

# HARMAAN JA VALKEAN AINEEN RAKENTEELLISET POIKKEAMAT ASPERGERIN SYNDROOMASSA

*Otto Manninen*

Tutkielma

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos / radiologia

Huhtikuu 2014

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

MANNINEN OTTO: Harmaan ja valkean aineen rakenteelliset poikkeamat Aspergerin syndroomassa

Opinnäytetutkielma, 54 sivua

Tutkielman ohjaajat, professori Ritva Vanninen, FM Mervi Könönen, dosentti Sara Määttä  
Huhtikuu 2014

Asiasanat: autismikirjon häiriöt, neuroanatomia, magneettitutkimus

Aspergerin syndrooma (AS) katsotaan ICD-10-diagnoosiluokituksessa kuuluvaksi autismikirjon häiriöihin (ASD), joiden kokonaisesiintyvyys väestössä on arviolta 15–20/1000 henkilöä. DSM-5 ja todennäköisesti myös tuleva ICD-11 luopuvat Aspergerin syndroomasta erillisenä diagnoosina ja sisällyttävät sen ASD:hen. ASD:n patogeneesi on suurelta osin epäselvä. ASD:n taustalla on tunnistettu joitain geneettisiä ja ympäristöön liittyviä riskitekijöitä, mutta useimmiten häiriön taustalla ei voida tunnistaa yksittäistä selittävää etiologista tekijää. ASD:n diagnoosi perustuu oirekuvaan, joka koostuu kahdesta oireidimensiosta: sosiokommunikatiivisista oireista sekä motorisista oireista. Varhainen diagnoosi ja hoito parantavat ennustetta. Hoito koostuu sosiaalisten taitojen opettamisesta ja erilaisista terapiasta. Tiettyjen oireiden hallintaan voidaan käyttää antipsykootteja, psykostimulantteja, anksiolyyttejä tai masennuslääkkeitä.

Autismikirjon häiriöihin liittyy aivojen kehityksen aikataulullisia poikkeamia, kuten varhaista ylikasvua sekä aivojen rakenteellisia ja toiminnallisia muutoksia. Aivojen makroskooppisista rakenteellisista muutoksista autismikirjon häiriöissä on paljon epäyhtenäistä ja ristiriitaisakin tietoa. Autismikirjon häiriöihin on havaittu assosioituvan makrokefaliaa ja globaalia valkean aineen tilavuuden lisääntymistä etenkin lapsuudessa. Myös paikallisia muutoksia on havaittu pikkuaivoissa, frontaali- ja temporaalilohkossa sekä amygdalan ja hippokampuksen alueella.

Tutkimuksessa pyrittiin selvittämään, voidaanko moderneilla magneettikuvaus- ja analyysimenetelmillä havaita makroskooppisia keskimääräisiä poikkeamia eri aivoalueiden tilavuuksissa Aspergerin syndroomaa sairastavien ja terveiden verrokkilapsien välillä. Aineisto koostui vuosina 2010–2012 magneettikuvatuista pojista, kahdeksasta Aspergerin syndroomaa sairastavasta (keski-ikä 10,1) ja kahdeksasta terveestä verrokista (keski-ikä 10,3). T1-painotteiset pään magneettikuvat esikäsiteltiin ja analysoitiin VBM-menetelmällä SPM8-ohjelmistoa käyttäen.

Tutkimuksessa havaittiin harmaan aineen tilavuuden olevan verrokkilapsilla AS-ryhmää suurempi frontaalilohkon frontopolaarisella korteksilla, vasemman inferiorisen frontaaligyruksen pars operculariksella sekä oikean parietaalilohkon postsentraaligyruksella. Lisäksi havaittiin valkean aineen tilavuuden olevan terveillä verrokeilla laaja-alaisesti suurempi, esimerkiksi primääriseen motoriseen ja sensoriseen korteksiin assosioituen.

Ottaen huomioon, että monet alueet joilla havaittiin systemaattisia poikkeamia harmaan tai valkean tilavuuksissa liittyvät sosiokommunikatiivisiin ja motorisiin toimintoihin, vaikuttaa siltä, että Aspergerin syndrooman ja muiden autismikirjon häiriöiden oirekuvan taustalla on aivojen rakenteellisia poikkeamia. Tätä johtopäätöstä tukee myös kirjallisuus.



UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences  
School of Medicine  
Medicine

MANNINEN OTTO: Structural grey and white matter aberrations in Asperger syndrome  
Thesis, 54 pages

Tutors: professor Ritva Vanninen, MSc Mervi Könönen, docent Sara Määttä,  
April 2014

Keywords: autism spectrum disorders, neuroanatomy, magnetic resonance imaging

According to the ICD-10 classification, Asperger syndrome is a part of a group of disorders called autism spectrum disorders. The prevalence of ASD is around 15-20/1000. DSM-5 and the yet unpublished ICD-11 are likely to drop Asperger syndrome as a standalone diagnosis, instead subsuming it into the larger diagnostic category of ASD. The pathogenesis of ASD remains largely unknown. A number of genetic and environmental predisposing factors have been identified, however no single factor has been shown to explain more than a few percent of the incidence. Usually, no single predisposing factor can be named to have caused the disorder. The diagnosis of ASD is largely based on the clinical features, which consist of two symptom dimensions: the socio-communicative symptom dimension and the motor symptom dimension. Early diagnosis and therapeutic intervention are crucial as these improve prognosis. Treatment consists of teaching social skills and various therapies. Some symptoms can be managed with antipsychotics, psychostimulants, anxiolytics or antidepressants.

Autism spectrum disorders are associated with various abnormalities in the development of the brain, such as early overgrowth. Various structural and functional abnormalities have also been reported. Despite there being a lot of incoherent and even conflicting data regarding macroscopic structural abnormalities of the brain in autism spectrum disorders, some observations come up frequently. ASD is associated with Macrocephaly and increase in global white matter volume, especially in childhood. The cerebellum, frontal and temporal cortices, amygdala and hippocampus are some of the regions in which abnormalities have been documented in ASD.

In this study we set out to find out whether modern imaging and analysis techniques can be used to detect macroscopic differences in the brains of children with Asperger syndrome compared to those of healthy controls. The participants of the study are eight children with ASD (average age 10,1) and eight healthy controls (average age 10,3). The T1-weighted images were preprocessed and then analyzed with voxel based morphometry in SPM8.

We discovered larger gray matter volume in healthy controls compared to children with ASD in bilateral frontopolar cortex, in left inferior frontal gyrus pars opercularis and right postcentral gyrus. Additionally, we discovered widespread larger white matter volumes in healthy controls, for example in the tracts associated with primary motor cortex and primary somatosensory cortex.

Many of the areas in which these aberrations in brain matter volume were located are involved in sociocommunicative and motor functions. Thus our findings make their own modest contribution to the growing pool of evidence that structural changes of the brain underlie many of the symptoms in Asperger syndrome and autism spectrum disorders in general.

## Sisällys

1 Johdanto.....	8
2 Määritelmä ja luokittelu.....	9
3 Epidemiologia.....	10
4 Etiologia .....	11
4.1 Ympäristötekijät.....	11
4.2 Geneettiset tekijät .....	12
4.3 Epigeneettiset tekijät.....	13
5 Patogeneesi ja rakenteelliset muutokset .....	14
5.1 Yleistä .....	14
5.2 Pikkuaiivot .....	16
5.3 Aivokuori .....	17
5.4 Amygdala ja hippokampus .....	19
6 Diagnostiikka.....	21
7 Kliininen kuva .....	23
7.1 Sosiaalinen toiminta ja kommunikaatio.....	23
7.2 Kognitio ja älykkyys .....	25
7.3 Toistavat käyttäytymismallit ja kiinnostuksenkohteet.....	25
7.4 Motoriset kyvyt.....	26
7.5 Temperamentti ja itsesäätely .....	27
7.6 Komorbiditeetti .....	28
8 Hoito ja kuntoutus .....	29
8.1 Terapiat ja erityisopetus .....	29
8.2 Puhe- ja kommunikaatioterapiat .....	29
8.3 Sosiaalisten taitojen opettaminen.....	30
8.4 Lääkkeellinen hoito.....	30

8.4.1 Antipsykootit.....	30
8.4.2 Stimulantit .....	31
8.4.3 Masennuslääkkeet .....	32
8.4.3 Antikonvulsantit.....	33
9 Aineisto.....	34
10 Metodit .....	35
10.1 MRI.....	35
10.2 VBM .....	35
11 Tulokset .....	36
12 Pohdinta.....	40
Lähteet .....	42



## 1 Johdanto

Autismikirjon häiriöt ovat lapsuudessa esille tulevia laaja-alaisia kehityshäiriöitä, joihin kuuluu suuri joukko moninaisia häiriöitä, kuten autismi, Aspergerin syndrooma sekä tarkemmin määrittelemätön laaja-alainen kehityshäiriö. Autismikirjon häiriöiden yhteinen nimittäjä ovat vaikeudet sosiokommunikatiivisessa toiminnassa sekä toistavat käyttäytymismallit ja kapea-alaiset kiinnostuksenkohteet. Autismikirjon häiriöitä sairastaa noin 15–20 henkilöä tuhannesta. Autismikirjon häiriöiden prevalenssi on ollut viime vuosikymmenet noususuuntainen toistaiseksi tuntemattomasta syystä.

Autismikirjon häiriöiden syntymekanismi on toistaiseksi epäselvä. Perintötekijöiden vaikutus sairastuvuuteen on huomattava. Lisäksi arvellaan, että useiden hermostollisten järjestelmien kehitysaikataulu on autismikirjon häiriöissä poikkeava.

Moderneilla kuvantamismenetelmillä, kuten magneettikuvauksella, on pystytty valottamaan autismikirjon häiriöiden neuroanatomista taustaa. Autismikirjon häiriöihin assosioituvat neuroanatomiset muutokset on pääasiassa paikannettu aivoalueille, jotka vastaavat verbaalisesta ja nonverbaalisesta kommunikaatiosta, sosiaalisesta toiminnasta ja eksekutiivisista toiminnoista, sekä näihin liittyviin valkean aineen juosteisiin. Aikaisemmista tutkimuksissa on kuitenkin tullut esille, että autismikirjon häiriöihin liittyvissä aivojen rakenteellisissa poikkeamissa on suurta hajontaa ja usein on kuvattu ristiriitaisiakin tuloksia. Tämän taustalla saattavat olla esimerkiksi autismikirjon häiriöiden kliininen heterogeenisyys ja häilyvä diagnostiikka tai tutkimusten metodologiset puutteet, kuten kiinnostuksen kohteena olevien aivoalueiden (ROI) mittaaminen manuaalisesti.

Täysin automatisoidulla, vokselipohjaisella morfometrialla voidaan eliminoida manuaalisesta mittaamisesta aiheutuva mahdollinen systemaattinen virhe sekä tarkastella koko aivoja kokonaisuutena yksittäisten ROI:en sijaan.

Tässä tutkimuksessa pyrittiin testaamaan hypoteesia, jonka mukaan Aspergerin syndroomaan (AS) liittyy makroskooppisia neuroanatomisia poikkeavuuksia terveisiin verrokkeihin nähden. Tutkimuksessa otettiin pään magneettikuva kahdeksasta Aspergerin syndroomaa sairastavasta lapsesta ja kahdeksasta terveestä verrokista. Magneettikuvat analysoitiin vokselipohjaisella morfometriamenetelmällä ja lopuksi tehtiin tilastollinen vertailu merkittävien systemaattisten poikkeamien havaitsemiseksi.



## 2 Määritelmä ja luokittelu

Aspergerin syndrooma (Asperger syndrome, AS) luokitellaan autismikirjon (Autism spectrum disorder, ASD) häiriöihin, jotka puolestaan ovat osa laajempaa laaja-alaisten kehityshäiriöiden (Pervasive developmental disorders, PDD) kokonaisuutta. Autismin ja AS:n lisäksi autismikirjoin häiriöihin luetaan yleensä kuuluvaksi tarkemmin määrittelemätön laaja-alainen kehityshäiriö, jossa on PDD:n piirteitä mutta minkään yksittäisen oireyhtymän diagnostiset kriteerit eivät täyty. Autismikirjon häiriöille tunnusomaista ovat kommunikaation ja sosiaalisen kanssakäymisen vaikeudet sekä toistavat käyttäytymismallit ja epätavalliset kiinnostuksen kohteet (Pellegrino ja Liptak 2011). Perinteisen käsityksen mukaan erotuksena autismista Aspergerin syndroomassa lapsen äyllisen ja kielellinen kehitys etenee yleensä normaalisti sosiaalisen vuorovaikutuksen vaikeuksista huolimatta (Castrén ja Kylliäinen 2013). ICD-10-tautiluokituksessa ASD:n ohella laaja-alaisiin kehityshäiriöihin kuuluvat Rettin oireyhtymä sekä lapsuusiän disintegratiivinen kehityshäiriö.

Laaja-alaisten kehityshäiriöiden alatyyprien erottelun nosologinen validiteetti on asetettu viime aikoina kyseenalaiseksi. Toukokuussa 2013 julkaistussa DSM-5-tautiluokituksessa luovuttiin Aspergerin syndroomasta itsenäisenä diagnoosina ja sisällytettiin tämä ASD-diagnoosiin. Tähän muutokseen vaikuttavia tekijöitä ovat olleet selkeiden biologisten taustatekijöiden puuttuminen sekä kliinisen diagnostiikan epäluotettavuus (Pellegrino ja Liptak 2011). PDD:n eri alatyyprien DSM-IV:n mukaisessa diagnostiikassa on havaittu huomattavaa päällekkäisyyttä (Mahoney ym 1998). Nykykäsityksen mukaan AS siis ei ole itsenäinen häiriö, vaan autismin esiintymismuoto, joka ilmiasultaan asettuu autismikirjon häiriöiden lievöisempään päähän (Frith 2004).

### 3 Epidemiologia

Aspergerin syndrooman esiintyvyydestä on osin ristiriitaista tietoa osittain epätarkan määritelmän sekä diagnostisen kriteeristön kirjavuuden vuoksi. Epidemiologisissa tutkimuksissa AS:n prevalenssi on vaihdellut välillä 0,03–6,0/1000 diagnostisista menetelmistä ja kriteeristöistä riippuen. Suomalaisessa aineistossa ICD-10-diagnoosikriteeristön mukainen prevalenssi on 2,9/1,000 (95 %:n luottamusväli 1.7–5.0) (Mattila ym. 2007). AS on pojilla noin neljä kertaa yleisempää kuin tytöillä (Ehlers ja Gillberg 1993). Tiukempia diagnostisia kriteerejä käytettäessä tämä suhdeluku on suurempi. Eräässä tutkimuksessa prevalenssiksi saatiin 0,1/1000 ja poikien ja tyttöjen suhdeluvuksi 9:1 (Gillber ja Gillberg 1989). Kaikkien autismikirjon häiriöiden prevalenssiksi on arvioitu 11–26/1000 (Kogan ym. 2009, Kim ym. 2011). Autismikirjon häiriöt, mukaan lukien AS ovat selkeästi yleistyneet siitä lähtien, kun ilmiöstä alettiin 1940-luvulla puhua. Epäselvää on, missä määrin tämä johtuu todellisesta sairastavuuden lisääntymisestä tai muutoksista diagnostisissa kriteereissä ja näitten tulkinnassa. Diagnostiikan parantuminen ei kuitenkaan täysin selitä autismikirjon häiriöiden lisääntymistä (Castrén ja Kylliäinen 2013).

## 4 Etiologia

Autismikirjon häiriöiden etiologia on monitekijäinen. Aivokuvantamis- ja neuropatologisten tutkimusten perusteella ASD-henkilöillä on poikkeavuuksia neuronien järjestäytymisessä, aivokuoren yhteyksissä, neurotransmitteriradoissa sekä aivojen kehityksessä (Courchesne ym. 2004 ja 2005, Pardo ym. 2007). Sekä geneettisillä että ympäristötekijöillä on rooli autismikirjon häiriöiden taustalla ja myös epigeneettisillä tekijöillä on oma osuutensa (Castrén ja Kylliäinen 2013).

### 4.1 Ympäristötekijät

Prenataalisista riskitekijöistä virusinfektioilla, varhaisen kehitysvaiheen sinkinpuutoksella, melatoniinin vähäisyydellä sekä äidin diabeteksella on todettu itsenäinen merkitys riskitekijänä autismikirjon häiriöille (Grabrucker 2013). Myös vanhempien iän on todettu vaikuttavan riskiin sairastua autismikirjon häiriöihin. Sekä isän että äidin korkea ikä ovat itsenäisiä riskitekijöitä. Kymmenen vuoden lisäys äidin ikään assosioituu 20 % korkeampaan riskiin (OR = 1.2, 95% luottamusväli: 1.1, 1.4) ja vastaavan suuruinen lisäys isän ikään puolestaan 30% suurempaan riskiin. (OR = 1.3, 95% luottamusväli: 1.1, 1.5) (Durkin ym. 2008).

