

Poikkeava sosiaalinen käyttäytyminen autismikirjon häiriössä:  
syitä ja selitysmalleja

Marjukka Rantanen  
Kandidaatintutkielma  
Psykologia  
Lääketieteellinen tiedekunta  
Maaliskuu 2020  
Ohjaaja: Teija Kujala

**HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET – UNIVERSITY OF HELSINKI**

<p>Tiedekunta – Fakultet – Faculty Lääketieteellinen tiedekunta Medicinska fakulteten Faculty of Medicin</p>	<p>Laitos - Institution – Department Psykologian laitos</p>
<p>Tekijä – Författare – Author Marjukka Rantanen</p>	
<p>Työn nimi – Arbetets titel – Title Poikkeava sosiaalinen käyttäytyminen autismikirjon häiriössä: syitä ja selitysmalleja</p>	
<p>Oppiaine/Opintosuunta – Läroämne/Studieinriktning – Subject/Study track Psykologia</p>	
<p>Vuosi - År – Year 2020</p>	
<p> <b>Tiivistelmä – Referat – Abstract</b>             Autismikirjon häiriö on laaja-alainen hermoston kehityksen häiriö, jonka ydinoireisiin kuuluvat sosiaalisen vuorovaikutuksen ja kommunikoinnin puutteellisuus. Nämä puutteet rajoittavat merkittävästi häiriöstä kärsivän toimintakykyä ja sopeutumista. Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoite on kartoittaa sosiaalisten käyttäytymisen puutteita koskevia selitysmalleja ja arvioida niitä aihepiiristä saatujen tutkimustulosten valossa. Sosiaalisen käyttäytymisen puutteita tarkastellaan eri tasoilla, mukaan on otettu kehityksellinen, neurobiologinen sekä geneettinen näkökulma. Viitteitä poikkeavasta sosiaalisesta käyttäytymisestä alkaa ilmetä jo varhaisessa vaiheessa lapsuusiässä. Sosiaalisen motivaation hypoteesin mukaan autismikirjon lapset eivät koe sosiaalisia ärsykyitä palkitsevina, eivätkä motivoitu orientoitumaan niihin. Tämä johtaa kumuloituviiin negatiivisiin seurauksiin sosiaalisen kehityksen edetessä. Viitteitä poikkeavaan sosiaalisiin ärsykkeisiin reagoimiseen johtavista syistä on löydetty autismikirjon häiriöstä kärsivillä ihmisillä sekä mesokortikolimbisen palkitsemisjärjestelmän toiminnasta että dopamiininsäätelystä. Vaikka tutkimuksissa on löydetty useita rakenteellisia ja toiminnallisia poikkeavuuksia, niiden vaikutuksista sosiaalisen käyttäytymisen puutteisiin ei vielä ole yhtenevää käsitystä. Geneettisten tekijöiden vaikutus autismikirjon häiriön syntyyn ja puhkeamiseen on vahva, riskigenejä on tutkimuksissa löydetty satoja. Todennäköisesti oireyhtymän syntyyn vaaditaan useita haitallisia muutoksia perimässä. Myös ympäristötekijät epigeneettisten mekanismien välityksellä yhdessä geneettisten riskitekijöiden kanssa vaikuttavat autismikirjon häiriön puhkeamiseen ja siitä kärsivien henkilöiden yksilöllisiin oirekuviin. Viimeaikaisissa tutkimuksissa on löydetty malleja, jotka selittävät oireiden taustalla olevia eritasoisia neurobiologisia mekanismeja. Kun tutkimustiedon kumuloituessa näistä mekanismeista saadaan laajempaa kuvaa sekä ympäristön ja genetiikan interaktiota ymmärretään paremmin, on mahdollista kehittää oikein suunnattuja ja tehokkaita kuntoutusmenetelmiä.         </p>	
<p>Avainsanat – Nyckelord – Keywords Autismikirjon häiriö, sosiaalisen käyttäytymisen puutteet, sosiaalinen motivaatio</p>	
<p>Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Helsingin yliopiston kirjasto – Helda / E-thesis (opinnäytteet)</p>	

**HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET – UNIVERSITY OF HELSINKI**

Tiedekunta – Fakultet – Faculty Lääketieteellinen tiedekunta Medicinska fakulteten Faculty of Medicin	Laitos - Institution – Department Department of psychology
Tekijä – Författare – Author Marjukka Rantanen	
Työn nimi – Arbetets titel – Title Deviant social behavior in autism spectrum disorder: causes and explanation models	
Oppiaine/Opintosuunta – Läroämne/Studieinriktning – Subject/Study track Psychology	
Vuosi - År – Year 2020	
Tiivistelmä – Referat – Abstract Autism spectrum disorder (ASD) is a pervasive neurodevelopmental disorder where the core symptoms include deficits in social interaction and communication. These deficits significantly restrict the functioning and adaptation of people with ASD. The aim of this review is to examine explanation models of social behavior deficits and evaluate these models on the grounds of research results. The levels of explanations that are included are developmental, neurobiological and genetic. First marks of deviant social behavior appear in the early stages of development. According to the social motivation hypothesis, children with ASD do not experience social stimuli as rewarding and are not motivated or oriented to attend or respond. This leads to cascade of negative consequences in social development. Research findings of ASD people suggest that potential causes for deviant reactions to social stimuli locate in mesocorticolimbic reward system functions and dopamine regulation. There are several structural and functional abnormalities in these systems but the overall understanding of their influences on social behavior deficits is lacking. A strong genetic component is present in ASD, hundreds of risk genes have been identified in studies. Also, environmental factors through epigenetic mechanisms interact with risk genes and have a significant role in ASD and patients' individual symptoms. Recent research has produced explanation models, that combine several levels of deviant neurobiological mechanisms behind the symptoms. As the research results cumulate, it is possible to gain a larger picture of these mechanisms and as the interaction between environment and genes is better understood, it is possible to develop well-targeted and effective rehabilitation methods.	
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Autism spectrum disorder, social behavior deficits, social motivation	
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Helsingin yliopiston kirjasto – Helda / E-thesis (opinnäytteet)	

## SISÄLLYS

1. Johdanto
2. Sosiaalinen motivaatio autismikirjossa
3. Aivojen palkitsemisjärjestelmä
4. Dopamiini
5. Genetiikka ja dopamiininsäätely
6. Pohdinta
7. Lähteet

## 1. JOHDANTO

Autismikirjon häiriö on laaja-alainen hermoston kehityksen häiriö. DSM-5 tautiluokituksessa (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; American Psychiatric Association, 2013) diagnostiset kriteerit ovat sosiaalisen vuorovaikutuksen ja kommunikoinnin puutteellisuus sekä rajoittuneet mielenkiinnon kohteet ja toistava käyttäytyminen. Näiden ydinoireiden lisäksi usein esiintyy aistiyliherkkyyttä ja toiminnanohjauksen puutteita. Vaikka tarkkaa etiologiaa ei vielä tunneta, geneettisten tekijöiden osuudesta häiriön puhkeamisessa on vahvaa tutkimusnäyttöä (Geschwind, 2011; Rylaarsdam & Guemez-Gambo, 2019).

Suomessa käytössä oleva ICD-10 tautiluokituksessa (International statistical classification of diseases and related health problems; World Health Organization, 2016) autismiin liittyvät diagnoosit on jaettu erillisiin alaluokkiin (autismi, Aspergerin oireyhtymä, epätyypillinen autismi, disintegratiivinen kehityshäiriö). Rajat eri autismidiagnoosien välillä ovat usein jääneet epäselviksi ja DSM-5 tautiluokituksessa oireita kuvataankin alaluokkien sijaan vaikeusasteen mukaan (American Psychiatric Association, 2013). Tässä tutkielmassa käytetään termiä autismikirjon häiriö, koska se on vakiintunut käyttöön kansainvälisessä tutkimuskentässä ja vaikeusasteeseen perustuva luokittelumalli saattaa lähitulevaisuudessa yleistyä myös diagnostisessa käytännössä.

