

SYNTYMÄSTRESSIN VAIKUTUS AUTISMIN SPEKTRIN SEKÄ AKTIIVISUUDEN JA TARKKAAVUUDEN HÄIRIÖIDEN KEHITTYMISEEN

Heini Haataja

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Tampereen yliopisto

Lääketieteellinen tiedekunta

Lastenneurologian tutkimusryhmä

Ohjaajat: dosentti Kai Eriksson ja LL Tuomo Balk

Toukokuu 2011

TIIVISTELMÄ

Tampereen yliopisto

Lääketieteellinen tiedekunta

Lastenneurologian tutkimusryhmä

HEINI HAATAJA: SYNTYMÄSTRESSIN VAIKUTUS AUTISMIN SPEKTRIN SEKÄ AKTIIVISUUDEN JA TARKKAAVUUDEN HÄIRIÖIDEN KEHITTYMISEEN

Kirjallinen työ, 22 s.

Ohjaajat: dosentti Kai Eriksson ja LL Tuomo Balk

Toukokuu 2011

Avainsanat: arginiini vasopressiini, neuropsykiatrinen häiriö, oksitosiini, perinataaliset tekijät, sektio, synnytystapa.

Tavoitteet: Perinataalitekijöiden on aiemmin todettu vaikuttavan lapsen neurologiseen kehitykseen. Tutkimuksessa selvitettiin erityisesti syntymästressiin liittyvien tekijöiden vaikutusta neuropsykiatristen häiriöiden, esimerkkeinä autismin kirjo (ASD) ja ADHD, kehittymiseen.

Aineisto ja menetelmät: Aineistona oli 126 TAYS:ssa vuosina 2001–2002 normaaliraskaudesta terveenä syntynyttä lasta, joiden sairauskertomuksista etsittiin 8–9 vuoden iässä tiedot mahdollisista neuropsykiatrisista ongelmista. Ongelmien esiintymisen perusteella aineisto jaettiin tapauksiin ja verrokkeihin. Lapsilta oli aiempaa tutkimusta varten kerätty raskausaikaan ja synnytykseen liittyviä tietoja, esimerkiksi synnytystapa, synnytyksen kesto, Apgarin pisteet, napa-arterian pH, arginiini vasopressiini (AVP) -pitoisuus, ensimmäisen miktion ajankohta sekä äidin raskaudenaikainen päihteidenkäyttö. SPSS-ohjelmalla verrattiin tapausten ja verrokkien eroja näiden tietojen osalta.

Tulokset: Tapausten havaittiin syntyneen lähes yksinomaan sektioilla, sekä elektiivisillä että kiireisillä. Syntymästressistä kertovista suureista tapausten Apgarin pisteet ja pH olivat verrokkeja paremmat. Syntyessä tapaukset olivat verrokkeja pienipäisempiä. Muissa suureissa ei ollut eroja.

Johtopäätökset: Synnytystapa selittää tapausten paremmat Apgarin pisteet ja pH:n. Tapausten syntyminen pääosin sektioilla poikkesi hypoteesista, mutta saman suuntaisia löydöksiä on saatu aiemminkin tutkimuksissa. Taustalla voisi olla esimerkiksi vähäisemmästä stressihormonien erityksestä aiheutuva heikompi neonataaliadaptaatio sekä dopaminergisen järjestelmän ja varhaisen äiti-lapsi-vuorovaikutuksen muutokset. Pieni aineistokoko ja häiriöiden heterogeenisyys vaikeuttavat tulosten luotettavaa tarkastelua. Aihe kaipaa lisäselvittelyjä.

SISÄLLYS

1 JOHDANTO.....	1
2 AINEISTO JA MENETELMÄT.....	5
3 TULOKSET.....	6
4 POHDINTA.....	10
4.1 Sektion merkitys ASD:n ja ADHD:n kehittämisessä.....	10
4.2 Päänäköympäristöjen erot tapauksilla ja verrokeilla.....	14
4.3 Astrup ja Apgarin pisteet lyhyen ja pitkän aikavälin mittareina.....	16
4.4 AVP-pitoisuuden ja oksitosiinin käytön merkitys.....	17
4.5 Päihteiden käyttö mahdollisena ASD:n ja ADHD:n riskitekijänä.....	18
4.6 Yleistä.....	18
LÄHTEET.....	20

1 JOHDANTO

Autistiset häiriöt (ASD, autism spectrum disorder) kattavat joukon toimintakykyä heikentäviä kehityksen häiriöitä, joista tunnetuimmat ovat autismi ja Aspergerin syndrooma. Tunnusomaisina piirteinä näissä häiriöissä ovat sosiaalisten toimintojen ja kommunikaatiokyvyn heikentyminen, stereotyyppinen toimintojen toisto sekä kapealaiset kiinnostuksen kohteet. Osassa häiriöistä esiintyy myös eriasteista älyllistä kehitysvammaisuutta (1). ASD:n esiintyvyyden selkeä kasvu viime vuosikymmenten aikana on herättänyt mielenkiintoa. Ainakin osittain tämän muutoksen selittänevät diagnostiikan paraneminen sekä yhä ennenaikaisempien lasten hengissä selviytyminen nykyisen hoidon keinoin (1). Autismin ja Aspergerin syndrooman esiintyvyydessä huomionarvoista on myös se, että se on pojilla noin neljä kertaa yleisempää kuin tytöillä (1).

Rettin oireyhtymä ja disintegratiivinen kehityshäiriö ovat huomattavasti harvinaisempia autismin kirjoon kuuluvia neurologisia sairauksia. Rettin oireyhtymä periytyy X-kromosomissa, joten sitä esiintyy ainoastaan tytöillä, disintegratiivinen häiriö sen sijaan ei ole sukupuolesta riippuvainen. Molemmat sairaudet aiheuttavat jo opittujen taitojen voimakasta taantumista. Rettin oireyhtymässä tämä tapahtuu jo kuuden kuukauden iästä lähtien, ja sairaus johtaa vaikeaan monivammaisuuteen. Disintegratiivisessa häiriössä taantuminen alkaa muutaman vuoden iässä ja johtaa autismia muistuttavaan vakiintuneeseen tilaan noin vuoden kuluessa taantumisen alkamisesta. (2)

ADHD on neuropsykiatrinen häiriö, joka ASD:n tavoin heikentää toimintakykyä (3). Sen tunnuspiirteitä ovat muun muassa ylivilkkaus, keskittymisvaikeudet, tarkkaamattomuus, impulsiivisuus ja häiriöherkkyys (3). ADHD:ta esiintyy ASD:n tapaan pojilla tyttöjä enemmän. Nykyarvioiden mukaan suhde on vähintään 3:1, mutta joidenkin tutkimusten mukaan ero sukupuolten välillä voi olla selvästi suurempikin (3).

