

ความเสี่ยงของการเกิดออทิสซึมในเด็ก ที่มีเส้นรอบศีรษะโตในช่วงขวบปีแรก

พงษ์ศักดิ์ น้อยพยัคฆ์ พ.บ., ว.ว. กุมารเวชศาสตร์, อ.ว. กุมารเวชศาสตร์พัฒนาการและพฤติกรรม,
วทม. (ระบาศรีวิทยา)*

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความเสี่ยงของการเกิดออทิสซึมในเด็กที่มีเส้นรอบศีรษะโตกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 97 และ 75

รูปแบบการวิจัย: Case-control study

กลุ่มตัวอย่าง: เด็กออทิสติก และเด็กที่ไม่ได้เป็นออทิสติก ซึ่งเข้ารับบริการที่หน่วยพัฒนาการเด็ก ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลศิริราช กรุงเทพมหานคร ระหว่างเดือนมีนาคม พ.ศ. 2550 – เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2551 กลุ่มละ 46 ราย

วิธีดำเนินการวิจัย: บันทึกขนาดเส้นรอบศีรษะของเด็กจากสมุดสุขภาพที่ได้รับตั้งแต่แรกเกิด และนำข้อมูลมาวิเคราะห์

ตัววัดที่สำคัญ: ขนาดเส้นรอบศีรษะที่แรกเกิด 2 เดือน 4 เดือน 6 เดือน 9 เดือน และ 12 เดือน

ผลการวิจัย: จากกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 92 ราย เป็นกลุ่มออทิสซึม 46 ราย และกลุ่มควบคุม 46 ราย โดยแต่ละกลุ่มเป็นเพศชาย 39 ราย (ร้อยละ 84.8) และเพศหญิง 7 ราย (ร้อยละ 15.2) ค่าเฉลี่ยเส้นรอบศีรษะของเด็กผู้ชายระหว่างกลุ่มออทิสซึมและกลุ่มควบคุมมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทุกช่วงอายุ ส่วนเด็กผู้หญิงมีความแตกต่างกันทุกช่วงอายุแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เด็กผู้ชายที่มีเส้นรอบศีรษะโตกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 97 มีความเสี่ยงต่อการเกิดออทิสซึมมากกว่ากลุ่มควบคุมในแต่ละช่วงอายุอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีความเสี่ยงสัมพัทธ์ระหว่าง 2.78 ถึง 11.00 ส่วนในเด็กผู้หญิงแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อทำการวิเคราะห์โดยใช้เกณฑ์เปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 75 พบว่าเด็กผู้ชายที่มีเส้นรอบศีรษะโตกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 75 มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในช่วงอายุ 6, 9 และ 12 เดือนระหว่าง 1.53 ถึง 3.67 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนเด็กผู้หญิงไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป: ขนาดเส้นรอบศีรษะของเด็กผู้ชายที่โตกว่า 75 และ 97 เปอร์เซ็นต์ไทล์ สามารถทำนายความเสี่ยงของการเกิดออทิสซึมได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยแต่ละช่วงอายุมีความสามารถในการทำนายได้แตกต่างกัน

* ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลศิริราช กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

Abstract

Risk of Autism in Children with Large Head Circumference during the First Year of Life

Pongsak Noipayak MD, MSc (Epidemiology)

Department of Pediatrics, BMA Medical College and Vajira Hospital

Objective: To determine risks of autism in children who has head circumferences more than 97 and 75 percentile.

Study design: Case-control study.

Subjects: Autistic children and non-autistic children from the division of developmental and behavioral pediatrics, Department of Pediatrics, BMA Medical College and Vajira Hospital from March 2007 to July 2008.

Methods: Records of head circumferences were obtained from child health books. Data were recorded and analysed.

Main outcome measures: Head circumferences at birth, 2, 4, 6, 9 and 12 months.

Results: Of 92 subjects, 46 were autism and 46 were control. There were 39 males (84.8%) and 7 females (15.2%) in each group. Means of head circumferences of males in all age group were statistically different between the autistic group and the control group while those of females were not. The odds ratio of autism of all age groups of males who had head circumferences larger than 97 percentile were between 2.78 and 11.00 which were statistically significant difference, but not in females. In respect of head circumferences larger than 75 percentile at 6, 9, 12 months, the risks of autism in males remained statistically significant higher than those who had head circumferences smaller than 75 percentile with the odds ratio from 1.53 to 3.67 but there was no significance in female.

Conclusion: Head circumferences of males larger than 75 and 97 percentile were able to predict risks of autism with statistical significance. However, the ability to predict autism varied across age groups.

Key words: head circumference, autism, first year

บทนำ

ออทิสซึมเป็นกลุ่มอาการของความบกพร่องทางพัฒนาการ และพฤติกรรมประกอบด้วย ความล่าช้าของพัฒนาการทางภาษา ความบกพร่องของทักษะทางสังคม และปัญหาทางพฤติกรรม พบความชุก 4.0–58.7 รายต่อเด็ก 10,000 ราย^{1,2} การวินิจฉัย ออทิสซึมใช้เกณฑ์มาตรฐานของอาการทางคลินิกตาม Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-

IV)³ ซึ่งสามารถวินิจฉัยภาวะออทิสซึมได้ถูกต้องและแม่นยำหลังจาก อายุ 2 ปี ส่วนการวินิจฉัยก่อนอายุ 2 ปี ทำได้ยาก ทั้งที่อาการของ ออทิสซึมนั้นปรากฏให้เห็นตั้งแต่ก่อนขวบปีแรกจากพัฒนาการทาง สังคมและภาษาที่ล่าช้า โดยผู้ปกครองมักสังเกตเห็นความบกพร่อง เมื่ออายุประมาณ 18 เดือน จากความล่าช้าของพัฒนาการทางภาษา ซึ่งในช่วงนี้พัฒนาการทางด้านสังคมที่ล่าช้า และความบกพร่องทาง พฤติกรรมจะมีความชัดเจนขึ้น ทำให้การวินิจฉัยทำได้ง่ายขึ้น⁴⁻⁶ ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัดของการเกิดออทิสซึม มี

การศึกษาที่พบหลักฐานว่า ออทิสซึมน่าจะมีสาเหตุมาจากการพัฒนาการทางสมองที่ผิดปกติตั้งแต่ในครรภ์และดำเนินต่อเนื่องในระหว่างการพัฒนาเจริญเติบโตหลังคลอด รายงานการศึกษาขนาดสมองของเด็กออทิสติกพบว่า สมองของเด็กออทิสติกที่มีอายุน้อยกว่า 12 ปี มีน้ำหนักมากกว่าสมองของเด็กทั่วไปที่มีอายุและเพศเดียวกัน 100–200 กรัม⁷ และผลการศึกษา Magnetic Resonance Imaging (MRI) ในเด็กออทิสติกอายุ 2–4 ปี พบว่า white และ gray matter ของส่วน frontal lobe มีขนาดเพิ่มขึ้นในเด็กออทิสติก⁸ ขณะที่ gray matter ของ cerebellum ของเด็กออทิสติกมีขนาดไม่แตกต่างจากเด็กปกติ แต่ขนาดของ white matter ของ cerebellum ของเด็กในกลุ่มนี้โตกว่าเด็กปกติถึงร้อยละ 39 และ posterior vermis lobules VI–VII มีขนาดเล็กกว่าเด็กปกติ⁹ สอดคล้องกับผลการศึกษาวិเวณ cerebellar vermis lobules VI–VII ในเด็กออทิสติกอายุ 3–9 ปี¹⁰ และอายุ 9–16 ปี¹¹ พบว่าขนาดของ cerebellar vermis บริเวณดังกล่าวมีขนาดเล็กกว่าเด็กปกติ¹⁰

ปัจจุบันยังไม่มีรายงานการศึกษาสมองของเด็กออทิสติกที่มีอายุน้อยกว่า 2 ปี แต่มีการศึกษาระยะยาวจำนวนหนึ่งถึงเส้นรอบศีรษะซึ่งเป็นการวัดที่บ่งบอกถึงขนาดของสมองในเด็กออทิสติกช่วง 2 ขวบปีแรกเปรียบเทียบกับขนาดศีรษะมาตรฐานของ Centers for Disease Control and Prevention (CDC)¹² พบว่าเส้นรอบศีรษะของเด็กออทิสติกในบางช่วงอายุ มีความแตกต่างกับเส้นรอบศีรษะของเด็กที่ไม่เป็นออทิสติกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^{13–15} โดยรายงานจากประเทศสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ. 2007 พบว่าทิศทางการเพิ่มขึ้นของเส้นรอบศีรษะของเด็กออทิสติกเพศชายและหญิงมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁶ มีการศึกษารายงานสาเหตุที่เด็กออทิสติกมีขนาดของสมองแตกต่างจากเด็กปกติว่า น่าจะเกิดจากปริมาณของฮอร์โมนที่เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโต (growth-related hormones) ได้แก่ insulin-like growth factor-1 (IGF-1), IGF-2, insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) และ growth hormone binding protein (GHBP) ที่มากกว่าปกติตั้งแต่ในครรภ์ โดยระดับฮอร์โมนกลุ่มนี้มีความสัมพันธ์กับเส้นรอบศีรษะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁶ แต่รายงานการศึกษาดังกล่าวรวมทั้งการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างเส้นรอบศีรษะและการเกิดออทิสซึมของเด็กเอเชียยังมีจำนวนน้อย หากเส้นรอบศีรษะของเด็กในช่วงขวบปีแรกสามารถทำนายการเกิดออทิสซึมได้ น่าจะทำให้การวินิจฉัยและการให้ความช่วยเหลือเด็กกลุ่มนี้ทำได้รวดเร็วขึ้น ซึ่งส่งผลต่อการพยากรณ์โรคนอนาคต^{17–19}

การศึกษานี้เป็นการศึกษาถึงความเสี่ยงของการเกิดออทิสซึมในเด็กที่มีเส้นรอบศีรษะโตในช่วงขวบปีแรก เพื่อสนับสนุนการใช้

เส้นรอบศีรษะเป็นปัจจัยร่วมในการทำนายความเสี่ยงของการเกิดออทิสซึมในช่วงที่การวินิจฉัยทางคลินิกทำได้ยาก

ประชากรตัวอย่างและวิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

Case-control study

กลุ่มตัวอย่าง

เด็กออทิสติกซึ่งได้รับการวินิจฉัยตามเกณฑ์ DSM-IV โดยกุมารแพทย์สาขาพัฒนาการและพฤติกรรม และเด็กที่ไม่ได้เป็นออทิสติกที่เข้ารับบริการที่หน่วยพัฒนาการเด็ก ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ในระหว่างเดือนมีนาคม พ.ศ. 2550 ถึงเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2551

เกณฑ์การคัดเลือก

กลุ่มศึกษา (กลุ่มออทิสซึม): เด็กที่มีเกณฑ์ครบถ้วนตามการวินิจฉัยออทิสซึมของ DSM-IV

กลุ่มควบคุม: เด็กปกติที่ไม่ได้เป็นออทิสติก หรือ pervasive developmental disorder not otherwise specified (PDD-NOS) หรือ Rett's disorder หรือ childhood disintegrative disorder หรือ Asperger syndrome ซึ่งเข้ารับคำปรึกษาด้วยปัญหาอื่นที่หน่วยพัฒนาการเด็ก โดยเด็กในกลุ่มควบคุมแต่ละคนมีเพศเดียวกับกลุ่มศึกษา และมีอายุต่างจากเด็กในกลุ่มศึกษาไม่เกิน 1 สัปดาห์

