

Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kehitysvammalääkärit
– Finlands läkare för utvecklingsstörda ry:n asettama työryhmä

Downin oireyhtymä

Päivitetty 23.12.2010

Käypä hoito -suositus perustuu systemaattisesti koottuun tutkimustietoon, jonka näytön aste ja luotettavuus arvioidaan alla olevan taulukon mukaan. Suositus on tarkoitettu tukemaan päätöksiä sekä kliinisissä tilanteissa että potilasryhmien hoitoa suunniteltaessa. Paikalliset versiot saattavat tarkentaa esim. sairaanhoitopiirin käytäntöä yksityiskohdissa.

Suositus ja näytönastekatsaukset päivitetään kolmen vuoden välein sähköisinä, päivitystiivistelmät julkaistaan Duodecim-lehdessä.

Suosituksen kirjoittajien sidonnaisuudet näkyvät sähköisissä versioissa.

Kommentit ja kehittämis ehdotukset voidaan lähettää Internetissä www.kaypahoito.fi > Anna palautetta tai lähettämällä ne osoitteeseen Käypä hoito, Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, PL 713, 00101 Helsinki.

NÄYTÖN VARMUUSASTEEN ILMOITTAMINEN KÄYPÄ HOITO -SUOSITUKSISSA

Koodi	Näytön aste	Selitys
A	Vahva tutkimusnäyttö	Useita menetelmällisesti tasokkaita ¹ tutkimuksia, joiden tulokset samansuuntaiset
B	Kohtalainen tutkimusnäyttö	Ainakin yksi menetelmällisesti tasokas tutkimus tai useita kelvollisia ² tutkimuksia
C	Niukka tutkimusnäyttö	Ainakin yksi kelvollinen tieteellinen tutkimus
D	Ei tutkimusnäyttöä	Asiantuntijoiden tulkinta (paras arvio) tiedosta, joka ei täytä tutkimukseen perustuvan näytön vaatimuksia

1 Menetelmällisesti tasokas = vahva tutkimusasetelma (kontrolloitu koeasetelma tai hyvä epidemiologinen tutkimus), tutkittu väestö ja käytetty menetelmä soveltuvat perustaksi hoitosuosituksen kannanottoihin.

2 Kelvollinen = täyttää vähimmäisvaatimukset tieteellisten menetelmien osalta; tutkittu väestö ja käytetty menetelmä soveltuvat perustaksi hoitosuosituksen kannanottoihin.

Koko suositus näytönastekatsauksineen ja sähköisine tausta-aineistoineen on saatavissa osoitteessa www.kaypahoito.fi. PDF-versio sisältää suositustekstin, keskeiset taulukot ja kuvat sekä kirjallisuusviitteet tyylistetyssä muodossa.

VASTUUN RAJAUS

Käypä hoito -suositukset ovat parhaiden asiantuntijoiden laatimia yhteenvetoja yksittäisten sairauksien diagnostiikan ja hoidon vaikuttavuudesta. Ne eivät korvaa lääkärin tai muun terveydenhuollon ammattilaisen omaa arviota yksittäisen potilaan parhaasta mahdollisesta diagnostiikasta ja hoidosta hoitopäätöksiä tehtäessä.

Downin oireyhtymä

Keskeinen sisältö

- Downin oireyhtymässä todetaan useiden elinjärjestelmien alueella rakennevirian tai elinikäisen toimintahäiriön tai sairauden suurentunut vaara.
- Kunkin sairauden, toimintahäiriön tai poikkeavuuden osalta tulee noudattaa ensisijaisesti koko väestöä koskevia seulonta-, tutkimus- ja hoitosuosituksia, mutta tavallista tiiviimpi seuranta on tarpeen.
- Aistitoimintojen tutkiminen on Downin oireyhtymässä vaativaa ja edellyttää usein erikoistason tutkimuksia.
- Kommunikaatiotaitojen heikkous vaikeuttaa oireiden kuvaamista ja täten monien sairauksien havaitsemista.
- Downin oireyhtymään liittyy hyvin eritasoisia kehityshäiriöitä. Lapsen kehitys on yksilöllistä, ja kuntoutus tulee suunnitella yksilöllisesti.

Tavoite

- Suosituksen tavoitteena
 - on tehdä tunnetuiksi moninaiset terveydelliset ongelmat, jotka voivat liittyä Downin oireyhtymään ja
 - antaa niitä koskevat näyttöön pohjautuvat hoitosuositukset.

Kohderyhmä

- Suositus on tarkoitettu perusterveydenhuollon, erikoissairaanhoidon ja erityishuolto-piirien sekä sosiaalitoimen henkilökunnille, jotka työssään seuraavat ja hoitavat henkilöitä, joilla on Downin oireyhtymä.

Downin oireyhtymä

- Kromosomin 21 ylimäärä aiheuttaa Downin oireyhtymän.
- Oireyhtymään liittyy tyypillisiä kasvopiirteitä, monia rakenteellisia ja toiminnallisia poikkeavuuksia, kasvuhäiriö ja kehitysvammaisuus.
- Noin 95 % tapauksista johtuu kromosomin 21 meioottisesta jakautumishäiriöstä jommankumman vanhemman sukusolujen muodostuessa.
- Noin 80 %:ssa tapauksista häiriintynyt jakautuminen tapahtuu munasolussa. Riski tähän suurenee äidin iän myötä.
- Noin 5 %:lla 21 kromosomin ylimäärä johtuu muista poikkeavuuksista, kuten translokaatiosta tai trisomiamosaikismista.

TAULUKKO 1. Tiivistelmä tärkeimmistä terveysongelmista, jotka tulee huomioida perusterveydenhuollossa käynnin yhteydessä.



Kliininen oire tai löydös	Erityinen ikä	Toimenpide
Synnyynnäinen sydämvika	0–1 kk	kaikututkimus ja kardiologin konsultaatio
Läppävika	varhaisaikuisuus	kaikututkimus ja kardiologin konsultaatio, jos uusi sivuääni on ilmaantunut
Heikko pituuskasvu	lapsuus ja nuoruus	Down-kasvukäyrien käyttö
Taipumus lihavuuteen	läpi elämän	oikeaan ruokavalioon ohjaaminen, ravitsemusterapeutin konsultaatio
Suurentunut keliakiariski	läpi elämän	lastenlääkärin tai sisätautilääkärin konsultaatio, jos esiintyy keliakiaan liittyviä autovasta-aineita; ravitsemusterapeutin konsultaatio
Kognitiiviset ja motoriset vaikeudet	läpi elämän	tuki kotona, päiväkodissa, koulussa, ammattikoulutuksessa ja itsenäisessä asumisessa
Infantiilispasmit ja epilepsia liittyneenä Alzheimerin tautiin	imeväis- ja aikuisikä	lastenneurologin tai neurologin hoito
Liimakorva	varhaislapsuus	kuulontutkimus ja korvalääkärin konsultaatio
Kuulon heikkous	läpi elämän	kuulovammaisen apuvälineet ja kuntoutus
Varhainen ikäkuulo	aikuisikä	kuulontutkimus ja korvalääkärin konsultaatio
Taittovirhe ja/tai akkommodaatiovaikeus	imeväisikä ja läpi elämän	silmälääkärin konsultaatio
Karsastus	varhaislapsuus	silmälääkärin konsultaatio
Kaihi	lapsuus – varhainen aikuisuus	silmälääkärin konsultaatio
Toiminnallisen näön käytön vaikeus	esikouluikä, työelämään siirtyminen	silmälääkärin konsultaatio
Varhainen ikänäkö	varhainen aikuisikä	silmälääkärin konsultaatio
Kilpirauhasen vajaatoiminta	läpi elämän	laboratorioseuranta
Käyttäytymishäiriöt	lapsuudesta alkaen	psykologin konsultaatio
Psyykkiset häiriöt	voi ilmetä eri ikäkausina	psykiatrin konsultaatio
Varhainen dementia	noin 40 vuoden iästä eteenpäin	neurologin tai geriatrin, tarvittaessa psykiatrin (depressio) ja psykologin konsultaatio
Tukielinpulmat liittyneinä ylliliikkuviin niveliin ja lihasten hypotoniaan	läpi elämän	lastenkirurgin, ortopedin, lastenneurologin, neurologin ja/tai neurokirurgin konsultaatio
Atlanto-oksipitaalinen luksaatio	läpi elämän	neurokirurgin konsultaatio

- 21-trisomian uusiutumisriskiin vaikuttaa se, kumpi vanhemmista on oireeton translokaation kantaja ja mikä muu kromosomi on translokaatioissa mukana [1].
- Siten translokaatio tapauksissa perinnöllisyysneuvonta ja suvun muiden henkilöiden kartoitus ja tutkiminen ovat tarpeen.

TAULUKKO 2. Suositus kilpirauhasarvojen (tyreotropiini, TSH) seuraamisesta ja hoidon aloituskriteereistä.

	Seuranta ja hoito	
Ikä	TSH-arvo normaali	TSH-arvo suurentunut
Vastasyntynyt	Seuranta 12 kuukauden iässä	Toiminta kuten muilla vastasyntyneillä
12 kuukautta	Seuranta kahden vuoden välein läpi elämän	Vapaan tyroksiinin (T ₄ V) määrittys:
		Jos T ₄ V:n arvo on pieni, aloita tyroksiinikorvaushoito
		Jos kasvuikäisen TSH arvo on yli 10 mU/l ja oireet viittaavat hypotyreoosiin, aloita tyroksiinikorvaushoito vaikka T ₄ V-arvo olisikin normaali
		Jos T ₄ V:n arvo on normaali ja TSH-arvo yli 10 mU/l mutta hypotyreoosiin viittaavia oireita ei ole, määritä TSH, T ₄ V ja tyreoidaaperoksidaasivasta-aineet kuuden kuukauden välein
		Jos T ₄ V:n arvo on normaali ja TSH 6–10 mU/l, tarkista TSH, T ₄ V ja tyreoidaaperoksidaasivasta-aineet vuosittain

- Trisomiamosaikismi syntyy häiriönä hedelmöityksen jälkeen varhaisissa solunjakautumisissa, jolloin osassa soluja on normaalit 46 kromosomia ja osassa poikkeava 21-trisomia. Tällöin oireiden esiintyvyys ja vaikeusaste voivat olla lievemmät kuin muilla tavoin syntyneessä Downin oireyhtymässä.
 - Downin oireyhtymä on aina varmistettava kromosomitutkimuksella, ja siihen tulee aina liittää mahdollisuus yksilölliseen perinnöllisyysneuvontaan.
 - Kromosomin 21 raidassa q22 sijaitsee oireyhtymän ilmiäsen kannalta kriittinen alue.
 - Viimeisimmät tutkimukset ovat tarkentaneet tietoa oireiden ja löydösten taustalla vaikuttavista geeneistä [2].
 - Trisomia 21:n esiintyvyys lisääntyy äidin ikääntyessä seuraavasti:
 - 20-vuotiailla se on 1/2 000,
 - 25–30-vuotiailla 1/1 200,
 - 30–35-vuotiailla 1/350,
 - 40–45-vuotiailla 1/100 ja
 - yli 45-vuotiailla 1/30 [1].
 - Suomessa syntyy vuosittain keskimäärin 70 lasta, joilla on Downin oireyhtymä [3].
 - Henkilöitä, joilla on Downin oireyhtymä, on Suomessa noin 3 600.
 - 4 – Keskimääräinen elinikä on Downin oireyhtymässä ollut alle 50 vuotta [4–6] ^A.
 - Yleisimmät kuolinsyyt ovat hengitystieinfektiot ja synnynnäiset sydänvialt [7].
 - Hoitomahdollisuuksien parantumisen ja hoitokäytäntöjen muuttumisen myötä keskimääräinen elinikä on pidentymässä [7].
 - Downin oireyhtymään voi liittyä hyvin moninaisia terveysongelmia, ja potilaat tarvitsevat lääkärin säännöllistä seurantaa läpi elämän (TAULUKKO 1), [8–12].
- ### Kehitys
- Downin oireyhtymässä todetaan kehityksen viivästynyt eteneminen.
 - Itsenäinen kävely opitaan keskimäärin 26 kuukauden iässä; vaihteluväli on 1–4 vuotta [1].
 - Rinnekodin sairauskertomusten mukaan
 - * 1950-luvulla laitoksessa eläneet lapset oppivat kävelemään keskimäärin nelivuotiaana.
 - * 1980-luvulla keskimääräinen kävelyikä oli alle kaksi vuotta; tällöin lapset asuivat kotona ja saivat yleensä fysioterapiaa.
 - Puheen tuotto on poikkeavampaa kuin puheen ymmärtäminen [1, 13, 14].
 - Downin oireyhtymään liittyä yleensä kes-

kivaikea älyllinen kehitysvammaisuus, joka vastaa 6–8-vuotiaan kehitystasoa.