Sekä ASD:n että ADHD:n kehittyminen on vahvasti yhteydessä perimään. Kuitenkin molempiin vaikuttavat osittain myös ympäristötekijät. Etenkin ASD ilmenee yleensä jo hyvin pienellä lapsella. Tavallisesti diagnoosi tehdään alle kolmevuotiaana ja oireet voivat hyvinkin olla havaittavissa jo ensimmäisen elinvuoden aikana (4). Myös ADHD:n oireet ilmenevät tavallisesti jo pikkulapsilla. Diagnostisten kriteereiden mukaan oireiden on alettava ennen seitsemän vuoden ikää (5). Varhainen alkamisikä on molempien häiriöiden suhteen herättänyt epäilyn perinataaliajan tärkeästä merkityksestä perimän ohella sairauden kehittämisessä. Viitteitä yhteydestä vähintään toiseen näistä häiriöistä on todettu olevan esimerkiksi äidin iällä, vauvan pienipainoisuudella gestatioikään nähden, raskaudenaikaisella alkoholinkäytöllä ja pre-eklampsialla. Ennenaikaisuus, erilaiset komplikaatiot synnytyksen yhteydessä ja neonataalikaudella (kuten aivotapahtumat, neonataalihypoglykemia ja RDS) sekä matalat Apgarin pisteet viiden minuutin kohdalla ovat myös mahdollisia riskiä suurentavia tekijöitä. (3, 6) Sikiön ja vastasyntyneen keskushermosto on hyvin haavoittuvainen, ja sitä muokkaamalla erilaiset mekaaniset ja kemialliset tekijät voivat vaikuttaa lapsen kehitykseen pitkäaikaisestikin (7). Merkittäviä tekijöitä ovat todennäköisesti hypoksia ja asfyksia, joita edellä mainituistakin esimerkkitalanteista useat joko aiheuttavat tai ilmentävät.

Neuropeptidit oksitosiini (OT) ja arginiini vasopressiini (AVP) ovat useissa tutkimuksissa nostettu esiin mahdollisina ASD:hen kuuluvien ominaisuuksien välittäjinä (8, 9, 10). AVP on hypotalamuksen erittämä ja neurohypofyyysin varastoima ja vapauttava hormoni, jonka vaikutuksiin kuuluu antidiureesi (pienillä pitoisuuksilla), vasokonstriktio (suurilla pitoisuuksilla) ja sikiön verenkierron perinataaliadaptaatio. Lisäksi sillä on havaittu myös useita keskushermostovaikutuksia, jotka liittyvät esimerkiksi käytökseen ja sosiaalisiin suhteisiin. (9) OT on AVP:n tavoin hypotalamuksesta erittyvä ja neurohypofyyysin varastoima ja vapauttava hormoni, jonka merkittävät perifeeriset vaikutukset ovat kohdun supistusten aikaansaaminen synnytyksessä sekä imetyksen mahdollistaminen. Sentraalisesti se vaikuttaa positiivisesti mm. vuorovaikutukseen, stressinsietoon ja äiti-lapsi-kiintymyssuhteen muodostumiseen. (11) Keskushermostossa kummallakin näistä on omat reseptorinsa. Lisäksi OT:lla ja AVP:lla on havaittu sitoutumiskykyä myös toistensa reseptoreihin. Reseptorien jakaumat

vaihtelevat paitsi lajien myös yksilöiden kesken, millä on mahdollisesti vaikutusta esimerkiksi juuri ASD:n kehittymisalttiuteen. OT:n rooli on nykykäsityksen mukaan autismilta suojaava. AVP:n merkitys ei sen sijaan ole näin yksiselitteinen sen reseptorien suuremman polymorfismin vuoksi. Kuitenkin eräällä AVPR1a-reseptorityypillä on epäilty olevan pieni autismin kehittymistä puoltava yhteys (12). OT:n erityis on vahvasti korostunut naissukupuolella, minkä epäillään suojaavan tyttölapsia autismilta, AVP:n puolestaan miehillä, mikä taas olisi altiste poikalasten suuremmalle autismin esiintymiselle. Vaikka paljon näiden neuropeptidien toiminnasta ja reseptorien jakaumista on kiinni perimästä, on mahdollista, että myös peri- ja neonataaliaika vaikuttaisivat jossain määrin asiaan. Tutkimuksissa rotilla OT:n ja AVP:n postnataalivaikutusten on havaittu vaikuttavan reseptoripitoisuuksiin aikuisuuteen asti. (8)

AVP:n on useissa tutkimuksissa todettu esiintyvän keskimääräistä suurempina pitoisuuksina suuren stressin synnytyksissä. Tampereen yliopistollisessa sairaalassa on tutkittu vastasyntyneen viivästyneen miktion yhteyttä synnytysstressiin (13, 14). Aiempien samaa asiaa käsitelleiden tutkimusten tapaan synnytysstressin todettiin lisäävän miktion viivästymistä. Viivästyneen miktion mekanismiksi on arveltu kohdun supistelujen aiheuttaman sikiön stressin ja hypoksian stimuloimaa AVP:n hypersekreetiota. (14) Selitystä tälle hypoksian aiheuttamalle suojamekanismille ei tiedetä, mutta yhtenä mahdollisena teoriana on pohdittu pään kompressiosta aiheutuvaa kallonsisäisen paineen nousua, jonka voittamiseksi ja perfuusiopaineen ylläpitämiseksi tarvittaisiin AVP:tä verenpainetta kohottamaan (15). Vaikka vastasyntyneen munuaiset ovat vielä keskeneräisesti kehittyneet, on AVP:n todettu vaikuttavan jo perinataaliaikana virtsan konsentroidiin (16). Näiden havaintojen perusteella syntymästressin ja hypoksian sekä miktion viivästymisen välillä voi olla yhteys, jota AVP osaltaan välittäisi.

Oksitosiinia puolestaan vapautuu luonnostaan synnytyksen aikana, mikä mahdollistaa kohdun aaltomaisen supistelun. Sen korkeampia pitoisuuksia aiheuttaa synnytyksen lääkkeellinen käynnistys, jossa synteettistä oksitosiinia on suhteellisen huoletta

käytetty jo pitkään. Synteettisen oksitosiinin anto aiheuttaa kuitenkin kohdun hyperstimulaation, jonka istukan verenkiertoa häiritsevä vaikutus on aaltomaisia supisteluista suurempi ja aiheuttaa todennäköisesti enemmän stressiä ja hypoksiaa sikiölle, millä taas voi olla keskushermoston kehityksen kautta pitkäaikaisiakin vaikutuksia (17). Aiempi oletamus, ettei OT läpäisisi veriaivoestettä, ei nykytiedon mukaan pidä paikkaansa. Synnytyksen aikana vielä kehittymätön veriaivoeste on kovan stressin alla, minkä seurauksena on hyvin mahdollista, että OT kykenee sen ainakin jossain määrin läpäisemään. Erään tutkimuksen mukaan OT:n käyttö olisi retrospektiivisesti tarkasteltuna ollut yleisempää autismia sairastavien kuin muiden synnytyksissä (17, 18).

Synnytyksenaikainen korkea AVP-pitoisuus on siis mahdollisesti hypoksian ja stressin ilmentymä, OT saattaa puolestaan synteettisenä annettuna altistaa näille. Hypoksia voi vielä kehittymässä olemassa keskushermostossa aiheuttaa pysyviä muutoksia, jotka voivat altistaa ADHD:n ja ASD:n kaltaisille kehityshäiriöille.

Toinen mielenkiintoinen näkökulma on AVP:n ja OT:n vaihtelevien pitoisuuksien mahdollisuus muovata kehittyvää keskushermostoa. Tällaista on havaittu ainakin eläintutkimuksissa, joissa näiden pitoisuudet perinataaliaikana ovat vaikuttaneet reseptorimääriin ja -jakaumiin sekä mahdollisesti myös solukasvuun, -kuolemaan ja -differentiaatioon (8), millä olisi edelleen merkitystä ainakin autismiin liittyvien piirteiden kehittämisessä.

Näistä lähtökohdista tutkimuksemme tavoitteeksi muodostui selvittää, lisääkö stressaava synnytys joidenkin neurologisten häiriöiden, esimerkiksi ASD:n ja ADHD:n, esiintyvyyttä. Lisäksi pyrimme osoittamaan, että AVP voisi toimia stressaavan synnytyksen merkkiaineena, ja pohdimme, onko OT:n käytöllä synnytyksen käynnistyksessä merkitystä häiriöiden kehittymisen kannalta.