Tämä tutkielma keskittyy autismikirjon häiriön sosiaalisen kanssakäymisen puutteiden selitysmalleihin. Tavoitteena on pohtia sosiaalista motivaatiota, aivojen palkitsemisjärjestelmää ja dopamiinijärjestelmän säätelyhäiriöitä sekä geneettisiä tekijöitä autismikirjon häiriön taustalla ja erityisesti niiden vaikutuksia sosiaalista toimintakykyä rajoittaviin oireisiin. Nämä oireet ovat hyvin keskeisessä roolissa autismikirjon häiriössä ja rajoittavat merkittävästi häiriöstä kärsivän toimintakykyä ja sopeutumista.

## 2. SOSIAALINEN MOTIVAATIO AUTISMIKIRJOSSA

Ihminen pyrkii tekemään ja toistamaan asioita, jotka koetaan palkitsevina ja joista saadaan mielihyvää. Sosiaalisen motivaation hypoteesin (Dawson, Meltzoff, Osterling, Rinaldi & Brown, 1998; Chevallier, Kohls, Troiani, Brodtkin & Schultz, 2012) mukaan autismikirjon

häiriöstä kärsivät lapset eivät koe sosiaalisia ärsykeitä palkitsevina eivätkä motivoitu orientoitumaan niihin, mikä johtaa kumuloituihin kielteisiin seurauksiin sosiaalisen kehityksen edetessä (Scott-van Zeeland, Dapretto, Ghahremani, Poldrack & Bookheimer, 2010). Tyypillisesti kehittyvät lapset tavallisesti suosivat sosiaalisia ärsykeitä ei-sosiaalisten sijasta (Legerstee, Anderson & Schaffer, 1998). Myöhemmällä iällä autismikirjon häiriö -diagnoosin saaneiden lasten videoituja yksivuotissyntymäpäiväjuhlia analysoitaessa on todettu, että he osoittavat tyypillisesti kehittyviä lapsia vähemmän kiinnostusta sosiaalisiin ärsykkeisiin ja toimintoihin, kuten ihmiskasvoihin, osoitteluun ja näyttämiseen. Heillä ilmeni myös vähemmän omaan nimeen ja puheeseen reagoitua (Dawson, ym. 1998). Kun sosiaalisiin ärsykkeisiin reagoimiseen ja prosessointiin käytetään vähemmän aikaa, kumuloituva vaikutus näkyy puutteina sosiaalisen kognition ja puheen kehityksessä (Chevallier, ym. 2012).

Tyypillisesti sosiaalinen orientoituminen ilmenee varhain, jo ensimmäisinä elinkuukausina. Orientoitumisen puutteet rajoittavat lasta osallistumasta niihin kriittisiin, varhaisiin sosiaalisiin kokemuksiin, jotka muodostavat perustan sosiaaliselle kehitykselle ja sosiaalisen oppimisen asteittainen eteneminen häiriintyy (Dawson ym, 2004; Chevallier, ym. 2012). Autismikirjon häiriön oireet alkavat tyypillisesti huomattavassa määrin ilmaantua kaksi-kolmevuotiaana ja diagnoosiin päädytään Yhdysvalloissa keskimäärin lapsen ollessa yli neljävuotias (American Psychiatric Association, 2013). Tässä vaiheessa ympäristön odotukset sosiaaliselle toiminnalle ovat taaperoikään verrattuna korkeammalla ja oireet näkyvät laaja-alaisemmin. Autismikirjon häiriö -diagnoosin saaneilla lapsilla on puutteita vastavuoroisessa sosiaalisessa vuorovaikutuksessa, kuten keskustelussa, mielenkiinnon kohteiden tai tunteiden jakamisessa ja sosiaalisten vihjeiden ymmärtämisessä (American Psychiatric Association, 2013). He eivät ole yhtä kiinnostuneita yhteistyötä vaativista sosiaalisista aktiviteeteista tai sosiaalisten suhteiden muodostamisesta ja ylläpidosta (Chevallier, ym. 2012).

### 3. AIVOJEN PALKITSEMISJÄRJESTELMÄ

Neurobiologisella tasolla aivojen palkitsemisjärjestelmä vastaa siitä, mitkä asiat koetaan palkitsevina ja mielihyvää tuottavina. Aivojen palkitsemisjärjestelmä myös oppii kokemusten perusteella ennakoimaan mielihyvää tuottavia tilanteita sekä muistamaan ja arvioimaan virheitä ennakkoinnissa (Scott-van Zeeland, ym. 2010). Tämän mekanismin

kautta aivojen palkitsemisjärjestelmä vaikuttaa siihen, millaisia toimintoja ihminen pyrkii toistamaan.

