

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

2. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



**ELEKTROFYZIOLOGICKÉ KORELÁTY
DĚTSKÉHO AUTISMU**

MUDr. Robert Kulísek

Doktorandská disertační práce v oboru neurovědy

Školitel: Doc. MUDr. Vladimír Komárek, CSc.
Školitel konzultant: Prof. MUDr. Michal Hrdlička, CSc.
Dětská psychiatrická klinika FN Motol
Klinika dětské neurologie FN Motol

PRAHA 2008

Tato práce vznikla na společné půdě Dětské psychiatrické kliniky a Kliniky dětské neurologie FN Motol pod vedením školitelů Doc. MUDr. Vladimíra Komárka, CSc., a Prof. MUDr. Michala Hrdličky, CSc., kterým bych chtěl touto cestou vyjádřit své poděkování za velmi inspirativní odborné vedení a za jejich trpělivý a laskavý přístup během mého postgraduálního studia.

Velký dík patří rovněž ing. Zbyňku Hrnčířovi za velmi ochotnou, časově náročnou pomoc při zpracování rozsáhlého objemu EEG dat. Děkuji dále Doc. Tomáši Urbánkovi, PhD., Doc. PhDr. Markovi Blatnému, RNDr. Věře Lánské za metodologické připomínky a statistické vyhodnocení dat. Děkuji rovněž PhDr. Evě Vymlátilové za laskavé poskytnutí dat ke kontrolní skupině v laboratorní části práce. Stejně tak děkuji všem spolupracovníkům z Dětské psychiatrické kliniky, Kliniky dětské neurologie a sdružení APLA za velmi příjemné pracovní prostředí a veškeré rady a pomoc.

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ADI-R	Autism Diagnostic Interview-Revised
AS	Aspergerův syndrom
CARS	Childhood Autism Rating Scale
CER	Coarse-grained entropy rate
CEI	Coarse-grained information rate
CNS	Centrální nervový systém
DA	Dětský autismus
DP	Desintegrační porucha
DSM	Diagnostic and Statistic Manual od Mental Disorders
D2	Korelace dimenze
FC	Febrile convulsions/febrilní křeče
EEG	Elektroencefalografie/elektroencefalografický
EEG EA	EEG epileptiformní abnormita(y)
EEG PA	EEG paroxysmální aktivita
ESES	Electrical status epilepticus during slow wave sleep
ICD	Internation Classification of Diseases
MESAN	Motolský EEG Systém Analýzy
MKN	Mezinárodní klasifikace nemocí
MST	Multiple subpial transection/Mnohočetná subpiální transekce
MR	Mentální retardace
PAS	Poruchy autistického spektra
PDD/NOS	Pervasive developmental disorder/Not otherwise specified
PVP	Pervazivní vývojová(é)porucha(y)
TCI	Transient cognitive impairment
TS	Tuberosní skleróza
WHO	World Health Organization

OBSAH

ČÁST TEORETICKÁ.....	5
1. ÚVOD	5
2. LITERÁRNÍ PŘEHLED PROBLEMATIKY PERVAZIVNÍCH VÝVOJOVÝCH PORUCH.....	6
2.1. Vývoj konceptu autismu	6
2.2. Základní charakteristiky jednotlivých typů pervazivních vývojových poruch	7
2.3. Obecné charakteristiky dětského autismu.....	11
2.3.1. Epidemiologie.....	11
2.3.2. Genetika.....	11
2.3.3. Výskyt jiných poruch spojených s autismem	12
2.3.4. Symptomatika	12
2.3.5. Subtypizace autismu	12
2.3.6. Diagnostika	13
2.3.7. Terapie	14
2.4. Stručný přehled neurobiologie autismu	15
2.4.1. Neurobiologická teorie patogeneze	15
2.4.2. Zobrazovací metody	15
2.4.3. Neurochemie.....	16
2.4.4. Elektrofyziologie	16
3. EPILEPSIE A EEG ABNORMITY U PERVAZIVNÍCH VÝVOJOVÝCH PORUCH.....	17
3.1. Základní charakteristiky epilepsie a EEG abnormit u pervazivních vývojových poruch	17
3.1.1. Výskyt a nástup epilepsie	17
3.1.2. Typy záchvatů.....	19
3.1.3. Průběh epilepsie.....	20
3.1.4. Rizikové faktory rozvoje epilepsie u autismu	20
3.1.5. Vztah epilepsie k rozvoji autismu	21
3.1.6. Výskyt EEG abnormit u autismu.....	22
3.1.7. Klasifikace a lokalizace EEG abnormit u pervazivních vývojových poruch	23
3.2. Mentální retardace ve vztahu k epilepsii a EEG abnormitám.....	24
3.3. Vztah epilepsie a epileptiformních EEG abnormit k autistické regresí	24
3.3.1. Obecné charakteristiky autistické regrese	24
3.3.2. Desintegrační porucha, Landau-Kleffnerův syndrom a regresivní autistický fenotyp	26
3.3.2.1. Epilepsie u desintegrační poruchy.....	26
3.3.2.2. Landau-Kleffnerův syndrom	26
3.3.3. Argumenty pro a proti vztahu epilepsie a EEG epileptiformních abnormit k autistické regresí	27
3.3.3.1. Studie svědčící pro epilepsii a EEG epileptiformní abnormity	28
3.3.3.2. Studie svědčící proti epilepsii a EEG epileptiformním abnormitám.....	29
3.3.4. Vliv epileptiformní aktivity na řečové funkce.....	30
3.3.5. Vliv epileptiformní aktivity na kognitivní funkce	31
3.4. Epilepsie, EEG abnormity a behaviorální problematika u pacientů bez autistické symptomatiky.....	32
3.5. Epilepsie, EEG abnormity a autistická psychopatologie	33

3.5.1. Terapie epilepsie a epileptiformní aktivity u pervazivních vývojových poruch a epileptických syndromů v dětství	34
3.5.1.1. Neurochirurgie epilepsie a subklinické epileptiformní EEG aktivity u regresivního autismu	35
3.5.2.1. Antiepileptika v léčbě pervazivních vývojových poruch	36
4. SOUHRN TEORETICKÉ ČÁSTI	38
4.1. Epilepsie	39
4.2. EEG epileptiformní abnormality	39
4.3. Východisko pro výzkumné cíle	39
5. VÝZKUMNÁ ČÁST KLINICKÁ	40
5.1. Výzkumné cíle	40
5.1.1. Epilepsie:	40
5.1.2. EEG abnormality:	40
5.2. Metodika	41
5.2.1. Soubor pacientů	41
5.2.2. Psychopatologický profil	41
5.2.3. Vyšetření intelektu	43
5.2.4. Klinické neurologické vyšetření	43
5.2.5. Elektroencefalografické vyšetření	43
5.2.6. Genetické vyšetření	44
5.2.7. Statistické hodnocení	44
5.3. Výsledky - obecné charakteristiky souboru	46
5.3.1. Psychopatologie a intelekt	46
5.3.2. Epilepsie	46
5.3.3. EEG	47
5.3.4. Autistická regrese	49
5.4. Výsledky - vztahy mezi klinickými charakteristikami	49
5.4.1. Epilepsie, EEG a mentální retardace	49
5.4.1. Epilepsie, EEG a autistická regrese	50
5.4.2. EEG a autistická psychopatologie	51
5.4.3. Epilepsie a autistická psychopatologie	52
6. Diskuse	55
6.1. Diskuse - všeobecné výsledky	55
6.1.1. Epilepsie	55
6.1.2. EEG epileptiformní abnormality	55
6.2. Diskuse - vztahy mezi klinickými charakteristikami	56
6.2.1. Epilepsie, EEG abnormality a mentální retardace	56
6.2.2. Epilepsie, EEG abnormality a autistická regrese	56
6.2.3. EEG a autistická psychopatologie	58
6.2.4. Epilepsie a autistická psychopatologie	58
6.3. Interpretace výsledků	60
6.3.1. Významně korelující položky CARS a ADI-R	60
6.3.2. Patofyziologické aspekty epilepsie a EEG abnormalit u PAS	61
6.4. Metodologická omezení	63
6.7. Souhrn klinické části	64
6.7.1. EEG abnormality	64
6.7.2. Epilepsie	64

7. LABORATORNÍ ČÁST	66
7.1. ÚVOD	66
7.1.1. Kvantitativní elektroencefalografie	66
7.1.2. Vznik a charakter EEG signálu	66
7.1.3. Lineární versus nelineární modely	67
7.1.4. EEG synchronizace, vazba a informační tok.....	68
7.1.5. Využití nelineárních EEG analýz v psychiatrii	70
7.1.6. Korelace EEG kvantitativních parametrů s vybranými klinickými.....	70
7.1.7. Nelineární EEG analýzy spánkových EEG záznamů	72
7.1.8. Spánek u poruch autistického spektra	72
7.1.9. Východiško pro výzkumné cíle - lze autismus považovat za diskonekční syndrom?	74
7.2.0. Výzkumné cíle.....	78
7.2. METODIKA	79
7.2.1. Soubor.....	79
7.2.2. Klinické údaje - škála CARS, Stanfordský-Binetův test, Gesselovy škály.....	83
7.2.3. Zdrojová EEG data	83
7.2.4. Výběr jednotlivých analyzovaných úseků.....	83
7.2.5. MESAN (Motolský Eeg Systém ANalýzy).....	85
7.2.6. Sledované parametry CER a CEI analýz:.....	90
7.2.7. Členění pacientů do skupin, statistické hodnocení	90
8. VÝSLEDKY	93
8.1. ANALÝZY CER	93
8.1.1. Meziskupinová porovnání	93
8.1.2. Vícerozměrné regresní analýzy	95
8.2. ANALÝZY CEI	96
8.2.1. Meziskupinová porovnání	96
8.2.2. Vícerozměrné regresní analýzy	99
9. DISKUSE	102
9.1. Meziskupinová porovnání - analýzy CER	102
9.1.1. Porovnání skupiny PVP s kontrolní skupinou.....	102
9.1.2. Porovnání podskupiny PVP s normálním EEG s podskupinou PVP s epileptiformním EEG	103
9.1.3. Porovnání kontrolní podskupiny s dysfázií s podskupinou bez dysfázie	103
9.2. Meziskupinová porovnání - analýzy CEI	103
9.2.1. Porovnání skupiny PVP s kontrolní skupinou.....	103
9.2.2. Porovnání podskupiny PVP s normálním EEG s podskupinou PVP s epileptiformním EEG	104
9.2.3. Porovnání kontrolní podskupiny s dysfázií s podskupinou bez dysfázie	104
9.3. Vícerozměrné regrese - analýzy CER.....	104
9.3.1. Všichni PVP	104
9.3.2. Celá kontrolní skupina.....	105
9.4. Vícerozměrné regrese - analýzy CEI	105
9.4.1. Všichni PVP (5).....	105
9.4.2. Celá kontrolní skupina.....	106
9.5. Porovnání v literárním údaji, obecná diskuze.....	107
9.5.1. Meziskupinová porovnání	107

9.5.2. Vztah CER a CEI analýz ke klinickým charakteristikám.....	109
9.6. Metodologická omezení.....	111
9.7. Závěrečné shrnutí.....	113
10. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY:.....	115

ČÁST TEORETICKÁ

1. ÚVOD

Dětský autismus jako hlavní představitel skupiny pervazivních vývojových poruch (dále PVP) představuje i po více než 60 letech probíhajícího výzkumu stále velkou výzvu pro odborníky jak z oblasti základního výzkumu tak i pro klinické pracovníky.

Závažnost této skupiny poruch byla dlouhou dobu podceňována, autismus byl zpočátku považován za velmi vzácné onemocnění. Po sjednocení a ustálení diagnostických kritérií a především díky zefektivnění diagnostických metod se však ukazuje, že se jedná o mnohem častější, navíc klinicky velmi závažné postižení. Včasná terapeutická intervence je podmíněna rozpoznáním prvních příznaků, přesnou diagnózou včetně stanovení prognózy a pečlivým dlouhodobým sledováním vývoje. Péče o pacienta s autismem je komplexní a vyžaduje pozornost celého týmu specialistů z různých medicínských oborů. Dosavadní léčebné možnosti jsou však nadále neuspokojivé.

Významnou a dosud kontroverzní otázkou je vzájemný vztah mezi pervazivními vývojovými poruchami, epilepsií a EEG epileptiformními abnormitami, které jsou s autismem ve vysoké míře asociovány. Je zvažován jejich patogenetický podíl na nepříznivém regresivním vývoji u některých pacientů, případný negativní vliv na intelektové funkce a behaviorální profil pacientů. Zdrojem inspirujících poznatků jsou také některé epileptické syndromy dětského věku, u nichž jsou pozorovány behaviorální problémy (hyperaktivita, agresivita, některé autistické rysy aj.), poruchy vývoje řeči a úbytek kognitivních schopností.

Překládaná práce si klade v teoretické části za cíl kritickou rekapitulaci dosavadních poznatků z této oblasti, ve výzkumné části zodpovězení několika dosud neuspokojivě vyřešených otázek. V této souvislosti přináší některé prioritní nálezy. Výzkumná část zahrnuje oddíl klinický, zabývající se analýzou vlivu komorbidity epilepsie a EEG abnormit na klinický obraz autismu (autistickou psychopatologii, intelektový profil, regresivní fenotyp) a oddíl experimentální. V něm je zkoumán vztah mezi subtilnějšími charakteristikami počítačově zpracovaného EEG signálu nelineárními metodami a základními klinickými charakteristikami pacientů s autismem a jejich porovnání s kontrolní skupinou pacientů.

2. LITERÁRNÍ PŘEHLED PROBLEMATIKY PERVAZIVNÍCH VÝVOJOVÝCH PORUCH

2.1. Vývoj konceptu autismu

Autismus je diagnóza popisná, zakládající se na přítomnosti určitých typických projevů v chování pacienta. Soubor pozorovaných příznaků tvoří tzv. autistický syndrom, který je u každého jedince značně variabilní. Diagnostická kritéria prošla dlouhým vývojem uplynulých decenií. Termín autismus se poprvé v systematickém popisu příznaků psychiatrických pacientů objevuje v roce 1911 u Bleulera (1911) pro popis jednoho ze symptomů schizofrenie.

Systematické používání termínu autismus ve spojení dětský autismus vychází ze zásadní práce amerického psychiatra Leo Kanner "Autistické poruchy afektivního kontaktu" (1943), v níž na souboru 11 dětí popsal nový klinický syndrom tzv. „časný infantilní autismus“ (early infantile autism). Kanner využil řeckého slova autos (sám) pro ilustraci do sebe uzavřeného světa takto postižených dětí. Od publikace Kannerova pojednání začal být autismus postupně považován za samostatnou klinickou jednotku, ačkoliv tehdejší etiologické východisko - důsledek emočně inadekvátní, citově chladné výchovy rodičů (Eisenberg a Kanner, 1956)- je z hlediska dnešních poznatků zcela mylné. Od osmdesátých let došlo díky zásadním pokrokům v oblasti vyšetřovacích metod k biologizaci náhledu na onemocnění; řada validních důkazů svědčí pro časně neurovývojové postižení.

Velkým přínosem pro vymezení současného podoby konceptu autismu a příbuzných poruch, zvláště pro jejich odlišení od schizofrenie byly práce Ruttera (1970, 1972) a Kolvina (1971). Téměř po tři desetiletí byl autismus mylně zařazován mezi skupiny schizofrenních psychóz v dětství. I když i nadále existovaly úvahy, že autismus může představovat rizikový faktor pro pozdější rozvoj psychotického procesu (Kantor et al., 1982; Petty et al., 1984; Clarke et al., 1989;), novější prospektivním sledování (Volkmar a Cohen, 1991; Mouridsen et al., 1999) tuto hypotézu nepotvrdila. V recentní studii (Sporn et al., 2004) se pacienti se schizofrenií s časným začátkem v dětství a předchozí komorbidní diagnózou PVP nelišili klinicky ani neuropsychologickými charakteristikami.

2.2. Základní charakteristiky jednotlivých typů pervazivních vývojových poruch

Pervazivní vývojové poruchy jsou tvořeny skupinou poruch, sdílející některé společné popisné charakteristiky. Slovo pervazivní odráží skutečnost, že je zásadním způsobem hluboce narušen časný vývoj v základních lidských dovednostech, především v sociální interakci, komunikaci, dále jsou patrné restrikce zájmových aktivit a stereotypní projevy v chování. Dětský autismus (dále DA) se svými tzv. "jádrovými příznaky" je prototypem poruchy tohoto diagnostického okruhu. Proto je také používán termín poruchy autistického spektra (dále PAS) (Allen). Základní příznaky tvoří triádu:

- kvalitativní narušení sociální interakce
- kvalitativní narušení komunikace
- omezené, stereotypní chování, zájmy a aktivity

U dětského autismu se příznaky manifestují před 3. rokem věku. U jednotlivých typů PAS se liší svým zastoupením, intenzitou a dynamikou vývoje, tedy především kvantitativně. Někteří autoři, např. Wingová, v této souvislosti hovoří o tzv. autistickém kontinuu. Zatím nebyl identifikován spolehlivý biologický marker umožňující rozlišení jednotlivých typů poruch mezi sebou navzájem ani na obecné úrovni PVP, kromě Rettova syndromu.

Diagnostická kritéria prošla v průběhu vývoje řadou změn a úprav ve smyslu postupné konvergence. Odlišnosti starších verzí klasifikačních systémů představovaly zásadní překážku ve výzkumu, relativizující hodnotu a význam řady starších studií. I přes výrazný pokrok v konceptuálním pojetí PVP a skutečnost, že jsou zatím současná diagnostická kritéria pro PVP v systému DSM-IV shledávána jako vyhovující (Mahoney et al., 1998), řada existujících výzkumných problémů si pravděpodobně v budoucnu vyžádá další revizi a redefinici autismu a celé skupiny PVP (Hrdlička, 2004).