2 AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimukseen otettiin 126 Tampereen yliopistollisessa sairaalassa 1/2001 ja 5/2002 välisenä aikana syntynyttä lasta. Kaikki lapset ovat syntyneet täysiaikaisina ja kotiutuneet terveinä. Tutkimustietojen keräämisen ja käsittelyn aikaan lapset olivat iältään noin 8–9-vuotiaita. Aiempia tutkimuksia varten lapsilta on syntymän yhteydessä mitattu ja kerätty aineistoksi syntymästressiin liitettyjä suureita, kuten uB-AVP, uB-TSH, U-Na, pH, poikkeava KTG, Apgarin pisteet, ensimmäisen miktion ajankohta, oksitosiinin käyttö synnytyksessä, synnytystapa ja synnytyksen kesto. Lisäksi aineistossa on tiedot lasten syntymämitoista ja äidin raskaudenaikaisesta päihteiden käytöstä.

Näiden 126 lapsen sairauskertomukset käytiin läpi ja katsottiin, löytyykö heidän tiedoistaan lastenneurologian tai lastenpsykiatrian yksikön käyntejä ja näihin liittyviä diagnooseja. Tämän perusteella aineisto jaettiin tapauksiin ja verrokkeihin. Tapauksilta edellytettiin neurologian tai psykiatrian käynneillä asetettua pitkäaikaisen sairauden diagnoosia tai sairauden todennäköistä epäilyä. Luonteeltaan sairauden tuli olla pitkäaikainen ja kehitykseen vaikuttava, joten esimerkiksi migreenin tai neurologisen tuumorin diagnoosi ei ollut riittävä. Alkuperäisen tutkimussuunnitelman mukaan tarkoituksena oli keskittyä ASD:hen ja ADHD:hen, mutta pienen aineistokoon ja tapausten vähäisen määrän vuoksi päädyttiin huomioimaan myös muut edellä määritellyt kriteerit täyttävät sairaudet. Verrokkit muodostuivat samalla ajanjaksolla samassa sairaalassa syntyneistä lapsista, joilla ei ollut kyseisten sairauksien diagnooseja tai epäilyä näistä. Muiden erikoisalojen asettamia diagnooseja ei tutkimuksessa huomioitu.

Tapausten olemassa olevia tietoja syntymästressistä, mitoista ja raskauden aikaisista altisteista verrattiin verrokkien vastaaviin tietoihin neurologisten ja psykiatristen sairauksien riskitekijöiden selvittämiseksi.

Tutkittavina muuttujina tässä tutkimuksessa olivat perinataalista stressiä kuvaavat suureet sekä mahdolliset lastenneurologiset tai -psykiatriset diagnoosit. Tilastollisella analyysillä selvitimme, löytyikö näiden tekijöiden väliltä tilastollisia assosiaatioita. Kyseessä on niin sanottu pilottitutkimus, joka perustuu olemassa olevaan, aikaisempien tutkimusten aineistoon, joten laskelmia otoskoosta ei ole tehty tätä tutkimusta varten.

Tilastollinen analyysi toteutettiin SPSS-ohjelmalla (SPSS for Windows, SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

3 TULOKSET

Aineiston 126 lapsesta tapauksia oli kahdeksan ja verrokkeja 118. Tapauksista kolmella oli alkuperäissuunitelman mukaiset ASD:n ja ADHD:n diagnoosit siten, että Aspergerin syndroomaa, Rettin oireyhtymää ja ADHD:ta esiintyi kutakin yhdellä tapauksella. Lisäksi erilaisia oppimisvaikeuksia yhdistettynä tarkkaavuuden häiriöihin ilman erillistä ADHD:n diagnoosia esiintyi kolmella tapauksella. Kaksi tapauksista kärsi monimuotoisista kehityksen häiriöistä ja vaikeasta vammaisuudesta.

Kaikki aineiston lapset olivat valintakriteerien perusteella täysiaikaisia. Raskausviikkojen keskiarvo oli 39,99 ja vaihteluväli 37,7–42,4. Kaikki lapset olivat myös normaalipainoisia. Syntymäpainon keskiarvo oli 3 712 grammaa ja vaihteluväli 2 700–5 430 grammaa. Ensisynnyttäjiä aineistossa oli 58 (46,0 %).

Merkittävin aineistosta esille tullut löydös oli neurologisten ja psykiatristen häiriöiden kasaantuminen sektiolapsille. Tulos koski sekä elektiivisellä että kiireellisellä sektiolla syntyneitä lapsia. Aineiston tapauksista vain yksi (12,5 %) syntyi alateitse, elektiivisellä sektiolla syntyi kolme (37,5 %) ja kiireellisellä sektiolla neljä (50 %) tapaus (p = 0,025). Verrokeilla vastaavat synnytystapojen lukumäärät olivat 66 (55,9 %), 30 (25,4 %) ja 22 (18,6 %). Koko aineistoa tarkastellessa alateitse syntyi 67 (56 %), elektiivisellä sektiolla 33 (25,4 %) ja kiireellisellä sektiolla 26 (18,6 %) lasta. Synnytystavan väliset erot tapauksilla ja verrokeilla olivat myös tilastollisesti merkitsevä (p = 0,012).

Taulukko 1. Synnytystavan erot tapauksilla ja verrokeilla. Löydökset ovat tilastollisesti merkitseviä (p = 0,012).

Synnytystapa		Verrokki	Tapaus	Yhteensä
Alateitse	Määrä	66	1	67
	Synnytystavan suhteen	98,5 %	1,5 %	100 %
	Tapaus/verrokkiryhmässä	55,9 %	12,5 %	53,2 %
	Kaikista	52,4 %	0,8 %	53,2 %
Elekt. sektio	Määrä	30	3	33
	Synnytystavan suhteen	90,9 %	9,1 %	100 %
	Tapaus/verrokkiryhmässä	25,4 %	37,5 %	26,2 %
	Kaikista	23,8 %	2,4 %	26,2 %
Kiir. sektio	Määrä	22	4	26
	Synnytystavan suhteen	84,6 %	15,4 %	100 %
	Tapaus/verrokkiryhmässä	18,6 %	50 %	20,6 %
	Kaikista	17,5 %	3,2 %	20,6 %
Yhteensä	Määrä	118	8	126
	%	93,7 %	6,3 %	100 %

Tilastollisesti merkitsevä ero (p = 0,024) löytyi myös tapausten ja verrokkien välittömästi syntymän jälkeen mitattujen napavaltimon pH-arvojen välillä siten, että tapauksilla oli verrokkeja paremmat pH-arvot (mediaani 7,35 vaihteluvälillä 7,29–7,39 vs. 7,30 vaihteluvälillä 7,00–7,40). Tätä tietoa ei kuitenkaan ollut kaikilta lapsilta saatavissa vaan tieto puuttui kolmelta (37,5 %) tapauksista ja 26:lta (22,0 %)

verrokeista. Ensimmäisen minuutin kohdalla lasketut Apgarin pisteet noudattivat myös samanlaista trendiä, mutta tämä tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Viiden minuutin kohdalla ei eroa tapausten hyväksi enää ollut.

Taulukko 2. Erot napa-arterian pH-arvoissa tapausten ja verrokkien välillä. Ero on tilastollisesti merkitsevää ($p = 0,024$).