เกณฑ์การคัดออก

1. เด็กที่มีโรคทางระบบประสาทอื่นร่วมด้วย
2. เด็กที่มีความเจ็บป่วยทางกายเรื้อรังซึ่งส่งผลต่อการเจริญเติบโตและพัฒนาการ เช่น โรคหัวใจ โรคไต
3. มีข้อมูลเส้นรอบศีรษะในช่วงขวบปีแรกไม่ครบ 6 ครั้ง ได้แก่ แรกเกิด 2 เดือน 4 เดือน 6 เดือน 9 เดือน และ 12 เดือน

ขนาดตัวอย่าง

เนื่องจากออทิสซึมเป็นกลุ่มโรคที่พบน้อยทำให้จำนวนผู้ป่วยมีไม่มาก การศึกษาครั้งนี้ได้ใช้จำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าเกณฑ์คัดเลือกกลุ่มตัวอย่างของกลุ่มออทิสซึมในระหว่างช่วงเวลาของการศึกษา และเลือกกลุ่มควบคุมตามเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มควบคุมในจำนวนเท่ากันทำให้ได้กลุ่มออทิสซึม 46 รายและกลุ่มควบคุม 46 ราย

นิยามตัวแปร

เด็กออทิสติก³ ได้แก่ กลุ่มของเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นออทิสซึมโดยมีเกณฑ์ครบถ้วนตาม DSM-IV ซึ่งต้องมีความบกพร่องรวมทั้งหดย่อยอย่างน้อย 6 ข้อย่อยจาก 3 กลุ่มอาการหลัก ได้แก่ (1) ความบกพร่องของพัฒนาการทางด้านสังคม (2) ความบกพร่องของการสื่อสาร และ (3) มีพฤติกรรม ความสนใจและ มีกิจกรรมซ้ำ ๆ โดยต้องมีย่อยอย่างน้อย 2 ข้อย่อยจาก (1) และ 1 ข้อย่อยจาก (2) และ (3) นอกจากนั้นต้องมีอาการก่อนอายุ 3 ปี และอาการดังกล่าวไม่ได้เกิดจาก Rett's Disorder หรือ childhood disintegrative disorder³

เส้นรอบศีรษะ⁴ ได้แก่ ขนาดของเส้นรอบศีรษะซึ่งโดยปกติพยาบาลที่ห้องตรวจผู้ป่วยนอกเป็นผู้วัด โดยจะเริ่มต้นวัดจากส่วนท้ายทอยที่นูนที่สุดผ่านหน้าผากบริเวณเหนือคิ้วแล้วย้อนกลับไปยังตำแหน่งเดิม เส้นรอบศีรษะนี้ถูกบันทึกในสมุดสุขภาพ อายุที่บันทึกเส้นรอบศีรษะซึ่งถูกนำมาใช้ในการวิจัยครั้งนี้จะต่างจากอายุจริงไม่เกิน 7 วัน

เกณฑ์มาตรฐานของศีรษะ ที่ค่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ต่าง ๆ ได้แก่ เกณฑ์มาตรฐานเส้นรอบศีรษะตามเพศและวัยของเด็กไทย²⁰

วิธีดำเนินการวิจัย

หลังจากได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาและควบคุมการวิจัยในคนของกรุงเทพมหานคร ได้เก็บรวบรวมข้อมูลจากกลุ่มศึกษาด้วยแบบบันทึกข้อมูล โดยบันทึกเส้นรอบศีรษะจากสมุดสุขภาพที่ได้รับตั้งแต่แรกเกิด ต่อจากนั้นจึงเลือกเด็กเพศเดียวกันและมีอายุต่างกันไม่เกิน 1 สัปดาห์ ซึ่งไม่ได้เป็นออทิสซึมและเข้ารับการศึกษาที่หน่วยพัฒนาการเด็กด้วยปัญหาอื่น เช่น ขอเข้ารับการประเมินพัฒนาการ ติดต่อด้าน ปัญหาการนอน ร้องอาละวาด เป็นกลุ่มควบคุม โดยวิธีการสุ่มตัวอย่างแบบ simple random sampling ทำการเก็บรวบรวมข้อมูล แล้วบันทึกข้อมูลเพื่อวิเคราะห์

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม SPSS (version 16) ใช้สถิติเชิงพรรณนา วิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานด้วย Pearson's chi-square หรือ Fisher's exact test วิเคราะห์ความสัมพันธ์ของตัวแปรเชิงกลุ่มด้วย independent t-test หรือ Mann Whitney U-test วิเคราะห์ตัวแปรต่อเนื่องด้วย Mantel-Haenszel ทาคาลความสัมพันธ์ (odds ratios) ของการเกิดออทิสซึมในเด็กที่มีเส้นรอบศีรษะโตกว่า 97 เปอร์เซ็นไทล์ เมื่อแรกเกิด อายุ 2, 4, 6, 9

และ 12 เดือน และ ในเด็กที่มีอายุ 6, 9 และ 12 เดือน ที่มีเส้นรอบศีรษะโตกว่า 75 เปอร์เซ็นไทล์ เนื่องจากเกณฑ์มาตรฐานของเด็กไทยที่ใช้เป็นเกณฑ์ในการศึกษานี้ ได้เริ่มมีเกณฑ์สำหรับ 75 เปอร์เซ็นไทล์ตั้งแต่อายุ 6 เดือน กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่น้อยกว่า 0.05

