):1696–1703.
- Cohen, D., Pichard, N., Torjuan, S., Baumann, C., Burglen, L., Excoffier, E. (2005). Specific genetic disorders and autism: Clinical contribution towards their identification. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 34(1), 103–116.
- Courchesne, E. Brain development in autism: early overgrowth followed by premature arrest of growth. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004;10(2):106–11.
- Crafa, D., Warfa, N. (2015). Maternal migration and autism risk: a systematic analysis. *Int Rev Psychiatry*, 27(1):64–71.
- Dawson, S., Glasson, E., Dixon, G., & Power, C. (2009). Birth defects in children with autism spectrum disorders. *American Journal of Epidemiology*, 169(11), 1296–1303.
- Del Capo, M., Jones, K.L. (2017). A review of the physical features of the fetal alcohol spectrum disorders. *Eur J Med Genet*, 60(1):55–64.
- Delobel-Ayoub, M., Saemundsen, E., Gissler, M., Ego, A., Moilanen, I. (2020). Prevalence of Autism Spectrum disorder in 7–9 year old children in Denmark, Finland, France and Iceland: A population based registries approach within ASDEU Project. *Journal of Autism and Developmental disorders*, 50(3); 949–959.
- De Rubeis, S., He, X., Goldberg, A., P., Pouiltney, C., S., Sarocha, K., & Cicek, A., E. (2014). Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature*, 13, 209–215.
- Dewey, D., Cantell, M., Crawford, S.G. (2007). Motor and gestural performance in children with autism spectrum disorders, developmental coordination disorder, and/or attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Int Neuropsychol Soc*, 13(2):246–256.
- Diewert, V., M., & Lozanoff, S. (1993). Growth and morphogenesis of the human embryonic midface during primary palate formation analyzed in fetal sections. *Journal of craniofacial genetics. Developmental Biology*, 13(3), 162–183.
- Diniz, N., Parlato-Oliveira, E., Pimenta, P.G.A., Araujo, L.A., Valadares, E.R. Autism and Down syndrome: early identification and diagnosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2022 Jun;80(6):620–630.
- Dufour-Rainfray, D., Vourch, P., Tourlet, S., Guilloteau, d., Chalon, S., & Andres, C., R. (2011). Fetal exposure to teratogens: evidence of genes involved in autism. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 35, 1254–1265.
- European surveillance of congenital anomalies (EUROCAT), world Health Organization (WHO), Collaboration Centre of surveillance of Congenital Anomalies (2005). Guide 1.3 Instruction for the registration and surveillance of congenital anomalies. UK: EUROCAT Central Registry, University of Ulster.
- Farag, F., Sims, A., Strudwick, K., Carrasco, J. (2022). Avoidant/restrictive food intake disorder and autism spectrum disorder: a clinical implications for assessment and management. *Developmental Medicine and Child Neurology*, Feb; 64(2):176–182).
- Fetit, R., Hillary, R.F., Price, D.J., Laurie, S.M. (2021). The neuropathology of autism: A systematic review of post-mortem studies of autism and related disorders. *Neurosci Biobehav Rev*, 129:35–62.
- Fombonne, E. (2009). Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatric Research*, 65(6), 591–598.
- Fombonne, E., MacFarlane, H., Salem A.C. (2021) Epidemiological surveys of ASD: advances and remaining challenges. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 51(12): 4271–4290.
- Forsberg, S., Iliev, M., Michel, T. (2018). Epigenetics and cerebral organoids: promising directions in autism spectrum disorders. *Translational Psychiatry*, 10; 8(1):14.
- Frazier, T.W., Hardan, A.Y. A meta-analysis of the corpus callosum in autism. *Biol Psychiatry* 2009 Nov 15; 66(10):935–41.

- Fuentes, J., Hervás, A., Howlin, P. (ESCAP ASD Working Party)(2020). ESCAP practise guidance for autism: a summary of evidence-based recommendations for diagnosis and treatment. *European Child and Adolescent Psychiatry*.
- Fukumoto, A., Hashimoto, T., Ito, H., Nishimura, M., Tsuda, Y., Miyazaki, M., Mori, K., Anisawa, K., Kagami, S. Growth of head circumference in autistic infants during the first year of life. *J Autism Dev Disord* 2008, Mar; 38(3):411–8.
- Gamliel, M., Ebstein, R., Yirmiya, M., Mankuta, D. Minor fetal sonographic findings in autism spectrum disorder. *Obstet Gynecol Surv* 2012 Mar;67(3):176–86.
- Gardener, H., Spiegelman, D., Buka, S. (2009). Prenatal risk factors for autism. A comprehensive meta-analysis. *Pediatrics*, 128(2), 344–355.
- Gardener, H., Spiegelman, B., & Buka, S., L. (2011). Perinatal and neonatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Pediatrics*, 128(2), 344–355.
