

**AUTISMIKIRJON HÄIRIÖIDEN YHTEYS EPILEPSIAAN JA
PERHEESSÄ ESIINTYVIIN PSYKIATRISIIN HÄIRIÖIHIN**

VÄESTÖÖN POHJAUTUVA EPIDEMIOLOGINEN TUTKIMUS

Elina Jokiranta-Olkonieni

TURUN YLIOPISTO
UNIVERSITY OF TURKU

Turku 2016

Turun yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta, lastenpsykiatrian oppiaine, Turun yliopiston kliininen tohtorihjelma, Lastenpsykiatrian tutkimuskeskus

Ohjaajat

Professori Andre Sourander, LT

Lastenpsykiatrian oppiaine

Turun yliopisto

Professori Matti Sillanpää, LKT

Lastenneurologian ja kansanterveystieteen yksiköt

Turun yliopisto

Esitarkastajat

Dosentti Maija Castrén, LT

Biolääketieteen laitos

Helsingin yliopisto

Dosentti Tuula Hurtig, FT

Psykiatrian oppiaine, Oulun yliopisto

Lastenpsykiatrian klinikka, Oulun yliopisto ja Oulun yliopistosairaala

Vastaväittäjä

Dosentti Pekka Tani, LT

Psykiatrian oppiaine

Helsingin yliopisto

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

ISBN 978-951-29-6593-9 (Painettu/PRINT)

ISBN 978-951-29-6594-6 (Sähköinen/PDF)

ISSN 0082-6995 (Painettu) ISSN 2343-3205 (Verkkajulkaisu)

*”Itseisarvona sivistys on kuin moraali.
Ilman sitä jämätkin puitteet murenevat.
Lait vailla moraalista perustaa ovat
kuolleita kirjaimia. Tieto vastoin tieteen
ihanteita on aika lailla arvoton uskomus.”*

Mukka, A. (2015). Sivistysihanne ja koulutus ovat hallitukselle riippakivi. *Helsingin Sanomat*, 13.12.2015

*Kummipojalleni Kasimirille &
kälylleni Elisalle*

ABSTRACT

Elina Jokiranta-Olkonieni

The association of autism spectrum disorders with epilepsy, and familial psychiatric disorders. Population-based epidemiological study.

University of Turku, Faculty of Medicine, Discipline of Child Psychiatry, Doctoral Programme of Clinical Investigation, Research Centre for Child Psychiatry

Annales Universitatis Turkuensis, Scripta Lingua Fennica Edita, Turku, Finland, 2016

The aim of the present population-based epidemiological study was to examine the association of autism spectrum disorders (ASD) with epilepsy and psychiatric disorders among the family members. The study was part of the Finnish Prenatal Study of Autism and Autism Spectrum Disorders (FIPS-A), a nested case-control study based on a national birth cohort. Cases were born between 1.1.1987–31.12.2005 in Finland and followed-up until 31.12.2007 for the diagnosis of ASD (n=4713). Data of the ASD diagnosis was gathered from the Finnish Hospital Discharge Register. Matched controls were identified from the Finnish Birth Register and had no diagnosis of either ASD or severe or profound intellectual disability according to the Finnish Hospital Discharge Register. Each case was individually matched to four controls for sex, date of birth (+/- 30 days) and place of birth (n=18 849).

According to the results, epilepsy was more common among ASD cases than among the controls. The association between ASD and epilepsy was relatively stronger if the case was diagnosed with co-occurring intellectual disability, especially among females. The parents and the siblings of the ASD cases were more often diagnosed with psychiatric disorders than were the parents and siblings of the controls. ASD was associated with maternal and paternal schizophrenia spectrum disorders, affective disorders, neurotic and personality disorders and other nonpsychotic disorders as well as disorders usually diagnosed in childhood. ASD was also associated with maternal substance abuse disorders. Among siblings, ASD was associated with all psychiatric disorders examined except for substance abuse disorders. The relatively strongest associations with ASD were observed in sibling's childhood onset disorders including ASD, tic disorders, attention deficit hyperactivity disorder, learning and coordination disorders, intellectual disability, conduct and oppositional disorders and emotional disorders with onset specific to childhood. In addition, ASD was associated with sibling's schizophrenia spectrum disorders, affective disorders, anxiety disorders, and other neurotic and personality disorders and other nonpsychotic disorders. The findings suggest that clinically distinct disorders might be etiologically more similar than currently understood and share common risk factors.

Key words: ASD, Asperger's syndrome, autism spectrum disorders, childhood autism, epilepsy, FIPS-A-study, parents, PDD-NOS, psychiatric disorders, register study, siblings

TIIVISTELMÄ

Elina Jokiranta-Olkoniemi

Autismikirjon häiriöiden yhteys epilepsiaan ja perheessä esiintyviin psykiatrisiin häiriöihin. Väestöön pohjautuva epidemiologinen tutkimus.

Turun yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta, lastenpsykiatrian oppiaine, Turun yliopiston kliininen tohtoriohjelma, Lastenpsykiatrian tutkimuskeskus

Annales Universitatis Turkuensis, Scripta Lingua Fennica Edita, Turku, 2016

Tämän väestöön pohjautuvan epidemiologisen tutkimuksen tavoitteena oli tutkia autismikirjon häiriöiden yhteyttä epilepsiaan ja perheessä esiintyviin psykiatrisiin häiriöihin. Tutkimus on osa laajempaa FIPS-A (Finnish Prenatal Study of Autism and Autism Spectrum Disorders) pesitettyä tapaus-verrokkitutkimusta, joka pohjautuu kansalliseen syntymäkohorttiin. Tutkittavat olivat syntyneet Suomessa 1.1.1987–31.12.2005 ja heille oli diagnosoitu 31.12.2007 mennessä autismikirjon häiriö (n=4713). Tieto autismikirjon häiriön diagnoosista kerättiin hoitoilmoitusrekisteristä. Syntymärekisteristä poimitut kaltaistetut verrokki olivat henkilöitä, joilla hoitoilmoitusrekisterin tietojen mukaan ei ollut diagnosoitu autismikirjon häiriötä eikä keskivaikeaa tai vaikeaa älyllistä kehitysvammaisuutta. Tutkittavat kaltaistettiin yksilöllisesti suhteessa neljään verrokkiin sukupuolen, syntymäpäivän (+/- 30 päivää) ja syntymäpaikkakunnan mukaan (n=18 849).

Tutkimuksen tulosten mukaan epilepsiaa esiintyi enemmän autismikirjon häiriötä sairastavilla lapsilla kontroleihin verrattuna. Autismikirjon häiriöiden ja epilepsian välinen yhteys oli suhteellisesti voimakkaampi, jos tutkitulla esiintyi rinnakkaishäiriönä älyllistä kehitysvammaisuutta, erityisesti tytöillä. Autismikirjon häiriötä sairastavien lasten vanhemmilla ja sisaruksilla esiintyi kontrollien vanhempiin ja sisaruksiin verrattuna enemmän psykiatrisia häiriöitä. Lapsen autismikirjon häiriöt olivat yhteydessä äitien ja isien skitsofreniakirjon häiriöihin, affektihäiriöihin, muihin ahdistuneisuus- ja persoonallisuushäiriöihin ja ei-psykoottisiin häiriöihin kuten myös tyypillisesti lapsuusiässä alkaviin häiriöihin. Autismikirjon häiriöt olivat yhteydessä myös äidin päihdehäiriöihin. Sisarusten kohdalla autismikirjon häiriöt olivat yhteydessä kaikkiin tutkittuihin häiriöihin lukuun ottamatta päihdehäiriötä. Autismikirjon häiriöt olivat suhteellisesti voimakkaimmin yhteydessä sisaruksen lapsuusiässä puhkeaviin häiriöihin eli sisaruksen autismikirjon häiriöihin, tic-häiriöihin, aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriöihin, oppimisen ja motoriikan häiriöihin, älylliseen kehitysvammaisuuteen, käytös- ja uhmakkuushäiriöihin sekä lapsuusiän tunne-elämän häiriöihin. Lisäksi autismikirjon häiriöt olivat yhteydessä sisaruksen skitsofreniakirjon häiriöihin, affektihäiriöihin, ahdistuneisuushäiriöihin ja muihin neuroottisiin ja persoonallisuushäiriöihin ja ei-psykoottisiin häiriöihin. Tulokset viittaavat siihen, että kliinisesti erillisinä näyttäytyvät häiriöt voivat olla etiologisesti yhteneväisempiä kuin mitä tällä hetkellä ymmärretään ja niillä on yhteisiä riskitekijöitä.

Avainsanat: Aspergerin oireyhtymä, autismi, autismikirjon häiriöt, epilepsia, FIPS-A-tutkimus, lapsuusiän autismi, PDD-NOS, psykiatriset häiriöt, rekisteritutkimus, sisarukset, vanhemmat

LYHENTEET.....	5
OSAJULKKAISULUETTELO	6
1. JOHDANTO.....	7
2. KIRJALLISUUSKATSAUS	9
2.1 Autismikirjon häiriöiden diagnostisen luokittelun historia.....	9
2.2 Nykyinen kansainvälinen diagnostinen luokittelu	9
2.3 Autismikirjon häiriöiden etiologiasta.....	10
2.3.1 Perintötekijät.....	10
2.3.2 Ympäristötekijät	10
2.4 Autismikirjon häiriöiden epidemiologia	11
2.4.1 Esiintyvyys	11
2.4.2 Sukupuoli.....	12
2.5 Autismikirjon häiriöiden neurologinen rinnakkaissairastavuus.....	13
2.5.1 Epilepsia	13
2.5.2 Älyllinen kehitysvammaisuus.....	13
2.5.3 Autismikirjon häiriöiden yhteys epilepsiaan ja älylliseen kehitysvammaisuuteen .	14
2.6 Autismikirjon häiriöiden yhteys perheessä esiintyviin psykiatrisiin häiriöihin	16
2.6.1 Psykiatristen häiriöiden esiintyvyys väestössä	16
2.6.2 Autismikirjon häiriöiden yhteys vanhempien psykiatrisiin häiriöihin	17
2.6.3 Autismikirjon häiriöiden yhteys sisarusten psykiatrisiin häiriöihin	21
3. TUTKIMUKSEN TAVOITTEET JA HYPOTEEESIT.....	25
4. AINEISTO JA MENETELMÄT.....	26
4.1 Tutkittavat	26
4.2 Kontrollit	26
4.3 Rekisteriviranomaiset ja tutkimuksessa käytetyt rekisterit	27
4.4 Rekisteritietojen yhdistäminen.....	28

4.5 Autismikirjon häiriöiden yhteys epilepsiaan (osatyö I)	29
4.5.1 Epilepsia	29
4.5.2 Älyllinen kehitysvammaisuus, sukupuoli ja ikä	29
4.6 Autismikirjon häiriöiden yhteys vanhempien psykiatriin häiriöihin (osatyö II)	29
4.6.1 Äidin ja isän psykiatriset häiriöt	29
4.6.2 Diagnoosin asettamisen ajankohta suhteessa lapsen syntymään	30
4.7 Autismikirjon häiriöiden yhteys sisaruksen psykiatriin häiriöihin (osatyö III)	30
4.7.1 Sisarukset	30
4.7.2 Sisarusten psykiatriset häiriöt	31
4.7.3 Sukupuoli ja älyllinen kehitysvammaisuus	31
4.8 Tutkimuksen eettisyys	31
4.9 Tilastolliset menetelmät	31
5. TULOKSET	33
5.1 Autismikirjon häiriöiden yhteys epilepsiaan (osatyö I)	33
5.2 Autismikirjon häiriöiden yhteys vanhempien psykiatriin häiriöihin (osatyö II)	35
5.3 Autismikirjon häiriöiden yhteys sisarusten psykiatriin häiriöihin (osatyö III)	39
6. POHDINTA	47
7. JOHTOPÄÄTÖKSET	55
KIITOKSET	56
VIITTEET	58
LIITTEET	74
OSAJULKAISUT	82

LYHENTEET

ADHD – Attention Deficient Hyperactivity Disorder, aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö

APA – American Psychiatric Association, Yhdysvaltain psykiatriyhdistys

DSM – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, mielenterveyden ja käyttäytymisen häiriöiden diagnoosijärjestelmä

FIPS-A – Finnish Prenatal Study of Autism and Autism Spectrum Disorders

HILMO – Hoitoilmoitusrekisteri

HR – Hazard ratio, riskitiheyksien suhde

ICD – International Classification of Diseases, Kansainvälinen tautiluokitusjärjestelmä

ILAE – International League Against Epilepsy, Kansainvälinen tieteellinen epilepsiajärjestö

L.V. – Luottamusväli

M – Mean, keskiarvo

OR – Odds ratio, kerroinsuhde

PDD-NOS – pervasive developmental disorders, not otherwise specified, muu tai määrittelemätön laaja-alainen kehityshäiriö

RR – Risk ratio, riskisuhde

RRR – Relative recurrence risk, suhteellinen uusiutumisriski

S.D. – Standard deviation, keskihajonta

THL – Terveiden ja hyvinvoinnin laitos

WHO – World Health Organization, Maailman terveysjärjestö

ÄO – Älykkyyssosamäärä

OSAJULKAISULUETTELO

Tämä tutkimus perustuu seuraaviin julkaisuihin:

- I Jokiranta, E., Sourander, A., Suominen, A., Timonen-Soivio, L., Brown, A.S., Sillanpää, M., 2014. Epilepsy among children and adolescents with autism spectrum disorders: a population-based study. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 44, 2547–2557.
- II Jokiranta, E., Brown, A.S., Heinimaa, M., Cheslack-Postava, K., Suominen, A., Sourander, A., 2013. Parental psychiatric disorders and autism spectrum disorders. *Psychiatry Research* 207, 203–211.
- III Jokiranta-Olkonieni, E., Cheslack-Postava, K., Sucksdorff, D., Suominen, A., Gyllenberg, D., Chudal, R., Leivonen, S. Gissler, M. Brown, A.S., Sourander, A., 2016. Risk of psychiatric and neurodevelopmental disorders among siblings of probands with autism spectrum disorders. *JAMA Psychiatry* 73, 622–629.

Artikkelit julkaistaan uudelleen tekijänoikeuksien haltijoiden luvalla.

1. JOHDANTO

Autismikirjon häiriöt ovat neurobiologisia, kehityksellisiä häiriöitä. Niiden oirekuvaan kuuluvat laadulliset poikkeavuudet sosiaalisessa vuorovaikutuksessa ja kommunikaatiossa sekä käyttäytymisen erityispiirteet, kuten kaavamaiset, toistavat rutiinit, rituaalit ja kiinnostukset sekä motoriset maneerit (World Health Organization, WHO, 1992). Diagnoosin asettaminen edellyttää, että henkilöllä on ollut edellä mainittuja kehityspoikkeavuuksia jo varhaisessa lapsuudessa huolimatta siitä, minkä ikäisenä hänet diagnosoidaan.

Nykyisessä mielessä ymmärrettynä autismikirjon häiriöitä kuvattiin tiettävästi ensimmäistä kertaa yli 70 vuotta sitten (Asperger, 1944; Kanner, 1943). Autismin tutkimuksessa on vuosikymmenten aikana edetty huomattavin harppauksin. 1970–1990-luvuilla suoritetuissa kaksostutkimuksissa osoitettiin häiriön vahva geneettinen tausta, sillä identtisistä kaksosista huomattavan usein molemmat parit olivat autistisia (36–96 %) verrattuna samaa sukupuolta oleviin epäidenttisiin kaksosiin (Bailey ym., 1995; Folstein & Rutter, 1977; Ritvo ym., 1985; Steffenburg ym., 1989). Perhetutkimuksissa osoitettiin, että sisarusten autismikirjon häiriöiden riski oli huomattavan korkea verrattuna esiintyvyyteen väestössä (Szatmari ym., 1998). Lisäksi havaittiin, että tutkittavien sukulaisilla esiintyi usein lievempää autismiin viittaavaa oirehdintaa, kuten kielenkehityksen viivästymistä ja sosiaalisen vuorovaikutuksen hankaluuksia (Szatmari ym., 1998). Tutkijat myös kiinnittivät huomiota autismia sairastavien keskimääräistä korkeampaan neurologiseen ja psykiatriseen rinnakkaissairastavuuteen (Fombonne, 2003a; Levy ym., 2009; Leyfer ym., 2006; Matson & Shoemaker, 2009; Rubenstein ym., 2015; Simonoff ym., 2008; Spence & Schneider, 2009; Tuchman ym., 2010). Yleisimmin raportoituja rinnakkaissairauksia ovat epilepsia, älyllinen kehitysvammaisuus, unihäiriöt, aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriöt, aggressiivinen käyttäytyminen sekä mieliala- ja ahdistuneisuushäiriöt.

Molekyylibiologisten menetelmien kehittyminen 1980–1990-luvuilla johti perinnöllisyystieteenalan voimakkaaseen kasvuun (Kere, 2010). Autismin tutkimuksessa teknologian kehitys ja kasvu mahdollistivat tutkimuksen painopisteen siirtymisen geeneihin (Fombonne, 2003b). Ensimmäinen molekyyligeneettinen tutkimus autismista julkaistiin vuonna 1998 (International Molecular Genetic Study of Autism Consortium, 1998). Geenitutkimuksissa on osoitettu autismin geenitaustan olevan hyvin heterogeeninen (Betancur, 2011; Geschwind, 2008; Geschwind, 2011). Sisarusten kohonnut autismiriski viittaa polygeeniseen periytymiseen, toisaalta genomilajuiset sekvensointitutkimukset ovat osoittaneet tutkittavien sadoissa geneissä *de novo* -mutaatioita, joilla tarkoitetaan mutaatioita, jotka eivät ole periytyneet vanhemmilta, vaan ovat syntyneet joko sukusoluissa tai hedelmöityneessä munasolussa (Geschwind, 2008; 2011; O'Roak ym., 2012).

Vuosituhanen vaihteesta lähtien tilastomenetelmien kehitys ja tietokoneiden laskentakapasiteetin merkittävä kasvu ovat mahdollistaneet yhä monimutkaisemmat tutkimusasetelmat ja kysymyksenasettelut sekä suuremmat aineistot. Kliinisten tutkimusten rinnalle ovat nousseet entistä suuremmat aineistot, jotka ovat parhaimmillaan kattaneet koko väestön (Eaton ym., 2001; Glasson ym., 2004; Hultman ym., 2002; Larsson ym., 2005; Lauritsen ym.,

2005; Madsen ym., 2002; Maimburg & Vaeth, 2006). Näissä tutkimuksissa on pyritty muun muassa selvittämään erilaisten ympäristötekijöiden yhteyttä autismikirjon häiriöihin. On havaittu, että autismi on yhteydessä lukuisiin prenataali- ja perinataalivaiheen tekijöihin, kuten vanhempien ikään, lapsen ennenaikaisuuteen, alhaiseen syntymäpainoon ja synnytyskomplikaatioihin (Guinchat ym., 2012; Kolevzon ym., 2007), joskaan tulokset eivät ole kiistattomia (Gardener ym., 2009). Tilastomenetelmien ja tietokoneiden kehitys ovat mahdollistaneet myös tutkimuksen, jossa pyritään arvioimaan geenien ja jaettujen sekä ei-jaettujen ympäristötekijöiden osuutta eri häiriöissä (Lichtenstein ym., 2010; Pettersson ym., 2016; Song ym., 2015). Uusimmissa kaksostutkimuksissa geneettisten tekijöiden on havaittu selittävän huomattavasti vähemmän (37–50 %) ja vastaavasti jaettujen ympäristötekijöiden uskottua enemmän autismin etiologiasta (Hallmayer ym., 2011; Sandin ym., 2014). Toisissa moderneissa kaksostutkimuksissa vastaavaa ei ole havaittu, vaan tulokset ovat tukeneet aiempia havaintoja geneettisten tekijöiden merkittävimmästä osuudesta (Colvert ym., 2015; Lichtenstein ym., 2010). Epigeneettisen ymmärryksen lisääntyessä on syntynyt näkemys, jonka mukaan autismi on monitekijäinen häiriö, jonka syntyyn vaikuttavat lukuisten geenien ja ympäristön riskitekijöiden keskinäiset, monimutkaiset vuorovaikutussuhteet (Grafodatskaya ym., 2010).

Yksi tapa tutkia autismikirjon häiriöihin yhteydessä olevia tekijöitä on epidemiologia, jossa tutkittavia asioita tarkastellaan väestötasolla. Pohjoismaissa on pitkään kerätty henkilö- ja muita yksikötason tietoja erilaisiin rekistereihin. Suomalaiset rekisterit sisältävät kattavasti tietoa ihmisen koko elinkaarelta alkaen raskausajasta ja päättyen lopulta kuolemaan. Sosiodemografisten tekijöiden lisäksi rekistereihin kirjataan tietoa esimerkiksi terveystietojen käytöstä. Tämän vuoksi koko väestön kattavat rekisterit, joiden tietoja on mahdollista yhdistää toisiinsa henkilötunnuksen avulla, ovat edistäneet merkittävästi esimerkiksi psykiatristen häiriöiden epidemiologista tutkimusta. Koko väestön kattava rekisteritieto on ensisijaisen arvokas tietolähde erityisesti tutkittaessa suhteellisen harvinaisia psykiatrisia häiriöitä. Tässä tutkimuksessa hyödynnetään useita suomalaisia rekistereitä tutkittaessa autismikirjon häiriöiden yhteyttä epilepsiaan sekä perheessä esiintyviin psykiatrisiin häiriöihin väestötasolla. Aihetta ei ole juurikaan tutkittu tällaisessa tutkimusasetelmassa aiemmin. Tutkimuksen tuottama tieto sekä autismikirjon häiriöiden neurologisesta rinnakkaissairastavuudesta, että erilaisten psykiatristen häiriöiden esiintymisestä perhetasolla saattaa lisätä ymmärrystä eri häiriöiden patogeneesiin vaikuttavista tekijöistä.

2. KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Autismikirjon häiriöiden diagnostisen luokittelun historia

Yleisimmät länsimaissa psykiatrisessa diagnosoinnissa käytössä olevat tautiluokitusjärjestelmät ovat International Classification of Diseases (ICD) ja Statistical Manual of Mental Disorders (DSM). Maailman terveysjärjestön kehittämä kansainvälinen tautiluokitus sisällytti varhaislapsuuden autismin yhdeksänteen uudistukseensa (ICD-9), joka julkaistiin vuonna 1978 (WHO, 1977). Varhaislapsuuden autistinen häiriö kategorisoitiin ICD-9:ssä *Varhaislapsuuden psykoosit ja lapsuuden laaja-alaiset kehityshäiriöt* -pääotsikon alaisuuteen. Aspergerin oireyhtymälle ei ollut omaa diagnoosia, mutta se oli mahdollista diagnosoida edellä mainitun pääotsikon alaisuudessa oleviin *lapsuuden laaja-alainen kehityshäiriö* tai *tarkemmin määrittelemätön lapsuuden laaja-alainen kehityshäiriö* (engl. pervasive developmental disorder, not otherwise specified, PDD-NOS) -luokkiin. DSM reagoi ICD-9:n uudistukseen ja lisäsi seuraavassa versiossaan (DSM-III) varhaislapsuuden autismediagnoosin omaan luokitukseensa (APA, 1980). DSM laajensi varhaislapsuuden autismediagnoosia myöhemmin tarkistetussa versiossaan (DSM-III-R) autistiseksi häiriöksi (APA, 1987).

Seuraavissa uudistuksissa (ICD-10; DSM-IV) (APA, 1994; WHO, 1992) molempien järjestelmien luokituksia muutettiin siten, että lapsuusiän autismi ja Aspergerin oireyhtymä sijoitettiin pääluokan *laaja-alaiset kehityshäiriöt* alaisuuteen omiksi diagnooseikseen. DSM-5:ssä (2013) laaja-alaiset kehityshäiriöt korvattiin *autismikirjon häiriöillä* (APA, 2013). Samalla luovuttiin lapsuusiän autismin, Aspergerin oireyhtymän ja PDD-NOS:in diagnooseista siten, että autismikirjon häiriö muutettiin yhdeksi diagnoosiksi, joka jaettiin oireiden vakava-asteisuuden perusteella kolmeen eri vaikeusasteeseen (APA, 2013). Tässä kategorisoinnissa aiemmin käytössä ollut varhaislapsuuden autismi diagnosoidaan tyypillisesti vaikeusasteille 2 tai 3 ja Aspergerin oireyhtymä sekä PDD-NOS vaikeusasteille 1 tai 2. ICD-11 kehittämistyö on parhaillaan käynnissä ja sen on arvioitu ilmestyvän vuonna 2017.

2.2 Nykyinen kansainvälinen diagnostinen luokittelu

Suomessa on käytetty ICD-10 -tautiluokitusta vuodesta 1996 alkaen. ICD-8 (WHO, 1967) oli käytössä Suomessa vuosina 1969–1986 ja ICD-9 (WHO, 1977) vuosina 1987–1995. ICD-10 -tautiluokituksessa autismikirjon häiriöt on luokiteltu *laaja-alaiset kehityshäiriöt* -otsikon alaisuuteen, joka sisältää useita oireyhtymiä.

Viitattaessa autismikirjon häiriöihin tarkoitetaan tyypillisesti lapsuusiän autismia (F84.0), Aspergerin oireyhtymää (F84.5) ja PDD-NOS:ia (F84.8 ja F84.9) (Moilanen, 2012). Tässä tutkimuksessa käytetään termiä autismikirjon häiriöt, joilla viitataan kolmeen edellä mainittuun häiriöön. Niille kaikille on yhteistä niin sanotun autistisen triadin ydinoireet: 1) sosiaalisen vuorovaikutuksen; 2) kommunikaatiokyvyn poikkeavuudet sekä 3) stereotyyppiat käyttäytymisessä (WHO, 1992). Stereotyyppioilla viitataan rajoittuneisiin, toistaviin ja kaavamaisiin käyttäytymispiirteisiin, toimintoihin ja kiinnostuksen kohteisiin.

Lapsuusiän autismissa häiriöitä ja/tai viivästyksiä esiintyy kaikilla triadin alueilla ja nämä kehityspoikkeavuudet ovat olemassa jo ennen kolmen vuoden ikää (WHO, 1992). Älyllistä kehitysvammaisuutta esiintyy huomattavan usein. Aspergerin oireyhtymä eroaa lapsuusiän autismista siinä, että sosiaalisen vuorovaikutuksen ongelmat ja stereotypiat ovat lievempiä, eikä kliinisesti merkittävää kielen tai kognitiivisen kehityksen viivästyksiä esiinny (WHO, 1992). PDD-NOS:in diagnostiset kriteerit ovat kahta edellistä väljemmät ja diagnosoidaan silloin, kun henkilöllä esiintyy autismin tyypillisiä oireita, mutta ristiriitaiset löydökset tai riittävän informaation puute aiheuttavat sen, että muiden laaja-alaisten kehityshäiriöiden diagnoosien kriteerit eivät täyty. Lapsuusiän autismin ja Aspergerin oireyhtymän ICD-10:n mukaiset tarkat diagnostiset kriteerit ovat koottuna liitteissä 1 ja 2.

2.3 Autismin etiologiasta

2.3.1 Perintötekijät

1970–1990-luvuilla julkaistut kaksostutkimukset osoittivat, että autismilla on vahva geneettinen tausta, sillä identtisistä kaksosista huomattavan usein molemmat parit olivat autistisia (36–96 %) verrattuna samaa sukupuolta oleviin epäidenttisiin kaksosiin (Bailey ym., 1995; Folstein & Rutter, 1977; Ritvo ym., 1985; Steffenburg ym., 1989). Näiden tutkimusten seurauksena autismin periytyvyysasteeksi arvioitiin yli 90 % (Freitag, 2007).

Uusimmissa kaksostutkimuksissa on kyseenalaistettu autismin 90 %:n periytyvyys, sillä geneettisten tekijöiden havaittiin selittävän huomattavasti vähemmän (37–50 %) ja vastaavasti jaettujen ympäristötekijöiden uskottua enemmän autismin etiologiasta (Hallmayer ym., 2011; Sandin ym., 2014). Toisissa moderneissa kaksostutkimuksissa vastaavaa tulosta ei ole havaittu, vaan tulokset ovat tukeneet aiempia havaintoja geneettisten tekijöiden merkittävämmästä osuudesta (Colvert ym., 2015; Lichtenstein ym., 2010).

Geenitutkimuksissa on osoitettu autismin geenitaustan olevan hyvin heterogeeninen (Betancur, 2011; Geschwind, 2008; Geschwind, 2011) ja keskeisessä asemassa autismin synnissä on useiden geenien yhteisvaikutus (O’Roak ym., 2012). Geenien kopiokopioita on havaittu 7–20 %:lla autismin sairastavista, ja noin 10 %:lla autismin häiriö voidaan yhdistää tunnettuun metaboliin tai yhden geenivirheen aiheuttamaan oireyhtymään (Castrén & Kylliäinen, 2013). Lisäksi tutkittavien sadoissa geneeissä on havaittu *de novo* -mutaatioita, jotka lisäävät osaltaan autismin häiriöiden riskiä (Castrén & Kylliäinen, 2013).

Epigeneettisen ymmärryksen lisääntyessä on ehdotettu, että autismi olisi monitekijäinen häiriö, jonka syntyyn vaikuttavat lukuisten geenien ja ympäristön riskitekijöiden keskinäiset, monimutkaiset vuorovaikutussuhteet (Grafodatskaya, ym., 2010).

2.3.2 Ympäristötekijät

Lukuisat epidemiologiset tutkimukset ovat tutkineet autismin häiriöiden yhteyttä erilaisiin prenataali-, perinataali- ja neonataalitekijöihin. Meta-analyysissä tarkasteltiin 40 tutkimusta ja tutkittiin yli 50 prenataalitekijän yhteyttä autismin häiriöihin (Gardener

ym., 2009). Tutkijat raportoivat äidin ja isän korkean iän, raskaudenaikaisen verenvuodon, raskausdiabeteksen, äidin maahanmuuttotilanteen (äiti syntynyt ulkomailla vs. ei), syntymäjärjestyksen (ensimmäisenä syntyneellä lapsella kohonnut riski verrattuna kolmanneksi tai myöhemmin syntyneisiin) ja raskausaikaisen lääkkeiden käytön olevan yhteydessä autismikirjon häiriöihin (Gardener ym., 2009). Samat tutkijat tarkastelivat toisessa meta-analyysissä autismikirjon häiriöiden yhteyttä perinataali- ja neonataalitekijöihin (Gardener ym., 2011). Kohonnut riski havaittiin suhteessa useaan eri tekijään, muun muassa napanuorakomplikaatioihin, tarjontavirheeseen, mekoniumaspiraatioon, hyperbilirubinemiaan, syntymäaikaan, alhaiseen syntymäpainoon, alhaisiin Apgar-pisteisiin, synnynnäisiin epämuodostumiin, pienipainoisuuteen suhteessa gestatioikään sekä neonataaliseen anemiaan (Gardener ym., 2011). Tämänhetkinen tutkimustieto on kuitenkin riittämätöntä osoittamaan yhdenkään yksittäisen prenataali-, perinataali- tai neonataalitekijän osuutta autismikirjon häiriöiden etiologiassa (Gardener ym., 2009; Gardener ym., 2011).

2.4 Autismikirjon häiriöiden epidemiologia

2.4.1 Esiintyvyys

Autismikirjon häiriöiden esiintyvyyden on raportoitu kasvaneen merkittävästi viimeisten vuosikymmenten aikana (Fombonne ym., 2011). Kun ensimmäisessä epidemiologisessa tutkimuksessa autismin esiintyvyydeksi arvioitiin 4.5/10 000 (Lotter, 1966), tämänhetkinen konservatiivinen arvio esiintyvyydestä on 6–7/1000 (Elsabbagh ym., 2012; Fombonne, 2009; Levy ym., 2009). Viimeaikaisissa tutkimuksissa esiintyvyydeksi on raportoitu jopa 1–2.6 % (Atladottir ym., 2015; Baron Cohen ym., 2009; Blumberg ym., 2013; Idring ym., 2012; Kim ym., 2011; Mattila ym., 2011; Russell ym., 2014; Saemundsen ym., 2013). Syitä esiintyvyyden kasvuun on esitetty useita. Autismikirjon häiriöitä diagnosoidaan yhä enenevässä määrin kognitiivisesti hyvä- tai normaalitasoisille yksilöille (Keyes ym., 2012) sekä älyllisesti kehitysvammaisille (Matson & Shoemaker, 2009). Lisäksi autismikirjon häiriöiden diagnostiset kriteerit ovat muuttuneet ja väljentyneet viimeisten vuosikymmenten aikana, tietoisuus häiriöistä on lisääntynyt ja ne tunnistetaan aiempaa paremmin ja varhaisemmassa iässä (Elsabbagh ym., 2012; Fisch, 2012; Fombonne ym., 2011). Tämänhetkisen tutkimustiedon varassa on kuitenkin mahdotonta poissulkea mahdollisuutta todellisesta esiintyvyyden kasvusta.

Kirjallisuuskatsauksessa, joka kattoi 43 tutkimusta vuosilta 1966–2008, autistisen häiriön keskimääräiseksi esiintyvyydeksi arvioitiin 20.6/10 000, Aspergerin oireyhtymän 6/10 000 ja PDD-NOS:in 37.1/10 000 (Fombonne, 2009). Tulokset vaihtelevat eri tutkimusten välillä johtuen eroista muun muassa käytetyissä tutkimusmenetelmissä, otoskoossa, tutkittavien valikoitumisessa tutkimukseen, tutkimusajankohdassa, tutkimuksen kestossa, informaation lähteissä sekä diagnostisissa kriteereissä ja välineissä (Fombonne, 2009).