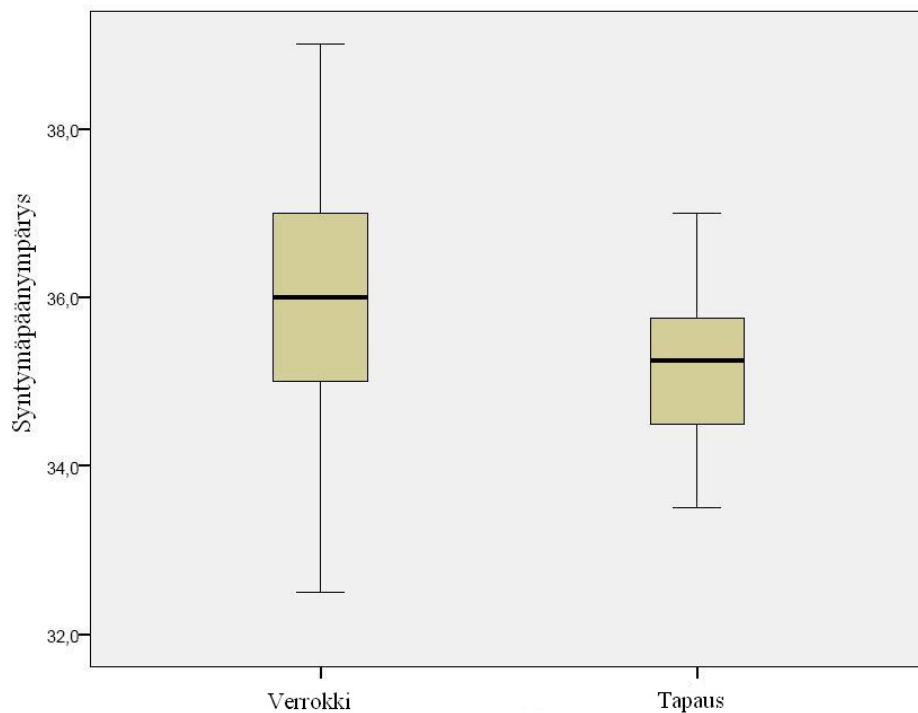
	Astrup			Tieto puuttuu
	Mediaani	Minimi	Maksimi	
Verrokki	7,30	7,00	7,40	22,0 %
Tapaus	7,35	7,29	7,39	37,5 %
Koko aineistossa	7,30	7,00	7,40	23,0 %

Napaveren AVP-pitoisuuksista ei löytynyt tilastollisesti merkitsevää eroa ($p = 0,344$), mutta koko aineistoa tarkasteltaessa jää vaikutelma, että tapausten AVP-pitoisuudet olisivat keskimäärin matalammat. Tämä näennäinen ero kuitenkin katoaa tarkasteltaessa pelkästään sektoitujen lasten ryhmää. Napaveren TSH-pitoisuudessa, oksitosiinin käytössä tai ensimmäisen miktion ajankohdassa ei ollut eroa. Oksitosiini-infuusio annettiin koko aineistossa 61:lle (48,4 %), tapauksista 4:lle (50 %) ja verrokeista 57:lle (48,3 %) äidille. Tietoa annetun oksitosiinin määristä tai infuusionopeuksista ei ollut käytettävissä.

Äidin raskauden aikaisen tupakoinnin ja alkoholin käytön suhteen ei tullut esiin merkittäviä eroja. Yksikään aineiston tapausten äideistä ei polttanut tupakkaa tai käyttänyt alkoholia. Napanuoran kiertymisellä kaulan tai vartalon ympärille ei myöskään ollut vaikutusta lopputapahtumaan.

Lasten syntymäpituuksissa ja -painoissa ei ollut eroja tapausten ja verrokkien välillä. Sen sijaan päänympäryksiä tarkasteltaessa oli havaittavissa tapausten päänympärysten olevan verrokkeja pienemmät. Koko aineistoa tarkasteltaessa tämä ero ei ole tilastollisesti merkitsevää ($p = 0,116$), mutta pelkästään sektoitujen ryhmää tarkasteltaessa löytyi tilastollisesti merkitsevää ero ($p = 0,013$). Sektoitujen ryhmässä

tapausten päänympäryksen mediaani on 35,0 cm (vaihteluväli 33,5–37,0 cm) ja verrokkien 36,5 cm (vaihteluväli 34,0–39,0 cm). Vastaavasti koko aineistoa tarkasteltaessa tapausten mediaani on 35,25 cm (vaihteluväli 33,5–37,0 cm) ja verrokkien 36,0 cm (vaihteluväli 32,5–39 cm).



Kuva 1. Päänympäryksen erot tapausten ja verrokkien välillä, boxplot-kuva. Kuvassa tarkastellaan päänympärysten koko aineistossa. Ero tässä ei ole tilastollisesti merkittävä, mutta pelkkää sektoitujen ryhmää tarkasteltaessa on.

Koska yhtä lukuunottamatta kaikki tapaukset kuuluivat sektoitujen ryhmään, ei synnytyksen keston vaikutusta häiriöiden kehittymiseen voida tällä aineistolla mielekkäästi tutkia.

4 POHDINTA

4.1 Sektion merkitys ASD:n ja ADHD:n kehittämisessä

Tutkimusta aloitettaessa oli hypoteesina stressaavan synnytyksen aiheuttavan suuremman riskin ASD:n ja ADHD:n kaltaisten neurologisten häiriöiden synnylle. Stressaavan synnytyksen ajattelimme tarkoittavan erityisesti pitkää alatiesynnytystä ja synnytyskomplikaatioita sekä näiden yhteydessä lapselle kehittyvää pitkittynyttä tai tavallista voimakkaampaa hypoksiaa. Stressin markkereina tutkimme muun muassa Astrup-arvoja, Apgarin pisteitä, AVP-pitoisuutta ja viivästynyttä ensimmäistä miktiota. Kuitenkin aineiston käsittelyssä esiin tuli lähes päinvastaisia tuloksia. Jatkossa neurologisia tai neuropsykiatrisia ongelmia olikin lähes yksinomaan aineistomme sektoiduilla lapsilla ja vain yksi tapauksista syntyi alateitse.

Kiireellinen sektio voi olla korkean stressin synnytys, ja yleensä siihen päädyttäessä lapsen tila on välittömästi tai pian uhattuna. Elektiivistä sektiota sen sijaan pidetään vähästressisenä synnytystapana, jonka aikana pitkittynyttä hypoksiaa ei lapselle normaalitilanteessa ehdi kehittyä. Tosin yksimielisyyttä ei ole siitä, onko sektio kokonaisuutena riittävän turvallinen synnytystapa ilman lääketieteellistä indikaatiota, pelkästään äidin toiveesta tehtäväksi (19). Aineistossamme tapaukset syntyivät sekä elektiivisellä (37,5 %) että kiireellisellä sektioilla (50 %), joten pelkästään kiireelliseen sektioon johtaneen komplikaation aiheuttama tavallista vaikeampi hypoksia ei selitä löydöstä.