- Garg, S., Green, J., Leadbitter, K., Emsley, R., Lehtonen, A., Evans, D.G. (2013). Neurofibromatosis type I and autism spectrum disorder. *Pediatrics*, 132(6), e1642–1648.
- Georgiou, N., Spanoudis, G. (2021). Developmental language disorder and autism: commonalities and differences on language. *Brain Sci*; 11(5):589.
- Gilbert, S.F. *Developmental Biology*, 2014. 6th edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates 2000. ISBN-10:0-87893-243-7.
- Gissler, M., Shelley, J. (2002). Quality of data on subsequent events in a routine medical birth register. *Medical Informatics and the Internet in Medicine*, 27(1), 33–38.
- Grabrucker, AM. (2013). Environmental factors in autism. *Frontier Psychiatry*, 3; 118.
- Grove, J., Ripke, S., Als, T.D., Mattheisen, M., et al. (2019). Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorders. *Nat Genet*, 51(3): 431–444.
- Guillem, P., Cans, C., Guinchat, V., Ratel, M., Jouk PS. (2009). Trends, perinatal characteristics, and medical conditions in pervasive developmental disorders. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 48; 896–900.
- Hallmayer, J., Cleveland, S., Torres, A., Phillips, J., Cohen, B. et al (2011). Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Archives of Genetic Psychiatry*, 68(11):1095–102.
- Hansen, S.N., Schendel, D.E. ym. Recurrence Risk of Autism in Siblings and Cousins: A Multinational Population- Based Study. (2019). *Journal of American Acad Child and Adolescent Psychiatry*, 58(9): 866–875.
- Hardan, A.Y., Keshavan, M.S., Sreedhar, S., Vemulapalli, M., Minshew, N.J. (2006). An MRI study of minor physical anomalies in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36(5), 607–611.
- Henderson, L.B., Applegate, C.D., Wohler, E.(2014). The impact of chromosomal microarray on clinical management: a retrospective analysis. *Genet Medicine*, 16: 657–664.
- Hinkka-Yli-Salomäki, S., Banerjee, B.N., Gissler, M., Lampi, K., Vanhala, R., Brown, A., Sourander, A. (2014). The incidence of diagnosed autism spectrum disorders in Finland. *Nordic Journal of Psychiatry*, 68(7), 472–480.
- Hiremath, CS, Sagar, KJV, Yamini, BK. (2021). Emerging behavioral and neuroimaging biomarkers for early and accurate characterization of autism spectrum disorders: a systematic review. *Transl Psychiatry*, 11(1):42. doi:10.1038/s41398-020-01178-6.
- Hisle-Gorman, E., Susi, A., Stokes, T., Gorman, G., Erdie-Lalena, C., Nylund, CM. Prenatal, perinatal and neonatal risk factors of autism spectrum disorders. *Pediatr Res*. 2018 Aug;84(2):190–198.
- Hirvikoski, T., Mittendorfer-Rutz, E., Bonan, M., et al. (2016). Mortality in autism spectrum disorders. *British Journal of Psychiatry*, 208: 232–8.
- Hossain, MM., Khan, N., Sultana, A., Ma, P., McKyer, ELJ., Ahmed, HU., Purohit, N. Prevalence of comorbid psychiatric disorders among people with autism spectrum disorder: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Psychiatry Res* 2020, May; 287:112922.

- Hultman, C., Sandin, S., Levine, S., Lichtenstein, P., Reichenborg, A. (2011). Advancing paternal age and risk of autism: New evidence from a population based study and a meta-analysis of epidemiological studies. *Molecular Psychiatry*, 16(12); 1203–1212.
- Hultman, C., Sparen, P., Cnattingius, S. (2002). Perinatal risk factors for infantile autism. *Epidemiology*, 13(4), 417–423.
- Human Phenotype Ontology, <https://hpo.jax.org/app/>
- Hyman, SL, Levy, SE, Myers, SM. (2020) Identification, evaluation and management of children with autism spectrum disorder. *Pediatrics*, 145(1):e20193447.
- Idring, S., Magnusson, C., Lundberg, M., Ek, M., Rai, D., Svensson, AC., Dalman, C., Karlsoon, H., Lee, BK. (2014). Parental age and the risk of autism spectrum disorders: findings from a Swedish population-based cohort. *Int J Epidemiol*, 43(1):107–15.
- Inoue, T., Otani, R., Iguchi, T., Ishii, R. (2021). Prevalence of autism spectrum disorder and autistic traits in children with anorexia nervosa and avoidant/restrictive food intake disorder. *Biopsychosoc Med*, 17;15(1):9
- International Clearinghouse of Birth Defects, Surveillance and Research (ICBDR) (2001). Report of a WHO Registry meeting on craniofacial anomalies (pp.9–10).