Autismikirjon häiriöiden esiintymistä on tutkittu myös Suomessa. Koko Suomen väestön kattavassa sairaalarekisteriaineistossa, jossa olivat tarkasteltavina kaikki Suomessa 1987–2005 syntyneet lapset, autismikirjon häiriöiden esiintyvyys oli 38.1/10 000 (Lampi ym., 2012). Lapsuusiän autismin esiintyvyys oli 9/10 000, Aspergerin oireyhtymän 14.5/10 000 ja

PDD-NOS:in 14.6/10 000 (Lampi ym., 2012). Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiirin alueella suoritetussa tutkimuksessa koko autismikirjon häiriöiden esiintyvyys 8-vuotiaiden lasten keskuudessa DSM-IV -kriteereitä käyttäen oli 84/10 000, lapsuusiän autismin 41/10 000 ja Aspergerin oireyhtymän 25/10 000 (Mattila ym., 2011). Aiemmin julkaistussa, sairauskertomustietoihin pohjautuvassa Pohjois-Suomea koskevassa tutkimuksessa autismikirjon häiriöiden esiintyvyys oli 13.9/10 000 ja lapsuusiän autismin 5.6/10 000 (Kielinen ym., 2000). Esiintyvyys oli korkein 5–7-vuotiaiden tutkittavien keskuudessa (20.7/10 000) ja matalin 15–18-vuotiaiden osalta (6.1/10 000), mikä heijastaa todennäköisesti autismikirjon häiriöiden parempaa tunnistamista (Kielinen ym., 2000).

2.4.2 Sukupuoli

Autismikirjon häiriöitä diagnosoidaan useammin pojilla kuin tytöillä, mutta arviot poika-tyttö -suhdeluvusta ovat muuttuneet huomattavasti kuluneen vuosikymmenen aikana. Vielä vuosituhannen alussa vallinneen käsityksen mukaan häiriö olisi ollut pojilla 4–5 kertaa yleisempi kuin tytöillä (Fombonne, 2009; Fombonne ym., 2011). Lukuisissa tutkimuksissa kiinnitettiin huomiota siihen, että autismikirjon häiriötä sairastavien tyttöjen oirekuva näyttäytyi poikia vakavampana sisältäen useammin rinnakkaishäiriöinä muun muassa epilepsiaa ja älyllistä kehitysvammaisuutta (Amiet ym., 2008; Fombonne ym., 2011). On esitetty, että tytöt tarvitsisivat sairastuakseen poikia enemmän merkittävämpää riskitekijöiden kasautumista ja että naissukupuoli itsessään suojaisi autistiselta oirehdinnalta (Girirajan ym., 2012; Robinson ym., 2013). Toisaalta historiallisesti tutkimuskirjallisuus on keskittynyt kuvaamaan ennen kaikkea pojilla ilmenevää oirekuva, joka saattaa kuitenkin näyttäytyä tytöillä erilaisena (Waris ym., 2011). On mahdollista, että terveydenhuollossa ei tunnisteta yhtä herkästi autististen tyttöjen oirekuva eikä kognitiivisesti hyvä- tai normaalitasoisia autistisia tyttöjä, joka selittäisi ainakin osittain vinoutunutta sukupuolijakaumaa (Kirkovski ym., 2013; Lai ym., 2015). Täten kritiikki on kohdistunut myös diagnostisiin välineisiin ja seulontalomakkeisiin, joiden epäillään tunnistavan herkemmin poikien oirehdintaa tyttöjen vastaavan sijaan (Kirkovski ym., 2013; Lai ym., 2015).

Tämänhetkisen tutkimuskirjallisuuden mukaan autismikirjon häiriöt ovat keskimäärin 2–3 kertaa yleisempiä pojilla kuin tytöillä (Idring ym., 2012; Kim ym., 2011; Mattila ym., 2011; Saemundsen ym., 2013). On viitteitä siitä, että esiintyvyyden nousu tytöillä olisi seurausta kognitiivisesti hyvä- ja normaalitasoisten tyttöjen paremmasta tunnistamisesta terveydenhuollossa (Lai ym., 2015). Tanskalaisessa koko väestön kattavassa rekisteritutkimuksessa poika-tyttö -suhdeluku laski 16 vuoden tarkastelujakson aikana 5.1:1:stä 3.1:1:een (Jensen ym., 2014). Lasku oli seurausta Aspergerin oireyhtymän ja PDD-NOS:in lisääntyneestä diagnosoimisesta tytöillä (Jensen ym., 2014). Suomalaisessa rekisteritutkimuksessa autismikirjon häiriöt olivat 3.5 kertaa yleisempiä pojilla (Hinkka-Yli-Salomäki ym., 2014). Lapsuusiän autismia ja PDD-NOS:ia esiintyi 3 kertaa enemmän pojilla ja Aspergerin oireyhtymää 5.4 kertaa useammin pojilla kuin tytöillä (Hinkka-Yli-Salomäki ym., 2014).

Vaikka tämänhetkiset arviot autismikirjon häiriöiden esiintyvyydestä suhteessa sukupuoleen ovat aiempia arvioita tasaväkisemmät, tutkimuksesta toiseen on säilynyt havainto, jonka mukaan autismikirjon häiriöitä, kuten useita muitakin kehityksellisiä häiriöitä, esiintyy suhteessa enemmän pojilla tyttöihin verrattuna (Lai ym., 2014; Lai ym., 2015).

2.5 Autismikirjon häiriöiden neurologinen rinnakkaissairastavuus

2.5.1 Epilepsia

Epilepsiat ovat etiologialtaan, oireiltaan, alkamisiältään ja ennusteeltaan monimuotoinen neurologinen sairausryhmä. Kansainvälisen tieteellisen epilepsiajärjestön (International League Against Epilepsy, ILAE) määritelmän mukaisesti epilepsia on aivojen sairaus, johon liittyy pitkäkestoinen alttius saada epileptisiä kohtauksia sekä mahdollisesti myös neurologisia, kognitiivisia, psyykkisiä ja sosiaalisen toimintakyvyn ongelmia (Fisher ym., 2005). Epileptisen kohtauksen taustalla on poikkeavuus hermosolujen sähköisessä toiminnassa (Engel, 2001; Fisher ym., 2005). Erilaiset ohimenevät tilat ja taudit voivat altistaa epileptiselle kohtaukselle, jolloin kohtaukset usein loppuvat hoidettaessa kohtauksen taustalla olevaa sairautta.

Epilepsiadiagnoosi asetetaan, kun lapsella on esiintynyt vähintään kaksi epileptistä kohtausta ilman erityisiä altistavia tekijöitä (Fisher ym., 2014). Joissakin tapauksissa diagnoosin asettamiseen voi riittää myös yksi epileptinen kohtaus (Fisher ym., 2014). Aktiivisen epilepsian (vähintään yksi kohtaus viimeisen viiden vuoden aikana) esiintyvyys Euroopassa on noin 0.5–0.6 % (Forsgren ym., 2005). Suomalaisissa tutkimuksissa aktiivisen epilepsian esiintyvyydeksi aikuisilla on raportoitu 0.5–0.7 % (Keränen ym., 1989; Sillanpää ym. 2006) ja alle 16-vuotiailla lapsilla 0.35–0.8 % (Saarinen ym., 2016; Sillanpää ym., 1998). Epilepsian ilmaantuvuus on suurinta ensimmäisen ikävuoden aikana vähentyen myöhemmässä lapsuudessa (Saarinen ym., 2016; Sillanpää ym., 2006) ja kasvaen jälleen vanhuudessa (Sillanpää ym., 2006). Älyllinen kehitysvammaisuus on yleinen rinnakkaishäiriö epilepsiaa sairastavilla, sillä keskimäärin neljänneksellä esiintyy jonkinasteista älyllistä kehitysvammaisuutta (Berg ym., 2008; Camfield & Camfield, 2007; Ellenberg ym., 1984; Geerts ym., 2011).

2.5.2 Älyllinen kehitysvammaisuus

Älyllisen kehitysvammaisuuden taustasyyt voi karkeasti jaotella geneettisiin ja synnynnäisiin; hankinnaisiin; monitekijäisiin (geneettiset ja ympäristötekijät) sekä tuntemattomiin syihin (Arvio & Sillanpää, 2003). Älyllisesti kehitysvammaisen yleinen älykkyysosamäärä ei vastaa ikäodotuksia ja kehitysvammaisuus ilmenee laaja-alaisesti puutteina kognitiivisissa, kielellisissä, motorisissa ja sosiaalisissa taidoissa (WHO, 1992). Kykyprofiilissa voi kuitenkin esiintyä merkittävää vaihtelua (WHO, 1992). ICD-10 -tautiluokituksessa älyllinen kehitysvammaisuus jaotellaan vaikeusasteensa mukaan lievään (älykkyysosamäärä, ÄO 50–69), keskivaikeaan (ÄO 35–49), vaikeaan (ÄO 20–34) ja syvään (<20) kehitysvammaisuuteen (WHO, 1992). Meta-analyysissä älyllisen kehitysvammaisuuden esiintyvyydeksi väestössä raportoitiin 1 % (Maulik ym., 2011). Suomalaisissa tutkimuksissa

arviot esiintyvyydestä ovat olleet suhteellisesti hieman matalampia (0.43–0.7 %) (Arvio & Sillanpää, 2003; Westerinen ym., 2007).

2.5.3 Autismikirjon häiriöiden yhteys epilepsiaan ja älylliseen kehitysvammaisuuteen

Epilepsian esiintyvyyttä autismikirjon häiriöissä on tutkittu lukuisissa tutkimuksissa jo usean vuosikymmenen ajan. Suurin osa tutkimuksista on pohjautunut pieniin klinisiin potilasaineistoihin, joka saattaa osittain selittää tulosten huomattavaa vaihtelua. Kolmessa kirjallisuuskatsauksessa arviot epilepsian esiintyvyydestä autismikirjon häiriöissä vaihtelevat 5 ja 46 %:n välillä (Canitano, 2007; Spence & Schneider, 2009; Tuchman ym., 2010). Taulukossa 1 esitetään huomattavan kokosiin aineistoihin pohjautuvia tutkimuksia, joissa on tutkittu epilepsian esiintyvyyttä autismikirjon häiriöissä (Amiet ym., 2013; Kohane ym., 2012; Su ym., 2016; Surén ym., 2012; Viscidi ym., 2013). Ainoastaan yksi tutkimus perustui tapaus-verrokkii -tutkimusasetelmaan (Su ym., 2016), muissa ei ollut kontrolleja (Amiet ym., 2013; Kohane ym., 2012; Surén ym., 2012; Viscidi ym., 2013). Autismikirjon häiriötä sairastavien tutkittavien määrä vaihteli 753 (Su ym., 2016) ja 14381 (Kohane ym., 2012) välillä. Jokaisessa tutkimuksessa epilepsian esiintyvyys tutkittavilla oli korkeampi kuin mitä väestössä keskimäärin, sillä esiintyvyys vaihteli 2.4 ja 26 %:n välillä (Taulukko 1).

Lapsuusiän autismissa ja PDD-NOS:ssa noin 45–70 %:lla esiintyy jonkinasteista älyllistä kehitysvammaisuutta (Fombonne, 2003; Levy ym., 2009; Matson & Shoemaker, 2009). Epilepsian riski autismikirjon häiriötä sairastavilla on sitä korkeampi, mitä vakavampi on älyllisen kehitysvammaisuuden aste. Meta-analyysissä raportoitiin epilepsian esiintyvyydeksi älyllisesti kehitysvammaisilla autisteilla 22 % ja ei-älyllisesti kehitysvammaisilla autisteilla 8 % (Amiet ym., 2008). Lisäksi he raportoivat epilepsian esiintyvyyden lisääntyvän ÄO:n laskiessa siten, että eniten epilepsiaa (46 %) esiintyi niillä, joiden ÄO oli alle 40 (Amiet ym., 2008). Epilepsian ja kehitysvammaisuuden vahva yhteys autisteilla raportoitiin myös tutkimuksessa, jossa tarkasteltiin 5185 lasta (Viscidi ym., 2013). Tutkijat havaitsivat, että ÄO:n kasvaessa yhden keskihajonnan verran epilepsian riski väheni 47 % (Viscidi ym., 2013). Systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa, jossa tutkittavien seuranta-aika oli ollut vähintään 12 kuukautta, älyllisesti kehitysvammaisista autisteista 24 %:lla oli epilepsia ja ei-älyllisesti kehitysvammaisista 1.8 %:lla (Woolfenden ym., 2012).

Lisäksi epilepsiaa sairastavilla on havaittu kohonnut riski autismikirjon häiriöihin, mutta aihetta on tutkittu toistaiseksi suhteellisen vähän (Berg ym., 2011; Geerts ym., 2011; Matsuo ym., 2010; Rai ym., 2012; Reilly ym., 2014; Su ym., 2016; Sundelin ym., 2016). Taiwanilaisessa väestöön pohjautuvassa tutkimuksessa (Su ym., 2016) epilepsiaa sairastavilla havaittiin yli kahdeksankertainen riski ja ruotsalaisessa väestöön pohjautuvassa tutkimuksessa (Sundelin ym., 2016) yli kymmenkertainen riski sairastua autismikirjon häiriöihin verrattuna kaltaistettuihin kontrolleihin. Tulokset saavat tukea englantilaisesta väestötutkimuksesta, jossa 8.1 %:lla epilepsiaa sairastavista esiintyi autismikirjon häiriö (Rai ym., 2012). Neljässä muussa tutkimuksessa arviot esiintyvyydestä ovat vaihdelleet 3.9 ja 21 %:n välillä (Berg ym., 2011; Geerts ym., 2011; Matsuo ym., 2010; Reilly ym., 2014). Lisäksi on raportoitu, että epilepsiaa sairastavilla on korkeampi riski autismikirjon häiriöihin, jos

Taulukko 1. Tutkimuksia epilepsian esiintyvyydestä autismikirjon häiriöissä.

Kirjoittaja, julkaisuvuosi, maa	Tutkimusasetelma	Diagnostiset kriteerit, datan keräystapa	Otoskoko ja diagnoosit	Väliintulevat muuttujat	Tulokset
1. Suren ym., 2012, Norja	Valtakunnallinen, väestöön pohjautuva rekisteritutkimus	ICD-10, valtakunnallinen rekisteri	2352 lasta, joilla diagnosoitu autismikirjon häiriö	-	11.2 %:lla epilepsia
2. Su ym., 2016, Taiwan	Väestöön pohjautuva kohorttitutkimus	ICD-9, valtakunnallinen potilastietojärjestelmä	753 tutkittavaa, joilla autismikirjon häiriö ja 7530 kaltaistettua kontrollia; 3755 tutkittavaa, joilla epilepsia ja 37550 kaltaistettua kontrollia	Sukupuoli, ikä, älyllinen kehitysvammaisuus, kaupungistumisen aste, ADHD, masennus, ahdistus, aivokalvontulehdus	Autismia sairastavilla epilepsian riski HR_{vak} = 8.4, 95 % LV: 5.5–12.7 ; epilepsiaa sairastavilla autismin riski HR_{vak} = 8.4, 95 % LV: 6.2–11.4
3. Amiet ym., 2013, USA	Potilasaineisto, tutkittavat rekrytoitu klinikoilta	ADI-R ja ADOS – kriteerit. Tutkittavan muilla perheenjäsenillä ei saanut olla autismikirjon häiriöitä.	2460 lasta, joille diagnosoitu autismikirjon häiriö	-	2.4 %:lla epilepsia
4. Kohane ym., 2012, USA	Retrospektiivinen, neljän sairaalan potilasaineistoihin pohjautuva esiintyvyydetutkimus	ICD-9, elektroninen sairaala-aineisto	14381 tutkittavaa, joilla diagnosoitu autismikirjon häiriö	-	19.4 %:lla epilepsia
5. Viscidi ym., 2013, USA	Poikkiteellinen tutkimus, jossa yhdistettiin tiedot 3 potilasaineistosta ja yhdestä väestöön pohjautuvasta kyselytutkimuksesta. Yksi potilasaineisto sama, kuin Amiet ym. (2013) tutkimuksessa.	ADI-R ja/tai ADOS – kriteerit potilasaineistoissa; kyselytutkimuksessa vanhemman ilmoitus. Potilaat rekrytoitu sairaaloista ja klinikoilta, kyselytutkimus suoritettiin puhelinhaastattelulla.	5815 tutkittavaa, joilla diagnosoitu autismikirjon häiriö	-	2–17-vuotiaista lapsista 12.5 %:lla epilepsia; yli 12-vuotiaista 26 %:lla

ADHD = aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö; HR_{vak} = Vakioitu riskitiheyksien suhde; 95% LV: 95%:n luottamusväli

rinnakkaissairautena esiintyy älyllistä kehitysvammaisuutta verrattuna niihin, joilla on epilepsia, mutta ei älyllistä kehitysvammaisuutta (Berg ym., 2011; Reilly ym., 2014).

Autismikirjon häiriöissä epilepsian riski on suurempi tytöillä kuin pojilla (Amiet ym., 2008; Danielsson ym., 2005; Hughes & Melyn, 2005; Su ym., 2016). Hyvin harvassa tutkimuksessa eroa epilepsian riskissä sukupuolten välillä ei ole havaittu (Amiet ym., 2013; Hara, 2007). Meta-analyysissä 19 %:lla autismikirjon häiriötä sairastavista pojista oli epilepsia, kun vastaava luku tytöillä oli 35 % (Amiet ym., 2008).

Autismikirjon häiriötä sairastavilla epilepsian ilmaantuvuuden on raportoitu olevan kaksihuippuinen siten, että suurin ilmaantuvuus on varhaislapsuudessa ja toinen nuoruudessa (Deykin & MacMahon, 1979; Volkmar & Nelson, 1990), mutta havainnot eivät ole kiistattomia (Danielsson ym., 2005; Su ym., 2016). Vanhempia tutkittavia sisältävissä tutkimuksissa on kuitenkin usein raportoitu korkeampia epilepsian esiintymislukuja kuin nuorempia tutkittavia sisältäneissä aineistoissa (Bolton ym., 2011; Danielsson ym., 2005; Kohane ym., 2012; Su ym., 2016). Myös kirjallisuuskatsauksessa raportoitiin huomattavasti korkeampia epilepsian esiintymisarvioita aineistoissa, joissa oli yli 12-vuotiaita tutkittavia verrattuna aineistoihin, joissa tutkittavat olivat tätä nuorempia (Woolfenden ym., 2012).

2.6 Autismikirjon häiriöiden yhteys perheessä esiintyviin psykiatrisiin häiriöihin

2.6.1 Psykiatristen häiriöiden esiintyvyys väestössä

Psykiatriset häiriöt sekä päihdehäiriöt ovat maailmanlaajuisesti keskeisimpiä kansanterveysongelmia. Arviot siitä, kuinka moni ihminen kärsii jossakin elämänsä vaiheessa psykiatrisesta häiriöstä, vaihtelevat maailmanlaajuisesti. Euroopan Unionin maat sekä Sveitsin, Islannin ja Norjan kattaneessa tutkimuksessa raportoitiin vuosittain yli kolmanneksen (38 %; n. 165 miljoonaa ihmistä) ko. maiden väestöstä kärsivän jostakin psykiatrisesta häiriöstä (Wittchen ym., 2011). Lähes 75 % aikuisiän psykiatrisista häiriöistä alkaa ennen 24 vuoden ikää ja noin puolet ennen 14 vuoden ikää (Kessler ym., 2005). Yleisempiä aikuis- ja nuoruusiän häiriöitä ovat mieliala-, ahdistuneisuus- ja päihdehäiriöt (Kessler ym., 2007; Steel ym., 2014; Wittchen ym., 2011).

Psykiatristen häiriöiden esiintyvyys Suomessa on useimpien häiriöiden osalta länsimaista keskitasoa (Pirkola ym., 2005). Suomessa toteutetussa Terveys 2000 –tutkimuksessa viimeisen vuoden aikana masennusta esiintyi 6.5 %:lla, päihdehäiriöitä 4.5 %:lla ja ahdistuneisuushäiriöitä 4.1 %:lla (Pirkola ym., 2005). Keskimäärin joka viidennellä esiintyi rinnakkaissairastavuutta (Pirkola ym., 2005). Häiriöiden esiintyvyydessä on sukupuolieroja, sillä masennus-, ahdistuneisuus- ja syömishäiriöt ovat yleisempiä naisilla, ja käytös-, päihde- ja lapsuusiän kehitykselliset häiriöt ovat yleisempiä miehillä (Pirkola ym., 2005; Steel ym., 2014). Lisäksi miehet tekevät useammin itsemurhan kuin naiset (Hawton & van Heeringen, 2009).

Tyypillisesti vakavilla psykiatrisilla häiriöillä tarkoitetaan psykoottisia häiriöitä, joista yleisimmät ovat skitsofrenia ja (tyypin I) kaksisuuntainen mielialahäiriö. Arviot skitsofrenian

elinikäisestä esiintyvyydestä vaihtelevat huomattavasti tutkimuksesta riippuen. Systemaattisissa kirjallisuuskatsauksissa skitsofrenian elinikäinen esiintyvyys on 0.4–0.5 % (Saha ym., 2005; Simeone ym., 2015). Suomalaisissa tutkimuksissa arviot ovat olleet suhteellisesti korkeampia (0.9–1.3 %) (Hovatta ym., 1997; Isohanni ym., 2001; Lehtinen ym., 1990; Perälä ym., 2007). Tulokset koskien sukupuolieroja skitsofrenian sairastavuudessa ovat ristiriitaisia. Meta-analyysissä miesten riski sairastua skitsofreniaan oli 1.4-kertainen naisiin verrattuna (Aleman ym., 2003), mutta joissakin tutkimuksissa eroa sukupuolten välillä ei ole havaittu (Perälä ym., 2007; Saha ym., 2005). Kaksisuuntaisen mielialahäiriön elinikäiseksi esiintyvyydeksi on arvioitu 0.6–1.0 % (Bogren ym., 2009; Merikangas ym., 2007; Merikangas ym., 2011); suomalaisissa tutkimuksissa arviot ovat olleet suhteellisesti matalampia (0.2–0.5 %) (Perälä ym., 2007; Suvisaari ym., 2009). Samaan tapaan kuin skitsofreniatutkimuksissa, joissakin tutkimuksissa sukupuolten välillä ei ole havaittu eroa sairastavuudessa (Perälä ym., 2007; Seedat ym., 2009), mutta kahdessa suomalaisessa tutkimuksessa häiriötä on havaittu useammin naisilla kuin miehillä (Chudal ym., 2014; Suominen ym., 2007). Psykoottisten häiriöiden elinikäiseksi esiintyvyydeksi on arvioitu 2.2–3.5 % (Bogren ym., 2009; Lehtinen ym., 1990; Perälä ym., 2007), kun tarkastelussa on mukana muitakin psykoottisia häiriöitä kuin skitsofrenia ja kaksisuuntainen mielialahäiriö.

2.6.2 Autismikirjon häiriöiden yhteys vanhempien psykiatriin häiriöihin

Taulukkoon 2 on koottu väestöpohjaiset rekisteritutkimukset autismikirjon häiriöiden yhteydestä vanhempien psykiatriin häiriöihin. Neljä tutkimusta perustui tapaus-verrokki - tutkimusasetelmaan (Daniels ym., 2008; Larsson ym., 2005; Rai ym., 2013; Sullivan ym., 2012), kahdessa ei käytetty kontrolleja (Lauritsen ym., 2005; McCoy ym., 2014). Näistä tutkimuksista kahdessa tutkittiin ainoastaan autismikirjon häiriöiden yhteyttä vanhempien psykiatriin häiriöihin (Daniels ym., 2008; Sullivan ym., 2012). Muissa tutkimuksissa yhteyttä tutkittiin osana muita tutkimuskysymyksiä (esim. vanhempien ikä, syntymäpaikka, masennuslääkkeiden käyttö raskausaikana). Autismikirjon häiriötä sairastavien tutkittavien määrä vaihteli 698 (Larsson ym., 2005) ja 25 432 (Sullivan ym., 2012) välillä. Kaikissa tutkimuksissa havaittiin autismikirjon häiriöiden olevan yhteydessä vanhempien (äidin ja/tai isän tai molempien vanhempien) psykiatriin häiriöihin (taulukko 2).

Tanskalaisessa tutkimuksessa äidin psykiatrinen häiriö (jokin häiriö/ei häiriötä) lähes kaksinkertaisti lapsen autismikirjon häiriön riskin (Lauritsen ym., 2005). Isän kohdalla yhteyttä ei havaittu (Lauritsen ym., 2005). Toisessa tanskalaisessa tutkimuksessa (Larsson ym., 2005) yhteyttä tarkasteltiin suhteessa eri psykiatriin häiriökategorioihin, mutta vanhempien häiriöiden yhteyttä lapsen autisimirisktiin tutkittiin erottelematta äitejä ja isiä toisistaan. Tutkimuksessa havaittiin, että vanhempien skitsofrenia, mielialahäiriöt ja muut psykiatriset häiriöt lisäsivät lapsen autismikirjon häiriöiden riskiä. Suhteellisesti voimakkain yhteys (RR=3.4) havaittiin vanhemman skitsofrenian ja autismikirjon häiriöiden välillä (Larsson ym., 2005). Mielialahäiriöiden ja muiden häiriöiden osalta yhteys lapsen autismikirjon häiriöihin oli 2.9-kertainen (Larsson ym., 2005). Tulokset saavat tukea kahdesta ruotsalaisesta tutkimuksesta (McCoy ym., 2014; Sullivan ym., 2012). McCoy ym. (2014) tutkimuksessa sekä äidin että isän vakava psykiatrinen häiriö (skitsofrenia, kaksisuuntainen

Taulukko 2. Väestöön pohjautuvat rekisteritutkimukset vanhempien psykiatristen häiriöiden yhteydestä lapsen autismikirjon häiriöihin.

Kirjoittaja, julkaisuvuosi, maa	Tutkimusasetelma	Diagnostiset kriteerit, datan keräystapa	Otoskoko ja diagnoosit	Väliin tulevat muuttujat	Tulokset	Yhteyden mittaaminen
1. Larsson ym., 2005, Tanska	Valtakunnallinen, väestöön pohjautuva, kaltaistettu tapaus-verrokki - tutkimusasetelma	ICD-8, ICD-10, valtakunnalliset rekisterit	698 tutkittavaa, joilla diagnosoitu joko lapsuusiän tai epätyypillinen autismi ja 17450 kontrollia (1:25)	Perinataalitekijät, sosioekonomiset tekijät	Vanhempien skitsofreniaspektrin häiriöt, affektihäiriöt ja muut psykiatriset häiriöt olivat yhteydessä lapsen autismikirjon häiriöihin	Vanhempien skitsofreniakirjon häiriöt, RR_{vak} = 3.44, 95 % LV: 1.48–7.95 , affektihäiriöt RR_{vak} = 2.91, 95 % LV: 1.65–5.14 , muut psykiatriset häiriöt RR_{vak} = 2.85, 95 % LV: 2.20–3.69
2. Lauritsen ym., 2005, Tanska	Valtakunnallinen, väestöön pohjautuva kohorttitutkimus	ICD-8, ICD-10, valtakunnalliset rekisterit	818 tutkittavaa, joilla diagnosoitu joko lapsuusiän tai epätyypillinen autismi	Ikä, sukupuoli, iän ja sukupuolen yhdysvaikutus, diagnosointivuosi, vanhempien ikä, sisarusten psykiatriset häiriöt, kaupungistumisen aste suhteessa syntymäpaikkaan, äidin syntymävaltio, vanhemman syntymävaltio suhteessa puolisoon, isyys tunnustettu vs. ei	Äidin psykiatriset häiriöt yhteydessä autismikirjon häiriöihin, mutta isän ei	Äidin psykiatrisen häiriön, RR_{vak} = 1.97, 95 % LV: 1.41–2.74

HR_{vak} = Vakioitu riskitehyyksien suhde; OR_{vak}: Vakioitu kerroinsuhde; PDD-NOS = laaja-alainen kehityshäiriö, RR_{vak}: Vakioitu riskisuhde; 95 % LV: 95 %:n luottamusväli

Taulukko 2. Väestöön pohjautuvat rekisteritutkimukset vanhempien psykiatristen häiriöiden yhteydestä lapsen autismikirjon häiriöihin (jatkoa).

3. Daniels ym., 2008, Ruotsi	Valtakunnallinen, väestöön pohjautuva, kaltaistettu tapaus-verrokki - tutkimusasetelma	ICD-8, ICD-9, ICD-10, valtakunnalliset rekisterit	1227 tutkittavaa, joilla diagnosoitu joko lapsuusiän autismi, Aspergerin oireyhtymä tai PDD-NOS ja 30675 kontrollia (1:25)	Lapsen ikä, sukupuoli, ja syntymäsairaala; vanhempien ikä, syntymävaltio, sosioekonominen asema, toisen vanhemman psykiatrinen häiriö	Vanhempien psykiatriset häiriöt, äidin masennus ja neuroottiset, persoonallisuushäiriöt ja muut ei-psykoottiset häiriöt yhteydessä lapsen autismikirjon häiriöihin	Vanhempien psykiatriset häiriöt, OR_{vak} = 1,7, 95 % LV: 1.5–2.0 , molemmilla vanhemmilla psykiatrinen häiriö OR_{vak} = 2,0, 95 % LV: 1.2–3.1 , äidin masennus OR_{vak} = 1,7, 95 % LV: 1.0–2.6 , äidin neuroottiset, persoonallisuushäiriöt ja muut ei-psykoottiset häiriöt OR_{vak} = 1,7, 95 % LV: 1.3–2.2
4. Sullivan ym., 2012, Ruotsi	1. ja 2. tutkimus: valtakunnallinen (1.tutkimus)/ Tukholman lääni (2.tutkimus), väestöön pohjautuva, kaltaistettu tapaus-verrokki - tutkimusasetelma	ICD-9, ICD-10, DSM-IV, valtakunnalliset rekisterit	1. tutkimus: 25432 tutkittavaa, joista jokaiselle asetettu 10 kontrollia; 2. tutkimus 4982 tutkittavaa, joista jokaiselle asetettu 10 kontrollia. Kaikilla tutkittavilla jokin autismikirjon häiriö.	-	Vanhempien skitsofrenia ja kaksisuuntainen mielialahäiriö yhteydessä lapsen autismikirjon häiriöihin.	Vanhempien skitsofrenia 1. tutkimus: OR = 2,9, 95 % LV: 2.5–3.4 ; 2. tutkimus: OR = 2,9, 95 % LV: 2.0–4.1 ; vanhempien kaksisuuntainen mielialahäiriö 1. tutkimus: OR = 1,9, 95 % LV: 1.7–2.1 ; 2. tutkimus OR = 1,6, 95 % LV: 1.1–2.1

HR_{vak} = Vakioitu riskitehyyksien suhde; OR_{vak}: Vakioitu kerroinsuhde; PDD-NOS = laaja-alainen kehityshäiriö, RR_{vak}: Vakioitu riskisuhde; 95 % LV: 95 %:n luottamusväli

Taulukko 2. Väestöön pohjautuvat rekisteritutkimukset vanhempien psykiatristen häiriöiden yhteydestä lapsen autismikirjon häiriöihin (jatkoa).

5. Rai ym., 2013, Ruotsi	Tukholman läänin väestöön pohjautuva, kaltaistettu tapaus- verrokki - tutkimusasetelma	ICD-9, ICD- 10, DSM-IV, valta- kunnalliset rekisterit	4429 tutkittavaa, joilla diagnosoitu jokin autismikirjon häiriö ja 43277 kontrollia	Vanhempien ikä, tulotaso, koulutus, syntymäjärjestys, äidin syntymäseutu, muut psykiatriset häiriöt, molempien vanhempien masennus ja/tai muu psykiatrinen häiriö molemmilla vanhemmilla	Äidin masennus yhteydessä lapsen autismikirjon häiriöihin, mutta isän ei	Äidin masennus, OR_{vak} = 1.49, 95 % LV: 1.08– 2.08
6. McCoy ym., 2014, Ruotsi	Valtakunnallinen, väestöön pohjautuva syntymäkohortti- tutkimus	ICD-9, ICD- 10, valta- kunnalliset rekisterit	7236 tutkittavaa, joilla diagnosoitu autismikirjon häiriö	Tutkittavan sukupuoli, syntymäjärjestys, vanhempien ikä, tulotaso, avoliittostatus, syntymämaa, koulutus, rikosrekisteri, toisen vanhemman vakava psykiatrinen häiriö, gestaatioikä, syntymäpaino, pienipainoisuus gestaatioikään nähden	Äidin ja isän vakava psykiatrinen häiriö yhteydessä lapsen autismikirjon häiriöihin	Äidin vakava psykiatrinen häiriö, HR_{vak} = 1.72, 95 % LV: 1.46–2.02 , isän vakava psykiatrinen häiriö HR_{vak} = 1.56, 95 % LV: 1.31– 1.86

HR_{vak} = Vakioitu riskitiheyksien suhde; OR_{vak}: Vakioitu kerroinsuhde; PDD-NOS = laaja-alainen kehityshäiriö, RR_{vak}: Vakioitu riskisuhde; 95 % LV: 95 %:n luottamusväli

mielialahäiriö ja muut ei-elimellisperäiset psykoosit) oli yhteydessä lapsen autismikirjon häiriöihin. Toisessa ruotsalaisessa tutkimuksessa vanhempien skitsofrenian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön riskiä tutkittiin erikseen (Sullivan ym., 2012). Myös tässä tutkimuksessa sekä skitsofrenia että kaksisuuntainen mielialahäiriö kasvattivat lapsen autismikirjon häiriön riskiä, ja yhteys oli suhteellisesti voimakkaampi suhteessa skitsofreniaan (OR=2.9) verrattuna kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön (OR=1.6–1.9).