Perinataalisista tekijöistä synnytykseen liittyvä trauma, alhainen syntymäpaino, ennenaikaisuus, äidin synnytyksenaikainen verenvuoto, poikkeava tarjonta sekä napanuoraan liittyvät komplikaatiot assosioituvat suurempaan riskiin sairastua autismikirjon häiriöihin. Ennenaikaisuuden ja matalan syntymäpainon tapauksessa riski kasvaa suhteessa mitä kevyempi ja ennenaikaisempi lapsi on. Mielenkiintoista on, että myös syntymän vuodenajalla näyttäisi olevan itsenäinen, joskin vaatimaton merkitys riskitekijänä. Kesällä syntyneillä lapsilla on suurempi riski ASD:n suhteen kuin muina vuodenaikoina syntyneillä mm. Tanskassa, Israelissa ja Yhdysvalloissa toteutettujen tutkimusten perusteella laaditun meta-analyysin mukaan (Gardener ym. 2011).

Postnataalisten riskitekijöiden, kuten infektioiden, allergioiden, ruoka-aineiden, lääkkeiden tai raskasmetallien, rooli autismikirjon häiriöiden taustalla on toistaiseksi epäselvä. Tunnettua on, että monet näistä tekijöistä vaikuttavat keskushermoston kehitykseen. Yksiselitteistä kausaalista suhdetta ei ole kuitenkaan pystytty riittävän luotettavasti osoittamaan (Grabrucker 2013).

## 4.2 Geneettiset tekijät

Geneettiset taustatekijät ovat merkittäviä autismikirjon häiriöiden synnyssä. On epäselvää, onko Aspergerin syndrooma erillinen geneettinen entiteetti muihin autismikirjon häiriöihin nähden (Miles 2011). Autismikirjon häiriöt ovat nykytiedon mukaan voimakkaasti perinnöllisiä, periytyvyyden osuudeksi varianssista on arvioitu 85–92 %. Selkeä, selittävä geneettinen muutos on löydettävissä nyky menetelmillä vain vähemmistöltä potilaita. Autismikirjon häiriöiden geneettinen tausta on varsin heterogeeninen, eikä yksikään yksittäinen mutaatio selitä enempää kuin 1–2 % ASD-tapauksista. Geneettisiä mekanismeja autismikirjon häiriöiden taustalla ovat kopiolumun variaatiot (copy-number variation, CNV), jotka selittävät 7–20 % kaikista ASD-tapauksista, yksittäisten geenien poikkeamat (single-gene disorder), joiden arvioidaan olevan 5–7 %:n taustalla sekä metaboliset häiriöt, joiden osuus ASD-tapauksista on alle 5 %. (Schaaf ja Zoghbi 2011).

Kopiolumun variaatioista merkittävimpiä ovat lokuksen 16p11.2 deleetiot ja duplikaatiot, joista deleetiot ovat hieman yleisempiä (Levy ym. 2011). Tämän lokuksen kopiolumun variaatiot voidaan tunnistaa 1,1–1,2 %:ssa tapauksista autismikirjon häiriön aiheuttajaksi. Myös lokuksen 7q11.23 duplikaatiot aiheuttavat autismikirjon häiriöitä saman lokuksen deleetioiden aiheuttaessa puolestaan Williamsin syndroomaa (Sanders ym. 2011). Mielenkiintoista on, että Williamsin syndrooma on oireiltaan sosiaalisen käyttäytymisen suhteen päinvastainen autismikirjon häiriöihin nähden, tyypilliseen kliiniseen kuvaan kuuluu muun muassa ulospäinsuuntauneisuus ja seurallisuus. (Järvinen ym. 2013). Myös lokuksen 15q11.2 duplikaatiot liittyvät autismikirjon häiriöihin (Miles 2011).

Autistisia piirteitä liittyy usein moniin tunnettuihin yksittäisten geenien poikkeamiin. Näistä tavallisimpia ovat yleisyysjärjestyksessä fragile-X-oireyhtymä, PTEN makrokefaliaoireyhtymä, Rettin oireyhtymä, tuberoosiskleroosi, Timothyn oireyhtymä ja Joubertin oireyhtymä.

1–3 %:lla ASD-diagnoosin saaneista henkilöistä pystyttiin todentamaan fragile-X-oireyhtymä, jossa FMRI-geenin CGG-trinukleotidi toistuu yli 200 kertaa. Lisäksi huomattavalla osalla henkilöitä, joilla on autistisia piirteitä on todettu tämän trinukleotidin poikkeavaa toistumista ilman varsinaista fragile-X-oireyhtymää (Miles 2011). Käänteisesti fragile-X-oireyhtymää sairastavista 30 % täyttää autismidiagnoosin ja 30 % määrittämättömän laaja-alaisen kehityshäiriön kriteerit. (Harris ym. 2008).

Heterozygoottisia PTEN-geenin mutaatioita on löydetty osalta makrokefalisista ASD-potilaista. Noin prosentin kaikista ASD-tapauksista on arvioitu selittyvän PTEN-mutaatioilla (Miles 2011). Vargan ym. (2009) tutkimuksessa PTEN-mutaatio löydettiin 8,3 %:lta makrokefalisista potilaista, joilla oli varmistettu ASD-diagnoosi (N=60). Potilailta, joilla oli normaali päänympärysmitta ja ASD, ei PTEN-mutaatioita löydetty yhtä relatiivista makrokefaliaa lukuunottamatta. PTEN-mutaatio ei ole spesifinen autismikirjon häiriöille ja potilailla, joilla oli todettu makrokefalian lisäksi älyllistä kehitysvammaisuutta mutta ei autismikirjon häiriötä, oli samansuuruinen todennäköisyys PTEN-mutaatiolle kuin makrokefalisilla ASD-potilailla. On toistaiseksi epäselvää, millä mekanismilla PTEN-mutaatio aiheuttaa autismikirjon häiriötä (Miles 2011).

Metaboliset häiriöt aiheuttavat oireita entsyymireaktioiden substraattien kerääntyessä tai lopputuotteiden puuttuessa. Keskushermostoa affisioidessaan nämä voivat aiheuttaa neuropsykiatrisia oireita ja muutamilla metabolisilla häiriöillä on tunnistettu yhteys autismikirjon häiriöihin. Metabolisista häiriöistä autismikirjon häiriöihin assosioituvat fenyyliketonuria, glukoosi-6-fosfaatin puute, propionihappovirtsaisuus, adenosinideaminaasin puute, Smith–Lemli–Opitz-oireyhtymä, mitokondriaaliset häiriöt sekä vaahterasiirappitauti (Ghaziuddin ja Al-Owain 2013).

### **4.3 Epigeneettiset tekijät**

Epigeneettiset tekijät muokkaavat geenien luentaa itse genomiin vaikuttamatta, esimerkiksi DNA:ta sitovia histoniproteiineja metyloimalla. Nykyinen tieto viittaa siihen, että epigeneettisillä tekijöillä on tärkeä osa autismikirjon häiriöiden etiologiassa. Ympäristö- ja geneettiset tekijät voivat vaikuttaa myös epigenetiikan kautta hermoston kehitystä poikkeuttaen. Epigeneettisesti säädeltyjä geenejä, jotka assosioituvat autismikirjon häiriöihin, ovat esimerkiksi folaattimetaboliaan liittyvät geenit. Ympäristötekijöitä, joiden arvellaan vaikuttavan osittain epigeneettisten mekanismien kautta, ovat esimerkiksi valproaatti sekä hedelmöityshoidot (Grafodatskaya ym. 2010).

## 5 Patogeneesi ja rakenteelliset muutokset

### 5.1 Yleistä

On toistaiseksi vähän tietoa siitä, miten autismikirjon häiriöille altistavat geneettiset ja ympäristötekijät aiheuttavat ASD-fenotyypin. Nykyteorian mukaan autismikirjon häiriöiden patogeneesi liittyy suuremmalta osin aivojen kehityksen poikkeavaan aikatauluun kuin täysin kypsyneiden aivojen poikkeamiin (Amaral ym. 2008).

Autismikirjon häiriöihin liittyviä keskushermoston poikkeavuuksia on kartoitettu viime aikoina useissa tutkimuksissa. Siitä huolimatta näistä poikkeavuuksista on paljon epäyhtenäistä ja ristiriitaistakin tietoa eri tutkimusten välillä ja johdonmukaisesti toistuvia löydöksiä on vähän. Tämä voi liittyä muun muassa eroavaisuuksiin tutkittavan häiriön tarkassa määritelmässä, tutkimushenkilöiden valintakriteeristöissä, eroavaisuuksiin tiedonkeräys- sekä analyysimenetelmissä (esim. manuaalinen analyysi vs. VBM) sekä komorbiditeetteihin. Lisäksi tutkittavat ryhmät ovat keskimäärin melko pieniä, jolloin tilastollinen todistusvoima jää pieneksi. Myös autismikirjon häiriöihin liittyvä poikkeava keskushermoston ajallinen kehitys on omiaan sotkemaan tuloksia eri-ikäisiä ryhmiä vertailtaessa (Greimel ym. 2013). Eräät löydökset kuitenkin toistuvat useimmissa tutkimuksissa.

Tutkimuksissa on havaittu autismikirjon häiriöihin liittyvän globaalia valkoisen aineen tilavuuden lisääntymistä, makrokefaliaa ja heterogeenisiä paikallisempia anatomisia muutoksia sekä poikkeavuuksia hermoston yhteyksissä. Myös synapsiproteiinien vauriot näyttäisivät vaikuttavan autismikirjon häiriöiden syntyyn synapsien ja hermoverkkojen rakenteellisten ja toiminnallisten muutosten kautta. (Won ym. 2013) Spesifisiä aivojen osaluueita, joiden anatomiset poikkeavuudet assosioituvat autismikirjon häiriöihin ovat pikkuaivot, useat aivokuoren osa-alueet pääasiassa frontaali- ja temporaalilohkoissa, hippokampus ja amygdala sekä häntätumake ja precuneus. (Hadjikhani ym. 2006, Via ym. 2011, Lauvin ym. 2012, Won ym. 2013). Näitä alueita, niiden muutoksia ja muutosten roolia autismikirjon häiriöiden oirekuvassa käsitellään tarkemmin myöhemmin (ks. luvut 5.2-5.4 ja 7).

Yleisesti ottaen autismikirjon häiriöitä sairastavien henkilöiden aivojen ajallinen kehitys on terveisiin nähden poikkeavaa. Autismikirjon häiriöissä tapahtuu ensimmäisten elinvuosien aikana valkoisen aineen tilavuuden lisääntymisestä johtuvaa ylikasvua, jonka terveet verrokot osittain saavuttavat myöhempinä vuosina. Lisäksi esiintyy tiettyjen aivoalueiden

harmaan aineen tilavuuden poikkeavan aikaista kasvua ja degeneraatiota sekä muita monimuotoisia poikkeamia eri aivoalueiden kehitysaikataulussa (Greimel ym. 2013).

On olemassa näyttöä, että autismikirjon häiriöitä sairastavien henkilöitten aivoissa tapahtuu ensimmäisten elinvuosien aikana ylikasvua aivojen kokonaistilavuudessa sekä tietyillä aivoalueilla, erityisesti frontaalaisella ja temporaalisella aivokuorella ja amygdalassa. Kasvu näyttää tasaantuvan tai kääntyvän degeneraatioksi 10–20 vuotta kliinisten oireiden ilmaantumisen jälkeen. Vastasyntyneillä, myöhemmin ASD-diagnoosin saaneilla lapsilla aivojen tilavuus on keskimääräinen tai aavistuksen keksimääräistä pienempi terveisiin verrokkeihin nähden (Courchesne ym. 2007). Autismikirjon häiriöitä sairastavilla henkilöillä todettu keskimääräistä useammin makrokefaliaa (n. 20 %:lla ASD-diagnoosin saaneista), jonka on todettu olevan pätevä indikaattori aivojen koosta (Bartholomeusz ym. 2002). Noin vuoden iästä lähtien ASD-lasten isoaivojen tilavuus oli 4–6 prosenttia suurempi terveisiin verrokkeihin nähden (Hazlett ym. 2005). 2–4 vuoden iässä aivojen kokonaistilavuus MRI-tutkimuksessa oli keskimäärin noin 10 % verrokkiryhmää suurempi (Sparks ym. 2002). Suhteellinen ero aivojen tilavuudessa ASD-henkilöiden ja terveiden verrokkien välillä on suurimmillaan varhaislapsuudessa, mutta myös vanhemmilla autismikirjon häiriöitä sairastavilla henkilöillä on todettu aivojen tilavuuden olevan keskimäärin 1 % terveitä verrokkeja suurempi (Redcay ja Courchesne 2005). Tämä aivojen tilavuuden suureneminen vaikuttaa johtuvan pääasiassa valkean aineen tilavuuden kasvusta ainakin ensimmäisten elinvuosien tapauksessa. Vaikka tästä tilavuuden poikkeamasta suhteessa pienempi osuus on harmaata ainetta, saattaa harmaan aineen suurempi tilavuus olla läsnä aikuisuuteen saakka (Amaral ym. 2008).

Aspergerin syndrooman erillisestä neuroanatomisesta profiilista muihin autismikirjon häiriöihin nähden on olemassa ristiriitaista tietoa. Via ym. (2011) päätyivät meta-analyysissään tulokseen, että tilastollisesti merkittävää eroa globaalissa tai paikallisessa harmaan aineen tilavuudessa ei ole pystytty osoittamaan Aspergerin syndroomassa muihin autismikirjon häiriöihin verrattuna. Toisaalta Yu ym. (2011) toteuttamassa meta-analyysissä todettiin, että Aspergerin syndroomaan liittyy harmaan aineen tilavuuden pienemistä terveisiin kontrollihenkilöihin nähden oikean aivopuoliskon tietyillä alueilla (pikkuaivojen oikea puolisko, putamen, precuneus ja mediaalinen frontaaligyryrus), bilateraalaisesti amygdala-hippokampuskompleksissa sekä superiorisessa frontaaligyryruksessa ja suurenemista vasemmassa aivopuoliskossa (fusiform gyryrus) ja bilateraalisesti parietaalilobuluksissa. Autismiin havaittiin liittyvän matalampia harmaan aineen tilavuuksia pikkuai-

voissa, oikeassa unkuksessa, bilateraalisesti hippokampuksissa sekä keski-temporaaligyruksessa. Suurempia harmaan aineen tilavuuksia autismissa löydettiin bilateraalisesti häntätumakkeista, prefrontaalikorteksilta sekä ventraaliselta temporaalikorteksilta. Kaiken kaikkiaan Aspergerin syndroomaan liittyvät muutokset ovat laajuudeltaan rajallisempia autismiin nähden (Yu ym. 2011). McAlonan, ym. saivat VBM-pohjaisessa magneettitutkimuksessaan (N=88, ikähaarukka = 7–16 vuotta) tulokseksi, että harmaan aineen kokonaistilavuudessa ei ole merkittävää eroa Asperger-potilaiden ja hyvän toimintakyvyn autistien välillä. Talamuksen ja globus palliduksen harmaan aineen tilavuus havaittiin autisteilla pienemmäksi Aspergerin syndroomaa sairastaviin nähden (McAlonan ym. 2008).

## 5.2 Pikkuaivot

ASD-henkilöiden pikkuaivoissa on havaittu anatomisia, histologisia ja fysiologisia poikkeamia. Pikkuaivojen kokonaistilavuudesta autismikirjon häiriötä sairastavilla on kirjallisuudessa ristiriitaista tietoa. Tutkimuksissa on raportoitu sekä pikkuaivojen kokonaistilavuuden suurempia että pienempiä tilavuuksia terveisiin verrokkeihin nähden. (Sparks ym. 2002, Allen ja Courchesne 2003). Kun pikkuaivojen suurentumaa on havaittu, on tämä tavallisesti ollut samassa suhteessa aivojen kokonaistilavuuden suurentumaan (Schumann ym. 2011). Autismikirjon häiriötä sairastavilla lapsilla pikkuaivojen valkoisen aineen tilavuus on keskimäärin terveitä verrokkeja suurempi. Harmaan aineen tilavuudessa ei tässä tutkimuksessa havaittu merkittävää eroa. Valkoisen aineen tilavuuden ero on suurin noin kahden ikävuoden kohdalla, jonka jälkeen terveiden verrokkien valkoisen aineen tilavuus kasvaa nopeammin ja 12–14 ikävuoden kohdalla ASD-lasten ja terveiden verrokkien välillä ei enää ole merkittävää eroa (Courchesne ym. 2001). Pikkuaivovermoksen pieni koko ASD-potilailla on useasti toistuva löydös autismikirjon häiriöiden neuroanatomiaa käsittelevissä tutkimuksissa. 3–4-vuotiaalla ASD-lapsilla pikkuaivovermoksen suhteellisen kokonaistilavuuden sekä erityisesti segmenttien VI–VII tilavuuden on havaittu olevan terveitä verrokkeja pienempi. Kun kovariaatiksi lisättiin isoaivojen tai pikkuaivojen kokonaistilavuus, myös segmenttien I–V tilavuus havaittiin ASD-lapsilla suhteellisesti verrokkiryhmää pienemmäksi. Segmenteissä VIII–X ei havaittu tilastollisesti merkittävää eroa (Webb ym. 2009). Vermoksen poikkeavuudet ovat vähemmän selviä vanhemmilla ASD-potilailla. (Stanfield ym. 2008)

Purkinjen solujen poikkeavuudet pikkuaivoissa ovat yksi johdonmukaisesti toistuva löydös autismikirjon häiriöissä. Post-mortem-tutkimuksissa on ASD-potilaiden pikkuaivoista löy-



detty poikkeavan vähän Purkinjen soluja. Lisäksi Purkinjen solut ovat tiiviisti pakkautuneita, kooltaan pieniä ja niitten dendriiteissä on vähän haaroja. (Verhoeven ym. 2010) Aikuisilla ASD-henkilöillä on pikkuaivotumakkeissa havaittu hermosolujen koon ja lukumäärän olevan poikkeavan pieni. Lapsilla puolestaan vastaavia soluja on poikkeavan paljon ja nämä ovat suurikokoisia (Bauman ja Kemper 2005). Lisäksi on näyttöä siitä, että autismitirjon häiriöitä sairastavien henkilöiden aivoissa on poikkeavaa inflammatorista neurogliaalista aktivaatiota erityisesti pikkuaivoihin painottuen (Vargas ym. 2005). Myös pikkuaivojen aktivaatiossa erilaisia tehtäviä suoritettaessa on havaittu poikkeavuuksia terveisiin verrokkeihin nähden; motorisessa tehtävässä ASD-henkilöiden (vaihtelu 14–38 vuotta) pikkuaivojen aktivaatio oli voimakkaampi ja huomiotehtävässä heikompi terveisiin verrokkeihin nähden (Allen ja Courchesne 2003).