- Älyllistä suoriutumista yksipuolisesti mittaava älykkyydosamäärä vaihtelee kouluiässä välillä 20–79 ja keskiarvo on 48 [15].
- Suuriannoksisen foliinihappolääkityksen mahdollinen edistävä vaikutus pienten lasten kognitiiviseen kehitykseen Downin oireyhtymässä vaatii vielä lisätutkimuksia [16, 17]^D.

Kilpirauhasen toimintahäiriöt

- Kilpirauhasen toiminnan poikkeavuudet ovat Downin oireyhtymässä yleisiä [18–32]^A.
 - Hypotyreoosin vaara on selkeästi suurentunut, ja se kasvaa iän myötä. Sukupuolieroja ei ole todettu [20–26].
 - Subkliininen hypotyreoosi (tyrotropiinin pitoisuus suurentunut ja vapaan tyroksiinin pitoisuus normaali) todetaan noin 30 %:lla [19, 21, 25, 27–34]^B.
 - * Subkliininen hypotyreoosi paranee itsestään noin kolmasosalla, mutta se voi edeltää kilpirauhas sairautta, useimmiten hypotyreoosia.
 - * Subkliininen hypotyreoosi edellyttää seurannan tihentämistä.
 - Myös hypertyreoosia esiintyy hieman keskimääräistä enemmän, noin 1–3 %:lla [19, 20, 23–25, 27, 29–32].
- Kilpirauhasen toimintaa on seurattava säännöllisesti läpi elämän (TAULUKKO 2).
- Autovasta-aineita esiintyy enemmän kuin muulla väestöllä ja useammin hypotyreoottisilla kuin eutyreoottisilla.
 - Niiden ilmaantumisen yhteys kilpirauhasen toimintahäiriön kehittymiseen on epäselvä [18, 20–28, 31, 33, 35–37]^B.
- B-hepatiitin kantajuus lisää kilpirauhasen toimintahäiriön vaaraa [38].
- Jos henkilö, jolla on Downin syndrooma, sairastuu Alzheimerin tautiin, on autoimmuunireoidiitin ja subkliinisen hypotyreoosin riski mahdollisesti suurentunut [26].

Kasvu ja ravitsemus

- Kasvuhäiriö alkaa jo sikiöaikana ja jatkuu läpi kasvuiän [39, 40]^A.
- Kasvuhormonihoidolla voidaan nopeuttaa pituuskasvua lyhyellä aikavälillä, mutta vaikutusta aikuispituuteen ei ole tutkittu.
 - Kasvuhormonihoitoa ei suositella oireyhtymään liittyvän kasvuhäiriön hoidoksi [41–44]^C.
- Pituuskasvu tulee arvioida näille lapsille ja nuorille standardoitujen pituuskäyrien mukaan mutta suhteellinen paino normaalien kasvukäyrien mukaisesti [8, 9, 45–48]^D.
 - Pituuskasvun seurantaan on käytettävissä yhdysvaltalaisen [45], hollantilaisten [49] ja ruotsalaisten [47] kasvukäyräskäytöt.
 - Jos pituuskasvu on poikkeava Down-kasvukäyrästä arvioiden, tulee syyt selvittää tavanomaisilla keinoilla.
 - Tavoitepainona tulee pitää suomalaisen normaalikasvukäyrästä samaa pituuden lapsen arvoa, eikä usein esiintyvää ylipainoa tule hyväksyä oireyhtymään kuuluvaksi [8, 9].
- Perusaineenvaihdunta on heikentynyt Downin oireyhtymässä.
 - Verrattuna samankokoiseen terveeseen lapseen normaalipainon ylläpitäminen edellyttää pienempää ravintomäärää; sama energiamäärä lihottaa [50, 51]^B.
- Liikunnan vähäisyys lisää ylipainon vaaraa [48].
 - Säännöllinen liikunta auttaa painonhallinnassa [48, 52]. Ks. Käypä hoito -suositus Aikuisten lihavuuden hoito.
- Hypotyreoosin mahdollisuus on aina suljettava pois ylipainon aiheuttajana [48, 53].
- Painonhallinta ja monipuolinen ruokavalio on opittava jo varhaislapsuudessa.
 - Ruokamääriä rajoitettaessa on huomioitava ravinnon monipuolisuus.
 - Tarvittaessa järjestetään ravitsemusterapeutin konsultaatio [52].
 - Normaalipainoisilla lapsilla useiden vitamiinien ja hivenaineiden saanti on alle suositettujen määrien [52].



Sydäntaudit

Synnynnäiset sydänviat

- Synnynnäinen sydänvika on yleisin Downin oireyhtymässä esiintyvä rakennevika: se todetaan 40–50 %:lla [54–62]^A.
- Tavallisimmat sydänviat ovat
 - eteis-kammioväliseinän aukko (AVSD)
 - kammioväliseinän aukko (VSD)
 - avoin valtimotiehyt (PDA) ja
 - Fallot'n tetralogia (TF).
- Sydänvian yleisyyden vuoksi lapselle, jolla todetaan Downin oireyhtymä tai epäillään sitä, tulee aina tehdä sydämen kaikututkimus ensimmäisten elinviikkojen aikana [54, 55]^A sekä rekisteröidä EKG [63]^C.
 - Superiorinen akseli (-30–90 astetta) viittaa vahvasti AVSD:hen [63, 64]^B.
- Jos syntymänjälkeisessä tarkastuksessa todetaan sydänvikaan viittaavia oireita tai löydöksiä, on sydämen kaikututkimus syytä tehdä jo ennen vastasyntyneen kotiuttamista. Jos taas sydänvikaan viittaavia oireita tai löydöksiä ei ilmene, ei kaikututkimus ole välttämätön ensimmäisten elinpäivien aikana [65]^C, koska valtimotiehyt on tällöin usein avoin ja kaikututkimus on näin ollen uusittava.
- Sydänvian varhainen toteaminen on tärkeää ja edellyttää huolellista seurantaa.
 - Jos keuhkovastus ei normaalisti pienene syntymän jälkeen, ei sydäimestä välttämättä kuulu sivuääntä. Ilman varhaista kaikututkimusta vika saatetaan todeta vasta siinä vaiheessa, kun leikkaushoito ei enää ole mahdollinen.
 - Runsaissa sydämen oikovirtauksissa keuhkokierron parantumaton verenpainetauti kehittyy Downin oireyhtymässä aikaisemmin (jopa alle kuuden kuukauden iässä) kuin lapsille, joilla esiintyy sydämen oikovirtaus ilman kromosomivirhettä [66]^B.
- Riittävän varhain – alle kuuden kuukauden iässä – suoritettuna leikkauksen jälkeen AVSD:n ennuste ei poikkea muiden vastaavan vian vuoksi leikattujen lasten ennusteesta [67, 68]^A. Niin ikään Downin oireyhtymä ei ole riskitekijä korjattaessa vaikeita konot-

runkaalisia sydänvikoja [69]^C.

- AVSD:ssä ja sellaisessa VSD:ssä, jossa keuhkovastus on suuri, paras ajankohta leikkaukseen on 2–3 kuukauden ikä. Tämän jälkeen leikkauskuolleisuus suurenee.
- Leikkaamattoman sydänvian ennuste on huono.

Muut sydänviat

- Downin oireyhtymään liittyy sidekudoksen löyhyys.
 - Myös rakenteeltaan terveeseen sydämeen voi tämän vuoksi kehittyä jo nuorena aikuisena läppävika, lähinnä mitraali- tai aorttaläppävuoto [62, 70, 71]^C.
 - * Vian toteaminen on tärkeää endokardiittivaaran vuoksi [72].
- Sepelvaltimotaudin vaara on keskimääräistä pienempi, vaikka veren lipidi- ja lipoproteiiniarvot eivät ole tavanomaista pienemmät [73–76]^C.
- Verenpainetaso on keskimääräistä alhaisempi [76].
- Vastasyntyneenä keuhkoverenpainetautia esiintyy keskimääräistä enemmän, vaikka sydän olisi rakenteeltaan normaali [77].
- Sydämen autonominen säätely on poikkeava [78]^C ja sen mukautumiskyky fyysisessä rasituksessa on heikentynyt [79–82]^C.

Suolistosairaudet

Synnynnäiset kehityshäiriöt

- Ruoansulatuskanavan alku- ja loppuosan synnynnäiset kehityshäiriöt ovat keskimääräistä tavallisempia (TAULUKKO 3), [83]^B.
- Ruoansulatuskanavan kehityshäiriöt diagnosoidaan ja hoidetaan kuten muissakin potilasryhmissä.
 - Suoliston kehityshäiriön toteaminen voi viivästyä potilaan puutteellisen kommunikaatiokyvyn ja oirekuvauksen vuoksi, mikä saattaa johtaa vakaviin komplikaatioihin, kuten regurgitaatioon, ruokatorven haavaumaan, striktuuraan, ruokatorven syöpään tai volvuluskeeseen, joka liittyy malrotaatioon [84–87]^D.
 - Hirschsprungin tautiin näyttää liittyvän

TAULUKKO 3. Suolistoanomalioiden esiintyvyys Downin oireyhtymässä (DO) ja koko väestössä.

Suolistoanomalia	Esiintyvyys (/1 000)		
	DO	Väestö	Riskin moninker- taisuus
Esofagusatresia ja trakeoesofagiaalinen fisteli	6.9	0.26	26
Duodenaaliatresia	46.0	0.17	264
Rengashaima	14.2	0.03	430
Hirschsprungin tauti	13.8	0.14	100
Malrotaatio	15.2	0.34	45
Sappiteatresia	0.69	0.09	8
Morgagnin tyrä	1.38	0.01	245
Anusatresia	18.8	0.65	34
Ektooppinen anus	11.1	0.17	67

keskimääräistä suurempi alttius sairastua enterokoliittiin [88–90] ^C.

- Hirschsprung taudeista noin 38–47 % todetaan vasta imeväisiän jälkeen [91, 92].