Kolmannessa ruotsalaisessa tutkimuksessa vanhempien psykiatrisia häiriöitä tarkasteltiin erikseen suhteessa äiteihin ja isiin sekä suhteessa useisiin eri psykiatrisiin häiriökategorioihin (Daniels ym., 2008) (taulukko 2). Äidin masennus sekä neuroottiset häiriöt, persoonallisuushäiriöt ja muut ei-psykoottiset häiriöt lisäsivät 1.7-kertaisesti lapsen riskiä sairastua autismikirjon häiriöihin (Daniels ym., 2008). Isillä vastaavia yhteyksiä ei havaittu (Daniels ym., 2008). Neljännessä ruotsalaisessa tutkimuksessa tutkittiin autismikirjon häiriöiden yhteyttä masennukseen (Rai ym., 2013). Äidin masennus lisäsi 1.5-kertaisesti lapsen riskiä sairastua autismikirjon häiriöihin (Rai ym., 2013). Myöskään tässä tutkimuksessa ei havaittu yhteyttä isän masennuksen ja lapsen autismikirjon häiriön välillä.

Lähes jokaisessa näistä tutkimuksista (Daniels ym., 2008; Larsson ym., 2005; Lauritsen ym., 2005; McCoy ym., 2014; Rai ym., 2013; Sullivan ym., 2012) otettiin huomioon vanhempien psykiatristen häiriöiden diagnosointiajankohta. Lauritsen ym. (2005) ja Rai ym. (2013) tutkivat vain vanhempia, jotka olivat saaneet diagnoosin ennen lapsen syntymää. Larsson ym. (2005) puolestaan tutkivat vanhempia, joille oli asetettu psykiatrisen häiriön diagnoosi ennen kuin heidän lapsellaan oli diagnosoitu autismikirjon häiriö. Kahdessa tutkimuksessa tarkasteltiin häiriöiden yhteyttä ilman diagnosointiajankohdan kontrollointia, mutta lisäanalyysissä yhteyksiä havainnoitiin suhteessa lapsen syntymään ja/tai diagnosointiin (Daniels ym., 2008; McCoy ym., 2014). Ainoastaan yhdessä tutkimuksessa (Sullivan ym., 2012) vanhempien häiriöiden diagnosointiajankohtaa ei kontrolloitu millään tavoin.

2.6.3 Autismikirjon häiriöiden yhteys sisarusten psykiatrisiin häiriöihin

Tähän mennessä on julkaistu tiettävästi neljä väestöön pohjautuvaa rekisteritutkimusta, joissa on tutkittu autismikirjon häiriöiden yhteyttä sisarusten psykiatrisiin häiriöihin. Nämä tutkimukset esitetään taulukossa 3. Tutkimuksista kolme on ruotsalaisia ja yksi tanskalainen. Kuten taulukosta 3 voi havaita, tutkimuksissa on tarkasteltu autismikirjon häiriöiden yhteyttä joko sisaruksella esiintyviin psykoottisiin häiriöihin tai sisaruksella esiintyviin autismikirjon häiriöihin. Kahdessa tutkimuksessa tutkimusasetelma perustui kaltaistettuun tapaus-verrokki - tutkimusasetelmaan (Selten ym., 2015; Sullivan ym., 2012) ja loput kaksi syntymäkohorttiin (Grønberg ym., 2013; Sandin ym., 2014). Ruotsalaisessa tapaus-verrokki -tutkimuksessa (Sullivan ym., 2012) autismikirjon häiriöt olivat yhteydessä sisaruksen skitsofreniaan sekä kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön. Yhteyden voimakkuus oli molempien häiriöiden osalta lähes yhtä voimakas (skitsofrenia OR 2.6, 95 % LV: 2.0–3.2; kaksisuuntainen mielialahäiriö OR 2.5, 95 % LV: 2.1–3.0). Toisessa ruotsalaisessa tapaus-verrokki -tutkimuksessa tarkasteltiin autismikirjon häiriöiden yhteyttä sisaruksen ei-affektiiviseen psykoottiseen häiriöön sekä kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön (Selten ym., 2015). Yhteyttä tarkasteltiin

Taulukko 3. Väestöön pohjautuvat rekisteritutkimukset sisarusten psykiatristen häiriöiden yhteydestä autismikirjon häiriöihin.

Kirjoittaja, julkaisuvuosi, maa	Tutkimusasetelma	Diagnostiset kriteerit, datan keräystapa	Otoskoko ja diagnosit	Väliin tulevat muuttajat	Tulokset	Yhteyden mittaaminen
1. Sullivan ym., 2012, Ruotsi	Valtakunnallinen, väestöön pohjautuva, kaltaistettu tapaus-verrokki - tutkimusasetelma	ICD-9, ICD-10, DSM-IV, valtakunnalliset rekisterit	25432 tutkittavaa, joilla diagnosoitu autismikirjon häiriö, jokaiselle asetettu 10 kontrollia	-	Sisaruksen skitsofrenia ja kaksisuuntainen mielialahäiriö yhteydessä autismikirjon häiriöihin	Sisaruksen skitsofrenia OR = 2.6, 95 % LV: 2.0–3.2 , kaksisuuntainen mielialahäiriö OR = 2.5, 95 % LV: 2.1–3.0
2. Grønberg ym., 2013, Tanska	Valtakunnallinen syntymäkohortti	ICD-8, ICD-19, valtakunnalliset rekisterit	Lapset, joiden vanhemmalla sisaruksella diagnosoitu autismikirjon häiriö (n=13 164) verrattiin lapsiin, joiden sisaruksella ei ole autismia	Sukupuoli, syntymäjärjestys, vanhempien ikä ja psykiatriset häiriöt	Sisaruksen autismikirjon häiriö yhteydessä autismikirjon häiriöihin	Sisaruksen autismikirjon häiriö HR_{vak} = 6.9, 95 % LV: 6.1–7.8 , sisaruksen lapsuusiän autismi HR_{vak} = 13.0, 95 % LV: 9.4–18.0
3. Sandin ym., 2014, Ruotsi	Valtakunnallinen syntymäkohortti	ICD-9, ICD-10, valtakunnalliset rekisterit	Lapset, joiden sisaruksella diagnosoitu autismikirjon häiriö (n=14 516) verrattiin lapsiin, joiden sisaruksella ei ole autismia	Ikä, sukupuoli, syntymäkohortti, vanhempien psykiatrisen häiriö ja ikä	Sisaruksen autismikirjon häiriö yhteydessä autismikirjon häiriöihin	Sisaruksen autismikirjon häiriö RRR_{vak} = 10.3, 95 % LV: 9.4–11.3

HR_{vak} = Vakioitu riskitiheyksien suhde; OR = Kerroinsuhde; OR_{vak}: Vakioitu kerroinsuhde; RRR_{vak}: Vakioitu suhteellinen uusiutumiskirski; 95 % LV: 95 %:n luottamusväli

Taulukko 3. Väestöön pohjautuvat rekisteritutkimukset sisarusten psykiatristen häiriöiden yhteydestä autismikirjon häiriöihin (jatkoa).

4. Selten ym., 2015, Ruotsi	Tukholman läänin väestöön pohjautuva, kaltaistettu tapaus- verrokki - tutkimusasetelma	DSM-IV, ICD-9, ICD- 10, valta- kunnalliset rekisterit	9062 tutkittavaa, joilla diagnosoitu autismikirjon häiriö alle 16- vuotiaana, lisäksi 10 726 tutkittavaa, jotka diagnosoitu ennen 28 vuoden ikää, joilla yht. 12859 sisarusta; jokaiselle asetettu 10 kaltaistettua kontrollia	Ikä, sukupuoli, kuulovamma	Sisarusten ei-affektiivinen psykoottinen häiriö sekä kaksisuuntainen mielialahäiriö yhteydessä autismikirjon häiriöihin	Alle 16-vuotiaana diagnosoidut tutkittavat: sisaruksen ei- affektiivinen psykoottinen häiriö, OR_{vak} = 1.8, 95 % LV: 1.1–2.7 , kaksisuuntainen mielialahäiriö OR_{vak} = 1.7, 95 % LV: 1.1- 2.6 ; alle 28-vuotiaana diagnosoidut: sisaruksen ei-affektiivinen psykoottinen häiriö, OR_{vak} = 1.9 95 % LV: 1.3–2.8 , kaksisuuntainen mielialahäiriö OR_{vak} = 1.8, 95 % LV: 1.3–2.6
--------------------------------	---	---	---	-------------------------------	---	---

HR_{vak} = Vakioitu riskitehtävien suhde; OR = Kerroinsuhde; OR_{vak}: Vakioitu kerroinsuhde; RRR_{vak}: Vakioitu suhteellinen uusiutumiskirjo; 95 % LV: 95 %:n luottamusväli

suhteessa niihin, jotka olivat saaneet autismikirjon häiriön diagnoosin alle 16-vuotiaina sekä niihin, jotka olivat saaneet diagnoosin alle 28-vuotiaina (Selten ym., 2015). Myös tässä tutkimuksessa havaittiin yhteys autismikirjon häiriöiden sekä sisaruksen ei-affektiivisen psykoottisen häiriön sekä kaksisuuntaisen mielialahäiriön välillä. Yhteys säilyi huolimatta siitä, minkä ikäisenä tutkittavat oli diagnosoitu (taulukko 3). Kolmas ruotsalainen tutkimus, joka pohjautui syntymäkohorttiin, tutki autismikirjon häiriöiden yhteyttä sisaruksen autismikirjon häiriöihin (Sandin ym., 2014). Sisaruksen autismikirjon häiriö kymmenkertaisti toisen sisaruksen riskin sairastua itsekin autismikirjon häiriöihin (RRR 10.3, 95 % LV: 9.4–11.3). Myös tanskalaisessa syntymäkohorttitutkimuksessa (Grønberg ym., 2013) havaittiin sisaruksen autismikirjon häiriöiden kasvattavan toisen sisaruksen riskiä autismikirjon häiriöihin (HR 6.9, 95 % LV: 6.1–7.8). Riski oli suhteellisesti korkeampi, jos sisaruksella oli diagnosoitu lapsuusiän autismi (HR 13.0, 95 % LV: 9.4–18.0).

Sisaruksen riskiä sairastua muihin psykiatrisiin häiriöihin silloin, kun toisella sisaruksella on autismikirjon häiriö, on tutkittu ruotsalaisessa väestöön pohjautuvassa kaksostutkimuksessa (Lichtenstein ym., 2010). Haastattelututkimuksessa tutkittiin 9- ja 12-vuotiaita identtisiä ja epäidenttisiä kaksosia (Lichtenstein ym., 2010). Jos toisella identtisellä kaksosella oli diagnosoitu autismikirjon häiriö, niin toisen kaksosen riski saada ADHD oli 44 %, kun epäidenttisellä kaksosella vastaava luku oli 15 %. Muita häiriöitä tutkittaessa havaittiin, että epäidenttisen sisaruksen riski sairastua tic-häiriöön ja oppimishäiriöihin oli 10 % ja kehityksellisiin koordinaatiohäiriöihin 12 %, kun toisella kaksosella oli diagnosoitu autismikirjon häiriö. Identtisten kaksosten kohdalla vastaavat luvut olivat 23 %, 19 % ja 11 % (Lichtenstein ym., 2010).

2.7 Tutkimuksen tarpeellisuus

Autismikirjon häiriöiden yhteyttä epilepsiaan ja sisaruksilla esiintyviin lukuisiin erilaisiin psykiatrisiin häiriöihin ei ole liiemmin tutkittu väestöön pohjautuvalla aineistolla. Lisäksi ainoastaan yksi aiempi väestöön pohjautuva tutkimus (Daniels ym., 2008) on tutkinut erikseen autismikirjon häiriöiden yhteyttä isällä diagnosoituihin erilaisiin psykiatrisiin häiriöihin. Aikaisempien tutkimuksien yleisiä heikkouksia ovat suhteellisen pienet aineistot ja valikoituneet otokset, jotka ovat haavoittuvia valikoitumisharhalle ja joiden edustavuus saattaa olla heikko. Tämän lisäksi pienet aineistot heikentävät eroavaisuuksien laskemiseen tarvittavaa tilastollista voimaa.

3. TUTKIMUKSEN TAVOITTEET JA HYPOTEESEIT

Tutkimuksen keskeisenä tarkoituksena oli tutkia väestötasolla autismikirjon häiriöiden yhteyttä epilepsiaan ja perheessä esiintyviin psykiatrisiin häiriöihin. Tutkimuksen yksityiskohtaiset tavoitteet olivat seuraavat:

1. Tutkia autismikirjon häiriöiden yhteyttä epilepsiaan (osatyö I). Tutkimuksen hypoteesina oli, että autismikirjon häiriöt ovat yhteydessä epilepsiaan ja että yhteys on voimakkaampi tutkittavilla tytöillä poikiin verrattuna.
2. Tutkia autismikirjon häiriöiden yhteyttä vanhempien psykiatrisiin häiriöihin (osatyö II). Tutkimuksen hypoteesina oli, että autismikirjon häiriöt ovat yhteydessä vanhempien skitsofreniakirjon häiriöihin sekä affektihäiriöihin.
3. Tutkia autismikirjon häiriöiden yhteyttä sisarusten psykiatrisiin häiriöihin (osatyö III). Tutkimushypoteesina oli, että autismikirjon häiriötä sairastavan tutkittavan sisaruksilla esiintyisi verrokkien sisaruksiin verrattuna useammin psykiatrista oirehdintaa.

4. AINEISTO JA MENETELMÄT

4.1 Tutkittavat

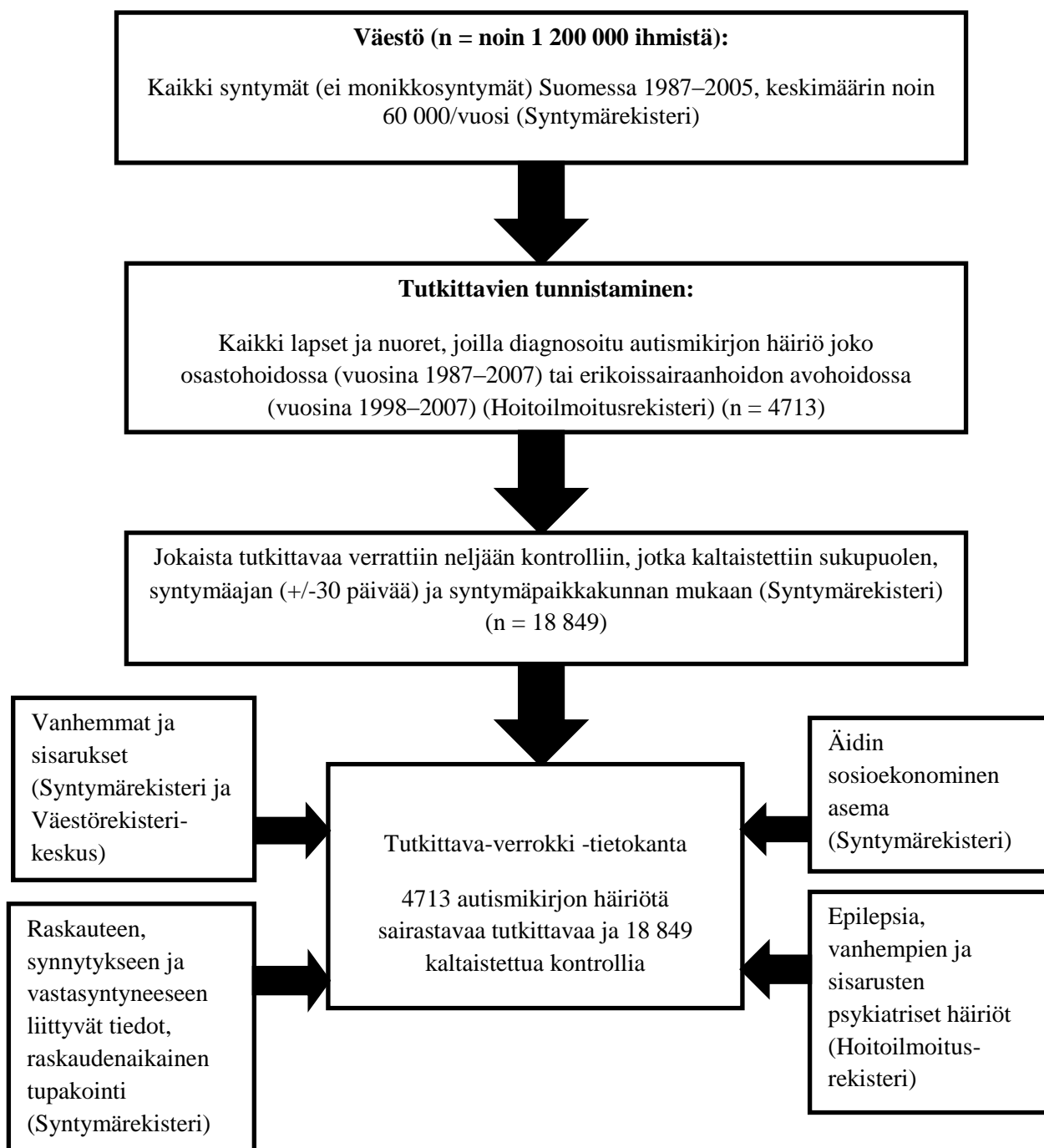
Tämän tutkimuksen osatyöt ovat osa laajempaa FIPS-A (Finnish Prenatal Study of Autism and Autism Spectrum Disorders) -tutkimusta, joka on yksityiskohtaisesti kuvattu Lampi ym. (2011) julkaisussa. FIPS-A perustuu väestöön pohjautuvaan, pesitettyyn, kaltaistettuun tapaus-verrokki -tutkimusasetelmaan (kuva 1). Tutkimuspopulaatio koostuu kaikista Suomessa 1.1.1987–31.12.2005 välisenä aikana syntyneistä lapsista (noin 1 200 000 lasta). Tutkittaviksi valikoituivat kaikki tuona aikana syntyneet lapset, joilla oli diagnosoitu jokin autismikirjon häiriö hoitoilmoitusrekisterin (HILMO) mukaan 31.12.2007 mennessä (n=5019). Heistä yhteensä 4713:lla oli diagnosoitu joko lapsuusiän autismi (n=1132), Aspergerin oireyhtymä (n=1785) tai PDD-NOS (n=1796). Tutkittavat tunnistettiin HILMO:sta ICD-koodien avulla (299x ICD-9; F84x ICD-10). ICD-9 -tautiluokitusjärjestelmä oli käytössä Suomessa 31.12.1995 asti ja ICD-10 -tautiluokitus 1.1.1996 eteenpäin. Tutkittavat tunnistettiin käyttäen viimeisintä rekisteröityä diagnoosia ja siksi suurin osa oli diagnosoitu käyttäen ICD-10 -tautiluokitusta, ainoastaan 19 tutkittavalla diagnoosi pohjautui ICD-9:ään.

Valtaosa tutkittavista oli poikia (80 %). Lapsuusiän autismi oli diagnosoitu keskimäärin 5.5 vuoden iässä (S.D. 3.6 vuotta), Aspergerin oireyhtymä 9.6 vuoden iässä (S.D. 3.3 vuotta) ja PDD-NOS 7.2 vuoden iässä (S.D. 3.4 vuotta). Tutkittavista 13 %:lla oli diagnosoitu lisäksi kehitysvammaisuus: lapsuusiän autismia sairastavista 29 %:lla oli rinnakkaisdiagnoosina älyllinen kehitysvammaisuus, kun vastaava luku Aspergerin oireyhtymää sairastavilla oli 1.3 % ja PDD-NOS:in kohdalla 14 %.

4.2 Kontrollit

Jokaista tutkittavaa verrattiin neljään (4) kontrolliin, jotka olivat yksilöllisesti kaltaistettuja sukupuolen, syntymäajan (+/-30 päivää) ja syntymäpaikkakunnan mukaan. Lisäksi kontrollin tuli asua Suomessa ja olla elossa silloin, kun tutkittava diagnosoitiin. Kontrollin poissulkukriteereinä olivat autismikirjon häiriön diagnoosin lisäksi keskivaikea/vaikea älyllinen kehitysvammaisuus pohjautuen HILMO:n tietoihin. Jos kaltaistettavaa kontrollia ei syntymäpaikkakunnalta löytynyt, seuraavaksi tutkittava pyrittiin kaltaistamaan samassa sairaalassa syntyneen kontrollin kanssa. Jos kaltaistettavaa kontrollia ei silloinkaan löytynyt, kolmantena vaihtoehtona oli kaltaistaminen samassa sairaanhoitopiirissä syntyneen kontrollin kanssa.

Tutkittavien ja kontrollien poiminnasta ja kaltaistamisesta vastasi Terveiden ja Hyvinvoinnin laitos, joka keräyksen jälkeen toimitti henkilötunnukset Lastenpsykiatrian tutkimuskeskukselle tutkimuskäyttöön (kts. myös kappale 4.4 Rekisteritietojen yhdistäminen).



Kuva 1. Kaavio Finnish Prenatal Study of Autism and Autism Spectrum Disorders (FIPS-A) tapaus-verrokki -tutkimusasetelmasta.

4.3 Rekisteriviranomaiset ja tutkimuksessa käytetyt rekisterit

Terveyden ja Hyvinvoinnin Laitos (THL) on sosiaali- ja terveysministeriön hallinnonalalla toimiva tutkimus-, tilasto- ja kehittämislaitos. THL ylläpitää useita kansallisia rekistereitä, joista tässä tutkimuksessa käytettiin HILMO:a ja Syntymärekisteriä.

Hoitoilmoitusrekisteri (HILMO) on valtakunnallinen vuonna 1967 perustettu rekisteri, joka sisältää vuodesta 1969 lähtien tietoa suomalaisten terveys- ja sosiaalihuollon palveluiden käyttäjistä ja tuottajista. HILMO:on kirjataan hoitoilmoitus kaikista vuodeosastohoitojaksoista kaikissa Suomen sairaaloissa ja terveyskeskuksissa. HILMO sisältää kattavasti tiedot vuodeosastopotilaista (Sund, 2012). Vuodesta 1998 alkaen HILMO:on on kirjattu myös erikoissairaanhoidon avokäynnit ja vuodesta 2011 perusterveydenhuollon avokäynnit. Tutkimusta HILMO:n erikoissairaanhoidon avokäyntien kattavuudesta ei ole (Sund, 2012), mutta oletettavasti tietosisältö ei ole yhtä kattava kuin vuodeosastohoitotietojen. HILMO:on kirjattavat diagnoosit pohjautuvat ICD -tautiluokitusjärjestelmään, joka on kuvattu aiemmin. Tässä tutkimuksessa HILMO:n tietoja käytettiin a) tunnistamaan tutkittavat; b) tunnistamaan tutkittavien ja kontrollien vanhemmille ja sisaruksille asetetut psykiatristen häiriöiden diagnoosit ja diagnosointiajankohdat; c) tunnistamaan tutkittavat ja kontrollit, joille oli diagnosoitu epilepsia ja/tai älyllinen kehitysvammaisuus ja niiden diagnosointiajankohdat.

Syntymärekisteri on perustettu vuonna 1987. Rekisteriin kirjataan: a) äidin henkilötiedot (mm. henkilötunnus, ammatti, kansalaisuus); b) äidin aiemmat raskaudet ja synnytykset; c) nykyraskauden seuranta; d) tietoa synnytyksestä (mm. synnytystapa, kesto, synnytyssairaala, syntymäpaikka, arvio raskauden kestosta); e) tietoa syntyneestä lapsesta (mm. henkilötunnus, syntymäpaino sekä 1 ja 5 minuutin Apgar-pisteet); f) lapsesta kertyneet tiedot 7 vuorokauden ikään mennessä (Syntymärekisteri, THL, 2016). Syntymärekisterin tiedot ovat hyvin kattavat, sillä syntymätiedot puuttuvat alle 0.1 % synnytyksistä (Gissler & Shelley, 2002). Tässä tutkimuksessa Syntymärekisterin tietoja käytettiin: a) kontrollien kaltaistamiseen; b) äitien tunnistamiseen; c) tilastollisia analyysejä varten tieto väliin tulevista muuttujista (mm. raskaudenaikainen tupakointi, syntymäpaino, Apgar-pisteet).

Väestörekisterikeskus on perustettu vuonna 1969. Se toimii yhdessä maistraattien kanssa väestötietojärjestelmän rekisterinpitäjänä (Väestörekisterikeskus, 2016). *Väestötietojärjestelmä* on valtakunnallinen atk-rekisteri, johon talletetaan perustiedot Suomen kansalaisista ja Suomessa vakinaisesti asuvista ulkomaalaisista. Tällaisia perustietoja ovat muun muassa henkilötunnus, osoitetiedot, kansalaisuus ja äidinkieli, perhesuhdetiedot sekä syntymä- ja mahdollinen kuolintieto. Väestötietojärjestelmän tietoja käytettiin: a) isien tunnistamiseen; b) sisarusten tunnistamiseen; c) kuolleiden tunnistamiseksi.

4.4 Rekisteritietojen yhdistäminen

Lastenpsykiatrian tutkimuskeskuksessa työskentelevä ohjelmoija yhdisti edellä kuvattujen rekistereiden tietosisällöt toisiinsa kunkin tutkittavan ainutlaatuisen henkilötunnuksen avulla, jonka jälkeen tieto anonymisoitiin. Tutkijoilla ei ollut pääsyä henkilötietoihin.

4.5 Autismikirjon häiriöiden yhteys epilepsiaan (osatyö I)

4.5.1 Epilepsia

Sekä tutkittavat että kontrollit, joille oli asetettu jokin epilepsiadiagnoosi, tunnistettiin HILMO:sta ICD-9- (345x) ja ICD-10 -koodien (G40x, G41x) avulla. Tutkittavat ja kontrollit kategorisoitiin aluksi dikotomisesti kyllä/ei epilepsia -luokkaan. Tämän jälkeen tarkastelua jatkettiin epilepsiatyypeittäin (yleistynyt epilepsia; paikallinen epilepsia; epileptinen syndrooma; muu tai tarkentamaton epilepsia; pitkittynyt epileptinen kohtaus) (ICD-koodit, liite 3). Tarkastelua jatkettiin tutkimalla alaryhmittäin, onko yleistynyt epilepsia a) idiopaattinen yleistyvä tai b) symptomaattinen yleistyvä ja paikallisen epilepsian osalta tutkittiin, onko se a) idiopaattinen paikallinen tai b) symptomaattinen paikallinen. Niin ikään pitkittyneen epileptisen kohtauksen tarkastelua jatkettiin tutkimalla alaryhmittäin, onko se a) yleistynyt, b) psykomotorinen vai c) partialis continua. Epilepsiatyypikategoria määrytyi sen perusteella, minkä epilepsiadiagnoosin tutkittava oli alun perin saanut huolimatta siitä, onko diagnoosityyppi muuttunut tai tarkentunut hoidon edetessä. Poikkeuksen säännöstä muodostivat yksilöt, joille oli jossakin vaiheessa asetettu petit mal/poissaolokohtaus (G40.7, G41.1, 3452A) -diagnoosi. Tässä tapauksessa tutkittava ohjautui näihin tyyppikategorioihin (joko yleistynyt ja alatarkasteluna idiopaattinen yleistyvä tai pitkittynyt epileptinen kohtaus ja alatarkasteluna yleistynyt) huolimatta siitä, mikä epilepsiadiagnoosi hänelle oli alun perin asetettu.

4.5.2 Älyllinen kehitysvammaisuus, sukupuoli ja ikä

Tutkimuksessa tarkasteltiin erikseen yhteyksien voimakkuuksia suhteessa älylliseen kehitysvammaisuuteen, sukupuoleen sekä ikään. Tutkittavat ja kontrollit, joilla oli diagnosoitu älyllinen kehitysvammaisuus, tunnistettiin HILMO:sta ICD-9- (317–319) ja ICD-10 -koodien (F70-F79) avulla. Tutkimuksessa oli yhteensä 960 tutkittavaa tyttöä, joille oli kaltaistettu yhteensä 3826 kontrollia. Tutkittavia poikia oli yhteensä 3745 ja heille oli kaltaistettu 14 919 kontrollia. Tutkittavien ja kontrollien epilepsian diagnosointi-ikää (ts. milloin ensimmäinen epilepsiadiagnoosi on asetettu) verrattiin tutkimuksessa toisiinsa. Tieto epilepsian diagnosointi-ikästä laskettiin HILMO:sta saadun tiedon perusteella.

4.6 Autismikirjon häiriöiden yhteys vanhempien psykiatrisiin häiriöihin (osatyö II)

4.6.1 Äidin ja isän psykiatriset häiriöt

Tieto vanhempien vuodeosastohoitoa vaatineesta psykiatrisesta hoidosta kerättiin HILMO:sta. Vanhemmat kategorisoitiin ensin dikotomisesti kyllä/ei jokin psykiatrisen häiriö -luokkaan. Tämän jälkeen tarkastelua jatkettiin siten, että vanhempi sijoitettiin diagnoosinsa perusteella johonkin seuraavista häiriökategorioista: 1. skitsofreniakirjon häiriöt; 2. affektihäiriöt; 3. neuroottiset ja persoonallisuushäiriöt sekä muut ei-psykoottiset häiriöt; 4. päihdehäiriöt (ICD-koodit, liite 4). Näitä häiriöitä tarkasteltiin hierarkiamallin avulla alkaen skitsofreniakirjon häiriöistä ja loppuen päihdehäiriöihin. Vanhempi pystyi kuulumaan

ainoastaan yhteen edellä mainittuun ryhmään. Tällä pyrittiin vähentämään mahdollisuutta kohtuuttomaan kerroinsuhteiden nousuun rinnakkaissairastavuudesta johtuen. Täten jos vanhemmalla oli diagnosoitu esimerkiksi sekä skitsofrenia että ahdistuneisuushäiriö, hän kuului skitsofreniakirjon ryhmään. Samankaltaista psykiatristen häiriöiden kategorisointia ja hierarkkista mallia on käytetty myös aiemmin (Daniels ym., 2008; Larsson ym., 2005). Tämän lisäksi tarkasteltiin hierarkian ulkopuolella vielä erikseen tyypillisesti lapsuus- ja nuoruusiässä diagnosoitavia häiriöitä (mm. autismikirjon häiriöt, käytöshäiriö, ADHD, liite 4). Vanhempi pystyi kuulumaan tähän ryhmään, vaikka hänellä olisi diagnosoitu jokin hierarkiataarkastelussa oleva häiriö. Tällöin vanhempi, jolla oli diagnosoitu esimerkiksi masennus ja ADHD, kuului sekä affektihäiriö- että lapsuus- ja nuoruusiän häiriöiden kategoriaan, koska tieto mahdollisesti jo varhaisessa iässä alkaneesta psyykkisestä oireilusta voi olla tutkimuksen kannalta merkityksellinen.

Tutkimuksessa tarkasteltiin vielä erikseen, miten autismikirjon häiriöt ovat yhteydessä vanhemman psykiatrisiin häiriöihin, jos toisella tai molemmilla vanhemmilla oli diagnosoitu jokin psykiatrinen häiriö. Myös tässä tarkastelussa vanhemmat kuuluivat ainoastaan dikotomiseen kyllä/ei jokin häiriö -luokkaan, sillä häiriökategorioittain tutkiminen ei olisi ollut mahdollista n-määrän supistumisen vuoksi.

4.6.2 Diagnoosin asettamisen ajankohta suhteessa lapsen syntymään

Vanhempien psykiatrisen diagnoosin asettamisen ajankohta suhteessa lapsen syntymään tutkittiin erillisessä analyysissä. Tällöin kaikki äidit ja isät, jotka olivat saaneet jonkin psykiatrisen häiriön diagnoosin, ositettiin ryhmiin ”kyllä/ei jokin psykiatrinen häiriö ennen lapsen syntymää” tai vaihtoehtoisesti ”kyllä/ei jokin psykiatrinen häiriö lapsen syntymän jälkeen”. Ylimääräisessä analyysissä tarkasteluun otettiin vielä erikseen affektihäiriökategoria, jossa yhteyttä tarkasteltiin suhteessa lapsen syntymään.

4.7 Autismikirjon häiriöiden yhteys sisaruksen psykiatrisiin häiriöihin (osatyö III)

4.7.1 Sisarukset

Biologiset täyssisarukset tunnistettiin Väestörekisterikeskuksesta. Sisarukset olivat syntyneet 1.1.1977–31.12.2005 ja diagnosoitu 1.1.1987–31.12.2009. Autismikirjon häiriötä sairastavalla tutkittavalla ja kontrolleilla piti olla vähintään yksi biologinen sisarus, jotta heidät kelpuutettiin mukaan tutkimukseen. Kaikki sisarukset, jotka olivat syntyneet ennen vuotta 1977 tai vuoden 2005 jälkeen suljettiin tutkimuksen ulkopuolelle. Lisäksi sisaruksista poistettiin kaikki ne, jotka olivat kuolleet ennen kolmen vuoden ikää. Tällöin autismikirjon häiriötä sairastavia tutkittavia jäi jäljelle 3578 ja kontrolleja 11 775. Tutkittavista 913:lla oli lapsuusiän autismi, 1367:lla Aspergerin oireyhtymä ja 1298:lla PDD-NOS. Tutkittavilla oli yhteensä 6022 (keskimäärin 1.7) sisarusta ja kontrolleilla 22 129 (keskimäärin 1.9) sisarusta.