Autismitirjon häiriöiden oirekuvassa on useita piirteitä, jotka saattavat liittyä pikkuaivojen rakenteellisiin ja toiminnallisiin muutoksiin. Usein läsnä oleva kömpelyys ja motorisen koordinaation puutteet saattavat selittyä osaltaan pikkuaivojen poikkeamilla. Kielen tuottaminen voidaan myös nähdä motorisena sekvenssinä, joten myös autismitirjan häiriöihin liittyvät kielelliset vaikeudet saattavat selittyä pikkuaivojen patologialla. Pikkuaivoilla arvelaan olevan osuutensa myös muissa kielellisissä prosesseissa, kuten sanamuistissa ja sana-assosiaatiossa (Schroeder ym 2010). Pikkuaivot saattavat liittyä myös kykyyn siirtää huomiota sekä muodostaa ennakoivia suhteita (Iarocci ja McDonald 2006). Tällöin autismitirjon häiriöissä usein ilmenevät toistavat ja rajoittuneet käyttäytymismallit sekä vaikeudet siirtyä yhdestä tehtävästä toiseen voivat liittyä pikkuaivojen muutoksiin (Schroeder ym 2010).

### **5.3 Aivokuori**

Aivokuoren ajallinen kehitys on autismitirjon häiriöitä sairastavilla poikkeavaa. ASD-lapsilla frontaalikorteksin dorsolateraalisten ja mediaalisten osien tilavuus kasvavaa ensimmäisten elinvuosien aikana suhteellisesti muita aivokuorien osia nopeammin. Tämä kasvu hidastuu myöhemmin lapsuuden aikana ja kahden ja yhdeksän ikävuoden välillä kyseisen alueen tilavuus kasvaa ASD-lapsilla enää 10 %, kun terveillä verrokeilla alueella tapahtuu vastaavalla aikavälillä tilavuuden kasvua 48 % (Carper ja Courchesne 2005). Aivokuoren tilavuus ja paksuus temporaalikorteksilla (fusiform gyrus, keskitemporaaligyruks), inferiorisella ja mediaalisella frontaalikorteksilla sekä inferiorisella parietaalikorteksilla on ASD-nuorilla pienempi terveisiin verrokkeihin nähden, kun aikuisilla tilanne on päinvas-

tainen. Terveillä kontrollihenkilöillä korteksin paksuus kyseisillä alueilla ja ikä korreloivat negatiivisesti, kun ASD-henkilöillä tällaista korrelaatiota ei ole havaittu (vaihtelu 10–60 vuotta) (Raznahan ym. 2010). Lisäksi on havaittu, että oikean presentraalisen gyruksen harmaan aineen tilavuus laskee ASD-henkilöillä lineaarisesti, kun terveillä henkilöillä kyseisen alueen tilavuuden kuvaaja ajan suhteen on ylöspäin aukeava paraabeli, jonka alin kohta on noin 35 ikävuoden kohdalla (Greimel ym. 2013). Aivokuoren lisääntyneeseen poimuttuneisuuteen ASD-henkilöillä ei iällä havaittu olevan vaikutusta (Wallace ym. 2013).

Autismikirjon häiriöitä sairastavilla on myös ajallisesti stabiileja poikkemia aivokuoren anatomiasa, näiden arvellaan osaltaan vaikuttavan häiriöiden oirekuvaan. Autismikirjon häiriöitä sairastavilla lapsilla on havaittu frontaalikorteksin tilavuuden olevan kääntäen verrannollinen pikkuaivovermoksen lobulusten VI–VII tilavuuteen. Vastaavanlaista korrelaatiota ei terveillä henkilöillä ole pystytty osoittamaan (Carper ja Courchesne 2000). Lisäksi ASD-potilailla on havaittu korteksin paksuusaanalyysillä harmaan aineen vähäisyyttä peilineuronijärjestelmään kuuluvilla korteksin alueilla (Hadjikhani ym. 2006). Näitä alueita ovat inferiorisen frontaaligyruksen pars opercularis (frontaalilohko) ja inferiorinen parietaalilobulus sekä superiorinen temporaalisulkus (temporaalilohko), joiden arvellaan olevan osa imitatiivista ja empaattista käyttäytymistä säätelevän verkoston osia (Rizzolatti ja Craghiero 2004). Lisäksi korteksin ohenemista havaittiin ilmeiden tuottoon ja tunnistamiseen liittyvillä alueilla, kuten motorisen ja somatosensorisen korteksin kasvoja vastaavat alueet (frontaali- ja parietaalilohko) sekä keski-temporaaligyruksen (temporaalilohko). Sosiaalisesta kognitiosta vastaavilla alueilla, kuten prefrontaalilla korteksilla, anteriorisella cingulate-gyruksella (ACC) (mediaalinen korteksi), mediaalisella parietaalikorteksilla, supra-marginaalisella gyruksella (parietaalilohko) sekä keskeisellä ja inferiorisella temporaalikorteksilla havaittiin niin ikään ohenemaa. Korteksin oheneman näillä alueilla havaittiin olevan yhteydessä oirekuvan vaikeuteen (Hadjikhani ym. 2006). Toisessa, VBM-analyysia käyttäneessä tutkimuksessa havaittiin niin ikään harmaan aineen tilavuuden olevan autismikirjon häiriöitä sairastavilla pienempi superiorisella temporaalisulkuksella, anteriorisella cingulate-gyruksella sekä keski-temporaaligyruksella (Greimel ym. 2013). Lisäksi autismikirjon häiriöitä sairastavilla lapsilla oikean temporaalilohkon kärjessä, Brodmannin alueen läheisyydessä on havaittu valkean aineen tiheyden pientymistä (Boddaert ym. 2004). Lisäksi tuoreessa tutkimuksessa on löydetty autismikirjon häiriöitä sairastavilta nuorilta henkilöiltä (vaihtelu 12–24 vuotta) lisääntyntä aivokuoren poimuttumista bilateraalisesti

okkipitaalilohkoissa ja temporaalilohkojen takaosissa. Aivokuoren pinta-alassa ei havaittu eroa terveiden ja ASD-henkilöiden välillä (Wallace ym.2013).

Magneettitutkimusten perusteella on melko selvää, että aivokuoren kehitys on autismikirjon häiriöitä sairastavilla henkilöillä poikkeavaa erityisesti ensimmäisten elinvuosien aikana. Tähän poikkeavaan kehitykseen liittyvät solutason muutokset ovat kuitenkin vähemmän selviä pienille lapsille tehtyjen post-mortem-tutkimusten vähyden vuoksi (Schumann ym. 2011). On viitteitä siitä, että frontaalikorteksin gliasolujen poikkeavuudet, kuten mikrogliasolujen normaalia suurempi tilavuus ja lukumäärä aiheuttavat frontaalikorteksin tilavuuden kasvua. Nämä muutokset kielivät neuroinflammaatiosta (Morgan ym. 2010). Aivokuoren neuronien organisaatiossa on myös havaittu poikkeavuuksia autismikirjon häiriöihin liittyen. Aivokuoren neuronit järjestäytyvät sikiökaudella pylväsmäisiksi minikolumniksi, joitten välitilaan jäävät neuronien aksonit ja dendriitit. Nämä välit ovat autismikirjon häiriöitä sairastavilla pienempiä erityisesti dorsolateraaliosella prefrontaaliosella korteksilla ja siksi on oletettu, että minikolumnien ja siten hermosolujen tiheys on suurempi ja dendriittien sekä aksonien haaraantumisen normaalia vähäisempää (Casanova ym.). Dorsolateraaliosella prefrontaalikorteksilla on havaittu myös aivokuoren kerroksien puutteellista organisaatiota sekä harmaan ja valkean aineen rajan hämärtymistä autismikirjon häiriöitä sairastavilla potilailla. Tämä saattaa viitata poikkeavuuksiin neurogeneesissä ja neuronien migraatiossa varhaisen kehitysvaiheen aikana (Mukaetova-Ladinska ym. 2004, Avino ja Hutsler 2010). Myös temporaalikorteksin fusiform gyruksessa on havaittu stereologisissa tutkimuksissa poikkeavan matalia hermosolujen tiheyksiä sekä perikaryoniltaan pieniä hermosoluja (ASD-henkilöiden ikävaihtelu 9,3–14,9) (van Kooten ym. 2008). Tämä on mielenkiintoinen löydös, ottaen huomioon, että tällä alueella tapahtuu makroskooppista ylikasvua varhaislapsuudessa.

Autismikirjon häiriöitä sairastavilla henkilöillä on havaittu merkittävästi alentuneita pitouksia N-asetyyliaspartaanihappoa sekä pienempiä glutaminergisten neuronien tiheyksiä pikkuaivojen sekä temporaali-, frontaali- ja okkipitaalilohkojen eräiden osien harmaassa aineessa (DeVito ym. 2007).

#### **5.4 Amygdala ja hippokampus**

Amygdalalla on keskeinen rooli sosiaalisessa käyttäytymisessä muun muassa emootioiden ja ilmeiden tunnistamisen, tunnelatautuneiden muistikuvien mieleenpainamisen ja palkkiojärjestelmän ennakkoinnin kautta (Adolphs 2001). Amygdala-hippokampuskompleksin

rakenteellisten muutosten on pitkään uskottu liittyvän autismikirjon häiriöiden patogeneesiin, mutta näiden tarkasta luonteesta on ollut ristiriitaista tietoa (Via ym. 2011). Amygdalan suurentunut koko on kuitenkin assosioitunut voimakkaampaan ahdistukseen sekä huonompiin sosiokommunikatiivisiin kykyihin (Munson ym. 2006, Juranek ym. 2006).

Tuoreehkon meta-analyysin mukaan harmaan aineen tilavuus autismikirjon häiriöitä sairastavilla on kyseessä olevalla alueella terveitä verrokkeja pienempi (Via ym. 2011). Amygdalan kehityskaari on autismikirjon häiriöitä sairastavilla poikkeava. ASD-lapsilla amygdala on ensimmäisten elinvuosien aikana suurempi, mutta ei kasva 7–18 ikävuoden välillä yhtä nopeasti kuin terveillä verrokeilla. Jo kaksivuotiaasta lähtien voidaan ASD-lapsilla havaita amygdalassa poikkeavaa suurentumista terveisiin verrokkeihin nähden. Tämä suurentuma on havaittavissa vielä 7–12 vuotiailla, mutta ei enää 12,5–18-vuotiailla. (Schumann ym. 2004). Toisen tutkimuksen mukaan harmaan aineen tilavuus iän suhteen amygdalassa noudattaa sekä terveillä että ASD-henkilöillä paraabelin muotoista kuvaajaa. ASD-henkilöillä tämä kuvaaja on vasemman amygdalan osalta siirtynyt vasemmalle siten, että harmaan aineen huipputilavuus saavutetaan 25–30 ikävuoden kohdalla ja terveillä henkilöillä huipputilavuus saavutetaan noin 10–15 vuotta myöhemmin. Oikean hippokampuksen osalta kuvaajat konvergoituvat siten, että molempien ryhmien huipputilavuus saavutetaan 40 ikävuoden kohdalla, mutta ASD-potilailla oikean hippokampuksen tilavuus on lapsuudessa suurempi ja kasvaa terveitä verrokkeja hitaammin (Greimel ym. 2013). Hippokampuksen tilavuus on ASD-henkilöillä terveitä verrokkeja suurempi iästä riippumatta (Schumann ym. 2004).

Amygdalan muutoksista ei nuorilla potilailla toistaiseksi ole tehty post-mortem-tutkimuksia, joten tarkoista sytoarkkitehtuurin muutoksista ei ole tietoa. Kontrastina amygdalan varhaiseen suurempaan tilavuuteen nähden on stereologisella menetelmällä löydetty nuorten ja aikuisten ASD-henkilöiden amygdaloista 15 % vähemmän neuroneita terveisiin verrokkeihin nähden. Tämä viittaa siihen, että amygdalan suurempi tilavuus ei johdu neuronien lisääntyneestä lukumäärästä tai että neuronien määrä vähenee iän myötä dramaattisesti autismikirjon häiriöitä sairastavilla potilailla (Schumann ym. 2011).

## 6 Diagnostiikka

Autismikirjon häiriöiden diagnostiikka on muutoksen tilassa. Viimeisin, toukokuussa 2013 ilmestynyt yhdysvaltalainen DSM-V-diagnoosikriteeristö luopui erillisistä autismin alatyypityksistä, mukaan lukien Aspergerin syndrooma, ja yhdisti nämä yhdeksi autismikirjon häiriöiden diagnoosikategoriaksi. Tämän muutoksen taustalla oli pääasiassa havainto siitä, että kokeneidenkin kliinikoiden diagnoosien keskinäinen osuvuus oli autismikirjon häiriöiden alatyypeissä huono (Zwaigenbaum 2012). Lisäksi uuden luokituksen on ajateltu paremmin kuvaavan sitä, että autismikirjon häiriöissä keskeisiä ovat tietyt käyttäytymismallit, joiden kliininen ilmiasu vaihtelee (Shuster ym. 2014). Nykyisin käytössä olevassa ICD-10-tautiluokituksessa Aspergerin syndrooma on erillisenä diagnoosina. Vuodelle 2015 suunnitellun ICD-11-diagnoosikriteeristön beta-versiosta Aspergerin syndrooman erillinen diagnoosikategoria kuitenkin puuttuu, ja se on liitetty DSM-V-luokituksen tapaan osaksi autismikirjon häiriöitä (WHO 2013).

DSM-IV ja ICD-10 määrittelevät autismikirjon häiriöt kolmen oiredimension kautta: 1) poikkeavuudet sosiaalisessa käyttäytymisessä, 2) poikkeavuuden kommunikaatiossa ja 3) rajoittuneet ja toistavat käyttäytymismallit ja kiinnostuksen kohteet. DSM-5 ja näillä näkymin myös ICD-11 siirtyvät kahden oiredimension käyttöön: 1) sosiaalinen kommunikaatio ja vuorovaikutus ja 2) rajoittuneet ja toistavat käyttäytymismallit ja kiinnostuksen kohteet (Lord ja Jones 2012). Kaksidimensionaalille käsitykselle on saatu tukea muun muassa useista faktorianalyysiin perustuvista tutkimuksista. DSM-5-diagnoosikriteeristössä autismikirjon häiriöiden oireiksi luetaan 1) nonverbaalisen kommunikaation vaikeudet, 2) vaikeudet suhteiden solmimisessa ikätovereihin, 3) jaetun ilon kokemuksen puute, 4) sosio-emotionaalisen vastavuoroisuuden puute, 5) puhutun kielen viivästymä tai puute ja korvaavan elekielen puuttuminen, 6) monipuolisten kuvitelmien tai sosiaalisen imitaation puute leikeissä, 7) stereotyyppinen, toistava tai erikoinen puhetapa, 8) suhteellinen kyvyttömyys aloittaa tai ylläpitää vastavuoroista keskustelua, 9) stereotyyppinen käyttäytyminen ja kapea-alaiset kiinnostuksen kohteet, 10) intensiivinen paneutuminen kapeisiin kiinnostuksen kohteisiin, 11) pakonomainen kiinnittyminen merkityksettömiin rutiineihin tai rituaaleihin, 12) stereotyyppiset ja toistavat motoriset maneerit, 13) voimakas kiinnostus esineiden osia tai materiaaleja kohtaan, 14) yli- tai alireaktiivisuus sensorisia ärsykyksiä kohtaan. Näistä kohdat 1–7 kuuluvat sosiaalisen kommunikaation ja vuorovaikutuksen oiredi-

mensioon ja kohdat 8–14 rajoittuneiden ja toistavien käyttäytymismallien oiredimensioon (Shuster ym. 2013).

