

MAIJA L. CASTRÉN
dosentti, lastenneurologian
erikoislääkäri
Helsingin yliopisto,
biolääketieteen laitos, fysiologia
Rinnekoti-Säätiö
Maija.Castrén@helsinki.fi

ANNELI KYLLIÄINEN
PsT, neuropsykologian
erikoispsykologi
Tampereen yliopisto, yhteiskunta-
ja kulttuuritieteiden yksikkö,
Human Information Processing
-laboratorio
TAYS, lastentautien vastualue
anneli.kylliainen@uta.fi

Autistisen käyttäytymisen monitekijäinen tausta

- Autismikirjon häiriöiden diagnostiset piirteet ovat vaikeudet vastavuoroisessa sosiaalisessa vuorovaikutuksessa ja kommunikaatiossa sekä rajoittuneet, toistavat käyttäytymisen muodot ja kiinnostuksen kohteet.
- Autismikirjon häiriöiden esiintyvyys on kasvanut 0,6–1 %:iin. Diagnostiikka on parantunut, mutta tämä ei täysin selitä autismin yleisyyden lisääntymistä.
- Autismikirjon häiriöiden diagnostikka vaatii erityisosaamista ja moniammatillista yhteistyötä. Siihen tulee sisältyä lääketieteellinen tutkimus ja lisäksi arvio kielenkehityksen ja päättelytaitojen tasosta sekä autistisesta käyttäytymisestä.
- Autismikirjon häiriöiden ilmeneminen on monimuotoista ja niiden tausta on monitekijäinen.

Autismikirjon häiriöt muodostavat kliinisesti tunnistettavan monimuotoisen ryhmän kehityksellisiä häiriöitä, joissa vaikeudet ilmenevät vastavuoroisessa sosiaalisessa vuorovaikutuksessa ja kommunikaatiossa sekä rajoittuneina, toistavina käyttäytymismuotoina ja kiinnostuksen kohteina. Autismikirjon häiriöt vaihtelevat vaikeusasteeltaan. Vaikein autistisen käyttäytymisen muoto on varhaislapsuuden autismi, jonka diagnostisia kriteereitä ovat huomattava autistinen käyttäytyminen ja kehityksellisten vaikeuksien ilmeneminen ennen kolmen vuoden ikää. Aspergerin oireyhtymä on lievempi autismikirjoon kuuluva kehityshäiriö, joka eroaa lapsuusiän autismista siten, ettei siihen liity merkittävää puheenkehityksen eikä älyllisten päättelytaitojen viivästymää, vaikka autistinen käyttäytyminen on diagnosoitavissa. Asperger-henkilöllä voi kuitenkin esiintyä motorista kömpelyyttä ja kielen käyttötaitojen vaikeuksia. Epätyypillinen autismi -diagnoosiin päädytään silloin, kun jokin autismikirjon diagnoosikriteeristön yksittäinen kohta ei täyty, vaikka muilta osin autistinen käyttäytyminen on selvästi todettavissa (ICD-10-tautiluokituksen kriteerit).

Autismi tai sen piirteitä ilmenee myös usein tietyissä geneettisissä oireyhtymissä kuten Retin oireyhtymässä (1). Tuberoosiskleroosissa autismi ilmenee jopa 8–14 %:lla, silloin kun kliiniseen kuvaan liittyy epilepsia. Fragiili-X-oireyhtymää esiintyy 2–6 %:lla autismidiagnoosin saaneista ja autismin diagnoosikriteerit täyttyvät noin 30 %:lla fragiili-X-henkilöistä. Autismiin liittyy myös usein liitännäisdiagnooseja, kuten epilepsia, näkö-, kuulo- ja liikuntavamma

sekä psykiatrisia diagnooseja, kuten käytöshäiriöt, ADHD, masennus, ahdistus, selektiivinen mutismi ja obsessiivis-kompulsiivinen persoonallisuushäiriö (2). Liitännäisdiagnoosien yleisyys ja autistisen käyttäytymisen korostunut esiintyminen spesifisissä oireyhtymissä viittaavat siihen, että useanlaiset, osittain päällekkäisten hermoverkkojen toiminnan muutokset saattavat johtaa autismiin ja että on epätodennäköistä, että voitaisiin tunnistaa yksittäisiä, vain autismikirjon häiriöitä aiheuttavia etiologisia tekijöitä.