4.7.2 Sisarusten psykiatriset häiriöt

Tieto sisarusten psykiatrisesta hoidosta kerättiin HILMO:sta ICD-9 ja ICD-10 -koodien perusteella (ICD-koodit, liite 5). Sisarukset kategorisoitiin ensiksi dikotomisesti kyllä/ei jokin psykiatrinen häiriö -luokkaan. Tämän jälkeen tarkastelua jatkettiin siten, että sisarus sijoitettiin diagnoosi(e)nsa perusteella seuraaviin häiriökategorioihin: skitsofreniakirjon häiriöt; affektihäiriöt; ahdistuneisuushäiriöt; neuroottiset ja persoonallisuushäiriöt sekä muut ei-psykoottiset häiriöt; päihdehäiriöt. Tämän jälkeen tarkastelua jatkettiin tutkimalla tyypillisesti lapsuusiässä alkavia häiriöitä. Samaan tapaan kuin aiemmin, sisarukset kategorisoitiin ensin dikotomisesti kyllä/ei -luokkaan. Tämän jälkeen tarkastelua jatkettiin siten, että erikseen tutkittiin vielä seuraavia häiriöitä: autismikirjon häiriöt; ADHD; älyllinen kehitysvammaisuus; lapsuusiän tunne-elämän häiriöt; oppimisen ja motoriikan häiriöt; käytös- ja uhmakkuushäiriöt; tic-häiriöt. Sisarus sijoitettiin siihen ryhmään tai niihin ryhmiin, josta hän oli saanut diagnoosin. Jos hänellä oli diagnosoitu esimerkiksi masennus ja ADHD, sisarus kategorisoitiin seuraaviin luokkiin: jokin psykiatrinen häiriö; affektihäiriö; lapsuusiässä alkavat häiriöt; ADHD. Lisäanalyysissä yhteyksien voimakkuuksia tarkasteltiin vielä poistamalla aineistoista kaikki sisarukset, joille oli diagnosoitu jokin autismikirjon häiriö (ICD-9/10: 299; F84).

4.7.3 Sukupuoli ja älyllinen kehitysvammaisuus

Tutkimuksessa tarkasteltiin erikseen yhteyksien voimakkuuksia sukupuolittain suhteessa kuhunkin häiriökategoriaan. Tutkimuksessa tarkasteltiin yhteensä 737 tutkittavaa tyttöä, joille oli kaltaistettu yhteensä 2430 kontrollia ja 2841 tutkittavaa poikaa, joille oli kaltaistettu 9345 kontrollia. Lisäksi yhteyksien voimakkuuksia sisaruksilla esiintyviin häiriöihin tarkasteltiin osittamalla aineisto älyllisen kehitysvammaisuuden suhteen, josta kerättiin tieto HILMO:sta ICD-9 ja ICD-10 -koodien perusteella (317–319; F70–F79).

4.8 Tutkimuksen eettisyys

Rekisteritutkimuksen suorittaminen ei edellytä eettisen toimikunnan lausuntoa. Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiriin kuntayhtymän eettinen toimikunta on kuitenkin käsitellyt ja hyväksynyt hakemuksen (02/2007). Tutkimusrekisterin ylläpitäjänä toimii Turun yliopiston lääketieteellisen tiedekunnan kliininen laitos, lastenpsykiatria (04/2007).

4.9 Tilastolliset menetelmät

Osatöissä I ja II autismikirjon häiriön ja altisteen välistä yhteyttä tutkittiin ehdollisella logistisella regressioanalyysillä (taulukko 4). Osatyössä III käytettiin yleistettyihin estimointiyhtälöihin perustuvaa Poissonin regressioanalyysiä. Kaikissa osatöissä yhteyksiä arvioitiin ensimmäiseksi vakioimattomilla kerroin- tai riskisuhteilla ja 95 %:n luottamusvälillä. Vakioimattomien analyysien jälkeen laskettiin vakioidut analyysit mahdollisilla väliin tulevilla muuttujilla. Kaikissa analyysissä tilastollisesti merkitseviksi arvioitiin tulokset, joiden kaksisuuntainen p-arvo <0.05. Analysointiin käytettiin SAS-tilasto-ohjelmaa (versiot 9.2; 9.3; 9.4) (SAS Institute Inc.; Cary, NC, USA).

Näiden menetelmien lisäksi toisessa osatyössä tarkasteltiin parittaisen vertailun avulla, eroavatko eri psykiatrisille häiriöille laskettujen kerroinsuhteiden voimakkuudet toisistaan tilastollisesti merkitsevästi tarkasteltaessa autismikirjon häiriöitä erillisissä luokissa (ts. lapsuusiän autismi, Aspergerin oireyhtymä ja PDD-NOS). Tämän lisäksi tutkimuksessa analysoitiin vielä ehdollisella logistisella regressiomallilla kerroinsuhteiden tilastollisesti merkitsevää eroa tilanteessa, jossa molemmilla vanhemmilla on diagnosoitu jokin psykiatrinen häiriö, verrattuna tilanteeseen, jossa vain toisella vanhemmalla on diagnosoitu jokin psykiatrinen häiriö.

Kolmannessa osatyössä vertailtiin tutkittavien ja kontrollien sisarusten diagnosointi-ikä Wilcoxonin testillä. Tämän lisäksi Pearsonin χ^2 -testillä tutkittiin tilastollista merkitsevyyttä sille, eroavatko tutkittavien ja kontrollien sisarusparvien koot toisistaan sekä eroavatko tutkittavien ja kontrollien sisarusten sukupuolijakaumat toisistaan. Lisäksi interaktioanalyysillä tutkittiin, eroavatko riskisuhteiden voimakkuudet toisistaan tilastollisesti merkitsevästi vertailtaessa tutkittavien tyttöjen sisaruksilla vs. tutkittavien poikien sisaruksilla esiintyviä psykiatrisia häiriöitä.

Taulukko 4. Yhteenvedo käytetyistä tilastollisista menetelmistä.

Osatyö	Altiste	Yhteyden voimakkuus	Väliin tulevat muuttujat	Tilastollinen menetelmä
I	Epilepsia	Kerroinsuhde 95 %:n luottamusvälillä, vakioimaton ja vakioitu	Gestaatioikä, äidin raskaudenaikainen tupakointi, äidin psykiatriset häiriöt, vanhempien epilepsia, syntymäpaino, 1 minuutin Apgar-pisteet	Ehdollinen logistinen regressioanalyysi
	Epilepsia ositettuna kehitysvammaisuuden ja tutkittavan sukupuolen mukaan	- ” -	- ” -	- ” -
	Epilepsian diagnosointi-ikä	-	-	Pearsonin χ^2 -testi ja Fisherin tarkka testi
II	Äidin psykiatriset häiriöt	Kerroinsuhde 95 %:n luottamusvälillä, vakioimaton ja vakioitu	Syntymäpaino suhteutettuna gestaatioikään, äidin raskaudenaikainen tupakointi, vanhempien ikä	Ehdollinen logistinen regressioanalyysi
	Isän psykiatriset häiriöt	- ” -	- ” -	- ” -
	Psykiatrinen häiriö ositettuna: a.) äidillä häiriö, isällä ei, b.) isällä häiriö, äidillä ei; c.) toisella vanhemmalla häiriö, toisella ei, d.) molemmilla vanhemmilla häiriö	- ” -	- ” -	- ” -
	Diagnoosin asettamisen ajankohta suhteessa lapsen syntymäajankohtaan	Kerroinsuhde 95 %:n luottamusvälillä, vakioimaton	-	”
III	Sisarusten psykiatriset häiriöt	Riskisuhde 95 %:n luottamusvälillä, vakioimaton ja vakioitu	Vanhempien psykiatriset häiriöt, vanhempien ikä, äidin sosioekonominen asema	Poissonin regressioanalyysi
	Sisarusten psykiatriset häiriöt ositettuna kehitysvammaisuuden ja tutkittavan sukupuolen mukaan	32 - ” -	- ” -	- ” -

5. TULOKSET

5.1 Autismikirjon häiriöiden yhteys epilepsiaan (osatyö I)

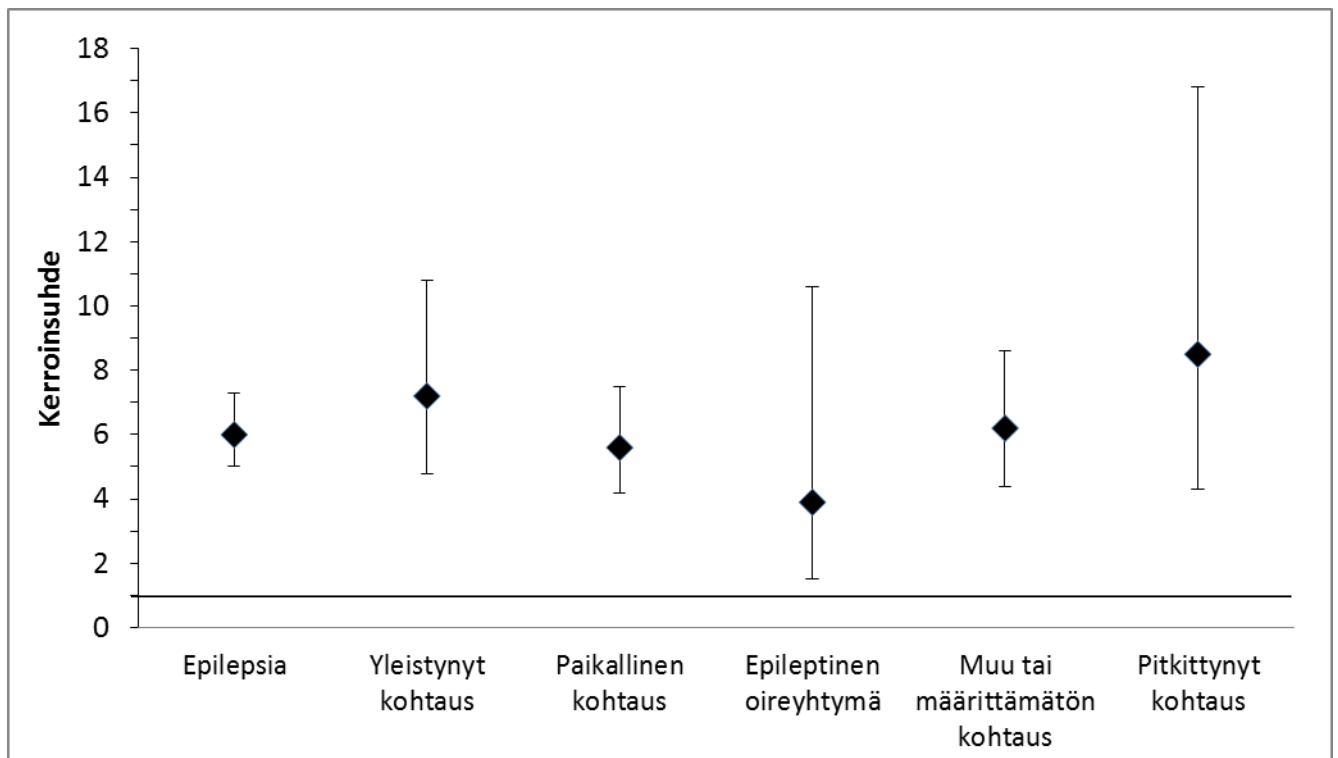
Lähes 7 %:lla tutkituista oli diagnosoitu epilepsia, kun vastaava luku kontrolleilla oli noin 1 % (taulukko 5). Tutkittavista yli puolet (55 %) oli saanut ensin epilepsiadiagnoosin ja vasta sen jälkeen autismikirjon häiriön diagnoosin. Vastaavasti 44 % oli saanut ensin autismikirjon häiriön diagnoosin ja vasta sen jälkeen epilepsiadiagnoosin. Loput tutkituista olivat saaneet molemmat diagnoosit samaan aikaan.

Taulukko 5. Epilepsian ja eri epilepsiatyyppien frekvenssit tutkituilla ja kontrolleilla. Muokattu Jokiranta ym., 2014 tutkimuksesta, osajulkaisu I.

	Autismikirjon häiriö		Lapsuusiän autismi		Aspergerin oireyhtymä		PDD-NOS	
	Tutkittu n (%)	Kontrolli n (%)	Tutkittu n (%)	Kontrolli n (%)	Tutkittu n (%)	Kontrolli n (%)	Tutkittu n (%)	Kontrolli n (%)
Epilepsia	312 (6.6)	217 (1.2)	111 (9.8)	51 (1.1)	56 (3.1)	83 (1.2)	145 (8.1)	83 (1.2)
Epilepsiatyyppi								
Yleistynyt	74 (1.6)	43 (0.2)	26 (2.6)	13 (0.3)	11 (0.6)	15 (0.2)	37 (2.1)	15 (0.2)
<i>Idiopaattinen</i>								
<i>yleistyvä</i>	61 (1.3)	34 (0.2)	21 (1.9)	10 (0.2)	9 (0.5)	13 (0.2)	31 (1.7)	11 (0.2)
<i>Symptomaattinen</i>								
<i>yleistyvä</i>	12 (0.3)	9 (0.05)	5 (0.4)	3 (0.07)	2 (0.1)	2 (0.03)	5 (0.3)	4 (0.06)
Paikallinen	128 (2.7)	95 (0.5)	41 (3.6)	16 (0.4)	38 (1.7)	31 (0.5)	56 (3.1)	41 (0.6)
<i>Idiopaattinen</i>								
<i>paikallinen</i>	30 (0.6)	23 (0.1)	7 (0.6)	2 (0.04)	4 (0.2)	9 (0.1)	19 (1.1)	12 (0.2)
<i>Symptomaattinen</i>								
<i>paikallinen</i>	92 (2.0)	70 (0.4)	33 (2.9)	14 (0.3)	23 (1.3)	28 (0.4)	36 (2.0)	28 (0.4)
Epileptiset oireyhtymät	8 (0.2)	9 (0.05)	3 (0.3)	2 (0.04)	1 (0.06)	2 (0.03)	4 (0.2)	5 (0.07)
Muu tai määrittämätön	102 (2.2)	70 (0.4)	41 (3.6)	20 (0.4)	13 (0.7)	28 (0.4)	48 (2.7)	22 (0.3)
Pitkittänyt kohtaus	30 (0.6)	14 (0.1)	12 (1.1)	3 (0.1)	2 (0.1)	9 (0.1)	16 (0.9)	2 (0.03)
<i>Yleistynyt</i>	11 (0.2)	6 (0.03)	4 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.07)	7 (0.4)	1 (0.01)
<i>Psykomotorinen</i>	6 (0.1)	2 (0.01)	2 (0.2)	1 (0.02)	0 (0.0)	1 (0.01)	4 (0.2)	0 (0.0)
<i>Partialis continua</i>	0 (0.0)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.0)

Autismikirjon häiriöt olivat yhteydessä epilepsiaan sekä kaikkiin tutkittuihin epilepsiatyyppeihin (kuva 2). Tutkittaessa erikseen lapsuusiän autismiin, Aspergerin oireyhtymän ja PDD-NOS:in yhteyttä epilepsiaan havaittiin, että nämä kaikki olivat yhteydessä epilepsiaan (taulukko 6). Yhteys oli suhteellisesti voimakkainta suhteessa lapsuusiän autismiin ja PDD-NOS:iin. Lapsuusiän autismi oli tutkituista autismikirjon häiriöiden luokista ainoa, joka oli yhteydessä kaikkiin tutkittuihin epilepsiatyyppeihin. Aspergerin oireyhtymä oli yhteydessä kaikkiin epilepsiatyyppeihin paitsi epileptiseen

oireyhtymään sekä pitkittyneeseen kohtaukseen. PDD-NOS oli yhteydessä kaikkiin muihin epilepsiatyyppeihin paitsi epileptiseen oireyhtymään (taulukko 6).



Taulukko 6. Lapsuusiän autismin, Aspergerin oireyhtymän ja PDD-NOS:in yhteys epilepsiaan ja eri epilepsiatyyppeihin.

	Lapsuusiän autismi	Aspergerin oireyhtymä	PDD-NOS
	OR (95 % LV)	OR (95 % LV)	OR (95 % LV)
Epilepsia	9.9 (6.8–14.3)	3.0 (2.1–4.4)	6.8 (5.1–9.2)
Yleistynyt kohtaus	9.5 (4.5–19.9)	3.6 (1.6–8.2)	9.3 (4.9–17.6)
Paikallinen kohtaus	12.5 (6.6–23.7)	3.4 (2.0–5.7)	5.3 (3.4–8.2)
Epileptinen oireyhtymä	10.4 (1.4–77.6)	2.3 (0.2–26.1)	2.8 (0.7–11.2)
Muu tai määrittämätön kohtaus	8.2 (4.6–14.4)	2.2 (1.1–4.5)	9.2 (5.3–15.8)
Pitkittynyt kohtaus	20.5 (4.4–94.5)	0.9 (0.2–4.5)	28.1 (6.4–123.8)

Lihavoidut arvot ovat tilastollisesti merkitseviä ($p < 0.05$).

LV=luottamusväli, OR=kerroinsuhde

Taulukossa 7 esitetään autismikirjon häiriöiden yhteys epilepsiaan ositettuna älyllisen kehitysvammaisuuden sekä tutkittavan sukupuolen mukaan. Tarkastelua ei ole Aspergerin oireyhtymän ja älyllisen kehitysvammaisuuden välillä, koska vain harvalla tutkittavalla oli diagnosoitu molemmat (1.3 %). Lähes puolet tutkittavista (46 %), joilla esiintyi lisäksi älyllistä kehitysvammaisuutta, oli ensin saanut epilepsiadiagnoosin ja vasta myöhemmin autismikirjon häiriöiden ja älyllisen kehitysvammaisuuden diagnoosin. Sama osuus (45 %) oli ensin saanut autismikirjon häiriöiden diagnoosin ja vasta myöhemmin epilepsian ja älyllisen kehitysvammaisuuden diagnoosin. Lapsuusiän autismi ja PDD-NOS olivat

yhteydessä epilepsiaan riippumatta älyllisestä kehitysvammaisuudesta, mutta yhteydet olivat suhteellisesti voimakkaammat, kun rinnakkaissairautena esiintyi älyllinen kehitysvammaisuus (taulukko 7). Lisäksi havaittiin, että yhteys autismikirjon häiriöiden ja epilepsian välillä oli sekä tytöillä että pojilla suhteellisesti voimakkaampi silloin, kun rinnakkaissairautena esiintyi älyllinen kehitysvammaisuus.

Taulukko 7. Epilepsian yhteys autismikirjon häiriöihin pojilla ja tytöillä, kun rinnakkaissairautena on tai ei ole älyllistä kehitysvammaisuutta.

	Autismikirjon häiriö	Lapsuusiän autismi	Aspergerin oireyhtymä	PDD-NOS
	OR (95 % LV)	OR (95 % LV)	OR (95 % LV)	OR (95 % LV)
Epilepsia ilman älyllistä kehitysvammaisuutta	4.7 (3.7–5.9)	6.6 (3.9–11.1)	3.1 (2.1–4.6)	5.8 (4.1–8.3)
Poika	4.1 (3.2–5.4)	6.0 (3.2–11.3)	3.2 (2.1–4.9)	4.7 (3.1–7.1)
Tyttö	7.2 (4.4–11.7)	10.1 (3.7–27.4)	2.6 (1.04–6.5)	12.5 (5.6–28.0)
Epilepsia ja älyllinen kehitysvammaisuus	10.3 (7.2–14.7)	17.2 (9.6–30.6)	–	10.5 (6.0–18.5)
Poika	9.3 (6.1–14.2)	17.4 (8.9–34.1)	–	7.2 (3.6–14.3)
Tyttö	15.9 (7.7–32.7)	17.6 (5.5–55.8)	–	36.5 (10.0–133.8)

Lihavoidut arvot ovat tilastollisesti merkitseviä (p<0.05).

LV=luottamusväli, OR=kerroinsuhde

Tarkasteltaessa autismikirjon häiriöiden, epilepsian ja älyllisen kehitysvammaisuuden diagnosointiajankohtia suhteessa toisiinsa prosentuaaliset osuudet poikien ja tyttöjen kesken jakautuivat samankaltaisesti. Pojista noin viidennes (22 %) oli ensin saanut autismidiagnoosin ja vasta sen jälkeen epilepsia- ja kehitysvammaisuusdiagnoosin. Vastaava luku tytöillä oli 27 %. Yli puolet pojista (55 %) ja lähes puolet tytöistä (49 %) oli ensin saanut epilepsidiagnoosin ja vasta sen jälkeen kehitysvammaisuus- ja autismidiagnoosin. Pojista viidesosa (22 %) ja tytöistä neljäsosa (24 %) oli saanut ensin kehitysvammaisuusdiagnoosin, jonka jälkeen autismi- ja epilepsidiagnoosin.

Epilepsian ilmaantuvuusikä ei eronnut merkitsevästi tutkittujen ja kontrollien välillä, kun sitä tarkasteltiin suhteessa koko autismikirjon häiriöihin sekä suhteessa lapsuusiän autismiin, Aspergerin oireyhtymään ja PDD-NOS:iin (p>0.05).

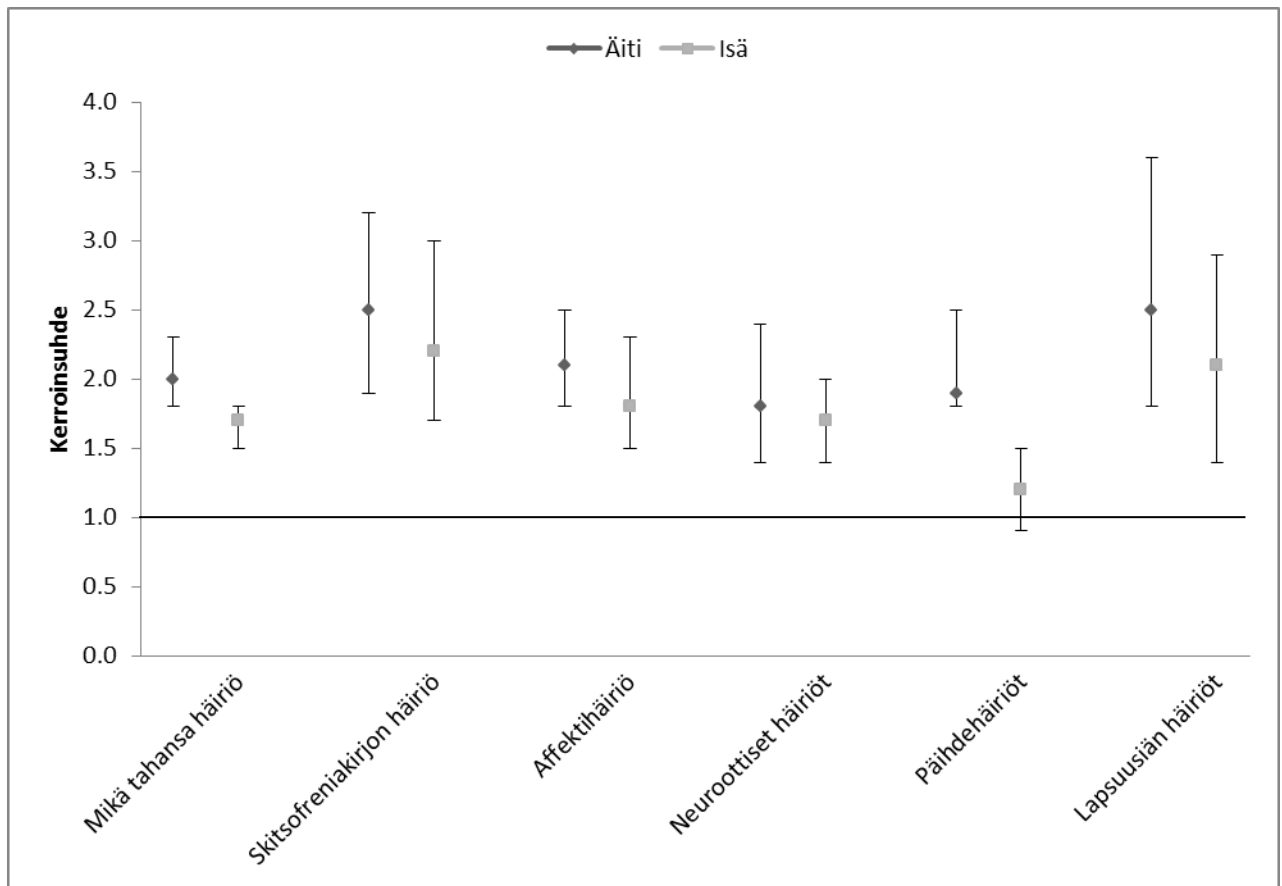
5.2 Autismikirjon häiriöiden yhteys vanhempien psykiatrisiin häiriöihin (osatyö II)

Taulukossa 8 esitetään tutkittujen ja kontrollien vanhemmilla diagnosoitujen psykiatristen häiriöiden frekvenssit. Tutkittujen vanhemmista noin 11 %:lla äideistä ja isistä oli diagnosoitu jokin psykiatrinen häiriö, kun vastaava luku kontrollien äideillä ja isillä oli noin 6 %.

Taulukko 8. Tutkittujen ja kontrollien vanhemmilla diagnosoidut psykiatriset häiriöt. Muokattu Jokiranta ym., 2013 tutkimuksesta, osajulkaisu II.

	Autismikirjon häiriö		Lapsuusiän autismi		Aspergerin oireyhtymä		PDD-NOS	
	Tutkittu n (%)	Kontrolli n (%)	Tutkittu n (%)	Kontrolli n (%)	Tutkittu n (%)	Kontrolli n (%)	Tutkittu n (%)	Kontrolli n (%)
Äidillä jokin psykiatrinen häiriö	516 (11.0)	1025 (5.5)	92 (8.1)	225 (5.0)	166 (9.3)	417 (5.9)	258 (14.4)	387 (5.4)
Skitsofrenia-kirjon häiriöt	114 (2.4)	191 (1.0)	17 (1.5)	42 (0.9)	31 (1.7)	76 (1.1)	66 (3.7)	73 (1.0)
Affektihäiriö	211 (4.5)	405 (2.2)	37 (3.3)	78 (1.7)	77 (4.3)	185 (2.6)	97 (5.4)	143 (2.0)
Neuroottiset häiriöt	121 (2.6)	280 (1.5)	23 (2.0)	62 (1.4)	40 (2.2)	107 (1.5)	58 (3.2)	111 (1.6)
Päihdehäiriöt	53 (1.1)	103 (0.6)	11 (1.0)	32 (0.7)	13 (0.7)	33 (0.5)	29 (1.6)	38 (0.5)
Lapsuusiän häiriöt	57 (1.2)	85 (0.5)	6 (0.5)	19 (0.4)	19 (1.1)	27 (0.4)	22 (1.8)	39 (0.6)
Isällä jokin psykiatrinen häiriö	578 (12.5)	1465 (7.9)	114 (10.3)	353 (7.9)	198 (11.3)	575 (8.2)	266 (15.2)	537 (7.6)
Skitsofrenia-kirjon häiriöt	76 (1.7)	145 (0.8)	18 (1.6)	39 (0.9)	20 (1.1)	56 (0.8)	38 (2.2)	50 (0.7)
Affektihäiriö	183 (4.0)	416 (2.2)	35 (3.2)	84 (1.9)	79 (4.5)	169 (2.4)	69 (4.0)	163 (2.3)
Neuroottiset häiriöt	199 (4.3)	506 (2.7)	37 (3.3)	131 (2.9)	64 (3.7)	186 (2.7)	98 (5.6)	189 (2.7)
Päihdehäiriöt	104 (2.3)	353 (1.9)	19 (1.7)	86 (1.9)	30 (1.7)	145 (2.1)	55 (3.1)	122 (1.7)
Lapsuusiän häiriöt	50 (1.1)	105 (0.6)	8 (0.7)	31 (0.7)	13 (0.7)	44 (0.6)	29 (1.7)	30 (0.4)

Autismikirjon häiriöt olivat yhteydessä sekä äidin että isän skitsofreniakirjon häiriöihin, affektihäiriöihin, neuroottisiin häiriöihin sekä lapsuusiän häiriöihin (kuva 3). Lisäksi autismikirjon häiriöt olivat yhteydessä äidin päihdehäiriöihin. Autismikirjon häiriöt olivat suhteellisesti voimakkaimmin yhteydessä sekä äidin että isän skitsofreniakirjon ja lapsuusiän häiriöihin. Yhteydet olivat kaikissa tutkituissa häiriöissä suhteellisesti voimakkaampia äideillä kuin isillä (kuva 3).



Kuva 3. Autismikirjon häiriöiden yhteys äitien ja isien psykiatriisiin häiriöihin. Yhteyttä kuvataan kerroinsuhteilla, joille on laskettu 95 %:n luottamusväli. Yhteys on tilastollisesti merkitsevä niillä kerroinsuhteilla, joiden luottamusväli on yli 1.0 tai alle 1.0.

Lapsuusiän autismin, Aspergerin oireyhtymän ja PDD-NOS:in yhteys äidin ja isien psykiatriisiin häiriöihin esitetään taulukossa 9. Äidin affektihäiriöt olivat tutkituista häiriöluokista ainoa, johon sekä lapsuusiän autismi, Aspergerin oireyhtymä ja PDD-NOS olivat yhteydessä. Suhteellisesti voimakkaimmat yhteydet havaittiin PDD-NOS:in ja äidin psykiatristen häiriöiden välillä. PDD-NOS:in ja äidin skitsofreniakirjon häiriöiden välinen yhteys oli tilastollisesti voimakkaampi kuin lapsuusiän autismin ja Aspergerin oireyhtymän sekä äidin skitsofreniakirjon välinen yhteys ($p < 0.01$). Isän affektihäiriöt olivat äitien affektihäiriöiden tavoin tutkituista häiriöluokista ainoa, johon sekä lapsuusiän autismi, Aspergerin oireyhtymä ja PDD-NOS olivat yhteydessä (taulukko 9). Myös isien kohdalla suhteellisesti voimakkaimmat yhteydet havaittiin PDD-NOS:in ja isän psykiatristen häiriöiden välillä, erityisesti PDD-NOS:in ja skitsofreniakirjon häiriöiden sekä PDD-NOS:in ja lapsuusiän häiriöiden välillä (taulukko 9).

Autismikirjon häiriöiden havaittiin olevan yhteydessä vanhempien psykiatriisiin häiriöihin riippumatta siitä, oliko vanhempi diagnosoitu ennen vai jälkeen lapsen syntymän ($p < 0.05$). Lisätarkastelussa tutkittiin vielä erikseen vanhempien affektihäiriöiden diagnosoinnin ajankohdan suhdetta lapsen syntymän ajankohtaan. Tällöin havaittiin, että autismikirjon häiriöt olivat yhteydessä myös vanhempien affektihäiriöihin riippumatta diagnoosin asettamisen ajankohdasta ($p < 0.05$).

Taulukko 9. Lapsuusiän autismin, Aspergerin oireyhtymän ja PDD-NOS:in yhteys äitien ja isien psykiatrisiin häiriöihin.

	Lapsuusiän autismi	Aspergerin oireyhtymä	PDD-NOS
	OR (95 % LV)	OR (95 % LV)	OR (95 % LV)
Äiti			
Jokin psykiatrinen häiriö	1.6 (1.3–2.1)	1.7 (1.4–2.0)	2.7 (2.2–3.2)
Skitsofreniakirjon häiriö	1.7 (0.96–3.1)	1.7 (1.1–2.6)	3.8 (2.7–5.5)
Affektihäiriö	1.9 (1.3–2.9)	1.7 (1.3–2.3)	2.7 (2.1–3.6)
Neuroottiset häiriöt	1.5 (0.9–2.6)	1.7 (1.1–2.4)	2.1 (1.5–3.0)
Päihdehäiriöt	1.3 (0.6–2.7)	1.7 (0.9–3.3)	2.6 (1.5–4.3)
Lapsuusiän häiriöt	1.1 (0.4–2.9)	3.1 (1.7–5.7)	2.8 (1.7–4.7)
Isä			
Jokin psykiatrinen häiriö	1.3 (1.1–1.7)	1.5 (1.3–1.8)	2.0 (1.7–2.4)
Skitsofreniakirjon häiriö	1.8 (1.02–3.3)	1.4 (0.8–2.5)	3.4 (2.2–5.4)
Affektihäiriö	1.6 (1.1–2.5)	2.0 (1.5–2.6)	1.7 (1.3–2.3)
Neuroottiset häiriöt	1.2 (0.8–1.8)	1.6 (1.2–2.2)	2.1 (1.6–2.8)
Päihdehäiriöt	0.9 (0.5–1.6)	0.9 (0.6–1.3)	1.7 (1.2–2.4)
Lapsuusiän häiriöt	0.9 (0.4–2.2)	1.6 (0.8–3.0)	3.4 (2.0–6.0)

Lihavoidut arvot ovat tilastollisesti merkitseviä ($p < 0.05$).

LV=luottamusväli, OR=kerroinsuhde

Autismikirjon häiriöiden yhteys vanhempien psykiatrisiin häiriöihin silloin, kun joko toisella tai molemmilla vanhemmista on diagnosoitu jokin psykiatrinen häiriö, esitetään taulukossa 10. Autismikirjon häiriöt olivat yhteydessä vanhempien psykiatrisiin häiriöihin huolimatta siitä, kummalla vanhemmalla häiriö oli diagnosoitu, mutta yhteys oli suhteellisesti voimakkainta silloin, kun molemmilla vanhemmista oli diagnosoitu jokin psykiatrinen häiriö. Lisätarkastelussa havaittiin, että molemmilla vanhemmilla diagnosoitu psykiatrinen häiriö kasvatti tilastollisesti merkitsevästi lapsen riskiä vain PDD-NOS:iin verrattaessa vanhempiin, joista vain toisella on psykiatrisen häiriön diagnoosi (OR 3.0, 95 % LV: 1.4–6.5).

Taulukko 10. Autismikirjon häiriöiden yhteys vanhempien psykiatrisiin häiriöihin, kun toisella tai molemmilla vanhemmista on diagnosoitu jokin psykiatrinen häiriö.

	Autismikirjon häiriö	Lapsuusiän autismi	Aspergerin oireyhtymä	PDD-NOS
	OR (95 % LV)	OR (95 % LV)	OR (95 % LV)	OR (95 % LV)
Äidillä				
psykiatrinen häiriö, mutta ei isällä	1.9 (1.7–2.2)	1.4 (1.02–1.9)	1.7 (1.3–2.1)	2.4 (2.0–3.0)
Isällä psykiatrinen häiriö, mutta ei äidillä	1.6 (1.4–1.8)	1.2 (0.95–1.6)	1.5 (1.2–1.8)	1.9 (1.6–2.4)
Toisella vanhemmista psykiatrinen häiriö	1.7 (1.5–1.9)	1.3 (1.1–1.6)	1.5 (1.3–1.8)	2.1 (1.8–2.4)
Molemmilla vanhemmilla psykiatrinen häiriö	3.1 (2.4–4.0)	2.3 (1.3–4.1)	2.4 (1.5–3.7)	4.3 (2.9–6.3)

Lihavoidut arvot ovat tilastollisesti merkitseviä (p<0.05).