Hankinnaiset gastrointestinaaliongelmät

Keliakia

- Klassista, oireiden perusteella havaittua keliakiaa esiintyy Downin oireyhtymässä 0.8–3 %:lla eli noin 15 kertaa useammin kuin muussa väestössä [93, 94] ^C.
 - Seulontatutkimuksin keliakiaa löydetään keskimäärin 7 %:lta eli noin kuusi kertaa keskimääräistä useammin [94–102] ^B.
 - Oireet ovat alle puolella potilaista tyypillisiä malabsorptio-oireita.
 - Myös lievin ja epätyypillisin oirein esiintyvä keliakia huonontaa elämänlaatua ja voi johtaa komplikaatioihin [96] ^C.
- Siitä, tulisiko keliakiaa seuloa Downin oireyhtymässä, ei vallitse konsensusta [103–106].
 - Keliakia voi kehittyä missä iässä tahansa, eikä yksi negatiivinen seulontatulokset sulje pois taudin myöhemmän kehittymisen mahdollisuutta [96] ^C.
- Keliakia liittyy samoihin HLA-antigeeneihin kuin muissakin väestöryhmissä (DQA1 0501 / DQB1 02).

- Määrittämällä HLA-antigeenit voidaan keliakiaseulontaa rajata Downin syndrooman yhteydessä noin 30 %:iin [96, 107].
- Keliakian yleisyyden ja laajan oirekirjon vuoksi on syytä tehdä keliakian seulontakeita jo hyvin lievin perustein, niin sanottuna kohdistettuna seulontana kuten muussakin väestössä [105].
 - Keliakianäytteistä tutkitaan IgA-endomysium- ja transglutamiinivasta-aineet, kokonais-IgA ja IgA-negatiivisilta IgG-luokan gliadiini- ja endomysiumvasta-aineet (ks. Käypä hoito -suositus Keliakia).
 - Vasta-ainepositiivisille on diagnoosin varmistamiseksi tehtävä ohutsuolibiopsia, joka vaatii Downin oireyhtymässä anestesiassa tehtävän gastroskopian.
- Keliakian hoito on elinikäinen gluteeniton ruokavalio (ks. Käypä hoito -suositus Keliakia).

Sappikivet

- Sappikiviä esiintyy lapsuuden aikana noin joka viidennellä eli noin 24 kertaa yleisemmin kuin muilla lapsilla [108, 109] ^B.
 - Sappikivitautia voi esiintyä jo imeväisikäisillä [110–112].
 - Sappikivien esiintymisestä aikuisiällä ei ole tutkimuksia.

Ummetus

- Ummetuksen esiintymisestä on julkaistu hyvin vähän tutkimuksia. Kliinisen kokeuksen ja yhden haastattelututkimuksen mukaan ummetus on yleisempää kuin muulla väestöllä [113].
- Ummetusta hoidetaan tavalliseen tapaan:
 - Ruokavalion neste- ja kuitupitoisuus huomioidaan.
 - Käytetään bulkkilaksatiivieja ja vaikeissa tilanteissa stimuloivia laksatiivieja.
 - * Laksatiivien käyttöä jatketaan yhtä kauan kuin ummetusta on kestänyt, minkä jälkeen se lopetetaan asteittain.
 - Jos ummetus toistuu, konsultoidaan suolistokirurgia Hirschsprungin taudin mahdollisuuden vuoksi.
 - * Hirschsprungin taudeista 38–47 % diagnosoidaan Downin oireyhtymässä vauvaiän jälkeen [88, 89]^D.
- Mahdolliset anaalifissuurat pahentavat ummetustaipumusta.

Gastroesofagiaalinen refluksi ja muut dysmotiliteettiongelmat

- Gastroesofagiaalisen refluksin (GER) arviointi esiintyvyys on 2 % [114]. Määrä on lähellä terveiden lasten haastattelututkimuksissa saatuja lukuja [115].
- Jopa neljäsosalla todetaan ruokatorven dysmotiliteettia:
 - ruokaboluksen hidasta etenemistä
 - akalasiaa ja
 - ruoan palautumista suuhun [115]^D.
- GER:n hoidossa
 - on huomioitava siprindin mahdolliset sydänvaikutukset:
 - * jos lapsen sydänlihaksen toiminta on todettu heikentyneeksi tai hänellä on pitkä QTc-aika (yli 450 ms), on siprindi vasta-aiheinen.
 - voidaan käyttää mahalaukun haponeritystä estäviä lääkkeitä.
 - fundoplikaation aiheet ovat samat kuin muissa potilasryhmissä.

Epilepsia

- 8 – Epileptisten kohtausten esiintyvyys on lap-

suusiällä 6–8 % [116, 117], ja aikuisiässä se kasvaa 8 %:sta aina noin 30 %:iin osin Alzheimerin tautiin liittyen [118, 119].

- Lapsuusiässä noin puolet kohtauksista on paikalliskaluisia (usein etiologialtaan symptomaattisia), kolmannes infantiilispasmeja ja loput yleistyviä [116, 117, 120].
- Infantiilispasmit käyttäytynevät lääkevas-teeltaan kuten idiopaattiset spasmit, mutta huonontanevat huomattavasti lapsen kehityssennustetta [116, 121, 120]^C.
- Epilepsian tutkimusten ja hoidon osalta ks. Käypä hoito -suositukset Aikuisten epilepsiat, ja Lasten epilepsiat ja kuumeouristukset.

Immunologiset erityistilanteet ja -ongelmat

- Downin oireyhtymään liittyy lukuisia immuunipuolustusjärjestelmän poikkeavuuksia, jotka ilmenevät
 - lisääntyneenä bakteeri- ja virusinfektioherkkyytenä,
 - leukemian suurentuneena ilmaantuvuutena [122] ja
 - autovasta-aineiden kasvaneena esiintyvyytenä [123–134]^A.
- Lapsuusiässä hengitystietulehduksia esiintyy Down-tapauksissa runsaasti [135–137] ja yli puolelle kehittyä krooninen sekretorinen otiitti [138].
- RS-virusinfektion taudinkuva on usein vakavampi kuin muilla lapsilla [139].
- Sekä lapsilla että aikuisilla limakalvojen kolonisoituminen *Candida albicans*-la on yleistä (69 %:lla), ja lähes puolella (40 %:lla) esiintyy sammasta [140].
- Euroopassa ja Yhdysvalloissa on havaittu, että laitosoiloissa elävillä Downin oireyhtymään liittyy suurempi vaara jäädä hepatiitti-B:n kantajiksi kuin muissa kehitysvamma-ryhmissä [141–143].
 - Kotona asuvilla hepatiitti B:n kantajuus on yhtä yleistä kuin muussa väestössä (0.1–4 %) [144].
 - Suomessa laitoshoidossa olevista kehitysvammaisista vain noin 3.5 % on HBs-

antigeenipositiivisia [145].

- Immunologiset poikkeavuudet lisääntyvät iän myötä [146].

Soluvälitteinen immunitetti

- Downin oireyhtymässä on kuvattu esiintyvän erityisesti soluvälitteisen immunitetin lukuisia poikkeavuuksia, joiden on esitetty johtuvan puolustusjärjestelmän ennenaikaisesta vanhenemisesta [130] ja toisaalta T-lymfosyyttien kypsymishäiriöstä [147].
- Poikkeavuuksia havaitaan jokseenkin aina, mutta kliinisessä käytössä ei ole spesifisiä hoitokeinoja.
 - Immuunivastetta muuntavien lääkkeiden mahdollisuuksista parantaa Downin oireyhtymään liittyvää immuunivastetta ei ole toistaiseksi riittävää näyttöä [148, 149] ^C.
- Downin oireyhtymässä on sekä lapsilla että aikuisilla mitattu joskus pienempiä seerumin sinkkipitoisuuksia kuin iän ja sukupuolen suhteen kaltaistetuilla verrokeilla [137, 150–152].
 - Pitkäaikaisen pieniannoksisen sinkkilisän ei ole todettu vähentävän infektioita [137, 151] ^C.

Vasta-ainevälitteinen immunitetti

- Vasta-ainevälitteisen immunitetin poikkeavuudet ovat lieviä ja ainakin osin sekundaarisia soluvälitteisen immunitetin poikkeavuuksiin nähden.
- Downin oireyhtymässä esiintyvä IgG-alaluokan epätasapaino alkaa jo lapsuudessa ja infektioherkkyys korreloi IgG4:n puutteen kanssa [127, 141, 153, 154] ^B.
 - Toistuvia vakavia bakteeri-infektioita sairastaville tulee harkita seerumin IgG-alaluokkamääritystä ja immunoglobuliinitukihoidon vakavan infektion aikana. Näyttöä pitempiaikaisen immunoglobuliinisubstituution hyödystä ei kuitenkaan ole.
 - Seleenilisä saattaa suurentaa IgG2- ja IgG4-arvoja ja samalla vähentää infektioaajuutta, mutta näyttö ei ole riittävä seleenilisen suosittelemiseksi [155].
- Spesifisiä vasta-ainevasteita koskevat tutki-

mustulokset Downin oireyhtymässä ovat vaihtelevia. Tutkimukset puoltavat normaalin rokotosohjelman noudattamista [156–160] ^B.

- Lisäksi suositellaan
 - Influenssarokotusta, jos potilaalla on
 - * sydänvika, johon liittyy kohonnut keuhkoverenkierron paine
 - * toistuvia hengitystieinfektioita.
 - Pneumokokkrokotusta tulee harkita, jos lapsella esiintyy toistuvia
 - * korvatulehduksia
 - * poskiontelotulehduksia tai
 - * keuhkotulehduksia.
- Yhdysvalloissa ja Euroopassa suositellaan rokottamista hepatiitti B:tä vastaan esikouluikässä [159], mutta Suomessa tätä rokotusta ei katsota aiheelliseksi.

Veritaudit

- Leukemiariski on lisääntynyt [122, 161].
- Erilaisia verenkuvamuutoksia todetaan useammin kuin muulla väestöllä.
 - Polysytomia esiintyy usein pian syntymän jälkeen sekä makrosytoosia ja trombosytoosia ensimmäisen elinvuoden jälkeen [162].
 - Poikkeava verenkuva Downin oireyhtymän yhteydessä edellyttää erikoislääkärin konsultaatiota aivan kuten muillakin potilailla.
- Noin 10 %:lla todetaan ensimmäisellä ikävuodella luuytimen ohimenevä toimintahäiriö (leukemoidireaktio), jota ei kliinisesti tai morfologisesti pystytä erottamaan akuutista myelooisesta leukemiasta (AML) [163].
 - Kyseessä on myeloproliferatiivinen häiriö, johon liittyy hepastosplenomegaliaa, leukosytoosia ja kiertäviä myeloblasteja.
 - Spontaani paraneminen tapahtuu yleensä kolmen kuukauden kuluessa, mutta 20–30 %:lle näistä lapsista kehittyy megakaryoblastinen leukemia 1–3 vuoden iässä [164].
- Kiinteiden pahanlaatuisten kasvainten vaara lieene pienentynyt [122].