Kliininen kuva

Autistisen henkilön vaikeuksien kliininen kuva on aina yksilöllinen. Autismiin diagnostisina piirteinä ilmenevät vaikeudet vastavuoroisessa sosiaalisessa vuorovaikutuksessa ja kommunikaatiossa sekä rajoittuneet, toistavat käyttäytymismuodot ja kiinnostuksen kohteet. Nämä ilmenevät luotettavasti määriteltävinä yleensä läpi elämän, mutta ne muuntuvat kehityksen myötä. Lapsi, joka kahden vuoden iässä viettää paljon aikaansa pyörittämiään esineitä silmäkulmastaan katsellen, ei teini-iässä ole välttämättä lainkaan kiinnostunut pyörivistä esineistä vaan saattaa olla poikkeuksellisen kiinnostunut esimerkiksi ikkunoiden sälekaihtimista tai ensimmäisestä maailmansodasta. Autistisen lapsen ensisijaiseen kommunikointitapaan saattaa kahden vuoden iässä kuulua tapa viedä äiti kädestä vetäen haluamansa kohteen luo ja osoittaa kohdetta äidin kädellä. Kolmen, neljän vuoden iässä tämä lapsi voi oppia pyytämään selkeästi haluamansa kielellisesti, mutta vaikeu-



KIRJALLISUUTTA

- 1 Moss J, Howlin P. Autism spectrum disorders in genetic syndromes: implications for diagnosis, intervention and understanding the wider autism spectrum disorder population. *J Intellect Disabil Res* 2009;852-73.
- 2 Gillberg C, Billstedt E. Autism and Asperger syndrome: coexistence with other clinical disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2000;102:321-30.
- 3 Rutter M. Cognitive deficits in the pathogenesis of autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1983;24:513-31.
- 4 Corsello CM. Early intervention in autism. *Infants and young children* 2005;18:74-85.
- 5 Ministries of Health and Education. *New Zealand Autism Spectrum Disorder Guideline*. Wellington, Ministry of Health 2008.
- 6 Rutter M, LeCouteur A, Lord C. *ADI-R: The Autism Diagnostic Interview-Revised*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services 2003.
- 7 Lord C, Rutter M, DiLavore PC, Risi S. *Autism Diagnostic Observation Schedule: ADOS: Manual*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services 2002.
- 8 Gillberg C. On the relationship between epidemiological and clinical samples. *J Autism Dev Disord* 1984;14:214-7.
- 9 Lampi KM, Banerjee PM, Gissler M ym. Finnish prenatal study of autism and autism spectrum disorders (FIPS-A): overview and design. *J Autism Dev Disord* 2011;41:1090-6.
- 10 Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 2000;65:591-8.
- 11 Mattila ML, Kielinen M, Linna SL ym. Autism spectrum disorders according to DSM-IV-TR and compared with DSM-V Draft criteria: an epidemiological study. *J Am Acad Child Adolesc Psych* 2011;50:583-92.
- 12 Hughes J. Update on autism: A review of 1300 reports published in 2008. *Epilepsy & Behavior* 2009;16:569-89.
- 13 Grafodatskaya D, Chung B, Szatmari P, Weksberg R. Autism spectrum disorders and epigenetics 2010;49:794-809.
- 14 Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics* 2011;128:344-55.
- 15 Lee L, Newschaffer CJ, Lessler JT, Lee BK, Shah R, Zimmerman AW. Variation in season of birth in singleton and multiple births concordant for autism spectrum disorders. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008;22:172-9.
- 16 Schaaf, CP, Zoghbi, HY. Solving the autism puzzle a few pieces at a time. *Neuron* 2011;70:806-8.
- 17 O'Roak B, Vives L, Girirajan S ym. Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations. *Nature* 2012;485:246-50.
- 18 Ciaranello A. The neurobiology of infantile autism. *Annu Rev Neur* 1995;18:101-28.

det vastavuoroisessa katsekontaktissa ja keskustelutaidoissa pysyvät silti merkittävänä. Autististen henkilöiden aistien ali- ja yliherkkyydet muovaavat heidän käyttäytymistään ja saattavat johtaa arvaamattomiin tilanteisiin, kuten poikkeavan vahvaan reagointiin yllättävään ääneen. Kliinisessä kuvassa tapahtuu elämäkaaren aikana keskushermoston kehityksen ja oppimisen myötä muutoksia, ja kuntoutuksen tavoitteena on, että autistinen henkilö oppisi elämään yhteiskunnassa omien rajoitustensa puitteissa.