ผลการวิจัย

จากกลุ่มตัวอย่างในการศึกษาทั้งหมด 92 ราย เป็นกลุ่มออทิสซึม 46 ราย และกลุ่มควบคุม 46 ราย โดยแต่ละกลุ่มเป็นเพศชาย 39 ราย (ร้อยละ 84.8) และเพศหญิง 7 ราย (ร้อยละ 15.2) อายุเฉลี่ยกลุ่มออทิสซึม 63.0 ± 26.3 เดือน กลุ่มควบคุม 63.0 ± 32.0 เดือน การศึกษาบิดา การศึกษามารดา และรายได้ของครอบครัว ซึ่งเป็นข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รายละเอียดแสดงในตารางที่ 1 ค่าเฉลี่ยของเส้นรอบศีรษะของเด็กผู้ชายมีขนาดแตกต่างกันระหว่างกลุ่มออทิสติกและกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทุกช่วงอายุ ดังแสดงในตารางที่ 2 ค่าเฉลี่ยของเส้นรอบศีรษะเด็กผู้หญิงมีความแตกต่างกันทุกช่วงอายุ โดยเด็กออทิสติกมีค่าเฉลี่ยของเส้นรอบศีรษะมากกว่า แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 3 เด็กผู้ชายที่มีเส้นรอบศีรษะโตกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 97 มีความเสี่ยงต่อการเกิดออทิสซึมมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเด็กที่มีเส้นรอบศีรษะยาวกว่า 97 เปอร์เซ็นไทล์เมื่ออายุ 2 เดือนมีความเสี่ยงสูงที่สุดโดยมีความเสี่ยงสัมพัทธ์ 11.00 (95% confidence interval (CI) 1.49–81.15) รองลงมาเป็นเส้นรอบศีรษะที่ยาวกว่า 97 เปอร์เซ็นไทล์ตอนทารกแรกเกิดและเส้นรอบศีรษะที่ยาวกว่า 97 เปอร์เซ็นไทล์เมื่ออายุ 9 เดือนโดยมีความเสี่ยงสัมพัทธ์ 9.00 (95% CI 1.20–67.69) และ 5.00 (95% CI 1.57–15.91) ตามลำดับ (ตารางที่ 4) เมื่อทำการวิเคราะห์โดยใช้เกณฑ์เปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 75 พบว่า เด็กผู้ชายอายุ 6 เดือนที่มีเส้นรอบศีรษะโตกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 75 มีความเสี่ยงต่อการเกิดออทิสซึมมากที่สุดมีความเสี่ยงสัมพัทธ์ 3.67 (95% CI 1.11–12.14) รองลงมาเป็นเส้นรอบศีรษะที่โตกว่า 75 เปอร์เซ็นไทล์ที่อายุ 12 เดือน และ 9 เดือนตามลำดับ โดยความแตกต่างนี้มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 5 ส่วนเด็กผู้หญิงในทุกกลุ่มอายุไม่พบความสัมพันธ์ที่มีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมไม่ว่าจะใช้เกณฑ์เส้นรอบศีรษะโตกว่า 97 หรือ 75 เปอร์เซ็นไทล์ (ตารางที่ 6, 7)

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง

ปัจจัย	กลุ่มออทิสซึม (n=46)		กลุ่มควบคุม (n=46)		p-value
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
อายุ (เดือน; ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	63.0 $\pm$ 26.3		63.0 $\pm$ 32.0		0.994*
เพศ					0.778**
ชาย	39	84.8	39	84.8	
หญิง	7	15.2	7	15.2	
การศึกษาบิดา					0.682**
ประถมศึกษาหรือต่ำกว่า	8	17.4	12	26.1	
มัธยมศึกษา	25	54.3	21	45.6	
อาชีวศึกษา	9	19.6	9	19.6	
ปริญญาตรี	0	0	1	2.2	
ปริญญาโทหรือสูงกว่า	4	8.7	3	6.5	
การศึกษามารดา					0.201***
ประถมศึกษาหรือต่ำกว่า	15	32.6	12	26.1	
มัธยมศึกษา	7	15.2	16	34.8	
อาชีวศึกษา	7	15.2	6	13.0	
ปริญญาตรี	13	28.3	10	21.7	
ปริญญาโทหรือสูงกว่า	4	8.7	2	4.4	
อายุของบิดา (ปี; ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	38.7 $\pm$ 7.8		41.3 $\pm$ 12.5		0.225*
อายุของมารดา (ปี; ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	34.7 $\pm$ 6.7		35.3 $\pm$ 7.9		0.690*
รายได้ครอบครัวต่อเดือน (บาท; ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	21,478.7 $\pm$ 16,542.2		18,277.9 $\pm$ 14,293.5		0.323*

* p-value by unpaired t-test

** p-value by chi-square

*** p-value by Fisher's exact test

ตารางที่ 2 ค่าเฉลี่ยเส้นศีรษะของเด็กผู้ชาย

อายุ (เดือน)	เส้นรอบศีรษะ (เซนติเมตร; ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)		p-value*
	กลุ่มออทิสซึม (n=39)	กลุ่มควบคุม (n=39)	
แรกเกิด	35.4 $\pm$ 0.60	34.9 $\pm$ 0.4	<0.001
2	38.6 $\pm$ 0.6	38.2 $\pm$ 0.7	<0.001
4	41.5 $\pm$ 0.8	41.0 $\pm$ 0.8	0.018
6	43.4 $\pm$ 1.0	42.8 $\pm$ 0.8	0.010
9	46.3 $\pm$ 1.0	45.8 $\pm$ 0.8	0.008
12	47.6 $\pm$ 0.8	47.0 $\pm$ 0.8	<0.001

* p-value by unpaired t-test

ตารางที่ 3 ค่าเฉลี่ยเส้นรอบศีรษะของเด็กผู้หญิง

อายุ (เดือน)	เส้นรอบศีรษะ (เซนติเมตร; ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)		p-value*
	กลุ่มออทิสซึม (n=7)	กลุ่มควบคุม (n=7)	
แรกเกิด	35.5 $\pm$ 0.8	35.3 $\pm$ 0.4	0.520
2	38.4 $\pm$ 1.0	37.6 $\pm$ 0.7	0.088
4	41.0 $\pm$ 1.0	40.3 $\pm$ 0.3	0.071
6	43.7 $\pm$ 1.0	42.6 $\pm$ 0.5	0.053
9	46.2 $\pm$ 0.9	45.1 $\pm$ 0.9	0.481
12	47.9 $\pm$ 0.7	46.8 $\pm$ 1.0	0.364