LV=luottamusväli, OR=kerroinsuhde

5.3 Autismikirjon häiriöiden yhteys sisarusten psykiatrisiin häiriöihin (osatyö III)

Tutkituilla, joilla oli diagnosoitu joko lapsuusiän autismi tai Aspergerin oireyhtymä, oli vähemmän sisarusia kuin kontrolleilla (p<0.0001). Lapsuusiän autismia sairastavista tutkituista 55 %:lla oli vain yksi sisarus, kun vastaava luku kontrolleilla oli 52 %. Aspergerin oireyhtymää sairastavista 56 %:lla ja kontrolleista 51 %:lla oli vain yksi sisarus. PDD-NOS:in kohdalla sisarusten lukumäärässä ei ollut eroa tutkittujen ja kontrollien välillä (p=0.32). Frekvenssit niistä tutkituista ja kontrolleista, joiden sisaruksilla oli diagnosoitu jokin psykiatrinen häiriö, esitetään taulukossa 11. Lisäksi taulukossa esitetään tutkittujen ja kontrollien sisarusten keskimääräiset diagnosointi-iat eri häiriöissä. Lähes kaikissa tutkituissa häiriöissä tutkittujen sisarukset diagnosoitiin nuorempana kuin kontrollien sisarukset (taulukko 11).

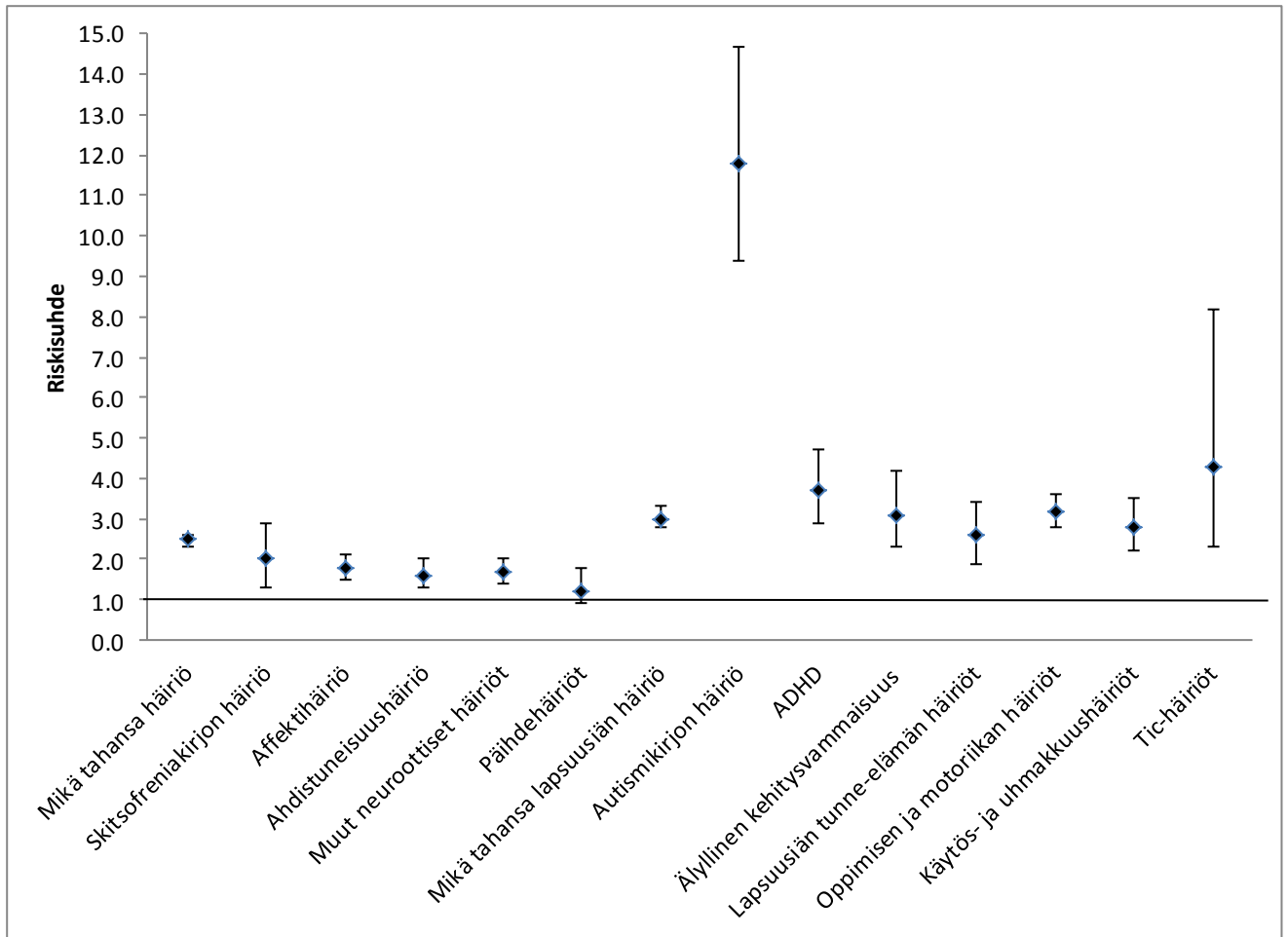
Taulukko 11. Tutkitut ja kontrollit, joiden sisaruksilla oli diagnosoitu psykiatrinen häiriö. Muokattu Jokiranta-Olkoniemi ym., 2016 tutkimuksesta, osajulkaisu III.

	Autismikirjon häiriö		Sisaruksella diagnosoidun häiriön diagnosointi-ikä (M, S.D.)		p
	Tutkittu n = 3,578 (%)	Kontrolli n = 11,775 (%)	Tutkittu n = 1,319	Kontrolli n = 2,052	
Mikä tahansa psykiatrinen häiriö	1319 (36.9)	2052 (17.4)	8.9 (5.5)	11.0 (6.2)	***
Skitsofreniakirjon häiriö	64 (1.8)	98 (0.8)	17.3 (4.2)	19.2 (4.1)	*
Affektihäiriö	284 (7.9)	521 (4.4)	15.7 (4.4)	17.5 (4.3)	***
Ahdistuneisuus-häiriö	165 (4.6)	314 (2.7)	15.6 (4.8)	17.0 (5.3)	***
Muut neuroottiset häiriöt	279 (7.8)	516 (4.4)	14.4 (5.9)	15.6 (6.2)	**
Päihdehäiriöt	64 (1.8)	98 (0.8)	19.0 (3.5)	18.7 (4.3)	e.m.
Mikä tahansa lapsuusiässä alkava häiriö	1056 (29.5)	1357 (11.5)	7.4 (4.1)	8.1 (4.2)	***
Autismikirjon häiriö	374 (10.5)	125 (1.1)	7.3 (3.8)	8.5 (4.5)	*
ADHD	189 (5.3)	180 (1.5)	8.9 (4.2)	9.5 (3.8)	*
Älyllinen kehitysvammaisuus	104 (2.9)	137 (1.2)	7.4 (4.4)	6.8 (4.2)	e.m.
Lapsuusiän tunne-elämän häiriöt	126 (3.5)	157 (1.3)	12.3 (3.7)	13.1 (3.8)	e.m.
Oppimisen ja motoriikan häiriöt	563 (15.7)	697 (5.9)	5.9 (3.0)	6.9 (3.4)	***
Käytös- ja uhmakkuushäiriöt	180 (5.0)	221 (1.9)	10.7 (3.5)	11.9 (3.2)	***
Tic-häiriöt	28 (0.8)	24 (0.2)	9.6 (3.2)	9.6 (3.7)	e.m.

*= p< 0.05, **= p< 0.01, ***= p< 0.001, e.m. = ei merkitsevä

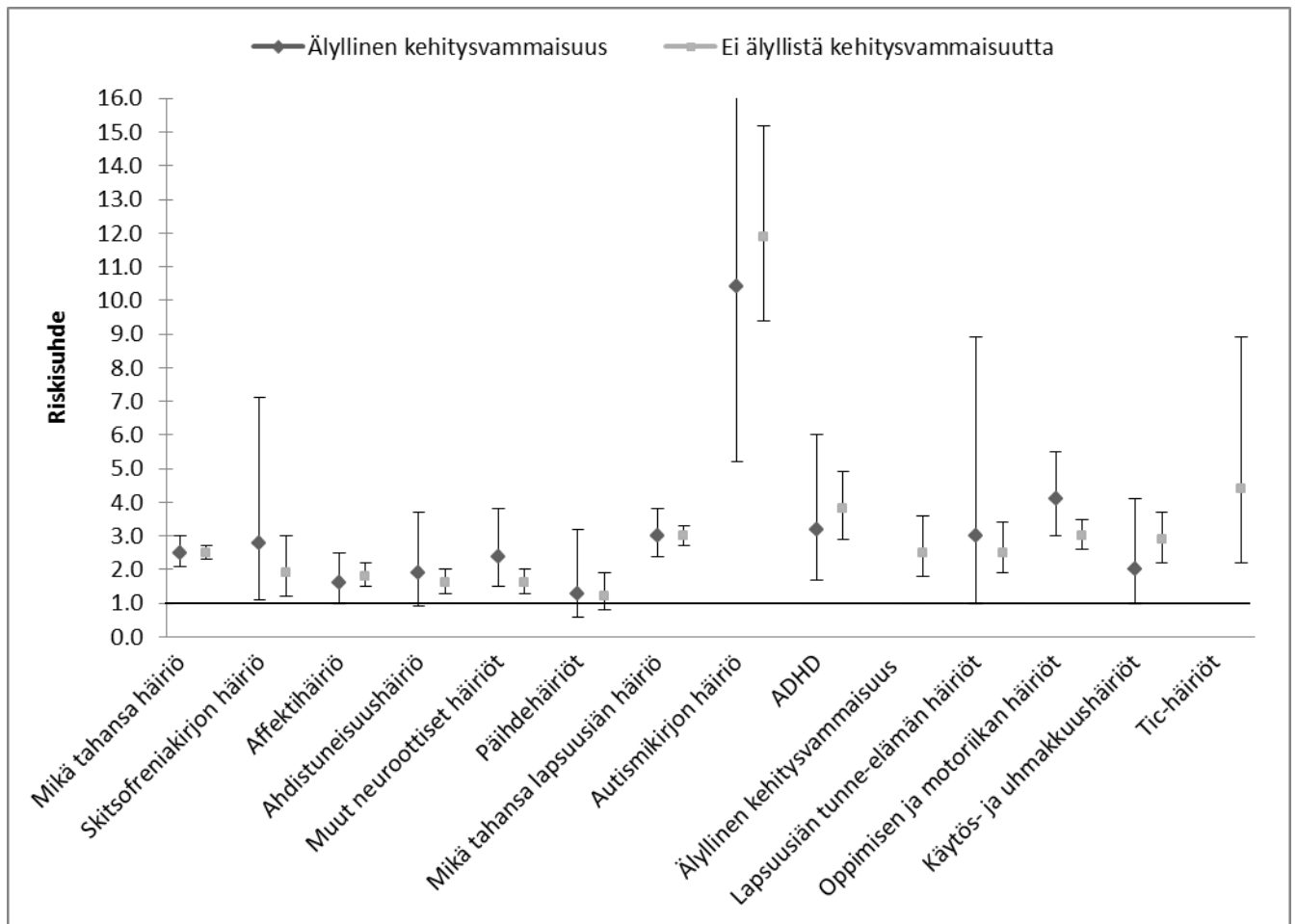
M = keskiarvo, S.D. = keskihajonta

Autismikirjon häiriöt olivat yhteydessä kaikkiin sisaruksilla tutkittuihin häiriöihin lukuun ottamatta sisaruksen päihdehäiriöitä (kuva 4). Suhteellisesti voimakkaimmat yhteydet havaittiin autismikirjon häiriöiden ja sisaruksen lapsuusiän häiriöiden välillä tarkoittaen autismikirjon häiriöitä, ADHD:tä, älyllistä kehitysvammaisuutta, lapsuusiän tunne-elämän häiriöitä, oppimisen ja motoriikan häiriöitä, käytös- ja uhmakkuushäiriöitä sekä tic-häiriöitä (kuva 4).



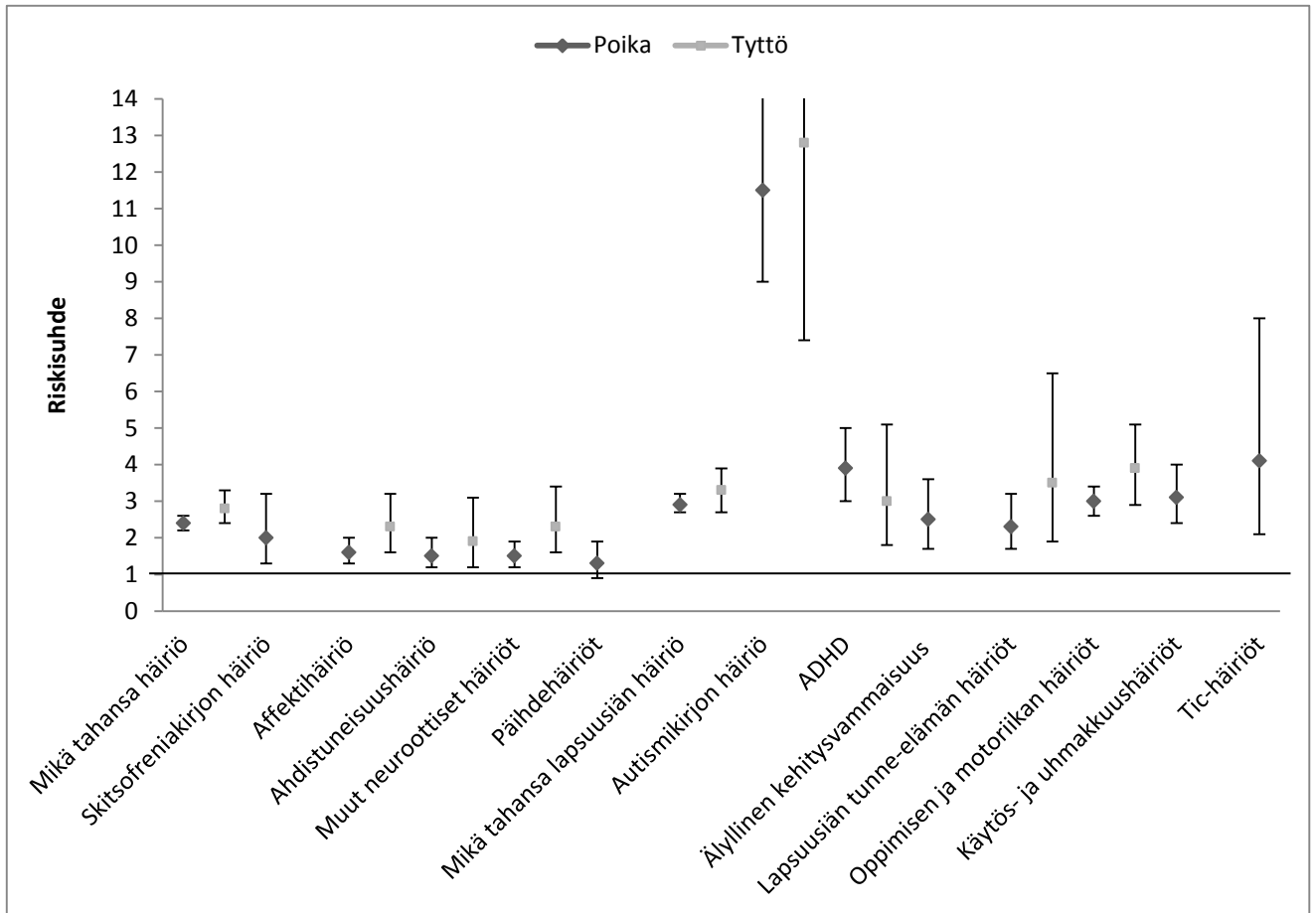
Kuva 4. Autismikirjon häiriöiden yhteys sisarusten psykiatrisiin häiriöihin. Yhteyttä kuvataan riskisuhteilla, joille on laskettu 95 %:n luottamusväli. Yhteys on tilastollisesti merkitsevä niillä riskisuhteilla, joiden luottamusväli on yli 1.0 tai alle 1.0.

Kuvassa 5 esitetään autismikirjon häiriöiden yhteys sisarusten psykiatrisiin häiriöihin, kun tutkitun rinnakkaissairautena on tai ei ole älyllinen kehitysvammaisuus. Kuvassa on esitetty leveän luottamusvälin vuoksi vain osittain autismikirjon häiriön ja sisaruksen autismikirjon häiriön (älyllinen kehitysvammaisuus, RR 10.4, 95 % LV: 5.2–21.1) välinen yhteys. Kuten aiemmassa analyysissä, autismikirjon häiriöt olivat yhteydessä kaikkiin sisaruksella diagnosoituihin häiriöihin lukuun ottamatta sisaruksen päihdehäiriötä, kun tutkitulla ei ollut älyllistä kehitysvammaisuutta. Joitakin häiriöistä (älyllinen kehitysvammaisuus, tic-häiriöt) ei ollut mahdollista mallintaa liian pienen otoskoon takia tarkasteltaessa niitä, joilla oli diagnosoitu rinnakkaissairautena älyllinen kehitysvammaisuus. Niiden häiriöiden osalta, joiden kohdalla mallintaminen oli mahdollista, yhteydet olivat suurelta osin samankaltaisia kuin analyyseissä, joissa tutkitulla ei ollut diagnosoitu älyllistä kehitysvammaisuutta (kuva 5).



Kuva 5. Autismikirjon häiriöiden yhteys sisaruksen psykiatriisiin häiriöihin, kun tutkitun rinnakaissairautena on tai ei ole älyllinen kehitysvammaisuus. Yhteyttä kuvataan riskisuhteilla, joille on laskettu 95 %:n luottamusväli. Yhteys on tilastollisesti merkitsevä niillä riskisuhteilla, joiden luottamusväli on yli 1.0 tai alle 1.0.

Autismikirjon häiriöiden yhteyttä sisarusten psykiatriisiin häiriöihin tarkasteltiin vielä erikseen, kun tutkittu oli joko poika tai tyttö. Tulokset esitetään kuvassa 6. Kuvassa on esitetty leveiden luottamusvälien vuoksi vain osittain autismikirjon häiriöiden välinen yhteys sisaruksen autismikirjon häiriöihin (tutkittu poika, RR 11.5, 95 % LV: 9.0–14.8; tutkittu tyttö, RR 12.8, 95 % LV: 7.4–22.3). Tyttöjä tutkittaessa joidenkin häiriöiden kohdalla (skitsofreniakirjon häiriöt; päihdehäiriöt; älyllinen kehitysvammaisuus; käytös- ja uhmakuushäiriöt; tic-häiriöt) yhteyttä ei ollut mahdollista mallintaa pienen otoskoon vuoksi. Niiden häiriöiden osalta, joissa mallintaminen oli mahdollista, yhteyksien voimakkuudet tutkittujen tyttöjen ja poikien sisarusten välillä olivat samankaltaisia, sillä tilastollisesti merkitsevää eroa ei havaittu ($p > 0.05$).



Kuva 6. Autismikirjon häiriöiden yhteys sisaruksen psykiatriisiin häiriöihin ositettuna tutkittavan sukupuolen mukaan. Yhteyttä kuvataan riskisuhteilla, joille on laskettu 95 %:n luottamusväli. Yhteys on tilastollisesti merkitsevä niillä riskisuhteilla, joiden luottamusväli on yli 1.0 tai alle 1.0.

Lapsuusiän autismin, Aspergerin oireyhtymän ja PDD-NOS:in yhteys sisarusten psykiatriisiin häiriöihin esitetään taulukossa 12. Tulokset vaihtelivat aiempaa enemmän, eikä tämän lisäksi kaikkia yhteyksiä ollut mahdollista mallintaa pienen otoskoon vuoksi. Niiden häiriöiden osalta, joissa mallintaminen oli mahdollista, PDD-NOS oli yhteydessä kaikkiin sisaruksella diagnosoituihin häiriöihin lukuun ottamatta päihdehäiriötä ja Aspergerin oireyhtymä lähes jokaiseen tutkittuun häiriöön lukuun ottamatta sisaruksen ahdistuneisuus-, päihde- ja tic-häiriötä. Sen sijaan lapsuusiän autismi oli yhteydessä ensisijaisesti lapsuusiässä diagnosoitaviin häiriöihin tarkoittaen sisaruksen autismikirjon häiriötä, ADHD:tä, älyllistä kehitysvammaisuutta, oppimisen ja motoriikan häiriöitä sekä käytös- ja uhmakkuushäiriöitä (taulukko 12).

Taulukko 12. Lapsuusiän autismin, Aspergerin oireyhtymän ja PDD-NOS:in yhteys sisaruksen psykiatrisiin häiriöihin.

	Lapsuusiän autismi	Aspergerin oireyhtymä	PDD-NOS
	RR (95 % LV)	RR (95 % LV)	RR (95 % LV)
Mikä tahansa häiriö	2.3 (2.0–2.6)	2.4 (2.1–2.7)	2.6 (2.3–3.0)
Skitsofreniakirjon häiriö	1.5 (0.6–3.7)	1.9 (1.1–3.5)	2.1 (1.1–3.8)
Affektihäiriö	1.3 (0.9–1.9)	2.1 (1.6–2.8)	1.6 (1.2–2.2)
Ahdistuneisuushäiriö	1.3 (0.8–2.1)	1.3 (0.9–1.9)	2.1 (1.5–3.1)
Muut neuroottiset häiriöt	1.5 (1.0–2.2)	1.6 (1.2–2.2)	1.8 (1.3–2.4)
Päihdehäiriöt	1.2 (0.6–2.4)	1.1 (0.6–2.1)	1.4 (0.8–2.4)
Mikä tahansa lapsuusiän häiriö	2.8 (2.4–3.3)	3.0 (2.5–3.4)	3.2 (2.7–3.7)
Autismikirjon häiriö	12.0 (8.2–17.7)	12.1 (8.2–17.7)	11.0 (7.3–16.5)
ADHD	2.7 (1.7–4.3)	3.9 (2.7–5.7)	4.4 (2.9–6.6)
Älyllinen kehitysvammaisuus	3.2 (2.0–5.2)	–	4.1 (2.5–6.6)
Lapsuusiän tunne-elämän häiriöt	–	2.7 (1.6–4.4)	2.8 (1.9–4.2)
Oppimisen ja motoriikan häiriöt	3.6 (2.9–4.5)	2.6 (2.1–3.3)	3.2 (2.6–4.0)
Käytös- ja uhmakuushäiriöt	1.7 (1.0–2.9)	2.6 (1.8–3.8)	3.7 (2.6–5.3)
Tic-häiriöt	–	1.8 (0.6–5.1)	–

Lihavoidut arvot ovat tilastollisesti merkitseviä (p<0.05).

LV=luottamusväli, RR=riskisuhde

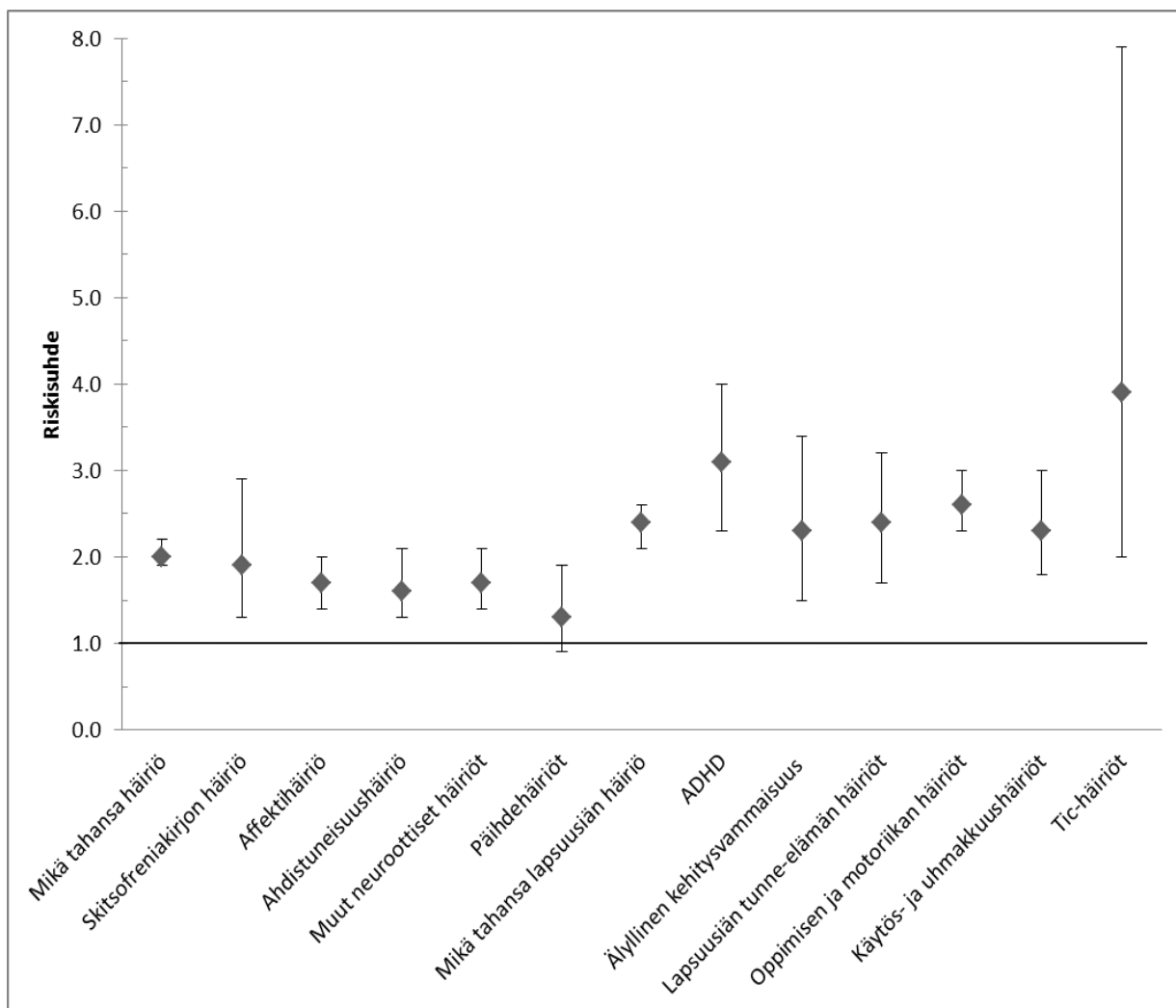
Taulukossa 13 esitetään frekvenssit niistä tutkituista ja kontrolleista, joiden sisaruksilla on diagnosoitu jokin häiriö, mutta ei autismikirjon häiriötä. Lisäksi taulukossa esitetään sisarusten keskimääräiset eri häiriöiden diagnosointi-iat. Toisin kuin ensimmäisessä analyysissä, suurimmassa osassa tutkituista häiriöistä tutkittujen ja kontrollien sisarusten diagnosointi-iat eivät eronneet toisistaan (taulukko 13).

Taulukon 13 frekvensseihin pohjautuva analyysi esitetään kuvassa 7. Kuten pääanalyysissä, myös tässä analyysissä autismikirjon häiriöt olivat yhteydessä kaikkiin tutkittuihin häiriöluokkiin lukuun ottamatta sisaruksen päihdehäiriötä.

Taulukko 13. Tutkitut ja kontrollit, joiden sisaruksilla on diagnosoitu jokin psykiatrinen häiriö, mutta ei autismikirjon häiriötä. Muokattu Jokiranta-Olkonieniemi ym., 2016 tutkimuksesta, osajulkaisu III.

	Autismikirjon häiriö		Sisaruksella diagnosoidun häiriön diagnosointi-ikä (M, S.D.)		<i>p</i>
	Tutkittu n = 3,388 (%)	Kontrolli n = 11,135 (%)	Tutkittu n = 1,025	Kontrolli n = 1,860	
Mikä tahansa psykiatrinen häiriö	1025 (30.3)	1860 (16.7)	9.8 (5.6)	11.1 (6.2)	***
Skitsofreniakirjon häiriö	57 (1.7)	89 (0.8)	18.0 (3.6)	19.5 (4.1)	e.m.
Affektihäiriö	255 (7.5)	490 (4.4)	15.9 (4.4)	17.5 (4.2)	***
Ahdistuneisuus-häiriö	150 (4.4)	294 (2.6)	15.8 (4.8)	16.9 (5.4)	**
Muut neuroottiset häiriöt	249 (7.4)	481 (4.3)	14.6 (5.6)	15.6 (6.1)	**
Päihdehäiriö	54 (1.6)	171 (1.5)	18.8 (3.5)	18.7 (4.3)	e.m.
Mikä tahansa lapsuusiässä alkava häiriö	754 (22.3)	1195 (10.7)	8.0 (4.2)	8.2 (4.2)	e.m.
ADHD	140 (4.1)	152 (1.4)	8.8 (4.1)	9.4 (3.7)	e.m.
Älyllinen kehitysvammaisuus	55 (1.6)	113 (1.0)	8.1 (5.0)	7.2 (4.3)	e.m.
Lapsuusiän tunne-elämän häiriöt	101 (3.0)	144 (1.3)	12.3 (3.8)	13.2 (3.8)	e.m.
Oppimisen ja motoriikan häiriöt	415 (12.3)	615 (5.5)	6.2 (3.1)	6.9 (3.4)	***
Käytös- ja uhmakkuushäiriöt	140 (4.1)	199 (1.8)	11.3 (3.5)	11.9 (3.3)	e.m.
Tic-häiriöt	21 (0.6)	23 (0.2)	8.7 (2.9)	9.5 (3.7)	e.m.

*= $p < 0.05$, **= $p < 0.01$, ***= $p < 0.001$, e.m. = ei merkitsevä
M = keskiarvo, S.D. = keskihajonta



laskettu 95 %:n luottamusväli. Yhteys on tilastollisesti merkitsevä niillä riskisuhteilla, joiden luottamusväli on yli 1.0 tai alle 1.0.

6. POHDINTA

Tässä työssä tutkittiin väestötasolla autismikirjon häiriöiden yhteyttä epilepsiaan ja perheessä esiintyviin psykiatriisiin häiriöihin. Autismikirjon häiriöt olivat yhteydessä epilepsiaan erityisesti silloin, kun tutkitulla oli rinnakkaishäiriönä älyllinen kehitysvammaisuus. Lisäksi lapsen autismikirjon häiriöt olivat yhteydessä äitien, isien ja sisarusten psykiatriisiin häiriöihin. Lapsuusiän autismi, Aspergerin oireyhtymä ja PDD-NOS olivat eri lailla yhteydessä sekä epilepsiaan että vanhempien ja sisarusten psykiatriisiin häiriöihin.

Autismikirjon häiriöiden yhteys epilepsiaan on havaittu lukuisissa tutkimuksissa, mutta arviot vaihtelevat huomattavasti (Canitano, 2007; Spence & Schneider, 2009; Tuchman ym., 2010). Lisäksi väestöön pohjautuvia tutkimuksia on julkaistu tähän mennessä suhteellisen vähän (Su ym., 2016; Sundelin ym., 2016; Surén ym., 2012). Huomattava vaihtelu eri tutkimusten tuloksissa onkin todennäköisesti seurausta muun muassa tutkimusten metodologisista eroista, seuranta-ajan pituudesta, tutkittavien iästä, sukupuolesta, rinnakkaissairauksista, tutkittavan autismikirjon häiriön alatyypistä (esim. lapsuusiän autismi, Aspergerin oireyhtymä) ja vaihtelevista diagnostisista kriteereistä liittyen sekä autismikirjon häiriöihin että epilepsiaan (Guillem ym., 2006; Miles ym., 2005; Spence & Schneider, 2009). Tietävästi ainoastaan kaksi tähän mennessä julkaistua tutkimuksista on metodologisesti hyvin samankaltaisia ja tukee tämän tutkimuksen tuloksia (Su ym., 2016; Sundelin ym., 2016). Tutkimuksessamme suhteellisesti korkeimmat kerroinsuhteet havaittiin lapsuusiän autismin sekä PDD-NOS:in ja epilepsian välillä. Aspergerin oireyhtymän ja epilepsian välinen kerroinsuhde näyttäytyi kahta edellistä suhteellisesti matalampana, joka on yhteneväinen aiemman tutkimuskirjallisuuden kanssa (Cederlund & Gillberg, 2004; Mouridsen ym., 2013). Aspergerin oireyhtymän diagnostiset kriteerit (WHO, 1992) edellyttävät ikätasolle tyypillistä kognitiivista kehitystä, joka voi osittain selittää sitä, miksi epilepsian riski on suhteellisesti matalampi Aspergerin oireyhtymässä kuin lapsuusiän autismissa tai PDD-NOS:ssa.

Älyllinen kehitysvammaisuus nostaa epilepsian riskiä huolimatta siitä, onko henkilöllä diagnosoitu autismikirjon häiriö, ja mitä vaikeampi älyllisen kehitysvammaisuuden aste on, sitä suurempi on epilepsian riski (van Blarikom ym., 2006; Viscidi ym., 2013; Woolfenden ym., 2012). Meta-analyysin mukaan yli viidenneksellä (22 %) älyllisesti kehitysvammaisista autisteista esiintyi epilepsiaa, kun ei-älyllisesti kehitysvammaisilla autisteilla vastaava luku oli 8 % (Amiet ym., 2008). Tulokset vastaavat tässä tutkimuksessa saatuja.