Autismikirjon häiriöille ei ole olemassa selkeitä biologisia indikaattoreita; diagnoosi on kliininen. Diagnostiikka perustuu klinikon yksityiskohtaiseen anamneesiin, havaintoihin ja arviointityökaluihin. Ideaalitulanteessa kliinikolla on käytettävänä myös muitten ammattiryhmien edustajien arvio tilanteesta (Manning-Courtney 2013). Kliininen ja etiologinen heterogeenisyys muodostaa haasteen autismikirjon häiriöiden diagnostiikassa. Varhaisesta diagnostiikasta on kuitenkin hyötyä: aikainen diagnoosi ja hoidollinen interventio johtavat parempiin hoitotuloksiin yksilön ja yhteiskunnan kannalta. Aikainen interventio voi parantaa kognitiivista ja adaptiivista toimintakykyä, vähentää kustannuksia ja parantaa perheen toimintakykyä ja mahdollisuuksia havaita autistisia piirteitä nuoremmassa sisaruksissa (Jabrink ja Knapp 2000, Dawson ym. 2004). On myös mahdollista, että hyväksikäyttäen varhaislapsuuden neuroplastisiteettia voidaan autismikirjon häiriöiden manifestaatiot osittain jopa estää palkkiojärjestelmän muokkaamisen kautta (Dawson 2003). Autismikirjon häiriöihin viittaavia oireita, kuten poikkeavaa sosiaalista käyttäytymistä ja motorisen kehityksen viivästymistä voidaan havaita jo yhden vuoden ikäisillä lapsilla (Zwegenbaum ym. 2013).

## 7 Kliininen kuva

Autismikirjon häiriöiden ilmiasu on varsin heterogeeninen johtuen geenien, aivojen ja käyttäytymisen monimutkaisesta vuorovaikutuksesta kehityksen aikana. Erään mallin mukaan autismikirjon häiriöiden ilmiasu johtuu varhaisen sosiaalisen toiminnan kannalta oleellisten neuroanatomisten rakenteiden toimintojen kehityshäiriöstä. Tästä johtuen autismikirjon häiriöitä sairastavat henkilöt joutuvat toimimaan sosiaalisessa maailmassa ilman tähän erikoistuneita neuraalisia rakenteita. Nämä puutteet ja näitä puutteita paikkaamaan rekrytoituneet kompensatoriset mekanismit johtavat autismikirjon häiriöille tyypilliseen oireiluun: vaikeuksiin sosiaalisessa toiminnassa ja kommunikaatiossa, rajoittuneisiin kiinnostuksenkohteisiin ja toistavaan käyttäytymiseen (Pelphrey ym. 2011).

### 7.1 Sosiaalinen toiminta ja kommunikaatio

Autismikirjon häiriöitä sairastavilla lapsilla sosiaalisen käyttäytymisen kehityskaari on poikkeava normaalisti kehittyviin lapsiin nähden (Zwegenbaum ym. 2013). Retrospektiivisten tutkimusten mukaan lapset, joilla myöhemmin diagnosoitiin autismikirjon häiriö, pystyttiin erottamaan normaalisti kehittyvistä lapsista kahteen ikävuoteen mennessä sosiaalisen käyttäytymisen ja kommunikaation perusteella (Werner ym. 2005). Normaalisti kehittyvien lapsien sekä myöhemmin diagnosoitujen ASD-lapsien sosiaalisessa käyttäytymisessä ei tiettyjen indikaattorien mukaan (katseen kohdistaminen kasvoihin, sosiaaliset hymyt ja ääntelyt minuuttia kohden ym.) ollut kuuden kuukauden iässä merkittävää eroa, kun kolmen vuoden iässä ASD-diagnoosin saaneet lapset olivat taantuneet ja normaalisti kehittyvät lapset pysyneet stabiileina tai edistyneet (Ozonoff ym. 2010).

Merkittävä tekijä sosiaalisen kanssakäymisen vaikeuksien taustalla autismikirjon häiriöissä on todennäköisesti mielen teorian puutteellinen kehitys. Mielen teorialla tarkoitetaan kykyä asettua toisen henkilön asemaan ja päätellä tämän mielentila. Mielen teoria kehittyy terveillä lapsilla jo varhain ja on hyvin keskeinen normaalin sosiaalisen kanssakäymisen kannalta. Toistuva tulos mielen teoriaa käsittelevissä tutkimuksissa on, että ennen 11 ikävuotta vastaavaa verbaalis-mentaalista ikää ASD-lapset eivät läpäise koetta, joka vaatii toisen henkilön mielentilan päättelemistä. Vastaavasti tyypillisesti kehittyvät lapset läpäisevät vastaavan kokeen nelivuotiaana (Senju 2012). Spontaanin mielen teorian puutteellisen kehityksen taustalla voi olla modulaarinen mielen teorian kehityksen puute ja siten luottaminen kompensatorisiin strategioihin, jotka ovat vähemmän nopeita tai tehokkaita (Leslie ym. 2004). Vaihtoehtoisesti voi olla kyse siitä, että ASD-lapsilla sosiaaliset ärsykkeet, kuten

toisen henkilön katse tai emotionaalinen ilmaisu, eivät käynnistä sosiaalisia kognitiivisia prosesseja normaaliin tapaan (Elsabbagh ym. 2009).

Mielen teoriaan läheisesti liittyvä ongelma ja yksi sosiaalisen toiminnan vaikeuksien lähde autismikirjon häiriöitä sairastavilla on jaetun huomion puutteellisuus. Jaetulla huomiolla tarkoitetaan tilannetta, jossa kaksi tai useampia henkilöitä keskittää huomionsa sosiaalisesti yhdessä johonkin ulkoiseen asiaan (Hobson ja Meyer 2005). Jaetun huomion vaikeudet saattavat liittyä autismikirjon häiriöitä sairastavilla havaittuihin peilineuronijärjestelmän puutteisiin (Llaneza ym 2010).

Sosiaalisen interaktion puitteissa autismikirjon häiriöitä sairastavat voidaan hyvin karkeasti jakaa kolmeen stereotyyppiseen persoonallisuustyyppiin. Etäinen persoonallisuus välttää kaikkea katse- ja fyysistä kontaktia. Passiivinen persoonallisuus ei aktiivisesti välttä kontaktia, mutta ei myöskään aloita interaktiota toisen osapuolen kanssa. Kolmas, harvinaisempi persoonallisuus aktiivisesti interaktoi, mutta interaktio on luonteeltaan kömpelöä ja usein tilanteeseen nähden epäsopivaa, herättäen toisessa osapuolella negatiivisia reaktioita (Llaneza ym 2010).

Autismikirjon häiriöitä sairastavilla lapsilla on määritelmällisesti puutteita kommunikaatiossa ja huomattavalla osalla esiintyy kliinisesti merkittäviä kielen rakenteeseen liittyviä häiriöitä. Lisäksi osa lapsista ei missään vaiheessa kehitä kieltä tai kieli jää hyvin rajoittuneeksi. Myös testien puitteissa kielellisesti normaaleilla ASD-lapsilla kielen kehitys on usein epätyypillistä ja kielessä on havaittavissa hienovaraisia poikkeavuuksia, kuten ymmärtämisvaikeuksia, semanttisen prosessoinnin poikkeamia ja idiosynkraattisia sanoja. Esimerkiksi kielikuvat ja kielellisen informaation prosessointi kulloisessakin kontekstissa tuottavat vaikeuksia kielellisesti kaiken tasoille ASD-potilaille. Tällaiset kielelliset vaikeudet ovat ominaisia myös Aspergerin syndroomaa sairastaville, joilla älyllinen ja kielellinen kehitys on määritelmällisesti normaalirajoissa. Kielellinen kehitys ja kielellisten kykyjen lopullinen taso autismikirjon häiriöissä on varsin heterogeenistä, kuitenkin yleisesti kouluikänsä mennessä voidaan tunnistaa ASD-tyypillinen kielellinen profiili, jossa artikulaatio ja syntaksi ovat vähiten poikkeavia ja eniten poikkeavuuksia esiintyy kielen ymmärtämisen ja semantiikan alueella. Kielellisten vaikeuksien tausta on jokseenkin huonosti ymmärretty, mutta eräitä tekijöitä arvellaan olevan laajemmat sosiaalisen kanssakäymisen vaikeudet, poikkeavuuden aisti-informaation prosessoinnissa sekä epätasaiset muisti- ja oppimiskyvyt (Boucher 2010).



## 7.2 Kognitio ja älykkyys

Autismikirjon häiriötä sairastavilla, korkean toimintakyvyn potilailla ( $\text{ÄO} < 70$ ) tyypillistä on kognitiivisen profiilin epätasaisuus, joka tulee ilmi keskimäärin matalampana suoriutumistasona keskittymiskykyä, työmuistia ja prosessointinopeutta kartoittavissa alatesteissä verrattuna havainnointia ja sanojen ymmärtämistä mittaaviin alatesteihin. Tämä profiili viittaa vahvuuteen visuaalisessa ja verbaalisessa päättelykyvyssä ja heikkouteen keskittymiskyvyssä ja prosessointinopeudessa (Mayes ja Calhoun 2008). Noin 55–65 % autismikirjon häiriötä sairastavista täyttää myös älyllisen kehitysvammaisuuden kriteerit ( $\text{ÄO} < 70$ ), mutta vain noin 15 %:lla on keskivaikeaa tai vaikeaa älyllistä kehitysvammaisuutta ( $\text{ÄO} < 50$ ). Noin 30 % ASD-lapsista on älyllisesti keskimääräisiä ( $85 < \text{ÄO} < 115$ ) ja vain noin 3 % keskimääräistä älykkäämpiä ( $\text{ÄO} > 115$ ) (Charman ym. 2011). Älyllisen kehitysvammaisuuden piirteitä ovat huomattavat vaikeudet älyllisissä toiminnoissa ja sosiaalisissa ja käytännöllisissä taidoissa. Älyllinen kehitysvammaisuus on määritelmällisesti läsnä ennen kahdeksaatoista ikävuotta. Älyllinen kehitysvammaisuus on tärkein yksittäinen ennusteellinen tekijä autismikirjon häiriöissä hoidon lopputuloksen kannalta. On viitteitä siitä, että autismikirjon häiriöiden ja älyllisen kehitysvammaisuuden välillä on kausaalisuutta. ASD-oireiden ja älyllisen kehitysvammaisuuden syvyyden välillä on havaittu korrelaatiota, joka saattaa viitata siihen, että ASD-lasten aivot eivät prosessoivat ympäristöstä saatavia stimuluksia normaalin älyllisen kehityksen vaatimalla tavalla (Vivanti ym. 2013). Älyllisen toimintakyvyn ja ASD-oireiden korrelaatiosta huolimatta autismikirjon häiriöihin vaikuttaa liittyvän myös älyllisestä toimintakyvystä riippumattomia vaikeuksia; myös älyllisesti keskimääräisillä ASD-lapsilla toimintakyky on havaittu selvästi alentuneeksi (Charman ym. 2011).

## 7.3 Toistavat käyttäytymismallit ja kiinnostuksenkohteet

Toistavat käyttäytymismallit ja kiinnostuksenkohteet, yhdessä sosiokommunikatiivisten häiriöiden kanssa, ovat autismikirjon häiriöiden ydinpiirteitä. Toistavaksi käyttäytymiseksi määritellään toistuvat maneerit, intensiivinen kiinnostus esineisiin tai niitten osiin sekä voimakas sitoutuminen rutiineihin ja rituaaleihin. Toistavan käyttäytymisen ilmeneminen ASD-lapsilla on varsin vaihtelevaa ja lisäksi toistavat käyttäytymismalleja esiintyy myös muissa kehityshäiriöissä sekä normaalin kehityksen puitteissa. Kuitenkin autismikirjon häiriötä sairastavilla lapsilla toistavaa käyttäytymistä esiintyy useammin, se vaikuttaa lapsen toimintaan kokonaisvaltaisemmin ja vähenee hitaammin ajan myötä terveisiin verrokkeihin nähden (Richler ym. 2007).

On viitteitä siitä, että toistavan käyttäytymisen tarkoitus on erilainen terveillä lapsilla ASD-lapsiin nähden. Terveillä lapsilla toistava käyttäytyminen vaikuttaisi liittyvän oppimisprosessiin, kun autismikirjon häiriöitä sairastavilla vastaava käytös oletettavasti liittyy tämän lisäksi vaikeuksiin huomion siirtämisessä sekä palvelee itsestimulatorista päämäärää. Toistava käyttäytyminen voidaan jakaa kahteen kategoriaan: matala taso (toistavat motoriset toiminnot ja esineiden manipulaatio) ja korkea taso (sitoutumien rutiineihin ja rajatut kiinnostuksenkohteet). Toistavan käyttäytymisen ajallinen kehitys on monimuotoista, mutta yleisesti ottaen ASD-lapsilla toistava käyttäytymisen yleisyys pysyy vakiona ja siirtyy matalalta tasolta korkealle tasolle ajan myötä. Myös vanhemmilla lapsilla kuitenkin esiintyy matalan tason toistavaa käyttäytymistä ja yleisesti toistava käyttäytyminen on terveitä verrokkeja yleisempää (Militeri ym 2002, Richler ym 2010). Matalan tason toistava käyttäytyminen on yleisempää lapsilla, joilla esiintyy muita kehityshäiriöitä tai älyllistä kehitysvammaisuutta (Lam ym. 2008). Toistavan käyttäytymisen vaikeusaste ei näyttäisi korreloivan toisen oiredimension, sosio-kommunikatiivisten oireiden kanssa, joka osaltaan tukee näitten oireiden hahmottamista erillisinä dimensioina (Harrop ym. 2013).

#### **7.4 Motoriset kyvyt**

Autismikirjon häiriöitä sairastavilla lapsilla on dokumentoitu puutteita erilaisissa motorisissa kyvyissä. Muitten oiredimensioiden tapaan motoristen kykyjen vajavuudet tulevat esille varhaislapsuuden poikkeavana kehitysaikatauluna (Downey ja Rapport 2012). Poikkeavuudet motorisessa kehityksessä alkavat ilmaantua ensimmäisen elinvuoden aikana; 6 kk:n iässä ASD-lapsilla ja normaaleilla verrokeilla ei ole havaittavissa eroa motorisissa kyvyissä, 14 kk:n iässä ASD-lasten motorinen kehitys on hidastunut terveisiin verrokkeihin nähden ja 24 kk:n iässä erot ryhmien välillä ovat jo huomattavia (Landa ja Garret-Mayer 2006). Motoristen kykyjen osa-alueita, joilla puutteita esiintyy, ovat eleet ja motorinen imitaatio sekä ruumiinasennon kontrolli. Lisäksi ASD-lapsilla esiintyy dyspraksiaa. Eleiden ja motorisen imitaation puutteet liittyvät sosiaalisen vuorovaikutuksen vaikeuksiin; autismikirjon häiriöitä sairastavilla lapsilla on vaikeuksia eleiden ja imitaation soveltamisessa sosiaalisen kanssakäymisen muotona. Tutkimuksissa nämä vaikeudet on liitetty imitaatiokykyjen, motorisen aktiivisuuden ja motorisen suunnittelun poikkeamiin (Downey ja Rapport 2012).

Autismikirjon häiriöitä sairastavilla lapsilla on havaittu heikompa asennon kontrollointikykyä terveisiin verrokkeihin nähden ja asentokontrolli kehittyy ASD-lapsilla terveitä lap-

sia hitaammin. ASD-lasten asentokontrollin havaittiin paranevan vasta 12 ikävuoden jälkeen ja jäävän 15-vuotiaanakin verrokkiryhmää heikommaksi. Vaikeudet asennon kontrolloimisessa osaltaan vaikeuttavat myös muuta motorista toimintaa (Minsheu ym. 2004). ASD-lapsilla esiintyy seisoma-asennossa huojuntaa, poikkeavaa painon jakamista sekä poikkeavuuksia nilkan asennossa ja käytössä. ASD-lapsilla huojunta lisääntyi merkittävästi, kun tutkimusryhmältä poistettiin mahdollisuus käyttää visuaalista informaatiota asentokontrollin tukena. Tämä viittaa siihen, että autismikirjon häiriöitä sairastavat lapset käyttävät sensorista informaatiota poikkeavasti asentokontrollin säilyttämiseksi, nojaten terveitä verrokkeja enemmän näköaistiin (Molloy ym. 2003). Autismikirjon häiriöitä sairastavilla on havaittu rajoittuneisuutta myös praksiassa eli kätevydessä. Pitävin näyttö näistä poikkeavuuksista on Aspergerin syndrooman osalta, mutta on viitteitä siitä, että myös muissa autismikirjon häiriöissä esiintyy alentunutta kätevyttä. Kätevyden on havaittu olevan kääntäen verrannollinen älykkyysosamäärään. Älykkyysosamäärä- ja ikävakiointuna ei eri autismikirjon alatyypin välillä ole havaittu merkittävää eroa kätevydessä. Autismikirjon häiriöitä sairastavilla lapsilla tavoitteellisen motorisen toiminnan suunnittelu ja toteutus on havaittu olevan terveitä verrokkeja hitaampaa. Arvellaan, että tähän vaikuttavia tekijöitä ovat avaruudellisen hahmottamisen sekä sensorisen ja motorisen informaation integroimisen vaikeudet (Downey ja Rapport 2012). Motoristen poikkeavuuksien vaikeusasteen on havaittu korreloivan positiivisesti autismikirjon häiriöiden tyyppioireiden kanssa (Dzuik ym. 2007).