Autistista käyttäytymistä voi ilmetä älylliseltä päättelykyvyltään kaiktentasoilla henkilöillä, mikä lisää autismikirjon häiriöiden kliinisen kuvan vaihtelevuutta. Kommunikoinnissa pragmaattiset ongelmat, joihin liittyy kyvyttömyys ilmausten merkitysten asianmukaiseen tulkintaan, ovat keskeisiä ja aiheuttavat vaikeuksia kommunikaatiotilanteista selviytymisessä. Kielellisen kehityksen eriaisteiset vaikeudet ovat autismikirjon häiriöissä yleisiä, mutta niitä ei liity Aspergerin oireyhtymään. Autismikirjon häiriöihin usein liittyvä älyllistä kehitysvammaisuutta ei ole todettavissa Aspergerin oireyhtymässä, ja on arvioitu, että vähintään 25 %:lla autismikirjon henkilöistä kognitiiviset toiminnot ovat normaaleja tai normaaleja parempia ainakin joillakin osa-alueilla (3). Pääosin ikätasoisestikin päättelevien autististen henkilöiden päättelytaidoissa voi kuitenkin neuropsykologisessa arvioissa ilmetä huomattavaa epätasaisuutta. Autismikirjon henkilöiden neuropsykologisen suoriutumisen vaihtelu selittää osaltaan sitä, miksi älyllisen kehitysvammaisuuden ja autismin yhteyttä selvittäneiden epidemiologisten tutkimusten tulokset eivät ole yksiselitteisiä.

Autismikirjon henkilöiden kykyjen ja vaikeuksien huomattavan vaihtelun seurauksena heidän kuntoutuksen ja palvelujen tarpeensa on laaja ja yksilöllinen. Vaikka autismiin ei ole parantavaa hoitoa, mahdollisimman varhain aloitettu kuntoutus parantaa perheen elämälaatua ja vähentää autistisen käyttäytymisen tuomaa haittaa (4). Varhaiskuntoutuksen lisäksi kuntoutuksen ja palvelujen tarve on keskeistä kouluiässä ja aikuistumisvaiheessa. Epätasaisen suoriutumisen vuoksi ikätasoisesti päättelevä autistinen lapsi voi olla lahjakas matematiikassa ja selviytyä ala-asteella matematiikan kurseista ilman lisäopetusta, mutta tarvitsee henkilön, joka ohjaa häntä sosiaalisissa vuorovaiku-

tustilanteissa ja tukee häntä hyväksymään poikkeavat piirteensä erityisesti murrosiän kynnyksellä. Toisen samanikäisen autistisen lapsen puheen ymmärtäminen taas voi olla rajoittunut yksittäisiin sanoihin ja muutamaan tuttuun lauseeseen, ja hän tarvitsee sekä koti- että kouluympäristössä päivittäisistä toiminnoista selviytyäkseen paljon erityishuomiota, esimerkiksi kuvien käyttöä kommunikaation ja toiminnanohjauksen tukena puhe- ja toimintaterapeutin ohjaamana.

Diagnosointi

Autismikirjon häiriöistä lapsuusiän autismi diagnosoidaan yleensä lähempänä neljää ikävuotta. Nykytiedon valossa varhaisempi diagnosointi olisi mahdollista ja suositeltavaakin (5). Aspergerin oireyhtymä ja epätyypillinen autismi diagnosoidaan useimmiten vasta lähempänä kouluiässä tai kouluiässä. Autismi diagnosoidaan käyttäytymisen perusteella, ja diagnostiikka vaatii erityisosaamista ja moniammatillista yhteistyötä. Autismikirjon diagnostiikka on erityisen haastavaa, kun kyseessä on päättelytaidoiltaan heikotasoinen henkilö tai vaihtoehtoisesti päättelytaidoiltaan hyvätasoinen henkilö, jolla on muita neuropsykiatrisia häiriöitä eikä autistinen käyttäytyminen ole vaikea-asteista. Autismikirjon häiriöiden diagnostiikkaan kuuluvat lääketieteellinen tutkimus ja lisäksi autismispesifisen kehityshistorian selvittäminen vanhempia haastatteleamalla, lapsen havainnointi useammassa kuin yhdessä tilanteessa sekä kehitystason, erityisesti kommunikaatiotaitojen arviointi. Diagnostiseen arvioon liittyy myös adaptiivisten taitojen arviointi, liitännäissairauksien ja psykiatristen häiriöiden arviointi sekä perheen tarpeiden ja vahvuuksien kartoittaminen (5).

Koska autistisen käyttäytymisen poikkeavuuden määrittely perustuu asiantuntijan arvioon käyttäytymisen laadusta, on autismispesifistä kehityshistoriaa selvitetessä keskeistä haastella vanhempia lapsen varhaiskehityksestä ja sukutaustasta, mutta tärkeää on myös saada kuvauksia lapsen käyttäytymisestä arjessa, esimerkiksi kuinka hän käyttää leikkivälineitä tai miten ja milloin hän yrittää saada vanhemman huomion itselleen. Lapsen autistisen käyttäytymisen havainnoinnissa kiinnitetään huomiota vuorovaikutustaitoihin, kommunikaatio- ja keskustelutaitoihin sekä leikkitaitoihin ja erityisiin