Yllättävän löydöksen vuoksi etsimme jatkoselvityksenä aineistomme tapausten sairauskertomuksista tiedot sektioiden syistä. Ei-elektiivisen sektion syitä olivat äidin

infektio tai sen epäily, hidastunut tai keskeytynyt synnytys sekä monotoniset sydänäänet. Elektiiviseen sektioon johtivat perätila, makrosomia tai sen epäily ja etinen istukka. Tapausten vähäisen määrän vuoksi mikään syy ei noussut selvästi muita tavallisemmaksi, mutta hieman muita enemmän esiintyi äidin infektiota ja infektioiden aiheuttamia ongelmia synnytysten etenemisissä. Näissä tilanteissa myös synnytysstressiä on jo ennen sektiota ehtinyt esiintyä. Aineistossamme jokaisella tapauksella oli sektioon mainittuna jokin lääketieteellinen peruste. Synnytyspelko yksistään ei ollut yhdenkään tapauksen sektorin varsinaisena perusteena, vaikka se varsinkin lievän makrosomian epäilyissä lieneekin yksi merkittävä taustatekijä. Oman aineistomme ulkopuolella synnytyspelko tai äidin toive muusta syystä ovat yleistä sektion syitä (38). Muita tavallisia sektorin syitä ovat sikiön epävakaasta tilasta kertovat KTG-käyrän muutokset, äidin epävakaata tila, pysähtynyt synnytys, perätila, monisyntyisyys ja aiempi sektio (20).

Kirjallisuutta lisää tarkasteltaessa tutkimuksen yllättävälle löydökselle löytyy tukea. Australiassa suoritetussa tutkimuksessa yli 2 000 lapsen aineisto koostui autisteista, näiden terveistä sisaruksista ja terveistä kontrolleista. Aineiston autistilapsilla oli enemmän sekä elektiivisiä että hätäsektioita kuin kontrolliryhmällä. Sen sijaan eroa sisaruksiin verrattuna ei ollut. Sektorin syitä ei tässä tutkimuksessa pystytty selvittämään. Sektorien lisäksi autistilapsilla oli muun muassa merkittävästi iäkkäämmät vanhemmat, enemmän uhkaavia keskenmenoja raskausaikana sekä muita raskaus- ja synnytyskomplikaatioita, enemmän anestesian (etenkin epiduraalipuudutuksen) käyttöä ja alkuvaiheen hengitysongelmia sekä matalammat Apgarin pisteet. Sektio oli äidin iästä riippumaton autismin riskiä lisäävä tekijä, mutta esimerkiksi mahdollisten raskaudenaikaisten komplikaatioiden vaikutuksia ei ollut huomioitu (20).

Kyseisissä tutkimuksissa pohditaan sektio-yhteyden mahdollisesti liittyvän epiduraalipuudutuksen käyttöön, jolla siis oli sektorin tapaan yhteys autismin kehittymiseen. Epiduraalia käytetään kivunlievityksen ohella usein myös sektioissa. Kipu heikentää sikiön verenkiertoa sekä nostaa sykettä ja näin ollen myös

hapenkulutusta (21). Siksi kivunlievityksen voisi olettaa parantavan verenkiertoa ja vähentävän hypoksiaa eli parantavan sikiön oloja. Toisaalta epiduraalin on myös todettu nostavan sikiön ruumiinlämpöä (21), eivätkä sen vaikutukset sikiön oloihin näin ollen ole yksiselitteiset. Sektiossa käytettynä epiduraalipuudutuksen ei ole todettu vaikuttavan lapsen Astrup-arvoihin tai Apgarin pisteisiin verrattuna alateitse syntyneisiin tai yleisanestesiassa sektoituihin lapsiin (22).

Laboratorio-olosuhteissa rotilla tutkittuna sektion on todettu lisäävän D1-dopamiinireseptorien määrää sekä näiden aktiivisuudesta seuraavia toimintoja nucleus accumbensissa, olfactory tuberclesissa ja prefrontaalikorteksilla (23). Näistä nucleus accumbens ja prefrontaalikorteksi ovat merkittäviä muun muassa tunteiden ja käyttäytymisen säätelyssä. Kyseisen rottatutkimuksen tarkoituksena oli alun perin osoittaa sektion yhteydessä aiheutetun yleisen hypoksian vaikutus dopaminergisen järjestelmän toimintaan, mutta yllättäen havaittiin myös tavallisella sektiolla olevan sama vaikutus. Dopamiinipitoisuudet olivat sektiorotilla myös suuremmat kuin vaginaalisesti synnytyillä. Tulos oli sama sekä anestesiaa käytettäessä että ilman sitä. Dopaminergisen järjestelmän lisääntynyt aktivaatio on aiemmin liitetty etenkin skitsofreniaan, liian vähäinen aktivaatio ADHD:hen.

Mekanismia sektion aiheuttamiin keskushermostomuutoksiin ei tutkimuksessa pystytty selittämään. Mahdollisia tekijöitä voisi olla alatiesynnytykseen verrattuna sektiosta puuttuva tai selvästi vähäisempi ns. hormonimyrsky (22, 23). Ainakin katekoliamiinien ja glukokortikoidien on todettu sekä ihmisten että rottien alatiesynnytyksissä suojaavan lasta perinataalihypoksialta ja auttavan neonataaliadaptaatiossa, kuten keuhkojen kypsymisessä. Sektion yhteydessä tämä suoja on vähäisempää. Näiden ohella alatiesynnytyksessä vapautuu sektioita enemmän myös monia muita hormoneita, kuten prostaglandiineja, vasopressiinia, endorfiineja ja somatostatiineja, joiden merkitys ei ole täysin selvä. Matalat hormonitasot voisivat joko suoraan tai hypoksian kautta vaikuttaa keskushermostoon (23). Rotilla tutkittuna heti sektion jälkeen pO₂- ja pCO₂-pitoisuudet sekä aivojen energiavarastot vastaavat vaginaalisesti syntyneitä, mutta 24 tunnin kuluttua

syntymästä näissä tapahtuu lievää heikkenemistä, aivojen laktaattipitoisuus on kontrolleja hieman huonompi ja hengitysongelmia esiintyy enemmän (23). Ihmisiin yleistettynä tämä voisi vastata puutteellista ekstrasuteriiniadaptaatiota ja tähän liittyvää lievää hengitysvajausta, jota sektoiduilla esiintyy muita enemmän (19, 21). Myös varhaisessa äiti–lapsi-vuorovaikutussuhteessa on eroja sektio- ja vaginaalisten niin rottien kuin lastenkin välillä, ja tämä voi osaltaan vaikuttaa myös hermoston kehitykseen. Toisaalta ihmisillä aivot ovat syntymähetkellä huomattavasti kehittyneemmät kuin rottalapsilla, joten niiden muovautuvuus ei ole enää yhtä suurta kuin rotilla. Kuitenkin rottia vastaavia tuloksia on saatu myös marsuilla, joilla aivot ovat syntymässä jo suhteellisen pitkälle kehittyneet (23). Vaikkei rottien aivojen muovautumista voi suoraan yleistää ihmisaivojen kehittymiseen, on rotilla ja marsuilla havaituissa löydöksissä huomionarvoista se, että synnytystapa ja -olosuhteet voisivat vaikuttaa keskushermoston kehitykseen ja toimintaan pitkäaikaisestikin.

Jos ihmisillä sektio vaikuttaisi dopaminergisen järjestelmän kehittymiseen, voisi sillä olla yhteys dopaminergisestä järjestelmästä riippuvaisiin häiriöihin. Näitä nykytiedon valossa olisivat siis ainakin skitsofrenia ja ADHD, joissa molemmissa on todettu dopaminergisen järjestelmän epätasapainoa. Yksinkertaistetusti skitsofreniassa dopaminerginen järjestelmä on yliaktiivinen ja lääkkeenä käytetäänkin dopamiiniantagonisteja. ADHD:ssa puolestaan dopamiiniaktiivisuuden on todettu olevan tavallista vähäisempää ja dopamiiniagonismilla olevan suotuisia vaikutuksia oireisiin. (24) Myös autismin yhteydestä dopaminergiseen järjestelmään on löydetty viitteitä. Autisteilla uskotaan esiintyvän tavallista korkeampia dopamiinitasoja. Korkeita dopamiinimetaboliittitasoja on havaittu autistilasten selkäydinnesteessä. Osalla autisteista dopamiini-inhibiittorit (esim. haloperidoli) ovat hieman lievittäneet joitain taudin oireita (esim. hyperaktiivisuus, negativismi, stereotypiat ja oppimisvaikeudet), mikä voisi viitata dopaminergisen järjestelmän ja sen kehittymisen olevan yhteydessä myös autismiin (25).