Současná závazná diagnostická kritéria jsou přehledně shrnuta v MKN-10 (1992) a DSM-IV (1994) (kritéria pro dětský autismus pro MKN-10 jsou uvedena v příloze č. 1). Systémy i dnes vykazují určité drobné odlišnosti v názvosloví a počtu diagnostických jednotek. DSM-IV, čítající 6 jednotek (viz tab. 1), neobsahuje diagnózy Hyperaktivní porucha s mentální retardací a stereotypními pohyby a ani Atypický autismus, které zde spadají pod kategorii Pervazivní porucha jinak nspecifikovaná.

Tab.1: Rozdíly mezi kategoriemi MKN-10 a DSM-IV pro poruchy autistického spektra

MKN-10 (1992)	DSM-IV (1994)
Dětský autismus	Autistická porucha
Atypický autismus	Pervazivní vývojová porucha jinak nespecifikovaná (PDD-NOS)
Aspergerův syndrom	Aspergerova porucha
Jiná desintegrační porucha v dětství	Desintegrační porucha v dětství
Rettův syndrom	Rettova porucha
Hyperaktivní porucha s mentální retardací a stereotypními pohyby	-----
Jiné pervazivní vývojové poruchy	PDD-NOS
Pervazivní vývojová porucha nespecifikovaná	PDD-NOS

(adaptováno dle Hrdličky a Komárka, 2004)

Z uvedených diagnostických jednotek jsou nejvýznamnější z hlediska četnosti výskytu a klinické závažnosti především dětský autismus, Aspergerův syndrom a především svou závažností Jiná desintegrační porucha v dětství. Rozdíly mezi základními klinickými charakteristikami jednotlivých PVP zachycuje přehledně tabulce 2 (str.8). Níže jsou uvedeny základní charakteristiky k jednotlivým diagnostickým jednotkám, o dětském autismu je pojednáno podrobněji v následující části.

Historicky první prací zabývající se problematikou PVP je pravděpodobně Hellerův popis tzv. infantilní demence (Heller, 1908). Dříve byl používán termín Hellerův syndrom nebo progresivní desintegrační psychóza - (Corbett et al., 1977) odpovídající dnešním kritériím pro Jinou desintegrační poruchu v dětství dle MKN-10. Jedná se sice o vzácnější typ pervazivní vývojové poruchy s prevalencí kolem 0,2/10 000 (Fombonne, 2003), ale s těžší symptomatikou, výraznějším narušením a horší prognózou (Burd et al., 1988; Vokmar a Cohen, 1989, Lewis, 1996). Od klasického autismu se liší zpočátku především dynamikou

Tab. 2: Rozdíly mezi jednotlivými pervazivními vývojovými poruchami

Znak	Dětský autismus	Aspergerův syndrom	Rettův syndrom	Jiná desintegr. porucha	Jiné PVP
Věk při rozpoznání (roky)	0-3	>3	0,5-2,5	>2	různé
Pohlaví	M>Ž	M>Ž	Ž	M>Ž	M>Ž
Inteligence	MR-norma	podprůměr-norma	závažnější MR	závažnější MR	MR-norma
Regrese	někdy	ne	ano	ano	většinou ne
Řečové schopnosti	převážně omezené	dobré	velmi špatné	velmi špatné	různé
Sociální schopnosti	velmi špatné	špatné	závisí na věku	velmi špatné	různé
Omezené zájmy	různé	ano	nevalidní rys	nevalidní rys	různé
Rodinná anamnéza podobných obtíží	málokdy	často	ne	ne	?
Výskyt epilepsie	běžný	ne	velmi častý	běžný	?
Prognóza	různá	většinou dobrá	velmi špatná	velmi špatná	různá

(adaptováno dle Hrdličky a Komárka, 2004)

nástupu příznaků. Minimálně do věku 2let není patrné významnější vývojové narušení, typicky mezi 3.-4. rokem však dochází v průběhu 6-9 měsíců k postupné ztrátě získaných dovedností v oblasti komunikace, sociální interakce, prohlubuje se mentální retardace do nižších pásem než u DA. Etiologie je dosud nejasná, na obecné rovině jsou zvažovány genetické faktory v kombinaci s enviromentálním stresem, u přibližně poloviny případů lze retrospektivně identifikovat precipitační faktor typu epileptického záchvatu, febrilií, očkování nebo virovou infekci (Malhotra a Gupta, 2002; Mouridsen, 2003). Významně vyšší výskyt epileptických záchvatů (77% vs 33%; Mouridsen et al., 1998) a EEG abnormalit (54% vs

19%; Mouridsen et al., 2000) představuje hlavní neurobiologickou odlišnost od klasického DA.

Rettův syndrom známý od roku 1965 (Rett, 1966; Tsai, 1992) je jako jediný ze skupiny PVP způsobený mutací jediného genu (Amir et al., 1999) a to na dlouhém raménku X chromozomu (mutace MECP2 genu, Xq28). Vyskytuje se poměrně vzácně (6-7/100 000) a téměř výlučně u žen. Po přibližně 5 měsících zpravidla fyziologického vývoje se objevuje stagnace, následovaná poměrně rychle progredující regresí mezi 1. a 2. rokem života. Dochází ke ztrátě řeči, výraznému zhoršení jemné motoriky a retardaci růstu hlavy. Fakultativně se vyskytuje intermitentní hyperventilace, pravidelněji pak krouživé pohyby rukou, tzv. "mycí pohyby". Onemocnění má progredientní ráz, i když narušení sociability nebývá natolik výrazné jako u DA, dochází k těžkému mentálnímu deficitu a motorickému postižení.

Problematickou kategorií skupiny PVP je Hyperaktivní porucha s mentální retardací a stereotypní pohyby. Je málo diagnostikována, chybí výraznější narušení kvality sociálního kontaktu ve smyslu DA, IQ je nižší 50, pacienti vykazují kromě motorických stereotypií také automutilační tendence. V manuálu DSM-IV tato porucha není zahrnuta.

Pacienti nesplňující diagnostická kritéria pro explicitněji definované PVP jsou zařazováni do kategorií Jiná pervazivní vývojová porucha a Pervazivní vývojová porucha nspecifikovaná v MKN-10.

Atypický autismus diagnostikujeme tehdy, pokud příznaky nesplňují kritéria všech tří základních diagnostických kritérií pro DA, nebo se manifestují až po 3. roce života.

Pojem Aspergerův syndrom (AS) je užíván přes 20let (Wing, 1981); nese jméno autora prvního klinického popisu Hanse Aspergera (1944). Některými autory je oprávněnost existence samostatné jednotky zpochybňována (např. Ozonoff et al., 2000; Frith, 2004) a je považována za lehčí formu autismu bez průkazných rozdílů od vysoce-funkčního autismu (HFA), tj. poruchy tvoří kontinuum. Nicméně mezi většinou autorů se shoduje na významných rozdílech oproti HFA ve smyslu vyšší prevalence, lepších intelektových schopností, menšího narušení kvality sociální interakce u AS (Gillberg, 1998; Propper et al., 1999; Klin et al., 2000). Další studie umožňující lepší rozlišení od HFA jsou nutné k upřesnění sociálních i mimo-sociálních dovedností ranějších vývojových stadií (Frith, 2004).

2.3. Obecné charakteristiky dětského autismu

2.3.1. Epidemiologie

Hlavní rysem epidemiologických studií autismu je vyšší prevalence v novějších studiích založených na současných diagnostických kritériích oproti starším studiím, vycházejícím ze systému DSM-III. Významným faktorem je rovněž zlepšení citlivosti screeningových metod a diagnostických nástrojů, další příčiny včetně skutečného nárůstu incidence, ale i možnosti falešně pozitivních diagnóz jsou nadále diskutovány. (Charman, 2002). Metaanalýza zpracovaná Fombonem (1999) udává medián prevalence dětského autismu 5,2/10 000, při zařazení i novějších studií roste prevalence pro všechny formy PVP až na 27,5/10 000, u dětského autismu minimálně na 10/10 000 (Fombonne, 2003). V metaanalýze osmnácti studií realizovaných v letech 1994-2004 je udáván medián prevalence 12,7/10 000 při vyšším výskytu u chlapců oproti dívkám 4,3:1 (Volkmar et al., 2005).

2.3.2. Genetika

Postavení autismu mezi psychiatrickými onemocněními co se heritability týče je výlučné. Konkordance monozygotních dvojčat pro širší příznaky autistického spektra se pohybuje kolem 90%, pro samotný autismus přesahuje 60%, zatímco u dizygotních je nízká, blížíci se sourozencům různého věku, tj. 2-3% (Bailey et al., 1995; Volkmar et al., 1999). Pro srovnání, u schizofrenie je konkordance monozygotních dvojčat udávána kolem 48% (Tsuang, 2000). V širším příbuzenstvu byly populačními screeniny zachyceny ve velké míře sub-syndromální příznaky, označované jako širší autistický fenotyp (broader phenotype) (Baylley et al., 1998; Piven a Palmer, 1999). V příbuzenstvu pacientů s autismem je popisován vyšší výskyt psychiatrických komorbidit (schizofrenie, afektivní poruchy, úzkostné poruchy) (Bolton et al., 1998). Typ dědičnosti je multifaktoriální. Celogenomovými vazebnými studiemi jsou především lokusy 7q, 2q, 15q, 16q označovány jako slibné oblasti, nesoucí možné predisponující geny. Pozornost mezi kandidátními geny je zaměřována na strukturální vývojové geny, nebo geny determinující biochemismus CNS (homeotický vývojový gen HOXA1; gen pro serotoninový transportér SLC6A4; GABA-A receptor GABRB3). [10, 11] Přehled genetických a epigenetických faktorů přinesli Newschaffer et al. (2002). Mezi epigenetickými faktory mohou být významné rovněž rizikové faktory během gravidity (určité

virové infekce, např. rubeola; expozice thalidomidu), dále pre- a perinatální komplikace (Szatmari et al., 1998).

2.3.3. Výskyt jiných poruch spojených s autismem

Případy autismu asociovaného s jinou diagnostikovatelnou poruchou (kromě epilepsie diskutované níže a sensorických poruch) netvoří zřejmě více než 10 % (Volkmar et al., 1999; Tanguay, 2000; Fombonne, 2003), s výjimkou sy fragilního X chromozomu a tuberózní sklerózy u níž je zvažován i částečný etiopatogenetický vta h s DA (Harrison a Bolton, 1997; Bolton et al., 2002).

Z psychiatrických komorbidit autismu vysoko převažuje mentální retardace s přibližně 75% výskytu, ze 2/3 středně těžkého a těžkého stupně (Wing, 1996; Sadock a Sadock, 1999).

2.3.4. Symptomatika

Baghdalli et al. (2003) udávají, že více než 1/3 rodičů vnímá odchylku ve vývoji dítěte v 1.roce života, zatímco ve 2.roce je zachycena již naprostou většinou rodičů (Sadock a Sadock, 1999). Příznaky se začínají manifestovat u většiny pacientů postupně, s maximálním vyjádřením mezi 4.-5. rokem života. Nejdříve bývají patrné deficity sociální interakce, později ve vývoji řeči a herních aktivitách. Přibližně 1/3 případů tvoří regresivní fenotyp, tzv. že pacienti ztrácejí již získané dovednosti (verbální i neverbální) a to jak z úrovně zcela normální, nebo již s přítomnými příznaky autismu (podrobněji o regresivním vývoji viz kap. 3.3.1). U části pacientů může docházet ve školním věku k částečnému odeznívání příznaků. V období adolescence dochází často ke zvýraznění behaviorálních problémů (Rutter, 1970; Gillberg a Schaumann, 1981; Gillberg, 1989). V dospělosti je zpravidla symptomatika již stabilní, v oblasti jádrových příznaků jde však o defekt celoživotní. Nejvýznamnějšími prognostickými faktory jsou úroveň komunikace a intelektu. Podrobně o průběhu a prognóze referují longitudinální studie (např. Nordin a Gillberg, 1998; Seltzer et al., 2003; Howlin et al., 2004).

2.3.5. Subtypizace autismu

Autistický fenotyp je značně inter i intraindividuálně variabilní. Heterogenita syndromu je jednou ze základních komplikací na poli výzkumu, vyžadující další jemnější subklasifikace.

Význam subtilnějšího dělení je v neposlední řadě také praktický. Starší modely subtypizace jsou založeny především na klinickém pozorování, k objektivizaci slouží řada behaviorálních škál.

Klinicky hojně užívané je dělení do 3 skupin dle tíže autistické symptomatiky (lehká, středně těžká, těžká). Praktický význam má dělení dle tzv. funkčnosti, neboli adaptability (komplexní kvalita - základní proměnné tvoří sociální chování, komunikace, hra, intelekt). Jedinci bez MR a s funkční řečí tvoří skupinu vysokofunkčního autismu (HFA-high functioning autism), převažují však pacienti se středně-funkčním a nízkofunkčním autismem. Dle sociálního chování je rozlišován typ aktivní, ale zvláštní, dále pasivní a osamělý Wingová (1987, 1997).

Velké úsilí je věnováno identifikaci podskupin na základě bioklinického profilu ve velkých souborech s využitím klusterových analýz, dosud však bez v praxi využitelných výsledků. Např. korelací strukturálních nálezů MRI a autistické psychopatologie se zabývali Hrdlička et al. (2002).

2.3.6. Diagnostika

Časová prodleva mezi prvním podezřením na vývojovou abnormalitu a stanovením správné diagnózy PVP s následným zahájením terapie se postupně zkracuje. Současná tendence k co nejčasnějšímu záchytu prvních příznaků vyvíjejícího se autistického syndromu je reflektována probíhající validizací řady nových screeningových nástrojů.

Kategorická diagnostická kritéria systémů ICD-10 a DSM-IV byla implementována do dvou základních multidimenzionálních diagnostických nástrojů, které jsou považovány za současný zlatý standard diagnostiky autismu s vysokou reliabilitou mezi skórujícími a dostatečnou senzitivitou a specificitou (Filipek et al., 1999). Prvním je semistrukturované interview s hlavní pečující osobou ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised) (Lord et al., 1994), které je revidovanou verzí původního ADI (Autism Diagnostic Interview) (Le Couteur et al., 1989). ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule) spočívá naopak v přímém pozorování reakcí dítěte na vyšetřujícího a má různé modifikace ADOS; PL-ADOS (Pre-lingual); ADOS-G (Generic) (Lord et al., 1989; DiLavore, 1995; Lord et al., 1997, 2000). Detailněji budou popsány ADI-R, a v České republice nejčastěji používaný screeningový nástroj CARS (Schopler et al., 1980) v metodice výzkumné části. K jejich použití je nezbytná

dostatečná klinická zkušenost, velmi vhodné je tréninkové určování reliability mezi hodnotícími osobami, pro ADI-R je nutné speciální zaškolení.

Nově byl v ČR vyvinut dotazník DACH (Dětské autistické chování) (Thorová, 2003). Ve světě je v běžném užívání celá řada dalších nástrojů, např. ABC (Autism Behaviour Checklist) (Krug et al., 1980), M-CHAT (Modified Checklist for Autism in Toddlers) (Robins et al., 2001), BRIAAC (Behaviour Rating Instrument of Autistic and Atypical Children (Ruttenberg et al., 1977), BOS (Behaviour Observation Scale for Autism (Freeman et al., 1980).

Do diferenciálně diagnostické rozvahy je z jiných diagnostických okruhů nutné zahrnout schizofrenii s časným začátkem, demence v dětství, hyperkinetické poruchy, poruchu se stereotypními pohyby, obsedantně kompulzivní poruchu, (s)elektivní mutismus, poruchu opozičního vzdoru, disharmonický vývoj osobnosti se schizoidní rysy, sociální úzkostnou poruchu v dětství (Hrdlička, 2004).

Samostatný problém představuje odlišení od mentální retardace, vývojových poruch řeči, Landau-Kleffnerova syndromu a především příbuzných jednotek v rámci spektra autistických poruch.

2.3.7. Terapie

Léčebné možnosti PVP zůstávají nadále omezené. Strukturované učení, nácviky komunikace a sociálních dovedností představují základní terapeutické strategie, jejichž účinnost je zásadně ovlivněna včasným zahájením (Thorová et al., 2004). Aplikovaná behaviorální analýza (a farmakoterapie jsou používány k symptomatickému ovlivnění nežádoucích projevů v chování. Při volbě vhodného psychofarmaka se uplatňuje se pravidlo syndromologického ovlivnění (Hrdlička a Propper, 2000). Z psychofarmak jsou nejlepší a nejrozsáhlejší zkušenosti s haloperidolem (např. Anderson et al., 1984; Perry et al., 1989) a nověji s risperidonem (Research Unit on Pediatric Psychopharmacology Autism network, McCracken et al., 2002), dále s antidepresivy SSRI (McDougle et al., 2003). Neuroleptika se uplatňují především při léčbě agresivity a hyperaktivity, antidepresiva SSRI příznivě ovlivňují úzkostné a depresivní stavy, dále pak rituály a obsese. Obě skupiny farmak účinně tlumí automutilační impulzy. Látky ze skupiny antiepileptik byly s částečným efektem nasazovány neselektivně bez ohledu na EEG k symptomatické redukci agresivity a impulzivity. O jejich efektu je pojednáno podrobněji v kap.3.5.2.1.