- 19 Hagberg H, Gressens P, Mallard C. Inflammation during fetal and neonatal life: implications for neurologic and neuropsychiatric disease in children and adults. *Ann Neurol* 2012;71:444–57.
- 20 Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child* 1943;2:217–50.
- 21 Herbert M. Large brains in autism: The challenge of pervasive abnormality. *Neuroscientist* 2005;11:417–40.
- 22 Dementieva Y, Vance DD, Donnelly SL ym. Accelerated head growth in early development of individuals with autism. *Pediatr Neurol* 2005;32:102–8.
- 23 Pardo CA, Eberhardt C. The neurobiology of autism. *Brain Pathol* 2007;17:434–47.
- 24 Nordahl C, Dierker D, Mostafavi I. Cortical folding abnormalities in autism revealed by surface-based morphometry. *J Neurosci* 2007;27:11725–35.
- 25 Levitt J, Blanton RE, Smalley S ym. Cortical sulcal maps in autism. *Cereb Cortex* 2003;13:728–35.
- 26 Jou R, Minshew NJ, Keshavan MS, Hardan AY. Cortical gyriification in autistic and Asperger disorders: a preliminary magnetic resonance imaging study. *Child Neurol* 2010;25:1462–7.
- 27 Manes F, Piven J, Vrancic D, Nanc-lares V, Plebst C, Starkstein SE. An MRI study of the corpus callosum and cerebellum in mentally retarded autistic individuals. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999;11:470–4.
- 28 Chiron C, Leboyer M, Leon F, Jambaque I, Nuttin C, Syrota A. SPECT of the brain in childhood autism: evidence for a lack of normal hemispheric asymmetry. *Dev Med Child Neurol* 1995;37:849–60.
- 29 Herbert M, Ziegler DA, Deutsch CK ym. Brain asymmetries in autism and developmental language disorder: a nested whole-brain analysis. *Brain* 2005;128:213–26.
- 30 Jou RJ, Mateljevic N, Kaiser MD, Sugrue DR, Volkmar FR, Pelphrey KA. Structural neural phenotype of autism: preliminary evidence from a diffusion tensor imaging study using tract-based spatial statistics. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:1607–13.
- 31 Kaiser MD, Pelphrey KA. Disrupted action perception in autism: Behavioral evidence, neuroendophenotypes, and diagnostic utility. *Dev Cogn Neurosci* 2012;2:25–35.
- 32 Voineagu I, Wang X, Johnston P ym. Transcriptomic analysis of autistic brain reveals convergent molecular pathology. *Nature* 2011;474:380–4.
- 33 Riikonen R, Makkonen I, Vanhala R, Turpeinen U, Kuikka J, Kokki H. Cerebrospinal fluid insulin-like growth factors IGF-1 and IGF-2 in infantile autism. *Dev Med Child Neurol* 2006;48:751–5.
- 34 Coghlan S, Hordier J, Inkster B, Mendez MA ym. GABA system dysfunction in autism and related disorders: From synapse to symptoms. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36:2033–55.

käyttäytymispoikkeavuuksiin. Autistisen lapsen käyttäytymistä on havainnottava sekä vastaanotolla että tutussa arkiympäristössä, kuten kotona, leikkiryhmässä tai koulussa (5). Nykyään kansainvälisissä suosituksissa korostetaan autismikirjon häiriöiden diagnostisten, psykometrisesti riittävän vakaiksi ja luotettaviksi arvioitujen arviointimenetelmien käyttöä osana laadukasta diagnostiikkaa (5). Diagnostinen haastattelu ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised) on kansainvälisesti hyväksytyin haastattelu tutkimuskäytössä, ja se antaa erinomaisen rungon myös kliiniseen diagnostiseen haastatteluun (6). Autistisen käyttäytymisen kansainvälisesti hyväksyty puolistrukturoitu havainnointimenetelmä ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule) luo hyvän rakenteen sosiaalisen vuorovaikutuksen ja muun autistisen käyttäytymisen systemaattiseen havainnointiin muiden havainnointien tukena (7). Yksittäistä diagnostista menetelmää tärkeämpää on kuitenkin tiedon hankkiminen useasta lähteestä diagnostiikan tueksi.

Autismikirjon häiriöiden huolellinen diagnoosi auttaa tunnistamaan autististen henkilöiden vaikeuksien samankaltaisuudet ja eroavuudet. Tautiluokituksia on ehdotettu uudistettavaksi niin, että autismikirjon häiriöiden alaryhmien luokittelusta luovutaan ja siirrytään jatkumomalliin, jossa käytetään vain yhtä diagnostista nimikettä autismikirjon häiriöt ja niille kolmiportaista vaikeusasteluokittelua (www.dsm5.org). Kliinisen kuvan vaihtelun perusteella saat-taisi kuitenkin olla mahdollista luokitella autismikirjon häiriöt etiologian tai patofysiologian perusteella tarkemmin ja siltä pohjalta kehittää yksilöllisempiä hoitoratkaisuja.