Edellä mainittujen ohella löytyy kirjallisuutta tarkastelemalla myös muita tutkimuksia, joissa sektio, myös elektiivisenä suoritettuna, on havaittu yhdeksi autismin

riskitekijäksi (26, 27). Sen sijaan aiemmista tutkimuksista ei löydy viitteitä sektion ja ADHD:n välisestä yhteydestä. Tämä tukisi dopaminergisen aktivaation teoriaa, jonka mukaan sektio nimenomaan voisi lisätä dopaminergista vaikutusta. Autismin ja sektion mahdollisen yhteyden syitä voi kuitenkin vain arvailla. Onko kyseessä vain näennäinen yhteys, jonka jokin muu tekijä selittää? Kirjallisuudesta löydetyissä tutkimuksissa sektio on mainittu yhdeksi monista havaituista riskitekijöistä (20, 26, 27). Osassa tutkimuksista muiden tekijöiden korjaaminen poistaa sektion merkityksen, toisissa ei. Perätilan huomioimisen on esimerkiksi todettu poistavan sektion ja autismin välisen yhteyden, joten tämän merkitystä varsinaisena riskitekijänä voi myös pohtia (27, 28). Perätila on tavallinen elektiivisen sektion syy, ja toisaalta se on raskauden loppuvaiheessa ns. poikkeustila, jossa esimerkiksi pään tai napanuoran kompressio voisi aiheuttaa hypoksiaa (39). Myös useat muut tekijät, esimerkiksi raskaudenaikaiset komplikaatiot, aiempien raskauksien ja synnytysten komplikaatiot ja äidin korkea ikä, voivat vaikuttaa sekä päätökseen elektiivisestä sektiosta että lapsen neurologiseen kehitykseen (38). Omassa tutkimuksessamme näitä sektioon myötävaikuttaneita tekijöitä ei voi tapausten vähäisen määrän vuoksi tarkemmin analysoida.

4.2 Päänympärysten erot tapauksilla ja verrokeilla

Toinen tilastollisesti merkitsevä löydös tutkimuksessa oli sektiolasten ryhmää tarkasteltaessa esille tullut tapausten pienempi päänympäryys. Koko aineistoa tarkastellessa tilastollisesti merkittävää eroa ei ollut. Toisaalta alatiesynnytys muokkaa pään muotoa, joten pelkän sektiorhman tarkastelu voi olla tässä asiassa informatiivisempaa.

Autistilapsia on aiempien tutkimusten valossa pidetty muita isopäisempinä (29). Tarkemmin kirjallisuutta tarkasteltaessa useampikin tutkimus (29, 30) toteaa kuitenkin autistien pään koon olevan raskausaikana ja syntyessä terveitä verrokkeja vastaava, mutta päänympäryksen kasvu kiihtyy ensimmäisten elinkuukausien aikana. Samoissa tutkimuksissa myös muun ruumiin kasvu todettiin autisteilla kiihtyneeksi, mutta pään

kasvunopeus oli kuitenkin muuta ruumista suhteessa voimakkaampaa. Toisaalta yhtenäistä linjausta ei asiasta aiemmissa tutkimuksissa ole, vaan toisissa tutkimuksissa muun ruumiin kasvun on todettu olevan verrokkeihin verrattuna kiihtynyttä ja pään kasvun vastaavan terveitä lapsia (31). Tutkittaessa sikiöaikaista kasvua ultraäänellä (30) ei pään tai muun ruumiin kasvussa todettu toisen trimesterin kohdalla eroa verrokkien ja autistien välillä, mikä tukisi sitä, että kasvu tapahtuisi vasta vauvaiällä.

Toisaalta myös omalle löydöksellemme löytyy tukea. Useammankin tutkimuksen mukaan autistit syntyvät keskivertoa pienempipäisinä (32, 40, 41). Tämän jälkeen koittaisi nopean päänkasvun vaihe, jonka seurauksena autistilapset olivat vuoden iässä keskivertoa suurempipäisiä. Osassa näistä tutkimuksista myös muun ruumiin kasvun todettiin käyttäytyvän samantapaisesti. Autismia, Aspergerin syndroomaa ja ADHD:ta on myös aiemmissa tutkimuksissa verrattu keskenään päänympäryksen suhteen (33). Löydöksenä oli, että valtaosa makrokefaliasta kehittyi vasta syntymän jälkeen. Aspergerin syndrooma -diagnoosin saaneilla suuri pään koko korostui kahta muuta ryhmää enemmän, mutta myös autisteilla ja ADHD-lapsilla esiintyi isopäisyyttä keskivertoa enemmän. Makrokefalia on liitetty ADHD:hen myös muissa tutkimuksissa (34). Isopäisyys näyttäisi siis kuuluvan sekä autismin kirjoon että ADHD:hen.

Pelkästään makrokefalian syy voisi olla hermosolujen ylituotanto, jonka voisi selittää autistilasten kehityksen aikana esiintyvät ongelmat synapsien muodostuksessa. Tätä puutetta kompensoitaisiin uusien hermosolujen muodostuksella. Koska synapsien vilkas muodostus jatkuu vielä ensimmäisten elinvuosien aikana, voisi myös kompensoivien hermosolujen muodostuksen ajatella sattuvan tähän aikaan ja siksi makrokefalia voisi kehittyä vasta syntymän jälkeen. Toisaalta, jos myös muun ruumiin kasvu on kiihtynyttä, voisi selitys liittyä myös yleiseen kasvuun vaikuttaviin tekijöihin. (29)

Yritimme selvittää tapausten päänympärysten ja muun kasvun kehittymistä jatkossa, jotta tätä voisi verrata kirjallisuudessa mainittuun mahdolliseen kasvun kiihtymiseen

ensimmäisen elinvuoden aikana. Tiedot etenkin päänympäryksen suhteen olivat kuitenkin sairauskertomuksissa puutteellisia. Tapauksilla, joiden tiedot olivat saatavilla, ei tullut esille yhtenäisyyttä päänympäryksen kehityksen suhteen. Myöskään pituuden ja painon suhteen ei ollut havaittavissa yhtenäistä trendiä, joten mitään päätelmiä emme pysty tämän asian suhteen tekemään. Aineiston tapaukset eivät myöskään edusta pelkästään autismin kirjoa ja ADHD:ta, vaan heterogeenisempää ryhmää neurologisia häiriöitä, joiden erittely ja tarkastelu aiempien tutkimusten valossa ei ole mahdollista. Siksi koko löydös pienipäisyydestä jää puutteelliseksi ja kaipaisi tarkempaa tutkimusta.

4.3 Astrup ja Apgarin pisteet lyhyen ja pitkän aikavälin mittareina

Monien tutkimusten mukaan matalilla Apgarin pisteillä ja huonoilla napa-arterian pH-arvoilla on yhteys useisiin neurologisiin häiriöihin (3, 6). Aineistossamme tapausten pH-arvot olivat kuitenkin tilastollisesti merkitsevästi parempia kuin muiden. Koska tapaukset syntyivät lähes yksinomaan sektioilla, selittänee synnytystapa paremmat pH-arvot, eli sektiolapsilla hapenpuute olisi vähäisempää kuin alateitse syntyneillä. Jos tapauksia verrataankin pelkästään muuhun sektior ryhmään, tilastollisesti merkitsevä ero poistuu, mikä edelleen tukee synnytystavan vaikutusta asiaan. Sama trendi vaikuttaisi pätevän myös ensimmäisen minuutin kohdalla laskettuihin Apgarin pisteisiin. Näiden löydösten mukaan sektio olisi ainakin lyhyellä aikavälillä mitattuna vähemmän kuluttava synnytystapa.