Mesokortikolimbinen reitti on keskeisessä asemassa aivojen palkitsemisjärjestelmässä ja sen roolina on toimia eri aivoalueita yhdistävänä ratana (Haber & Knutson, 2010). Se yhdistää keskiaivojen ventraalisen tegmentaali alueen (VTA) ja striatumin nucleus accumbens-tumakkeen (NAc) keskimmäistä aivojuostetta pitkin. Reitti jatkuu myös muualle ventraaliseen striatumiin ja edelleen limbiseen ja otsalohkon aivokuoreen. Mesokortikolimbinen palkitsemisjärjestelmä arvioi, säätelee ja vahvistaa käyttäytymistä dopamiinin välityksellä (Supekar ym. 2018).

Useissa eläinkokeissa on saatu viitteitä mesokortikolimbisen palkitsemisjärjestelmän ja sosiaalisen vuorovaikutuksen häiriöiden välisestä yhteydestä. VTA:n ja NAc:n välisten hermoyhteyksien on todettu olevan keskeisessä roolissa palkitsevan ärsyksen huomaamisessa ja siihen reagoinnissa (Lammel, Lim & Malenka, 2014) kun taas keskimmäisen etuaivojuosteen vaurion tai stimuloinnin on todettu vaikuttavan palkintohakuiseen toimintaan (Berridge & Kringelbach, 2015). Lisäksi VTA:n ja NAc:n on todettu säätelevän sosiaalista motivaatiota eläimillä (Trezza, Damsteegt, Achterberg & Vanderschuren, 2011; van Kerkhof, ym. 2014). Funktionaalisissa magneettikuvauksissa (functional magnetic resonance imaging, fMRI) neurotyypillisiltä aikuisilta on löydetty NAc:n lisääntynyttä aktiivisuutta sosiaalisten ärsykkeiden prosessoinnin yhteydessä (Spreckelmeyer, ym. 2009) ja alueen vähentynyttä aktiivisuutta autismikirjon häiriöstä kärsivillä lapsilla sekä aikuisilla (Scott-van Zeeland, ym. 2010). Autismikirjon lapsilla mesokortikolimbisen palkitsemisjärjestelmän hermoyhteydet ovat heikkommat ja poikkeavasti toimivat verrattuna tavallisesti kehittyneisiin lapsiin ja mitä heikkommat yhteydet olivat, sitä vakavampia olivat sosiaalisen käyttäytymisen puutteet (Supekar ym. 2018). Aivosähkökäyrätutkimuksissa (electroencephalogram, EEG) sosiaaliin palkintoihin reagoimista mitattaessa on todettu, että autismikirjon häiriöstä kärsivillä henkilöillä vasteet ovat amplitudiltaan pienempiä sosiaalisille kuin ei-sosiaalisille palkinnoille (Cox, ym. 2015). Näiden tutkimusten mukaan hymyä, katsetta tai kehua ei tulkita niin palkitsevaksi kuin makeista tai rahallista palkintoa. Vaikka autismikirjon henkilöiden palkitsemisjärjestelmästä on löydetty rakenteellisia ja toiminnallisia häiriöitä ja muutoksia, toistaiseksi ei ole olemassa yhtenevää käsitystä siitä, mitä ne ovat tai merkitsevät ja missä vaiheessa hermoston kehitystä häiriöt ovat syntyneet.