2.4. Stručný přehled neurobiologie autismu

2.4.1. Neurobiologická teorie patogeneze

Za jednu z primárních příčin je považováno časné narušení intrauterinního vývoje CNS v období krátce po uzavření neurální trubice. Základní postižení mozkového kmene má negativní důsledky jednak přímo na vlastní úrovni kmenové (auditoriální dysfunkce, atypický vývoj serotoninergních systémů), dále i na cerebellární a limbické funkce s následnou defektní autoorganizací a sekundárně atypicky se vyvíjejícím kortexem. Dynamika růstu CNS u pacientů s autismem vykazuje signifikantní odchylky od zdravých jedinců. Longitudinální sledování odhalila věkově vázanou makrocefalii (Courchesne et al., 2001, 2003). Při narození vykazují v průměru menší obvod hlavy (kolem 25. percentilu), ovšem mezi 2.-3. rokem již 90% dětí s autismem významně vyšší objem mozku než zdravé děti. Tento významný rozdíl přetrvává až do období 12.-13. roku (Aylward et al., 2002). Odlišný růstový vzorec CNS u autismu je pravděpodobně spjat dysfunkčním působením a abnormitami v systému mozkových růstových faktorů (brain-derived neurotrophic factor, brain-derived growth factor) (Perry et al., 2001; Nelson et al., 2001). Jedním z podstatných faktorů souvisejích rovněž a abnormálním růstem CNS u autistů je nedostatečná "pruningová optimalizace" kortikálních synapsí (Komárek, 2004).

2.4.2. Zobrazovací metody

Dosud provedené morfologické studie konstatovaly abnormity v řadě oblastí centrálního nervového systému. Některé studie se však nezdařilo replikovat, obecně trpí nižší konzistencí výsledků. Abnormity byly popsány v celkové velikosti mozku (viz výše), kortikální morfologie na makroskopické i mikroskopické úrovni, temporálního, frontálního i parietálního laloku, amygdaly, hippocampu, corpus callosum, ncl. caudatus a mozečku (přehled viz Propper et al., 2004). Metaanalýzami dosud provedených studií byly potvrzeny signifikantní rozdíly oproti zdravým kontrolám ve smyslu většího celkového objemu mozku, komor a mozečku, naopak autisté vykazují menší objem corpus callosum a mozkového kmene (Skodol a Edwards-Brown, 2004; Palmen a van Engeland, 2004).

Při strukturních odlišnostech CNS vykazují autisté rovněž atypickou aktivaci mozku při primárním zpracovávání různých vizuálních podnětů v expozičních diskriminačních testech

(lidská tvář/neživý předmět). Spolehlivě dokumentovanou abnormitou je vyšší aktivace gyrus temporalis inferior vpravo a nižší míra aktivace v pravém gyrus fusiformis, dále obustranně menší aktivace amygdaly. (Schultz et al., 2000).

2.4.3. Neurochemie

Nejkonzistentnějším nálezem jsou abnormity serotoninergního systému ve smyslu hyperserotoninémie (Cook, 1996). Serotonin je významným autoregulátorem vývoje CNS, jeho patogenetický podíl na rozvoji autismu je dále zkoumán (Whitaker-Azmitia, 2001; Chugani, 2002). Byly prokázány alterace i jiných neuromediátorových systémů, např. endogenních opioidů. (Tordjman et al., 1997). Rovněž byla prokázána snížená noční exkrece melatoninu (Tordjman et al., 2005). V ostatních mediátorových systémech nebyly abnormity dosud jednoznačně doloženy.

2.4.4. Elektrofyziologie

Tato práce se zabývá primárně nálezy z oblasti elektroencefalografie (EEG), které budou probrány podrobně v dalších kapitolách. Na tomto místě je uveden stručný výsledek ostatních metod.

Dosavadní studie upozorňují na abnormity sluchových evokovaných potenciálů, nejčastěji byly nalézány prodloužené sluchové latence (Wong a Wong, 1991; Klin, 1993; Maziade et al., 2000; Nagy a Loveland, 2002). ERP (event.related potentials) byly rovněž aplikovány při studiu mozečkových funkcí při prostorově vázané pozornosti (Townsend et al., 2001). Ceponiene et al. (2003) upozornil na snížení specifické řečově vázané koncentrace auditorní pozornosti u pacientů s vysokofunkčním autismem. Ferri (2003) konstatoval věkově vázané abnormity MMN (mismatch negativity) a novelty-related P3a komponenty sluchových ERP ve skupině pacientů s nízkofunkčním autismem v porovnání se zdravými kontrolami. Valdizan et al. (2003) zjistili rozdíl mezi skupinou pacientů s autismem a pacientů s AS. Autisté měli v porovnání s pacienty s AS výrazně prodlouženou latenci vlny N400. Elektromyografii (EMG) zmiňují pro úplnost, její výzkumné využití je spíše sporadické a spočívá v analýze abnormích posturálních vzorců (Schmidt et al., 2003).

3. EPILEPSIE A EEG ABNORMITY U PERVAZIVNÍCH VÝVOJOVÝCH PORUCH

3.1. Základní charakteristiky epilepsie a EEG abnormalit u pervazivních vývojových poruch

Vzájemný vztah mezi epilepsií a skupinou PVP zůstává navzdory intenzivnímu výzkumu a řadě provedených studií kontroverzní. Epilepsie představuje jednu z velmi častých komorbidit skupiny PVP. Někteří autoři dokumentovali její asociaci s horším intelektovým profilem pacientů a regresivním fenotypem, výsledky se však ne v jiných souborech nezdařilo replikovat. Překvapivě málo pozornosti bylo věnováno vlivu epilepsie na autistickou symptomatiku, přičemž případné přesvědčivé závěry by mohly mít významné diagnostické a terapeutické implikace. Vzhledem k vývoji a opakovaným změnám diagnostických kritérií pro autismus a příbuzné poruchy, tj. PVP, či PAS, se tato práce zaměřuje na studie publikované po roce 1980, kdy se poprvé v DSM III (1980) objevila závazná kritéria pro autismus a byla vydána „International Classification of Seizures“ (WHO, 1981).

První zmínku o výskytu epilepsie u autismu se objevuje již v původní práci Kanner (1943). Ve skupině dětí popsal u jednoho pacienta epileptické záchvaty a abnormální EEG záznam. V rámci jeho konceptu psychogenní etiologie (Eisenberg a Kanner, 1956) nebyla tomuto nálezu věnována větší pozornost. V průběhu dalších desetiletí minulého století však sehrálo opakované pozorování častého výskytu epilepsie (Creak, 1963; Creak a Pampiglione, 1969; Rutter, 1970; Deykin a McMahon, 1979) a EEG abnormalit (Brown, 1963; White et al., 1964; Lotter, 1967; Rutter a Lockyer, 1967; Creak a Pampiglione, 1969; DeMeyer et al., 1973; Gubbay et al., 1970; Kolvin et al., 1971; Waldo et al., 1985; Tsai et al., 1985; Olsson et al., 1988; Ritvo et al., 1990) u poruch autistického spektra podstatnou úlohu v biologizaci problematiky. Přítomnost epilepsie a EEG abnormalit byla interpretována jako projev předpokládané mozkové dysfunkce.

3.1.1. Výskyt a nástup epilepsie

Rutterem (1970) byla poprvé popsána vyšší incidence epilepsie u pacientů s autismem a to přibližně u čtvrtiny pacientů. Do současnosti byl opakovaně v souborech autistických pacientů zaznamenáván vyšší výskyt epilepsie v porovnání s normální dětskou a adolescentní populací (0,5%) (Rosii et al., 1995). Volkmar a Nelson (1990) zjistili 3-22krát vyšší věkově vázanou incidenci záchvatů v časném dětství, než v běžné dětské populaci (Cooper, 1975).

Vyšší výskyt záchvatů u autismu platí i v porovnání s jinými psychiatrickými onemocněními (Volkmar, 1998). Ve studii Wongové (1993) bylo ve skupině autistů riziko vzniku epilepsie vyšší než v kontrolních skupinách pacientů s vývojovou dysfázií, resp. s Downovým syndromem.

Sumarizace osmi reprezentativních studií provedená Volkmarem (1998) upřesnila výskyt epilepsie u autismu mezi 4,8 - 26,4%, s mediánem výskytu na úrovni 16,7%.

Kumulativní riziko nástupu epilepsie ve dvou longitudinálních studiích pacientů od časného dětství do dospělosti činilo 25% (Lockyer a Rutter, 1970), resp. 33% (Gillberg a Steffenburg, 1987). Ve studii Volkmar a Nelsona (1990) dosáhlo kumulativní riziko rozvoje záchvatů do 18. roku 29%. Rapinovou (1995) je popisováno kumulativní riziko epilepsie 13% ve věku 5let a 34% ve dvacátém roce života.

Vymezení období s nejčastějším nástupem epilepsie u autismu bylo donedávna stále předmětem diskusí (Mouridsen, 1999). Začátek záchvatů se objevuje v různé míře ve všech věkových kategoriích, na bimodálním rozložení se nyní shoduje již převážná většina autorů (Tuchman, 2002). Dětství do pátého roku života a období po 10. roce věku a adolescence jsou považovány za období s maximálním výskytem počátku epilepsie, přičemž mezi těmito dvěma obdobími dochází k průběžnému mírnému nárůstu výskytu (Volkmar a Nelson, 1990; Deykin a MacMahon, 1979; Rutter, 1984; Gillberg a Steffenburg, 1987; Volkmar, 1998). Volkmar a Nelson (1990) sledovali věkově specifickou frekvenci výskytu záchvatu u 192 pacientů diagnostikovaných dle DSM III, z nichž mělo 21% záchvatovité onemocnění (FC vyloučeny; nejčastější typ generalizované tonicko-klonické z.). Skupina bez záchvatů měla významně vyšší IQ: IQ < 50 mělo pouze 57,9% vs 81,4% pacientů se záchvaty, přičemž věk při vyšetření se mezi dvěma skupinami nelišil. Ve skupině se záchvaty autoři zaznamenali významně dřívejší začátek autistické symptomatiky. Záchvaty byly častější ve skupině pacientů s nižším IQ. Studie ozřejmila dvě období s maximálním výskytem začátku záchvatů - časně dětství do 3 let věku a adolescence.

Rossiová et al. (2000) studovali retrospektivně soubor 60 pacientů o průměrném věku 17,2 let v době vyšetření se zaměřením na charakteristiky epilepsie. Prevalence epilepsie v souboru byla 38,3%; prevalence EEG paroxysmálních abnormit bez epilepsie byla 6,7% a tedy vyšší, než v adolescentní a dospělé populaci s psychiatrickými onemocněními (2,6%). Průměrný věk při prvním záchvatu byl 11let 11měs. U 66,7% pacientů začaly záchvaty po 12. roce života, z

nichž mělo 65,2% parciální záchvaty. V jiné studii stejné skupiny (Rossiová et al., 1995) byla zaznamenána prevalence 23,6% epilepsie (včetně FC) v souboru 106 pacientů o průměrném věku 12let. Průměrný věk začátku záchvatů byl 10let s tím, že u téměř poloviny (45%) začaly záchvaty až po desátém roce života.

Wongová (1993) považuje nástup epilepsie za nejčastější během prvního roku života. V prospektivní studii sledující 246 dětí s PAS zjistila, že 7,6% z nich s jasnou diagnózou autismu (N=145) a 5% s autistickými rysy (N=101) mělo epilepsii. Průměrný věk při prvním záchvatu byl 10 měsíců. Většina počátečních záchvatů byly infantilní spasmy a myoklonické záchvaty. Autorka nezjistila žádný vztah mezi věkem při začátku záchvatů, typem záchvatů, pohlavím, intelektem a výsledným průběhem epilepsie. Závěr studie byl zřejmě ovlivněn nižším věkovým průměrem v souboru (8let 2měs). Pacienti naplňující kritéria dětského autismu měli časnější nástup záchvatů (do 1.roku života), zatímco u pacientů s mírnějšími autistickými rysy byl zaznamenán pozdější nástup. 45% ze skupiny infantilního autismu mělo úplnou remisi v průměru po 18měsících trvání a to i v případě infantilních spasmů.

Na *poměr pohlaví* u pacientů s PAS a komorbidním výskytem epilepsie jsou částečně rozporuplné názory (Tuchman et al., 1991; Wongová, 1993). Převažuje však názor, že se záchvaty vyskytují častěji u žen s autismem (Tuchman et al., 1991, Tuchman et al., 1992; Elia et al., 1995). Jsou spojovány s častějším výskytem motorického a kognitivního deficitu u dívek s autismem (Tuchman, 1991).

3.1.2. Typy záchvatů

Ze semiologického hlediska představují záchvaty u PAS značně heterogenní skupinu. U žádného epileptického syndromu nebyla nalezena častější korelace s autismem (Elia et al., 1995). V literatuře jsou s různou četností popisovány generalizované motorické záchvaty, periody absencí, komplexně-parciální záchvaty a myoklonie (Olsson a Steffenburg, 1988; Gillberg a Schaumann, 1983; Volkmar a Nelson, 1990; Tuchman et al., 1991; Elia et al., 1995; Rossi et al., 1995 a 2000). Nicméně komplexně - parciální (Elia et al., 1995), nebo v recentní studii Steffenburga et al. (2003) parciální záchvaty byly u pacientů s autismem opakovaně popisovány jako nejčastější.

3.1.3. Průběh epilepsie

Jak již bylo řečeno, žádný z epileptických syndromů není pro autismus specifický a průběh tedy záleží na konkrétním typu a etiologii epilepsie. Např. u dětí s infantilním autismem mělo 45% úplnou remisi v průměru po 18měsících trvání a to i v případech infantilních spasmů (Wong, 1993). Ve studii Amana et al. (1995) se zastoupením pacientů všech věkových kategorií mělo přibližně 19% subjektů více než jeden záchvat za měsíc. Přibližně 40% pacientů ve studii mělo tříletý interiktální interval. Ve výše zmiňované studii Rossiové et al. (2000) byly záchvaty kompenzovány po dobu nejméně 2 let u 44,4% pacientů, zatímco nekontrolované záchvaty se objevovaly u 27,8%. Dle názoru Tuchmana (2002) zpravidla převažují pacienti u nichž jsou záchvaty kompenzovány.

3.1.4. Rizikové faktory rozvoje epilepsie u autismu

(Ballaban-Gilová a Tuchman, 2000; Tuchman, 2002) se shodují v identifikaci 3 hlavních rizikových faktorů pro výskyt epilepsie u autismu:

- vyšší věkový průměr souboru (viz bimodální věkové rozložení nástupu epilepsie)
- nižší kognitivní úroveň souboru
- těžší stupeň poruchy řeči

Tuchman et al. (1991) udali na velkém souboru pacientů s autismem (N=314) 6% výskyt epilepsie spolu s těžkou mentální retardací, v kombinaci s motorickým deficitem, pozitivní perinatální anamnézou nebo asociovanou jinou diagnostikovatelnou poruchou nebo pozitivní rodinné anamnéze výskytu epilepsie. Za těchto podmínek byl výskyt epilepsie srovnatelný s kontrolní skupinou 237 dysfatických dětí (8%). Významné riziko pro epilepsii představuje těžký řečový deficit v podobně percepční dysfázie nebo afázie (Rapin a Dunn, 1997). V podskupině autistických pacientů s touto řečovou poruchou se zvýšil výskyt epilepsie na 41% oproti 8% u pacientů s dysfázií bez příznaků autismu.

Riziko je dále zvyšováno přítomností výraznějšího motorického deficitu a pozitivní rodinnou anamnézou epilepsie (Tuchman et al., 1991, 1992). Ve studii Olssona et al. (1988) měli vyšší riziko výskytu epilepsie pacienti s komorbidní mozkovou obrnou.

Tuberózní skleróza (dále TS) je významně asociována jak s vyšším výskytem epilepsie, tak i autismu. Jedná se o geneticky podmíněnou s prevalencí 1/10-20 000 v dětské populaci. Příčinou jsou mutace dvou tumor - supresorových genů - (TSC1 na 9q34 a TSC2 na 16p13.3)

(Astrinidis et al., 2002). V patogenezi se uplatňují jejich proteinové produkty hamartin a tuberin, tubery představují potenciální epileptogenní ložiska. Zpočátku se porucha manifestuje v časném dětství infantilními spasmy, nebo parciální záchvaty s tendencí k sekundární generalizaci. V epidemiologických studiích bylo zjištěno, že se TS vyskytuje přibližně u 1% pacientů s autismem. 50-60% pacientů s TS trpí mentální retardací a u 43-86% pacientů se vyvíjí autistický syndrom (Harrison a Bolton, 1997). Tyto výsledky poukazují na významnou asociaci mezi těmito dvěma poruchami. V retrospektivní studii Boltona et al. (2002) byla zjištěna signifikantní asociace mezi temporální lokalizací tuberů, epileptickou aktivitou temporálně začínající před 3. rokem věku a rozvojem autismu, bez vlivu laterality tuberů. Zajímavé bylo nižší riziko rozvoje autismu, pokud záchvaty začínaly až po 2. roce života. Autoři v souladu se současnými klasifikačními kritérii uváděli, že se autistický syndrom vyvine po 3. roce života s daleko menší pravděpodobností.

Starší studie upozorňovaly na vysoký výskyt perinatálních komplikací v podskupině s epilepsií, (např. Olsson et al., 1988), později byl jejich předpokládaný vliv zpochybněn (Rossiová et al., 1995); autoři hodnotili pre-peri ani postnatální antecedenty jako nevýznamné. Riziko je dále zvyšováno přítomností výraznějšího motorického deficitu a pozitivní rodinnou anamnézou epilepsie (Tuchman et al., 1991, 1992). Ve studii Olssona et al. (1988) měli vyšší riziko výskytu epilepsie pacienti s komorbidní mozkovou obrnou.