* p-value by Mann Whitney U-test

ตารางที่ 4 ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดออทิสซึมในเด็กผู้ชายที่มีเส้นรอบศีรษะโตกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 97 (n=39)

อายุ (เดือน)	ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (95% CI)	p-value*
แรกเกิด	9.00 (1.20-67.69)	0.018
2	11.00 (1.49-81.15)	<0.001
4	3.46 (1.06-12.44)	0.036
6	3.67 (1.11-12.14)	0.040
9	5.00 (1.57-15.91)	<0.001
12	2.78 (1.43-5.42)	<0.001

* p-value by Mantel-Haenzel

95% CI = 95% confidence interval

ตารางที่ 5 ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดออทิสซึมในเด็กผู้ชายที่มีเส้นรอบศีรษะโตกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 75 (n=39)

อายุ (เดือน)	ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (95% CI)	p-value
6	3.67 (1.11-12.14)	0.038
9	1.53 (1.01-2.21)	0.042
12	2.00 (1.22-3.39)	0.008

* p-value by Mantel-Haenzel

95% CI = 95% confidence interval

ตารางที่ 6 ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดออทิสซึมในเด็กผู้หญิงที่เส้นรอบศีรษะโตกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 97 (n=7)

อายุ (เดือน)	ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (95% CI)	p-value*
แรกเกิด	0.71 (0.45–1.14)	0.460
2	0.57 (0.30–1.01)	0.208
4	0.71 (0.45–1.14)	0.460
6	0.43 (0.18–1.01)	0.091
9	0.43 (0.18–1.01)	0.091
12	3.00 (0.90–10.01)	0.123

* p-value by Mantel-Haenzel

95% CI = 95% confidence interval

ตารางที่ 7 ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดออทิสซึมในเด็กผู้หญิงที่มีเส้นรอบศีรษะมากกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 75 (n=7)

อายุ (เดือน)	ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (95% CI)	p-value
6	1.20 (0.63–2.01)	1.000
9	1.68 (0.98–4.42)	0.087
12	na	na

* p-value by Mantel-Haenzel

95% CI = 95% confidence interval

na : data is not available due to low sample

วิจารณ์

จากกลุ่มอาการออทิสติกทั้งหมด (autism spectrum disorder หรือ pervasive developmental disorder (PDD)) ที่สามารถแบ่งออกได้เป็น 5 กลุ่มย่อยได้แก่ autistic disorder หรือ ออทิสซึม (autism) หรือ childhood autism, pervasive developmental disorder not–otherwise specified (PDD–NOS), Asperger syndrome, childhood disintegrative disorder และ Rett’s disorder²¹ ออทิสซึม เป็นกลุ่มอาการที่มีความรุนแรงมากที่สุด และการวินิจฉัยทางคลินิกตามเกณฑ์มาตรฐานสามารถทำได้อย่างแม่นยำที่สุด เปรียบเทียบกับ PDD–NOS ซึ่งการวินิจฉัยในช่วงอายุ 2–9 ปี มีความแม่นยำน้อยกว่ากลุ่มออทิสซึม⁴ ส่วน Asperger syndrome นั้นไม่มีความบกพร่องของพัฒนาการทางด้านภาษา ซึ่งอาจมีความแตกต่างของความคิดปกติกทางด้านกายภาพของสมอง เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มออทิสซึม ส่วน Rett’s disorder นั้น แม้ใน DSM–IV จะถูกจัดรวมใน autism spectrum disorder แต่สาเหตุเกิดจากความบกพร่องของ

MECP2 gene บน Xq28 ซึ่งแตกต่างจาก autism, PDD–NOS และ Asperger syndrome และมีอาการทางคลินิกเหมือนกับ Angleman syndrome ซึ่งมีเส้นรอบศีรษะเล็กเป็นหนึ่งในอาการทางคลินิก รวมทั้งต้องอาศัยการทดสอบทางพันธุกรรมช่วยในการวินิจฉัย²² ส่วน childhood integrative disorder นั้นเป็นกลุ่มอาการที่พบได้น้อยมาก และจะมีอาการพัฒนาการถดถอยหลังอายุ 2 ปีไปแล้ว ซึ่งอาจมีความแตกต่างทางกายภาพของสมองในช่วงแรกของชีวิตเมื่อเปรียบเทียบกับออทิสซึม²³ การศึกษานี้จึงเลือกศึกษาเฉพาะกลุ่มออทิสซึมเท่านั้น

จากการศึกษานำร่องในเด็กปกติจำนวน 20 รายที่เข้ารับบริการที่หน่วยพัฒนาการเด็กพบว่า เด็กปกติจำนวนถึง 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 60 มีเส้นรอบศีรษะอยู่ระหว่าง 95–97 เปอร์เซ็นไทล์ และมีการศึกษาสนับสนุนว่ากลุ่มออทิสซึมมีเส้นรอบศีรษะมากกว่า 97 เปอร์เซ็นไทล์²⁴ และ 73 เปอร์เซ็นไทล์ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มเด็กปกติ¹⁵ แต่ในมาตรฐานของเส้นรอบศีรษะเด็กไทยที่ใช้ในหน่วยพัฒนาการเด็ก วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครนั้นมีเส้นแบ่งชัดเจนที่ 75 เปอร์เซ็นไทล์หลังอายุ 6 เดือนไปแล้ว²⁰

การศึกษานี้จึงเลือกจุด 75 และ 97 เปอร์เซ็นไทล์เป็นจุดเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มออทิสซึมและกลุ่มควบคุม