#### 4. DOPAMIINI

Dopamiini on aivojen välittäjäaine, joka säätelee aivojen palkitsemisjärjestelmää ja saa aikaan vuorovaikutusta VTA:n ja muiden aivoalueiden välillä. Dopaminergisen järjestelmän säätelyongelmien vaikutuksia on tutkittu monien neuropsykiatristen diagnoosien, kuten Parkinsonin taudin, kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja ADHD:n yhteydessä, ja sen osuudesta myös autismikirjon häiriöissä on viime vuosina saatu viitteitä (Dicarlo, ym. 2019). Miellyttävät kokemukset tai niiden ennakointi saavat aikaan dopamiinin vapautumista. Dopamiinihypoteesin mukaan autismikirjon häiriön ydinoireet johtuvat muuntuneesta dopaminergisestä signaalijärjestelmästä, jolloin tämä järjestelmä ei toimi tarkoituksenmukaisella tavalla (Paväl, 2017). Dopamiinihypoteesi tukee sosiaalisen motivaation teoriaa oletuksella, jonka mukaan mesokortikolimbisen palkitsemisjärjestelmän puutteet voivat johtaa muuntuneisiin palkitsemismielikuviin ja -odotuksiin, jolloin sosiaalisia tilanteita ei koeta tai tulkita palkitsevina. Tämä vähentää motivaatiota hakeutua sosiaalisiin tilanteisiin ja sitä kautta heikentää sosiaalista kehitystä. Autismikirjon häiriöstä kärsivillä ihmisillä on todettu vähentyntä dopamiinin vapautumista etuotsalohkossa ja palkitsemisjärjestelmän yleistä aliaktiivisuutta (Paväl, 2017). Vaikka palkitsemisjärjestelmän toiminta on kauttaaltaan puutteellista, haasteet ilmenevät voimakkaimmin sosiaalisten ärsykkeiden palkitsevuuden kohdalla (Scott-van Zeeland, ym. 2010).

Tulokset tutkimuksista, joissa on pyritty vaikuttamaan dopamiinijärjestelmän tasapainoon ja sitä kautta autismikirjon häiriön ydinoireiden lievittymiseen lääkehoidolla dopamiiniantagonistien avulla, ovat olleet ristiriitaisia (Paväl, 2017). Yhtenä tutkimusten haasteena on ollut heterogeeninen potilasryhmä, koska oirekuvat ovat yksilöllisiä autismikirjossa. Tilastollisesti merkitseviä tuloksia on ollut vaikea osoittaa oireiden yhtenevän lähtö- ja tavoitetilan puuttuessa.

#### 5. GENETIIKKA JA DOPAMIININSÄÄTELY

Geneettisten tekijöiden vaikutus autismikirjon häiriön syntyyn ja puhkeamiseen on vahva (Geschwind, 2011; Rylaarsdam, ym. 2019). Myös jotkin ympäristötekijät yhdessä geneettisten riskitekijöiden kanssa epigeneettisten mekanismien välityksellä kasvattavat riskiä autismikirjon häiriön puhkeamiseen sekä vaikuttavat oireiden ilmenemismuotoon.



Saman riskigeenin kantajilla saattaa olla hyvin erilaisia oirekuvia ja häiriön vaikeusasteita. Laajamittainen geenitutkimus on paljastanut satoja autismikirjon oireiden syntyyn vaikuttavia riskigeenejä. Koska kyseessä on hermoston toimintaan vaikuttava monimutkainen geneettisten tekijöiden ja ympäristön interaktio, yksittäisten tekijöiden tunnistamisen lisäksi tutkimusta tehdään eri tasoilla vaikuttavien mekanismien löytämiseksi ja sitä kautta häiriön synnyn kokonaiskuvan ymmärtämiseksi (Rylaarsdam, ym. 2019).

Geenitasolla autismikirjon häiriön taustalla on ajateltu olevan niin sanottu multiple hit -malli, jolloin oireyhtymän syntyyn vaaditaan yleensä useita haitallisia muutoksia perimässä (Rylaarsdam, ym. 2019). Ne voivat olla perinnöllisiä tai de novo -tyyppisiä, eli geenimutaatioita vanhemman siittiö- tai munasolussa tai hedelmöityneessä munasolussa. Autismikirjon häiriöstä kärsiviä henkilöitä tutkittaessa on löydetty de novo -mutaation geenissä, joka koodaa dat-aivoproteiinia (Dicarlo, ym. 2019). Dat-proteiini osallistuu dopamiinin kuljetukseen aivoissa. Se on dopaminergisten terminaalien presynaptisen kalvon proteiini ja sen tehtävä on imeä dopamiini synapsiraosta takaisin viejähaarakeeseen, jolloin vastaanottava neuronin lakkaa ottamasta dopamiiniviestiä vastaan. Geenivirheen vuoksi dat-proteiinissa aminohappo nro 356 on korvautunut toisella aminohapolla ja tämä mutatoitunut muoto on nimeltään dat t356m. Bakteerikokeissa dat t356m mutaatioproteiini toimi päinvastoin kuin normaali dat-proteiini, se ei pumpannut dat-proteiinia synapsiraosta takaisin soluun vaan pumppasi sen solusta ulos (Hamilton, ym. 2013). Kun saman tutkimuslinjan kokeessa geenivirhe siirrettiin banaanikärpäsiin, ne liikkuivat aktiivisemmin kuin tavalliset kärpäset, pelkäsivät herkemmin, kärsivät pakkoliikkeistä ja niiden sosiaalinen käyttäytyminen oli poikkeavaa, kun sitä verrattiin lajille tyypilliseen ryhmäkäyttäytymiseen.