Tutkimuksessamme ei-älyllisesti kehitysvammaisten tutkittujen poikien ja epilepsian välinen kerroinsuhde (OR) oli 4.1 ja tytöillä 7.2. Kun tutkitulla oli rinnakkaissairautena älyllinen kehitysvammaisuus, poikien kohdalla kerroinsuhde (OR) oli 9.3 ja tytöillä 15.9. Tulokset tukevat havaintoja, joiden mukaan tytöillä, joilla on autismikirjon häiriö, esiintyy poikia keskimääräistä useammin epilepsiaa (Amiet ym., 2008; Danielsson ym., 2005; Su ym., 2016). Meta-analyysissä 35 %:lla tytöistä, joilla oli autismikirjon häiriö, esiintyi epilepsiaa mutta pojilla epilepsiaa esiintyi 19 %:lla (Amiet ym., 2008). Yhden näkemyksen mukaan tyttöjen korkeampi riski on – ainakin osittain – seurausta tyttöjen korkeammasta älyllisen

kehitysvammaisuuden esiintyvyydestä poikiin verrattuna (Amiet ym., 2008). Tässä osatyössä tutkittujen tyttöjen riski epilepsiaan oli hieman poikia korkeampi huolimatta älyllisestä kehitysvammaisuudesta, joka voi viitata siihen, että pelkästään älyllinen kehitysvammaisuus ei pysty selittämään suhteellisesti korkeampaa epilepsian riskiä tytöillä. Toisaalta tutkimuksissa on yhä enenevästi tuotu esille huolta siitä, että autismin diagnostiset kriteerit suosivat poikia (Waris ym., 2011) ja kognitiivisesti hyvä- tai normaalitasoisia autistisia tyttöjä ei tunnisteta terveydenhuollossa (Kirkovski ym., 2013; Lai ym., 2015). Tämä havainto saa tukea tanskalaisesta rekisteritutkimuksesta, jossa autismikirjon häiriöiden esiintyvyys poikien ja tyttöjen välillä laski 16 vuoden tarkastelujakson aikana 5.1:1:stä 3.1:1:een, koska tytöillä diagnosoitiin aiempaa useammin Aspergerin oireyhtymä tai PDD-NOS (Jensen ym., 2014). Jos ilmiö on osoitettavissa globaalisti, on tärkeä tutkia autismikirjon häiriöiden, epilepsian ja kehitysvammaisuuden yhteyttä sukupuoleen aineistoissa, joissa on kattavammin tavoitettu myös kognitiivisesti hyvä- ja normaalitasoiset autismikirjon häiriötä sairastavat tytöt. Tällä tiedolla voi olla merkitystä laajemminkin tutkittaessa autismikirjon häiriöiden etiologisia tekijöitä.

Yli puolella tutkituista oli ensin diagnosoitu epilepsia ja vasta myöhemmin autismikirjon häiriö. Lisäksi niistä tutkituista, joilla esiintyi lisäksi älyllinen kehitysvammaisuus, noin puolella oli ensin diagnosoitu epilepsia ja vasta myöhemmin autismikirjon häiriö sekä älyllinen kehitysvammaisuus. Lähes vastaava osuus oli ensin saanut autismikirjon häiriöiden diagnoosin ja vasta myöhemmin epilepsian ja älyllisen kehitysvammaisuuden diagnoosin. Vaikka autismin ja epilepsian välinen yhteys on havaittu ensimmäisen kerran jo vuosikymmeniä sitten (Creak & Pampiglione, 1969; Hutt ym., 1965; Schain & Yannet, 1960; White ym., 1964), toistaiseksi hyvin harvassa tutkimuksessa yhteyttä on tutkittu toiseen suuntaan, toisin sanoen epilepsian yhteyttä autismikirjon häiriöihin. Autismikirjon häiriöiden esiintyvyys epilepsiaa sairastavien keskuudessa on korkeampi kuin väestössä keskimäärin (3.9–21 %) ja riskiä lisää älyllisen kehitysvammaisuuden aste (Berg ym., 2011; Geerts ym., 2011; Matsuo ym., 2010; Rai ym., 2012; Reilly ym., 2014; Su ym., 2016; Sundelin ym., 2016). Taiwanilaisessa tutkimuksessa yhteys epilepsian ja autismikirjon välillä oli kaksisuuntainen, sillä epilepsiaa sairastavien riski autismikirjon häiriöihin oli yhtä voimakas kuin autismikirjon häiriötä sairastavien riski epilepsiaan kontrolleihin verrattuna (Su ym., 2016). Viivästynyt autismikirjon häiriöiden diagnosoiminen epilepsiaa sairastavilla voi olla joidenkin yksilöiden kohdalla seurausta siitä, että epilepsia on puhjennut varhaisemmassa ikävaiheessa, kuin missä autismikirjon häiriö tyypillisesti diagnosoidaan. Toisen selityksen mukaan kognitiivisesti normaali- ja hyväntasoisien, lievemmin oirehtivien autistien oirekuva ei tule yhtä helposti tunnistetuksi terveydenhuollossa verrattuna vaikeammin oirehtiviin (Matsuo ym., 2010; Turk ym., 2009). Kokonaisuudessaan autismikirjon häiriöiden ja epilepsian, mutta myös älyllisen kehitysvammaisuuden kasautuminen viittaa siihen, että häiriöt jakavat keskenään samankaltaisia riskitekijöitä, kuten yhteisiä geneettisiä tekijöitä (Geschwind, 2008; Tuchman & Cuccaro, 2011). Toistaiseksi ymmärrys näihin häiriöihin liittyvistä yhteisistä riskitekijöistä on hyvin kapeaa ja edellyttää lisätutkimuksia. Tutkimusta vaikeuttaa, että autismikirjon häiriöiden kuten myös älyllisen kehitysvammaisuuden ja

epilepsian etiologiat ovat heterogeenisiä ja todennäköisesti patogeneesiin vaikuttavat lukuisat geneettiset, epigeneettiset sekä ympäristön riskitekijät.

Tutkitut ja kontrollit eivät eronneet toisistaan epilepsian ilmaantuvuusiän suhteen. Epilepsian korkein ilmaantuvuus sekä tutkituilla että kontrolleilla oli varhaisessa lapsuudessa, sillä lähes puolella epilepsia oli diagnosoitu ennen kuuden vuoden ikää. Tulos on yhteneväinen kahden väestöön pohjautuneen tutkimuksen kanssa (Danielsson ym., 2005; Su ym., 2016). Tutkimuksessamme ei havaittu tutkittavien epilepsian ilmaantuvuusiässä kaksihuippuisuutta (Deykin & MacMahon, 1979; Volkmar & Nelson, 1990), vaan ilmaantuvuus iän suhteen sekä tutkittavilla että kontrolleilla oli samankaltaista varhaislapsuudessa ja nuoruudessa.

Autismikirjon häiriöt olivat yhteydessä sekä vanhempien että sisarusten psykiatrisiin häiriöihin. Lapsen autismikirjon häiriö oli merkittävästi yhteydessä äidin kaikkiin tutkittuihin häiriöihin, skitsofreniakirjon häiriöihin, affektihäiriöihin, neuroottisiin häiriöihin, päihdehäiriöihin sekä lapsuusiän häiriöihin. Lisäksi lapsen autismikirjon häiriö oli merkittävästi yhteydessä sekä isien että sisarusten kaikkiin tutkittuihin häiriöihin lukuun ottamatta päihdehäiriöitä. Lapsuusiän autismi, Aspergerin oireyhtymä ja PDD-NOS olivat eri lailla yhteydessä vanhempien ja sisarusten psykiatrisiin häiriöihin.

Tutkimuksemme saa tukea useista väestöpohjaisista rekisteritutkimuksista, joissa on osoitettu vanhempien psykiatristen häiriöiden yhteys lapsen autismikirjon häiriöihin (Daniels ym., 2008; Larsson ym., 2005; Lauritsen ym., 2005; McCoy ym., 2014; Rai ym., 2013; Sullivan ym., 2012). Tähän mennessä suurin tutkimusmielenkiinto on kohdistunut ennen kaikkea vanhempien skitsofreniakirjon häiriöihin sekä affektihäiriöihin. Suhteellisesti korkeimmat riskisuhteet lapsen autismikirjon häiriöiden ja vanhempien psykiatristen häiriöiden välillä on raportoitu tutkimuksissa, joissa häiriöiden yhteyttä on tutkittu tarkastelemalla vanhempia yhdessä (Larsson ym., 2005; Sullivan ym., 2012). Tutkimuksissa, joissa häiriöiden yhteyttä on tutkittu erikseen äitien ja isien osalta, ovat raportoidut riskikertoimet näyttäneet suhteellisesti maltillisempina (Daniels ym., 2008; McCoy ym., 2014; Rai ym., 2013). McCoy ym. (2014) tutkimuksessa äidin vakava psykiatrinen häiriö (ts. joko skitsofrenia, kaksisuuntainen mielialahäiriö tai muut ei-elimellisperäiset psykoosit) kasvatti lapsen autismikirjon häiriöiden riskiä 1.7-kertaisesti ja isän 1.6-kertaisesti. Danielsin ym. (2008) tutkimuksessa raportoitiin äidin masennushäiriön kasvattavan 1.7-kertaisesti ja Rain ym. (2013) tutkimuksessa 1.5-kertaisesti lapsen autismikirjon häiriön riskiä.

On mahdollista, että havaittu yhteys äidin psykiatristen häiriöiden - erityisesti affektihäiriöiden - ja lapsen autismikirjon häiriöiden välillä liittyy raskaudenaikaiseen psyykelääkkeiden käyttöön. Tyypillisesti masennus- ja ahdistuneisuushäiriöihin käytettyä SSRI-lääkitystä on tutkittu runsaasti. Keskimäärin 2.0–10.0 % äideistä käyttää masennuslääkitystä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (Andrade ym., 2004; Charlton ym., 2015; Cooper ym., 2007; Petersen ym., 2011; Ramos ym., 2007; Ververs ym., 2006). Tulokset SSRI-lääkkeiden raskaudenaikaisen käytön yhteydestä autismikirjon häiriöihin ovat ristiriitaisia (esim. Boukhris ym., 2016; Clements ym., 2015; Croen ym., 2011; Gidaya ym.,

2014; Hviid ym., 2013; Rai ym., 2013; Sørensen ym., 2013). Hiljattain ilmestyneen meta-analyysin mukaan raskaudenaikainen SSRI-lääkitys nostaa autismikirjon häiriöiden riskiä, mutta on mahdotonta osoittaa syy-seuraussuhdetta (Man ym., 2015). Tulokset voivat olla seurausta useista tekijöistä ja niiden yhteisvaikutuksesta. Esimerkiksi kohonnut riski voi liittyä lääkityksen sijaan itse hoidettavaan häiriöön ja/tai siihen liittyviin mahdollisiin muihin riskitekijöihin (Boukhris ym., 2016; Clements ym., 2015; Sørensen ym., 2013). Raskausaikainen lääkitys voi altistaa tekijöille, jotka vastaavasti altistavat autismikirjon häiriöille. Tutkimuksissa on havaittu viitteitä raskausajan masennuslääkkeiden käytön yhteydestä ennenaikaisuuteen (El Marroun ym., 2012; Huang ym., 2014; Källén, 2004; Ross ym., 2013), alhaiseen syntymäpainoon (Huang ym., 2014; Källén, 2004) ja merkittäviin epämuodostumiin (Wemakor ym., 2015), joiden on vastaavasti havaittu olevan yhteydessä autismikirjon häiriöihin (Lampi ym., 2012; Timonen-Soivio ym., 2015; Timonen-Soivio, Vanhala, ym., 2015).

Havaittu yhteys äidin psykiatristen häiriöiden ja lapsen autismikirjon häiriöiden välillä voi osittain liittyä myös muihin raskaudenaikaisiin tekijöihin. Psykiatrisesti oirehtivalla äidillä esiintyy keskimääräisesti enemmän psyykkistä stressiä ja kuormitusta kuin psyykkisesti terveellä äidillä. Pitkäaikainen stressi voi heikentää sikiön kasvu ympäristöä ja altistaa synnytyskomplikaatioille (Mulder ym., 2002). Stressi aktivoi hypotalamus-aivolisäkelisämunaaiskuori-akselia (HPA-akseli) ja sympaattista hermostoa vapauttaen verenkiertoon huomattavan määrän erilaisia hormoneja, jotka läpäisevät istukan (Mulder ym., 2002). Pitkäaikainen stressi ja psyykinen oirehdinta raskausaikana voivat näkyä elimistössä myös kohonneina tulehdusarvoina, joista C-reaktiivisen proteiinin ja erilaisten sytokiinien on osoitettu olevan yhteydessä autismikirjon häiriöihin (Abdallah ym., 2013; Brown ym., 2014). Toisaalta kohonneet tulehdusarvot voivat viitata myös elintapoihin, jotka saattavat itsenäisesti haitata sikiönaikaista kehitystä. Joissakin tutkimuksissa on havaittu äidin raskaudenaikaisen tupakoinnin (Tran ym., 2013) ja alkoholin käytön (Miles ym., 2003; Nanson, 1992) kasvattavan autismikirjon häiriöiden riskiä, mutta tutkimustulokset eivät ole yhteneväisiä (Eliassen ym., 2010; Lee ym., 2012). Lisäksi epäterveelliset ruokatottumukset, liikunnan vähäisyys sekä alkoholi altistavat lihavuudelle, josta kärsii jopa kolmannes aikuisista naisista (Flegal ym., 2012). Rasvainen ruokavalio ja lihavuus kohottavat muun muassa veren leptiinipitoisuuksia, joiden on havaittu olevan yhteydessä istukan toimintahäiriöihin sekä aivojen epänormaaliin kehitykseen (Dodds ym., 2011; Krakowiak ym., 2012; Sullivan ym., 2014). Väestöön pohjautuvassa tapaus-verrokkitutkimuksessa havaittiin äidin raskaudenaikaisen lihavuuden, korkean verenpaineen ja diabeteksen olevan yhteydessä lapsen kasvaneeseen autismin riskiin (OR 1.6) (Krakowiak ym., 2012).

Autismikirjon häiriöiden yhteyttä sisaruksilla esiintyviin psykiatrisiin häiriöihin on tutkittu huomattavasti vanhempia vähemmän. Tutkimuksemme on tietävästi ensimmäinen, jossa tutkitaan sisaruksen koko psykiatristen häiriöiden kirjoa suhteessa autismikirjon häiriöihin. Tutkimuksessamme osoitettiin, että autismikirjon häiriöt olivat yhteydessä sisaruksen kaikkiin tutkittuihin häiriöihin lukuun ottamatta päihdehäiriöitä. Tulokset säilyivät, vaikka lisäanalyysissä tarkastelusta poistettiin sisarukset, joilla oli diagnosoitu autismikirjon häiriö.

Tähän mennessä julkaistuissa väestöpohjaisissa rekisteritutkimuksissa on tutkittu ainoastaan sisaruksen autismikirjon ja skitsofreniakirjon häiriötä sekä kaksisuuntaista mielialahäiriötä, joiden on havaittu olevan yhteydessä autismikirjon häiriöihin (Grønborg ym., 2013; Sandin ym., 2014; Selten ym., 2015; Sullivan ym., 2012). Tutkimuksemme tulokset tukevat näitä havaintoja.

On tärkeä huomata, että autismikirjon häiriöt olivat yhteydessä sekä vanhempien että sisarusten skitsofreniakirjon häiriöihin sekä affektihäiriöihin, vaikka sisarusia koskeneessa tutkimuksessa vakioitiin vanhempien psykiatriset häiriöt. Skitsofreniakirjon häiriöiden, affektihäiriöiden ja autismikirjon häiriöiden kerääntyminen perheissä viittaa siihen, että häiriöillä on samankaltaisia riskitekijöitä. Sen lisäksi, että skitsofrenialla, kaksisuuntaisella mielialahäiriöllä ja autismikirjon häiriöillä on korkea periytyvyys (Colvert ym., 2015; Lichtenstein ym., 2009; McGuffin ym., 2003; Sullivan ym., 2003), niiden on havaittu olevan yhteydessä samoihin ympäristön riskitekijöihin kuten äidin raskaudenaikaiseen infektiin ja inflammaatioon (Brown ym., 2014; Brown, 2012), vanhempien ikään (Chudal ym., 2014; Lampi ym., 2013; McGrath ym., 2014) sekä perinataalitekijöihin ja synnytykskomplikaatioihin (Cannon ym., 2002; Laursen ym., 2007; Nosarti ym., 2012).

Autismikirjon häiriöt olivat suhteellisesti voimakkaimmin yhteydessä sisaruksen lapsuusiässä puhkeaviin häiriöihin, kuten ADHD:en, tic-häiriöihin, älylliseen kehitysvammaisuuteen ja oppimisen ja motoriikan häiriöihin. Tutkimuksemme tulokset tukevat havaintoja, jotka tehtiin ruotsalaisessa kaksostutkimuksessa, jossa tutkittiin identtisten ja epäidenttisten kaksosten riskiä sairastua erilaisiin kehityksellisiin häiriöihin (Lichtenstein ym., 2010). Tutkimuksessa havaittiin, että jos toisella epäidenttisellä kaksosella oli diagnosoitu autismikirjon häiriö, niin toisella kaksosella oli kohonnut riski ADHD:en (15 %), kehityksellisiin koordinaatiohäiriöihin (12 %), oppimisvaikeuksiin (10 %) sekä tic-häiriöihin (10 %) (Lichtenstein ym., 2010). Riski oli kasvanut huolimatta siitä, olivatko kaksoset identtisiä vai eivät, mutta riski oli korkeampi identtisillä kaksosilla verrattuna epäidenttisiin. Koska kaksoset jakavat keskenään samat raskausajan tekijät, havainto identtisten kaksosten korkeammasta riskistä tukee käsitystä geneettisten tekijöiden suhteellisesti merkittävämmästä osuudesta häiriöiden etiologiassa (Lichtenstein ym., 2010). Tämä hypoteesi saa tukea myös tutkimuksestamme, jossa osoitettiin, että ei pelkästään äidin, vaan myös isän erilaiset psykiatriset häiriöt, mukaan luettuna lapsuusiän häiriöt, kasvattivat lapsen autismikirjon häiriöiden riskiä.

Myös aikaisemmissa väestötutkimuksissa on havaittu, että kliinisesti erillisinä näyttäytyvät psykiatriset häiriöt esiintyvät perheissä ja suvuissa useammin kuin mitä väestössä keskimäärin (esim. Cederlöf ym., 2015; Cederlöf, Thornton, ym., 2015; Dean ym., 2010; Gottesman ym., 2010; Larsson ym., 2013; Skoglund ym., 2015). Lisäksi useissa psykiatrisissa häiriöissä on korkea samanaikainen rinnakkaissairastavuus (esim. Cederlöf ym., 2015; Cederlöf, Thornton, ym., 2015; Hirschtritt ym., 2015; Lundström ym., 2015; Simonoff ym., 2008; Song ym., 2015; Tick ym., 2016). Kokonaisuudessaan havainnot siitä, että eri psykiatriset ja kehitykselliset häiriöt esiintyvät perheissä ja yksilötasolla

keskimääräistä useammin voivat viitata myös siihen, että kliinisesti erilaisilla häiriöillä voi olla samankaltaisia perinnöllisiä tekijöitä. Juuri julkaistuissa koko Ruotsin väestön kattaneissa rekisteritutkimuksissa ehdotettiin, että joukko pleiotrooppisia geenejä voi vaikuttaa useimpiin psykiatrisiin häiriöihin, jolloin kliinisesti erilaisina näyttäytyvillä häiriöillä olisi osittain samankaltainen geneettinen alkuperä (Pettersson ym., 2016; Song ym., 2015).

Lapsuusiän autismi, Aspergerin oireyhtymä ja PDD-NOS olivat eri lailla yhteydessä sekä vanhempien että sisarusten psykiatrisiin häiriöihin. PDD-NOS oli yhteydessä kaikkiin tutkittuihin häiriöihin sekä äideillä että isillä. Vastaavanlainen löydös koski myös sisaruksia, sillä PDD-NOS oli yhteydessä kaikkiin tutkittuihin häiriöihin lukuun ottamatta sisaruksen päihde- ja tic-häiriöitä. Aspergerin oireyhtymä oli yhteydessä suurimpaan osaan tutkituista häiriöistä sekä äideillä, isillä että sisaruksilla. Sen sijaan lapsuusiän autismi oli yhteydessä ainoastaan vanhempien affektihäiriöihin sekä isän skitsofreniakirjon häiriöihin. Lisäksi yhteys äidin skitsofreniakirjon häiriöihin oli lähes merkitsevä. Suhteessa sisaruksilla ilmeneviin häiriöihin lapsuusiän autismi oli yhteydessä ennen kaikkea sisaruksen lapsuusiän kehityksellisiin häiriöihin. Yhdessäkään aikaisemmassa tutkimuksessa ei ole tutkittu erikseen näiden autismitutkimuksen häiriöiden alatyypin yhteyttä vanhempien ja sisarusten psykiatrisiin häiriöihin, jonka vuoksi on mahdollista esittää ainoastaan oletuksia edellä kuvatuille löydöksille. Yhden hypoteesin mukaan lapset, joilla diagnosoidaan PDD-NOS, edustavat lähtökohtaisesti heterogeenisempää ryhmää johtuen diagnostisista kriteereistä. PDD-NOS:in diagnostiset kriteerit ovat kahta edellistä väljemmät ja diagnosoidaan silloin, kun ristiriitaiset löydökset tai riittävän informaation puute aiheuttavat sen, että muiden laaja-alaisen kehityshäiriöiden diagnoosien kriteerit eivät täyty (WHO, 1992). Tällöin voi olettaa, että myös PDD-NOS:in etiologiset tekijät ovat heterogeenisempiä kuin lapsuusiän autismin tai Aspergerin oireyhtymän. On osoitettu, että joissakin tapauksissa PDD-NOS voi yhtäältä edeltää (varhain alkavaa) skitsofreniakirjon häiriötä, tai toisaalta esiintyä sen rinnakkaishäiriönä (Rapoport ym., 2009; Waris ym., 2013). Tätä näkemystä tukien jotkin PDD-NOS:in oirekuvaan sopivat oireet, kuten moninaiset kehitykselliset, kognitiiviset, sosiaaliset ja motoriset oireet ja viivästymät voivat näyttäytyä samankaltaisina kuin psykoosia edeltävät ennako-oireet (Isohanni ym., 2000). Toisaalta tutkimukset viittaavat siihen, että kyse ei ole ainoastaan PDD-NOS:in etiologisista eroista suhteessa lapsuusiän autismiin ja Aspergerin oireyhtymään, sillä myös lapsuusiän autismin ja Aspergerin oireyhtymän on osoitettu eroavan toisistaan erilaisten riskitekijöiden suhteen (Lampi ym., 2012; Lampi ym., 2013; Polo-Kantola ym., 2014; Tran ym., 2013). Näin ollen on mahdollista, että lapsuusiän autismin, Aspergerin oireyhtymän ja PDD-NOS:in etiologiset tekijät ovat osittain erilaisia.

Tuloksia tulkittaessa on tärkeää huomioida seuraavat rajoitukset. Autismitutkimuksen häiriöiden yhteyttä vanhempien psykiatrisiin häiriöihin tutkittiin hierarkkisen mallin avulla, jolloin on mahdollista, että varsinkin neuroottisten ja päihdehäiriöiden yhteys lapsen autismitutkimuksen häiriöihin näyttäytyi suhteellisesti matalampana kuin tilanteessa, jossa vanhempi olisi luokiteltu kaikkiin niihin häiriökategorioihin, joista hän oli saanut diagnoosin. Lisäksi affektihäiriötä tutkittiin laajasti käsittäen kaksisuuntaisen mielialahäiriön lisäksi myös muita

affektihäiriöitä, kuten (toistuvan) masennuksen. Jatkotutkimuksissa olisi mielekästä pyrkiä tarkentamaan, onko havaittu yhteys seurausta affektihäiriöistä ylipäättään vai erityisesti kaksisuuntaisesta mielialahäiriöstä (Selten ym., 2015; Sullivan ym., 2012).

Aspergerin oireyhtymää ja muita kehityksellisiä häiriöitä sairastavat vanhemmat ovat hyvin todennäköisesti aliedustettuina tässä tutkimuksessa, sillä näiden häiriöiden tunnistus ja hoitaminen ovat kehittyneet huomattavasti vasta viimeisimpien tautiluokitusten uudistumisten myötä. Olisi mielenkiintoista tutkia autismikirjon häiriöiden yhteyttä vanhempien kehityksellisiin häiriöihin sitten, kun kohortissa on vanhempia, joiden lapsuusiän kehitykselliset häiriöt on todennäköisemmin diagnosoitu. Lisäksi koko kohorttia ei ollut mahdollista seurata myöhäiseen nuoruuteen tai aikuisuuteen, jolloin esimerkiksi skitsofrenia ja kaksisuuntainen mielialahäiriö tyypillisesti puhkeavat. On mahdollista, että osittain tästä johtuen sisaruksia koskeneissa tuloksissa korostuivat ennen kaikkea lapsuusiän kehitykselliset häiriöt aikuisiän häiriöiden sijaan. Jatkossa olisi tärkeä tutkia, millaisina yhteydet sisaruksilla diagnosoituihin häiriöihin näyttäytyvät, kun koko kohortti on saavuttanut aikuisiän.

Tämän tutkimuksen **vahvuus** perustuu koko väestön kattavaan otokseen, jota voidaan pitää edustavana osajoukkona perusjoukosta. Lisäksi tapaus-verrokki -tutkimusasetelma soveltuu hyvin tällaisiin tutkimuksiin, joissa tutkittavan sairauden ilmaantuvuus on alhainen perusjoukossa. Tutkimuksessa käytetty asetelma ja useista rekistereistä yhdistetty tieto mahdollisti useiden eri altistusten samanaikaisen tutkimisen ja karsi mahdollisia virhelähteitä, kuten muistivirheitä ja seurantakatoa. Tutkimuksessa yhtenä mielenkiinnon kohteena olivat psykiatriset häiriöt, joiden tutkiminen muiden kuin rekistereiden avulla olisi voinut aiheuttaa huomattavaa katoa niihin mahdollisesti liittyvän häpeän ja stigman pelon vuoksi.

Tutkimuksessa käytetyn tutkimusasetelman **heikkous** on se, että asetelma ei mahdollista kausaliteetin päättelyä eikä sen avulla ole mahdollista mitata ja kontrolloida kaikkia mahdollisia sekoittavia tai väliin tulevia muuttujia (Sedgwick, 2014). Lisäksi ennalta määritellyt syntymävuodet sekä seuranta-aika merkitsivät, että tutkitut olivat iältään 2–20-vuotiaita ja heidän sisaruksensa 4–32-vuotiaita, jolloin aineistosta puuttuu henkilöitä, jotka on diagnosoitu vasta seurannan päättymisen jälkeen. Toinen tutkimuksen heikkous liittyy usean eri terveydenhuollon ammattilaisen tekemiin diagnooseihin, jotka voivat olla puutteellisia ja vaihdella laadultaan (Sedgwick, 2014). HILMO: on rekisteröidyn lapsuusiän autismediagnoosin validiteetti on osoittautunut korkeaksi (Lampi ym., 2010). Lampi ym. (2010) tutkivat lapsuusiän autismediagnoosin validiteettia kansainvälisesti pätevän, puolistrukturoidun Autism Diagnostic Interview -Revised (ADI-R) -haastattelun avulla (LeCouteur ym., 2003; LeCouteur ym., 2008; Mazefsky & Oswald, 2006). Vanhemmille suoritettuna ADI-R -haastattelun perusteella 96 %:a tutkittavista täytti lapsuusiän autismin diagnostiset kriteerit (Lampi ym., 2010). HILMO: on rekisteröityjen Aspergerin oireyhtymien ja PDD-NOS -diagnoosien validiteettia ei ole tutkittu, mutta yleisesti HILMO: on rekisteröityjen psykiatristen häiriöiden validiteetti on osoittautunut vähintään hyväksyttäväksi

(Joelsson ym., 2015; Keskimäki & Aro, 1991; Kieseppä ym., 2000; Leivonen ym., 2014; Pihlajamaa ym., 2008; Sund, 2012).

Toinen tutkimuksen metodologinen rajoitus liittyy HILMO:n kattavuuteen. HILMO kattaa vuodeosastojaksot koko tutkimuksen seurannan ajalta, mutta erikoissairaanhoidon avohoitokäynnit vuodesta 1998 lähtien. Tällöin tutkittavat, jotka on diagnosoitu ainoastaan erikoissairaanhoidon avohoitokäynnillä ennen vuotta 1998, eivät ole aineistossa. Tätä rajoitusta on pyritty minimoimaan käyttämällä tutkittavien identifioinnissa viimeisintä rekisteröityä autismikirjon häiriön diagnoosia. Häiriön kroonisuuden huomioiden on todennäköistä, että tutkittava on saanut hoitoa myös vuoden 1998 jälkeen, jolloin hän on tullut rekisteröidyksi HILMO:on ja on sen myötä mukana tutkimuksessa. Lisäksi HILMO:n avohoitokäynnit kattavat erikoissairaanhoidon vuodesta 1998 alkaen, mutta perusterveydenhuollon avohoidon vuodesta 2011 alkaen, jonka vuoksi tätä tietoa ei ollut käytettävissä tutkimuksessamme. Tällöin tutkimuksessa ovat ylliedustettuina vaikeasti tai monimuotoisesti oirehtivat, ja vastaavasti aliedustettuina ne, joiden oirehdinta ei edellytä erikoissairaanhoidoa. HILMO ei myöskään kata yksityistä terveydenhuoltoa. Koska psykiatriset häiriöt edellyttävät usein pidempikestoista hoitoa, seurantaa, sekä usein myös lääkehoitoa, todennäköisesti merkittävä osa yksityisellä puolella hoidettavista ohjautuu kuitenkin jossain vaiheessa hoitoon myös julkiselle sektorille, jolloin hän tulee rekisteröidyksi HILMO:oon.

7. JOHTOPÄÄTÖKSET

Autismikirjon häiriötä sairastavan lapsen perheenjäsenillä esiintyy keskimääräistä useammin psykiatrisia häiriöitä. Perheissä esiintyvät häiriöt ovat monimuotoisia. Monimuotoisten psykiatristen häiriöiden kasautuminen perheisiin ja korkea rinnakkaissairastavuus viittaavat siihen, että kliinisesti eri tavoin painottuneilla psykiatrisilla häiriöillä on samoja etiologisia- ja riskitekijöitä. Nämä tulokset ovat merkittäviä ottaen huomioon, että eri psykiatristen häiriöiden patogeneesiin vaikuttavat ympäristö- ja (epi)geneettiset tekijät ja niiden interaktiot ovat vielä epäselviä. Yhteisiä etiologisia tekijöitä autismikirjon häiriöiden kanssa saattaa olla myös epilepsialla ja älyllisellä kehitysvammaisuudella, jotka esiintyvät autistisilla lapsilla odotettua useammin. Tutkimus avaa mielenkiintoisia näkymiä autististen lasten lähiomaisten psykiatristen häiriöiden etiologian, psykopatologian ja riskitekijöiden jatkotutkimuksille.

KIITOKSET

Tämä tutkielma on toteutettu Turun yliopiston lastenpsykiatrian oppiaineessa, Turun yliopiston kliinisessä tohtoriohjelmassa, Lastenpsykiatrian tutkimuskeskuksessa. Olen valmistunut Turun yliopiston psykologian laitokselta psykologian maisteriksi. Maisteriopintoihini sisältyneet laadukkaat tilastollisten menetelmien kurssit ja muut metodologiset opinnot antoivat vankan pohjan tämän tutkielman tekemiselle.

Todennäköisesti en olisi koskaan aloittanut väitöstutkielman tekemistä, ellen olisi tavannut ohjaajaani professori Andre Souranderia. Andren visionäärisuus, innostuneisuus sekä tieteellinen tietämys rohkaisivat ja inspiroivat minua perehtymään tutkimuksen tekoon. Lisäksi olen Andren verkostojen myötä päässyt tutustumaan lukuisiin kotimaisiin ja kansainvälisiin huippututkijoihin sekä tutkimusmaailmaan ylipäänsä. Koen olevani etuoikeutettu saatuani Andren ohjaajakseni ja osoitan hänelle lämpimimmät kiitokseni. Haluan osoittaa myös lämpimimmät kiitokseni toiselle ohjaajalleni professori Matti Sillanpäälle, jonka tieteellinen ansioituneisuus, pitkälinen kokemus ja perehtyneisyys ovat auttaneet minua huomattavasti tutkielman työstämisessä. Minulla on ollut suuri kunnia päästä Matin ohjauksen alaisuuteen.

Esitarkastajina toimivat dosentti Maija Castrén ja dosentti Tuula Hurtig, joilta saadun palautteen myötä pystyin hiomaan yhteenvetoa entistä täsmällisemmäksi. Seurantaryhmääni kuuluivat ohjaajieni lisäksi psykologi Sari Laatu sekä dosentti Mira Karrasch, joita kiitän sydämellisesti kannustavasta palautteesta ja rakentavista kommentteista erityisesti yhteenveto-osuutta viimeistellessäni. Lämmin kiitos myös Pauliina Forssille, joka huolehti yhteenveto-osuuden kirjoitusasun oikoluvusta.

En voi kylliksi kiittää tilastotieteilijä Auli Suomista, joka on vastannut kaikista osatöiden tilastollisista analyyseistä. On ollut suuri ilo ja onni työskennellä läpi tutkielman Aulin kanssa, jonka asiantuntemus, perehtyneisyys ja huolellisuus ovat tehneet minuun lähtemättömän vaikutuksen. Auli on kannustanut minua läpi matkan ja olemme yhdessä juhlineet onnistumisia ja surreet epäonnistumisia. Kiitos, että olet uskonut minuun silloinkin, kun oma uskoni on ollut koetuksella. Olen kiitollinen siitä, että työtoveruutemme on vuosien varrella syventynyt ystävyudeksi ja toivon ystävyystemme jatkuvan myös tämän elämänvaiheen jälkeen.