Pozornost je zákonitě zaměřena na identifikaci genetických faktorů. Gurrieri et al. (1999) publikovali kazuistiku atypického autismu a epilepsie - od matky inheritovaná duplikace 15q11-q13. Oblast 15. chromosomu je známa četnými duplikacemi a inverzemi u autismu a je významnou i pro epilepsii (Torrise et al., 2001). U familiárních forem autismu jsou rovněž zkoumány abnormality sodíkových kanálů SCN1-3A (Weiss et al., 2003).

3.1.5. Vztah epilepsie k rozvoji autismu

Infantilní spasmy s následným rozvojem autistického syndromu byly popsány již ve starší kazuistické studii Tafta a Cohena (1971).

Riikonen a Amnell, 1981 uskutečnili populační studii souboru 192 dětí s infantilními spasmy. U 24 pacientů s kryptogenními záchvaty (12,5%) v souboru se vyvinula autistická porucha dle Rutterových kritérií (Rutter a Lockyer, 1967; Rutter a Hersov, 1977), častěji u pacientů se svalovou hypotonií. Autistické příznaky jevíly tendenci k částečnému ústupu s

věkem. Časté byly psychomotorické záchvaty a strukturální abnormality temporálního laloku. Pokud byly infantilní spasmy symptomatické v souvislosti s tuberózní sklerózou, autismus se vyvinul až u 70% pacientů (Hunt a Denis, 1987).

Steffenburg et al. (1996) pozorovali ve skupině se společným výskytem mentální retardace a aktivní epilepsie výskyt autistické poruchy v 27% případů.

V novější studii porovávající účinnost ACTH a Vigabatrinu v léčbě infantilních spasmů diagnostikovali Askalan et al. (2003) 3 případy dětského autismu ve skupině 9 pacientů, z nichž prodělali všichni vývojovou stagnaci či regres. Všichni pacienti s pozdějším rozvojem autismu měli hůře kompenzovatelné symptomatické spasmy a epilepsii. Tendence k rozvoji autismu při výskytu infantilních spasmů byla potvrzena i novější studií Boltona et al. (2002).

3.1.6. Výskyt EEG abnormalit u autismu

Elektroencefalografie byla od 60. let minulého století jednou z prvních dostupných metod k funkčnímu vyšetření pacientů s autismem (Brown, 1963; White et al., 1964; Lotter, 1967; Rutter a Lockyer, 1967; Creak a Pampiglione, 1969). Prevalence EEG epileptiformních abnormalit udávaná literaturou je vysoká, především u starších studií se pohybovala v širokém rozmezí (10-83%). V řadě studií má více než polovina autistických subjektů EEG abnormalitu, s možností výskytu ve všech oblastech kortexu, většinou bilaterálně (Minschew, 1991) bez ohledu na současný výskyt záchvatů (Tsai et al., 1985). Nověji je výskyt EEG abnormalit u autismu udáván konzistentněji mezi 32 – 45% u neopakovaných záznamů (Cohen, Volkmar, 1997).

Zhodnocení významu EEG abnormalit a bylo ve starších studiích komplikováno zařazováním pacientů s širokým spektrem organických mozkových lézí, rozdílnými kritérii hodnocení EEG abnormalit, rozdílnou délkou záznamu, proměnlivým stavem vigily/poměrem denních a nočních záznamů, případně jejich opakováním (Cohen a Volkmar, 1997). Je zřejmé, že opakované standardní denní záznamy (EEG abnormality u 40% pacientů při 1 záz.; 60% při 2, 80% při 3 a více záznamech dobré kvality ve studii Smalla (1975) či spánkové monitorace o dostatečné délce rovněž zvyšují senzitivitu zachycení EEG paroxysmální aktivity (dále EEG PA). Při použití magnetoencefalografie (Lewine a Orrison, 1995) ve spánku u pacientů s autismem a regrese vystoupilo procento zachycené EEG PA až na 82%, zatímco simultánně

provedená noční EEG monitorace odhalila jejich výskyt pouze u 68% pacientů (Lewine et al., 1999).

V dosavadních studiích byly epileptiformní EEG abnormality prokazatelně asociovány s výskytem epilepsie (Volkmar, 1998). Řada autorů ovšem upozorňuje na vysoký výskyt subklinické paroxysmální aktivity (Kawasaki et al., 1997; Hashimoto et al., 2001; Uson et al., 2002).

Prevalence tedy vysoce převyšuje výskyt EEG PA v běžné dětské a adolescentní populaci (1,1-6%) (Gibbs a Gibbs, 1964; Eeg-Olofsson, 1971; Cavazzuti et al., 1980) nebo mezi hospitalizovanými adolescentními a mladými dospělými psychiatrickými pacienty (Bridgers, 1987). V novější studii (Okubo et al., 1994) velkého souboru školních dětí (N=1057; věk 6-12let) byly epileptiformní abnormality zjištěny u 5% pacientů s centroporální predilekcí, anamnéza FC byla častější u dětí s EEG PA.

3.1.7. Klasifikace a lokalizace EEG abnormit u pervazivních vývojových poruch

Jednou ze základních charakteristik EEG abnormit u PVP je jejich značná heterogenita (Hughes a Melyn, 2005). Nejčastěji jsou popisovány difusní nebo fokální hroty, pomalé vlny a paroxysmální hrot-vlna aktivita se smíšenými různorodými výboji a zpravidla bilaterální lokalizací. Fokální a multifokální výboje převažují, s možností výskytu ve všech oblastech kortexu (Tsai et al., 1985;), typické pro benigní epilepsie s rolandickými centroporálními hroty (Rossi et al., 1995). V kazuistické sérii Nasse (1998) u 7 dětí s regresivním typem autismu dominovala poněkud atypicky okcipitální lokalizace EEG PA.

Řadou autorů je však v novějších studiích a na velkých souborech pacientů popisována frontální predilekční lokalizace epileptiformních abnormit (Kawasaki et al., 1997; Shinomiya et al., 1997; Hashimoto et al., 2001; Uson et al., 2002) a to především u adolescentních pacientů (Hara a Sasaki, 1990; Kawasaki et al., 1997). V poslední zmíněné studii byli pacienti (N=158) dlouhodobě sledováni (průměrný věk při prvním vyš. 10,5let, při posledním 18let) a celkem byli podrobeni v průměru 4 nočním monitoracím. U 60,8% byla alespoň jednou zachycena EEG EA. Z toho byla frontální lokalizace zachycena ve 44,7%. Zajímavé je, že se s věkem tento podíl zvyšoval a tento trend nárůstu EEG EA frontálně s věkem nebyl v kontrolní skupině pacientů s MR zaznamenán. Epilepsie byla zachycena u 31% pacientů v souboru.

3.2. Mentální retardace ve vztahu k epilepsii a EEG abnormitám

Výsledky studií zabývajících se vztahem epilepsie a mentální retardace u PAS jsou dosud protichůdné. Řada autorů zaznamenala vyšší výskyt záchvatů u pacientů s výraznějším stupněm mentálního postižení (Rutter, 1984; Volkmar a Nelson, 1990; Tuchamn et al., 1991; Rossi et al., 1995; Mouridsen et al., 1999).

V nemalé řadě jiných studií však tato závislost nebyla potvrzena tato závislost potvrzena (Wongová, 1993; Goode et al., 1994; Elia et al., 1995; Parmeggiani et al., 2002).

V souladu s Tuchmanem (2002) lze spatřovat nejpravděpodobnější vysvětlení pro diskrepantní nálezy v metodologických rozdílech mezi studii, především v odlišné distribuci věku a nejednotnými kritérii pro epilepsii. Do některých studií byli zařazeni pacienti studií bývají zařazováni pacienti s izolovaným záchvatem souběžně s pacienty s recidivujícími hůře kompenzovatelnými záchvaty.

U pacientů s komorbidní mentální retardací byl ve studii Smalla (1975) popsán signifikantně vyšší výskyt EEG abnormit. 75% dětí s autismem a abnormálním EEG mělo určitý stupeň mentální retardace, ale pouze 58% s normálním EEG. Jeho pozorování je konzistentní se závěry pozdější studie Tuchmana et al. (1997), ve které byl rovněž potvrzen vyšší výskyt epileptiformních EEG abnormit u pacientů s nižším intelektovou úrovní.

3.3. Vztah epilepsie a epileptiformních EEG abnormit k autistické regresi

3.3.1. Obecné charakteristiky autistické regrese

Zhruba třetina rodičů dětí trpících autismem popisuje ztrátu nebo vývojovou stagnaci již částečně získaných dovedností v oblasti řeči, sociálního chování nebo ve hře bez zřetelného zhoršení vývoje motoriky (např. Creak, 1963; Harper a Williams, 1975; Hoshino et al., 1987; Rogers a DiLalla, 1990; Tuchman et al., 1991; Burack a Volkmar, 1992; Tuchman a Rapin, 1997; Goldberg et al., 2003). Výskyt regrese je udáván v rozmezí mezi 30-39 % v závislosti na diagnostických kritériích a charakteristikách souboru (Kurita, 1985, Hoshino et al., 1987; Tuchman a Rapin, 1997).

Závažnost regresivního vývoje spočívá také ve skutečnosti, že tyto pacienti mají horší prognózu pro další vývoj postižení v oblasti řeči, sociálního zapojení, mají výraznější behaviorální problémy v porovnání s neregresivním fenotypem (Hoshino et al., 1987; Kurita, 1985).

Typická autistická regrese probíhá mezi 14-22.měs věku (Tuchman a Rapinová, 1997). Nástup může být postupný či náhlý (Rapinová a Katzman; 1998), přičemž v případě regrese v oblasti řeči mívá rychlejší průběh, zatímco v oblasti neverbální bývá zpravidla pozvolný (Goldberg et al., 2003). Autoři zmíněné studie varují rovněž před zúžením zájmu pouze na regres v oblasti řeči s rizikem zanedbání jiných, neméně podstatných domén. Při podrobné analýze celkem 18 sledovaných domén u 44 dětí s autistickou regresí (z celkového počtu 132 pacientů=33%) zjistili, že regrese pouze v oblasti řeči představovala jen 4,8% z celkového počtu pacientů, zatímco regrese jiných dovedností 38,1%. Kompletní regrese (řeč+neverbální schopnosti) se vyskytovala u 35,5% pacientů, u zbylé části pacientů se jednalo o regresi pouze neverbálních schopností.

Poznatky o etiologii a patogenezi autistického regrese i regrese u desintegrační poruchy jsou dosud velmi limitované - enviromentální faktory působí zřejmě jako additivní faktor u pacientů s geneticky determinovanou zvýšenou vulnerabilitou, nebo jako „second hit“ (Lainhart et al., 2002).

Přesnější identifikace precipitujících enviromentálních faktorů představuje problém, jelikož se často zakládá na rodičovských pozorováních a data jsou hodnocena retrospektivně s časovou prodlevou (Davidovitch et al., 2000). Shinnar et al. (2001) ve studii dětí s řečovým regresem zjistil u 27% nějaký precipitující faktor. Z nich tvořily 25% epileptické záchvaty, nejčastější však byly ve 44% sociální (rodinné) faktory a ve 27% infekce/imunizace. Ve studii Goldbergové et al. (2003) figurovala vakcinace na prvním místě se 67,6%, jiné faktory popisovala přibližně třetina rodičů (nemoc 39,5%). Kritickým podrobným zhodnocením vztahu mezi vakcinací (MMR=measles-mumps-rubella=spalničky-příušnice-zarděnky) a autismem však mezi nimi nebyl nalezen významný vztah (Taylor et al., 2002; Kaye et al., 2001), ačkoli účinek některých precipitujících faktorů regrese může být zprostředkovan imunitními mechanismy a spuštěn stresem (Van Gent et al., 1997; Cook et al., 1993; Warren et al., 1996).

Většinou je regrese popisována jako alespoň částečně reverzibilní, po fázi plateau trvající zpravidla několik měsíců dochází k částečné úpravě vývoje, nicméně k návratu na původní úroveň dochází spíše sporadicky (Rapinová, 1995). (Kurita et al., 1992) uvádí známky restituce ztracených či zhoršených funkcí v oblasti řeči v průměrném věku 4,4 roku u 83,3% pacientů s desintegrační poruchou oproti 90,2% pacientů s dětským autismem. Průměrná doba

po regresi činila 1,7 roku. Goldbergová et al. (2003) uvádí, že v jejich souboru (s průměrným věkem regresi cca 20,7més.) se u většiny dětí obnovovaly ztracené dovednosti ve věku 3,5-5 let za příznivého efektu včasné terapeutické intervence. Shinnar et al. (2001) popsali u 57% pacientů částečné zlepšení řeči, ale u 88% trval určitý stupeň narušení.

3.3.2. Desintegrační porucha, Landau-Kleffnerův syndrom a regresivní autistický fenotyp

3.3.2.1. Epilepsie u desintegrační poruchy

Pokud se u dítěte s autismem vyskytuje regres současně s epilepsií či EEG epileptiformní abnormitou nebo se jedná o pacienta se začátkem symptomatiky desintegrační poruchy, mohou se jednotlivé syndromy vzájemně částečně překrývat (Nass a Petrucha, 1990; Nass et al., 1998; Rapinová, 1995; Tuchman, 2002). Ačkolí je typická autistická regrese nejčastější, regrese vyskytuje se v popisných kritériích u příbuzných jednotek. Desintegrační porucha se charakterem regrese liší od typické autistické regrese svou definicí v oblastech - má pozdější věk nástupu, předchází normální vývoj je následovaný ztrátou již dosažených schopností v oblasti komunikace - řeči a/nebo jiných oblastech sociální, herní aktivity, často se začátkem repetitivního chování, typického pro autismus (Mouridsen, 2003; Malhotra a Gupta, 2002).

Epilepsie se u desintegrační poruchy vyskytuje významně častěji, než u autismu (Mouridsen et al., 1999). Autoři porovnali 13 pacientů s diagnózou desintegrační psychosy dle ICD-9 se skupinou 39 pacientů s infantilním autismem (stejný věk, pohlaví, IQ a socioekonomický status) v prospektivní studii o trvání 22-23let. Nalezli významný rozdíl ve výskytu epilepsie mezi skupinami (77% vs 33%) s tím, že vrchol začátku epilepsie byl před pubertou. Subjekty s epilepsií měly významně nižší IQ, nicméně pouze ve skupině autistů. Vyšší výskyt epilepsie pravděpodobně reflektuje předpokládaný těžší stupeň strukturálně-funkční patologie CNS u desintegrační poruchy.

3.3.2.2. Landau-Kleffnerův syndrom

LKS je důležitý model trvalejšího deficitu řeči a variabilních behaviorálních abnormit vznikajících v souvislosti s epileptiformní EEG aktivitou či záchvatovými projevy. Uldall et al.(2000) upozornili na možnost koexistence a záměny diagnóz autismu s LKS v kazuistice

pacienta, původně ve věku 18 měsíců diagnostikovaného s LKS. Odlišnosti mezi LKS a autismem jsou stále předmětem diskuzí (Mantovani, 2000; Stefanatos, 2002), ačkoli z definice není LKS vývojovou poruchou.

Dle Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10; 1992) je LKS klinicky charakterizován ztrátou receptivní a následně i expresivní řeči s častými parafáziemi a fonologickými chybami během méně než 6 měsíců, s jejím normálním premorbidním vývojem. Epileptiformní EEG aktivita se v temporální lokalizaci (uni a/nebo bilaterálně) vyskytuje 2 roky před a po ztrátě řeči při normálním sluchu a neverbálním IQ zachovaném v mezích normy. Porucha se obvykle manifestuje mezi 3.-8. rokem věku. Hlavní odlišností od autismu je pozdější nástup regrese, který je omezen na oblast řeči, ačkoli bývá doprovázen přidruženými behaviorálními symptomy jako jsou hyperaktivita a poruchy pozornosti (Aicardi et al., 1994). Další odlišností je typ řečové poruchy - percepční dysfázie je nejčastější poruchou řeči u pacientů s LKS, zatímco u autismu to může být i těžší smíšená porucha expresivní i receptivní složky řeči se zachovalejší složkou receptivní (Rapin a Dunn, 1997), přičemž bývá narušené sémantické zpracovávání a pragmatická složka, tj. funkční komunikativní užívání řeči.

Záchvaty u LKS zpravidla dobře reagují na terapii. Důležitým prognostickým faktorem u LKS je délka persistence epileptiformní aktivity a řečového deficitu, permanentní poškození nastává především u bilaterálního výskytu EEG EA s nemožností kompenzatorního přesunutí funkce do kontralaterální oblasti (Robinson et al., 2001).

Z hlediska EEG charakteristik je pravděpodobné, že LKS tvoří podskupinu pacientů s ESES (Morell et al., 1995). ESES (electrical status epilepticus in slow wave sleep) je popisná EEG diagnóza, která ve svých kritériích popisu nespecifikuje žádný zvláštní behaviorální syndrom. Bilaterální SW epileptiformní aktivita je dle definice přítomná ve více než 85% SWS (Patry et al., 1971; Tassinari et al., 1992). I v rámci ESES dochází k řečové regresi a nespecifické behaviorální desintegraci (dále viz kap.3.3.5.)

3.3.3. Argumenty pro a proti vztahu epilepsie a EEG epileptiformních abnormit k autistické regresi

Existuje řada studií, které se zabývaly analýzou vztahu epilepsie a epileptiformních EEG abnormit k autistické regresi či regresi v rámci desintegrační poruchy. Jejich výsledky jsou převážně nejednoznačné a částečně rozporuplné. Některé studie však hodnotily zvlášť

pouze vliv EEG abnormit bez ohledu na současný výskyt epilepsie, další se lišily v zařazování pacientů s různým stupněm narušení řeči.

Zásadní otázkou je, zda jsou epilepsie či EEG EA patogenetickým činitelem, přispívajícím zhoršujícím faktorem autistického regresu nebo pouze epifenomémem, reflektujícím strukturálně-funkční patologii mozkové tkáně, která může být odpovědná za autismus, regres i epilepsii.