- Johansson, M., Billstedt, E., Danielsson, S., Strömland, K., Miller, M., Granström, G. Autism spectrum disorder and underlying brain mechanisms in the oculaauricovertebral spectrum. *Dev Med Neurol* 2007, Apr;49(4):280–8.
- Jokiranta, E., Brown, A., Heinimaa, M., Cheslack-Postava, K., Suominen, A., Sourander, A. (2013). Parental psychiatric disorders and autism spectrum disorders. *Psychiatry Research*, 30(3), 203–211.
- Jokiranta, E., Sourander, A., Suominen, A., Timonen-Soivio, L., Brown, A.S. Sillanpää, M. (2014). Epilepsy among children and adolescents with autism spectrum disorders: a population-based study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44(10):2547–57.
- Järvelä, I., ym (2021). Exome sequencing reveals predominantly de novo variants with intellectual disability (ID) in the founder population of Finland. *Human Genetics*, Mar 12.
- Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous child*, 2, 217–250.
- Kere, J, Ripatti, S., Perola, M. (2010). Monitekijäisten tautien genetiikka. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim*, 126(19):2305–10.
- Kere, J. (2021). Muuttuvan elimistön geenitestit. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim*, 137(2):141–8.
- Kere, J. ja Sariola, H. (2019). Ihmisen alku. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim*, 135(24), 2391–2399.
- Kielinen, M., Rantala, H., Timonen, E., Linna, S.-L., Moilanen, I. (2004). Associated medical disorders and disabilities in children with autistic disorder. *Autism*, 8(1), 49–60.
- Kim, K.C, Kim, P., Go, H.S., Choi, C.S., Yang, S.I., Cheong, J.H. (2011). The critical period of valproate exposure to induce autistic symptoms in Spraque-Dawley rats. *Toxicology letters*, 201(2), 137–142.
- Kim, JY., Son, MJ., Radua, J., Eisenhut, M., Gressier, F., Koyanagi, A., Carvalho, AF., Stubbs, B., Solmi, M., Rais, TB., Lee, kH., Kronbichler, A., Dragioti, E., Shin, JI., Fuser-Poli, P. Environmental risk factors and biomarkers for autism spectrum disorder: An umbrella review of the evidence. *Lancet Psychiatry* 2019, Jul;6(7):590–600.
- Kinney, D.K., Munir, K.M., Crowley, D.J., Miller, A.M. (2008). Prenatal stress and risk for autism. *Neuroscience Biobehaviour*, 32(8): 1519–32.
- Koskentausta, T., Sauna-Aho, O., Pöyhönen, M., Koillinen, H. Kehitysvammat. Kirjassa; Juva ym (toim.). *Kliininen neuropsykiatria*, Duodecim 2021.
- Kurata, H., Shirai, K., Saito, Y., Okazaki, T., Ohno, K., Oguri, M., Adachi, K., Nanba, E., Maegaki, Y. (2018). Neurodevelopmental disorders in children with macrocephaly: A prevalence study and PTEN gene analysis. *Brain Development*, 40(1):36–41.
- Lai, M., Lombardo, M., Baron-Cohen, S. (2014). Autism. *The Lancet*, 383(9920), 896–910.

- Lampi, K.M., Banerjee, P.N., Gissler, M., Hinkka-Yli-Salomäki, S., Huttunen, J., Kulmala, U. (2011). Finnish prenatal study of autism and autism spectrum disorders: Overview and design. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 41(8), 1090–1096.
- Lampi, K.M., Hinkka-Yli-Salomäki, S., Lehti, V., Helenius, H., Gissler, M., Brown, A., Sourander, A. (2013). Parental age and risk of ASD in a Finnish National Birth Cohort. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 43(11), 2526–2535.
- Lampi, K.M., Sourander, A., Gissler, M. (2010). Brief Report: Validity of Finnish Registry based diagnoses of autism with the ADI-R. *Acta Paediatrica*, 99(9), 1425–1428.
- Lampi, K.M., Lehtonen, L., Tran, P.L. (2012). Risk of autism spectrum disorders in low birth weight and small for gestational age infants. *Journal of Pediatrics*, 161, 830–836.
- Laje, E., Morse, R., Ball, J., Pao, M., Smith, ACM. Autism spectrum disorder in Smith-Magenis syndrome. *Am J Med Genet* 2010, Nov 15:154c(4):456–62.
- Lange, S., Rn, J., Anagnostou, E., Popova, S. Prevalence of externalizing disorders and autism spectrum disorders among children with Fetal Alcohol Spectrum Disorder: a systematic review and meta-analysis. *Biochem Cell Biol* 2018 Apr;96(2):241–251.
- Lane, C., Milne, E., Freeth. Cognition and behaviour in Sotos syndrome: A systematic review. *PlosOne* 2016 Feb, 12;11(2):e0149189
- Lauritsen, M., Mors, O., Mortensen, P., Ewald, H. (2002). Medical disorders among inpatients with autism in Denmark according to ICD-8; A nationwide register based study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 32(2), 115–119.