Myöhemmissä tutkimuksissa (Dicarlo, ym. 2019) dat-aivoproteiinia koodaavan geenin virhe onnistuttiin siirtämään hiirille ja niille ilmeni sellaisia käyttäytymisen muutoksia, jotka läheisesti muistuttivat autismikirjon häiriössä ilmeneviä oireita. Dat t356m hiiret olivat ylivilkkaita, niillä oli paljon spontaaneja pakkoliikkeitä, kuten toistuvia takajaloilleen nousemista, toistavaa ja kaavamaista käyttäytymistä ja sosiaalisen käyttäytymisen poikkeavuutta. Hiiret eivät olleet kiinnostuneita sosiaalisesta kanssakäymisestä tai sosiaalisesta dominanssista. Myös laboratoriohiirille tavalliseen tutkimuskäyttäytymiseen liittyvä marmorikuulien hautaaminen väheni. Tutkimuksen perusteella pääteltiin, että hiirten dopamiinirataan normaalisti liittyvä palkitsemismekanismi ei toiminut kunnolla:

motivoituminen hiirille tavanomaiseen käyttäytymiseen väheni ja impulssikontrollin puutteet korostuivat. Kun hiiriä hoidettiin dat-aktiivisuutta estävillä yhdisteillä, yliaktiivinen käyttäytyminen väheni.

## 6. POHDINTA

Autismikirjon häiriön synnyn tutkiminen on edistynyt viimevuosina merkittävästi. Sosiaalista toimintakykyä rajoittavien oireiden kuvailuun perustuvien teorioiden pohjalta on edetty neurobiologisiin selitysmalleihin sekä geneettisten tekijöiden kartoittamiseen. Sosiaalisen motivaation hypoteesin (Dawson, ym. 1998; Chevallier, ym. 2012) mukaan autismikirjon häiriön lasten sosiaalinen kehitys jo varhaisessa vaiheessa poikkeaa tavallisesta, koska nämä lapset eivät orientoidu sosiaalisiin ärsykkeisiin ja vuorovaikutuskokemusten kautta tapahtuva oppiminen jää puutteelliseksi. Kehityksen edetessä sosiaalisen toiminnan haasteet lisääntyvät asteittain yhä suuremmiksi odotusten kasvaessa ja ero tyypillisesti kehittyviin lapsiin kasvaa.

Sosiaalisen orientaation puutteet on yhdistetty aivojen palkitsemisjärjestelmään, joka säätelee dopamiinin avulla sitä, millaisista toiminnoista saadaan tai ennakoidaan saatavan mielihyvää (Paväl, 2017; Scott-van Zeeland, ym. 2010). Aivojen toimintaa koskevien tutkimusmenetelmien kehittyessä on saatu käsitys siitä, miten dopamiininsäätely ylipäättään toimii ja minkälaisia puutteita autismikirjon henkilöillä on näissä mekanismeissa. Dopamiinihypoteesin (Paväl, 2017) mukaan mesokortikolimbisen palkitsemisjärjestelmän puutteet voivat johtaa muuntuneisiin palkitsemismielikuviin ja -odotuksiin, jolloin sosiaalisia tilanteita ei koeta tai tulkita palkitsevina. Tämä vähentää motivaatiota hakeutua sosiaalisiin tilanteisiin ja sitä kautta heikentää sosiaalista kehitystä. Syitä näihin dopamiininsäätelyjärjestelmien puutteisiin on etsitty geneeistä. Tutkimusten perusteella on päätelty, että autismikirjon häiriön taustalla on mahdollisesti multiple hit -malli ja tähän päivään mennessä häiriön puhkeamiseen altistavia riskigenejä on jo tunnistettu satoja (Rylaarsdam, ym. 2019). Yksi viimeaikaisista, lupaavista tutkimuslinjoista koskee de novo -mutaatiota geenissä, joka koodaa dat-aivoproteiinia (Dicarlo, ym. 2019). Tutkimuksissa on tunnistettu haavoittuvan geenin lisäksi se neurobiologinen mekanismi, jonka välityksellä geeni eläinkokeiden perusteella aiheuttaa poikkeavaa sosiaalista käyttäytymistä.