Kirjallisuudessa normaaliraskaudesta sektioilla tai alateitse syntyvillä ei ole todettu eroja Apgarin pisteissä (22, 35). Toisaalta jos tarkastellaan pelkästään perätilassa syntyneitä lapsia, ovat Apgarin pisteet olleet sektoiduilla alateitse syntyneitä paremmat (36). Tästä voisi päätellä, että sektio olisi stressittömämpi synnytystapa nimenomaan niissä synnytyksissä, joissa mukana on jokin komplisoiva tekijä, esimerkiksi perätila tai äidin infektio. Apgarin pisteiden ohella samansuuntaisia tuloksia on myös napa-arterian pH-arvoista (22).

Jos tutkimuksessa esiin tullut löydös sektiota joidenkin neurologisten häiriöiden riskitekijänä on todellinen, se ei vaikuttaisi johtuvan lyhyen aikavälin stressaavasta synnytyksestä ja hypoksiasta, jota Apgarin pisteet ja pH-arvot kuvaavat.

4.4 AVP-pitoisuuden ja oksitosiinin käytön merkitys

Tutkimuksen alkuperäinen tarkoitus oli selvittää arginiini vasopressiinin ja oksitosiinin mahdollista roolia ASD:n ja ADHD:n kehitymisessä. Oksitosiinin käytössä ei tullut merkittäviä eroja esiin tapausten ja verrokien synnytysten välillä. Noin puolet molemmissa ryhmissä käyttivät oksitosiinia ja siksi viitteitä sen haitallisuudesta ei tullut esiin. AVP:n osalta on jo aiempaa tutkimusnäyttöä, että suuri synnytysstressi lisää sen erityistä (13, 14), ja nykyisessä tutkimuksessa pohdimme, voisiko se olla mahdollinen synnytyksen jälkeinen merkkiaine asfyksian seurauksena kohoavasta riskistä neurologisten häiriöiden kehittymiselle. Koska lähes kaikki tapauksemme syntyivät sektioilla, olivat AVP-pitoisuudet näillä hieman verrokkeja matalammat. Tosin tilastollisesti merkitsevää eroa ei ollut. Löydös on samassa linjassa Apgarin pisteiden ja verikaasuanalyyysien kanssa, ja pelkkää sektoitujen ryhmää tarkastelemalla ei eroa tule esiin.

Löydös ei poissulje alkuperäistä hypoteesia, jonka mukaan ainakin AVP voisi kertoa suurentuneesta riskistä neurologisiin häiriöihin. AVP:n roolin tutkiminen olisi vaatinut suuremman aineiston, jossa tapaukset olisivat syntyneet myös alateitse. Tällaisessa otoksessa olisi yhteyden löytyminen mahdollista. Samoin oksitosiinin vaikutusten arvioiminen vaatisi lisätutkimuksia.

4.5 Päihteiden käyttö mahdollisena ASD:n ja ADHD:n riskitekijänä

Äidin päihteiden käytöllä ei tämän pienen aineiston valossa ollut yhteyttä häiriöiden kehittymiseen. Äidin tupakoinnin yhteydestä useisiin neurologisiin häiriöihin, kuten autismiin ja ADHD:n, on kuitenkin löydetty viitteitä useissa aiemmissa tutkimuksissa (37). Etenkin ADHD:n etiologiassa yhteyttä pidetään merkittävänä. Syiksi on esitetty raskauden aikaisen tupakoinnin aiheuttamaa sikiön hypoksiaa sekä muutoksia dopaminergisessä järjestelmässä. Rottatutkimuksissahan dopaminergisen järjestelmän muutos oli myös sektion seuraus (23). Lisäksi juuri ADHD:n ja tupakoinnin sekä ADHD:n ja dopaminergisen radan väliset yhteydet on erikseen todennettu. Näin ollen dopaminerginen järjestelmä voisi olla yksi yleisesti häiriöiden syntyyn vaikuttava tekijä.

Myös alkoholinkäytön yhteydestä useiden eri neurologisten häiriöiden syntyyn on aiempaa tutkimusnäyttöä (3,6), joten tämänkin suhteen aineiston pieni koko rajoittaa todennäköisesti löydöksiä.

4.6 Yleistä

Tutkimuksen heikkoutena on jo mainitun pienen aineistokoon ohella epävarmuus lasten nykyisestä asuinpaikasta. Tiedossa ei esimerkiksi ole, kuinka suuri osa asuu nykyisin jonkin muun sairaanhoitopiirin alueella ja jää siksi tarkoituksettomasti tutkimuksen tapausryhmän ulkopuolelle. Joidenkin suureiden saatavuuksissa oli puutteita. Tapausten päänympärysten ja ruumiin kasvua jatko seurannassa emme pystyneet puuttuvien tietojen vuoksi selvittämään.

Lisäksi etenkin lieviä ADHD-tapauksia voidaan hoitaa perusterveydenhuollossa tai yksityisellä sektorilla, jolloin näiden diagnoosit eivät päädy TAYS:n potilaspapereihin. Osa ADHD-tapauksista voi myös olla vielä 8–9 vuoden iässä diagnosoimatta. Autismin

suhteen nämä ongelmat ovat vähäisempiä. Diagnoosiin päästään yleensä varhain ja hoito tapahtuu erikoissairaanhoidossa. Kuitenkin lievemmat ASD:n muodot, esimerkiksi Aspergerin syndrooma, saattavat ADHD:n tapaan jäädä aineistomme ulkopuolelle.

Aineiston tapaukset muodostavat heterogeenisen ryhmän, jossa ADHD ja autismin kirjon häiriöt eivät muodosta enemmistöä. Alkuperäisen suunnitelman mukaan tutkimuksen oli tarkoitus keskittyä juuri niiden selvittelyihin, mutta vähäisen määrän vuoksi tämä ei olisi ollut mielekästä. Heterogeenisyys vaikeuttaa tulosten arviointia mutta antaa toisaalta yleiskuvan eri tekijöistä jatkossa kehittyvien ongelmien kannalta.

Yleisesti saadut tulokset olivat yllättäviä mutta mielenkiintoisia. Merkittävimmät löydökset olivat sektioiden kertyminen tapauksille ja tapausten muita pienemmät syntymäpäänympärykset. Vastaavia tuloksia on saatu aiemmissakin tutkimuksissa, joten ne ovat huomionarvoisia. Sektion todellinen merkitys ja syyt mahdollisen yhteyden taustalla kaipaavat lisäselvittelyjä. Mahdollisia syitä voisivat olla matalammat hormonipitoisuudet, dopaminergisen järjestelmän muutokset ja alkuvaiheen äiti-lapsi-vuorovaikutussuhteen erot. Mahdollisia jatkotutkimuksia tulisi tehdä suuremmilla aineistoilla.