Yleisyys

Epidemiologisten tutkimusten mukaan autismikirjon häiriöiden esiintyvyys on suurentunut viime vuosikymmeninä. Ennen 1990-lukua Yhdysvalloissa ja Euroopassa tehdyissä tutkimuksissa sekä vuosina 1987–2005 syntyneen suomalaisen väestön rekisteritietoihin perustuvasa tutkimuksessa autismikirjon häiriöiden yleisyydeksi arvioitiin noin 0,4 %, mutta tuoreimmat arviot ovat selvästi suurempia, 0,6–1 % (8, 9,10,11).

Osaksi näiden häiriöiden esiintyvyyksilukujen kasvuun on vaikuttanut yleinen ja erityisesti terveydenhoitohenkilökunnan lisääntynyt tietoi-

suus autismikirjon häiriöistä. Kehityksellisten ongelmien mahdollisimman varhaista tunnistamista on pyritty aktiivisesti edistämään ja autis-midiagnoosi tehdään nykyisin aikaisempaa varhaisemmin (4). Yleisyyden arviointiin vaikuttaa se, kuinka autismi määritellään, ja diagnostisen kriteerien laajentuminen selittänee myös osin autistien lukumäärän lisääntymistä (11). Arviot ovat korkeampia silloin, kun ne perustuvat pelkästään vanhemmilta saatuihin tietoihin. Autismikirjon häiriöt ovat pojilla keskimäärin 2–6,5 kertaa niin yleisiä kuin tytöillä (10,11).

Monitekijäinen tausta

Autismikirjon häiriöiden taustalla olevia tekijöitä on tutkittu hyvin laaja-alaisesti ja lukuisia etiologisia tekijöitä on selvitetty (12). Tutkimustulosten perusteella on selvää, että autismikirjon häiriöiden taustalla on monia tekijöitä, niin ympäristötekijöitä kuin geneettisiäkin tekijöitä (kuvio 1). Epigeneettisillä tekijöillä, joilla sää-dellään DNA:n toimintaa ilman muutosta sen primaarirakenteessa, on autismin taustalla oma osuutensa, ja niillä arvioidaan olevan osuutta myös autismin suurentuneeseen riskiin epilepsialääke valproaatin raskaudenaikaisen käytön yhteydessä (13).

Raskaudenaikaiseen sikiökalvojen tulehdukseen, synnytyksenaikaiseen äkilliseen verenvuotoon, pieneen syntymäpainoon ja ennenaikaisuuteen on raportoitu liittyvän suurentunut autismin riski (14). Raskaudenaikaisten ei-geneettisten tekijöiden osuutta kuvaavat tutkimukset, joissa autististen lasten on todettu syntyvän odotettua useammin maaliskuussa tai elokuussa (15).

Erityistä kiinnostusta ovat viime vuosina saaneet tutkimukset, joiden mukaan autismin yleisyys on yhteydessä vanhempien ikään siten, että autismin riski on hieman suurentunut (1,3–1,8-kertainen) yli 35-vuotiaiden äitien lapsilla tai yli 40-vuotiaiden isien lapsilla. Lisäksi iäkkäämpien vanhempien ensimmäisellä lapsella autismin riski saattaa olla jopa kolminkertainen nuorempien vanhempien lasten riskiin verrattuna (12).

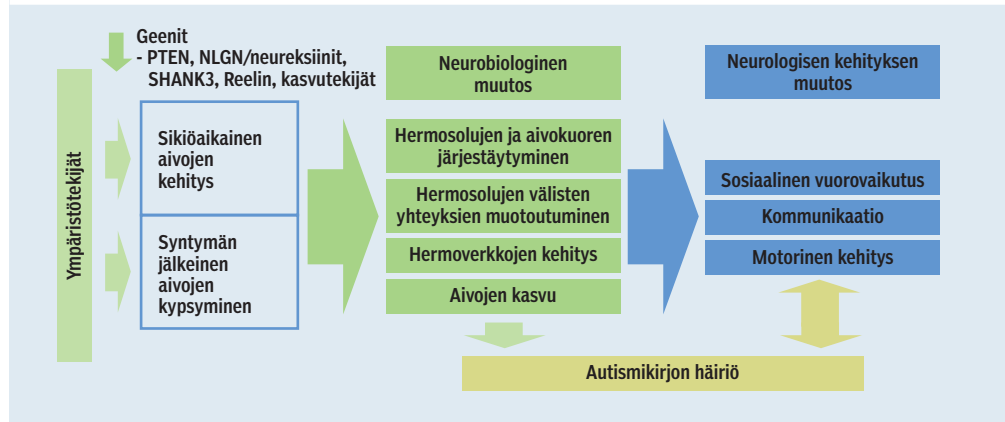
Geneettiset tekijät ovat merkittäviä autismin taustalla (16). Autismikirjon häiriö voidaan yhdistää noin 10 %:lla tunnettuun metaboliiseen tai yhden geenivirheen aiheuttamaan oireyhtymään. Autismikirjon henkilöistä 7–20 %:lla voidaan todeta geenien kopiolvun muutoksia,