การศึกษานี้ช่วยสนับสนุนสมมุติฐานที่อธิบายถึงความสัมพันธ์ของออทิสซึมกับการเจริญเติบโตที่ผิดปกติของสมองตั้งแต่ในครรภ์และต่อเนื่องไปหลังจากคลอดแล้ว เมื่อพิจารณาในกลุ่มของเด็กผู้ชายที่มีเส้นรอบศีรษะโตกว่า 97 เปอร์เซ็นไทล์พบว่าขนาดรอบศีรษะเมื่ออายุ 2 เดือนสามารถทำนายความเสี่ยงได้ดีที่สุด รองลงไปเป็นเส้นรอบศีรษะเมื่อแรกเกิด หากใช้เกณฑ์ที่ 75 เปอร์เซ็นไทล์เป็นเกณฑ์ในการทำนายความเสี่ยงยังพบว่า เส้นรอบศีรษะสามารถทำนายความเสี่ยงของการเกิดออทิสซึมได้เช่นกัน แต่ทิศทางมีความแตกต่างจากการใช้เกณฑ์ที่ 97 เปอร์เซ็นไทล์ อาจเนื่องมาจากขนาดเส้นรอบศีรษะที่ 75 เปอร์เซ็นไทล์ ยังเป็นค่าที่อยู่ในเกณฑ์ปกติ ทำให้เด็กกลุ่มควบคุมจำนวนหนึ่งมีขนาดของเส้นรอบศีรษะอยู่ในช่วงดังกล่าว ความเสี่ยงที่ได้จากการศึกษาจึงไม่ชัดเจน แต่เกณฑ์ที่ 97 เปอร์เซ็นไทล์เป็นช่วงที่ศีรษะโตเกินกว่าเด็กปกติ ทำให้ความเสี่ยงของการเกิดออทิสซึมมีความชัดเจนมากขึ้น ส่วนผลการศึกษาในเพศหญิงยังมีข้อจำกัดที่ขนาดของกลุ่มตัวอย่างเพศหญิงในการศึกษานี้มีจำนวนน้อย ทำให้ผลการศึกษาไม่สามารถนำเส้นรอบศีรษะมาทำนายความเสี่ยงได้ ผลการทำนายความเสี่ยงของการเกิดออทิสซึมจากเส้นรอบศีรษะในการศึกษานี้ สอดคล้องกับการศึกษาจากหลายแห่ง แม้จะมีทิศทางของการทำนายแตกต่างกันในแต่ละช่วงอายุของเด็ก อาทิ เช่น การศึกษากลุ่มประชากรจีนซินเคินที่ทำการศึกษาแบบ case-control study ในเด็กที่มีอายุ 4-8 ปี พบว่าเส้นรอบศีรษะของเด็กออทิสติกโตกว่าเด็กปกติที่มีอายุเท่ากัน และเพศเดียวกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁶ รายงานจากกลุ่มประชากรช่วงขวบปีแรกของญี่ปุ่นพบว่า เส้นรอบศีรษะของเด็กออทิสติกเมื่อแรกเกิดไม่แตกต่างจากเด็กปกติอย่างมีนัยสำคัญ แต่เส้นรอบศีรษะโตขึ้นจนมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่ออายุ 1 เดือน และมีความแตกต่างสูงสุดเมื่ออายุ 6 เดือน หลังจากนั้นความแตกต่างจะลดลงจนถึงอายุ 12 เดือน²⁵ ขณะที่รายงานจากนอร์ธแคโรไลนาพบว่า เส้นรอบศีรษะของเด็กออทิสติกมีขนาดปกติเมื่อแรกเกิด และเริ่มโตขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่ออายุ 12 เดือน²⁶ ส่วนการศึกษาในแคลิฟอร์เนียพบว่า เส้นรอบศีรษะของเด็กออทิสติกมีขนาดเล็กกว่าปกติเมื่อแรกคลอด และโตขึ้นอย่างรวดเร็วในช่วง 1-2 เดือนหลังคลอด ก่อนจะมียอดการเพิ่มที่ลดลง แล้วกลับมาเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วอีกครั้งระหว่างอายุ 6-14 เดือน โดยพบว่ากลุ่มออทิสติกที่มีเกณฑ์วินิจฉัยครบถ้วนตาม DSM-IV มีขนาดเส้นรอบศีรษะเพิ่มขึ้นมากกว่าเด็กที่เกณฑ์การวินิจฉัยไม่ครบ (PDD-NOS)¹⁵ อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาเส้นรอบศีรษะช่วงขวบปีแรกในครั้งนี้พบว่า เส้นรอบศีรษะของกลุ่มออทิสซึมที่มีอายุ