- Lavery, C., Surtees, A., O'Sullivan, R., Sutherland, D., Jones, C., Richards, C. (2021). The prevalence and profile of autism in individuals born preterm: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 13(1):41.
- Le Couteur, A., Lord, C., Rutter, M., Autism diagnostic interview-revised. Los Angeles CA: western Psychological Services 2003.
- Lehti, V., Hinkka-Yli-Salomäki, S., Cheslack-Postava, K., Gissler, M., Brown, A.S., Sourander, A. (2015). Maternal socioeconomic status based on occupation and autism spectrum disorders: A national case-control study. *Nordic Journal of Psychiatry*, 3, 1–8.
- Leppä, V. ja Tammimies, K. (2020). Autismikirjon genetiikka. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*, 136(7), 743–749.
- Lee, BK., Magnusson, C., Gardner, RM., Blomström, Å., Newschaffer, GJ., Burstyn, I., Karlsson, H., Dalman, C. (2015). Maternal hospitalization with infection during pregnancy and risk of autism spectrum disorders. *Brain Behav Immunology*, 44:100–5.
- Leshem, R., Bar-Oz, B., Diav-Citrin, O. (2021). Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) and the risk for Autism spectrum Disorder (ASD) and Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in the offspring: A true effect or a bias? A systematic review & meta-analysis. *Curr Neuropharmacol*, 19(6):896–906.
- Lim, YH, Licarni, M., Spittle, AJ., Watkins, RE.(2021). Early motor function of children with autism spectrum disorder: A systematic review. *Pediatrics*, Feb; 147(2).
- Links, P. (1980). Minor physical anomalies in childhood autism. Part II. Their relationship to maternal age. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 10(3), 287–292.
- Links, P., Stockwell, M., Abichandani, F., Simeon, J. (1980). Minor physical anomalies in childhood autism. Part I. Their relationship to pre- and perinatal complications. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 10(1), 273–285.
- Liu, X., Sun, X., Sun, C. (2022). Prevalence of epilepsy in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Autism*, Jan;26(1):33–50.
- London Medical Database
- Lord, C., Elsabbagh, M., Baird, G., Veenstra-Vanderweele, J. (2018). Autism spectrum disorder. *Lancet*, 11;392(10146): 508–520.

- Lord, C., Brugha TS., Charman TE., Cusack, J., Dumas, G., Frazier, T., Jones EJH., Jones, RM, Pickles, A., State, MW., Taylor, JL., Veenstra-VanderWeele, J. Autism Spectrum Disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2020, Jan 16;6(1):5.
- Lyall, K., Croen, K., Daniels, J., Fallin, MD ym (2017). The changing epidemiology of autism spectrum disorder. *Ann Rev Public Health*, 20(38): 81–102.
- Lääketieteellinen genetiikka, Duodecim 2016, Aittokoski, K., Moilanen, J., Peronen, M.
- Macova, C., Bicikova, M., Ortatikova, D., Hill, M., Starker, L. (2017). Vitamin D, neurosteroids and autism. *Physiol Res*, 26;66(Suppl 3):333–340
- Matilainen, R., Airaksinen, E., Mononen, T., Launiala, K., Kääriäinen, R. (1995). A population-based study on the causes of mild and severe mental retardation. *Acta Paediatrica*, 84(3): 261–6.
- Mann, J.R., McDermott, S., Bao, H., Hardin, J., Gregg, A. (2010). Pre-eclampsia, birth weight and autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 40(5), 548–554.
- Maniscalco, L., Frederique, BB., Rocella, M., Matranga, D., Tripi, G. (2020). A preliminary study on cranio-facial characteristics associated with minor neurological dysfunction (MND) in children with autism spectrum disorder (ASD). *Brain Sci*, 18; 10(8):566.
- Marlborough, M., Welham, A., Jones, C. (2021). Autism spectrum disorder in females with Fragile X syndrome: a systematic review and meta-analyses of prevalence. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 23; 13(1):28.
- Masini, E., Loi, E., Vega-Benedetti, AF., Carta, M., Doneddu, G., Fadda, R., Zavattari, P. An overview of the main genetic, epigenetic and environmental factors involved in autism spectrum disorder focusing on synaptic activity. *Int J Mol Sci* 2020, Nov 5;21(21):8290.
- Maulik, P.K., Mascarenhas, M.N., Mathers, C.D., Dua, T., Saxena, S. (2011). Prevalence of intellectual disability: a meta-analysis of population based-studies. *Research in Developmental Disabilities* 32(2), 419–436.
- Mattila, M.-L., Kielinen, M., Linna, S.-L., Jussila, K., Ebeling, H., Bloigu, R., Joseph, R.M., Moilanen, I. (2011). *Journal of American Academy Child and Adolescent Psychiatry*, 50(6); 583–592.