- 35 DeVito TJ, Drost DJ, Neufeld RW, Rajakumar N ym. Evidence for cortical dysfunction in autism: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Biol Psychiatry* 2007;61:465–73.
- 36 Chugani DC, Muzik O, Behen M ym. Developmental changes in brain serotonin synthesis capacity in autistic and nonautistic children. *Ann Neurol* 1999;45:287–95.
- 37 Makkonen I, Riikonen R, Kuikka JT ym. Brain derived neurotrophic factor and serotonin transporter binding as markers of clinical response to fluoxetine therapy in children with autism. *J Pediatr Neurol* 2011;9:1–8.
- 38 Green JJ, Hollander E. Autism and oxytocin: new developments in translational approaches to therapeutics. *Neurotherapeutics* 2010;7:250–7.
- 39 Castrén M, Tervonen T, Kärkkäinen V ym. Altered neuronal differentiation of neural stem cells in fragile X syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:17408–49.
- 40 Paşca SP, Portmann T, Voineagu I ym. Using iPSC-derived neurons to uncover cellular phenotypes associated with Timothy syndrome. *Nat Med* 2011;17:1657–62.

KUVIO 1.

Autismikirjon häiriöiden taustalla on ympäristötekijöitä ja geneettisiä tekijöitä.

Kuvio on mukailtu lähteestä Pardo ja Eberhard 2007 (23).



joista osa on periytyviä. Lisäksi autistien koko genomien sekvensointitulokset ovat paljastaneet sadoissa geneeissä *de novo*-mutaatiota eli uusia geenivirheitä, joita ei ole mutaation kantajan vanhemmilla. Kukin mutaatio lisää osaltaan autismin riskiä, ja useiden geenien yhteisvaikutus on määräävä autismin synnyssä (17).

Neuropatologiset löydökset

Neuropatologisten ja kuvantamistutkimusten tulokset sopivat siihen, että varhaislapsuuden autismiin liittyy laaja-alainen hermoston kehityksellinen häiriö. Autismiin kliinisen kuvan vaihtelu ja siihen usein liittyvät liitännäishäiriöt heijastuvat tutkimuksissa löydösten vaihteluna.

Autistisilla henkilöillä on kuvattu monenlaisia neuropatologisia löydöksiä, kuten prefrontaalisen aivokuoren hermosolujen lisääntynyt määrä, pikkuaivojen kuorikerroksen Purkinjen solujen poikkeavuuksia, aivoturson ja manteliumakkeen kypsyshäiriöön sopivia solumuutoksia sekä muutoksia etu- ja ohimolohkojen solupylväissä sekä kortikaalisten kerrosten järjestäytymisessä (18). Nämä löydökset viittaavat häiriöihin hermoston solujen erilaistumisessa ja hermosolujen vaelluksessa aivojen kehityksen aikana. Post mortem -tutkimuksissa on lisäksi todettu astroglial ja mikroglial muutoksia, kuten monessa muussakin keskushermoston sairauudessa. Tämä viittaa siihen, että neuro-inflammatoriset tekijät ovat mukana kehityshäiriön patogeneesissä (19).

Aivojen poikkeava kehitys ja toiminnalliset häiriöt

Jo ensimmäisessä Kannerin vuonna 1943 raportoimassa kliinisessä autismin kuvauksessa kiinnitettiin huomiota kehitykselliseen häiriöön usein liittyvään isopäisyyteen (20). Sittemmin moni tutkimus on vahvistanut sen, että noin 20–30 %:lla autistisista henkilöistä on makrokefalia, yli kaksi keskihajontaa normaalia keskiarvoa suurempi päänympärys. Syntyessä autistisilla lapsilla on usein kuitenkin tavallista pienempi päänympärys. Pään koko kasvaa poikkeavan nopeasti ensimmäisten elinvuosien aikana, mutta muuttuu poikkeavan hitaaksi myöhemmin (21,22).