Suun sairaudet ja hammashoito

- Downin oireyhtymässä esiintyy samoja suun sairauksia kuin muillakin. Yleisin niistä on nopeasti etenevä hampaan kiinnityskudosten tulehdus (parodontiitti) (ks. Käypä hoito -suositus Parodontiitin ehkäisy, varhaisdiagnoositiikka ja hoito), joka
 - ei selity pelkällä huonolla suuhygienialla [165–167]
 - eikä ole estettävissä hampaiden hyvällä harjauksella ja plakkin poistolla.
- Klooriheksidiiniä sisältävien suuhuuhteiden ja geelien käyttö saattaa kuitenkin vähentää hampaiden pinnalla olevan plakin määrää sekä ientulehdukseen liittyvää ienverenvuotoa sen jälkeen, kun hampaiden pinnoilta on poistettu hammaskivi ja muut mahdolliset hampaan kiinnityskudostulehdusta ylläpitävät tekijät [168–170] ^C.
- Lapsilla ja nuorilla Downin oireyhtymässä esiintyy vähemmän hampaiden reikiintymistä kuin muilla, mutta aikuisiässä tilanne on päinvastainen.
 - Tämä johtuu lähinnä vähentyneestä syljenerityksestä, huonosta suuhygieniasta ja hampaiden reikiintymistä lisäävistä ruokatavoista.
- Downin oireyhtymään liittyy usein myös purentavirheitä, jotka ovat yhteydessä yläleuan alikehitykseen, pysyvien hampaiden myöhäiseen puhkeamiseen tai hampaiden kehityshäiriöihin [171, 172].
- Varhaisessa vaiheessa aloitettu kitalaen helmilevyhoito saattaa edistää lapsen huulten ja kielen hallintaa [173–175] ^C.
- Hampaiden ja suun terveyteen voi vaikuttaa myös
 - diagnosoimaton ja hoitomaton keliakia
 - GER
 - ruoan palautuminen suuhun.
- Hyvä suunterveys edellyttää säännöllistä ja tarvittaessa anestesiassa tehtävää hammaslääkärin arviota ja hampaiden hoitoa.
- Hammaslääkärin tulee olla tietoinen Downin oireyhtymään liittyvistä muista terveysongelmista (**TAULUKKO 1**).
- Sydänvikaan liittyvät ohjeet endokardiitin antibioottiprofylaksiasta ovat samanlaiset kuin muillakin potilailla [72].

Näkö ja silmäongelmat

- Downin oireyhtymään liittyy kaikissa ikäryhmissä enemmän näköongelmia kuin normaaliväestössä.
 - Akkommodaatio on usein puutteellinen imeväis- ja leikki-ikässä [176–181] ^B. Kaksiteholasien käyttö saattaa parantaa ja jopa korjata akkommodaatio-ongelman [182, 183].
 - Merkittäviä, silmälasilla korjattavia taittovirheitä esiintyy yli puolella lapsista ja nuorista [178, 184–187] ^C.
 - Amblyopian [184] ^C ilmaantuvuus on selvästi suurempi kuin normaaliväestössä.
 - Samoin karsastuksen ilmaantuvuus [184, 188–190] ^B on selvästi suurempi. Karsastukseen voi liittyä pään kallistaminen (head tilt), joka korjaantuu leikkaushoidon jälkeen [191].
 - Kaihimuutoksia saattaa kehittyä jo nuorille aikuisille [178, 188–190,] ^C, [192].
 - Yli puolet tarvitsee aikuisiällä silmälasit [193–195] ^B.
 - * Normaalialta varhaisempi ikänäkö ja erityisvaikeudet moniteholasien suunnittelussa edellyttävät huolellista paneutumista silmälasien hankintaan aikuisiällä.
- Näön arviointi
 - Vastasyntyneiltä tarkastetaan punaheijaste kaihin pois sulkemiseksi.
 - 4–6 kuukauden iässä silmä lääkäri selvittää lähinäön kehittymisen ja mahdolliset taittovirheet.
 - Kouluiässä on tehtävä huolellinen toiminnallisen näön tutkimus opetuksen suunnittelun tueksi.
 - Työelämään siirtyessä selvitetään toiminnallinen näkökyky.
- Näön tutkimista tulee jatkaa säännöllisesti nuoruus- ja aikuisiässä, koska
 - suojatyötä tekeville ei tehdä työterveyshuoltoon normaalisti kuuluvia näöntarkastuksia
 - kehitysvammaiset eivät aina havaitse näkökyvyyssään tapahtuvia muutoksia ja hakeudu oma-aloitteisesti hoitoon [196, 197].



- Luomien asentovirheet (entropium ja ektropium) ja niihin liittyvät tulehdukset ovat yleisiä [189, 188]^D, ja ne tulee hoitaa tavalliseen tapaan.
- Keratokonus kehittyy osalle nuorista aikuisista. Sen leikkaushoito on mahdollista [185, 188–190, 198–200]^C.
 - Silmien painamisen merkitystä ja ehkäisevien toimenpiteiden hyötyä keratokonuskehittymisen kannalta on tutkittu riittämättömästi.
- Todetun näkövammaisuuden huomioiminen ja kuntoutustoimenpiteet ovat samat kuin muulla väestöllä ja tärkeitä koulunkäynnin ja työkyvyn tukemisessa.

Kuulovamma

- Downin oireyhtymään liittyy lapsuusiässä noin 60 %:lla eri syistä johtuvia kuulovammoja [201–206].
- Simpukan rappeutuminen ja kuulon heikkeneminen alkavat Downin oireyhtymässä varhain, 20–30 vuoden iässä [207].
- Kuulovamman diagnoosi tulee tehdä mahdollisimman varhain.
 - Kuulontutkimus on syytä tehdä kuten muillekin kuulovamman suhteen riskiryhmään kuuluville lapsille kuulokeskuksissa alle vuoden iässä.
 - Psykoakustinen kuulontutkimus tulee tehdä lapsuusiässä säännöllisesti, suosituksen mukaan vuosittain, jotta lievätkin kuulovammat voitaisiin todeta mahdollisimman varhain [208, 209].
 - Kehitysvammainen ei itse huomaa kuulovamman kehittymistä, minkä vuoksi kuulontutkimus suositellaan tehtäväksi aikuisiällä noin kolmen vuoden välein, jotta kuulovamman kuntoutus voidaan aloittaa mahdollisimman varhain [209].
- Jos herää epäily Alzheimerin taudista tai muusta kommunikointiin vaikuttavasta sairaudesta, on aina ensin suljettava kuulovamma pois.

Kuulovamman kuntoutus

- Kuulon kuntoutuksessa noudatetaan samoja käytäntöjä kuin muiden kuulovammais-

ten lasten kuntoutuksessa.

- Kuulokojeen lisäksi suunnitellaan
 - tarvittavien apuvälineiden käyttö
 - kuntoutusohjaus
 - puheterapia
 - tukiviittomien tai viitotun puheen opetus
 - sopeutumisvalmennus ja
 - kuulovammaisiin erikoistuneen opettajan antama erityisopetus.
- Kielellisen kommunikaation kehittymisen kannalta lieväkin kuulovamma aiheuttaa kehitysvammaiselle merkittävän haitan.
 - Downin oireyhtymässä mahdollisuudet kompensoida aistivamma ovat normaalia heikkomat, mikä lisää haitan suuruutta.
 - Kuulon lievä heikkeneminen voidaan tulkita myös itsepäisyydeksi tai vuorovaikutustaitojen ongelmaksi.

Ulko- ja välikorvaviat

- Downin oireyhtymässä korvakäytävä on rakenteellisesti ahdas ja helposti vahan tukki-ma, mikä vaikeuttaa näkyvyyttä.
 - Erikoislääkärin tutkimus on aina aiheellinen, ellei hoitava lääkäri pysty varmistamaan tärykalvon liikkuvuudesta.
- Tässä potilasryhmässä esiintyy välikorvavi-koina
 - toistuvia korvatulehduksia,
 - liimakorvatautia,
 - tulehdusten jälkitiloja ja
 - kuuloluuketjun poikkeavuuksia.
- Liimakorva on oireeton ja lähikuulo on siinä normaali.
 - Sosiaalisesti taitavalla lapsella kuulon heikkenemistä ei aina huomata lähipiirissäkään.
 - Liimakorvan vuoksi tehdyn tympanostomian jälkeen on tehtävä kuulontutkimus, jotta välikorvan luiden poikkeavuus ja siitä johtuva välikorvavika voidaan sulkea pois.

Unenaikaiset hengityshäiriöt

- Downin oireyhtymässä esiintyy usein, alle kouluikäisillä lapsilla jopa 50 %:lla, unenaikaisia hengityshäiriöitä, joista tärkein on

- rakenteellisista ja toiminnallisista tekijöistä johtuva obstruktiivinen uniapnea [210].
- Unihäiriötutkimus unenaikaisen hengityshäiriön selvittämiseksi [210–215]^B on aiheellinen, jos todetaan seuraavia kliinisiä tai anamnestisia oireita tai löydöksiä:
 - nenän ja nielun rakenteellinen ahtaus
 - huomattava ylipaino
 - huomattava oraalismotorinen hypotonia
 - makroglossia
 - kuorsaus
 - toistuvat heräämiset tai havahtumiset
 - päiväaikainen väsymys tai kättäisyys tai
 - epäillään kehityksen hidastumista tai taantumista.
 - Sekä obstruktiivisen että sentraalisen uniapnean hoito tulee suunnitella yksilöllisesti, ja hoitomuotoa valittaessa on huomioitava toteuttamismahdollisuudet [210, 212, 216]^D.

Ortopediset erityisongelmat

- Ortopediset ongelmat liittyvät yleensä yli-
liikkuviin niveliin ja lihasten hypotoniaan, joita anatomia ja liikkumisen mallit kompensoivat [217, 218].
- Hoitojen valinta on ongelmallista, koska ongelmien luonnollista kulkua ei tunneta tarkkaan ja julkaistujen tutkimusten potilasmäärät ja seuranta-ajat ovat pieniä [217].

Lonkka

- Synnyntäinen lonkkaluksaatio on Downin oireyhtymässä epätavallinen, vaikka lonkat ovat näillä potilailla usein yliliikkuvat [219].
- Habituaalista, itsestään korjaantuvaa luksaatiota esiintyy lapsuusiällä myös ilman traumaa jopa 10 %:lla, ja sen oireena on usein ontuminen [217].
 - Habituaalinen luksaatio voi johtaa pysyvään luksaatioon [217].
- Kliininen lonkkatutkimus on suositeltava ennen kymmenen vuoden ikää [217].
 - Ortopedin konsultaatio on aiheellinen, kun todetaan luksoitavissa oleva, itsestään luksoituva tai jo luksoitunut lonkka [219–221].

Polvi

- Polvilumpion epästabilius on yleinen mutta harvoin invalidisoiva ongelma [222, 223].
 - Useimmat sopeutuvat siihen, eikä se vaikuta kävelykykyyn.
 - Haitta tilanteissa, joissa esiintyy rakenteellista deformaatiota ja degeneratiivisia muutoksia, on usein vähäinen, ja ensisijainen hoito on konservatiivinen [222, 223]^B.
 - Jos liikkuminen vaikeutuu ja vähenee polvilumpion luksaatiotaipumuksen vuoksi, on ortopedin konsultaatio aiheellinen [223].

Jalkaterä

- Latuskajalka on Downin oireyhtymässä tavallinen. Hoitolinjat ovat samat kuin muillakin henkilöillä, eikä erityinen hoito yleensä ole tarpeen [224–228]^D. Jalkaterän virheelinen kuormitus johtaa joskus kiputiloihin, jotka puolestaan vähentävät liikkumista [217, 228].
 - Konservatiivinen hoito on ensisijainen [224–228]^D.
 - Leikkaus tulee harvoin kyseeseen, eivätkä kosmeettiset syyt ole leikkaushoidon aihe [224, 225, 228].