3.3.3.1. Studie svědčící pro epilepsii a EEG epileptiformní abnormity

Často uváděným argumentem ve prospěch podílu epilepsie na regresivním vývoji je vysoký výskyt epilepsie u desintegrační poruchy (významně vyšší než u autismu ve studii Mouridsena et al., 1999).

Tuchman a Rapinová (1997) prospektivně studovali velmi rozsáhlý soubor autistických dětí. Z celkového počtu 585 dětí (482 chlapců, 103 dívek) o věkovém průměru 5,8let prodělalo 30% regres ve vývoji. Průměrný věk regresu byl 21 měsíců. Pacienti s regresem měli po vyloučení pacientů se záchvaty přibližně 2x vyšší výskyt epileptiformních EEG abnormit v porovnání s pacienty bez regresu (19% vs 10%). Několik dalších studií dokládá významnou asociaci mezi regresivním fenotypem a EEG epileptiformními abnormitami (již citovány - Lewine et al., 1999; Nass et al., 1998). McVicarová et al. (2003) zjistili vyšší výskyt epileptiformních EEG abnormit u dětí s izolovaným řečovým regresem bez autismu v porovnání s řečovým regresem u pacientů s autismem.

Kobyashi a Murata (1998) popsali významně vyšší výskyt epilepsie a signifikantně nižší úroveň vývoje řeči ve skupině autistických pacientů s regresem v anamnéze v porovnání s pacienty bez historie regresu. Jednalo se o 15ti leté sledování původní kohorty 201 pacientů (Kobayashi et al., 1992) z nichž bylo do studie zařazeno 179 (151 chlapců, 28dívek). 53 z nich prodělalo regresí mezi 1.-2. rokem života. Regresivní skupina byla rozdělena na pacienty s regresí před a po 2. roce života, z hlediska vývojové úrovně jazyka a úrovně adaptivity však nebyl mezi skupinami významný rozdíl. Věk při prvním vyšetření se pohyboval $6,1 \pm 2,6$, průměrná délka sledování $15,8 \pm 3,9$ let. Úroveň adaptace se mezi skupinami významně nelišila. Precipitující faktory regresu byly převážně psychosociální, pre a perinatální faktory nebyly nesignifikantní. Úroveň intelektu byla měřená v 6ti letech (Binet, Wechsler) s

významně nižší úrovní v regresivní skupině. Epilepsie se vyskytovala u 33 pacientů z 168 zařazených do substudie tohoto vztahu. Epilepsie se vyskytovala u 31,3% pacientů (15 ze 48) v regresivní skupině, avšak pouze v 15,0% v neregresivní skupině. Ve studii bohužel chybí detailnější popis charakteristik epilepsie.

Taylor et al. (1999) popsali skupinu 98 dětí, kandidátů epileptochirurgického zákroku. Mezi nimi diagnostikovali 19 dětí s poruchou autistického spektra, včetně 8 pacientů s Aspergerovým syndromem. Časný nástup epilepsie, tj. v prvním roce života v souvislosti se strukturální abnormitou v pravém temporálním laloku byl nalezen jako významný predispoziční faktor rozvoje autistického regrese u chlapců. Autoři se domnívají, že časná intervence a kompenzace epilepsie by mohla zachovat vývoj řeči, i když s abnormitami mírnějšího stupně v oblasti sociální a komunikační, jako je tomu v případě Aspergerova syndromu.

Dále jsou k dispozici kazuistiky či kazuistické série dětí s aktivní nebo rezistentní epilepsií a fluktuujícím kognitivním deficitem a s behaviorálními abnormitami, u kterých se po úspěšné neurochirurgické intervenci regres zastavil a došlo k alespoň krátkodobému zlepšení behaviorálních abnormit a řeči (viz kapitola 3.5.1.).

3.3.3.2. Studie svědčící proti epilepsii a EEG epileptiformním abnormitám

Proti patogenetickému podílu epilepsie svědčí o zhruba polovinu vyšší výskyt regrese oproti epilepsii (30% regrese) (medián 16,7% se zahrnutím i adolescentní části populace) (Volkmar, 1998). Je pravděpodobné, že v časném dětství, tedy v období s maximálním výskytem regrese, bude tento nepoměr výraznější. V mnoha případech není zřetelný úzký vztah mezi frekvencí záchvatů, zachycení EEG PA a stupněm narušení řeči či behaviorálních abnormit (Hirsch et al., 1990; Lanzi et al., 1994).

Kurita et al. (1992) nezjistil statisticky významný rozdíl ve výskytu epilepsie (bez bližších charakteristik průběhu, kompenzace, včetně FC) při prvním vyšetření mezi pacienty s DP a s autismem (11,1% vs 6,1%). Přesnější prozkoumání vztahu epilepsie k regrese však nebylo možné. Autoři nevyloučili ze skupiny autistů pacienty bez regrese. Nižší výskyt byl vysvětlován nižším věkem v souboru oproti studii 9 případů DP Hilla a Rosenblooma (1986).

V již citované studii Tuchmana a Rapinové (1997) mělo 11% pacientů epilepsii (dva či více nevyprovokovaných záchvatů), na rozdíl od EEG EA nebyl její výskyt s regresivním vývojem asociován.

Shinnar et al. (2001) prospektivně studovali 177 dětí s řečovým regresem, který byl jediným kritériem zařazení do studie. Průměrný věk v době regrese byl 22,8 měs. Většina dětí (N=127=88%) splňovala kritéria pro dětský autismus nebo měla autistické rysy. U chlapců a u dětí mladších tří let byla zjištěna vyšší pravděpodobnost vývoje autistického chování, tj. čím časnější regrese, tím pravděpodobněji autistická - pouze 58% dětí s regresem po 3. roce života mělo autismus či autistické rysy, zatímco 91% dětí s regresem před 3. rokem byl autismus diagnostikován. Záchvaty se významně častěji vyskytovaly u dětí starších 3 let a byly častější u dětí s pozdějším regresem v řeči. Autistická regrese byla častější ve skupině dětí bez záchvatů. V dalším sledování se u 57% dětí částečně řeč zlepšila, nicméně u 88% narušení řeči trvalo. Skupiny se záchvaty a bez záchvatů se nelišily ve stupni řečového postižení.

Proti významnému vztahu EEG epileptiformních abnormit a regresi u autismu svědčí nálezy starší studie Tuchmana et al. (1991). K podobnému závěru dospěli jinou cestou Kurita et al. (1992), kteří porovnali klinické charakteristiky regrese 18 pacientů s diagnózou desintegrační psychózy (průměrný věk $6,4 \pm 2,7$ let) dle ICD-9 se skupinou 196 pacientů (věk $7,4 \pm 3,6$ let) s diagnózou infantilního autismu. Pacienty s autismem rozdělil do dvou skupin. První skupina čítající 51 osob měla v anamnéze regres v oblasti řeči, ve druhé skupině 145 autistických pacientů nebyla ztráta řeči přítomna. EEG abnormity (spánkové, provedené ve věku 8,1 let; bez bližší specifikace, pouze převažovaly epileptiformní) byly významně častěji zastoupeny u pacientů s desintegrační psychózou. Skupiny se nelišily stupněm symptomatiky, v obou se vyskytoval regres v řeči, v sociální interakci, skupina DP vykazovala významně více úzkostné symptomatiky. Rossiová et al. (2000) rovněž nepotvrdila významnou asociaci mezi EEG PA a regresem. Podobně ani Hashimoto et al. (2001) nezjistili v souboru 86 pacientů o průměrném věku 6 let 3 měs významný vztah mezi regresem a přítomností epileptiformní aktivity (výskyt EEG PA u 43% pacientů).

3.3.4. Vliv epileptiformní aktivity na řečové funkce

Vývoj řeči může být negativně ovlivněn přítomností epileptiformní aktivity, která však může být patogenetickým činitelem i při desintegraci již získaných řečových funkcí (Gordon,

2000) a to nejen u dětí, ale i u dospělých trpících epilepsií (Wheless J.W. et al., 2002). Nepříznivý vliv epileptiformní aktivity na řeč u LKS již byl uveden výše. U vývojové dysfázie bývá EEG paroxysmální aktivita nalézána ve vysokém procentu případů, a to až u poloviny pacientů (Picard et al., 1998), k podobnému závěru dospěli i Nevšimalová et al. (2000). EEG abnormality u vývojové dysfázie jsou sice mírnějšího stupně než u LKS, ale patofyziologický mechanismus narušeného temporálního zpracování akustického signálu je v obou případech podobný (Rapin et al., 1977; Klein et al., 1995; Nevšimalová et al., 2000). Ačkoli jsou záchvaty u LKS relativně uspokojivě kompenzovatelné a dojde k normalizaci EEG nálezu, narušená řeč, pseudoautistické rysy a kognitivní úbytek často perzistují (Paquier et al., 1992).

3.3.5. Vliv epileptiformní aktivity na kognitivní funkce

Jak generalizovaná, tak i v menší míře lokální EEG epileptiformní aktivita může mít přechodný negativní vliv na kognitivní funkce (Aarts et al., 1984; Sieblink, 1988; Kasteleijn-Nolst Trenite et al., 1988; Binnie, 1993). Aarts et al. (1984) zjistili u 50% ze studovaných 46 pacientů (ve věku 10-46 let) pokles výkonnosti v paměťovém úkolu s laterálně specifickým narušením - levostranné výboje byly asociovány s chybami ve verbálních úkolech, pravostranné výboje s chybami v neverbálních testech. Autoři zavedli pojem tzv. TCI - "transitory cognitive impairment".

Dlouhodobý negativní efekt je znám v případech tzv. epileptických encefalopatií, např. Lennox Gastautova syndromu (Deonna, 1993), CSWS (continuous spike-wave discharges during sleep) synonymem ESES (Patry et al., 1971). LKS má zřejmě částečně podobný patofyziologický mechanismus jako ESES. Vlivem EA a deficitního pruningu jsou udržovány nadbytečné synapse, u LKS převážně v temporoparietálním kortexu (Morrell et al., 1995). U CSWS je těžiště epileptiformní aktivity poněkud frontálnější a dochází zde nejprve k alteraci vyšších kognitivních a exekutivních funkcí (Smith a Hoepfner, 2003) s následným výraznějším kognitivním deficitem. Pravděpodobně se u perzistentní epileptiformní aktivity uplatňuje také kumulativní efekt (Aldenkampf a Arends, 2004).

Začlenění regresivní formy autismu s EA EEG a/nebo epilepsií mezi epileptické encefalopatie (např. Nass et al., 1998) je stále předmětem diskusí. Některými autory je zpochybňován dostatek důkazů svědčících pro kauzální vztah epilepsie k autistickému regresu a kognitivního deficitu (např. Tuchman a Rapinová, 2002; Tharp, 2004).

3.4. Epilepsie, EEG abnormality a behaviorální problematika u pacientů bez autistické symptomatiky

Epilepsie v dětském věku a adolescenci je často doprovázena behaviorálními problémy. Ale dosud zřejmě nedostatečně rozumíme otázkám vlivu epilepsie na behaviorální aspekty epileptických syndromů v dětství a adolescenci (Besag, 2002; Besag, 2004). V dosavadních studiích se jednalo často o klinická pozorování; chybí použití standardních validizovaných behaviorálních škál. V epidemiologických studiích byl opakovaně prokázán jejich vyšší výskyt oproti zdravým kontrolám. Mezi nejkonzistentnější nálezy behaviorálních problémů u dětí s epilepsií patří hyperaktivita, poruchy pozornosti, sociální stažení a agresivita (Rutter et al. 1970; Stores, 1978; Lindsay et al., 1984; Aman, 1992; Austin, 1992; Mc Dermott et al., 1995).

Například McDermott et al. (1995) zjistili 4,7krát vyšší výskyt behaviorálních problémů u dětských pacientů s epilepsií oproti zdravým kontrolním subjektům. Chování téměř 12 000 dětí s ve věku mezi 5-12. rokem bylo hodnoceno škálou BPI (Behavioral Problem Index). Jako nejvíce specifická a zároveň výrazně komplikující se jevila hyperaktivita a projevy závislosti na sociálním okolí. Besag et al. (1999) našli poruchové chování objektivizované pomocí Rutterových škál u 46% dětí s epilepsií (proti 10% v obecné populaci).

Dunn et al. (1997) zjistili vysokou prevalenci behaviorálních problémů u dětí před prvním rozpoznáním záchvatem a po úspěšné farmakoterapii u řady pacientů snížení behaviorálních obtíží. Jejich závěr potvrzen Austinovou et al. (2001). Ve studii 101 dětí (Hermann, 1990) byla nejvýznamnějším prediktorem behaviorálních problémů nedostatečná kompenzace záchvatů.

Např. u Westova syndromu (Jeavons a Livet, 1992), Dravetova syndromu, BERSova syndromu se objevuje řada psychiatrických symptomů, včetně hyperaktivity a některých autistických rysů. Určité autistické rysy byly popsány v souvislosti s tzv. epileptickou encefalopatií (Dulac, 2001) „Lennox-Gastautovým syndromem“ (Deonna, 1993; Boyer et al., 1981; Casse-Perrot et al., 2001).

Již v původní práci Landaua a Kleffnera (1957) byla zachycena zásadní symptomatologická odlišnost od autismu, spočívající v zachované sociální reciprocitě a snaze nalézt alternativní způsob komunikace neverbální formou. V oblasti hry neregredují k stereotypním aktivitám a

perseveracím, neverbální kognitivní schopnosti zůstávají zachovány. Frustrace ze ztráty porozumění řeči může rezultovat v sociální staženost, zvýšená distraktibilita nebo agresivitu (Rapin, 1995). Na druhou stranu existuje řada popisů pacientů s LKS, u kterých charakter aberantního chování (ztráta sociability, kognitivní deficit) může být těžko vysvětlitelný pouze na základě frustrace ze ztráty porozumění řeči. Právě přidružené změny v chování mohou navozovat dojem komplexnějšího regresu, blížícího se charakterem autistickému (Dugas et al., 1982, Aicardi, 1994; Paquier et al., 1992), ačkoli pouze málo dětí s LKS má prokazatelně autistické symptomy (Beaumoír, 1992; Klein et al., 1995).

3.5. Epilepsie, EEG abnormality a autistická psychopatologie

Ačkoli z problematiky mezi pacienty mimo spektrum PVP lze usuzovat, že se epilepsie může sekundárně manifestovat nespecifickými behaviorálními změnami, existuje doposud málo studií, které se zabývají behaviorálními koreláty epilepsie a epileptiformních abnormit u PVP.

Gillberg a Schaumann (1983) popsali v kazuistice dvou pacientů s autismem se současným výskytem klinicky se manifestující epileptiformní aktivity zlepšení behaviorálních abnormit po adekvátní medikaci antikonvulzivy u 2 pacientů s autismem. (Gillberg a Steffenburg (1987) pozorovali u některých pacientů v souboru podobné nespecifické změny chování právě před propuknutím záchvatů.

V longitudinální studii Kobayashiho et al. (1992) se výrazné behaviorální problémy ve smyslu hyperaktivity, auto i heteroagresivity, repetitivního chování a blíže nespecifikovaného regresu objevily u 47 ze 149 pacientů v souboru (31,5%). Maximum změn pozorovali autoři po 10.roce života a i po 20. roce tento trend pokračoval. V souboru mělo 19,1% pacientů epilepsii, průměrný věk začátku epilepsie byl 13,3let, většina záchvatů však byla kompenzována. Autoři regresivní tendenci přičítali spíše sociálním faktorům (sociální maladaptace mezi vrstevníky ve- škola atd.).

Wongová (1993) vyšetřovala děti doporučené na základě opožděného vývoje řeči, hyperaktivity nebo pro jiný behaviorální problém. Ve skupině pacientů s autistickými rysy byla část také původně vyšetřována pro záchvatovité onemocnění. Autistické rysy nebyly

zřejmé poté, co byly záchvaty částečně nebo zcela kompenzovány. Ve studiích nicméně chybí objektivizace zmíněných autistických rysů.

Elia et al. (1995) sledovali v průběhu téměř 5 let skupinu 63 pacientů s autismem od věku 9,6 let do téměř 15 let. U 28 z nich (44,5%) se manifestovala epilepsie a mentální retardace. Autoři zjistili pouze nesignifikantní rozdíl ve střední hodnotě celkového skóru CARS mezi skupinami autistických pacientů s epilepsií a bez epilepsie (44,9 vs 45,5 bodů).

V recentní retrospektivní studii 222 pacientů s dětským autismem (Baghdallihho et al., 2003), nebyla epilepsie vyhodnocena jako rizikový faktor sebepoškozování.

Kromě starší studie Tsaiho et al. (1985) usilující o subtypizaci autismu na základě charakteru EEG záznamu se přímým vztahem mezi EEG abnormitami a autistickou psychopatií, měřenou standardními psychometrickými škálami a za použití současných diagnostických kritérií, zabývalo málo autorů. Ve studii vedené Dawsonem et al. (1995) byla v souboru dětí s autismem nalezena závislost typu sociálního chování na odlišných vzorcích EEG aktivity. U pacientů vykazujících pasivní typ sociálního chování dle Wingové (1979) byla zjištěna redukovaná alfa aktivita ve frontální oblasti ve srovnání s pacienty hodnocenými jako aktivní, ale zvláštní. Lewine et al. (1999) dokumentovali na skupině 18 dětí s perzistentní epileptiformní aktivitou, vývojovou stagnací a paroxysmálními projevy, efekt mnohočetné subpiální transektce redukující epileptiformní aktivitu. Celkový skór CARS poklesl ve 4 případech o 8 bodů, především díky zlepšení očního kontaktu, receptivní složky řeči, sociálního zapojení a ústupu hyperaktivity.