Aivojen koon kasvua varhaislapsuudessa selittää valkean aineen lisääntyminen isojen aivojen ja pikkuaivojen alueella sekä aivokuoren, manteliumakkeen ja aivoturson poikkeava kasvu. Aivokuoren harmaan aineen lisääntymiseen varhaislapsuudessa liittyy aivokuoren pinta-alan lisääntyminen ja muutoksia isoajojen poimutuksessa (23,24,25). Tarkemmissa kuorikerroksen kuvantamistutkimuksissa autismikirjon henkilöillä on nähtävissä poimujen ja uurteiden rakenteessa puheen ja kielen kehityksen häiriöihin sopivia paikallisia muutoksia etuaivoissa sekä visuaalisen hahmottamisen ja visumotoriikan vaikeuksiin sopivia muutoksia päälaenlohkossa (26). Nämä aivokuoren muutokset korreloivat kalenteri- ja kehitysiän sekä oireiden vaikeusasteen kanssa (26). Valkean aineen li-

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajat ovat ilmoittaneet sidonnaisuutensa seuraavasti (ICMJE:n lomake): Ei sidonnaisuuksia.

Autismin diagnoosin tueksi on tärkeää saada tietoa useasta lähteestä.

sääntyminen paikallistuu erityisesti aivokuorien välistä ja aivokuoria muihin aivoalueisiin yhdistävää informaatiota välittävien aksonikimppujen alueille, ja se ilmenee korostuneimmin etuaivojen alueella. Valkea aine ei ole lisääntynyt aivojen syvemmissä rakenteissa, ja aivopuoliskoja yhdistävän aivokurkiaisien koko on jopa pienentynyt, mikä sopii siihen, että aivopuoliskojen välinen viestintä olisi autismissa vähentynyt (27).

Toiminnallisissa kuvantamistutkimuksissa aivoalueiden aktivaation ja synkronisaation poikkeavuudet sopivat muutoksiin aivokuoren ja subkortikaalisten aivoalueiden toiminnallisissa yhteyksissä sekä aivopuoliskojen toimintojen määrätymisessä. Ne ilmenevät erityisesti vasemman aivopuoliskon ja kielellisten toimintojen häiriöinä (28,29). Diffuusiotensorikuvauksella tehdyissä aivojen valkean aineen ratojen kartoituksessa on todettu viitteitä monien pitkien hermoratojen toiminnan häiriöistä kullekin autistiselle henkilölle yksilöllisellä tavalla siten, että selvimmät häiriöt ovat nähtävissä kieleen ja sosiaaliseen vuorovaikutukseen liittyvää tietoa välittävissä hermoradoissa (30). Viimeaikaisten kuvantamistutkimusten mukaan autismikirjon henkilöiden aivojen varhaiskehityksen aikana on todettavissa varhaisen diagnostiikan mahdollistavia kehityksellisiä muutoksia. Ne liittyvät sosiaalisen käyttäytymisen poikkeavuuksia aiheuttaviin vaikeuksiin tunnistaa normaalilla tavalla ns. biologisia liikkeitä, kuten silmien liikkeitä, kasvojen ilmeitä ja kehon liikkeitä sekä asentoja (31).

Hermoverkkojen toiminnan häiriöön johtavat muutokset

Kehityksellisten muutosten perusteella autismin taustalla on sellaisia molekyyllitason tapahtumaketjujen muutoksia, jotka häiritsevät normaalia sikiöaikaista tai syntymänjälkeistä neurologista kehitystä. Nämä tapahtumaketjut saattavat säädellä monenlaisia kehityksellisiä prosesseja, mukaan lukien hermosolujen erilaistumista ja vaellusta sekä solujen välisten yhteyksien rakenteellista muovautumista aivokuorella. Molekyyllitason muutoksia autistien aivoissa kuvaavat useiden satojen geenien ilmenemisen muutokset aivokuorella (32). Geenien ilmenemisessä on havaittu myös aivoaluekohtaisia muutoksia, kuten normaalin eron pienentyminen etuaivojen ja ohimolohkon alueella. Muu-

toksia on todettu erityisesti aivojen kehityksen aikana tärkeiden geenin, kuten solujen jakautumista ja erilaistumista säätelevien geenien sekä hermosoluyhteyksien toiminnan kannalta merkittävän geenin ilmenemisessä. Kasvutekijät ovat tärkeitä aivojen kehitystä sääteleviä tekijöitä, ja muutoksia on todettu usean kasvutekijän kuten esimerkiksi aivoperäisen kasvutekijän ilmenemisessä. Selkäydinnesteen insuliininkaltaisen kasvutekijä 1:n pitoisuuden ja poikkeavan päänkasvun välillä on todettu yhteys alle viisivuotiaille autisteilla (33).