- McBride, K.L., Varqa, E.A., Pastore, M.T., Prior T.W., Maricham, K., Athin, J.F., Herman, G.E. (2010). Confirmation study of PTEN mutations among individuals with autism or developmental disability/mental retardation and macrocephaly. *Autism research*, 3(3), 137–141.
- Melke, J., Botos, H.G., Chaste, P., Betancur, C. et al. Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders. *Molecular Psychiatry*, 2008, 13(1):90–8.
- Miles, JH., Hillman, RE. (2000). Value of a clinical morphology examination in autism. *American Journal of Medical Genetics*, 10; 91(4):245–53.
- Miles, J., Takahashi, N., Baghy, S., Sahota, P., Vaslow, D., Wang, C. (2005). Essential versus complex autism; definition of fundamental prognostic subtypes. *American Journal of Medical genetics*, 135, 171–180.
- Miller, M., Strömland, K., Ventura, L., Johansson, M., Bandim, J.M., Gillberg, C. (2004). Autism with ophthalmic malformations: the plot thickens. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 102, 107–120.
- Miller, M., Strömland, K., Ventura, L., Johansson, M., Bandim, J.M., Gillberg, C. (2005). Autism associated with conditions characterized by developmental errors in early embryogenesis: a mini review. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 23(2–3), 201–219.
- Modabbernia, A., Velthorst, E., Reichenberg, A. (2017). Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Molecular Autism*, Mar 17; 8:13
- Moore, S., Tumpenny, P., Quinn, A., Glover, S., Lloyd D., Montgomery, T. (2000). A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 37, 489–497.
- MMWR surveillance. (2014). Prevalence of autism spectrum disorders among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network 11 sites, USA 2010. *Centre for Disease Control and Prevention (CDC)*, 63(2), 1–21.

- Moss, J., Howlin, P. (2009). Autism spectrum disorders in genetic syndromes: Implications for diagnosis, intervention and understanding the wider autism spectrum disorder population. *Journal of Intellectual Disability Research*, 53(10), 852–873.
- Naylor, PE., Bruno, JL, Shrestha, SB., Friedman, M., Jo, B., Reiss, AL., Green, T. Neuropsychiatric phenotypes in children with Noonan syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2023 Nov; 65(11):1520–1529.
- Nanson, J. (1992). Autism in fetal alcohol syndrome: A report of six cases. *Alcohol Clinical Experimental Research*, 16(3), 558–565.
- Niklasson, L., Rasmussen, P., Oskardottir, S., Gillberg, C. (2009). Autism, ADHD, mental retardation and behavioral problems in 100 individuals with 22q11 deletion syndrome. *Research of Developmental Disabilities*, 30(4), 763–773.
- Nopoulos, P., Berg, S., VanDemark, D., Richman, L., Canaly, J. Andreasen, NC. Increased incidence of midline brain anomaly in patients with nonsyndromic clefts of the lip and/or palate. *Neuroimaging* 2001 Oct; 11(4):418–24.
- Obafemi-Ajayi, T., Miles, J.H., Takahashi, T.N., Qi, W., Aldridge, K., Zhang, M., Xin, S-Q., He, Y., Duan, Y. (2015). Facial structure analysis separates autism spectrum disorders into meaningful clinical groups. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(5):1302–1317.
- Orphanet
- Ousley, O., Evans, AN., Fernandez-Carriba, S., Smearman, EL., Rockers, K., Morrier, MJ., Evans, DW., Coleman, K., Cubells, J. Examining the overlap between autism spectrum disorder and 22q11.2 deletion syndrome. *Int J Mol Sci* 2017 May;18(5):1071.
- Ozgen, H.M., Hop, J.W., Hox, J.J., Beemer, F.A., van Engeland, H. (2010). Minor physical anomalies in autism: a meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 15(3):300–7.
- Ozonoff, S., Young, G.S., Goldring, S., Greiss-Hess, L., Herrera, A.M., Steele, J., Macari, s., Hepburn, S., Rogers, S.J. (2008). Gross motor development, movement abnormalities and early identification of autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38(4):644–56.
- OMIM- Online mendelian Inheritance in Man. www.omim.org
- Palmen, S.J.M.C., van Engeland, H. (2004). Review on structural neuroimaging findings in autism. *Journal of Neural Transm (Vienna)*, 111(7): 903–29.
- Palmen, S.J.M.C., van Engeland, H., Hof, P.R., Schmitz, C. (2004). Neuropathological findings in autism. *Brain*, 127(Pt 12):2572–83.
- Ploeger, A., Rajmahors, M.F., van deer Maas, H.L., Galil, F. (2010). The association between autism and errors in early embryogenesis. What is the causal mechanism. *Biological Psychiatry*, 67, 602–607.