3.5.1. Terapie epilepsie a epileptiformní aktivity u pervazivních vývojových poruch a epileptických syndromů v dětství

Výsledky neurochirurgie u regresivního autistického fenotypu s komorbidním výskytem farmakorezistentní epilepsie a/nebo perzistentní EEG epileptiformní aktivity představují důležitý zdroj poznatků o jejich vlivu a případném patogenetickém podílu na kognitivně-behaviorální profil a autistickou regresí (především podtyp s převažujícím řečovým postižením), i když nelze rozšiřovat nálezy z těchto studií na celé spektrum pacientů s PVP, je známo, že u většiny pacientů bývá epilepsie dlouhodobě kompenzována (Tuchman a Rapinová, 2002).

3.5.1.1. Neurochirurgie epilepsie a subklinické epileptiformní EEG aktivity u regresivního autismu

V 80. letech provedl Morrell a jeho spolupracovníci první mnohočetnou subpiální transektci (MST) u pacienta trpícího LKS. Technika spočívá v přerušení intrakortikálních horizontálních vláken v odstupu 5mm se zachováním kolumnární organizace kortexu a jeho funkčnosti. Výkon omezuje synchronizaci epileptiformní aktivity v kortexu (Morrell et al., 1989). V pozdější studii 14 dětí s LKS bylo u 50% znovu dosaženo věku odpovídající úrovně řeči, u 29% nastalo významné zlepšení řeči (Morrell et al., 1995).

Gillberg et al. (1996) prezentovali kazuistickou sérii dvou pacientů s tuberozní sklerózou, kteří podstoupili ve věku 10 a 9 let neurochirurgickou intervenci pro farmakorezistentní komplexně-parciální záchvaty. V obou případech se záchvaty objevily před 1. rokem věku. U prvního z nich obou došlo po výkonu k podstatné redukci záchvatů a také autistické symptomatiky. Pacient skóroval ve škále CARS preoperačně až 38-44 bodů, zatímco 2 roky po výkonu pouze 25-27 bodů. U druhého pacienta byl příznivý efekt na autistické příznaky pouze krátkodobý a v průběhu dvou let, odpovídajícím nástupu puberty a růstového spurtu, se opět zhoršil na výchozí preoperační úroveň v oblasti autistických příznaků. Ve škále CARS se i nadále pohyboval v pásmu těžké symptomatiky (CARS 37 vs 38 bodů). Neville et al. (1997) popsali dvě děti s časným nástupem parciální epilepsie, u jednoho z nich se s odstupem ve věku 8 měsíců objevila regrese v sociální (spontánní afektivita, imitační dovednosti, herní aktivita) a řečové oblasti. Po zákroku v 10m. věku vymizely záchvaty během 3 měsíců. Vývoj v dalším roce byl již příznivější - autoři popisují zlepšení očního kontaktu, vokalizací, návratu imitačních schopností, ačkoli komunikační schopnosti zůstaly i nadále omezené na situační porozumění a gestikulaci. Nass et al. (1997) provedli mnohočetnou subpiální transektci pro perzistentní epileptiformní aktivitu a záchvaty u 7 dětí s regresem v řeči a autistickými projevy. U všech došlo ke zlepšení EEG obrazu a kontrole záchvatů. Mírné zmírnění autistického chování a zlepšení receptivní bylo popisováno rodiči pouze mírné a přechodného rázu, ve škále Vineland Adaptive Behavior Scale (VABSS) nedošlo k významnému zlepšení. Lewine et al. (1999) ve velmi kontroverzní studii dokumentovali na skupině 18 dětí s perzistentní multifokální epileptiformní aktivitou, vývojovou regresí a paroxysmálními projevy příznivý efekt mnohočetné subpiální transektce redukující epileptiformní aktivitu. Po výkonu byli pacienti sledováni 1 rok. U 12 dětí došlo ke zlepšení

autistické symptomatiky. Celkový skóre ve škále CARS poklesl u 4 pacientů o 8 bodů. U 8 dětí byl zaznamenán mírný ústup symptomů, především díky zlepšení očního kontaktu, receptivní složky řeči, sociálního zapojení a ústupu hyperaktivity - v této skupině poklesl skóre v CARS o 4,0-6,5 bodů. U 6 dětí došlo po výkonu k přechodnému zlepšení v receptivní řeči, sociální interakci, ale efekt byl pouze přechodný. U 4 dětí z této skupiny přetrvávala i po zákroku multifokální epileptiformní aktivita a znovu objevila další regresivní fáze 6 měsíců po zákroku.

V souvislosti s prováděním MST u autismu upozornil Kanner (2000) v souladu s Tuchmanem (2001) a Tharpem (2004) na nutnost striktních indikačních kritérií, tj. rezervovat tuto léčebnou modalitou pouze pro farmakorezistentní pacienty, a neprovádět MST z indikace kognitivního deficitu či behaviorálních abnormit. Szabo et al. (1999) se domnívají, že i navzdory úspěšnému zmírnění frekvence záchvatů po neurochirurgickém zákroku je efekt na zlepšení autistických příznaků z dlouhodobé perspektivy nejistý.

3.5.2.1. Antiepileptika v léčbě pervazivních vývojových poruch

Léčba záchvatů se v zásadě neliší od terapie neautistických pacientů a jsou zkoušena všechna dostupná antikonvulziva (Gillberg, 1991). U většiny pacientů se zpravidla podaří záchvaty kompenzovat (Tuchman a Rapinová, 2002). Nicméně v řadě studií nebyla farmaka používána v indikaci antikonvulziva, ale byla nasazována neselektivně bez ohledu na EEG nálezy v jiné indikaci (např. k symptomatické redukci agresivních projevů a impulzivity). Není možné jednoznačně vyvozovat, že benefit této medikace vyplýval pouze z léčby EEG EA a/nebo záchvatů (Tuchman, 2004), zdá se však, že u podskupiny pacientů s autismem, epilepsií a poruchami afektivity vyplývá příznivý psychotropní účinek z působení na společný neuronální funkční substrát (Di Martino a Tuchman, 2001). Vysoký výskyt neurobehaviorálních poruch u dětí a adolescentů s epilepsií je dlouhodobě znám rovněž mimo spektrum PVP (Kim, 1991).

Uvebrant a Bauziene (1994) studovali antikonvulzivní účinek lamotriginu ve skupině 50 dětí s rezistentní epilepsií, v níž bylo i 13 pacientů s autismem. 8 z nich vykazovalo pokles autistické symptomatiky bez souběžného snížení frekvence záchvatů. V jiné studii s lamotriginem (Belsito et al., 2001) byl naproti tomu zkoušen efekt v indikaci antiagresiva a antiimpulziva na skupině 28 dětí bez epileptických záchvatů. Jeho efekt hodnocený pomocí

řady škál (Autism Behavior Checklist, Aberrant Behavior Checklist, Vineland Adaptive Behavior scales, CARS) však nebyl statisticky významný. (Hollander et al., 2001) testovali v otevřené retrospektivní studii efekt valproátu na heterogenní skupině pacientů s autismem. Účinnost léčby byla hodnocena pomocí škály CGI-I (Clinical Global Impressions-Improvement scale). U 10 pacientů ze 14, kteří dokončili studii, došlo ke zlepšení celkové symptomatiky a stabilizaci afektivity, impulzivity a agresivity. Všichni pacienti s epileptiformním EEG a/nebo záchvaty byli hodnoceni jako respondéři.

Nicméně i v případě antikonvulzivní medikace neexistují dosud přesvědčivé důkazy o jejím podávání u pacientů se subklinickou EEG EA bez záchvatů (Binnie, 2003).

4. SOUHRN TEORETICKÉ ČÁSTI

Především starší studie epilepsie a EEG abnormit u PVP v sobě skrývají metodologická úskalí, ve kterých je možné nalézt vysvětlení pro velkou variační šíři výsledků a jejich částečnou rozporuplnost. Jsou to:

- převaha retrospektivních studií založených na hodnocení anamnestických údajů s nižší validitou v porovnání s prospektivním sledováním
- nekonstantní provádění denních i nočních EEG monitorací, ev. jejich opakování
- rozdílné věkové charakteristiky souborů. V případě studií souborů o nižším věkovém průměru jsou získávány nižší hodnoty výskytu epilepsie (Fombonne, 2003) - (bimodální rozložení nástupu epi - viz výše kap. č. 3.1.1., „Výskyt epilepsie“)
- rozdílná, vyvíjející se diagnostická kritéria pro autismus i epilepsii - nejednotné zařazování pacientů s FC (febrile convulsions), izolovanými záchvaty, lezionální epilepsii; zařazování pacientů se známou kongenitální či získanou encefalopatií (Tuchman, 2002)
- riziko podhodnocení výskytu - v případě pacientů s autismem mohou být obtížně odlišitelné anebo zaměněny za deficit či abnormitu v očním kontaktu nebo pohybové automatismy, tikové projevy a stereotypie (Corbet, 1982; Tuchman, 2002).
- v případě regresivního fenotypu zužování skupiny pouze na pacienty s regresem v oblasti řeči (viz Goldberg et al., 2003)
- rozdílná délka prospektivního sledování - souvisí s věkovými charakteristikami souboru - posouzení epilepsie vyžaduje velmi dlouhou longitudinální studii – délka studie může být důležitou proměnou ve vyhodnocování – viz studie Tuchmana a Rapinové (1997)
- nedostatečný popis podrobnějších charakteristik epilepsie z hlediska průběhu: délka trvání záchvatů, věk při prvním záchvatu, kompenzace, frekvence záchvatů.
- v případě hodnocení efektu antiepileptické terapie v indikaci antikonvulziva a/nebo k terapii behaviorálních abnormit nedostatek studií s kontrolní skupinou pacientů, s dostatečně dlouhým hodnocením efektu za použití standardizovaných behaviorálních

škál a neuropsychologických testů. Obecně jsou studovány heterogenní skupiny o malém počtu pacientů (Di Martino a Tuchman, 2001).

4.1. Epilepsie

Epilepsie u se u autismu vyskytuje významně častěji než v běžné populaci. Věk při začátku záchvatů má bimodální rozložení s maximy v prvních 2 letech života a v adolescenci, je nevýznamná relativní převaha žen. Rizikovými faktory jsou vyšší věkový průměr souboru, nižší mentální úroveň, těžší stupeň řečového deficitu. Záchvaty jsou heterogenní, s převahou parciálních a komplexně parciálních. Průběh závisí na typu záchvatu, záchvaty bývají zpravidla kompenzovány. Pokud jsou záchvaty asociovány s TS, vznikají do 1.roku života a jsou subkompenzované (infantilní spasmy), existuje zvýšené riziko rozvoje autistického syndromu.

4.2. EEG epileptiformní abnormity

U autismu je zaznamenán vysoký výskyt subklinické epileptiformní aktivity, zvláště při noční monitoraci a opakovaných záznamech. EEG epileptiformní aktivita která má heterogenní charakter s převahou výskytu v předních kvadrantech. Některé studie poukazují na jejich vyšší výskyt ve skupinách s regresivním fenotypem a ve skupinách s nižší intelektovou úrovní.

4.3. Východisko pro výzkumné cíle

Společnou charakteristikou epilepsie a EEG epileptiformních abnormit pervazivních vývojových poruch je dosud nejednoznačně prokázaná asociace s autistickou regresí a mentální retardací. Dosud provedené studie přinesly vzájemně si protiřečící výsledky.

Existuje překvapivě málo studií zabývajících se vztahem epilepsie a EEG epileptiformních abnormit k autistické psychopatologii. Je oprávněný předpoklad, že pacienti s komorbiditou epilepsie mohou tvořit odlišnou skupinu v rámci PVP, přesněji dětského autismu? Je možné očekávat podobné rozdíly v symptomatice také v podskupině s epileptiformními EEG abnormitami?

5. VÝZKUMNÁ ČÁST KLINICKÁ

5.1. Výzkumné cíle

Na základě zhodnocení literárních údajů byly stanoveny následující výzkumné cíle.

5.1.1. Epilepsie:

1. Upřesnit výskyt epilepsie v souboru pacientů s PAS.
2. Vymezit věkové období maximálního výskytu počátku záchvatů.
3. Klasifikovat etiopatogenezi a semiologii záchvatů, vztah k perinatální a rodinné anamnéze, určit výskyt věkově vázaných epileptických syndromů.
4. Zhodnotit průběh epilepsie a kompenzaci záchvatů.
5. Zjistit, zda je výskyt epilepsie spojen s výraznějším stupněm mentální retardace.
6. Zjistit, zda je epilepsie asociována s autistickou regresí.
7. Analyzovat vztah epilepsie k autistické psychopatologii. Testovat hypotézu, že se pacienti se současným výskytem epilepsie se budou symptomatologicky odlišovat od skupiny pacientů bez epilepsie ve smyslu zhoršení příznaků.

5.1.2. EEG abnormality:

1. zhodnocení zastoupení EEG abnormalit v souboru pacientů s PAS.
2. charakterizovat EEG abnormality z hlediska jejich klasifikace a topografické lokalizace.
3. zjistit, zda jsou asociovány s těžším stupněm mentální retardace či autistickou regresí.
4. zjistit, zda se pacienti s abnormálním EEG záznamem (s nespécifickou abnormalitou pozadí, se specifickými grafoelementy) symptomatologicky odlišují od skupiny pacientů s normálním EEG záznamem. Testovat hypotézu, že se bude přítomnost EEG abnormality klinicky manifestovat výraznějším stupněm autismu.

5.2. Metodika

5.2.1. Soubor pacientů

Soubor pacientů byl získán v rámci výzkumného projektu Dětské psychiatrické kliniky „Autismus FN Motol“ probíhajícího v letech 2000 - 2002. Pacienti byli přijímáni na základě doporučení dětských psychiatrů, psychologů, neurologů a dětských lékařů z ambulantních praxí, lůžkových zařízení a speciálních pedagogických center.

Níže uvedená vyšetření byla realizována během 1 týdenní hospitalizace na Dětské psychiatrické klinice FN Motol s následnou hospitalizací na Dětské neurologické klinice FN Motol, v obou případech standardně v doprovodu hlavní pečující osoby, kterou byla ve většině případů matka.

Do studie bylo zařazeno 77 pacientů (chlapci N = 61, dívky N = 16) o průměrném věku 9,1±5,3 roku. Klinická diagnóza byla stanovena dle kritérií 10. revize Mezinárodní klasifikace nemocí (1992) a potvrzena pozitivitou ve škále dětského autistického chování CARS (Childhood Autism Rating Scale) a v semistrukturovaném interview ADI-R (Autism Diagnostic Interview) (Lord et al., 1994). Diagnosticky jsme určili u 48 pacientů Dětský autismus (N=48; F 84.0), u 19 pacientů Atypický autismus (N=19; F 84.1), u 3 pacientů Jinou desintegrační poruchu v dětství (N=3; F 84.3), u 4 pacientů Aspergerův syndrom (N=4; F 84.5), 3 pacienti byli zařazeni s diagnózou Jiná pervazivní vývojová porucha (N=3; F 84.9).

5.2.2. Psychopatologický profil

Ke stanovení psychopatologického profilu pacientů v souboru byly speciálně zaškolenými pracovníky administrovány dva standardizované psychometrické nástroje CARS a ADI-R.

CARS (Childhood Autism Rating Scale) (Schopler et al., 1980) je screeningová škála dětského autistického chování založená na observaci projevu pacienta. Celkem zahrnuje 13 dílčích položek monitorující definované oblasti chování, 14. položka zahrnuje úroveň intelektových funkcí, poslední 15. položka globální hodnocení autistických příznaků (viz příloha č.2). Jednotlivé položky mohou nabývat hodnot 1-4 body podle frekvence a intenzity vyjádření jednotlivých sledovaných symptomů. Součet dosažených dílčích skóre potvrzuje klinickou diagnózu při překročení hranice positivity 30 bodů a odpovídá stupni celkové závažnosti autistické symptomatiky. Skóre mezi 30-36 body odpovídá lehké až středně těžké symptomatice, více než 36 bodů symptomatice těžké. Aplikace trvá přibližně 1 hodinu. Z

hlediska senzitivity je škála vyhovující, v porovnání s robustnějším ADI-R je nevýhodou CARS vyšší míra falešně pozitivních výsledků. Pacienti splňující kritéria autismu pro CARS i ADI-R mají výraznější stupeň MR, nebo těžší stupeň autismu, než při samotném použití CARS (Seamundsen et al., 2003). Nevýhodou škály CARS je její nižší spolehlivost (Sponheim a Spurkland, 1996).

ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised) (Lord et al., 1994) je revidovaná verze původního standardizovaného semistrukturovaného diagnostického interview ADI (LeCouteur et al., 1989). ADI-R je vysoce kongruentní s diagnostickými kritérii MKN-10 a DSM-IV pro dětský autismus. Spodní hranice její použitelnosti se pohybuje kolem 18.měsíců, horní hranice není popsána. Interview je administrováno s hlavní pečující osobou, zpravidla matkou pacienta a velmi podrobně mapuje všechny oblasti relevantní pro záchyt autistických příznaků. Jeho struktura sestává ze 111 položek. Každá položka obsahuje definici analyzovaného problému, závazné znění otázky, a explicitní instrukce k bodovému hodnocení (0-3body). První část ADI-R (položky č.2-41) monitoruje časný psychomotorický vývoj (motorika, sebeobsluha, řeč) a jeho první abnormality či případnou regresí. Položky č.42-69 zachycují vývoj v oblasti sociálního chování a hry, 70-85 abnormality zájmů a stereotypního chování, 86-96 celkové chování. Případné oblasti deteriorace obsahují položky 97-105, speciální dovednosti 106-111. Jednotlivé symptomy jsou sledovány u pacientů starších 4let standardně v období mezi čtvrtým a pátým rokem života a příznaky aktuální, u subjektů mladších čtyř let je monitorována aktuální symptomatika. Strukturu hodnocení tvoří 14 dílčích subskórů (viz příloha č.3), z nichž jsou získány 4 celkové skóry s definovanou hranicí positivity (cut-off score) kvalitativního narušení v oblastech sociální interakce, verbální a neverbální komunikace, stereotypních zájmů a chování. Pozitivita ve všech 3 oblastech svědčí pro dětský autismus, pozitivita v 1-2 oblastech pro atypický autismus, případně Aspergerův syndrom. Čtvrtý skór vyjadřuje nástup manifestace příznaků poruchy před 36 měsícem věku a ve studii nebyl využíván.