### **7.5 Temperamentti ja itsesäätely**

Autismikirjon häiriöitä sairastavat lapset ovat keskimäärin vetäytyneempiä ja vähemmän sopeutuvia, reaktiivisia ja sensitiivisiä ulkoisille ärsykkeille terveisiin verrokkeihin nähden (Hepburn ja Stone 2006). Kehityksellisesti jälkeenyneisiin lapsiin nähden autismikirjon häiriöitä sairastavat lapset ovat keskimäärin vetäytyneempiä ja vähemmän herkkiä ulkoisille ärsykkeille, mikä antaa viitteitä siitä, että nämä piirteet ovat itsenäisiä ja autismikirjon häiriöille leimallisia eivätkä johdu autismikirjon häiriöihin usein liittyvästä yleisen kognitiivisen tason heikkoudesta. Lisäksi on havaittu, että ASD-lapsilla matala responsiivisuus sensorisiin ärsykkeisiin korreloi vetäytyneisyyden ja matalan häiriöherkkyyden kanssa, kenties tarjoten viitteitä näitten piirteitten yhteisestä taustasta. Emotionaalisesti voimakkaat kokemukset voivat vaikuttaa huomioon ja tehostaa sensorisen tiedon prosessointia. Yksi selitys ominaisille temperamentin piirteille ja niiden yhteydelle sensorisiin piirteisiin voi siis olla, että ASD-lapsilla on puutteita huomiota moduloivien ja emotionaalisista koke-

muksista vastaavien neuraalisten mekanismien integraatiossa. Tätä hypoteesia tukevat myös autismikirjon häiriöissä tavattavat amygdalan ja hippokampuksen poikkeamat (Brock ym. 2012). Autismikirjon häiriöt assosioituvat suurempiin emotionaalisiin vasteisiin ja heikkoon emotioiden kontrolliin, jotka osaltaan selittävät autismikirjon häiriöitten yhteydessä tavattavat käyttäytymis- ja sosioemotionaaliset ongelmat. Heikon emotionaalisen regulaation taustamekanismeista tiedetään vähän, mutta näitä ovat kognitiiviset piirteet (esimerkiksi kognitiivinen jäykkyys), positiivisten ja negatiivisten affektien aste ja yleinen emotionaalinen hajanaisuus sekä poikkeamat sensorisen informaation prosessoinnissa. Näihin puolestaan vaikuttavat osaltaan poikkeamat stressihormonijärjestelmässä sekä amygdalassa ja prefrontaalisella korteksilla (Mazefsky ym. 2013).

## **7.6 Komorbiditeetti**

ASD:n diagnostisten ydinoireitten lisäksi autismikirjon häiriöillä on huomattavaa komorbiditeettia useiden psykiatristen ja neurologisten sairauksien kanssa. ASD-henkilöistä 59–68 %:lla on komorbidia ADHD-oireilua (Goldstein ja Schwebach 2004, Yoshida ja Uchiyama 2004). Norjalaisessa aineistossa varsinainen ADHD-diagnoosi voitiin asettaa noin 20 %:lle ASD-potilaista. Toinen yleinen komorbiditeetti on epilepsia noin kymmenellä prosentilla autismikirjon häiriötä sairastavista (Surén ym. 2012). Skitsofrenian osalta korrelaatiot autismikirjon häiriöihin ovat dimensiosta riippuvia. Skitsoidiset persoonallisuuspiirteet korreloivat kohtalaisesti tai vahvasti ASD:n sosiaalisen oireilun voimakkuuteen. Hallusinaatiot, harhaluulot ja hajanaisuus eivät korreloi ASD-oireiden kanssa (Gadow 2013).

## **8 Hoito ja kuntoutus**

Varhaisessa diagnostiikassa sekä hoidossa tapahtuneista edistysaskeleista huolimatta autistikirjon häiriöitä ei nykyisin menetelmin voida parantaa eikä oireita kokonaan poistaa. Hoitotoimenpiteet tähtäävät oireiden lievittämiseen ja toimintakyvyn parantamiseen.

### **8.1 Terapiat ja erityisopetus**

Pienille autistikirjon häiriöitä sairastaville lapsille tähdätyt varhaiset interventio-ohjelmat voivat pohjata erilaisiin filosofisiin lähtökohtiin, joilla on tiettyjä eroavaisuuksia. Näistä eroavaisuuksista huolimatta eri ohjelmilla on paljon yhteneväisyyksiä ja yhteisymmärrystä on yhä enemmän siitä, mitä piirteitä ja periaatteita tehokkaisiin varhaisiin interventio-ohjelmiin tulisi kuulua. Näihin kuuluvat intervention aloittaminen välittömästi diagnoosin jälkeen, ohjauksen riittävä intensiteetti (vähintään 25 tuntia viikossa vuoden ympäri), riittävä opetushenkilökunnan määrä yksilöllisen ohjauksen mahdollistamiseksi, perheen osallistaminen, ASD-lasten ja tyypillisesti kehittyvien lasten kanssakäymisen mahdollistaminen ja edistäminen, yksittäisten lasten edistymisen mittaaminen ja dokumentointi, pyrkimys opittujen taitojen säilyttämiseen ja yleistämiseen sekä selkeä rakenne rutiinien ja fyysisten rajojen muodossa. Opetusohjelman keskeisiä osa-alueita ovat spontaani kommunikaatio, sosiaaliset taidot, kuten jaettu huomio, vastavuoroinen kommunikaatio sekä imitatio, itsenäisyyteen tähtäävät adaptiiviset kyvyt, häiritsevän käyttäytymisen vähentäminen, kognitiiviset kyvyt kuten symbolinen leikki ja näkökulman vaihto sekä kehitystason mukaiset koulutukseen valmistavat kyvyt. (Myers ja Johnson 2007).

### **8.2 Puhe- ja kommunikaatioterapiat**

Autistikirjon häiriöiden oirekuvaan kuuluvat usein verbaalisen kommunikaation vaikeudet, joten puheterapia tulee usein kyseeseen. Suurin osa autistikirjon häiriöitä sairastavista lapsista pystyy kehittämään verbaalista kommunikaatiotaan puheterapian avulla iästä ja lähtötasosta riippumatta. Keskeistä puheterapian onnistuneelle toteutumiselle on kuitenkin puheterapeutin, hoito- ja opetushenkilökunnan sekä perheen tiivis yhteistyö (American Speech-Language-Hearing Association 2005). Vaihtoehtoisten kommunikaatiomenetelmien käyttö edistää puheen kehitystä verbaalisen kommunikaation puutteista kärsivillä lapsilla, eikä vaihtoehtoisten menetelmien suosimisesta puheeseen nähden ja siten puheen kehityksen hidastumisesta ole viitteitä. Käytössä olevia vaihtoehtoisia kommunikaatiomenet-

telmiä ovat muun muassa eleet, viittomakieli sekä kommunikaatio kuvien välityksellä (Millar ym. 2006).

### **8.3 Sosiaalisten taitojen opettaminen**

On olemassa viitteitä siitä, että sosiaalisten taitojen parantamiseen tähtäävät behavioraaliset ja muut strategiat ovat hyödyllisiä autismikirjon häiriöitä sairastaville lapsille (Myers ja Johnson 2007). Tällaisia ovat muun muassa jaetun huomion opettamiseen tähtäävät strategiat. Kyky jaettuun huomioon edeltää ja ennakoiki kykyä sosiaaliseen kielenkäyttöön (Whalen ja Schreibman 2003) Jaettua huomiota voidaan opettaa jo hyvin nuorille, preverbaalisille lapsille ja lapsi pystyy yleensä yleistämään tämän kyvyn myös muihin olosuhteisiin ja ihmisiin (Kaisari ym. 2006). Sosiaalisten taitojen opettaminen voi keskittyä esimerkiksi toisten henkilöiden sosiaalisiin aloitteisiin vastaamiseen, sosiaalisen interaktion aloittamiseen, stereotyyppisen käyttäytymisen minimointiin sosiaalisissa tilanteissa ja jo hankittujen sosiaalisten taitojen itsenäiseen soveltamiseen. Menetelmiä, joilla näihin tavoitteisiin voidaan pyrkiä, ovat muun muassa sosiaalisten taitojen harjoittamiseen suunnatut ryhmät, sosiaaliset sadut ja tarinat, sosiaaliset pelit, visuaaliset vihjeet ja käsikirjoitukset. Näitten menetelmien tehosta ei toistaiseksi ole paljoa tutkittua tietoa, mutta alue on tutkimuksen kohteena (Myers ja Johnson 2007).

### **8.4 Lääkkeellinen hoito**

Farmakologisella hoidolla on tehoa autismikirjon häiriöiden tiettyjen oireiden hallitsemisessa. Yleisimpiä lääkeaineryhmiä autismikirjon häiriöiden hoidossa ovat antipsykootit, psykostimulantit, ahdistuslääkkeet sekä masennuslääkkeet. Vähäisemmässä määrin on käytetty myös verenpainelääkkeitä sekä mielialan tasaajia. (Leskovec ym 2008).

#### **8.4.1 Antipsykootit**

Antipsykooiteista autismikirjon häiriöissä laajimmassa käytössä on risperidoni. Risperidonista on osoitettu olevan hyötyä autismikirjon häiriöiden oireiden, kuten hyperaktiivisuuden, aggressiivisuuden ja itseä vahingoittavan käyttäytymisen, helpottamisessa. Myös risperidonin siedettävyyys on todettu hyväksi keskipitkillä hoitajaksoilla. Tavallisimpia haittavaikutuksia ovat painonnousu, väsymys, huimaus, kuolaaminen, vapina ja ummetus (Aman ym. 2005). Kaiken kaikkiaan risperidoni vaikuttaa suhteellisen tehokkaalta ja turvalliselta lääkkeeltä autismikirjon häiriöiden oireiden hallintaan. Risperidonin pitkäaikaiskäytön eduista ja haitoista on kuitenkin melko vähän tutkittua tietoa (Leskovec ym. 2008).

Vanhantyyppisistä neuroleptejä, erityisesti haloperidolia, on tutkittu runsaasti autismikirjon häiriöiden hoitona. Noin 1 mg vuorokausiannoksella haloperidolia on saavutettu merkittävää helpotusta muun muassa aggressiivisessa ja hyperaktiivisessa oireilussa ASD-lapsilla, joilla oli komorbiditeettina älyllistä kehitysvammaisuutta (Campbell ym. 1982, Anderson ym 1984). Tällä annoksella myös haittavaikutukset ovat vähäisiä, mutta annosta nostettaessa haittavaikutukset yleistyvät nopeasti. Haittavaikutuksista merkittävimpiä olivat ekstrapyramidaalioireet, kuten suun ja kasvojen alueen dyskinesiat (Campbell ym. 1992). Muut vanhantyyppiset neuroleptit ovat ilmeisesti hyöty- ja haittaprofiililtaan samankaltaisia haloperidoliin nähden (Ernst ym. 1992).

Muita uudentyyppisiä neuroleptejä, joitten roolista autismikirjon häiriöiden hoidossa on olemassa tutkittua tietoa, ovat olantsapiini, ketiapiini, tsiprasidoni ja aripipratsoli (Leskovec ym 2008). Olantsapiinilla on rajalliseen tutkimusaineistoon perustuen osoitettu tehoa aggressiivisuuden, impulsiivisuuden, ahdistuneisuuden ja sosiaalisen vetäytymisen hoidossa. Olantsapiinin käyttöä rajoittavat haittavaikutukset, joihin kuuluvat painonnousu ja sedaatio (Hollander ym. 2006). Ketiapiinin käytöstä autismikirjon häiriöiden hoidossa on vähän tutkittua tietoa. Vaikuttaa kuitenkin siltä, että ketiapiinin teho suhteessa haittavaikutuksiin (painon nousu, sedaatio, akatisia) on vaatimaton, eikä ketiapiini siis ole ensilinjan lääkevaihtoehto autismikirjon häiriöiden hoidossa (Leskovec ym. 2008). Tsiprasidoni on vähäisen käytettävissä olevan tutkimustiedon perusteella hyvin siedetty ja tehokas noin puolella ASD-potilaista (McDoogle ym. 2002). Myös aripipratsolin osalta on olemassa viitteitä siitä, että kyseisellä lääkeaineella hoidetut ASD-potilaat saavat helpotusta aggressiivisuuteen, agitaatioon ja itseä vahingoittavaan käyttäytymiseen (Stigler ym. 2004). Hoitotulokset vaikuttaisivat olevan heikompia potilailta, joilla on komorbidia älyllistä kehitysvammaisuutta. Nuoremmat potilaat ovat ilmeisesti herkempiä aripipratsolin haittavaikutuksille, joista yleisimpiä ovat painonnousu ja sedaatio (Valicenti-McDermott ja Demb 2006).

#### 8.4.2 Stimulantit

Stimulantteja on tutkittu jonkin verran autismikirjon häiriöissä ADHD-tyyppisen oireilun (hyperaktiivisuus, impulsiivisuus, keskittymiskyvyn ongelmat) osalta. Nämä oireet usein vaikeuttavat muun hoidon toteutumista autismikirjon häiriöissä (Aman ja Langworthy 2000). Stimulantit ovat varsinkin Yhdysvalloissa melko laajassa käytössä autismikirjon häiriöiden hoidossa, vaikka kaiken kaikkiaan tutkittua tietoa tähän indikaatioon on niukalti ja se on usein vanhentunutta (Leskovec ym. 2008).

Metyylifenidaatilla on osoitettu olevan placeboa parempi teho autismikirjon häiriöihin liittyvän ADHD-tyyppiseen oireilun hoidossa. Autismikirjon alatyypeistä paras vaste saavutettiin annoksesta riippumatta Aspergerin syndroomaa ja määrittelemätöntä laaja-alaista kehityshäiriötä sairastavilla lapsilla ja nuorilla. Teho havaittiin ASD-potilailla heikommaksi ja haittavaikutukset yleisemmiksi kuin normaalisti kehittyvillä lapsilla, joilla on ADHD-diagnoosi. Oireiden helpottumista havaittiin noin puolella potilaista ja lääkehoidon lopettamista vaativia haittavaikutuksia noin viidesosalla. Haittavaikutuksista tärkeimpiä olivat ruokahalun heikkeneminen, nukahtamisvaikeudet, vatsavaivat, ärtyneisyys sekä tunteenpurkaukset (Research Units on Pediatric Psychopharmacology 2005).

Amfetamiinien roolia autismikirjon häiriöiden hoidossa käsitteleviä tutkimuksia on olemassa vain kaksi ja molemmat niistä on 70-luvulla toteutettu. Näitten tutkimuksien potilasmateriaali on pieni eikä diagnostiikka välttämättä ole yhteneväinen nykyisen ASD-diagnostiikan kanssa. Näitten tutkimusten perusteella on kuitenkin viitteitä siitä, että amfetamiinien teho autismikirjon häiriöiden hoidossa on vaatimaton ja haittavaikutukset yleisiä (Leskovec ym. 2008).

#### 8.4.3 Masennuslääkkeet

Masennuslääkkeitä on käytetty autismikirjon häiriöissä helpottamaan ADHD-tyyppistä oireilua sekä stereotyyppistä ja toistavaa käyttäytymistä. Käytettyjä lääkeaineryhmiä ovat trisykliset masennuslääkkeet sekä selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) ja serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinotonestäjät (SNRI). SSRI-lääkkeistä yleisimmin käytettyjä valmisteita ovat fluoksetiini, fluvoksamiini, sertraliini, paroksetiini sekä sitalopraami ja essitalopraami. SNRI:stä kokemusta on olemassa lähinnä venlafaksiinin osalta (Leskovec ym. 2008).

Trisykliset masennuslääkkeet helpottavat aggressiivisuutta, hyperaktiivisuutta ja toistavaa käyttäytymistä ADHD-potilailla, joten voidaan olettaa että kyseisestä lääkeaineryhmästä saattaisi olla hyötyä vastaavanlaisen oireilun helpottamisessa myös autismikirjon häiriöitä sairastavilla potilailla (Gordon ym. 1993, Prince ym. 2000). Tutkimustietoa trisyklisten masennuslääkkeiden käytöstä ASD-lapsilla on kuitenkin hyvin vähän. Käytännössä trisyklisiä masennuslääkkeitä käytetään varsin harvoin ASD:n hoidossa haittavaikutuksista (levottomuus, sekavuus, painon nousu, ym.) ja sydäntoksisuudesta johtuen (Aman ja Langworthy 2000, Leskovec ym 2008).