Muutokset hermovälittäjäaineiden määrissä ja niiden vasteissa kuvaavat autististen henkilöiden aivojen hermoratojen toiminnanmuutoksia. Spektroskopia- ja yksifotoniemissiotomografiatutkimusten löydökset viittaavat muutoksiin sekä hermosolujen toimintaa kiihdyttävässä glutamatergisessä että inhibitorisessa GABA-ergisessä välittäjäainejärjestelmässä (34,35). On myös osoitettu, että autististen lasten aivojen serotoniinitasot eivät noudata normaalisti kehityksen aikana nähtävää vaihtelua (36). Autismiin liittyvään serotonergisen järjestelmän toiminnalliseen muutokseen viittaa myös autististen lasten etuaivoissa kuvattu normaalia vähäisempi serotoniinin kuljettajaproteiinin sitoutumiskapasiteetti (37). Myös kolinergisissä vasteissa on autististen henkilöiden aivoissa havaittu muutoksia. Oksitosiini on mm. liitetty autismin neurobiologiaan neuropeptidin määrissä todettujen kehityksellisten poikkeavuuksien ja autististen lasten vuorovaikutustaitojen kanssa negatiivisesti korreloivien pitoisuuksien vuoksi (38).

Tuoreissa tutkimuksissa autismikirjon häiriöihin liittyvissä oireyhtymissä on osoitettu hermoston kantasolujen erilaistumisessa muutoksia, jotka sopivat autistien aivoissa muilla tavoin todettuihin varhaiskehityksen häiriöihin ja autismiin liitettyihin geenitoiminnan muutoksiin. Hermoston kantasolut ovat erilaistumattomia soluja, jotka aivojen varhaiskehityksen aikana ja myös kypsissä aivoissa erilaistuvat hermoston erityyppisiksi soluiksi: hermosoluiksi ja hermoston tukisoluiksi. Ihmisen kantasoluista erilaistuvien hermoston solujen erilaistuminen ja siihen liittyvä hermosolujen vaellus on todettu normaalista poikkeavaksi fragiili-X-oireyhtymässä ja Timothyn oireyhtymässä, jossa autismi ja sydänanomaliat liittyvät usean elinjärjestelmän sairauteen (39,40).

Autismin taustalla on laaja-alainen hermoston kehityksellinen häiriö.

Uusimmat kantasolumenetelmät ja potilas-kohtaiset kantasolut tarjoavat siten keinon tutkia monitekijäisten autismitkirjon häiriöiden taustalla olevia molekyyli-tason mekanismeja, joiden ymmärtäminen on tärkeää häiriöiden diagnostiikkaa ja hoitoa kehitettäessä. On kuitenkin ilmeistä, että autismitkirjon häiriöiden taustalla on monimutkaisia geneettisten ja ympäristötekijöiden, mukaan lukien epigeneettisten mekanismien, yhteisvaikutuksia, joiden selvittämiseksi tarvitaan useiden tutkimusalueiden erityisosaamista ja yhteistyötä.

Lopuksi

Autismidiagnoosi tehdään nykyisin aikaisempaa varhaisemmin, diagnostiset kriteerit ovat jonkin verran laajentuneet ja tietoisuus autismitkirjon häiriöistä on yleisesti lisääntynyt.

Nämä tekijät eivät kuitenkaan täysin selitä epidemiologisten tutkimusten mukaista autismitkirjon häiriöiden yleisyyden lisääntymistä 0,6–1 %:iin viime vuosikymmenien aikana. Autismin taustaa selvittävässä tutkimuksissa ei ole tullut esiin yhtä yksittäistä autismia aiheuttavaa tekijää tai geenivirhettä. Neuropatologisten ja kuvantamistutkimusten tulokset sopivat siihen, että autismin taustalla on laaja-alainen hermoston kehityksellinen häiriö. Siihen liittyy muutoksia aivojen rakenteessa, informaation prosessoinnissa ja usean hermosoluyhteyksien toiminnan kannalta tärkeän geenin ilmenemisessä. Tämä sopii hermosolujen aktiivisuuden säätelyn synaptisen toiminnan häiriintymiseen ja hermoverkkojen toiminnan muutoksiin kliinisten oireiden taustalla. ■

■ **ENGLISH SUMMARY** WWW.LAAKARILEHTI.FI > IN ENGLISH
Multifactorial background of autistic behaviour

 ENGLISH SUMMARY

MAIJA CASTRÉN
Ph.D., M.D.
Institute of Biomedicine,
Physiology, University of Helsinki
majja.castrén@helsinki.fi

Multifactorial background of autistic behaviour

Autism spectrum disorders (ASDs) consist of a range of complex neurodevelopmental disorders characterized by social impairments, communication difficulties, and restricted repetitive and stereotyped patterns of behaviour. The prevalence of ASD has increased in recent decades to 0.6–1%. ASDs vary in severity and their clinical phenotypes reflect the multifactorial background. The developmental changes in autistic brains revealed by brain imaging, candidate gene studies, whole genome sequencing, transcriptomic analysis, and stem cell studies provide new information that improves our understanding of the activity dependent synaptic changes underlying altered function of neuronal networks in autistic brains and the clinical phenotypes of ASD.