- Raaska, H. ja Vanhala, R. (2020). Suomen Lääkärilehti. Miksi ja miten autismin diagnostiset kriteerit muuttuvat? Katsausartikkeli, 16/2020, vsk 75, s. 964–967.
- Reik, W., Dean, W., Walter, J. (2001). Epigenetic reprogramming in mammalian development, *Science* 10;293(5532):1089–93.
- Richards, C., Jones, C., Groves, L., Moss, J., Oliver, C. (2015). Prevalence of autism spectrum disorder phenomenology in genetic disorders. A systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, 2(10), 909–916.
- Riley, E.P., Infante M.A., Warren, K.R. (2011). Fetal alcohol spectrum disorders: an overview. *Neuropsychol Rev*, 21(2):73–80.
- Robinson, EB., Neale, BM., Hyman, SE. Genetic research in autism spectrum disorder. *Curr Opin Pediatr* 2015, Dec;27(6):865–91.
- Rodier, P.M., Bryson, S.E., Welch, J.P. (1997). Minor malformations and physical measurements in autism. Data from Nova Scotia. *Teratology*, 55(5), 319–325.
- Rosen, B.N., Lee, B.K., Lee, N.L., Yunman, Y., Burstyn, I. (2015). Maternal smoking and autism spectrum disorder: A Meta-Analysis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(6); 1689–98.

- Ross, J.L., Roeltgen, D.P., Kushner, H., Zinn, A.R. (2012). Behavioral and social phenotypes in boys with 47,XXY or Klinefelter 47,XXY. *Pediatrics*, 129(4), 769–778.
- Rowland, J., Wilson, CA. (2021). The association between gestational diabetes and autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*, 4; 11(1):5136.
- Rydzewska, E., Dunn, K., Cooper, SA. (2021). Umbrella systematic review of systematic reviews and meta-analyses on comorbid physical condition in people with autism spectrum disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 218;10–19.
- Sandin, S., Lichtenstein, P., Kuja-Halkola, R. et al (2017). The heritability of Autism Spectrum Disorder. *Jama*, 318(12):1182–1184.
- Sandin, S., Lichtenstein, P., Kuja-Halkola, R., Larsson, H., Hultman, CM., Reichenberg, A. (2014). The familial risk of autism. *Jama*, 7;311(17):1770–7
- Sankilampi, U., Hannila, M.L., Saari, A., Gissler, M., Dunkel, L. (2013). New population-based references for birth-weight, length and head circumference in singletons and twins for 23–43 gestation weeks. *Annals of Medicine*, 45 (5–6), 1446–1454.
- Sariola, H., Frilander, M., Heino, T. *Kehityksbiologia Helsinki, Duodecim* 2015.
- Sato, W., Uono, S. (2019). The atypical social brain network in autism: advances in structural and functional MRI studies. *Curr Opin Neurol*, 32(4):617–621.
- Schaefer, G.B., Mendelsohn, N.J. Professional Practise and Guidelines Committee (2008). Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders. *Genet Medicine*, 10(4):301–305.
- Schaefer, G.B., Mendelsohn, N.J. Professional Practise and Guidelines Committee (2013). Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. *Genet Medicine*, 15(5):399–407.
- Scheffer, IE., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, MB., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, GW., Moshe, SL., Nordli, DR., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, YH., Zuberi, SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for classification and terminology. *Epilepsia* 2017 Apr;58(4):512–521.
- Schendel, D.E., Autry, A., Wines, R., Moore, C. (2009). The co-occurrence of autism and birth defects. *Developmental medicine and Child Neurology*, 51(10), 779–786.
- Schmitz, C., Rezaie, P. (2007). The neuropathology of autism: where do we stand? *Neuropathology Appl neurobiol*, 34(1): 4–11.
- Schmidt RJ., Tamcredi DJ., Ozonoff, S. (2012). Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorder and developmental delay in the CHARGE Childhood Autism risks from genetics and environment, case-control study. *Am J Clin Nutr*, 96(1):80–9.
- Sheth, K., Moss, J., Hyland, S., Stinton, C., Cole, T., Oliver, C. (2015). The behavioral characteristics of Sotos syndrome. *American Journal of Medical genetics Part A*, 167(12), 2945–2956.
- Siu, M.T., Weksberg, R. (2017). Epigenetics of autism spectrum disorders. *Adv Exp Med Biol*, 978, 63–90.
- Smalley, S.L. (1998). Autism and tuberous sclerosis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 28(5), 407–414.
- Sonuga-Barke ym (2017). Child-to-adult neurodevelopmental and mental health trajectories after early life deprivation; the young adult follow-up of the longitudinal English and Romanian adoptees Study. *Lancet*, 15, 389, 1539–1548.