Tuoreen Cochrane-katsauksen mukaan SSRI-lääkkeillä (fluoksetiini, fluvoksamiini, fenfluramiini ja sitalopraami) ei ole kuitenkaan voitu osoittaa tehoa autismikirjon häiriötä sairastavien lasten oireilun helpottamisessa. Aikuisten ASD-potilaiden osalta on olemassa viitteitä, joskin pieniin aineistoihin perustuen, että SSRI-lääkitys saattaa parantaa yleistä toimintakykyä sekä olla tehokas aggressiivisuuden ja ahdistuneisuuden hoidossa (Williams ym. 2013). SSRI-lääkitysten haittavaikutuksista etenkin lasten osalta on sen sijaan olemassa enenevässä määrin näyttöä. Yleisimpiin sitalopraamin haittavaikutuksiin lapsilla kuuluvat impulsiivisuus, hyperaktiivisuus, stereotyyppinen käyttäytyminen ja univaikeudet (King ym. 2009). Fenfluramiinin osalta haittavaikutuksena lapsilla havaittiin muun muassa sosiaalista vetäytymistä, mielialan laskua sekä painon laskua, jotka vaativat lääkemuutosta. Autismikirjon häiriöiden kliininen monimuotoisuus sekä tutkimusten epäyhtenäisyys vaikeuttavat SSRI-lääkityksen merkityksen yksiselitteistä arviointia (Williams ym. 2013).

SNRI-lääkkeistä eniten tutkimustietoa autismikirjon häiriöiden hoidossa on venlafaksiinista. Tutkimukset ovat kuitenkin tyypiltään tapauselostuksia sekä retrospektiivisiä tutkimuksia, eivätkä näin ollen ole todistusvoimaltaan prospektiivisen, placebokontrolloidun tutkimuksen veroisia. Näitten tutkimusten puitteissa on kuitenkin viitteitä venlafaksiinin tehosta ADHD-tyyppisen oireilun, kuten keskittymisvaikeuksien sekä hyperaktiivisuuden hoidossa (Hollander ym. 2000, Carminati ym. 2006).

#### 8.4.3 Antikonvulsantit

Antikonvulsanteilla on muutamissa tapauselostuksissa sekä avoimissa tutkimuksissa havaittu saavutettavan helpotusta emotionaaliseen epävakauteen, aggressiivisuuteen, impulsiivisuuteen ja itseä vahingoittavaan käyttäytymiseen (Robinson 2012). Placebokontrolloiduissa tutkimuksissa vaste on jäänyt vähäisemmäksi; osoitettua tehoa toistavaan käyttäytymiseen, aggressiivisuuteen, emotionaaliseen epävakauteen, impulsiivisuuteen ja hyperaktiivisuuteen on toistaiseksi vain natriumvalproaattilla (Hollander ym. 2006). Levetirasetaamilla tai lamotrigiinilla ei ole havaittu merkittävää lääkevastetta (Wasserman ym. 2006).

## 9 Aineisto

Aineistoksi valittiin vuosina 2010–2012 Kuopion yliopistollisessa sairaalassa pään magneettikuvauksessa käyneet lapset, joilla on diagnosoitu Aspergerin syndrooma. Aineisto koostuu kahdeksasta AS-diagnoosin saaneesta lapsesta ja kahdeksasta verrokista. AS-ryhmän keski-ikä kuvaushetkellä oli 10,1 vuotta ja ikähaarukka 8,2–11,6 vuotta. Verrokkien keski-ikä oli 10,3 vuotta ja ikävaihtelu 8,8–11,2 vuotta. Kaikki tutkimukseen osallistuneet henkilöt olivat poikia. Tutkimushenkilöiden kuvat oli etukäteen inspektoitu ja lausuttu normaaleiksi kahta tutkimusheikilöä lukuun ottamatta, joista toisella havaittiin neonataalikauden asfyksian jälkitila ja toisella epäspesifi kirkassignaalimuutos vasemmalla putamenin edessä. Näiden ei arvioitu merkittävästi vaikuttavan tuloksiin.

## 10 Metodit

### 10.1 MRI

Magneettikuvaus (MRI) on non-invasiivinen ja ionisoimaton kuvantamismenetelmä, jolla voimakkaan ulkoisen magneettikentän ja radiotaajuisen säteilyn avulla kerätään tietoa kehon vetyatomeista, niiden sijainnista ja sitoutumisesta makromolekyyleihin.

Magneettikuvauksessa potilas asetetaan kuvantamislaitteeseen, jossa potilaaseen kohdistuu voimakas ulkoinen magneettikenttä. Tämän seurauksena potilaan kudosten vetyatomien magneettiset momentit asettuvat joko ulkoisen magneettikentän suuntaisesti tai sitä vastaan. Hieman suurempi osuus momenteista kääntyy magneettikentän suuntaiseksi, jolloin kuvattavaan kohteeseen syntyy vetyatomien magneettikenttien summavaikutuksena nettomagneettivektori. Kuvattavaan kohteeseen lähetetään radioaaltopulssi, jonka taajuus on säädetty vety-ytimien Larmor-taajuutta vastaavaksi siten, että vetyatomit absorboivat radioaaltojen energiaa. Tämän seurauksena osa vetyatomeista siirtyy korkeammalle energiatasolle ja ne kääntyvät prekessoimaan ulkoisen magneettikentän vastaisesti. Lisäksi radiopulssin seurauksena vetyatomien pyöriminen synkronisoituu. Tästä johtuen kuvattavan kohteen nettomagneettivektori kääntyy. Nettomagneettivektorin palautuminen lepotilaan radiopulssin jälkeen kertoo vetyatomien määrästä ja näiden sitoutumisesta muihin atomeihin. Relaksoituvasta magneettivektorista voidaan määrittää kaksi relaksaatioaikaa, T1 (pitkittäinen relaksaatioaika), joka kuvaa aikaa joka kuluu magneettivektorin suunnan palautumiseen alkuperäisen suuntaiseksi, ja T2 (poikittainen relaksaatioaika), joka kuvaa prekessoivien vety-ydinten epäsynkronisoitumiseen kuluvaan aikaan. Eri kudoksilla T1- ja T2-ajat ovat erisuuruisia. Kuvattavan kohteen paikkainformaatio koodataan kolmen toisiaan kohtisuorassa olevan magneettigradientin avulla, jolloin kunkin vety-ytimen magneettivektorin taajuus ja vaihe ovat riippuvaisia sen sijainnista. Kuvainformaatio kerätään taajuusvaihetietona k-avaruuteen, joka muutetaan käänteisellä Fourier-muunnoksella kuvaksi

Tässä tutkimuksessa magneettikuvaus tehtiin 3T-laitteella (Philips Achieva TX), 3-dimensionaalinen T1-painotteinen kuvapakka, jonka kuvausparametrit olivat TR 8,07 ms, TE 3,7 ms, 1 mm sagittaali-leikkeet, 1 mm x 1 mm tasoiresoluutio.

### 10.2 VBM

Vokselipohjainen analyysi (VBM) on neurokuvantamisen yhteydessä käytetty analyysimenetelmä, jolla voidaan tutkia esimerkiksi harmaan aineen paikallisia tilavuuseroja eri ryh-

mien välillä. VBM-menetelmällä voidaan analysoida koko aivojen harmaa aine kerralla yksittäisten ROI:ien sijaan, lisäksi menetelmällä pystytään laajalti eliminoimaan suurten yksilöitten välisten neuroanatomisten erojen vaikutus tuloksiin. VBM on täysin automatisoitu menetelmä. Sen etu on sen kyvyssä mitata inspektiossa pieniä ja vaikeasti määritettäviä rakenteita objektiivisesti ja kattavasti (Ashburner ja Friston 2000). VBM:n avulla voidaan poistaa esimerkiksi arvioijan kokemattomuudesta aiheutuva virhe.

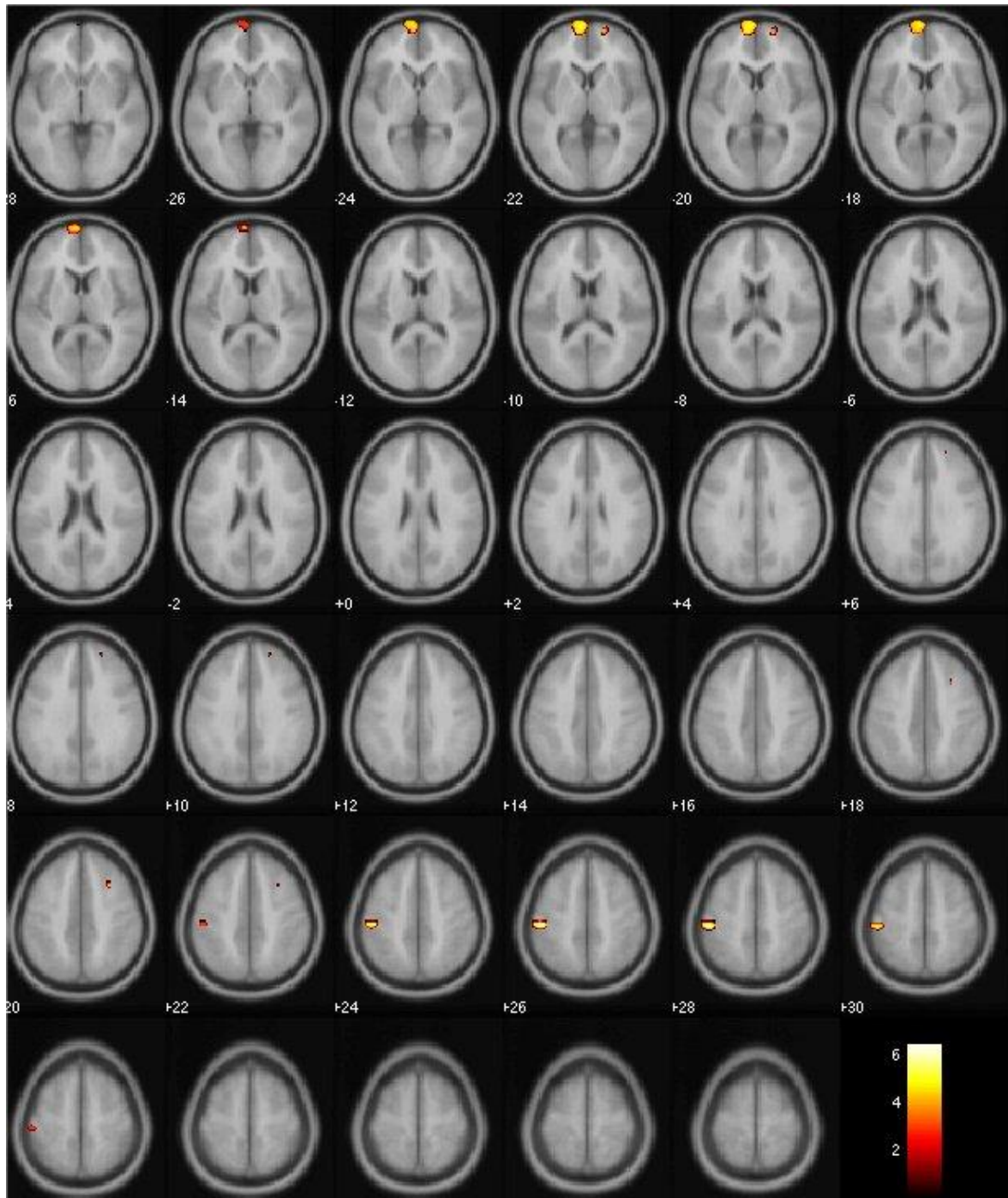
Tutkimuksen kuvat analysoitiin vokselipohjaisella morfometrialla SPM8-ohjelmistolla, joka toimii Matlab-ohjelmassa (versio R2007b). Tutkimushenkilön kuvat noudettiin PACS:ista ja konvertoitiin DICOM-tiedostomuodosta NIfTI-muotoon. Jokaisen kuvan origo asetettiin manuaalisesti commissura anteriorin kohdalle. Tämän jälkeen kuvista poistettiin kallo ja aivot segmentoitiin harmaaseen ja valkeaan aineeseen. Kolmanneksi kuvat rekisteröitiin iteratiivisesti DARTEL-algoritmin avulla, jolla luotiin malli yksilöryhmän aivoista (Ashburner 2007). Nämä kuvat normalisoitiin MNI-avaruuteen affiinia avaruudellista normalisaatiota käyttäen ja lopuksi kuvat suodatettiin tilastollista analyysia varten. Ryhmävertailu tehtiin t-testillä (2-sample t-test).

## 11 Tulokset

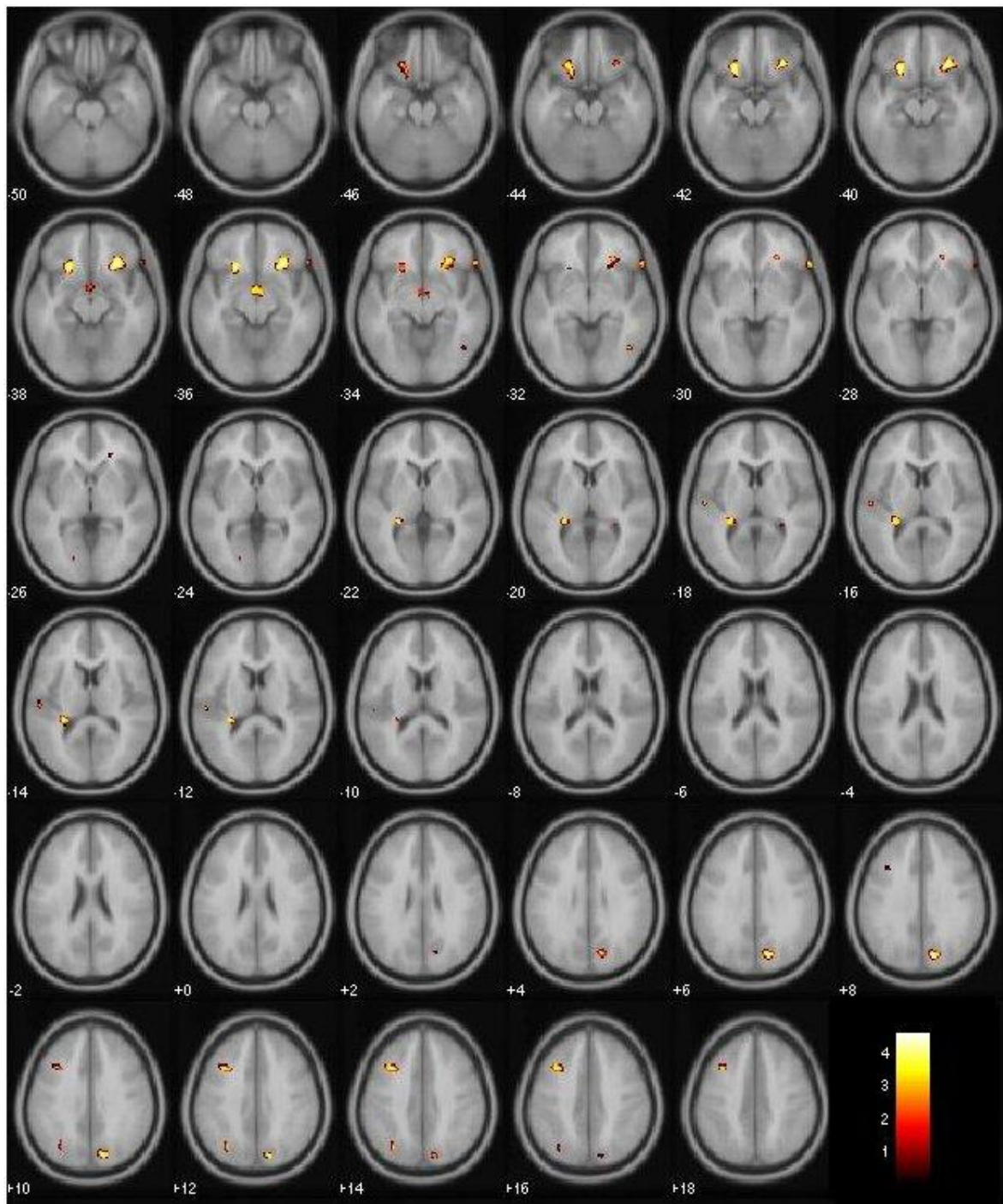
Kynnysarvoilla 0.001 havaittiin AS-ryhmän ja verrokkiryhmän välillä useita systemaattisia eroavaisuuksia eri aivoalueiden harmaan ja valkean aineen tilavuuksissa. Harmaan aineen tilavuuden poikkeamat painottuivat tutkimusaineistossa pääasiassa frontaalilohkon alueelle. Harmaan aineen tilavuus havaittiin verrokkiryhmällä suuremmaksi AS-ryhmään nähden molemminpuolisilla superiorisilla frontaaligyruksilla, keskifrontaaligyruksilla (Brodmannin alue, BA10) ja oikealla inferiorisen frontaaligyruksen pars operculariksella (BA44). Parietaalilohkossa havaittiin harmaan aineen tilavuus verrokeilla suuremmaksi vasemmalla postsentraaligyruksella (BA1-3) (*Kuva 1*). Alueita, joilla harmaan aineen tilavuus on AS-ryhmällä keskimäärin verrokkiryhmää suurempi, havaittiin myös useita. Merkittävimmin harmaan aineen tilavuus oli AS-ryhmässä verrokkiryhmää keskimäärin suurempi molemminpuolisilla posteriorisilla orbitaaligyruksilla (BA11). Näitä eroja ei pystytty toistamaan kynnysarvolla 0.001, joten sattuman osuus näissä havainnoissa saattaa olla suuri (*Kuva 2*).