LÄHTEET

1. Kylliäinen A. Face and gaze processing in children with autism. Tampereen yliopistopaino Oy–Juvenes Print, 2007.
2. Wulffaert J, Van Berckelaer-Onnes IA, Scholte EM. Autistic disorder symptoms in Rett syndrome. *Autism* 2009; 13(6):567-81.
3. Spencer T, Biederman J, Mick E. Attention-deficit/hyperactivity disorder: Diagnosis, lifespan, comorbidities and neurobiology. *Journal of Pediatric Psychology* 2007;32(6): 631-642.
4. Vanhala R. Autismi. [päivitetty 31.8.2009]. Lääkärin käsikirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2010. www.terveysportti.fi, artikkeli: ykt00814.
5. Lasten ja nuorten aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön (ADHD) hoito[verkkodokumentti]. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Lastenneurologinen Yhdistys Ry:n ja Suomen Lastenpsykiatriyhdistyksen asettama työryhmä Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2009.[päivitetty 4.11.2007]. www.kaypahoito.fi
6. Buchmayer S, Johansson S, Johansson A, Hultman C, Sparen P, Cnattingius S. Can association between preterm birth and autism be explained by maternal or neonatal morbidity? *Pediatrics* 2009;124(5):817-825.
7. Kolevzon A, Gross R, Reichenberg A. Prenatal and perinatal riskfactors for autism: a review and integration of findings. *Arch Pediatr Adolesc Med.*2007;161(11) :326-333.
8. Carter C.S. Sex differences in oxytocin and vasopressin: implications for autism spectrum disorders? *Behav Brain Res.*2007;176(1):170-86.
9. Heinrichs M, von Dawans B, Domes G. Oxytocin, vasopressin and human social behavior. *Front Neuroendocrinol* 2009;30(4):548-57.
10. Hammock E.A.D, Young L.J. Oxytocin vasopressin and pair bonding: implications for autism. *Phil. Trans. R. Soc. B.*2006; 361(1476):.2187-2198.
11. Carter C.S. Developmental consequences of oxytocin. *Physiol Behav.* 2003;79(3):383-97.
12. Wassink T.H, Piven J, Vieland V.J. ym. Examination of AVPR1a as an autism susceptibility gene. *Mol Psychiatry.*2004;9(10):968-72.
13. Vuohelainen T, Ojala R, Virtanen A ym. Predictors of AVP and TSH levels and the timing of first voiding in the newborn. *Pediatric research* 2007;62(1):106-10.
14. Vuohelainen T, Ojala R, Virtanen A, Holm P, Tammela O. Predictors of delayed first voiding in newborn. *Acta Pediatr.*2008;97(7):904-8.

15. Hadeed A.J, Leake R.D, Weitzman R.E, Fisher D.A. Possible mechanism of high blood levels of vasopressin during the neonatal period. *J Pediatr.*1979;94(5):805-8.
16. Wiriyathian S, Rosenfeld CR, Arant BS Jr, Porter JC, Faucher DJ, Engle WD. Urinary arginine vasopressin: pattern of excretion in the neonatal period. *Pediatr Res.*1986;20(2):103-8.
17. Simpson KR, James DC. Effect of oxytocin-induced uterine hyperstimulation during labor on fetal oxygen status and fetal heart rate patterns. *Am J Obstet Gynecol.*2008;199(1):34.e1-5.
18. Wahl R.U.R. Could oxytocin administration during labor contribute to autism and related behavioral disorders? –A look at the literature.2004;63(3):456-60.
19. Visco AG, Viswanathan M, Lohr KN ym. Cesarean delivery on maternal request: maternal and neonatal outcomes. *Obstet. Gynecol.* 2006; 108(6):1517-29.
20. Glasson EJ, Bower, Petterson B, de Klerk N, Chaney G, Hallmayer JF. Perinatal factors and the development of autism. A population study. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61:618-627.
21. Newton ER. Epidural analgesia, intrapartum fever, and neonatal outcomes. *Birth.* 2000;27:206-208.
22. Irestedt L, Lagercrantz H, Hjemdahl P, Hågnevik K, Belfrage P. Fetal and maternal plasma catecholamine levels at cesarean section under general or epidural anesthesia versus vaginal delivery. *Obstet Gynecol.* 1982;142(8):1004-10.
23. Boksa P, Zhang Y, Bestawros A. Dopamine D1 receptor changes due to caesarean section birth: effects of anesthesia, developmental time course, and functional consequences. *Exp Neurol.* 2002;175:388-397
24. Mehler-Wex, C. Riederer, P. Gerlach, M. Dopaminergic dysbalance in distinct basal ganglia neurocircuits: implications for the pathophysiology of Parkinson's disease, schizophrenia and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurotox Res.* 2006; 10(3-4):167-79.
25. Previc, FH. Prenatal influences on brain dopamine and their relevance to the rising incidence of autism. *Med Hypotheses.* 2007; 68(1):46-60.
26. Hultman, CM. Sparen, P. Cnattingius, S. Perinatal risk factors for infantile autism. *Epidemiology.* 2002; 13(4):417-23.
27. Bilder, D. Pinborough-Zimmerman, J. Miller, J. McMahon, W. Prenatal, perinatal and neonatal factors associated with autism spectrum disorder. *Pediatrics.* 2009; 123(5):1293-1300
28. Larsson, HJ. Eaton, WW. Madsen KM ym. Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history and socioeconomic status. *Epidemiol.* 2005; 161(10):916-925
29. Fukumoto, A. Hashimoto, T. Ito, H ym. Growth of head circumference in autistic infants during the first year of life. *J Autism Dev Disord.* 2008; 38(3):411-8.

30. Hobbs, K. Kennedy, A. Dubray, M ym. A retrospective fetal ultrasound study of brain size in autism. *Biological Psychiatry*. 2007; 62(9):1048-55.
31. van Daalen E, Swinkels SH, Dietz C, van Engeland H, Buitelaar JK. Body length and head growth in the first year of life in autism. *Pediatr Neurol*. 2007 Nov;37(5):324-30.
32. Mraz KD. Green J. Dumont-Mathieu T. Makin S. Fein D. Correlates of head circumference growth in infants later diagnosed with autism spectrum disorders. *J Child Neur*. 2007; 22(6):700-13.
33. Gillberg C, de Souza L. Head circumference in autism, Asperger syndrome and ADHD: a comparative study. *Dev Med Child Neurol*. 2002 May;44(5):296-300.
34. Ghaziuddin, M. Zaccagnini, J. Tsai, L. Elardo, S. Is megalencephaly specific to autism?. *J Intellect Disabil Res*. 1999; 43 (Pt 4):279-82.
35. Kolås T, Saugstad OD, Daltveit AK, Nilsen ST, Øian P. Planned cesarean versus planned vaginal delivery at term: comparison of newborn infant outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Dec;195(6):1538-43.
36. Golfier F, Vaudoyer F, Ecochard R, Champion F, Audra P, Raudrant D. Planned vaginal delivery versus elective cesarean section in singleton term breech presentation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001 Oct;98(2):186-92.
37. Linnet KM. Wisborg K. Obel C. Smoking during pregnancy and the risk for hyperkinetic disorder in offspring. *Pediatrics*. 2005; 116(2):462-7.
38. Quinlivan JA, Petersen RW, Nichols CN. Patient preference the leading indication for elective caesarean section in public patients—results of a 2-year prospective audit in a teaching hospital. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1999;39:207-214.
39. Ylikorkala O. Kauppila A. Naistentaudit ja synnytykset. Kustannus Oy Duodecim, 2004; 489-490.
40. Rommelse N. Peters C. Oosterling I ym. A Pilot study of abnormal growth in autism spectrum disorders and other childhood psychiatric disorders. *J Autism Dev Disord* 2011;41:44–54.
41. Hazlett, H.C. et al. (2005) Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: birth through age 2 years. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 1366–1376.