- Sourander, A., Upadhyaya, S., Surcel HM., Hinkka-Yli-Salomäki, S., ym (2021). Maternal Vitamin D levels during pregnancy and offspring autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry*, Dec 1;90(11):790–797.
- Spann, M.TN., Timonen-Soivio, L., Suominen, A., Cheslack-Postava, K., McKeague, I.W., Sourander, A., Brown, A.S. (2019). Proband and Familial Autoimmune Diseases are associated with proband diagnosis of autism spectrum disorder. *Journal of American Academy Child and Adolescent Psychiatry*, 58(5):496–505.

- Strömmland, K., Nordin, V., Miller, M., Akerström, B., Gillberg, C. (1994). Autism in thalidomide embryopathy: A population study. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 36(4), 351–356.
- Su, C., Chi, M., Lin, S., Yang, Y. (2016). Bidirectional association between autism spectrum disorder and epilepsy in child and adolescent patients: A population-based cohort study. *European Child and Adolescent Psychiatry*, Sep 25(9):979–87.
- Sundelin, H.E., Larsson, H., Lichtenstein, P., Almqvist, C., Hultman, C.M., Tomson, T. (2016). Autism and epilepsy : A population-based nationwide cohort study. *Neurology* 87(2),192–197.
- Sullivan, P., Magnusson, C., Reichenberg, A., Boman, M., Dalman, C., Davidson, M. (2012). Family history of schizophrenia and bipolar disorder as risk factors for autism. *Archives of General Psychiatry*, 69(11), 1099–1103.
- Sund, R. (2012). Quality of the Finnish Hospital Discharge Register: A systematic review. *Scandinavian Journal of Public Health*, 40(6), 505–515.
- Surèn, P., Roth, C., Bresnahan, M., Hangen, M., Hornig, M., Hirtz, D., ym (2013). Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorder in children. *JAMA*, 309(6); 570–7.
- Tartaglia, NR., Wilson, R., Miller JS., Rafalko, J., Cordeiro, L., Davis, S., Hessl, D., Ross, J. Autism Spectrum Disorder in males with sex chromosome aneuploidy: XXY/Klinefelter syndrome, XYY and XXYY. *J Behav Pediatr* 2017 Apr;38(3):197–207.
- Tammimies, K., Marshall, C.R., Walker, S., et al. (2015). Molecular diagnostic yield of chromosomal microarray analysis and whole-exome sequencing in children with autism spectrum disorders. *Jama*, 314:895–903.
- Tick, B., Bolton, P., Huppe, F., et al. (2016). Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. *Journal of Child Psychol Psychiatry*, 57; 585–95.
- Tillman, K.K., Hakelius, M., Höjjer, J., Ramklint, M., Ekselius, L., Nowinski, D., Papadopoulos, F.C. (2018). Increased risk for Neurodevelopmental Disorders in Children With Orofacial Clefts. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 57(11):876–883.
- Timonen-Soivio, L., Vanhala, R., Malm, H., Gissler, M., Hinkka-Yli-Salomäki, S., Leivonen, S., Brown, A., Sourander, A. (2015). The association of congenital anomalies and autism spectrum disorders in a Finnish Birth Cohort. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 57 (1), 75–80.
- Timonen-Soivio, L., Sourander, A., Malm, H., Hinkka-Yli-Salomäki, S., Gissler, M., Brown, A., Vanhala, R. (2015). The association between autism spectrum disorders and congenital anomalies by organ systems in a Finnish National Birth Cohort. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45, 3195–3203.
- Timonen-Soivio, L., Vanhala, R., Malm, H., Hinkka-Yli-Salomäki, S., Gissler, M., Brown, A., Sourander, A. (2016). Brief report: Syndromes in autistic children in a Finnish Birth Cohort. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 46(8), 2780–2784.
- Tioleco, N., Silberman, AE., Stratigos, K., Banerjee-Basu, S., Spann, MN., Whitaker, AH., Turner, JB. (2021). Prenatal maternal infection and risk for autism in offspring: A meta-analysis. *Autism Res*, 14(6):1296–1316.
- Tripi, G., Roux, S., Canziani, T., Brillhault, F., Barthelemy, C., Canziani, F. (2008). Minor physical anomalies in children with autism spectrum disorder. *Early human development*, 84(4), 217–223.
- Tripi, G., Roux, S., Matranga, D., Maniscalco, I., Glorioso, P., Bonnet-Brilhaut, F., Roccella, M. (2019). Cranio-Facial Characteristics in children with Autism Spectrum Disorders. *Journal of Clinical Medicine*, May 9; 8(5):641.
- van der Meulen, JC., Mazzola, R., Vermey-Keers, C., Stricker, M., Raphael, B. (1983). A morphogenetic classification of craniofacial malformations. *Plast Reconstr Surg*, 71(4): 560–72.