Geenimutaatioiden löytäminen ja niiden vaikutusmekanismien tunnistaminen voi tiedon kumuloituessa johtaa kattavampaan autismikirjon häiriön ymmärtämiseen. Tämän hetken tietämys häiriön syntymekanismista ei kuitenkaan riitä sellaiseen kokonaiskäsitykseen, jonka pohjalta olemassa olevaa tietoa voisi tehokkaasti hyödyntää hoidossa ja kuntoutuksessa. Vaikka geenimutaatioiden aiheuttamia mesokortikolimbisen palkitsemisjärjestelmän puutteita on tunnistettu, dopamiininsäätelyyn vaikuttavilla lääkkeillä ei olla saatu aikaan merkittäviä yksiselitteisiä hoitovasteita (Pavál, 2017). Kun tutkimustiedon pohjalta ymmärretään nykyistä paremmin dopamiininsäätelyn poikkeavuuksia autismikirjossa, saattaa myös dopamiinitasoihin ja -mekanismeihin keskittyvä lääkkeellinen hoito muodostua tehokkaaksi hoitokeinoksi.

Kumuloituva tutkimustieto geenimutaatioiden oireita aiheuttavista mekanismeista voi myös auttaa tunnistamaan epigenetiikan kautta vaikuttavia ympäristötekijöitä. Kun geenien ja ympäristön interaktiota ymmärretään paremmin, sen vaikutuksia voidaan mahdollisesti säädellä ja kuntoutusta kohdentaa tehokkaasti. Suuri haaste tutkimuskentällä ja tulosten yleistettävyydessä on autismikirjon häiriöstä kärsivien potilaiden heterogeenisuus ja oireiden monimuotoisuus. Oireet ovat usein hyvin yksilöllisiä, sekä sisällöltään että voimakkuudeltaan. Sama geenimutaatio tai mutaatioiden yhdistelmä yhdistettynä erilaisiin ympäristötekijöiden vaikutuksiin voi tuottaa hyvin erityyppisiä oirekuvia.

Autismikirjon häiriön synnyssä genetiikalla ja dopamiininsäätelyn poikkeavalla toiminnalla on tieteellisesti todistettu, kiistaton rooli mutta edelleen on epäselvää, mikä osuus selittyy kumulatiivisesti vaikuttavilla kokemuksilla ja oppimisella. Häiriön oireita alkaa ilmetä huomattavassa määrin kaksi-kolmevuotiailla ja diagnoosiin päädytään keskimäärin yli neljävuotiaana. Jos kyseessä on sikiönkehityksestä lähtien olemassa olevat dopamiininsäätelyn puutteet, kehityksessä on jo ehtinyt tapahtua paljon, ennen mahdollisen kuntoutuksen alkamista diagnosoinnin jälkeen. Autismikirjon häiriön synnyn kokonaiskuvan puuttuessa varhaisen diagnosoinnin merkitys on keskeistä, jotta sopeutumisen kannalta epäsuotuisaan sosiaaliseen kehitykseen päästäisiin vaikuttamaan varhaiskuntoutuksen keinoin. Kuitenkin on otettava huomioon, että sosiaalisen motivaation lisääminen on haasteellista tilanteessa, jossa se ei ole yksilölle sisäsyntyistä.

## 7. LÄHTEET

American Psychiatric Association. Autism spectrum disorder, 299.00 (F84.0). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-V. 5. painos. Washington, D.C. 2013.

Chevallier, C., Kohls, G., Troiani, V., Brodtkin, E. S. & Schultz, R. T. (2012). The social motivation theory of autism. *Trends in Cognitive Sciences*, 16. 231-239.