Minulla on ollut kunnia työskennellä osana Lastenpsykiatrian tutkimuskeskusta, joka perustettiin hieman ennen tutkimukseni aloittamista. Keskus on laajentunut nopeasti kuluneiden vuosien aikana ja näiden vuosien aikana Lastenpsykiatrian tutkimuskeskuksessa on työskennellyt mahtavia tutkijoita sekä muuta henkilökuntaa, joiden kanssa olen viettänyt lukuisia hauskoja (lounas)taukoja ja illanistujaisia. Erityisesti tutkielmani alussa sain paljon neuvoja ja vertaistukea Katja Pihlavalta (ent. Lampi), Venla Lehdeltä, Terhi Luntamolta sekä David Gyllenbergiltä. Tutkielmani myöhemmässä vaiheessa Roshan Chudal, Dan Sucksdorff, Susanna Leivonen, Petteri Joelsson, Lotta Lempinen ja Minna Sucksdorff ovat tarjonneet korvaamatonta vertaistukea, unohtumattomia illanistujaisia ja pitkiä (tieteellisiä) keskustelujia. Lisäksi Roshan auttoi minua merkittävästi kolmannen osatyöni

loppurutistuksessa, josta on hyvin kiitollinen. Davidilta olen saanut myös paljon neuvoja ja ideoita koskien väitöstutkielman jälkeistä urasuunnittelua. Olen myös kiitollinen projektikoordinaattori Tanja Sarlinille ja Jukka Huttuselle sekä suunnittelija Jarna Lindroosille, joiden puoleen olen voinut kääntyä aina pulmassa kuin pulmassa. Projektinsinööri Atte Sinokki on yhdessä Jukan kanssa auttanut minua lukuisissa tietoteknisissä ongelmissa hämmästyttävän kärsivällisesti.

Olen ollut onnekas, sillä minulla on ystäviä ja läheisiä, jotka ovat kulkeneet kanssani tämän matkan alusta loppuun ja tukeneet minua suunnattomasti. Suurkiitos Anne Katajamäelle, Marjo Hassille, Maria Tikalle sekä siskolleni Leena Jokirannalle ystävyystunnetusta.

Olen hyvin kiitollinen vanhemmilleni, jotka ovat tukeneet ja kannustaneet minua opinnoissani alusta lähtien. Olen aina voinut kääntyä heidän puoleensa. Äitini on muistuttanut minua kerrasta toiseen levon tärkeydestä ja myötätuntoisesta suhtautumisesta itseäni ja suoriutumiseen. Äidin neuvoilla tämäkin polku on ollut kevyempi askeltaa.

Suurimman kiitokseni omistan puolisololleni Henri Olkoniemelle, jonka kanssa olemme työstäneet opintojamme kirjaimellisesti yhdessä aina psykologian kandidaatin, maisterin ja nyt lopulta väitöstutkielmiamme ajan. Henri on ollut korvaamaton ihminen elämässäni ja rakastanut ja tukenut minua sekä valintojani varauksetta. Olen suunnattoman onnellinen, että minulla on sinut.

Tutkimustani ovat tukeneet taloudellisesti Epilepsiatutkimussäätiö, Yliopistosäätiö, Aivosäätiö, Emil Aaltosen säätiö, Turun yliopiston tutkijakoulun (UTUGS) kliininen tohtoriohjelma (TKT), Yrjö Jahnssonin säätiö sekä Sakari ja Päivikki Solhbergin säätiö. Osoitan heille lämpimät kiitokseni tutkimustyöni mahdollistamisesta.

Turussa, elokuussa 2016

Elina Jokiranta-Olkonieniemi

VIITTEET

- Abdallah, M., Larsen, N., Grove, J., Nørgaard Pedersen, B., Thorsen, P., Mortensen, E., ym. (2013). Amniotic fluid inflammatory cytokines: Potential markers of immunologic dysfunction in autism spectrum disorders. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 14(7), 528–538.
- Aleman, A., Kahn, R., & Selten, J. (2003). Sex differences in the risk of schizophrenia: Evidence from meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, 60(6), 565–571.
- American Psychiatric Association, (1980). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3. painos, DSM-III*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association, (1987). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3. tarkistettu painos, DSM-III-R*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association, (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4. painos, DSM-IV*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association, (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5. painos, DSM-5*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Amiet, C., Gourfinkel An, I., Bouzamondo, A., Tordjman, S., Baulac, M., Lechat, P., ym. (2008). Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: Evidence from a meta-analysis. *Biological Psychiatry*, 64(7), 577–582.
- Amiet, C., Gourfinkel An, I., Laurent, C., Carayol, J., Génin, B., Leguern, E., ym. (2013). Epilepsy in simplex autism pedigrees is much lower than the rate in multiplex autism pedigrees. *Biological Psychiatry*, 74(3), e3–e4.
- Andrade, S., Gurwitz, J., Davis, R., Chan, K. A., Finkelstein, J., Fortman, K., ym. (2004). Prescription drug use in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 191(2), 398–407.
- Arvio, M., & Sillanpää, M. (2003). Prevalence, aetiology and comorbidity of severe and profound intellectual disability in Finland. *Journal of Intellectual Disability Research*, 47(2), 108–112.
- Asperger, H. (1944). Die "Autistischen psychopathen" im kindesalter. *Archiv Für Psychiatrie Und Nervenkrankheiten*, 117, 76–136.
- Atladottir, H., Gyllenberg, D., Langridge, A., Sandin, S., Hansen, S., Leonard, H., ym. (2015). The increasing prevalence of reported diagnoses of childhood psychiatric disorders: A descriptive multinational comparison. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 24(2), 173–183.
- Bailey, A., Le Couteur, A., Gottesman, I., Bolton, P., Simonoff, E., Yuzda, E., ym. (1995). Autism as a strongly genetic disorder: Evidence from a British twin study. *Psychological Medicine*, 25(1), 63–77.
- Baron Cohen, S., Scott, F., Allison, C., Williams, J., Bolton, P., Matthews, F., ym. (2009). Prevalence of autism-spectrum conditions: UK school-based population study. *British Journal of Psychiatry*, 194(6), 500–509.

- Berg, A., Langfitt, J., Testa, F., Levy, S., DiMario, F., Westerveld, M., ym. (2008). Global cognitive function in children with epilepsy: A community-based study. *Epilepsia*, *49*(4), 608–614.
- Berg, A., Plioplys, S., & Tuchman, R. (2011). Risk and correlates of autism spectrum disorder in children with epilepsy: A community-based study. *Journal of Child Neurology*, *26*(5), 540–547.
- Betancur, C. (2011). Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: More than 100 genetic and genomic disorders and still counting. *Brain Research*, *1380*, 42–77.
- Blumberg, S., Bramlett, M., Kogan, M., Schieve, L., Jones, J., & Lu, M. (2013). Changes in prevalence of parent-reported autism spectrum disorder in school-aged U.S. children: 2007 to 2011-2012. *National Health Statistics Reports*, (65), 1–11.
- Bogren, M., Mattisson, C., Isberg, P., & Nettelbladt, P. (2009). How common are psychotic and bipolar disorders? A 50-year follow-up of the Lundby population. *Nordic Journal of Psychiatry*, *63*(4), 336–346.
- Bolton, P., Carcani Rathwell, I., Hutton, J., Goode, S., Howlin, P., & Rutter, M. (2011). Epilepsy in autism: Features and correlates. *British Journal of Psychiatry*, *198*(4), 289–294.
- Boukhris, T., Sheehy, O., Mottron, L., & Bérard, A. (2016). Antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in children. *JAMA Pediatrics*, *170*(2), 117–124.
- Brown, A. S., Sourander, A., Hinkka-Yli-Salomäki, S., McKeague, I. W., Sundvall, J., & Surcel, H. (2014). Elevated maternal C-reactive protein and autism in a national birth cohort. *Molecular Psychiatry*, *19*(2), 259–264.
- Brown, A. (2012). Epidemiologic studies of exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia and autism. *Developmental Neurobiology*, *72*(10), 1272–1276.
- Camfield, C., & Camfield, P. (2007). Preventable and unpreventable causes of childhood-onset epilepsy plus mental retardation. *Pediatrics*, *120*(1), e52–e55.
- Canitano, R. (2007). Epilepsy in autism spectrum disorders. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *16*(1), 61–66.
- Cannon, M., Jones, P., & Murray, R. (2002). Obstetric complications and schizophrenia: Historical and meta-analytic review. *The American Journal of Psychiatry*, *159*(7), 1080–1092.
- Castrén, M.L., & Kylliäinen, A. (2013). Autistisen käyttäytymisen monitekijäinen tausta. *Lääkärilehti*, *68*, 569–574.
- Cederlöf, M., Lichtenstein, P., Larsson, H., Boman, M., Rück, C., Landén, M., ym. (2015). Obsessive-compulsive disorder, psychosis, and bipolarity: A longitudinal cohort and multigenerational family study. *Schizophrenia Bulletin*, *41*(5), 1076–1083.
- Cederlöf, M., Thornton, L., Baker, J., Lichtenstein, P., Larsson, H., Rück, C., ym. (2015). Etiological overlap between obsessive-compulsive disorder and anorexia nervosa: A longitudinal cohort, multigenerational family and twin study. *World Psychiatry*, *14*(3), 333–338.

- Cederlund, M., & Gillberg, C. (2004). One hundred males with Asperger syndrome: A clinical study of background and associated factors. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 46(10), 652–660.
- Charlton, R. A., Jordan, S., Pierini, A., Garne, E., Neville, A. J., Hansen, A. V., ym. (2015). Selective serotonin reuptake inhibitor prescribing before, during and after pregnancy: A population-based study in six European regions. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 122(7), 1010–1020.
- Chudal, R., Gissler, M., Sucksdorff, D., Lehti, V., Suominen, A., Hinkka-Yli-Salomäki, S., ym. (2014). Parental age and the risk of bipolar disorders. *Bipolar Disorders*, 16(6), 624–632.
- Chudal, R., Sucksdorff, D., Suominen, A., Lehti, V., Hinkka-Yli-Salomäki, S., Huttunen, J., ym. (2014). Finnish prenatal study of bipolar disorders (FIPS-B): Overview, design and description of the sample. *Nordic Journal of Psychiatry*, 68(3), 169–179.
- Clements, C. C., Castro, V. M., Blumenthal, S. R., Rosenfield, H. R., Murphy, S. N., Fava, M., ym. (2015). Prenatal antidepressant exposure is associated with risk for attention-deficit hyperactivity disorder but not autism spectrum disorder in a large health system. *Molecular Psychiatry*, 20(6), 727–734.
- Colvert, E., Tick, B., McEwen, F., Stewart, C., Curran, S., Woodhouse, E., ym. (2015). Heritability of autism spectrum disorder in a UK population-based twin sample. *JAMA Psychiatry*, 72(5), 415–423.
- Cooper, W., Willy, M., Pont, S., & Ray, W. (2007). Increasing use of antidepressants in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 196(6), 544–545.
- Creak, M., & Pampiglione, G. (1969). Clinical and EEG studies on a group of 35 psychotic children. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 11(2), 218–227.
- Croen, L., Grether, J., Yoshida, C., Odouli, R., & Hendrick, V. (2011). Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders. *Archives of General Psychiatry*, 68(11), 1104–1112.
- Daniels, J., Forssen, U., Hultman, C., Cnattingius, S., Savitz, D., Feychting, M., ym. (2008). Parental psychiatric disorders associated with autism spectrum disorders in the offspring. *Pediatrics*, 121(5), e1357–e1362.
- Danielsson, S., Gillberg, I. C., Billstedt, E., Gillberg, C., & Olsson, I. (2005). Epilepsy in young adults with autism: A prospective population-based follow-up study of 120 individuals diagnosed in childhood. *Epilepsia*, 46(6), 918–923.
- Dean, K., Stevens, H., Mortensen, P., Murray, R., Walsh, E., & Pedersen, C. (2010). Full spectrum of psychiatric outcomes among offspring with parental history of mental disorder. *Archives of General Psychiatry*, 67(8), 822–829.
- Deykin, E. Y., & MacMahon, B. (1979). The incidence of seizures among children with autistic symptoms. *The American Journal of Psychiatry*, 136(10), 1310–1312.
- Dodds, L., Fell, D., Shea, S., Armson, B. A., Allen, A., & Bryson, S. (2011). The role of prenatal, obstetric and neonatal factors in the development of autism. *Journal of Autism and*

- Developmental Disorders*, 41(7), 891–902.
- Eaton, W. W., Mortensen, P. B., Thomsen, P. H., & Frydenberg, M. (2001). Obstetric complications and risk for severe psychopathology in childhood. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 31(3), 279–285.
- El Marroun, H., Jaddoe, V. W. V., Hudziak, J., Roza, S., Steegers, E. A. P., Hofman, A., ym. (2012). Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors, fetal growth, and risk of adverse birth outcomes. *Archives of General Psychiatry*, 69(7), 706–714.
- Eliassen, M., Tolstrup, J., Nybo Andersen, A., Grønbaek, M., Olsen, J., & Strandberg Larsen, K. (2010). Prenatal alcohol exposure and autistic spectrum disorders—a population-based prospective study of 80,552 children and their mothers. *International Journal of Epidemiology*, 39(4), 1074–1081.
- Ellenberg, J. H., Hirtz, D. G., & Nelson, K. B. (1984). Age at onset of seizures in young children. *Annals of Neurology*, 15(2), 127–134.
- Elsabbagh, M., Divan, G., Koh, Y., Kim, Y., Kauchali, S., Marcín, C., ym. (2012). Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Research*, 5(3), 160–179.
- Engel, J. (2001). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*, 42(6), 796–803.
- Fisch, G. (2012). Nosology and epidemiology in autism: Classification counts. *American Journal of Medical Genetics.Part C, Seminars in Medical Genetics*, 160C(2), 91–103.
- Fisher, R., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., ym. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the international league against epilepsy (ILAE) and the international bureau for epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46(4), 470–472.
- Fisher, R., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J.H., Elger, C.E., ym. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4):475–482.
- Flegal, K., Carroll, M., Kit, B., & Ogden, C. (2012). Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999–2010. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 307(5), 491–497.
- Folstein, S., & Rutter, M. (1977). Infantile autism: A genetic study of 21 twin pairs. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 18(4), 297–321.
- Fombonne, E., Quirke, S., & Hagen, A. (2011). Kirjassa Amaral D. G., Dawson G. and Geschwind D. H. (toim.), *Epidemiology of pervasive developmental disorders. s. 90–111*. New York, NY: Oxford University Press.
- Fombonne, E. (2003a). Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: An update. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 33(4), 365–382.
- Fombonne, E. (2003b). Modern views of autism. *Canadian Journal of Psychiatry*, 48(8), 503–505.

- Fombonne, E. (2009). Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatric Research*, 65(6), 591–598.
- Forsgren, L., Beghi, E., Oun, A., & Sillanpää, M. (2005). The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *European Journal of Neurology*, 12(4), 245–253.
- Freitag, C. M. (2007). The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: A review of the literature. *Molecular Psychiatry*, 12(1), 2–22.
- Gardener, H., Spiegelman, D., & Buka, S. (2009). Prenatal risk factors for autism: Comprehensive meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 195(1), 7–14.
- Gardener, H., Spiegelman, D., & Buka, S. (2011). Perinatal and neonatal risk factors for autism: A comprehensive meta-analysis. *Pediatrics*, 128(2), 344–355.
- Geerts, A., Brouwer, O., van Donselaar, C., Stroink, H., Peters, B., Peeters, E., ym. (2011). Health perception and socioeconomic status following childhood-onset epilepsy: The Dutch study of epilepsy in childhood. *Epilepsia*, 52(12), 2192–2202.
- Geschwind, D. (2008). Autism: Many genes, common pathways? *Cell*, 135(3), 391–395.
- Geschwind, D. (2011). Genetics of autism spectrum disorders. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(9), 409–416.
- Gidaya, N., Lee, B., Burstyn, I., Yudell, M., Mortensen, E., & Newschaffer, C. (2014). In utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and risk for autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44(10), 2558–2567.
- Giovanardi Rossi, P., Posar, A., & Parmeggiani, A. (2000). Epilepsy in adolescents and young adults with autistic disorder. *Brain & Development*, 22(2), 102–106.
- Girirajan, S., Rosenfeld, J., Coe, B., Parikh, S., Friedman, N., Goldstein, A., ym. (2012). Phenotypic heterogeneity of genomic disorders and rare copy-number variants. *The New England Journal of Medicine*, 367(14), 1321–1331.
- Gissler, M., & Shelley, J. (2002). Quality of data on subsequent events in a routine medical birth register. *Medical Informatics and the Internet in Medicine*, 27(1), 33–38.
- Glasson, E., Bower, C., Petterson, B., de Klerk, N., Chaney, G., & Hallmayer, J. (2004). Perinatal factors and the development of autism: A population study. *Archives of General Psychiatry*, 61(6), 618–627.
- Gottesman, I., Laursen, T., Bertelsen, A., & Mortensen, P. (2010). Severe mental disorders in offspring with 2 psychiatrically ill parents. *Archives of General Psychiatry*, 67(3), 252–257.
- Grafodatskaya, D., Chung, B., Szatmari, P., & Weksberg, R. (2010). Autism spectrum disorders and epigenetics. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49(8), 794–809.
- Grønberg, T., Schendel, D., & Parner, E. (2013). Recurrence of autism spectrum disorders in full- and half-siblings and trends over time: A population-based cohort study. *JAMA Pediatrics*, 167(10), 947–953.
- Guillem, P., Cans, C., Guinchat, V., Ratel, M., & Jouk, P. (2006). Trends, perinatal characteristics, and medical conditions in pervasive developmental

- disorders. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 48(11), 896–900.
- Guinchat, V., Thorsen, P., Laurent, C., Cans, C., Bodeau, N., & Cohen, D. (2012). Pre-, peri- and neonatal risk factors for autism. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*, 91(3), 287–300.
- Hallmayer, J., Cleveland, S., Torres, A., Phillips, J., Cohen, B., Torigoe, T., et al. (2011). Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Archives of General Psychiatry*, 68(11), 1095–1102.
- Hara, H. (2007). Autism and epilepsy: A retrospective follow-up study. *Brain & Development*, 29(8), 486–490.
- Hawton, K., & van Heeringen, K. (2009). Suicide. *The Lancet*, 373(9672), 1372–1381.
- Hinkka-Yli-Salomäki, S., Banerjee, P. N., Gissler, M., Lampi, K., Vanhala, R., Brown, A., et al. (2014). The incidence of diagnosed autism spectrum disorders in Finland. *Nordic Journal of Psychiatry*, 68(7), 472–480.
- Hirschtritt, M., Lee, P., Pauls, D., Dion, Y., Grados, M., Illmann, C., et al. (2015). Lifetime prevalence, age of risk, and genetic relationships of comorbid psychiatric disorders in Tourette syndrome. *JAMA Psychiatry*, 72(4), 325–333.
- Hovatta, I., Terwilliger, J. D., Lichtermann, D., Mäkiyö, T., Suvisaari, J., Peltonen, L., et al. (1997). Schizophrenia in the genetic isolate of Finland. *American Journal of Medical Genetics*, 74(4), 353–360.
- Huang, H., Coleman, S., Bridge, J., Yonkers, K., & Katon, W. (2014). A meta-analysis of the relationship between antidepressant use in pregnancy and the risk of preterm birth and low birth weight. *General Hospital Psychiatry*, 36(1), 13–18.
- Hughes, J., & Melyn, M. (2005). EEG and seizures in autistic children and adolescents: Further findings with therapeutic implications. *Clinical EEG and Neuroscience*, 36(1), 15–20.
- Hultman, C., Sparén, P., & Cnattingius, S. (2002). Perinatal risk factors for infantile autism. *Epidemiology*, 13(4), 417–423.
- Hutt, S. J., Hutt, C., Lee, D., & Ounsted, C. (1965). A behavioural and electroencephalographic study of autistic children. *Journal of Psychiatric Research*, 3(3), 181–197.
- Hviid, A., Melbye, M., & Pasternak, B. (2013). Use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of autism. *The New England Journal of Medicine*, 369(25), 2406–2415.
- Idring, S., Rai, D., Dal, H., Dalman, C., Sturm, H., Zander, E., et al. (2012). Autism spectrum disorders in the Stockholm youth cohort: Design, prevalence and validity. *PLoS One*, 7(7), e41280–e41280.
- International Molecular Genetic Study of Autism Consortium (1998). A full genome screen for autism with evidence for linkage to a region on chromosome 7q. *Human Molecular Genetics*, 7(3), 571–578.
- Isohanni, M., Jones, P. B., Moilanen, K., Rantakallio, P., Veijola, J., Oja, H., et al. (2001). Early developmental milestones in adult schizophrenia and other psychoses. A 31-year follow-up of the northern Finland 1966 birth

- cohort. *Schizophrenia Research*, 52(1-2), 1–19.
- Isohanni, M., Jones, P., Kemppainen, L., Croudace, T., Isohanni, I., Veijola, J., ym. (2000). Childhood and adolescent predictors of schizophrenia in the northern Finland 1966 birth cohort--a descriptive life-span model. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 250(6), 311–319.
- Jensen, C., Steinhausen, H., & Lauritsen, M. (2014). Time trends over 16 years in incidence-rates of autism spectrum disorders across the lifespan based on nationwide Danish register data. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44(8), 1808–1818.
- Joelsson, P., Chudal, R., Gyllenberg, D., Kesti, A., Hinkka-Yli-Salomäki, S., Virtanen, J., ym. (2016). Demographic characteristics and psychiatric comorbidity of children and adolescents diagnosed with ADHD in specialized healthcare. *Child Psychiatry & Human Development*, 47(4), 574–582.
- Källén, B. (2004). Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 158(4), 312–316.
- Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*, 2, 217–250.
- Keränen, T., Riekkinen, P. J., & Sillanpää, M. (1989). Incidence and prevalence of epilepsy in adults in eastern Finland. *Epilepsia*, 30(4), 413–421.
- Kere, J. (2010). Molekyyli­genetiikan huima neljännesvuosisata. Leena Peltonen-Palotie tutkimuksen uranuurtajana. *Duodecim*, 126(19), 2296–2299.
- Keskimäki, I., & Aro, S. (1991). Accuracy of data on diagnoses, procedures and accidents in the Finnish hospital discharge register. *International Journal of Health Sciences*, 2(1), 15–21.
- Kessler, R., Angermeyer, M., Anthony, J., DE Graaf, R., Demyttenaere, K., Gasquet, I., ym. (2007). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the world health organization's world mental health survey initiative. *World Psychiatry*, 6(3), 168–176.
- Kessler, R., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K., & Walters, E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. *Archives of General Psychiatry*, 62(6), 593–602.
- Keyes, K., Susser, E., Cheslack Postava, K., Fountain, C., Liu, K., & Bearman, P. (2012). Cohort effects explain the increase in autism diagnosis among children born from 1992 to 2003 in California. *International Journal of Epidemiology*, 41(2), 495–503.
- Kielinen, M., Linna, S. L., & Moilanen, I. (2000). Autism in northern Finland. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 9(3), 162–167.
- Kieseppä, T., Partonen, T., Kaprio, J., & Lönnqvist, J. (2000). Accuracy of register- and record-based bipolar I disorder diagnoses in Finland; a study of twins. *Acta Neuropsychiatrica*, 12(3), 106–109.
- Kim, Y., Leventhal, B., Koh, Y., Fombonne, E., Laska, E., Lim, E., ym. (2011). Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *The American Journal of Psychiatry*, 168(9), 904–912.

- Kirkovski, M., Enticott, P., & Fitzgerald, P. (2013). A review of the role of female gender in autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *43*(11), 2584–2603.
- Kohane, I., McMurry, A., Weber, G., MacFadden, D., Rappaport, L., Kunkel, L., ym. (2012). The comorbidity burden of children and young adults with autism spectrum disorders. *PLoS One*, *7*(4), e33224–e33224.
- Kolevzon, A., Gross, R., & Reichenberg, A. (2007). Prenatal and perinatal risk factors for autism: A review and integration of findings. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, *161*(4), 326–333.
- Krakowiak, P., Walker, C., Bremer, A., Baker, A., Ozonoff, S., Hansen, R., ym. (2012). Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics*, *129*(5), e1121–e1128.
- Lai, M., Lombardo, M., Auyeung, B., Chakrabarti, B., & Baron Cohen, S. (2015). Sex/gender differences and autism: Setting the scene for future research. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *54*(1), 11–24.
- Lai, M., Lombardo, M., & Baron Cohen, S. (2014). Autism. *The Lancet*, *383*(9920), 896–910.
- Lampi, K. M., Sourander, A., Gissler, M., Niemelä, S., Rehnström, K., Pulkkinen, E., ym. (2010). Brief report: Validity of Finnish registry-based diagnoses of autism with the ADI-R. *Acta Paediatrica*, *99*(9), 1425–1428.
- Lampi, K., Banerjee, P. N., Gissler, M., Hinkka-Yli-Salomäki, S., Huttunen, J., Kulmala, U., ym. (2011). Finnish prenatal study of autism and autism spectrum disorders (FIPS-A): Overview and design. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *41*(8), 1090–1096.
- Lampi, K., Hinkka-Yli-Salomäki, S., Lehti, V., Helenius, H., Gissler, M., Brown, A., ym. (2013). Parental age and risk of autism spectrum disorders in a Finnish national birth cohort. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *43*(11), 2526–2535.
- Lampi, K., Lehtonen, L., Tran, P., Suominen, A., Lehti, V., Banerjee, P. N., ym. (2012). Risk of autism spectrum disorders in low birth weight and small for gestational age infants. *The Journal of Pediatrics*, *161*(5), 830–836.
- Larsson, H., Eaton, W., Madsen, K., Vestergaard, M., Olesen, A., Agerbo, E., ym. (2005). Risk factors for autism: Perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *American Journal of Epidemiology*, *161*(10), 916–925.
- Larsson, H., Rydén, E., Boman, M., Långström, N., Lichtenstein, P., & Landén, M. (2013). Risk of bipolar disorder and schizophrenia in relatives of people with attention-deficit hyperactivity disorder. *British Journal of Psychiatry*, *203*(2), 103–106.
- Lauritsen, M., Pedersen, C., & Mortensen, P. (2005). Effects of familial risk factors and place of birth on the risk of autism: A nationwide register-based study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *46*(9), 963–971.
- Laursen, T., Munk Olsen, T., Nordentoft, M., & Bo Mortensen, P. (2007). A comparison of selected risk factors for

- unipolar depressive disorder, bipolar affective disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia from a Danish population-based cohort. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 68(11), 1673–1681.
- Le Couteur, A., Haden, G., Hammal, D., & McConachie, H. (2008). Diagnosing autism spectrum disorders in pre-school children using two standardised assessment instruments: The ADI-R and the ADOS. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38(2), 362–372.
- Le Couteur, A., Lord, C., & Rutter, M. (2003). *The autism diagnostic interview – revised (ADI-R)*, 3. *painos*. Los Angeles, California: Western Psychological Services.
- Lee, B., Gardner, R., Dal, H., Svensson, A., Galanti, M., Rai, D., ym. (2012). Brief report: Maternal smoking during pregnancy and autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42(9), 2000–2005.
- Lehtinen, V., Joukamaa, M., Lahtela, K., Raitasalo, R., Jyrkinen, E., Maatela, J., ym. (1990). Prevalence of mental disorders among adults in Finland: Basic results from the mini Finland health survey. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 81(5), 418–425.
- Leivonen, S., Voutilainen, A., Hinkka-Yli-Salomäki, S., Timonen Soivio, L., Chudal, R., Gissler, M., ym. (2014). A nationwide register study of the characteristics, incidence and validity of diagnosed Tourette syndrome and other tic disorders. *Acta Paediatrica*, 103(9), 984–990.
- Levy, S., Mandell, D., & Schultz, R. (2009). Autism. *The Lancet*, 374(9701), 1627–1638.
- Leyfer, O.T., Folstein, S.E., Bacalman, S., Davis, N.O., Dinh, E., Morgan, J., ym. (2006). Comorbid psychiatric disorders in children with autism: interview development and rates of disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36(7), 849–861.
- Lichtenstein, P., Carlström, E., Råstam, M., Gillberg, C., & Anckarsäter, H. (2010). The genetics of autism spectrum disorders and related neuropsychiatric disorders in childhood. *The American Journal of Psychiatry*, 167(11), 1357–1363.
- Lichtenstein, P., Yip, B., Björk, C., Pawitan, Y., Cannon, T., Sullivan, P., ym. (2009). Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: A population-based study. *The Lancet*, 373(9659), 234–239.
- Lotter, V. (1966). Epidemiology of autistic conditions in young children. *Social Psychiatry*, 1(3), 124–135.
- Lundström, S., Reichenberg, A., Melke, J., Råstam, M., Kerekes, N., Lichtenstein, P., ym. (2015). Autism spectrum disorders and coexisting disorders in a nationwide Swedish twin study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 56(6), 702–710.
- Madsen, K., Hviid, A., Vestergaard, M., Schendel, D., Wohlfahrt, J., Thorsen, P., ym. (2002). A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *The New England Journal of Medicine*, 347(19), 1477–1482.
- Maimburg, R. D., & Vaeth, M. (2006). Perinatal risk factors and infantile autism. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 114(4), 257–264.

- Man, K. K. C., Tong, H. H. Y., Wong, L. Y. L., Chan, E., & Simonoff, E. (2015). Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *49*, 82–89.
- Matson, J., & Shoemaker, M. (2009). Intellectual disability and its relationship to autism spectrum disorders. *Research in Developmental Disabilities*, *30*(6), 1107–1114.
- Matsuo, M., Maeda, T., Sasaki, K., Ishii, K., & Hamasaki, Y. (2010). Frequent association of autism spectrum disorder in patients with childhood onset epilepsy. *Brain and Development*, *32*(9), 759–763.
- Mattila, M., Kielinen, M., Linna, S., Jussila, K., Ebeling, H., Bloigu, R., ym. (2011). Autism spectrum disorders according to DSM-IV-TR and comparison with DSM-5 draft criteria: An epidemiological study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *50*(6), 583–592.e11.
- Maulik, P.K., Mascarenhas, M.N., Mathers, C.D., Dua, T., Saxena, S. (2011). Prevalence of intellectual disability: a meta-analysis of population-based studies. *Research in Developmental Disabilities* *32*(2), 419–436.
- Mazefsky, C., & Oswald, D. (2006). The discriminative ability and diagnostic utility of the ADOS-G, ADI-R, and GARS for children in a clinical setting. *Autism*, *10*(6), 533–549.
- McCoy, B., Rickert, M., Class, Q., Larsson, H., Lichtenstein, P., & D'Onofrio, B. (2014). Mediators of the association between parental severe mental illness and offspring neurodevelopmental problems. *Annals of Epidemiology*, *24*(9), 629–634, 634.e1.
- McGrath, J., Petersen, L., Agerbo, E., Mors, O., Mortensen, P., & Pedersen, C. (2014). A comprehensive assessment of parental age and psychiatric disorders. *JAMA Psychiatry*, *71*(3), 301–309.
- McGuffin, P., Rijdsdijk, F., Andrew, M., Sham, P., Katz, R., & Cardno, A. (2003). The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Archives of General Psychiatry*, *60*(5), 497–502.
- Merikangas, K., Akiskal, H., Angst, J., Greenberg, P., Hirschfeld, R. M. A., Petukhova, M., ym. (2007). Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the national comorbidity survey replication. *Archives of General Psychiatry*, *64*(5), 543–552.
- Merikangas, K., Jin, R., He, J., Kessler, R., Lee, S., Sampson, N., ym. (2011). Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of General Psychiatry*, *68*(3), 241–251.
- Miles, J. H., Takahashi, T. N., Bagby, S., Sahota, P. K., Vaslow, D. F., Wang, C. H., ym. (2005). Essential versus complex autism: Definition of fundamental prognostic subtypes. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, *135*(2), 171–180.
- Miles, J., Takahashi, T. N., Haber, A., & Hadden, L. (2003). Autism families with a high incidence of alcoholism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *33*(4), 403–415.

- Moilanen, I. (2012). Autismikirjon häiriöt lapsilla ja nuorilla. *Duodecim*, 128(14), 1453–1462.
- Mouridsen, S., Rich, B., & Isager, T. (2013). Epilepsy in individuals with a history of Asperger's syndrome: A Danish nationwide register-based cohort study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 43(6), 1308–1313.
- Mulder, E. J. H., Robles de Medina, P G, Huizink, A. C., Van den Bergh, B R H, Buitelaar, J. K., & Visser, G. H. A. (2002). Prenatal maternal stress: Effects on pregnancy and the (unborn) child. *Early Human Development*, 70(1-2), 3–14.
- Nanson, J. L. (1992). Autism in fetal alcohol syndrome: A report of six cases. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 16(3), 558–565.
- Nosarti, C., Reichenberg, A., Murray, R., Cnattingius, S., Lambe, M., Yin, L., ym. (2012). Preterm birth and psychiatric disorders in young adult life. *Archives of General Psychiatry*, 69(6), E1–E8.
- O'Roak, B., Vives, L., Girirajan, S., Karakoc, E., Krumm, N., Coe, B., ym. (2012). Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations. *Nature*, 485(7397), 246–250.
- Perälä, J., Suvisaari, J., Saarni, S., Kuoppasalmi, K., Isometsä, E., Pirkola, S., ym. (2007). Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Archives of General Psychiatry*, 64(1), 19–28.
- Petersen, I., Gilbert, R., Evans, S. J. W., Man, S., & Nazareth, I. (2011). Pregnancy as a major determinant for discontinuation of antidepressants: An analysis of data from the health improvement network. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(7), 979–985.
- Pettersson, E., Larsson, H., & Lichtenstein, P. (2016). Common psychiatric disorders share the same genetic origin: A multivariate sibling study of the Swedish population. *Molecular Psychiatry*, 21(5), 717–721.
- Pihlajamaa, J., Suvisaari, J., Henriksson, M., Heilä, H., Karjalainen, E., Koskela, J., ym. (2008). The validity of schizophrenia diagnosis in the Finnish hospital discharge register: Findings from a 10-year birth cohort sample. *Nordic Journal of Psychiatry*, 62(3), 198–203.
- Pirkola, S. P., Isometsä, E., Suvisaari, J., Aro, H., Joukamaa, M., Poikolainen, K., ym. (2005). DSM-IV mood-, anxiety- and alcohol use disorders and their comorbidity in the Finnish general population. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 40(1), 1–10.
- Polo-Kantola, P., Lampi, K., Hinkka-Yli-Salomäki, S., Gissler, M., Brown, A., & Sourander, A. (2014). Obstetric risk factors and autism spectrum disorders in Finland. *The Journal of Pediatrics*, 164(2), 358–365.
- Rai, D., Kerr, M., McManus, S., Jordanova, V., Lewis, G., & Brugha, T. (2012). Epilepsy and psychiatric comorbidity: A nationally representative population-based study. *Epilepsia*, 53(6), 1095–1103.
- Rai, D., Lee, B., Dalman, C., Golding, J., Lewis, G., & Magnusson, C. (2013). Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: Population based case-control study.