Valkean aineen tilavuus havaittiin verrokeilla suuremmaksi lukuisilla subkortikaalisilla alueilla. Suurimmat eroavaisuudet havaittiin molemminpuolisesti superiorisen frontaaligyruksen (BA10) ja superiorisen parietaaligyruksen, oikeanpuolisen superiorisen temporaali-

gyruksen (BA22) ja presentraaligyruksen (BA4) sekä vasemmanpuolisen keskimmäisen temporaaligyruksen (BA21) alla olevassa valkeassa aineessa. Pienempiä valkean aineen tilavuuseroja havaittiin vasemmalla precuneuksessa (BA7) sekä oikealla angulaarigyruksen (BA39) alla. (Kuva 3)

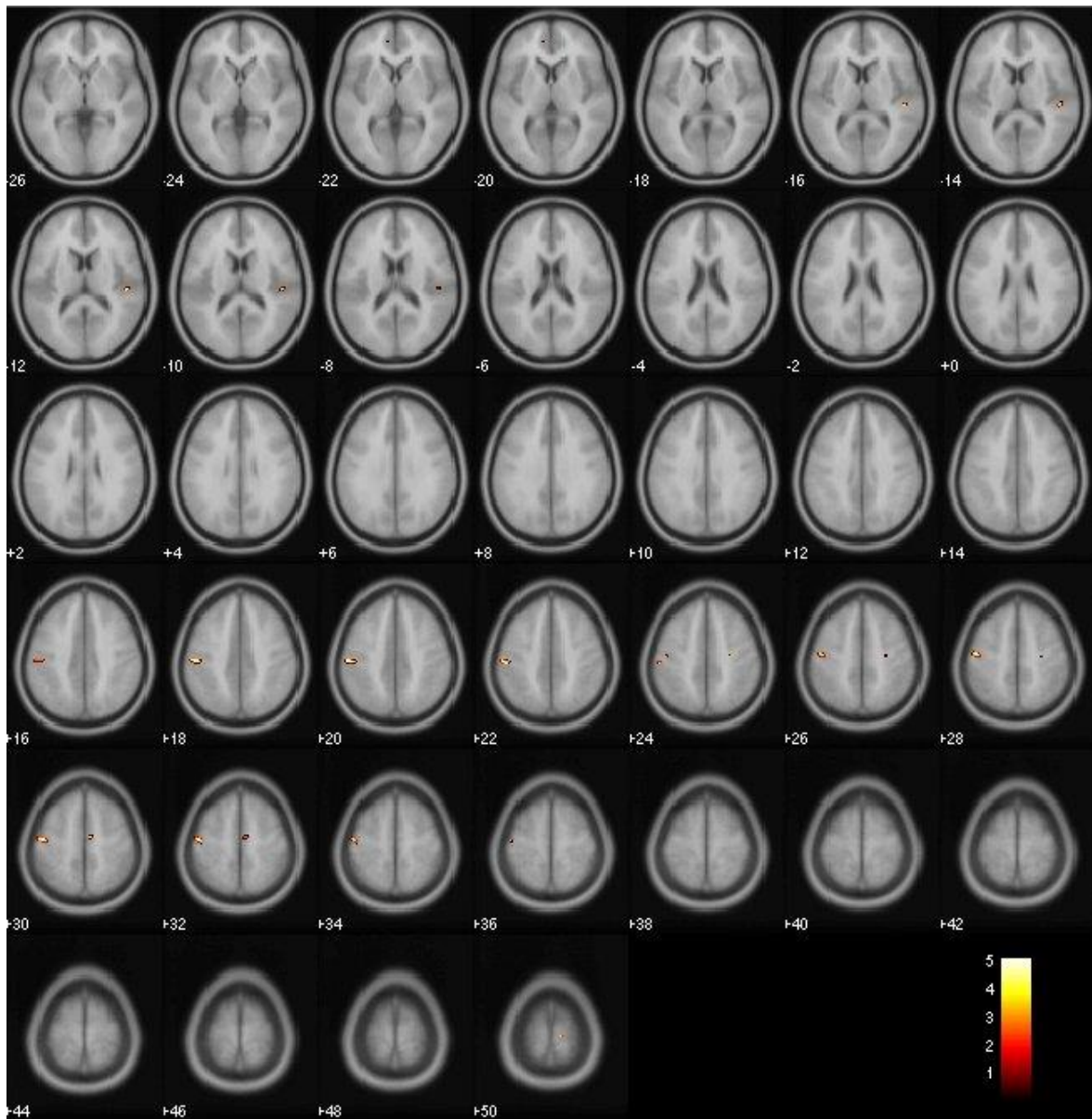


Kuva 1. Harmaa aine, verrokki > AS-lapset. Kynnysarvo  $uc=0.001$ . Neurologinen orientaatio.



Kuva 2. Harmaa aine, AS-lapset > verrokit. Kynnysarvo  $uc=0.005$ . Neurologinen orientaatio.





Kuva 3. Valkea aine, verrokki > AS-lapset. Kynnysarvo  $uc=0.001$ . Neurologinen orientaatio.

## 12 Pohdinta

Useimmille tutkimuksessa tehdyille havainnoille voidaan löytää kaukupohjaa myös kirjallisuudesta. Toki kirjallisuus aiheesta on siinä määrin monimuotoista, että melkein mille tahansa aivoalueelle paikantuvalla tilavuuspoikkeamalle voidaan löytää tukea. Pääosin mainitut havainnot on kuitenkin dokumentoitu aikaisemmin useammassa tutkimusartikkelissa tai meta-analyysissä. Yllättävää on, että näinkin pienessä aineistossa saadaan esille näin selkeitä ja taustatiedon valossa johdonmukaisia löydöksiä

Tutkimuksessa havaittiin keskimäärin suurempia harmaan aineen tilavuuksia terveillä verrokeilla inferiorisen frontaaligyruksen ja superiorisen temporaaligyruksen pars operculariksen alueilla. Näillä alueilla on myös kirjallisuuden mukaan havaittu autismikirjon häiriöitä sairastavilla terveitä verrokkeja pienempiä harmaan aineen tilavuuksia (Yamasaki, ym 2010) (Hadjikhani ym. 2006). Nämä alueet kuuluvat ns. peilineuronijärjestelmään, joka aktivoituu henkilön toteuttaessa tai tarkastellessa jonkin toisen henkilön toteuttamaa tavoitteellista toimintaa. Peilineuronijärjestelmällä on todennäköisesti roolinsa imitaatiossa, empatiassa, kielessä ja mielen teoriassa. Peilineuronijärjestelmän puutteellista toiminnasta autismikirjon häiriöitä sairastavilla on kirjallisuudessa mainintoja, joskin viime aikoina kyseisen järjestelmän rooli autismikirjon häiriöiden taustalla on asetettu kyseenalaiseksi (Baird 2011). Pars opercularieksien kokonaistilavuuden on raportoitu korreloivan käänteisesti sosio-kommunikatiivisten oireiden voimakkuuteen (Yamasaki ym 2010).

Tutkimuksessa tilavuudeltaan laajimmat harmaan aineen poikkeavuudet esiintyivät frontopolaarisella korteksilla (BA10). Harmaan aineen tilavuus todettiin tällä alueella molemminpuolisesti verrokeilla Aspergerin syndroomaa sairastavia suuremmaksi. Täysin vastavasta havainnoista ei kirjallisuudessa ole mainintoja. Frontopolaarinen korteksi on ihmisillä huomattavan suuri, mutta sen toiminta tunnetaan edelleen melko huonosti. Sen arvioidaan liittyvän muistikuvien mieleenpalauttamiseen, moniajioon ja useisiin korkean tason kognitiivisiin toimintoihin (Semendeferi ym. 2001, Costa ym. 2013).

Lisäksi harmaan aineen tilavuus todettiin verrokeilla AS-lapsia suuremmaksi vasemmalla postsentraalisella gyruksella eli primäärillä somatosensorisella kuorella. Kirjallisuudessa on melko vähän mainintoja somatosensorisen korteksin tilavuuden sekä autismikirjon häiriöiden yhteyksistä. Somatosensorinen korteksin patologiat saattaisivat periaatteessa liittyä autismikirjon häiriöissä tavattaviin motorisiin poikkeamiin. Vuonna 2013 julkaistussa tut-



kimuksessa ei kuitenkaan havaittu korrelaatiota postsentraalisen gyruksen tilavuuden ja motorisen kyvykkyyden välillä (Duffield ym. 2013).

Toinen tutkimuksessa esille tullut systemaattinen poikkeama oli terveiden verrokkien laaja-alaisesti suurempi valkean aineen tilavuus, painottuen etenkin oikeaan presentraaligyrukseen ja vasempaan postsentraaligyrukseen assosioituvilla radoilla. Epäselvää on, minkälaisia johtopäätöksiä valkean aineen suuremmasta tilavuudesta voidaan tehdä ja minkälaisia yhteyksiä tällä on Aspergerin syndrooman kliiniseen kuvaan. Primaariseen motoriseen ja sensoriseen korteksiin assosioituvien valkean aineen ratojen suurempi tilavuus saattaa kertoa varsinaisen korteksin suuremmasta tilavuudesta (Cauda ym. 2013). Keskeisille motorisesta toiminnasta vastaaville alueille painottuvat poikkeamat johdattelevat luonnollisesti pohtimaan autisikirjon häiriöiden motoristen oireiden sekä motoristen ratojen rakenteellisten poikkeamien mahdollista yhteyttä.

Kirjallisuudessa raportoitua havaintoa AS-lasten pikkuaivojen valkean aineen verrokkien henkilöitä suuremmasta tilavuudesta ja pikkuaivovermoksen verrokkien henkilöitä pienemmästä tilavuudesta ei tämän tutkimusaineiston puitteissa pystytty toistamaan. Myöskään amygdalan alueella ei tässä tutkimuksessa tullut esille tilastollisesti merkittäviä tilavuuspoikkeamia ryhmien välillä.

Tärkein tekijä, joka rajoittaa johtopäätösten tekemistä tutkimuksesta ja tulosten yleistämistä kantaväestöön, on tutkimusaineiston pieni koko. Kahdeksan koehenkilön ja kahdeksan verrokin kokoisessa aineistossa satunnaisella yksilöllisellä neuroanatomisella vaihtelulla on suhteellisen suuri merkitys verrattuna mahdollisiin systemaattisiin poikkeavuuksiin nähden, joita Aspergerin syndroomaan liittyy. Toinen tulkintaa monimutkaistava tekijä on laaja-alaisten kehityshäiriöiden diagnostiikan häilyvyys sekä viimeaikaiset muutokset diagnostisissa määritelmässä. Myös jossain määrin epäselvää on, liittyvätkö systemaattiset poikkeavuudet aivojen rakenteissa spesifisti Aspergerin syndroomaan vai autisikirjon häiriöihin laaja-alaisemmin.

Vaikuttaa siltä, että sytoarkkitehtuurin ja toiminnallisten muutosten ohella autisikirjon häiriöihin assosioituu myös aivojen makroskooppisia rakenteellisia poikkeamia. Nämä poikkeamat painottuvat pääasiassa sosiaaliseen kognitioon sekä kielelliseen ja motoriseen toimintaan liittyville aivoalueille, mikä onkin varsin johdonmukaista tyypillisen kliinisen kuvan huomioonottaen.

## Lähteet

### Lähteet

- Adolphs R. The neurobiology of social recognition. *Curr Opin Neurobiol* 2001;11:231–9
- Allen G, Courchesne E. Differential effects of developmental Cerebellar abnormality on cognitive and motor functions in the cerebellum: an fMRI study of autism. *Am J Psychiatry* 2003;160:262–73
- Aman MG, Arnold LE, Lindsay R, Nash P, Hollway J, McCracken JT. Risperidone treatment of autistic disorder: longer-term benefits and blinded discontinuation after 6 months. *Am J Psychiatry* 2005;162:1361–9
- Aman MG, Langworthy KS. Pharmacotherapy for hyperactivity in children with autism and other pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 2000;30:451–9
- Amaral DG, Schumann CM, Nordahl CW. Neuroanatomy of autism, trends in neurosciences 2008;31(3):137–45
- American Psychiatric Association. The diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth Edition. (luettu 22.10.2013) [www.psychiatry.org/practice/dsm/dsm5](http://www.psychiatry.org/practice/dsm/dsm5)
- American Speech-Language-Hearing Association. Principles for speech-language pathologists in diagnosis, assessment, and treatment of autism spectrum disorders across the life span. [www.asha.org/policy/tr2006-00143/](http://www.asha.org/policy/tr2006-00143/) luettu 1.10.2013
- Anderson LT, Campbell M, Grega DM, ym. Haloperidol in the treatment of infantile autism: effects on learning and behavioral symptoms. *Am J Psychiatry* 1984;141:1195–202
- Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 2007;38(1):95–113
- Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage* 2000;11:805–21
- Avino TA, Hutsler JJ. Abnormal cell patterning at the cortical gray-white matter boundary in autism spectrum disorders. *Brain Res* 2010;1390:138–46
- Baird AD, Scheffer IE, Wilson SJ, Mirror neuron system involvement in empathy: a critical look at the evidence. *Soc Neurosci* 2011;6(4):327–53
- Bartholomeusz HH, Courchesne E, Karns C. Relationship between head circumference and brain volume in healthy normal toddlers, children, and adults *Neuropediatrics* 2002;33:239–41
- Bauman ML, Kemper TL, Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions. *International Journal of Developmental Neuroscience* 2005;23(2–3):183–7

- Boddaert N, Chabane N, Gervais H. Superior temporal sulcus anatomical abnormalities in childhood autism: a voxel-based morphometry MRI study. *Neuroimage* 2004;23:364–9
- Boucher J, Research Review: Structural language in autistic spectrum disorder – characteristics and causes. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2012;53(3):219–33
- Brock E, Freuler A, Baranek GT, Watson LR, Poe MD, Sabatino A. Temperament and sensory features of children with autism. *J Autism Dev Disord.* 2012 November; 42(11): 2271–84
- Campbell M, Anderson LT, Small AM, ym. The effects of haloperidol on learning and behavior in autistic children. *J Autism Dev Disord* 1982;12:167–75
- Campbell M, Armenteros JL, Malone RP, ym. Neuroleptic-related dyskinesias in autistic children: a prospective, longitudinal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:835–43
- Carminati GG, Deriaz N, Bertschy G. Low-dose venlafaxine in three adolescents and young adults with autistic disorder improves self-injurious behavior and attention deficit/hyperactivity disorders (ADHD)-like symptoms. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:312–5
- Carper RA, Courchesne E. Inverse correlation between frontal lobe and cerebellum sizes in children with autism. *Brain* 2000;123:836–44
- Carper RA, Courchesne E. Localized enlargement of the frontal cortex in early autism. *Biol Psychiatry.* 2005;57(2):126–33
- Casanova MF, van Kooten IAJ, Switala AE. Minicolumnar abnormalities in autism. *Acta neuropathologica* 2006;112(3):287–303
- Castrén M, Kylliäinen A. Autistisen käyttäytymisen monitekijäinen tausta. *Suomen lääkäri-lehti* 2013;68(8):569–74
- Charman T, Pickles A, Simonoff E, Chandler S, Loucas T, Baird G. IQ in children with autism spectrum disorders: data from the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Psychol Med.* 2011;41(3):619–27
- Costa A, Oliveri M, Barban F, Bonni S, Koch G, Caltagirone C, ym. The right frontopolar cortex is involved in visual-spatial prospective memory. *PLoS One* 2008, DOI: 10.1371/journal.pone.0056039
- Courchesne E, Karns C, Davis H. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: An MRI study. *Neurology* 2001;57(2):245–54
- Courchesne E, Redcay E, Kennedy DP. The autistic brain: birth through adulthood. *Curr Opin Neurol.* 2004;17:489–96