Kaularanka

- Downin oireyhtymässä mittaustavan mukaan vaihdellen 10–40%:lla lapsista on poikkeava atlantoaksiaalinen väli [229].
 - Atlantoaksiaalisen epästabiliuden mittaaminen radiologisesti on vaikeaa [230–233]^B.
- Downin oireyhtymässä arviolta 2 %:lla on kuvattu atlantoaksiaalisen epästabiliuden aiheuttamia selkäytimen kompressio-oireita [234].
- Henkilö, jolla on Downin oireyhtymä ja kaularangassa epästabiliuteen viittaavia neurologisia oireita esimerkiksi trauman tai kranioservikaalisen tulehduksen seurauksena, ohjataan tarkempaan neurologisiin tai neurokirurgisiin tutkimuksiin [230–233]^B.
- Ei tiedetä, esiintyykö selkäytimen vahingoittumisen riskiä

- intubaation
 - pään ja niskan alueen kirurgisten toimenpiteiden tai
 - niskan manipulaation yhteydessä [229].
- Lapset voivat urheilla normaalisti, eikä kaularangan kuvaaminen ole tarpeellista ennen urheiluharrastusta [229]^B

Gynekologiset erityispiirteet

- Kuukautiset alkavat näillä henkilöillä 12–14 vuoden iässä [235, 236].
- Jos menarke aikaistuu, myös menopausi aikaistuu keskimäärin neljällä vuodella [237–239].
 - Varhaiseen menopausiin voi liittyä Alzheimer-tyyppinen dementia [239].
- Vuotohäiriöitä selvitetään tavalliseen tapaan. Selvittelyyn kuuluvat
 - anamneesi
 - kliininen tutkimus
 - kaikukuvaus ja
 - sytologinen tai histologinen näyte.
- Vuotohäiriön hoitotavan valinnasta ei ole riittävää näyttöä.
 - Mitään perusteita normaalista käytännöstä eroavien hoitojen käyttöön ei ole, mutta on otettava huomioon potilaan kyky ymmärtää hoitovaihtoehdot ja kyky huolehtia hygieniastaan.
 - Suomessa terapeuttinen amenorrea (TA) on osoitettu hyväksi vaihtoehdoksi [240].
 - Lääkinnällinen TA ja estrogeenikorvaushoito voidaan toteuttaa normaalin käytännön mukaisesti.
- Nainen, jolla on Downin oireyhtymä, voi tulla raskaaksi. Tämä on harvinaista mutta ei silti poista ehkäisyn tarvetta [241, 242].
- Miehet ovat hedelmättömiä lähes poikkeuksetta [243].
 - Miehillä on todettu suuria follikkelia stimuloivan hormonin ja luteinisoivan hormonin pitoisuuksia [244] ja spermatogeneesin puuttuminen [245].
- Aktiivisen ehkäisyn käyttö ei ole harvinaista [236], mutta sen tulee perustua todelliseen tarpeeseen.
 - Eri ehkäisymenetelmien soveltuvuudesta

ei ole olemassa tutkimuksia.

- Ehkäisymenetelmä on valittava sopu- soinnussa naisen oman mielipiteen, henkisen tason ja käsityskyvyn kanssa.
 - Lisäksi on huomioitava muut sairaudet (sydänvika, kilpirauhasen toiminta, epilepsia) sekä gynekologinen anamneesi ja tilanne (rakenteelliset epämuodostumat).
- Gynekologisten kasvaimien esiintyvyys Downin oireyhtymän yhteydessä ei tietävästi poikkea keskimääräisestä.
- Epäiltäessä gynekologista kasvainta on noudatettava yleisiä diagnostisia ja hoidollisia periaatteita (ks. Käypä hoito -suositus Munasarjasyöpä).
- Itusolukasvaimia esiintyy niin naisilla kuin miehillä [246–249].

Dementia

- Downin oireyhtymässä alkaa kertyä liukoista amyloidia aivoihin jo sikiöaikana [250] ja diffuuseja amyloidiplakkeja alkaa ilmaantua kahdeksan ikävuoden iästä alkaen [251].
- Kaikilla todetaan Alzheimerin taudin neuropatologiset muutokset 40 ikävuoden jälkeen [252–255]^A.
- Myös aivoinfarkteja esiintyy yleisesti. Vas-kulaarisen demencian yleisyyttä ei kuitenkaan tunneta.
- Demencian esiintyvyys on suurempi kuin väestössä keskimäärin tai muilla kehitysvammaisilla [256–260]^A.
- Ellei demenciat kehity, ikääntymiseen liittyvä kognitiivinen heikentyminen on lievää [261, 262]^C.
- Demencian kehittymisen riski Downin oireyhtymässä liittyy naisilla varhaiseen menopausiin.
- Useita geneettisiä riskitekijöitä on tunnistettu.
- Ikä ja ApoE4-alleeli lisäävät demencian riskiä
 - ApoE4-alleeli lisää demencian kehittymisen riskiä kuten muussa väestössä, [263–271]^B.
 - ApoE-genotyypin vaikutus Alzheimerin taudin neuropatologian määrään Dow-

nin oireyhtymässä tunnetaan huonommin kuin muussa väestössä [270, 272] ^C.

Oirekuva

- Jos dementia kehittyy, se alkaa aikaisemmin kuin muussa väestössä, keskimäärin 50–56 vuoden iässä [256, 263, 269].
- Alzheimerin taudin kliininen kuva on samanlainen kuin muilla potilailta [273, 274] ^C.
- Varhaisimmat kognitiiviset muutokset ovat muisti- ja orientaatiohäiriöt [256, 260, 273, 274].
- Muita Alzheimerin tautiin liittyvän demencian oireita ovat
 - apatia
 - kommunikaatiokyvyn muuttuminen
 - toimintakyvyn heikkeneminen perustointojen osalta
 - persoonallisuuden muutos
 - vaeltelu
 - mielialamuutokset
 - unihäiriöt
 - inkontinenssi [274, 275].
- Myös epilepsian ilmaantuminen ja neurologisten fokaalioireiden ilmaantuminen liittyvät demencian kehittymiseen [256, 275].

Dementian tunnistaminen

- Jotta dementia tai muista syistä johtuva kognitiivinen heikentyminen huomattaisiin, olisi hyvä, jos ainakin suhteellisen lievästi kehitysvammaisille tehtäisiin 25–30-vuotiaana muodollinen psykologinen tai neuropsykologinen testaus perustason selvittämiseksi.
- Omatoimisuuden, taitojen ja harrastusten kattava ja toistuva kuvaaminen aikuisiällä helpottaa demencian varhaista havaitsemista.
- Demencian seulontaan ja toteamiseen Downin oireyhtymässä ei ole yhteisesti sovittuja ja yleisesti käytettyjä menetelmiä [276–278] ^D.

Etiologiset tutkimukset

- Demencian etiologisissa selvityksissä noudatetaan Käypä hoito -suositusta Muistisairauksien diagnostiikka ja lääkehoito.
- Laboratoriokokeiden lisäksi aivojen

kuvantaminen on suotavaa ainakin silloin, kun potilaan suorituskyky muuttuu äkillisesti tai oirekuvassa on epätyypillisiä piirteitä.

- Aivoatrofian – erityisesti ohimolohkon atrofian – kehittyminen tukee Alzheimerin taudin diagnoosia [279–281] ^C.

Hoito

- Demenciaoireiden hoidosta Downin oireyhtymässä on julkaistu yksi kontrolloitu tutkimus, jossa havaittiin potilaiden tilan kohentuvan hoidon aikana mutta ero verrokkeihin nähden ei ollut merkitsevä ryhmien pienuuden takia [282].
- Avoimet tutkimukset tukevat kontrolloidun tutkimuksen tuloksia [282–284] ^C.
- Vaikka Alzheimerin taudin lääkkeiden asema demencian hoidossa Downin oireyhtymän yhteydessä on toistaiseksi vakiintumaton, lääkehoitoa suositellaan samoilla periaatteilla kuin muille potilaille.
- Lääkevasteen arviointi näillä potilaille perustuu käytännössä toimintakyvyssä ja käytösoireissa tapahtuvien muutosten arviointiin, koska rutiinikäyttöön soveltuvaa kognition arviointimenetelmää ei ole olemassa.

Psykiatria

- Downin oireyhtymään liittyy vähemmän vakavia mielenterveyshäiriöitä ja käytösongelmia kuin kehitysvammaisilla yleensä. Kuitenkin mielenterveys- ja käytösongelmia esiintyy 18–38 %:lla näistä lapsista. Osuus on suurempi kuin ei-kehitysvammaisilla lapsilla.
 - Oireiston kartoitukseen ja hoidon vaikutusten arviointiin on käytetty Aberrant Behaviour Checklist (ABC) -asteikkoa [285].

Psykiatristen sairauksien erityispiirteitä

- Depressio on Downin oireyhtymässä 2–3 kertaa yleisempää kuin muissa kehitysvammaisryhmissä [286].
- Depression oireista yleisiä ovat
 - vetäytyminen



- ruokahaluttomuus
 - unihäiriöt
 - itkuisuus
 - aggressiiviset purkaukset
 - takertuminen
 - mielialan vaihtelut ja
 - joskus hallusinaatiot [287].
- Depression erotusdiagnostiikassa on huomioitava
- hypotyreoosi
 - uniapnea ja
 - Alzheimerin tauti.
- Downin oireyhtymässä on kuvattu pakonomaista hidastuneisuutta, joka voi liittyä depression tai pakko-oireiseen häiriöön [288].
- Yksittäisiin kuvattuihin anoreksiatapauksiin saattaa liittyä primaarinen tai sekundaarinen depressio [289, 290].
- Depression hoidossa ensisijaisia lääkkeitä ovat serotonergiset lääkkeet [291].
- Autismia on arvioitu esiintyvän jopa 10 %:lla [292]. Autistisilla henkilöillä vuorovaikutustaidot ovat heikot ja kiinnostuksen kohteet rajalliset, ja he ahdistuvat herkästi rutiinien muutoksista.
- Saattaa olla olemassa alaryhmä, jolla on tarkkaavuushäiriö [293].
- Harvinaisia psykiatrisia sairauksia ovat käytös- ja persoonallisuushäiriöt, mielialahäiriöt (lukuun ottamatta depressiota) ja skitsofrenia [286].

Hoito

- Sekä lääkehoidon että muun terapian tulee perustua psykiatriseen diagnoosiin tai määritettyyn kohdeoireeseen [294].
- Hyviä tutkimuksia psyykenlääkkeiden käytöstä Downin oireyhtymässä ei ole; suositus perustuu tältä osin käytännön kliiniseen kokemukseen.
- Tavanomaisia psyykenlääkkeitä voidaan käyttää [295].
- Kliinisen kokemuksen perusteella psyykenlääkkeiden aloitusannoksen on hyvä olla puolet yleisesti suositellusta aloitusannoksesta, ja sitä tulee suurentaa hitaasti hoitoannokseen.
- Depression ja pakkoneuroottisten oireiden

- hoidossa ensisijaislääkkeitä ovat serotonergiset lääkkeet.
- Hyvin vaikeassa ja lääkeresistentissä depressiossa tulee harkita sähköhoitoa.
- Anksiolyyttejä tulee käyttää vain tilapäisesti, ja paradoksaalisen reaktion mahdollisuus on huomioitava.
- Neurolepteista ensisijaisia ovat atyyppiset valmisteet.
- Risperidonia kannattaa kokeilla vaikean käytöshäiriön hoidossa [296]^D.
- Pieniannoksinen neuroleptilääkitys on hyvin siedetty, mutta pitkäaikaiskäytössä tulee tarkkailla metabolisia häiriöitä ja lihomista.