2 เดือนขึ้นไปสอดคล้องกับผลที่ได้จากการรวบรวมการศึกษาลักษณะเดียวกัน (meta-analysis) จำนวน 15 การศึกษาซึ่งรายงานว่าเส้นรอบศีรษะของเด็กออทิสติกเล็กกว่าเด็กปกติในช่วงแรกเกิดแต่หลังจากนั้นโตขึ้นรวดเร็วอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติภายในขวบปีแรก²⁷ แม้แนวโน้มของขนาดเส้นรอบศีรษะในช่วงวัยต่าง ๆ ต่อการทำนายความเสี่ยงของการเกิดออทิสติกจะมีความแตกต่างกันจากผลการศึกษาต่าง ๆ แต่ผลการศึกษาครั้งนี้ช่วยสนับสนุนสมมุติฐานของความสัมพันธ์ระหว่างออทิสซึมซึ่งเป็นการบกพร่องทางพัฒนาการและพฤติกรรมกับความผิดปกติในการเจริญเติบโตของสมองบางส่วนตั้งแต่ในครรภ์และดำเนินต่อเนื่องในระหว่างการพัฒนาการเจริญเติบโต และยังสามารถนำเส้นรอบศีรษะในแต่ละช่วงอายุ โดยเฉพาะเมื่อเด็กมารับบริการยังคลินิกเด็กสุขภาพดี (well baby clinic) มาใช้ทำนายความเสี่ยงต่อการเกิดออทิสซึมร่วมกับอาการทางคลินิกของออทิสซึมที่ไม่ชัดเจนในช่วงขวบปีแรก จะทำให้สามารถวินิจฉัยออทิสซึมได้รวดเร็วขึ้น แต่การศึกษาย้อนหลังในลักษณะนี้ทำให้ข้อมูลซึ่งจำเป็นในการวิเคราะห์มีความคลาดเคลื่อนได้มากจากความคลาดเคลื่อนของการวัด อายุที่วัดเส้นรอบศีรษะไม่ตรงกับอายุจริง แม้การศึกษาในครั้งนี้จะกำหนดให้มีความคลาดเคลื่อนได้ไม่เกิน 7 วัน แต่ในเด็กเล็กโดยเฉพาะช่วงขวบปีแรกศีรษะของเด็กมีการเจริญเติบโตอย่างรวดเร็วจึงอาจมีความคลาดเคลื่อนของเส้นรอบศีรษะที่ถูกวัดไม่ตรงกับอายุจริงซึ่งกำหนดในการศึกษาได้ ความแตกต่างที่ได้จากการศึกษาในครั้งนี้กับการศึกษาอื่นก่อนหน้านี้อาจมีสาเหตุมาจากมาตรฐานการวัดที่แตกต่างกันและไม่ได้มีการตรวจสอบความถูกต้องอย่างสม่ำเสมอ หรืออาจมาจากเชื้อชาติที่แตกต่างกัน และกลุ่มประชากรในการศึกษานี้ยังมีเด็กผู้ชายมากกว่าเด็กผู้หญิงซึ่งมีจำนวนน้อย การวิเคราะห์ความแตกต่างในเด็กผู้หญิงจึงไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษาในลักษณะไปข้างหน้าที่มีการตรวจสอบมาตรฐานการวัดอย่างเคร่งครัดสม่ำเสมอ และเพิ่มจำนวนกลุ่มตัวอย่างให้มากขึ้นทั้งเพศชายและหญิง น่าจะเป็นแนวทางของการรวบรวมข้อมูลเพื่อสนับสนุนสมมุติฐานนี้ได้ขึ้น นอกจากนี้หากได้มีการศึกษาเพิ่มเติมทางคลินิกถึงการใช้ตัวชี้วัดอื่นซึ่งเป็นรูปธรรมเพื่อนำมาช่วยร่วมทำนายการเกิดออทิสซึม เช่น ส่วนสูง²⁸ น้ำหนัก^{29,30} หรือ สัดส่วนความยาวนิ้วชี้และนิ้วนาง³¹⁻³⁴ ซึ่งในปัจจุบันมีผลการศึกษาถึงความสัมพันธ์ดังกล่าวกับออทิสซึมคงทำให้การวินิจฉัยออทิสซึมทางคลินิกทำได้รวดเร็วขึ้น และจะเป็นประโยชน์ทั้งต่อการวินิจฉัย บำบัด และการพยากรณ์โรค

สรุป

เส้นรอบศีรษะของเด็กออทิสติกตั้งแต่แรกเกิดจนถึง 12 เดือน มีขนาดโตกว่าเด็กปกติ เด็กผู้ชายที่มีเส้นรอบศีรษะโตกว่า

เปอร์เซ็นต์ไทม์ที่ 97 มีความเสี่ยงของการเกิดออทิสซึมอยู่ระหว่าง 2.78-11.0 เท่า เมื่อเทียบกับเด็กที่ไม่ได้เป็นออทิสติก ($p\text{-value} < 0.05$) และเด็กผู้ชายที่มีเส้นรอบศีรษะโตกว่า 97 เปอร์เซ็นต์ไทม์เมื่ออายุ 2 เดือน มีความเสี่ยงต่อการเกิดออทิสติกมากที่สุด ขณะที่เด็กผู้หญิงที่มีเส้นรอบศีรษะโตกว่า 97 เปอร์เซ็นต์ไทม์มีความเสี่ยงอยู่ระหว่าง 0.43-3.00 ($p\text{-value} > 0.05$) เด็กผู้ชายอายุระหว่าง 6-12 เดือน ซึ่งมีเส้นรอบศีรษะโตกว่า 75 เปอร์เซ็นต์ไทม์ มีความเสี่ยงของการเกิดออทิสซึมระหว่าง 1.53-3.67 ($p\text{-value} < 0.05$) เด็กผู้ชายอายุ 6 เดือนที่มีเส้นรอบศีรษะโตกว่า 75 เปอร์เซ็นต์ไทม์ มีความเสี่ยงต่อการเกิดออทิสติกมากที่สุดเมื่อใช้เกณฑ์ที่ 75 เปอร์เซ็นต์ไทม์ และเด็กผู้หญิงอายุระหว่าง 6-12 เดือน ซึ่งมีเส้นรอบศีรษะโตกว่า 75 เปอร์เซ็นต์ไทม์ มีความเสี่ยงระหว่าง 1.20-1.68 ($p\text{-value} > 0.05$)

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้ได้รับทุนสนับสนุนจากทุนส่งเสริมวิจัยทางการแพทย์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ขอบพระคุณนายแพทย์เพชร รอดอารีย์ที่ให้คำแนะนำในการวิเคราะห์ทางสถิติและการเขียนรายงานการวิจัย ขอบคุณ คุณอรุณศรี กันวเสษฐ และคุณเพ็ญขึ้น สุวรรณวงศ์ พยาบาลหน่วยพัฒนาการเด็ก และคุณอำพล สงเคราะห์ราษฎร์ เจ้าหน้าที่ประจำหน่วยพัฒนาการเด็กที่ให้ความช่วยเหลือในการเก็บรวบรวมข้อมูล