5.2.3. Vyšetření intelektu

Ke získání profilu intelektových schopností bylo použito českého překladu Stanford Binetova testu 4.vyd. (Thordnike et al., 1995). U subjektů s nižší, pro Stanford Binetův test nedostatečnou úrovní, byla vývojová úroveň hodnocena pomocí Gesselových vývojových škál (Gessel a Amatruda, 1941 a 1947; originální vyd., poslední revize 1980).

Dle celkové úrovně intelektových schopností v souladu s kritérii MKN-10 (1992) byli pacienti rozděleni do 7 skupin:

Skupina	Pásmo intelektu	IQ
1	Nadprůměrný	> 110
2	Průměrný	91-110
3	Podprůměrný	71-90
4	Lehká MR	51-70
5	Středně těžká MR	35-50
6	Těžká MR	20-34
7	Hluboká MR	< 20

5.2.4. Klinické neurologické vyšetření

Kromě rutinního klinického neurologického vyšetření byla pozornost zaměřena na podrobné hodnocení charakteristik epilepsie. V souladu s jinými autory (např. Mouridsen et al., 1999; Kobyashi a Murata, 1998) byla vzhledem k věkovým charakteristikám souboru kritériem pro epilepsii prokazatelná přítomnost jednoho a více záchvatů, včetně novorozeneckých a febrilních křečí.

5.2.5. Elektroencefalografické vyšetření

Záznamy byly pořízeny na přístrojích EPAS 32 Portable; Schwartz EPAS 32 Video/Audio a Walter Graphtek. Záznam byl snímán standardně rozmístněnými elektrodami dle mezinárodní konvencí (systém 10/20). Z provokačních technik bylo použito fotostimulace, hyperventilace, spánkové deprivace a to pouze v některých případech u kratších záznamů a v závislosti na spolupráci pacienta při vyšetření. U většiny pacientů byly získány denní i noční záznamy v souladu s doporučeními jiných autorů (Tuchman, 1997; Hashimoto et

al., 2001) ke zvýšení pravděpodobnosti záchytu specifické abnormality. Standardní byl celonoční záznam, u většiny pacientů s adaptační nocí. U některých pacientů byl noční záznam z technických důvodů kratší, avšak v dostatečné délce k zachycení charakteru jednotlivých spánkových fází a jejich následnosti. V ojedinělých případech bylo u neklidných a omezeně spolupracujících subjektů použito v případě nočních záznamů premedikace (Chlorprothixen 15 - 30mg).

Záznamy byly hodnoceny specializovaným erudovaným dětským neurologem, bez znalosti charakteru symptomatiky jednotlivých pacientů. Záznamy byly podle charakteru abnormalit a jejich výskytu ve bdění i ve spánku rozděleny do 3 skupin:

0 - Normální záznam

1 - Abnormní záznam s non-epileptiformní abnormalitou základní aktivity

2 - Epileptiformní záznam se specifickými grafoelementy

5.2.6. Genetické vyšetření

Identicky jako v případě specifických položek ADI-R a v případě odebírání anamnézy psychomotorického vývoje (PMV), byla součástí genetického vyšetření retrospektivní explorace dynamiky PMV a přítomnosti autistické regrese. Jako autistická regrese byla definována prokazatelná ztráta již osvojených dovedností v oblasti verbálních i neverbálních schopností. Z důvodu retrospektivního hodnocení a věkovému rozložení souboru (průměr $9,1 \pm 5,3$ let) nebyla do hodnocení zařazena detailnější analýza autistické regrese (dynamika v čase, dominující oblasti regrese, restituce schopností apod.).

5.2.7. Statistické hodnocení

Ve statistické analýze byl použit systém „Statistical Package for the Social Sciences“ (SPSS PC, version 10.0). Pro získání obecných charakteristik bylo použito deskriptivní statistiky.

K porovnání psychopatologických charakteristik (15 položek CARS, 12 subskórů a 4 výsledné skóry ADI-R) a úrovně intelektu mezi těmito třemi skupinami dle charakteru EEG bylo použito mediánového testu a χ^2 testu. Vztah přítomnosti epilepsie k autistické symptomatice byl porovnáván pomocí Pearsonovy korelace. Pro analýzu vztahu epilepsie

k EEG abnormitám, psychomotorického vývoje a autistického regresu byly použity metody deskriptivní statistiky a χ^2 testu.

Pro analýzu vztahu úrovně intelektu k epilepsii byly použity Spearmanovy korelace, ve vztahu k EEG abnormitám mediánového testu.

5.3. Výsledky - obecné charakteristiky souboru

5.3.1. Psychopatologie a intelekt

V případě škály CARS byly k dispozici hodnotitelné výsledky u 73 pacientů. Celkový průměrný skóre CARS činil $37,3 \pm 6,7$ bodu. U dotazníku ADI-R byly získány hodnotitelné výsledky u 64 pacientů.

Úroveň intelektu byla hodnotitelná u 69 pacientů. Intelekt v pásmu mentální retardace různého stupně byl zachycen u 55 pacientů (N=55; 79,9% z těchto hodnotitelných subjektů). Rozložení v jednotlivých pásmech intelektu v kontextu s přítomností epilepsie a EEG abnormit je přehledně shrnuto níže v tab 4 a 5.

5.3.2 Epilepsie

Epilepsie se klinicky manifestovala u 17 pacientů (N=17; 22,1%) v souboru. Vyskytla se u 8 dívek a 9 chlapců. Diagnosticky se jednalo v 11 případech o dětský autismus (N=11; F 84.0), ve 4 případech o atypický autismus (N=4; F 84.1), v jednom případě byla epilepsie zachycena u pacienta s dg. Aspergerova syndromu (N=1; F 84.5) a u pacienta s jinou desintegrační poruchou v dětství (N=1; F 84.3).

Pozitivní *perinatální anamnéza* se vyskytovala v 5 případech (N=5; 29,4%), *rodinná anamnéza* s přítomností epileptického záchvatu byla zjištěna u 3 pacientů (N=3; 17,6%).

Etiopatogeneticky byly zastoupeny záchvaty kryptogenní v 5 případech (N=5; 29,4%), idiopatické rovněž u 5 pacientů (N=5; 29,4%), symptomatické záchvaty převažovaly s výskytem u 7 pacientů (N=7; 41,2%).

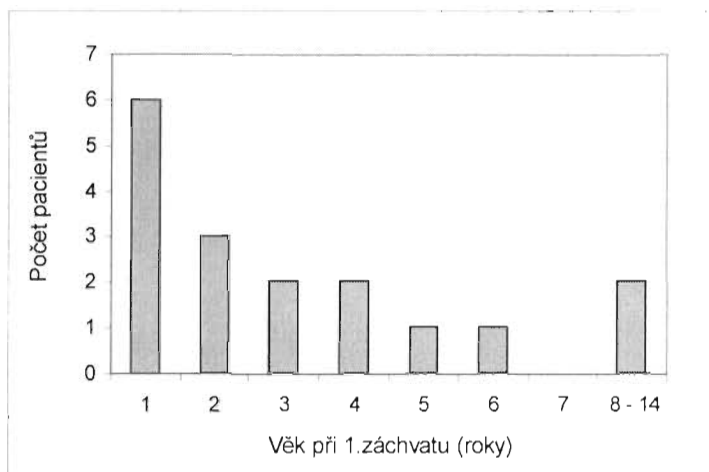
Ze semiologického hlediska vykazovala skupina pacientů s epilepsií značnou heterogenitu. Žádný typ záchvatů nebyl signifikantně významněji zastoupen, vyskytovaly se jak generalizované, tak i parciální záchvaty.

Zaznamenali jsme 2 věkově vázané *syndromy*: Westův syndrom a Lennox-Gastautův syndrom, v obou případech ve spojení s diagnózou dětského autismu. Ve 3 případech se jednalo o febrilní křeče (FC). Zbylé záchvaty nebylo možné spolehlivě syndromologicky zařadit.

Z hlediska *průběhu* jsme zaznamenali maximum výskytu 1. záchvatu během prvního roku života. Záchvaty byly dlouhodobě kompenzovány u 14 pacientů (N=14; 82,4%). U 3 pacientů

trvala i přes farmakoterapii subkompenzace záchvatů. Celkem 6 pacientů bylo v době vyšetření bez antikonvulzivní medikace, 6 pacientů užívalo monoterapii, 5 pacientů bylo léčeno kombinací antiepileptik.

Graf č.1: Věk při počátku záchvatů



5.3.3. EEG

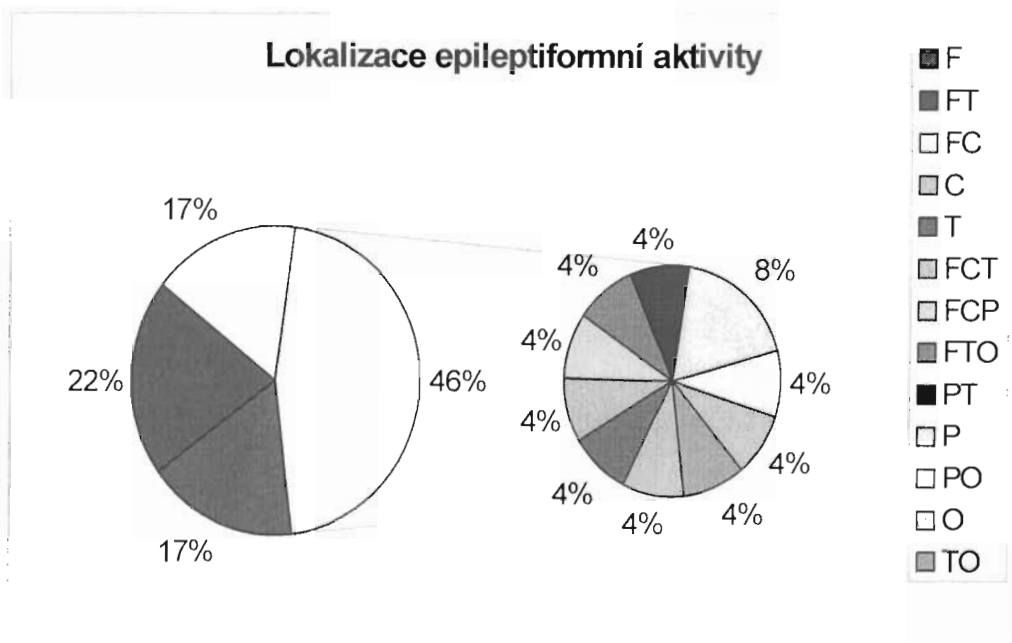
V celém souboru bylo k dispozici 63 hodnotitelných EEG záznamů, z toho 59 záznamů bdění a 47 spánkových záznamů. Chybějící nebo nehodnotitelné záznamy byly způsobeny nespoluprací pacientů při vyšetření. Z celkového počtu 63 hodnotitelných záznamů bylo 28 normálních (N=28; 44,4%), 11 abnormálních neepileptiformních (N=11; 17,5%) a 24 abnormálních s epileptiformními výboji (N=24; 38,1%).

U pacientů s epilepsií bylo k dispozici ve 13 případech (viz tab.xx.): 9 záznamů bylo epileptiformních (N=9; 69,2 %), 2 nespecificky abnormální (N=2; 15,4 %), 2 normální (N=2; 15,4 %). U pacientů bez epilepsie bylo 26 normálních EEG záznamů (N=26; 44,4 %), 9 nespecificky abnormálních (N=9; 17,5 %) a 15 epileptiformních (N=15; 38,1 %).

Epileptiformní EEG záznamy byly významně častěji zastoupeny u pacientů s epilepsií ($\chi^2 = 7,321$; $df = 2$; $p = 0,026$). Přehledně viz tab.č.3.

Epileptiformní výboje byly lokalizovány převážně v předních kvadantech (56%) - viz graf.č.2.

Graf č.2: Procentuální vyjádření lokalizace epileptiformní aktivity v souboru



F=frontálně; T=temporálně; C=centrálně; P=parietálně; O=okcipitálně

Tab.č.3: Zastoupení typů EEG záznamů ve skupinách pacientů s epilepsií a bez epilepsie

EEG	Bez epilepsie	S epilepsií	Celkem
Normální	26	2	28
Nespecifická abnormita	9	2	11
Epileptiformní	15	9	24
Celkem	50	13	63

5.3.4. Autistická regrese

Hodnotitelné informace o přítomnosti autistické regrese byly k dispozici u 62 pacientů v souboru. Z nich prodělalo během svého vývoje regresi 16 pacientů (N=16; 25,8%).

5.4. Výsledky - vztahy mezi klinickými charakteristikami

5.4.1. Epilepsie, EEG a mentální retardace

Zastoupení jednotlivých pásem intelektu ve skupinách pacientů s epilepsií a bez epilepsie je přehledně shrnuto v tabulce č. 4. V následující tabulce č.5 je přehledně uvedena distribuce jednotlivých pásem intelektu ve skupinách pacientů s normálním (0), nespecificky abnormálním (1) a epileptiformním EEG (2).

Přítomnost epilepsie významně negativně korelovala s úrovní intelektu ($r = -0,396$; $p = 0,001$). V porovnání se skupinou pacientů bez epilepsie se intelektové schopnosti pacientů s epilepsií pohybovaly v nižších pásmech. Naproti tomu nebyla nalezena statisticky významná asociace mezi současným výskytem EEG abnormality a úrovní intelektu ($\chi^2 = 2,100$; $df = 2$; $p = 0,350$).

Tab.č.4: Zastoupení pásem intelektu ve skupinách pacientů s epilepsií a bez epilepsie

Pásmo intelektu	Bez epilepsie	S epilepsií	Celkem
Hluboká MR	0	1	1
Těžká MR	7	8	15
Středně těžká MR	16	4	20
Lehká MR	19	0	19
Podprůměr	7	1	8
Norma	4	0	4
Nadprůměr	1	1	2
Celkem	54	15	69

Tab.č.5: Zastoupení jednotlivých pásem intelektu ve skupinách pacientů s normálním (0), nespecificky abnormálním (1) a epileptiformním EEG (2)

Pásmo intelektu	EEG (0)	EEG (1)	EEG (2)	Celkem
Hluboká MR	0	0	1	1
Těžká MR	3	4	4	11
Středně těžká MR	6	1	8	15
Lehká MR	6	2	7	15
Podprůměr	6	1	1	8
Norma	1	1	2	4
Nadprůměr	1	0	1	2
Celkem	23	9	24	56

5.4.1. Epilepsie, EEG a autistická regrese

Ve skupině pacientů s epilepsií byl zachycen statisticky signifikantně častější výskyt autistické regrese v porovnání se skupinou pacientů bez epilepsie ($\chi^2=9,007$; $df=1$; $p=0,003$). EEG abnormality nebyly s přítomností autistického regresu významně asociovány ($\chi^2=2,519$; $df=2$; $p=0,284$). Přehledně viz tab. 6 a 7.

Tab. č.6: Zastoupení regresu ve skupinách pacientů s normálním (0), nespecificky abnormálním (1) a epileptiformním (2) EEG záznamem

Pacienti	EEG (0)	EEG (1)	EEG (2)	Celkem
S regresem	0	0	1	1
Bez regresu	3	4	4	11
Celkem	6	1	8	15

Tab.č.7: Zastoupení regresu ve skupinách pacientů s epilepsií a bez epilepsie

Pacienti	Bez epilepsie	S epilepsií	Celkem
S regresem	38	8	46
Bez regresu	7	9	16
Celkem	45	17	62

5.4.2. EEG a autistická psychopatologie.

Nebyl zjištěn žádný signifikantní rozdíl mezi jednotlivými skupinami pacientů dle EEG charakteristik a skóry v dotazníku ADI-R (Tab.8). V případě škály CARS byl nalezen významný rozdíl mezi skupinami pouze v případě položky č.10 „Strach nebo nervozita“ ($\chi^2=7,963$; $df=2$; $p=0,019$) (Tab.9). Ve skupině pacientů s nespecificky abnormálním typem EEG záznamu jsme zaznamenali sice statisticky nevýznamnou, avšak poměrně častou tendenci k vyšším hodnotám škály CARS i subskórů a celkových skórů dotazníku ADI-R.