- Varghese, M., ym (2017). Autism spectrum disorder: Neuropathology and animal models. *Acta Neuropathology*, 34(2):537–566.
- Varqa, E.A., Pastore, M., Prior, T.W., Herman, G.E., McBride, K.L. (2009). The prevalence of PTEN mutation in a clinical pediatric cohort with autism spectrum disorders, developmental disability and macrocephaly. *Genetics in Medicine*, 11(2), 111–117.

- Waddington, J.L., Lane, A., Larkin, C., O'Callaghan, E. (1999). The neurodevelopmental basis of schizophrenia: clinical clues from cerebro-craniofacial dysmorphogenesis, and the roots of a lifetime trajectory of disease. *Biological Psychiatry*, 46, 31–39.
- Waddington, J.L., Lane, A., Scully, P., Meagher, D., Quinn, J., Larkin, C., O'Callaghan, E. (1999). Early cerebro-craniofacial dysmorphogenesis in schizophrenia: a lifetime trajectory model from neurodevelopmental basis to 'neuroprogressive' process. *Journal of Psychiatry Res*, 33(6):477–89.
- Waddington, J.L., Lane, A., Scully, P., Larkin, C., O'Callaghan, E. (1998). Neurodevelopmental and neuroprogressive processes in schizophrenia. Antithetical or complementary, over a lifetime trajectory of disease? *Psychiatry Clinical North Am*, 21(1): 23–49.
- Walker, H. (1977). Incidence of minor physical anomaly in autism. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*, 7(2), 165–176.
- Waye, M.M.Y., Chey, H.Y. (2017). Genetics and epigenetics of autism: a review. *Psychiatry Clinical Neuroscience*, 72(4):228–244.
- Weinberg, S.M., Andreasen, N.C., Nopoulos, P. (2009). Three-dimensional morphometric analysis of brain shape in nonsyndromic orofacial clefting. *Journal of Anatomy*, 214(6):926–36.
- Welsh, J.P., Yuen, G., Placantonakis, D.G., Vu, T.Q., Haiss, F., O'Hearn, E., Molliver, M.E., Aicher, S.A. (2002). Why do Purkinje cells die so easily after global brain ischemia? Aldolase C, EAAT4, and the cerebellar contribution to posthypoxic myoclonus. *Adv Neurol*, 89; 331–359.
- Wier, M., Yoshida, C., Odouli, R., Grether, J., Croen, L. (2006). Congenital anomalies associated with autism spectrum disorders. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 48, 500–507.
- Williams, G., King, J., Cunningham, M., Stephen, M., Kerr, B., Hersh, J.H. (2001). Fetal valproate syndrome and autism: Additional evidence of association. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 43(3), 202–206.
- World Health Organization (WHO). (1977). *International Classification of diseases- Ninth Revision (ICD-9)*. Geneva, Switzerland.
- World Health Organization (WHO).(1992). *International Classification of diseases- Tenth Revision (ICD-10)*. Geneva, Switzerland.
- Wu, S. (2015). Family history of autoimmune diseases is associated with increased risk of autism in children: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Behav*, 59: 322–32.
- Wu, ZY., Huang, SD., Zou, JJ., Wang, QX., Naveed, M., Bao, HN., Wang, W., Fukunaga, K., Han, F. Autism spectrum disorder (ASD): Disturbance of the melatonin system and its implications. *Bio-med Pharmacother* 2020 Oct;130:110496.
- Yasuda, H., Yoshida, K., Tsutsui, T. (2011). Infantile zinc deficiency: association with autism spectrum disorders. *Science Rep*, 1:129.
- Yuen, R., Merico, D., Bookman, M. ym (2017). Whole genome sequencing resource identifies 18 new candidate genes for autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. *Nature Neuroscience*, 20; 602–11.
- Yoon, SH., Choi, J., Lee, WJ., Do, JT. Genetic and epigenetic etiology underlying autism spectrum disorder. *J Clin Med* 2020 mar 31;9(4):966.
- Zawadzka, A., Cieslik, M., Adamczyk, A. (2021). The role of maternal immune activation in the pathogenesis of autism: A review of the evidence, proposed mechanisms and implications for treatment. *Int J Mol Sci*, 22; 1156.
- Zeidan, J., Fombonne, E., Scora, J.(2022). Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism research* 03 March 2022. <https://doi.org/10.1002/aur.2696>.
- Zhong, C., Tessing, J., Lee, BK., Lyall, K. Maternal dietary factors and the risk of autism spectrum disorder: A systematic review of existing evidence. *Autism Res* 2020 Oct 13(10):1634–1658.



**TURUN
YLIOPISTO**
UNIVERSITY
OF TURKU

ISBN 978-952-02-0040-4 (PRINT)
ISBN 978-952-02-0041-1 (PDF)
ISSN 0355-9483 (Print)
ISSN 2343-3213 (Online)