- BMJ. British Medical Journal*, 346, f2059–f2059.
- Ramos, E., Oraichi, D., Rey, E., Blais, L., & Bérard, A. (2007). Prevalence and predictors of antidepressant use in a cohort of pregnant women. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 114(9), 1055–1064.
- Rapoport, J., Chavez, A., Greenstein, D., Addington, A., & Gogtay, N. (2009). Autism spectrum disorders and childhood-onset schizophrenia: Clinical and biological contributions to a relation revisited. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 48(1), 10–18.
- Reilly, C., Atkinson, P., Das, K., Chin, Richard F. M. C., Aylett, S., Burch, V., ym. (2014). Neurobehavioral comorbidities in children with active epilepsy: A population-based study. *Pediatrics*, 133(6), e1586–e1593.
- Ritvo, E. R., Spence, M. A., Freeman, B. J., Mason Brothers, A., Mo, A., & Marazita, M. L. (1985). Evidence for autosomal recessive inheritance in 46 families with multiple incidences of autism. *The American Journal of Psychiatry*, 142(2), 187–192.
- Robinson, E., Lichtenstein, P., Anckarsäter, H., Happé, F., & Ronald, A. (2013). Examining and interpreting the female protective effect against autistic behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(13), 5258–5262.
- Ross, L., Grigoriadis, S., Mamisashvili, L., Vonderporten, E., Roerecke, M., Rehm, J., ym. (2013). Selected pregnancy and delivery outcomes after exposure to antidepressant medication: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 70(4), 436–443.
- Rubenstein, E., Wiggins, L., & Lee, L. (2015). A review of the differences in developmental, psychiatric, and medical endophenotypes between males and females with autism spectrum disorder. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, 27(1), 119–139.
- Russell, G., Rodgers, L., Ukoumunne, O., & Ford, T. (2014). Prevalence of parent-reported ASD and ADHD in the UK: Findings from the millennium cohort study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44(1), 31–40.
- Saarinen, M.M., Sillanpää, M., Schmidt, D., Virta, L.J., 2016. Long-term changes in the incidence of childhood epilepsy. A population study from Finland. *Epilepsy & Behavior* 8(58), 81–85.
- Saemundsen, E., Magnússon, P., Georgsdóttir, I., Egilsson, E., & Rafnsson, V. (2013). Prevalence of autism spectrum disorders in an Icelandic birth cohort. *BMJ Open*, 3(6).
- Saha, S., Chant, D., Welham, J., & McGrath, J. (2005). A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Medicine*, 2(5), e141–e141.
- Sandin, S., Lichtenstein, P., Kuja Halkola, R., Larsson, H., Hultman, C., & Reichenberg, A. (2014). The familial risk of autism. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 311(17), 1770–1777.
- Schain, R. J., & Yannet, H. (1960). Infantile autism. An analysis of 50 cases and a consideration of certain relevant neurophysiologic concepts. *The Journal of Pediatrics*, 57, 560–567.

- Sedgwick, P. (2014). Nested case–control studies: Advantages and disadvantages. *BMJ*, *348*, g1532.
- Seedat, S., Scott, K., Angermeyer, M., Berglund, P., Bromet, E., Brugha, T., ym. (2009). Cross-national associations between gender and mental disorders in the world health organization world mental health surveys. *Archives of General Psychiatry*, *66*(7), 785–795.
- Selten, J., Lundberg, M., Rai, D., & Magnusson, C. (2015). Risks for nonaffective psychotic disorder and bipolar disorder in young people with autism spectrum disorder: A population-based study. *JAMA Psychiatry*, *72*(5), 483–489.
- Sillanpää, M., Jalava, M., Kaleva, O., & Shinnar, S. (1998). Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *The New England Journal of Medicine*, *338*(24), 1715–1722.
- Sillanpää, M., Kälviäinen, R., Klaukka, T., Helenius, H., & Shinnar, S. (2006). Temporal changes in the incidence of epilepsy in Finland: Nationwide study. *Epilepsy Research*, *71*(2-3), 206–215.
- Simeone, J., Ward, A., Rotella, P., Collins, J., & Windisch, R. (2015). An evaluation of variation in published estimates of schizophrenia prevalence from 1990-2013: A systematic literature review. *BMC Psychiatry*, *15*, 193–193.
- Simonoff, E., Pickles, A., Charman, T., Chandler, S., Loucas, T., & Baird, G. (2008). Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: Prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *47*(8), 921–929.
- Skoglund, C., Chen, Q., Franck, J., Lichtenstein, P., & Larsson, H. (2015). Attention-deficit/hyperactivity disorder and risk for substance use disorders in relatives. *Biological Psychiatry*, *77*(10), 880–886.
- Song, J., Bergen, S., Kuja Halkola, R., Larsson, H., Landén, M., & Lichtenstein, P. (2015). Bipolar disorder and its relation to major psychiatric disorders: A family-based study in the Swedish population. *Bipolar Disorders*, *17*(2), 184–193.
- Sørensen, M., Grønberg, T., Christensen, J., Parner, E., Vestergaard, M., Schendel, D., ym. (2013). Antidepressant exposure in pregnancy and risk of autism spectrum disorders. *Clinical Epidemiology*, *5*, 449–459.
- Spence, S., & Schneider, M. (2009). The role of epilepsy and epileptiform EEGs in autism spectrum disorders. *Pediatric Research*, *65*(6), 599–606.
- Steel, Z., Marnane, C., Iranpour, C., Chey, T., Jackson, J., Patel, V., ym. (2014). The global prevalence of common mental disorders: A systematic review and meta-analysis 1980-2013. *International Journal of Epidemiology*, *43*(2), 476–493.
- Steffenburg, S., Gillberg, C., Hellgren, L., Andersson, L., Gillberg, I. C., Jakobsson, G., ym. (1989). A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *30*(3), 405–416.
- Su, C., Chi, M., Lin, S., & Yang, Y. (2016). Bidirectional association between autism spectrum disorder and epilepsy in child and adolescent patients: A population-based cohort study. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *25*(9), 979–987.

- Sullivan, E., Nousen, E., & Chamlou, K. (2014). Maternal high fat diet consumption during the perinatal period programs offspring behavior. *Physiology & Behavior, 123*, 236–242.
- Sullivan, P., Kendler, K., & Neale, M. (2003). Schizophrenia as a complex trait: Evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives of General Psychiatry, 60*(12), 1187–1192.
- Sullivan, P., Magnusson, C., Reichenberg, A., Boman, M., Dalman, C., Davidson, M., ym. (2012). Family history of schizophrenia and bipolar disorder as risk factors for autism. *Archives of General Psychiatry, 69*(11), 1099–1103.
- Sund, R. (2012). Quality of the Finnish hospital discharge register: A systematic review. *Scandinavian Journal of Public Health, 40*(6), 505–515.
- Sundelin, H.E., Larsson, H., Lichtenstein, P., Almqvist, C., Hultman, C.M., Tomson, T., ym. (2016). Autism and epilepsy: A population-based nationwide cohort study. *Neurology, 87*(2), 192–197.
- Suominen, K., Mantere, O., Valtonen, H., Arvilommi, P., Leppämäki, S., Paunio, T., ym. (2007). Early age at onset of bipolar disorder is associated with more severe clinical features but delayed treatment seeking. *Bipolar Disorders, 9*(7), 698–705.
- Surén, P., Bakken, I., Aase, H., Chin, R., Gunnes, N., Lie, K., ym. (2012). Autism spectrum disorder, ADHD, epilepsy, and cerebral palsy in Norwegian children. *Pediatrics, 130*(1), e152–e158.
- Suvisaari, J., Aalto Setälä, T., Tuulio Henriksson, A., Härkänen, T., Saarni, S. I., Perälä, J., ym. (2009). Mental disorders in young adulthood. *Psychological Medicine, 39*(2), 287–299.
- Syntymärekisteri. Informaatio haettu 20.4.2016, <https://www.thl.fi/fi/tilastot/tietoa-tilastoista/rekisteriselosteet/syntyneet-lapset#tietosisalto>
- Szatmari, P., Jones, M. B., Zwaigenbaum, L., & MacLean, J. E. (1998). Genetics of autism: Overview and new directions. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 28*(5), 351–368.
- THL. Informaatio haettu 20.4.2016, https://www.thl.fi/fi/web/lapset-nuoret-ja-perheet/peruspalvelut/aitiys_ ja_ lasten_neuvola/aitiysneuvola
- Tick, B., Colvert, E., McEwen, F., Stewart, C., Woodhouse, E., Gillan, N., ym. (2016). Autism spectrum disorders and other mental health problems: Exploring etiological overlaps and phenotypic causal associations. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 55*(2), 106–113.e4.
- Timonen-Soivio, L., Sourander, A., Malm, H., Hinkka-Yli-Salomäki, S., Gissler, M., Brown, A., ym. (2015). The association between autism spectrum disorders and congenital anomalies by organ systems in a Finnish national birth cohort. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 45*(10), 3195–3203.
- Timonen-Soivio, L., Vanhala, R., Malm, H., Leivonen, S., Jokiranta, E., Hinkka-Yli-Salomäki, S., ym. (2015). The association between congenital anomalies and autism spectrum disorders in a Finnish national birth

- cohort. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 57(1), 75–80.
- Tran, P., Lehti, V., Lampi, K., Helenius, H., Suominen, A., Gissler, M., ym. (2013). Smoking during pregnancy and risk of autism spectrum disorder in a Finnish national birth cohort. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 27(3), 266–274.
- Tuchman, R., Cuccaro, M., & Alessandri, M. (2010). Autism and epilepsy: Historical perspective. *Brain & Development*, 32(9), 709–718.
- Tuchman, R., & Cuccaro, M. (2011). Epilepsy and autism: Neurodevelopmental perspective. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 11(4), 428–434.
- Turk, J., Bax, M., Williams, C., Amin, P., Eriksson, M., & Gillberg, C. (2009). Autism spectrum disorder in children with and without epilepsy: Impact on social functioning and communication. *Acta Paediatrica*, 98(4), 675–681.
- Väestörekisterikeskus. Informaatio haettu 20.4.2016, <http://www.vrk.fi/default.aspx?id=153>
- van Blarikom, W., Tan, I., Aldenkamp, A., & van Gennep, A. T. G. (2006). Epilepsy, intellectual disability, and living environment: A critical review. *Epilepsy & Behavior*, 9(1), 14–18.
- Ververs, T., Kaasenbrood, H., Visser, G., Schobben, F., de Jong-van den Berg, L., & Egberts, T. (2006). Prevalence and patterns of antidepressant drug use during pregnancy. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 62(10), 863–870.
- Viscidi, E., Triche, E., Pescosolido, M., McLean, R., Joseph, R., Spence, S., ym. (2013). Clinical characteristics of children with autism spectrum disorder and co-occurring epilepsy. *PLoS One*, 8(7), e67797–e67797.
- Volkmar, F. R., & Nelson, D. S. (1990). Seizure disorders in autism. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 29(1), 127–129.
- Waris, P., Kulomäki, T., & Tani, P. (2011). Aspergerin oireyhtymä tytöillä ja naisilla. *Duodecim*, 127(15), 1571–1577.
- Waris, P., Lindberg, N., Kettunen, K., & Tani, P. (2013). The relationship between Asperger's syndrome and schizophrenia in adolescence. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 22(4), 217–223.
- Wemakor, A., Casson, K., Garne, E., Bakker, M., Addor, M., Arriola, L., ym. (2015). Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant use in first trimester pregnancy and risk of specific congenital anomalies: A European register-based study. *European Journal of Epidemiology*, 30(11), 1187–1198.
- Westerinen, H., Kaski, M., Virta, L., Almqvist, F., Iivanainen, M. (2007). Prevalence of intellectual disability: A comprehensive study based on national registers. *Journal of Intellectual Disabilities Research*, 51(9), 715–725.
- White, P. T., DeMyer, W., & DeMyer, M. (1964). EEG abnormalities in early childhood schizophrenia: A double-blind study of psychiatrically disturbed and normal children during promazine sedation. *The American Journal of Psychiatry*, 120, 950–958.
- Wing, L. (1981). Asperger's syndrome: A clinical account. *Psychological Medicine*, 11(1), 115–129.

- Wittchen, H. U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jönsson, B., et al. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*, 21(9), 655–679.
- Woolfenden, S., Sarkozy, V., Ridley, G., Coory, M., & Williams, K. (2012). A systematic review of two outcomes in autism spectrum disorder - epilepsy and mortality. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 54(4), 306–312.
- World Health Organization, (1967). *International classification of diseases, 8. painos, ICD-8*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
- World Health Organization, (1977). *International classification of diseases, 9. painos, ICD-9*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
- World Health Organization, (1992). *International classification of diseases, 10. painos, ICD-10*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.

LIITTEET

Liite 1. ICD-10 kriteerit lapsuusiän autismidiagnoosille (WHO, 1992).

A. Poikkeava tai viivästynyt kehitys ennen 3 vuoden ikää vähintään yhdellä seuraavista alueista:

1. puheen ymmärtäminen tai tuottaminen sosiaalisessa viestinnässä
2. valikoivien sosiaalisten kiintymyssuhteiden ja molemminpuolisen sosiaalisen vuorovaikutuksen kehittyminen
3. toiminnallinen tai vertauskuvallinen leikki

B. Vähintään kuusi oiretta ryhmistä (1), (2) ja (3) siten, että vähintään kaksi oiretta ryhmästä (1) ja vähintään yksi oire kummastakin ryhmästä (2) ja (3):

1. Laadullisia poikkeavuuksia molemminpuolisessa sosiaalisessa vuorovaikutuksessa vähintään kahdella seuraavista alueista:

- a. ei pysty tarkoituksenmukaisesti käyttämään katsekontaktia, kasvojen ilmeitä, vartalon asentoa ja liikettä säädelläkseen sosiaalista vuorovaikutusta
- b. ei pysty luomaan samanikäisiin kehitystasoaan vastaavia kaveruussuhteita, joissa molemminpuolista harrastusten, toimintojen ja tunteiden jakamista (huolimatta mahdollisuuksista)
- c. sosioemotionaalisen vastavuoroisuuden puute näkyen heikentyneenä tai poikkeavana reaktiona toisten tunteille, tai puute käytöksen soveltamisessa sosiaalisen ympäristön mukaan, tai heikko sosiaalisen, emotionaalisen ja kommunikatiivisen käyttäytymisen integraatio
- d. ei spontaanisti etsi mahdollisuuksia jakaa iloa, harrastuksia tai saavutuksia toisten kanssa (omien kiinnostusten kohteiden esittely toisille puuttuu)

2. Laadullisia poikkeavuuksia kommunikaatiossa vähintään yhdellä seuraavista alueista:

- a. puhutun kielen kehityksen viivästymä tai puheen täydellinen puuttuminen ilman yritystä korvata puute vaihtoehtoisilla viestintätavoilla kuten eleillä tai matkimisella (usein edeltävästi puuttunut kommunikatiivinen jokeltelu)
- b. merkittävä heikkeneminen kyvyssä aloittaa tai ylläpitää vastavuoroista keskustelua toisten kanssa (kielelliset taidot voivat olla riittävät)
- c. kaavamainen ja toistava kielenkäyttö tai omintakeinen sanojen ja sanamuotojen käyttö

d. kehitystasoon nähden sopivien spontaanien kuvitteluleikkien ja sosiaalisten jäljittelyleikkien puuttuminen

3. Rajoittuneet, toistavat ja kaavamaiset käytöstavat, kiinnostuksen kohteet ja toiminnot vähintään yhdellä seuraavista alueista

a. kaiken kattava syventyminen yhteen tai useampaan sisällöltään poikkeavaan kaavamaiseen ja rajoittuneeseen mielenkiinnon kohteeseen tai yhteen tai useampaan sisällöltään tavalliseen, mutta voimakkuudeltaan ja seikkaperäiseltä luonteeltaan poikkeavaan mielenkiinnon kohteeseen

b. pakonomainen tarve noudattaa erityisiä ei-tarkoituksenmukaisia päivittäisiä tottumuksia ja rituaaleja

c. kaavamaisia ja toistavia motorisia maneeereja, esim. käden tai sormen heiluttamista tai vääntelyä tai koko vartalon monimutkaisia liikkeitä;

d. alituinen syventyminen lelujen osatekijöihin jättäen huomiotta lelun käyttötarkoituksen kokonaisuutena (kuten lelujen tuoksuun, pintamateriaaliin, ääneen tai värinään)

C. Ei diagnosoitavissa seuraavia sairauksia: skitsofrenia, jossa epätavallisen alhainen alkamisikä (F20); älyllinen kehitysvammaisuus, johon liittyy tunne -tai käytöshäiriö (F70-F72); puheen ymmärtämisen häiriö, johon liittyy sosioemotionaalisia häiriöitä (F80.2); Rettin oireyhtymä (F84.2); lapsuusiän reaktiivinen kiintymyssuhdehäiriö (F94.1); lapsuusiän estoton kiintymyssuhdehäiriö (F94.2).

Liite 2. ICD-10 kriteerit Aspergerin oireyhtymälle (WHO, 1992).

A. Ei todeta kliinisesti merkittävää yleistä viivästymää puheen tuottamisessa tai ymmärtämisessä tai kognitiivisessa kehityksessä. Lapsi puhuu yksittäisiä sanoja kahteen ikävuoteen mennessä ja käyttää lyhyitä lauseita kolmeen ikävuoteen mennessä.

Omatoimisuus, sopeutumiskäyttäytyminen ja uteliaisuus ympäristöön ensimmäisen kolmen vuoden aikana ovat normaalia älykkyykehitystä vastaavia. Motoristen virstanpylväiden saavuttaminen voi olla hieman jäljessä ja motorinen kömpelyys on tavallista (vaikkakaan ei välttämätön edellytys diagnoosille). Yksittäiset erityistaidot, usein yhdessä poikkeavan ajatusten keskittämisen kanssa ovat yleisiä, mutta eivät välttämättömiä diagnostisia piirteitä.

B. Laadullisia poikkeavuuksia molemminpuolisessa sosiaalisessa vuorovaikutuksessa (kriteerit kuten lapsuusiän autismissa).

C. Epätavallisen intensiivisiä, seikkaperäisiä harrastuksia tai rajoittuneita, toistuvia ja kaavamaisia käytösmalleja, mielenkiinnon kohteita tai toimintoja (kriteerit kuten lapsuusiän autismissa; mutta harvemmin esiintyy motorisia maneereja tai alituista syventymistä lelujen osatekijöihin kokonaisuuden jäädessä huomiotta).

D. Seuraavia sairauksia ei voida diagnosoida: skitsofrenia simplex (F20.6); skitsotypaalinen häiriö (F21); obsessiivis-kompulsiivinen häiriö (F42); vaativa persoonallisuus (F60.5); muu laaja-alainen kehityshäiriö (F84.0-F84.4); lapsuusiän reaktiivinen kiintymyssuhdehäiriö (F94.1); lapsuusiän estoton kiintymyssuhdehäiriö (F94.2).

Liite 3. Epilepsian luokittelu.

Diagnoosiryhmä	Tautiluokitusjärjestelmä ICD-10 (käytössä vuodesta 1996 eteenpäin)	ICD-9 (käytössä 1987–1995)
Epilepsia	G40	3450A-3451A, 3454A-3456B, 3458X, 3459X
Yleistynyt	G40.3-G40.8 (poissulkien G40.5)	3450A-3453A
<i>Idiopaattinen yleistynyt</i>	G40.3 (idiopaattiset yleistyvät epilepsiat), G40.6 (määrittämätön grand mal [ja mahdolliset petit mal -kohtaukset]), G40.7 (määrittämätön petit mal ilman grand mal - kohtauksia)	3450A, 3451A
<i>Symptomaattinen yleistynyt</i>	G40.4 (muu yleistynyt epilepsia tai epileptinen oireyhtymä)	-
Paikallinen	G40.0-G40.2	3454A-3454X, 3455A
<i>Idiopaattinen paikallinen</i>	G40.0 (idiopaattinen paikallinen epilepsia ja epileptiset oireyhtymät)	-
<i>Symptomaattinen paikallinen</i>	G40.1 (paikalliset tai paikallisalkuiset [pesäkkeelliset tai osittaiset] yksinkertaisina paikallisina kohtauksina ilmenevät epilepsiamuodot tai epileptiset oireyhtymät) – G40.2 (symptomaattiset tai todennäköisesti symptomaattiset paikalliset epilepsiat)	-
Epileptinen syndrooma	G40.5 (erityiset epileptiset oireyhtymät)	3456A, 3456B, 3457B
Muu tai tarkentamaton	G40.89 (muu epilepsia), G40.9 (tarkentamaton epilepsia)	3458X , 3459X
Pitkittynyt epileptinen kohtaus	G41	3452A-3453A, 3457A-3457X
<i>Yleistynyt</i>	G41.0 (tajuttomuus-kouristuskohtauksina ilmenevä sarjakohtaus), G41.1 (poissaolokohtauksina ilmenevä - sarjakohtaus)	3452A, 3453A
<i>Psykomotorinen</i>	G41.2 (myoklonisina kohtauksina ilmenevä sarjakohtaus)	3457A
<i>Partialis continua</i>	-	3457B

Liite 4. Vanhemmillä diagnosoitujen psykiatristen häiriöiden luokittelu.

Diagnosiryhmä	Tautiluokitusjärjestelmä ICD-10 (käytössä vuodesta 1996 eteenpäin)	Aiemmin käytössä olleet tautiluokitusjärjestelmät	
		ICD-9 (1987-1995)	ICD-8 (1969-1986)
Mikä tahansa häiriö	F10-F99	291-319, poislukien 316	291-315, poislukien 294
Skitsofrenia ja muut ei- affektiiviset psykoosit	F20 skitsofrenia, F21 skitsotyyppinen häiriö, F22 harhaluuloisuushäiriöt, F23 akuutit ja ohimenevät psykoottiset häiriöt, F24 indusoitunut harhaluuloisuus, F25 skitsoaffektiiviset häiriöt, F28 muu ei-elimellinen psykoottinen häiriö, F29 määrittämätön ei- elimellinen psykoottinen häiriö	295, 297, 2989X, 3012C	295, 297, 298.20, 298.30, 298.99, 299
Affektihäiriöt	F30 mania, F31 kaksisuuntainen mielialahäiriö, F32 masennustila, F33 toistuva masennus, F34 pitkäaikaiset mielialahäiriöt, F38 muut mielialahäiriöt, F39 määrittämätön mielialahäiriö	296, 3004A, 2988A	296, 298.00, 298.10, 300.41
Neuroottiset ja persoonallisuushäiriöt ja muut ei-psykoottiset häiriöt	F40 pelko-oireiset (foobiset) ahdistuneisuushäiriöt, F41 muut ahdistuneisuushäiriöt, F42 pakko- oireiset häiriöt, F43 reaktiot vaikeaan stressiin ja sopeutumishäiriöt, F44 dissosiaatiohäiriöt, F45 elimellis- oireiset häiriöt, F48 muut neuroottiset häiriöt, F50 syömishäiriöt, F51 ei-elimelliset unihäiriöt, F52 ei-elimelliset sukupuoliset toiminta-häiriöt, F53 muualla luokittamattomat lapsivuodeajan mielenterveys- ja käytöshäiriöt, F54 muualla luokitettuun häiriöön tai sairauteen liittyvä psyykinen tekijä tai käytöstekijä, F55 riippuvuutta aiheuttamattomien aineiden väärin- käyttö, F59 fysiologisiin häiriöihin ja ruumiillisiin tekijöihin liittyvät määrittämättömät käytösoire- yhtymät, F60 persoonallisuushäiriöt, F61 sekamuotoiset ja muut persoonallisuushäiriöt, F62 pitkäaikaiset persoonallisuuden muutokset, jotka eivät aiheudu aivovauriosta tai aivosairaudesta, F63 käytös- ja hillitsemishäiriöt, F64 sukupuoli-identiteetin häiriöt F65 sukupuoliset kohdehäiriöt, F66 sukupuoliseen kehitykseen ja suuntautumiseen liittyvät psykkiset häiriöt ja käytöshäiriöt,	300-302 (poissulkien 3004A ja 3012C), 3071A, 3074A, 3074F, 3074H, 3075A, 3075B, 3075C, 3075E, 3078A, 3079X, 309 (poissulkien 3092A, 3092B, 3093A ja 3094A), 312 (poissulkien 3120A ja 3123D)	300-302, (poissulkien 300.41), 305, 306.40, 306.50, 306.98, 307.99

	F68 muut aikuisiän persoonallisuus- ja käytöshäiriöt, F99 määrittämätön mielenterveyden häiriö		
Päihdehäiriöt	Elimelliset aivo-oireyhtymät ja käyttäytymisen häiriöt johtuen.. F10 alkoholista, F11 opioideista, F12 kannabinoideista, F13 rauhoittavista – ja unilääkkeistä, F14 kokaiinista, F15 muista piristeistä, F16 hallusinogeenistä, F17 tupakasta, F18 liuotinaineista, F19 useista lääkeaineiden ja muiden psyykkisiin toimintoihin vaikuttavien aineiden käytöstä	303–305, 291–292	303–304, 291
Tyypillisesti lapsuus- ja nuoruusiässä diagnosoitavat häiriöt	F70-F79 älyllinen kehitysvammaisuus, F80 puheen ja kielen kehityshäiriöt, F81 oppimiskyvyn häiriöt, F82 motoriikan kehityshäiriö, F83 monimuotoiset kehityshäiriöt, F84 autismikirjon häiriöt (poissulkien F84.1, F84.2, F84.3, F84.4), F88 muu psyykinen kehityshäiriö, F89 määrittämätön psyykinen kehityshäiriö, F90 hyperkineettiset häiriöt, F91 käytöshäiriöt, F92 samanaikaiset käytös- ja tunnehäiriöt, F93 lapsuudessa alkavat tunne-elämän häiriöt, F94 lapsuudessa tai nuoruusiässä alkavat sosiaalisen vuorovaikutuksen häiriöt, F95 nykimishäiriöt, F98 muut tavallisesti lapsuudessa tai nuoruusiässä alkavat toiminto- ja tunnehäiriöt	299, 313–315, 317–319, 3120A, 3123D, 3070A, 3070B, 3072A, 3072B, 3072C, 3072D, 3073A, 3074G, 3075D, 3076A, 3076B, 3076C, 3077A, 3092A, 3092B, 3093A, 3094A	306.00, 306.10, 306.20, 306.30, 306.60, 306.70, 308.99, 310–315

Liite 5. Sisaruksilla diagnosoitujen psykiatristen häiriöiden luokittelu.

Diagnoosiryhmä	Tautiluokitusjärjestelmä ICD-10 (käytössä vuodesta 1996 eteenpäin)	ICD-9 (käytössä 1987-1995)
Mikä tahansa häiriö	F10-F99	291-319, poislukien 316
Skitsofrenia ja muut ei-affektiiviset psykoosit	F20 skitsofrenia, F21 skitsotyyppinen häiriö, F22 harhaluuloisuushäiriöt, F23 akuutit ja ohimenevät psykoottiset häiriöt, F24 indusoitunut harhaluuloisuus, F25 skitsoaffektiiviset häiriöt, F28 muu ei-elimellinen psykoottinen häiriö, F29 määrittämätön ei-elimellinen psykoottinen häiriö	295, 297, 2989X, 3012C
Affektiiviset häiriöt	F30 mania, F31 kaksisuuntainen mielialahäiriö, F32 masennustila, F33 toistuva masennus, F34 pitkäaikaiset mielialahäiriöt, F38 muut mielialahäiriöt, F39 määrittämätön mielialahäiriö	296, 3004A, 2988A
Ahdistuneisuushäiriöt	F40 pelko-oireiset (foobiset) ahdistuneisuushäiriöt, F41 muut ahdistuneisuushäiriöt (poislukien F41.2), F42 pakko-oireiset häiriöt	3000A, 3000B, 3000C, 3002B, 3002C, 3002D, 3002X, 3003A
Muut neuroottiset ja persoonallisuushäiriöt ja muut ei- psykoottiset häiriöt	41.2 sekamuotoinen ahdistus- ja masennustila, F43 reaktiot vaikeaan stressiin ja sopeutumishäiriöt, F44 dissosiaatiohäiriöt, F45 elimellisoireiset häiriöt, F48 muut neuroottiset häiriöt, F50 syömishäiriöt, F51 ei-elimelliset unihäiriöt (poislukien F51.3; F51.4), F52 ei-elimelliset sukupuoliset toiminta-häiriöt, F53 muualla luokitattomat lapsivuodeajan mielenterveys- ja käytöshäiriöt, F54 muualla luokitettuun häiriöön tai sairauteen liittyvä psyykinen tekijä tai käytöstekijä, F55 riippuvuutta aiheuttamattomien aineiden väärinkäyttö, F59 fysiologisiin häiriöihin ja ruumiillisiin tekijöihin liittyvät määrittämättömät käytösoire-yhtymät, F60 persoonallisuushäiriöt, F61 sekamuotoiset ja muut persoonallisuushäiriöt, F62 pitkäaikaiset persoonallisuuden muutokset, jotka eivät aiheudu aivovauriosta tai aivosairaudesta, F63 käytös- ja hillitsemishäiriöt, F64 sukupuoli-identiteetin häiriöt, F65 sukupuoliset kohdehäiriöt, F66 sukupuoliseen kehitykseen ja suuntautumiseen liittyvät psyykkiset häiriöt ja käytöshäiriöt, F68 muut aikuisiän persoonallisuus- ja käytöshäiriöt, F99 määrittämätön mielenterveyden häiriö	300–302 (poislukien 3000A, 3000B, 3000C, 3002B, 3002C, 3002D, 3002X, 3003A, 3004A ja 3012C), 3071A, 3074A, 3074F, 3074H, 3075A, 3075B, 3075C, 3075E, 3078A, 3079X, 309 (poislukien 3092A ja 3092B), 312 (poislukien 3120A, 3123C ja 3123D)

Päihdehäiriöt	Elimelliset aivo-oireyhtymät ja käyttäytymisen häiriöt johtuen.. F10 alkoholista, F11 opioideista, F12 kannabinoideista, F13 rauhoittavista – ja unilääkkeistä, F14 kokaiinista, F15 muista piristeistä, F16 hallusinogeenistä, F17 tupakasta, F18 liuotainaineista, F19 useista lääkeaineiden ja muiden psyykkisiin toimintoihin vaikuttavien aineiden käytöstä	303-305, 291-292
Mikä tahansa tyypillisesti lapsuusiässä alkava häiriö	F70-F79 älyllinen kehitysvammaisuus, F80 puheen ja kielen kehityshäiriöt, F81 oppimiskyvyn häiriöt, F82 motoriiikan kehityshäiriö, F83 monimuotoiset kehityshäiriöt, F84 autismikirjon häiriöt, F88 muu psyykkinen kehityshäiriö, F89 määrittämätön psyykkinen kehityshäiriö, F90 hyperkineettiset häiriöt, F91 käytöshäiriöt, F92 samanaikaiset käytös- ja tunnehäiriöt, F93 lapsuudessa alkavat tunne-elämän häiriöt, F94 lapsuudessa tai nuoruusiässä alkavat sosiaalisen vuorovaikutuksen häiriöt, F95 nykimishäiriöt, F98 muut tavallisesti lapsuudessa tai nuoruusiässä alkavat toiminto- ja tunnehäiriöt, F51.3 unissakävely, F51.4 yöllinen kauhukohtaus	299, 313, 314, 315, 317-319, 3120A, 3123C, 3123D, 3070A, 3070B, 3072A, 3072B, 3072C, 3072D, 3073A, 3074G, 3075D, 3076A, 3076B, 3076C, 3077A, 3092A, 3092B
Autismikirjon häiriöt	F84 autismikirjon häiriöt	299
Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö	F90 hyperkineettiset häiriöt	314
Älyllinen kehitysvammaisuus	F70-F79 älyllinen kehitysvammaisuus	317-319
Lapsuusiässä alkavat tunne-elämän häiriöt	F93 lapsuudessa alkavat tunne-elämän häiriöt	3092A, 3092B, 3133A
Oppimisen ja motoriiikan häiriöt	F80-F83 puheen ja kielen kehityshäiriöt, oppimiskyvyn häiriöt, motoriiikan kehityshäiriöt ja monimuotoiset kehityshäiriöt	315
Käytös- ja uhmakkuushäiriöt	F91-F92 käytös ja uhmakkuushäiriöt	3120A, 3123C, 3123D, 3138A
Tic-häiriöt	F95 nykimishäiriöt	3072A, 3072B, 3072C, 3072D

OSAJULKAISUT