Kuntoutus

- Länsimaissa suositellaan yleisesti kokemuksen perusteella moniammatillisen työryhmän arvioita ja niihin perustuvia toimenpite-ehdotuksia [297].
- Suomessa hyvän kuntoutuksen on katsottu olevan perheen tarpeen mukaista lapsen arkeen tuotua paikallisten voimavarojen suunnitelmallista käyttöä. Palveluita täydennetään erityispalveluilla, kun ongelma edellyttää niitä [298].
- Kehityksen ja elämänhallinnan tukeminen on paljolti myös varhaiskasvatuksen, erityisopetuksen, erityisammattikoulutuksen, kehitysvammaisten erityishuollon ja vammaispalveluiden vastuulla.

Yksilökuntoutus

- Downin oireyhtymään ei ole olemassa spesifistä kuntoutusta.
- On vain niukasti tietoa näyttöön perustuvasta kuntoutuksesta Downin oireyhtymässä
- Säännöllinen harjoittelu parantaa fyysistä kestävyyttä ja maksimisuoritusta aikuisilla henkilöillä, joilla on Downin oireyhtymä [299]^B.
 - Juoksumattoharjoittelu varhentanee kävelemään oppimista [300, 301]^C.
 - Eri terapioiden (neurodevelopmental treatment eli NDT, toimintaterapian muodot) vaikutukset eivät näytä poikkeavan toisistaan [302, 303]^C.

KÄYPÄ HOITO -SUOSITUS

- Laajemman tiedon antaminen perheille esimerkiksi sopeutumisvalmennuskursseilla on paljolti ollut käytäntönä länsimaissa.
- Sosiaaliturvan ja muun monipuolisen tuen järjestäminen myös perheelle yhdessä sosiaalityön, kehitysvammaisten erityishuollon ja vammaispalvelun henkilöstön kanssa on ollut Suomessa käytäntönä.

SUOMALAISEN LÄÄKÄRISEURAN DUODECIMIN JA SUOMEN KEHITYSVAMMALÄÄKÄRIT – FINLANDS LÄKARE FÖR UTVECKLINGSSTÖRDA RY:N ASETTAMA TYÖRYHMÄ

Puheenjohtaja

MARKUS KASKI, LKT, lastentautien erikoislääkäri, kehitysvammalääketieteen erityispätevyys, johtaja-yliääkäri
Rinnekoti-Säätiö

Jäsenet:

SEIJA AALTONEN, LT, psykiatrian erikoislääkäri, erityishuoltopiirin johtaja, ylilääkäri
Varsinais-Suomen erityishuoltopiirin kuntayhtymä

HANNU HEISKALA, lastenneurologian dosentti, ylilääkäri, lastenneurologian poliklinikat, lastenneurologian
Klinikkaryhmä
HYKS

LEA HYVÄRINEN, kuntoutustieteiden professori, Dortmundin teknillinen yliopisto ja kehitysneuropsykologian dosentti
Helsingin yliopisto

JORMA KOMULAINEN, LT, lastentautien ja lastenendokrinologian erikoislääkäri, ylilääkäri
Terveystieteiden tutkimuskeskus, (Käypä hoito -toimittaja)

TUOMO MÄÄTTÄ, LL, yleislääketieteen erikoislääkäri, kehitysvammalääketieteen erityispätevyys
Kainuun maakunta -kuntayhtymä

ANNA-LEENA NOPONEN, LKT, lasten kardiologian erikoislääkäri (eläkk.)
HUS:n lasten ja nuorten sairaala

MATTI VERKASALO, LKT, lasten gastroenterologian erikoislääkäri
HUS:n lasten ja nuorten sairaala

MAIJA WILSKA, LL, lastentautien erikoislääkäri, kehitysvammalääketieteen erikoispätevyys (eläkk.)
Rinnekoti-Säätiö

Asiantuntijat:

SIRPA ALA-MELLO, dosentti, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri
Rinnekoti-Säätiö

ANNE HIIRI, HLT, EHL, terveydenhuollon erikoishammaslääkäri
Kotkan kaupunki

ARJA SAKKI, gynekologian erikoislääkäri
Rinnekoti-Säätiö

KIRJALLISUUTTA

1. Selikowitz M. Down syndrome, the facts. Oxford University Press. 1990
2. Korbel JO ym. Proc Natl Acad Sci USA 2009;106:12031-6; PMID: 19597142
3. Annukka Ritvanen, STAKES, epämuodostumarekisteri 4. Thase ME. J Ment Defic Res 1982;26:177-92; PMID: 6217345
5. Yang Q ym. Lancet 2002;359:1019-25; PMID: 11937181
6. Patja K. Life expectancy and mortality in intellectual disability. Kehitysvammaliitto 81/2001, väitöskirja
7. Bittles AH ym. Eur J Public Health 2007;17:221-5; PMID: 16857692
8. Health care guidelines for individual with Down syndrome. 1999 revision. DSMIG, USA. <http://www.denison.edu/dsq/health99.html>
9. American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Pediatrics 1994;93:855-9; PMID: 8165098
10. Leonard S ym. Dev Med Child Neurol 1999;41:683-8; PMID: 10587045
11. Pueschel SM. Am J Med Genet Suppl 1990;7:52-6; PMID: 2149974
12. Bittles AH ym. Dev Med Child Neurol 2004;46:282-6; PMID: 15077706
13. Owens RE Jr ym. Am J Ment Defic 1982;86:503-10; PMID: 6214948
14. Mundy P ym. J Speech Hear Res 1995;38:157-67; PMID: 7537345
15. Carr J. The development of intelligence. London: Holt, Rinchart & Winston, 1985
16. Ellis JM ym. BMJ 2008;336:594-7; PMID: 18296460
17. Blehaut H ym. PLoS One 2010;5:e8394; PMID: 20084109
18. Fort P ym. J Pediatr 1984;104:545-9; PMID: 6231357
19. Cutler AT ym. Am J Dis Child 1986;140:479-83; PMID: 2938470
20. Loudon MM ym. Arch Dis Child 1985;60:1149-51; PMID: 2936311
21. Pueschel SM ym. Am J Dis Child 1985;139:636-9; PMID: 3159255
22. Ziai F ym. Thyroid function studies in children and adolescents with Down's syndrome. 1984, IAASMD kongressijulkaisu
23. Murdoch JC ym. J Clin Endocrinol Metab 1977;44:453-8; PMID: 138688
24. Kinnell HG ym. Psychol Med 1987;17:387-92; PMID: 2955443
25. Dinani S ym. J Ment Defic Res 1990;34:187-93; PMID: 2140417
26. Percy ME ym. Am J Med Genet 1990;36:148-54; PMID: 2142381
27. Sare Z ym. Clin Genet 1978;14:154-8; PMID: 151610
28. Lobo Ede H ym. Br Med J 1980;280:1253; PMID: 6446346
29. Lindback T ym. Tidsskrift Nor Laegeforen 1988;108:565-6
30. Friedman DL ym. Arch Intern Med 1989;149:1990-3; PMID: 2528336
31. Pozzan GB ym. Am J Med Genet Suppl 1990;7:57-8; PMID: 2149975
32. Välimäki M ym. Endokrinologia. Duodecim 2000
33. Rubello D ym. J Endocrinol Invest 1995;18:35-40; PMID: 7759782
34. Selikowitz M. Dev Med Child Neurol 1993;35:396-401; PMID: 8495820
35. Zori RT ym. Am J Med Genet Suppl 1990;7:238-41; PMID: 2149955
36. Karlsson B ym. Arch Dis Child 1998;79:242-5; PMID: 9875020
37. Ivarsson SA ym. Acta Paediatr 1997;86:1065-7; PMID: 9350885
38. May P ym. J Clin Gastroenterol 1996;23:181-4; PMID: 8899498
39. Clementi M ym. Am J Med Genet Suppl 1990;7:71-4; PMID: 2149978
40. Castells S ym. J Intellect Disabil Res 1992;36:29-43; PMID: 1533556
41. Root AW. Prog Clin Biol Res 1976;10:107-26; PMID: 1030789
42. Anneren G ym. Am J Med Genet Suppl 1990;7:59-62; PMID: 1963538
43. Anneren G ym. Arch Dis Child 1999;80:334-8; PMID: 10086938
44. Torrado C ym. J Pediatr 1991;119:478-83; PMID: 1831841
45. Cronk C ym. Pediatrics 1988;81:102-10; PMID: 2962062
46. Toledo C ym. Ann Genet 1999;42:81-90; PMID: 10434121
47. Myrlied A ym. Arch Dis Child 2002;87:97-103; PMID: 12138052
48. Cronk CE ym. Am J Ment Defic 1985;89:433-6; PMID: 3156498
49. Cremers MJ ym. J Intellect Disabil Res 1996;40:412-20; PMID: 8906529
50. Luke A ym. J Pediatr 1994;125:829-38; PMID: 7965444
51. Allison ym. Int J Obes Relat Metab Disord 1995;19:858-61; PMID: 8963352
52. Allison DB ym. Int J Obes Relat Metab Disord 1995;19:858-61; PMID: 8963352
53. Luke A ym. J Am Diet Assoc 1996;96:1262-7; PMID: 8948387
54. Freeman SB ym. Am J Med Genet 1998;80:213-7; PMID: 9843040
55. Wells GL ym. South Med J 1994;87:724-7; PMID: 8023205
56. Vikt T ym. Tidsskr Nor Laegeforen 1999;119:3734-6; PMID: 10574051
57. Stoll C ym. Ann Genet 1998;41:44-51; PMID: 9599651
58. Park SC ym. Am J Dis Child 1977;131:29-33; PMID: 138359
59. Grech V ym. Int J Cardiol 1999;68:151-6; PMID: 10189002
60. van Schrojenstein Lantman-de Valk HM ym. J Intellect Disabil Res 1996;40:385-99; PMID: 8906527
61. Nuutinen M ym. Arctic Med Res 1989;48:175-84; PMID: 2590316
62. Goldhaber SZ ym. Am J Cardiol 1986;57:278-81; PMID: 2936232
63. Rosenberg HC ym. Can J Cardiol 1994;10:675-7; PMID: 8044724
64. Narchi H. Ann Trop Paediatr 1999;19:51-4; PMID: 10605520
65. Ghaffar S ym. Clin Pediatr (Phila) 2005;44:39-42; PMID: 15678229
66. Clapp S ym. J Thorac Cardiovasc Surg 1990;100:115-21; PMID: 2142250
67. Lange R ym. J Thorac Cardiovasc Surg 2007;134:304-10; PMID: 17662766
68. Frid C ym. Cardiol Young 2004;14:24-31; PMID: 15237667
69. Michielon G ym. J Thorac Cardiovasc Surg 2009;138:565-70; PMID: 19698836
70. Goldhaber SZ ym. JAMA 1987;258:1793-5; PMID: 2957521
71. Geggel RL ym. J Pediatr 1993;122:821-3; PMID: 8496770
72. Meurman JH ym. Suom Lääkäril 2008;63:2792-4
73. Murdoch JC ym. Br Med J 1977;2:226-8; PMID: 141966
74. Ylä-Herttua S ym. Atherosclerosis 1989;76:269-72; PMID: 2525042
75. Pueschel SM ym. J Intellect Disabil Res 1992;36:365-9; PMID: 1388078
76. Morrison RA ym. Hypertension 1996;28:569-75; PMID: 8843880
77. Shah PS ym. J Perinat Med 2004;32:168-70; PMID: 15085894
78. Iellamo F ym. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005;289:H2387-91; PMID: 16024564
79. Recalde AL ym. Pediatr Pathol 1986;6:47-53; PMID: 2950384
80. Hamada T ym. Rinsho Byori 1993;41:807-12; PMID: 8361052
81. Pitetti KH ym. Med Sci Sports Exerc 1992;24:13-9; PMID: 1532223
82. Fenhall B ym. Med Sci Sports Exerc 1996;28:366-71; PMID: 8776225
83. Torfs CP ym. Am J Med Gen 1998;77:431-8; PMID: 9632176
84. Daum R. Klin Padiatr 1975;187:81-3; PMID: 123607
85. Matsukawa Y ym. Nippon Geka Hokan 1991;60:80-5; PMID: 1840237
86. Smith GV ym. AJR Am J Roentgenol 1980;134:937-40; PMID: 6445157
87. Ammann J ym. Prog Pediatr Surg 1977;10:33-4; PMID: 141055
88. Caniano DA ym. Am J Surg 1990;159:402-4; PMID: 2138433
89. Quinn FM ym. J Pediatr Surg 1994;29:781-3; PMID: 8078020
90. Moore SW ym. Semin Pediatr Surg 1998;7:156-61; PMID: 9718653
91. Bade MA ym. Ned Tijdschr Geneesk 1995;139:1680-4
92. Buchin PJ ym. J Clin Gastroenterol 1986;8:111-4; PMID: 2943789
93. Simila S ym. Am J Ment Retard 1990;95:120-2; PMID: 2143658
94. Jansson U ym. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995;21:443-5; PMID: 8583297
95. Carnicer J ym. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13:263-7; PMID: 11293446
96. Cszimadia CG ym. J Pediatr 2000;137:756-61; PMID: 11113830
97. Castro M ym. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993;16:265-8; PMID: 8492253
98. Mackey J ym. Clin Pediatr (Phila) 2001;40:249-52; PMID: 11388673
99. Pueschel SM ym. Acta Paediatr 1999;88:953-6; PMID: 10519335
100. Hansson T ym. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999;29:286-92; PMID: 10467993
101. Carlsson A ym. Pediatr 1998;101:272-5; PMID: 9445503
102. Failla P ym. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1996;23:303-6; PMID: 8890082
103. Russell RK ym. Coeliac screening just as important! Arch Dis Child 2000;83:456; PMID: 11203152
104. Logan RF. Acta Paediatr Suppl 1996;412:15-9; PMID: 8783749
105. Walker-Smith JA. J Pediatr 2000;137:743-4; PMID: 11113826
106. Swigonski NL ym. Pediatrics 2006;118:594-602; PMID: 16882812
107. Wouters J ym. J Pediatr 2009;154:239-42; PMID: 18822429
108. Toscano E ym. Arch Dis Child 2001;85:242-3; PMID: 11517110
109. Llerana JC Jr ym. Am J Med Genet 1993;46:612; PMID: 8322833
110. Aynaci FM ym. Turk J Pediatr 1998;40:103-9; PMID: 9673536
111. Aynaci FM ym. Acta Paediatr 1995;84:711-2; PMID: 7670266
112. Boechat MC ym. Sao Paulo Med J 2007;125:329-32; PMID: 18317602
113. Aughton DJ ym. Clin Pediatr (Phila) 1992;31:650-2; PMID: 1424392
114. Nelson SP ym. Arch Pediatr Adolesc Med 2000;154:150-4; PMID: 10665601
115. Zarate N ym. Am J Gastroenterol 2001;96:1718-24; PMID: 11419820
116. Goldberg-Stern H ym. Brain Dev 2001;23:375-8; PMID: 11578846
117. Smigielska-Kuzia J ym. J Child Neurol 2009;24:416-20; PMID: 19339285
118. McDermott S ym. Am J Ment Retard 2005;110:48-56; PMID: 15568966
119. Menéndez M. Brain Dev 2005;27:246-52; PMID: 15862185
120. Silva ML ym. Epilepsia 1996;37:977-82; PMID: 8822696
121. Eisermann MM ym. Epilepsy Res 2003;55:21-7; PMID: 12948613
122. Hasle H ym. Lancet 2000;355:165-9; PMID: 10675114
123. Benda CE ym. J Ment Defic Res 1965;9:109-17; PMID: 14323169
124. Levin S ym. Pediatrics 1979;63:80-7; PMID: 155804
125. Anneren G ym. Arch Dis Child 1992;67:628-31; PMID: 1534650
126. Cossarizza A ym. Am J Med Genet Suppl 1990;7:213-8; PMID: 2149950
127. Burgio GR ym. Eur J Immunol 1975;5:600-3; PMID:



- 11993318 **128.** Ugazio AG ym. *Am J Med Genet Suppl* 1990;7:204-12; PMID: 2149949 **129.** Park E ym. *Clin Immunol* 2000;95:62-9; PMID: 10794433 **130.** Cossarizza A ym. *Blood* 1991;77:1263-70; PMID: 1825795 **131.** Novo E ym. *Am J Med Genet* 1993;46:384-91; PMID: 7689298 **132.** Barroeta O ym. *Pediatr Res* 1983;17:292-5; PMID: 6222283 **133.** Licastro F ym. *Am J Med Genet Suppl* 1990;7:242-6; PMID: 2149956 **134.** Baeteman MA ym. *Acta Paediatr Scand* 1984;73:341-4; PMID: 6234750 **135.** Siegal M. *Am J Hyg* 1948;48:53 **136.** Palmer S. *Int J Vitam Nutr Res* 1978;48:188-216; PMID: 151083 **137.** Lockitch G ym. *J Pediatr* 1989;114:781-7; PMID: 2523965 **138.** Selikowitz M. *J Paediatr Child Health* 1992;28:383-6; PMID: 1389451 **139.** Bloemers BL ym. *Pediatrics* 2007;120:e1076-81; PMID: 17908728 **140.** Carlstedt K ym. *Int J Paediatr Dent* 1996;6:95-100; PMID: 8957847 **141.** Burgio GR ym. *Eur J Pediatr* 1978;127:293-4; PMID: 149663 **142.** Hawkes RA ym. *Clin Exp Immunol* 1980;40:478-86; PMID: 6448112 **143.** Hepatitis B in mental handicap hospitals. *Lancet* 1989;1:840-2; PMID: 2564922 **144.** Pueschel SM ym. *Res Dev Disabil* 1991;12:243-9; PMID: 1838813 **145.** Eskola J ym. *Infection* 1986;14:170-2; PMID: 2944844 **146.** Nespoli L ym. *J Intellect Disabil Res* 1993;37:543-51; PMID: 8124000 **147.** Murphy W ym. *Prog Clin Biol Res* 1995;393:147-67; PMID: 8545448 **148.** Whittingham S ym. *Med J Austr* 1978;1:569-70; PMID: 150487 **149.** Lantia I ym. *J Chemother* 1999;11:126-30; PMID: 10326743 **150.** Noble RL ym. *J Ment Defic Res* 1988;32:193-201; PMID: 2971114 **151.** Licastro F ym. *J Intellect Disabil Res* 1994;38:149-62; PMID: 8193451 **152.** Sostrova M ym. *J Endocrinol Invest* 1994;17:385-90; PMID: 7930384 **153.** Mehta PD ym. *J Neurol Sci* 1993;117:186-91; PMID: 8410055 **154.** Loh RK ym. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:547-51; PMID: 2146585 **155.** Anneren G ym. *Arch Dis Child* 1990;65:1353-5; PMID: 2148668 **156.** Jacobs PF ym. *Ann Clin Lab Sci* 1978;8:17-22; PMID: 146453 **157.** Philip R ym. *J Immunol* 1986;136:1661-7; PMID: 2419411 **158.** Nurmi T ym. *Clin Exp Immunol* 1982;48:485-90; PMID: 6213331 **159.** Vajro P ym. *J Intellect Disabil Res* 1992;36:77-81; PMID: 1533557 **160.** Van Damme P ym. *Vaccine* 1990;8(Suppl):S53-5; PMID: 2139285 **161.** Fonatsch C. *Genes Chromosomes Cancer* 2010;49:497-508; PMID: 20232485 **162.** Kivivuori SM ym. *Clin Genet* 1996;49:15-9; PMID: 8721566 **163.** Hasle H ym. *Leukemia* 2003;17:277-82; PMID: 12592323 **164.** Zipursky A ym. *Semin Perinatol* 1997;21:97-101; PMID: 9190 **165.** Ulseeth JO ym. *Spec Care Dentist* 1991;11:71-3; PMID: 1831297 **166.** Cichon P ym. *Ann Periodontol* 1998;3:370-80; PMID: 9722720 **167.** Reuland-Bosma W ym. *J Clin Periodontol* 1986;13:64-73; PMID: 2935562 **168.** Teitelbaum AP ym. *Community Dent Oral Epidemiol* 2009;37:463-7; PMID: 19681983 **169.** Cheng RH ym. *J Periodontol* 2008;79:379-85; PMID: 18251655 **170.** Stabholz A ym. *Clin Prev Dent* 1991;13:9-14; PMID: 1839722 **171.** Oliveira AC ym. *e-18* **172.** Lopez-Perez R ym. *Angle Orthod* 2008;78:221-7; PMID: 18251613 **173.** Carlstedt K ym. *Acta Odontol Scand* 1996;54:122-5; PMID: 8739145 **174.** Carlstedt K ym. *Acta Odontol Scand* 2001;59:63-8; PMID: 11370751 **175.** Hohoff A ym. *J Orofac Orthop* 1999;60:2-12; PMID: 10028784 **176.** Woodhouse JM ym. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:2479-85; PMID: 10937557 **177.** Woodhouse JM ym. *J Intellect Disabil Res* 1996;40:49-55; PMID: 8930057 **178.** Gardiner PA. *Br J Ophthalmol* 1967;51:469-74; PMID: 4226447 **179.** Shepperdson B. Growing up with Down's Syndrome. *Cassell Educational* 1988 **180.** Lindstedt E. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1983;3:191 **181.** Lindstedt E. *Springer-Verlag* 1982:425-35 **182.** Stewart RE ym. *Ophthalmic Physiol Opt* 2005;25:514-22; PMID: 16343127 **183.** Al-Baghdady M ym. *Ophthalmic Physiol Opt* 2009;29:416-21; PMID: 19470088 **184.** Tsiaras WG ym. *Br J Ophthalmol* 1999;83:1112-4; PMID: 10502568 **185.** Doyle SJ ym. *Br J Ophthalmol* 1998;82:793-6; PMID: 9924374 **186.** Woodhouse JM ym. *Optom Vis Sci* 1997;74:844-51; PMID: 9383798 **187.** Haugen OH ym. *Br J Ophthalmol* 2001;85:714-9; PMID: 11371494 **188.** Hestnes A ym. *J Ment Defic Res* 1991;35:194-203; PMID: 1833550 **189.** Catalano RA. *Surv Ophthalmol* 1990;34:385-98; PMID: 2139246 **190.** Jaeger EA. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1980;78:808-45; PMID: 6455003 **191.** Lueder GT ym. *Ophthalmology* 2004;111:596-9; PMID: 15019342 **192.** Moncaster JA ym. *PLoS One* 2010;5:e10659; PMID: 20502642 **193.** Bogsten H ym. Synundersökning av vuxna personer med utvecklingsstörning. FoU-rapport 99-02. ISSN 1402-3059 **194.** Warburg M. *J Intellect Disabil Res* 1994;38:423-32; PMID: 7949793 **195.** Warburg M ym. *Ment Retard Medic Care* 1992;35:6 **196.** Evenhuis HM ym. *J Intellect Disabil Res* 2001;45:457-64; PMID: 11679051 **197.** van Splunder J ym. *Eye (Lond)* 2006;20:1004-10; PMID: 16151486 **198.** Völker-Dieben HJ ym. *J Intellect Disabil Res* 1993;37:169-75; PMID: 8481615 **199.** Kühle M ym. *Klin Monbl Augenheilkd* 1992;200:228-30; PMID: 1533698 **200.** Frantz JM ym. *Am J Ophthalmol* 1990;109:143-47; PMID: 2137291 **201.** Roizen NJ ym. *J Pediatr* 1993;S9-12; PMID: 8320600 **202.** Brown PM ym. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1989;14:241-6; PMID: 2525972 **203.** Squires N ym. *Ear Hear* 1986;7:83-92; PMID: 2938998 **204.** Maurizi M ym. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1985;9:227-32; PMID: 2932404 **205.** Hassmann E ym. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1998;45:199-206; PMID: 9865436 **206.** Balkany TJ ym. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1979;87:372-84; PMID: 158733 **207.** Buchanan LH. *Scand Audiol* 1990;19:103-10; PMID: 2142538 **208.** Salmivalli A ym. *Kuulontutkimus ja kuntoutus.* Helsinki: Instrumentariumin julkaisu, 1984 **209.** Launonen K. Eleistä sanoihin, viittomista kieleen. Helsinki: Kehitysvammaliitto, 1998 **210.** Marcus CL ym. *Pediatrics* 1991;88:132-9; PMID: 1829151 **211.** Stebbens VA ym. *Arch Dis Child* 1991;66:1333-8; PMID: 1836718 **212.** Jacobs IN ym. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122:945-50; PMID: 8797558 **213.** Levanon A ym. *J Pediatr* 1999;134:755-60; PMID: 10356146 **214.** Fitzgerald DA ym. *Arch Dis Child* 2007;92:423-5; PMID: 17449523 **215.** Sholl SR ym. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:432-6; PMID: 16618913 **216.** Lefraive JF ym. *Plast Reconstr Surg* 1997;99:629-37; PMID: 9047180 **217.** Jacobsen FS ym. *Orthopaedic disorders in Down's syndrome.* *Current Orthopaedics* 2000;14:215-22 **218.** Galli M ym. *Gait Posture* 2008;28:502-6; PMID: 18455922 **219.** Bennet GC ym. *J Bone Joint Surg* 1982;64:289-94; PMID: 6212586 **220.** Greene WB. *J Pediatr Orthop* 1998;18:643-7; PMID: 9746417 **221.** Shaw ED ym. *Clin Orthop Relat Res* 1992;278:101-7; PMID: 15232929 **222.** Dugdale TW ym. *J Bone Joint Surg Am* 1986;68:405-13; PMID: 2936745 **223.** Mendez AA ym. *Clin Orthop Relat Res* 1988;234:148-58; PMID: 2970357 **224.** Diamond LS ym. *Orthop Clin North Am* 1981;12:57-71; PMID: 6451852 **225.** Livingstone B ym. *Clin Orthop Relat Res* 1986;207:74-6; PMID: 2941203 **226.** Ryyöpy S. *Lastenortopedia.* Helsinki: Duodecim Oy. 1997:21-4 **227.** Rokkanen P ym. *Ortopedia.* Käytännön ortopediaa. Helsinki: Kandidaattikustannus Oy. 1990:445-7 **228.** Hoikka V ym. *Suomen Lääkärilä* 1998;53:1647 **229.** Cremers MJ ym. *Lancet* 1993;342:511-4; PMID: 8102665 **230.** Tredwell SJ ym. *J Pediatr Orthop* 1990;10:602-6; PMID: 2144298 **231.** Parfenchuck TA ym. *J Pediatr Orthop* 1994;14:304-8; PMID: 8006159 **232.** Powers B ym. *Neurosurgery* 1979;4:12-7; PMID: 450210 **233.** Karol LA ym. *Spine (Phila Pa 1976)* 1996;21:2463-8; PMID: 8923632 **234.** Cohen WI. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:119-22; PMID: 9491035 **235.** Evans AL ym. *Child Care Health Dev* 1988;14:59-69; PMID: 2966014 **236.** Goldstein H. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1988;27:343-9; PMID: 2968286 **237.** Carr J ym. *J Intellect Disabil Res* 1995;39:137-9; PMID: 7787383 **238.** Schupf N ym. *J Intellect Disabil Res* 1997;41:264-7; PMID: 9219076 **239.** Cosgrave MP ym. *J Intellect Disabil Res* 1999;43:461-5; PMID: 10622361 **240.** Huovinen K. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:475-80; PMID: 8394628 **241.** Shobha Rani A ym. *Int J Gynaecol Obstet* 1990;31:81-6; PMID: 1968024 **242.** Elkins TE ym. *J Reprod Med* 1990;35:745-50; PMID: 2142964 **243.** Pradhan M ym. *Fertil Steril* 2006;86:1765.e1-3; PMID: 17094988 **244.** Horan RF ym. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1978;88:594-600; PMID: 150188 **245.** Johannisson R ym. *Hum Genet* 1983;63:132-8; PMID: 6220959 **246.** Smucker JD ym. *Gynecol Oncol* 1999;74:512-4; PMID: 10479522 **247.** Gesmundo R ym. *Minerva Ginecol* 1988;40:277-80; PMID: 2971897 **248.** Dieckmann KP ym. *J Urol* 1997;157:1701-4; PMID: 9112509 **249.** Patja J ym. *Int J Cancer* 2006;118:1769-72; PMID: 16231334 **250.** Teller JK ym. *Nat Med* 1996;2:93-5; PMID: 8564851 **251.** Leverenz JB ym. *Exp Neurol* 1998;150:296-304; PMID: 9527899 **252.** Wisniewski KE ym. *Ann Neurol* 1985;17:278-82; PMID: 3158266 **253.** Wisniewski HM ym. *Dev Brain Dysfunct* 1994;7:330-9