- Courchesne E, Pierce K. Why the frontal cortex in autism might be talking only to itself: local over-connectivity but long-distance disconnection. *Curr Opin Neurobiol.* 2005;15:225–30
- Courchesne E, Pierce K, Schumann CM, Mapping Early Brain Development in Autism. *Neuron* 2007;56(2):399–413
- Dawson G. Early behavioral intervention, brain plasticity, and the prevention of autism spectrum disorder. *Development and Psychopathology* 2008;20:775–803
- Dawson G, Rogers S, Munson J, ym. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the early start Denver model. *Pediatrics* 2010;125:17–23
- DeVito TJ, Drost DJ, Neufield RWJ, ym. Evidence for cortical dysfunction in autism: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Biological Psychiatry* 2007;61(4):465–73
- Downey R, Rapport MJK. Motor activity in children with autism: a review of current literature. *Pediatric Physical Therapy* 2012;24(1):2–20
- Duffield TC, Trontel HG, Bigler ED, Froehlich A, Prigge MB, Travers B. Neuropsychological investigation of motor impairments in autism. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2013;35(8):867–81
- Durkin MS, Maenner MJ, Newschaffer CJ, ym. Advanced parental age and the risk of autism spectrum disorder. *Am J Epidemiol* 2008;168:1268–76
- Dzuik MA, Larson JC, Apostu A, ym. Dyspraxia in autism: association with motor, social, and communicative deficits. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49:734–9.
- Ehlers S, Gillberg C. The epidemiology of Asperger's syndrome: a total population study. *J Child Psychol Psychiatry* 1993;34:1327–50
- Elsabbagh M, Volein A, Csibra G, Holmboe K, Garwood H, Tucker L. Neural correlates of eye gaze processing in the infant broader autism phenotype. *Biological Psychiatry.* 2009;65(1):31–8
- Ernst M, Magee HJ, Gonzalez NM, ym. Pimozide in autistic children. *Psychopharmacol Bull* 1992;28:187–91
- Frith U. Emmanuel Miller lecture: confusions and controversies about Asperger syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 2004;45:672–86
- Gadow KD. Association of schizophrenia spectrum and autism spectrum disorder (ASD) symptoms in children with ASD and clinic controls. *Res Dev Disabil* 2013;34(4):1289–99
- Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics* 2011;128:344–55

- Gillberg IC, Gillberg C. Asperger's syndrome – some epidemiological considerations: a research note. *J Child Psychol Psychiatry* 1989;30:631–8
- Goldstein S, Schwabach AJ. The comorbidity of pervasive developmental disorder and attention deficit hyperactivity disorder: Results of a retrospective chart review. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2004;34:329–39
- Gordon CT, Rapoport JL, Hamburger SD, ym. Mannheim GB, Differential response of seven subjects with autistic disorder to clomipramine and desipramine. *Am J Psychiatry* 1992;149:363–6.
- Grabrucker AM. Environmental factors in autism. *Front. Psychiatry* 2013;3:118:1–13
- Grafodatskaya D, Chung B, Szatmari P, Weksberg R. Autism spectrum disorders and epigenetics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49(8):794–809
- Greimel E, Nehrkorn B, Schulte-Rüther, ym. Changes in grey matter development in autism spectrum disorder. *Brain Struct Funct* 2013;218(4):929–42
- Hadjikhani N, Joseph RM, Snyder J, Tager-Flusberg H. Anatomical differences in the mirror neuron system and social cognition network in autism. *Cerebral Cortex* 2006;16:1276282
- Harris SW, Hessler D, Goodlin-Jones B, ym. Autism profiles of males with fragile X syndrome. *Am J Ment Retard* 2008;113:427– 38.
- Harrop C, McConachie H, Emsley R, Leadbitter K, Green J. Restricted and Repetitive Behaviors in Autism Spectrum Disorders and Typical Development: Cross-Sectional and Longitudinal Comparisons *J Autism Dev Disord*. 2013 DOI 10.1007/s10803-013-1986-5
- Hazlett HC, Poe M, Gerig G. Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: birth through age 2 years. *Arch. Gen. Psychiatry* 2005;62:1366–76
- Hepburn SL, Stone WL. Using Carey Temperament Scales to assess behavioral style in children with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2006;36(5):637–42.
- Hobson RP, Meyer JA. Foundations for self and other: a study in autism. *Dev Sci*. 2005;8:481–91
- Hollander E, Kaplan A, Cartwright C, Reichman D. Venlafaxine in children, adolescents, and young adults with autism spectrum disorders: an open retrospective clinical report. *J Child Neurol* 2000;15:132–5.
- Hollander E, Soorya L, Wasserman S, Divalproex sodium vs. placebo in the treatment of repetitive behaviours in autism spectrum disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2006;9(2):209–13.

- Hollander E, Wasserman S, Swanson EN, ym. A double blind placebo-controlled pilot study of olanzapine in childhood/adolescent pervasive developmental disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16:541–8
- Iarocci G, McDonald. Sensory integration and the perceptual experience of persons with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2006;36:77–90
- Jarbrink K, Knapp M. The economic impact of autism in Britain. *Autism* 2001;5:7–22
- Juranek JA, Felipek PA, Berenji GR, Modahl CA, Osann KD, Spence MA, ym. Joint attention and symbolic play in young children with autism: a randomized con-trolled intervention study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2006;47:611–20
- Juranek J, Filipek PA, Berenji GR, Modahl C, Osann K, Spence MA. Association between amygdala volume and anxiety lev-el: Magnetic resonance imaging (MRI) study in autistic children. *J Child Neurol* 2006;21:1051–8
- Järvinen A, Korenberg JR, Bellugi U. The social phenotype of Williams syndrome. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2013;23:414–22
- Kim YS, Leventhal BL, Koh YJ. Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *Am J Psychiatry* 2011;168:904–12
- King BH, Hollander E, Sikich L, ym. Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66(6):583–90
- Kogan MD, Blumberg SJ, Schieve LA, ym. Prevalence of parent-reported diagnosis of autism spectrum disorder among children in the US. *Pediatrics* 2009;124:1395–1403
- Lam KSL, Bodfish JW, Piven J. Evidence for three subtypes of repetitive behavior in autism that differ in familiarity and association with other symptoms. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2008;49:1193–1200
- Landa R, Garrett-Mayer E. Development in infants with autism spectrum disorders: a prospective study. *J Child Psychol Psychiat.* 2006;47:629–63
- Lauvin MA, Martineau J, Destrieux C. Functional morphological imaging of autism spectrum disorders: Current position and theories proposed. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2012;93(3):139–47
- Leskovec TJ, Rowles BM, Findling RL. Pharmacological treatment options for autism spectrum disorders in children and adolescents. *Harvard Review of Psychiatry* 2008;16(2):97–112
- Leslie AM, Friedman O, German TP. Core mechanisms in “theory of mind”. *Trends in Cognitive Science* 2004;8(12):528–33
- Levy D, Ronemus M, Yamrom B, ym., Rare De Novo and Transmitted Copy-Number Variation in Autistic Spectrum Disorders. *Neuron* 2011;70:886–97

- Llaneza DC, DeLuke SV, Batista M, Crawley JN, Christodulu KV, Frye CA. Communication, interventions, and scientific advances in autism: A commentary. *Physiology & Behavior* 2010;100(3):268–76
- Lord C, Jones RM. Annual research review: re-thinking the classification of autism spectrum disorders. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012;53(5):490–509
- Mahoney W, Szatmari P, MacLean J, ym. Reliability and accuracy of differentiating pervasive developmental disorder subtypes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37(3):278–85
- Manning-Courtney P, Murray D, Curran K, ym. Autism spectrum disorders. *Adolescent Health Care* 2013;43(1):2–11
- Mattila M-L, Kielinen M, Jussila K, ym., An Epidemiological and Diagnostic Study of Asperger Syndrome According to Four Sets of Diagnostic Criteria. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(5):636-46
- Mayes SD, Calhoun SL. WISC-IV and WIAT-II profiles in children with high-functioning autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2008;38:428–39
- Mazefsky CA, Herrington J, Siegel M, Scarpa A, Maddox BB, Scahill L, ym. The role of emotion regulation in autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013;52(7):679–88
- McAlonan GM, Suckling J, Wong N, ym. Distinct patterns of grey matter abnormality in high-functioning autism and Asperger's syndrome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2008;49(12):1287–95
- McDougle CJ, Kem DL, Posey DJ. Case series: use of ziprasidone for maladaptive symptoms in youths with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:921–7.
- Miles JH. Autism spectrum disorders—a genetics review. *Genet. Med*. 2011;13:278–94
- Militerni R, Bravaccio C, Falco C, Fico C, Palermo MT. Repetitive behaviors in autistic disorder. *European Child and Adolescent Psychiatry* 2002;11:210–8.
- Millar DC, Light JC, Schlosser RW. The impact of augmentative and alternative communication intervention on the speech production of individuals with developmental disabilities: a research review. *J Speech Lang Hear Res*. 2006;49:248–64
- Minshew NJ, Sung MB, Jones BL, ym. Underdevelopment of the postural control system in autism. *Neurology*. 2004;63:2056–61.
- Molloy CA, Dietrich KN, Bhattacharya A. Postural stability in children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2003;33:643–52.

- Morgan JT, Chana G, Pardo CA. Microglial activation and increased microglial density observed in the dorsolateral prefrontal cortex in autism. *Biol Psychiatry* 2010;68(4):368–76
- Mukaetova-Ladinska EB, Arnold H, Jaros E. Depletion of MAP2 expression and laminar cytoarchitectonic changes in dorsolateral prefrontal cortex in adult autistic individuals *Neuropathol. Appl. Neurobiol* 2004;30:615–23
- Munson JA, Dawson G, Abbott R, Faja S, Webb SJ, Friedman SD, ym. Amygdalar volume and behavioral development in autism. *Archives of General Psychiatry* 2006;63(6):686–93
- Myers SM, Johnson CP. Management of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2007;120:1162–82
- Ozonoff S, Iosif AM, Baguio F, Cook IC, Hill MM, Hutman T, ym. A prospective study of the emergence of early behavioral signs of autism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2010;49(256),266.e1–2.
- Pardo CA, Eberhart CG The neurobiology of autism. *Brain Pathol.* 2007;17:434–47.
- Pellegrino L, Liptak G. Consultation with the specialist: Asperger syndrome. *Pediatrics in Review* 2011;32(11):481–9
- Pelphrey KA, Shultz S, Hudac CM, Vander Wyk BC. Research review: Constraining heterogeneity: the social brain and its development in autism spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry.* 2011;52(6):631–44
- Prince JB, Wilens TE, Biederman J, ym. A controlled study of nortriptyline in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000;10:193–204.
- Raznahan A, Toro R, Daly E. Cortical anatomy in autism spectrum disorder: an in vivo MRI study on the effect of age. *Cerebral Cortex* 2010;20:1332–40
- Redcay E, Courchesne E. When is the brain enlarged in autism? A meta-analysis of all brain size reports. *Biol Psychiatry* 2005;58:1–9
- Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism Network. Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(11):1266–74
- Richler J, Bishop SL, Kleinke JR, Lord C. Restricted and repetitive behaviors in young children with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders.* 2007;37:73–85
- Richler J, Heurta M, Bishop SL, Lord C. Developmental trajectories of restricted and repetitive behaviors in children with autism spectrum disorders. *Development and Psychopathology* 2010;22:55–69.
- Rizzolatti G, Craighero L. The mirror-neuron system. *Annu Rev Neurosci* 2004;27:169–92



Robinson J. Childhood epilepsy and autism spectrum disorders: psychiatric problems, phenotypic expression, and anticonvulsants. *Neuropsychol Rev* 2012;22:271–9

Sanders SJ, Ercan-Sencicek AG, Hus V, *ym*. Multiple recurrent de novo CNVs, including duplications of the 7q11.23 Williams syndrome region, are strongly associated with autism. *Neuron* 2011;70:863–85

Schaaf CP, Zoghbi HY. Solving the autism puzzle a few pieces at a time. *Neuron* 2011;70:806–8

Schroeder JH, Desrocher M, Bebko JM, Cappadocia C. The neurobiology of autism: Theoretical applications. *Research in Autism Spectrum Disorders* 2010;4(4):555–64

Schumann CM, Hamstra J, Goodlin-Jones BL, *ym*. The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism; the hippocampus is enlarged at all ages. *The Journal of Neuroscience* 2004;24(28):6392–401

Schumann CM, Nordahl CW. Bridging the gap between MRI and postmortem research in autism. *Brain Research* 2011;1380:175–86

Semendeferi K, Armstrong E, Schleicher A, Zilles K, Van Hoesen GW. Prefrontal cortex in humans and apes: a comparative study of area 10. *Am J Phys Anthropol* 2001;114(3):224–41

Senju A. Spontaneous theory of mind and its absence in autism spectrum disorders. *Neuroscientist* 2012 Apr;18(2):108–13

Shuster J, Perry A, Bebko J, Toplak ME. Review of Factor Analytic Studies Examining Symptoms of Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord* 2014;44(1):90–110

Sparks BF, Friedman SD, Shaw DW. Brain structural abnormalities in young children with autism spectrum disorder. *Neurology* 2002;59(2):184–92

Stanfield AC, McIntosh AM, Spencer MD, Philip R, Gaur S, Lawrie SM. Towards a neuroanatomy of autism: A systematic review and meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *European Psychiatry* 2008;4:289–99

Stigler KA, Posey DJ, McDougle CJ. Aripiprazole for maladaptive behavior in pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14:455–63.

Surén P, Bakken IJ, Aase H, Chin R, Gunnes N, Lie KK, *ym*. Autism Spectrum Disorder, ADHD, Epilepsy, and Cerebral Palsy in Norwegian Children. *Pediatrics* 2012;130:152–8

Valicenti-McDermott MR, Demb H. Clinical effects and adverse reactions of off-label use of aripiprazole in children and adolescents with developmental disabilities. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16:549–60.

van Kooten IA, Palmen SJ, von Cappeln P. Neurons in the fusiform gyrus are fewer and smaller in autism. *Brain* 2008;131:987–99

Varga EA, Pastore M, Prior T, ym. The prevalence of PTEN mutations in a clinical pediatric cohort with autism spectrum disorders, developmental delay, and macrocephaly. *Genet Med* 2009;11:111–7

Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Annals of Neurology* 2005;57(1):67–81

Verhoeven JS, De Cock P, Lagae L, Sunaert S. Neuroimaging of autism. *Neuroradiology* 2010;52(1):3–14

Via E, Radua J, Cardoner N, Happé F, Mataix-Cols D. Meta-analysis of Gray Matter Abnormalities in Autism Spectrum Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(4):409–18

Vivanti G, Barbaro J, Hudry K, Dissanayake C, Prior M. Intellectual development in autism spectrum disorders: new insights from longitudinal studies. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:1–8

Wallace GL, Robustelli B, Dankner N, Kenworthy L, Giedd JN, Martin A. Increased gyrification, but comparable surface area in adolescents with autism spectrum disorders. *Brain* 2013;136:1956–67

Wasserman S, Iyengar R, Chaplin WF, ym. Levetiracetam versus placebo in childhood and adolescent autism: a double-blind placebo-controlled study. *International Clinical Psychopharmacology* 2006;21(6):363–7

Webb S, Sparks BF, Friedman S. Cerebellar vermal volumes and behavioral correlates in children with autism spectrum disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2009;172(1):61–7

Werner E, Dawson G, Munson J, Osterling J. Variation in early developmental course in autism and its relation with behavioral outcome at 3–4 years of age. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2005;35:337–50.

Whalen C, Schreibman L. Joint attention training for children with autism using behavior modification procedures. *J Child Psychol Psychiatry*. 2003;44:456–68

Williams K, Brignell A, Randall M, ym. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(8):1–49

Won H, Mah W, Eunjoon K. Autism spectrum disorder causes, mechanisms, and treatments: focus on neuronal synapses, *Front Mol Neurosci* 2013;6(19)1–26

World Health Organization. International Classification of Diseases, 10th revision. (luettu 22.10.2013) <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>

World Health Organization. International Classification of Diseases, 11th revision beta draft. (luettu 22.10.2013) <http://apps.who.int/classifications/icd11/browse/l-m/en>

Yamasaki S, Yamasue H, Abe O, Suga M, Yamada H, Inoue H, et al. Reduced gray matter volume of pars opercularis is associated with impaired social communication in high-functioning autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 2010 Dec 15;68(12):1141–7

Yoshida Y, Uchiyama T. The clinical necessity for assessing attention deficit/hyperactivity disorder (AD/HD) symptoms in children with high functioning pervasive developmental disorder (PDD) *European Child and Adolescent Psychiatry* 2004;13:307–14

Yu KK, Cheung C, Chua SE, McAlonan GM Can Asperger syndrome be distinguished from autism? An anatomic likelihood meta - analysis of MRI studies. *J Psychiatry Neurosci* 2011;36(6):412–21

Zwaigenbaum L, Bryson S, Garon N. Early identification of autism spectrum disorders. *Behavioural Brain Research* 2013;251:133–46

Zwaigenbaum L. What's in a name: changing the terminology of autism diagnosis. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2012;54:871–2