Berridge, K.C. & Kringelbach, M.L. (2015). Pleasure systems in the brain. *Neuron*, 86, 646–664.

Cox, A., Kohls, G., Naples, A. J., Mukerji, C. E., Coffman, M. C., Rutherford, H. J. V., Mayes, L. C. & McPartland, J. C. (2015). Diminished social reward anticipation in the broad autism phenotype as revealed by event-related brain potentials. *Social cognitive and affective neuroscience*, 10, 1357–1364.

Dawson, G., Meltzoff, AN., Osterling, J., Rinaldi, J. & Brown, E. (1998). Children with autism fail to orient to naturally occurring social stimuli. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 28, 479–485.

Dawson, G., Toth, K., Abbott, R., Osterling, J. & Munson, J. (2004). Early social attention impairments in autism: social orienting, joint attention, and attention to distress. *Developmental Psychology*, 40, 271.

Dicarlo, G. E., Aguilar, J. I., Matthies, H. J., Harrison, F. E., Bundschuh, K. E., West, A., Hashemi, P., Herborg, F., Rickhag, M., Chen, H., Gether, U., Wallace, M. T. & Galli, A. (2019). Autism-linked dopamine transporter mutation alters striatal dopamine neurotransmission and dopamine-dependent behaviors. *The Journal of clinical investigation*, 129, 3407-3419.

Geschwind D. H. (2011). Genetics of autism spectrum disorders. *Trends in cognitive sciences*, 15(9), 409–416.

Haber, S.N.& Knutson, B. (2010). The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology*, 35, 4–26.

Hamilton, P. J., Campbell, N. G., Sharma, S., Erreger, K., Herborg Hansen, F., Saunders, C., Belovich, A. N., Sahai, M. A., Cook, E. H., Gether, U., Mchaourab, H. S., Matthies, H. J., Sutcliffe, J. S.& Galli, A. (2013). De novo mutation in the dopamine transporter gene associates dopamine dysfunction with autism spectrum disorder. *Molecular Psychiatry*, 18, 1315-1323.

ICD-10. 2016. International statistical classification of diseases and related health problems. 10. versio. World Health Organization.

van Kerkhof, L. W., Trezza, V., Mulder, T., Gao, P., Voorn, P.& Vanderschuren, L.J. (2014). Cellular activation in limbic brain systems during social play behaviour in rats. *Brain structure and function*, 219, 1181–211.

Lammel, S., Lim, B.K.& Malenka, R.C. (2014). Reward and aversion in a heterogeneous midbrain dopamine system. *Neuropharmacology*, 76, 351–359.

Legerstee, M., Anderson, D., & Schaffer, A. (1998). Five- and eight-month-old infants recognize their faces and voices as familiar and social stimuli. *Child Development*, 69, 37–50.

Pavál, D. (2017) A Dopamine Hypothesis of Autism Spectrum Disorder. *Developmental neuroscience*, 39, 355-360.

Rylaarsdam, L.& Guemez-Gamboa, A. (2019). Genetic causes and modifiers of autism spectrum disorder. *Frontiers in cellular neuroscience*, 13, 385.

Scott-van Zeeland, A.A., Dapretto, M., Ghahremani, D.G., Poldrack, R.A.& Bookheimer, S.Y. (2010). Reward processing in autism. *Autism Research*, 3, 53–67.

Spreckelmeyer, K.N., Krach, S., Kohls, G., Rademacher, L., Irmak, A. & Konrad, K. (2009). Anticipation of monetary and social reward differently activates mesolimbic brain structures in men and women. *Social cognitive and affective neuroscience*, 4, 158–165.

Supekar, K., Kochalka, J., Schaer, M., Wakeman, H., Qin, S., Padmanabhan, A. & Menon, V. (2018). Deficits in mesolimbic reward pathway underlie social interaction impairments in children with autism. *Brain: a journal of neurology*, 141, 2795–2805.

Trezza, V., Damsteegt, R., Achterberg, E.J. & Vanderschuren L.J. (2011). Nucleus accumbens mu-opioid receptors mediate social reward. *The journal of neuroscience*, 31, 6362–6370.