เอกสารอ้างอิง

- Bertrand J, Mars A, Boyle C, Bove F, Yeargine-Allsopp M, Decoufle P. Prevalence of autism in a United States population: The Brick Township, New Jersey, investigation. *Pediatrics* 2001; 108: 1155-61.
- Shah P, Dalton R, Boris N. Children with special health needs In: Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: Saunder; 2007. p.133-53.
- Frances A, First BM, Pincus AH. Disorders of infancy, childhood, and adolescence. In: Frances A, First BM, Pincus AH, editors. *The essential companion to the diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th ed. DSM-IV Guidebook A. Washington DC: American Psychiatric Press; 1995. p.381-402.
- Lord C, Risi S, DiLavore PS, Shulman C, Thurm A, Pickles A. Autism from 2 to 9 years of age. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 694-701.
- Cox A, Klein K, Charman T, Baird G, Baron-Cohen S, Swettenham J, et al. Autism spectrum disorders at 20 and 42 months of age: stability of clinical and ADI-R diagnosis. *J Child Psychol Psychiatry* 1999; 40: 719-32.
- Elder LM, Dawson G, Toth K, Fein D, Munson J. Head circumference as an early predictor of autism symptoms in younger siblings of children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2008; 38: 1104-11.
- Bauman ML. Brief report: neuroanatomic observations of the brain in pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 1996; 26: 199-203.
- Carper RA, Moses P, Tigue ZD, Courchesne E. Cerebral lobes in autism: early hyperplasia and abnormal age effects. *Neuroimage* 2002; 16: 1038-51.
- Courchesne E, Karns CM, Davis HR, Ziccardi R, Carper RA, Tigue ZD, et al. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology* 2001; 24: 245-54.
- Kaufmann WE, Cooper KL, Mostofsky SH, Capone GT, Kates WR, Newschaffer CJ, et al. Specificity of cerebellar vermian abnormalities in autism: a quantitative magnetic resonance imaging study. *J Child Neurol* 2003; 18: 463-70.
- Levitt JG, Blanton R, Capetillo-Cunliffe L, Guthrie D, Toga A, McCracken JT. Cerebellar vermis lobules VIII-X in autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1999; 23: 625-33.
- Kuczmarski R, Ogden C, Guo S, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC growth chart for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 11 2002; 246: 1-160.

13. Davidovitch M, Patterson B, Gartside P. Head circumference measurements in children with autism. *J Child Neurol* 1996; 11: 389-93.
14. Mraz KD, Green J, Dumont-Mathieu T, Makin S, Fein D. Correlates of head circumference growth in infants later diagnosed with autism spectrum disorders. *J Child Neurol* 2007; 22: 700-13.
15. Courchesne E, Carper R, Akshoomoff N. Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *JAMA* 2003; 290: 337-44.
16. Mills JL, Hediger M.L, Molloy CA, Chrousos GP, Manning-Courtney P, Yu KF, et al. Elevated levels of growth-related hormones in autism and autism spectrum disorder. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 230-7.
17. Coplan J, Jawad AF. Modeling clinical outcome of children with autistic spectrum disorders. *Pediatrics* 2005; 116: 117-22.
18. Eaves LC, Ho HH. The very early identification of autism: outcome to age 4 1/2 - 5. *J Autism Dev Disord* 2004; 34: 367-78.
19. Rapin I, Dunn M. Update on the language disorders of individuals on the autistic spectrum. *Brain Dev* 2003; 25: 166-72.
20. Division of Nutrition. National growth reference for children under 20 years of age. Bangkok: War Veterans Organization; 1999. p. 28-83.
21. Volkmar FR, Lord C, Bailey A, Schultz RT, Klin A. Autism and pervasive developmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 2004; 45: 135-70.
22. Jedeke KB. The overlapping spectrum of rett and angelman syndromes: a clinical review. *Semin Pediatr Neurol* 2007; 14: 108-17.
23. Palomo R, Thompson M, Colombi C, Cook I, Goldring S, Young GS, et al. A case study of childhood disintegrative disorder using systematic analysis of family home movies. *J Autism Dev Disord* 2008; 38: 1853-8.
24. Lainhart JE, Piven J, Wzorek M, Landa R, Santangelo SL, Coon H, et al. Macrocephaly in children and adults with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 282-90.
25. Fukumoto A, Hashimoto T, Ito H, Nishimura M, Tsuda Y, Miyazaki M, et al. Growth of head circumference in autistic infants during the first year of life. *J Autism Dev Disord* 2008; 38: 411-8.
26. Hazlett HC, Poe M, Gerig G, Smith RG, Provenzale J, Ross A, et al. Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: birth through age 2 years. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 1366-76.
27. Redcay E, Courchesne E. When is the brain enlarged in autism? A meta-analysis of all brain size reports. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 1-9.
28. Katoda H. Height and weight of Tokyo schoolchildren with and without intellectual handicaps. *Ann Hum Biol* 1991; 18: 327-39.
29. Bolte S, Ozkara N, Poustka F. Autism spectrum disorders and low body weight: is there really a systematic association? *Int J Eat Disord* 2002; 31: 349-51.
30. Hebebrand J, Henninghausen K, Nau S, Himmelmann GW, Schulz E, Schäfer H, et al. Low body weight in male children and adolescents with schizoid personality disorder or Asperger's disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 96: 64-7.
31. Manning JT, Bundred PE. The ratio of 2nd and 4th digit length: a new predictor of disease predisposition? *Med Hypotheses* 2000; 54: 855-7.
32. De Bruin EI, Verheij F, Wiegman T, Ferdinand RF. Differences in finger length ratio between males with autism, pervasive developmental disorder-not otherwise specified, ADHD, and anxiety disorders. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 962-5.
33. Manning JT, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Sanders G. The 2nd to 4th digit ratio and autism. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 160-4.
34. Noipayak P. The ratio of 2nd and 4th digit length in autistic children. *Jour Med Assoc Thai* 2009; in print.