254. Hof PR ym. Arch Neurol 1995;52:379-91; PMID: 7710374 255. Wegiel J ym. Dementia 1996;7:135-41; PMID: 8740627 256. Lai F ym. Arch Neurol 1989;46:849-53; PMID: 2527024 257. Franceschi M ym. Am J Med Genet Suppl 1990;7:306-8; PMID: 2149966 258. Zigman WB ym. Am J Ment Retard 1996;100:403-12; PMID: 8718994 259. Prasher VP ym. Am J Ment Retard 1996;101:175-83; PMID: 8883671 260. Oliver C ym. Psychol Med 1998;28:1365-77; PMID: 9854278 261. Burt DB ym. Am J Ment Retard 1995;100:262-70; PMID: 8554773 262. Devenny DA ym. J Intellect Disabil Res 1996;40:208-21; PMID: 8809662 263. Van Gool WA ym. Ann Neurol 1995;38:225-30; PMID: 7654070 264. Schupf N ym. Neurology 1998;50:991-5; PMID: 9566384 265. Sekijima Y ym. Eur Neurol 1998;39:234-7; PMID: 9635475 266. Lai F ym. Neurology 1999;53:331-6; PMID: 10430422 267. Prasher VP ym. Am J Ment Retard 1997;102:103-10; PMID: 9327086 268. Rubinsztein DC ym. Am J Med Genet 1999;88:344-7; PMID: 10402500 269. Deb S ym. Br J Psychiatry 2000;176:468-72; PMID: 10912224 270. Prasher VP ym. Int J Geriatr Psychiatry 2008;23:1134-40; PMID: 18464295 271. Patel A ym. Epub 2010 Oct 12; PMID: 20946940 272. Hyman BT ym. Arch Neurol 1995;52:373-8; PMID: 7710373 273. Thase ME ym. Biol Psychiatry 1984;19:571-85; PMID: 6234031 274. Evenhuis HM. Arch Neurol 1990;47:263-7; PMID: 2138013 275. Dalton AJ ym. Psychiatr Clin North Am 1986;9:659-70; PMID: 2949202 276. Hon J ym. Br J Clin Psychol 1999;38:155-65; PMID: 10389597 277. Das JP ym. Res Dev Disabil 1995;16:461-78; PMID: 8584766 278. Evenhuis HM. J Intellect Disabil Res 1992;36:337-47; PMID: 1525439 279. LeMay M ym. Neuroradiology 1990;32:104-7; PMID: 2144615 280. Schapiro

MB ym. Neurobiol Aging 1992;13:723-34; PMID: 1491738 281. Kesslak JP ym. Neurology 1994;44:1039-45; PMID: 8208396 282. Prasher VP ym. Int J Geriatr Psychiatry 2002;17:270-8; PMID: 11921156 283. Lott IT ym. Arch Neurol 2002;59:1133-6; PMID: 12117361 284. Kishnani PS ym. Lancet 1999;353:1064-5; PMID: 10199357 285. Aman MG ym. Am J Ment Defic 1985;89:485-91; PMID: 3993694 286. Collacott RA ym. Br J Psychiatry 1992;161:671-4; PMID: 1422617 287. Pary RJ ym. Semin Clin Neuropsychiatry 1996;1:148-53; PMID: 10320414 288. Lauren C. Ment Health Asp Dev Disabil 2002;1:53-6 289. Szymanski LS ym. Am J Ment Defic 1984;89:246-51; PMID: 6240201 290. Raitasuo S ym. Int J Eat Disord 1998;23:107-9; PMID: 9429927 291. Khan S ym. Ment Health Asp Dev Disabil 2002;5:46-52 292. Pary RJ ym. Ment Health Asp Dev Disabil 2002;5:64-5 293. Green JM ym. J Ment Defic Res 1989;33:105-22; PMID: 2524594 294. Aman MG ym. Treatment of Psychiatric and Behavioral Problems in Individuals with Mental Retardation. Expert Consensus Guidelines, LLC, 2004 295. Capone G ym. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2006;142:158-72; PMID: 16838318 296. Capone GT ym. J Dev Behav Pediatr 2008;29:106-16; PMID: 18349709 297. Cathey SS ym. Mac Keith Press for the International Child Neurology Association, 2009 298. Koivikko M ym. Lapsen ja nuoren hyvä kuntoutus. Vajaalikkeisten Kunto ry, Tampere: BestPress, 2006 299. Dodd KJ ym. Arch Phys Med Rehabil 2005;86:2051-8; PMID: 16213253 300. Ulrich DA ym. Pediatrics 200;108:E84; PMID: 11694668 301. Wu J ym. Dev Med Child Neurol 2007;49:839-45; PMID: 17979862 302. Harris SR. Dev Med Child Neurol 1981;23:477-83; PMID: 6456165 303. Uyanik M ym. Pediatr Int 2003;45:68-73; PMID: 12654073