Tab.č.8: Porovnání psychopatologie dle ADI-R mezi skupinami pacientů s normálním (0), nespecificky abnormálním (1) a epileptiformním EEG (2)

ADI-R	Medián (celkový)	Průměr EEG (0)	Průměr EEG (1)	Průměr EEG (2)	χ^2	df	p
B1 Neschopnost vyžítat neverbální chování v sociální interakci	6	5,73	5,43	5,78	0,500	2	0,779
B2 Neschopnost navazovat kontakt s vrstevníky	9	8,34	9,71	7,89	4,520	2	0,104
B3 Neschopnost sdílet vzájemné potěšení	6	6,16	5,57	6,00	0,257	2	0,879
B4 Nedostatek sociálně-emoční vzájemnosti	9	7,89	9,14	8,72	1,217	2	0,544
BC celkové B (narušená sociální interakce)	30	27,25	30,14	28,39	1,982	2	0,371
C1 Neschopnost kompenzovat chybějící jazyk gesty	8	7,07	7,00	7,26	1,083	2	0,582
C4 Chybění spontánní symbolické nebo sociálně napodobivé hry	7	6,66	7,28	6,78	3,456	2	0,178
C2V Relativní neschopnost konverzace	4	4,90	4,33	3,18	4,128	2	0,127
C3V Stereotypní, repetitivní nebo idiosynkratická řeč	4	6,26	9,90	3,75	3,050	2	0,218
CVC celkové verbální C (komunikace)	22	21,26	28,90	20,52	0,073	2	0,964
CNC Celkové neverbální C (komunikace)	14	13,00	14,33	13,70	0,718	2	0,698
D1 Omezené či ulpívavé zájmy	3	2,68	3,86	2,46	4,759	2	0,093
D2 Kompulzivní lpění na dodržování rutiny nebo rituálů	2	2,30	2,57	1,69	0,671	2	0,715
D3 Stereotypní a opakující se motorické manýrování	2	1,70	1,86	2,13	0,123	2	0,940
D4 Zvýšený zájem o určité části objektů	2	2,00	2,14	2,09	0,390	2	0,823
DC celkové D (repetitivní vzorce chování)	8	8,36	10,43	8,41	3,594	2	0,166

Legenda: ADI-R - Autism Diagnostic Interview-Revised; p – statistická významnost

Tab.č.9: Porovnání psychopatologie dle CARS mezi skupinami s normálním (0), nespecificky abnormálním (1) a epileptiformním EEG záznamem (2)

CARS položka	Popis položky	Medián (celkový)	Průměr EEG (0)	Průměr EEG (1)	Průměr EEG (2)	χ^2	df	p
1	Vztah k lidem	2,5	2,56	2,56	2,56	0,156	2	0,925
2	Imitace	2,5	2,56	2,67	2,63	0,175	2	0,916
3	Emoční reakce	3,0	2,56	2,83	2,78	0,103	2	0,950
4	Motorika	2,5	2,44	2,78	2,54	3,731	2	0,155
5	Hra, užívání předmětů	2,5	2,52	2,78	2,44	0,622	2	0,718
6	Adaptabilita na změny	2,0	2,15	2,28	1,06	2,022	2	0,364
7	Zraková reakce	2,0	2,26	2,17	2,24	0,051	2	0,975
8	Sluchová reakce	2,0	2,15	2,28	2,20	0,276	2	0,871
9	Čichová, chuťová, hmatová reakce	2,0	2,04	2,50	2,26	3,259	2	0,196
10	Strach a nervozita	2,5	2,52	2,89	2,11	7,963	2	0,019
11	Verbální komunikace	3,0	2,98	3,28	2,98	1,253	2	0,535
12	Neverbální komunikace	2,5	2,54	3,22	2,30	1,837	2	0,399
13	Aktivita	2,5	2,56	2,78	2,61	1,557	2	0,459
14	Inteligence	2,5	2,70	2,33	2,44	2,187	2	0,335
15	Celkový dojem	3,0	2,61	2,67	2,74	1,253	2	0,534
Σ	<i>Celkové skóre</i>	37,0	37,38	39,00	36,39	1,276	2	0,528

CARS - Childhood Autism Rating Scale; r - Pearsonův korelační koeficient; p – statistická významnost

5.4.3. Epilepsie a autistická psychopatologie

Přítomnost epilepsie významně pozitivně korelovala celkem s třemi položkami dotazníku ADI-R, a to se subskórem B3 „Neschopnost sdílet vzájemně potěšení“ ($r=0,290$; $p=0,020$), dále se subskórem C1 „Neschopnost kompenzovat chybějící jazyk gesty“ ($r=0,341$; $p=0,006$) a se subskórem C4 „Chybění spontánní symbolické a sociálně napodobivé hry“ ($r=0,312$; $p=0,012$). Žádný z celkových subskórů (Celkové narušení sociální interakce, celkový verbální ani nonverbální komunikační skóre) s přítomností epilepsie nekoreloval. (Viz tab.č.10).

Tab.č.10: Korelace epilepsie s autistickou psychopatií měřenou dotazníkem ADI-R

ADI-R	r	p
B1 Neschopnost vyžít neverbální chování v sociální interakci	0,112	0,379
B2 Neschopnost navazovat kontakt s vrstevníky	0,000	1,000
B3 Neschopnost sdílet vzájemné potěšení	0,290	0,020
B4 Nedostatek sociálně-emoční vzájemnosti	0,227	0,071
BC Celkové B (narušená sociální interakce)	0,092	0,472
C1 Neschopnost kompenzovat chybějící jazyk gesty	0,341	0,006
C4 Chybění spontánní symbolické nebo sociálně napodobivé hry	0,312	0,012
C2V Relativní neschopnost konverzace	-0,097	0,486
C3V Stereotypní, repetitivní nebo idiosynkratická řeč	0,071	0,635
CVC Celkové verbální C (komunikace)	0,137	0,360
CNC Celkové neverbální C (komunikace)	0,208	0,101
D1 Omezené či ulpívavé zájmy	-0,088	0,491
D2 Kompulzivní lpění na dodržování rutiny nebo rituálů	-0,195	0,123
D3 Stereotypní a opakující se motorické manýrování	0,139	0,274
D4 Zvýšený zájem o určité části objektů	0,196	0,122
DC Celkové D (repetitivní vzorce chování)	-0,103	0,420

Legenda: ADI-R - Autism Diagnostic Interview-Revised; r - Pearsonův korelační koeficient; p – statistická významnost. (Pro účely tabulace byly názvy některých subškál ADI-R zkráceny)

Dvě významné kladné korelace byly nalezeny u škály CARS. Jednalo se o položku č. 2 „Imitace“ ($r=0,420$; $p<0,001$) a položku č. 7 „Zraková reakce“ ($r=0,400$; $p=0,001$). Celkové skóre škály CARS s přítomností epilepsie nekorelovalo. (Viz tab.č.11).

Skupina pacientů s přítomností epilepsie dosahovala vyšších hodnot ve 3 subskórech ADI-R v porovnání se skupinou pacientů bez epilepsie. Rozdíl mediánů významně korelujících subskórů dotazníku ADI-R mezi dvěma skupinami činil 1,5-2,75 bodu.

V případě škály CARS se rozdíl mediánů významně korelujících položek pohyboval mezi 0,75 - 1,00 bodu. 1 bod v případě položky č.2 a 0,75 bodu u položky č. 7 (Přehledně viz tab.č.12).

Tab.č.11: Korelace epilepsie s autistickou psychopatií měřenou škálou CARS

CARS položka	Popis položky	r	p
1	Vztah k lidem	0,167	0,161
2	Imitace	0,420	< 0,001
3	Emoční reakce	0,126	0,290
4	Motorika	0,110	0,357
5	Hra, užívání předmětů	0,203	0,087
6	Adaptabilita na změny	-0,094	0,432
7	Zraková reakce	0,400	0,001
8	Sluchová reakce	-0,151	0,206
9	Čichová, chuťová, hmatová reakce	0,097	0,417
10	Strach a nervozita	-0,189	0,111
11	Verbální komunikace	0,217	0,067
12	Neverbální komunikace	0,126	0,293
13	Aktivita	0,188	0,115
14	Inteligence	-0,125	0,294
15	Celkový dojem	-0,090	0,450
Σ	Celkové skóre	0,189	0,110

Legenda: CARS - Childhood Autism Rating Scale; r - Pearsonův korelační koeficient; p – statistická významnost

Tab.č.12: Srovnání mediánů významně korelujících položek ADI-R a CARS u pacientů s epilepsií a bez epilepsie

	Medián		Rozdíl bodů skóre
	Epilepsie nepřítomna	Epilepsie přítomna	
CARS			
2. položka – Imitace	2,250	3,250	1,000
7. položka – Zraková reakce	2,000	2,750	0,750
ADI-R			
B3 Neschopnost sdílet vzájemné potěšení	5,250	8,000	2,750
ČI Neschopnost kompenzovat chybějící jazyk gesty	7,000	9,500	2,500
C4 Chybění spontánní symbolické a sociálně napodobivé hry	6,500	8,000	1,50

Legenda: CARS - Childhood Autism Rating Scale; ADI-R - Autism Diagnostic Interview-Revised

6. Diskuse

6.1. Diskuse - všeobecné výsledky

6.1.1. Epilepsie

Výskyt epilepsie v našem souboru (22,1 %) byl v očekávaném rozmezí (4,8 - 26,4 %) popsaném Volkmanem (1998). Nejvíce se naše nálezy shodují s nálezy Rossiové et al. (1995) a Volkmar a Nelsona (1990) (23,6 % a 21 %). V naší studii byl průměrný věk nižší, než v citovaných studiích (9,1 vs. 14,1 resp. 12 let), ale výskyt epilepsie srovnatelný. Vysvětlení je možné spatřovat v zařazení pacientů s izolovanými záchvaty, včetně febrilních křečí, do naší studie. Naše kritéria pro zařazování pacientů se záchvaty (tj. přítomnost 1 a více záchvatů, včetně febrilních křečí) odpovídala studiím Mouridsena et al. (1999) a Kobayashiho a Muraty (1998).

Vysoké zastoupení dívek mezi pacienty s epilepsií (v našem souboru 8 ze 17) v porovnání s vyšší incidencí PVP u chlapců je v souladu s obecně převládajícím názorem mezi autory (např. Tuchmann et al., 1991; Elia et al., 1995).

Převaha pacientů s počátkem záchvatů v prvních dvou letech života koresponduje s prací Wongové (1993) a to i při porovnání věkových charakteristik souboru (9,1 vs. 8,2). Semiologická heterogenita byla pravidelně nalézána ve většině studií (např. Volkmar a Nelson, 1990; Elia et al., 1995).

V souladu s kritickým hodnocením Tuchmana (2002) byl průběh příznivý a záchvaty byly kompenzovány u většiny pacientů (u 80% v našem souboru).

6.1.2. EEG epileptiformní abnormity

Frekvence epileptiformních abnormit v našem souboru (38,1 %) odpovídá dřívějším nálezům Rossiové et al. (1995) a Hashimota et al. (2001) (42,5 %, resp. 43 %). Stejně jako ve zmíněných studiích bylo použito jak standardní EEG monitorace ve bdění, tak i spánkových záznamů, v souladu s doporučením jiných autorů (Elia et al., 1995; Tuchman a Rapinová, 1997; Hashimoto et al., 2001; Uson et al., 2002). Aktivace interiktální epileptiformní aktivity ve spánku je obecně známým jevem (Nevšimalová a Šonka, 1997).

Potvrdili jsme v literatuře popisovaný vysoký výskyt subklinické epileptiformní aktivity u autismu (Ballaban-Gilová a Tuchman, 2000), která v našem souboru téměř dvakrát překročila

výskyt klinických záchvatových projevů (38,1% vs 22,1%). Navzdory tomuto vysokému výskytu nebyl u žádného pacienta v souboru nalezen vzorec EEG epileptiformní aktivity odpovídající kritériím ESES s výskytem výbojů nad 85 % spánkového záznamu dle Tassinariho et al. (1992). Naše pozorování je srovnatelné s nálezem pouze jediného spánkového EEG záznamu ve skupině 50 dětí s PAS (Shevell et al., 2001), který se charakterem blížil LKS variantě CSWS (Morell, 1995).

Frontální predilekce výbojů v našem souboru (v předních kvadrantech celkem 56%) odpovídá nejvíce studiím japonských autorů (Kawasaki et al., 1997; Hashimoto et al., 2001) (44,7%, resp. 76,6% frontálně) a Usona et al. (2002) (66% v předních kvadrantech). Rossiová et al. (1995) však zjistili maximum výbojů centroparietálně. V naší studii byla tato lokalizace rovněž zachycena, nebyla však dominantní.

6.2. Diskuse - vztahy mezi klinickými charakteristikami

6.2.1. Epilepsie, EEG abnormality a mentální retardace

Vyšší výskyt epilepsie u pacientů s těžším stupněm mentální retardace v předkládané studii se shoduje s řadou dřívějších nálezů (Rutter, 1984; Volkmar a Nelson, 1990; Tuchman et al., 1991, Bailey et al., 1995; Rossi et al., 1995; Mouridsen et al., 1999).

Tento vztah odpovídá rovněž zvýšenému riziku rozvoje epilepsie u pacientů s vyšším stupněm mentální retardace v populačních studiích pacientů bez autismu (výskyt epilepsie v 35% ve skupině s těžkou MR vs 7% s lehkou MR ve věku 22let) (Airaksinen et al., 2000); (45% vs 15% u dětí 6-13let) (Steffenburg et al., 1995).

Naše výsledky nepotvrzují pozorování Smalla et al. (1975), který zjistil vyšší výskyt EEG abnormalit u pacientů s nižší intelektovou úrovní.

6.2.2. Epilepsie, EEG abnormality a autistická regrese

Frekvence regrese 25,8% v našem souboru je přibližně srovnatelná s jinými studiemi (30-39%) (Kurita, 1985; Tuchman et al., 1991; Tuchman a Rapin, 1997; Kobayashi a Murata, 1998).

Nález významného vztahu mezi anamnézou záchvatů a regrese je v souladu s výsledky Kobayashiho a Muraty (1998). Oproti studii Shinnara et al.(2001), jejichž závěr jsme nepotvrdili, je věkový průměr při hodnocení regrese (6,1 let vs 9,1 let v naší studii) výskyt

epilepsie naší studii bližší. Navíc autoři do studie zařazovali také pacienty s FC a hodnotili regresi v řeči a celkovou úroveň adaptivních schopností. V naší studii byla s ohledem na časový odstup a anamnestické údaje hodnocena globální regrese bez další diferenciaci.

Shinnar et al. (2001) nenalezli významný vztah záchvatů k regresi. Diskrepantní výsledek může přinejmenším částečně souviset s kritérii pro zařazení do souboru. Jediným kritériem v jejich studii byla regrese v oblasti řeči a tedy menšinové podskupiny v rámci pacientů s autistickou regresí. (Goldbergová et al., 2003) při podrobném hodnocení různých typů regrese upozornili na zásadní skutečnost - izolovaný regres řeči představoval jen 4,8% ze všech typů autistické regrese (viz kap.3.3.1.).

Podobně jako ve studiích Kurity et al. (1992) a Rossiové et al. (1995) (nejbližší velikostí souboru a výskytem EEG EA) jsme nepotvrdili významnou asociaci mezi EEG epileptiformními abnormitami a autistickou regresí. Tuchman a Rapinová (1997) naproti tomu významný vztah mezi regresí v oblasti řeči, sociability, chování a EEG EA zjistili. Věkový průměr v jejich studii však byl o 4 roky nižší, časová prodleva mezi EEG vyšetřením výrazně kratší. Je pravděpodobné, že tím oproti naší studii snížili podíl pacientů s případnou spontánní remisí EEG epileptiformní aktivity, jak je tomu u některých případů pacientů s ESES kolem 10.roku života (Tassinari et al., 2000). Další odlišností byla predilekční centrotemporální oblast epileptiformních abnormit ve skupině, s EEG EA bez epilepsie.

McVicarová et al. (2003) upozornili na rozdílný typ a frekvenci EEG EA u řečové regrese bez příznaků autismu a řečové regrese v rámci autismu. Frekvence EA byla významně vyšší u izolované řečové regrese, navíc obraz ESES byl zachycen u 9 pacientů s LKS, zatímco pouze u 1 pacienta s autistickou regresí. V naší studii nebyl nalezen žádný pacient s EEG obrazem ESES, podobně Shevell et al.(2001) našli mezi 50 pacienty s autismem pouze jednoho s obrazem odpovídajícím kritériím ESES. Komárek (Hrdlička a Komárek, 2004) uvádí, že epileptiformní abnormity představují v případě regresivního autistického fenotypu spíše důsledek strukturálního narušení kortexu. Tharp (2004) ve svém kritickém shrnutí nepovažuje kauzální vztah mezi EEG EA a autistickou regresí za pravděpodobný a hovoří v této souvislosti o epifenoménu.

6.2.3. EEG a autistická psychopatologie

Neexistuje možnost validního porovnání s podobnou studií u pacientů s autismem. V teoretickém úvodu byla citována řada studií referujících o pozitivním efektu redukce epileptiformní aktivity na behaviorální projev. Naše studie však nepotvrdila statisticky významnou asociaci mezi přítomností abnormní EEG aktivity (včetně epileptiformní) a stupněm autistické symptomatologie. Lze spekulovat o několika příčinách negativního výsledku. Nejpravděpodobněji byl dán absencí EEG nálezů blízcích se intenzitou epileptiformních abnormit charakteru ESES, kdy je vztah mezi EEG abnormitami a behaviorálními výkyvy považován za velmi pravděpodobný (Komárek, 2004). Navíc lokalizace EA byla v našem souboru navzdory predilekční lokalizaci v předních kvadrantech heterogenní (viz graf. č 2). Nicméně ve skupině pacientů s nespecifickou EEG abnormitou byl zaznamenán zřetelný trend k vyšším skórum ve škále CARS, tj. k výraznějším behaviorálním problémům. V tomto případě EEG abnormity pravděpodobně refletovaly výraznější strukturálně-funkční defekt CNS.

Negativní výsledek studie podporuje názor Ballaban-Gilové a Tuchmana (2000), kteří u pacientů s běžně se vyskytujícím stupněm subklinické EEG EA u autismu (tj. absence vzorců charakteru ESES), nepovažují jejich vliv na autistické symptomy za prokazatelně kauzální.

6.2.4. Epilepsie a autistická psychopatologie

Podobně jako v případě EEG abnormit, neposkytuje literatura dostatečnou možnost srovnání našich nálezů, zabývajících se detailnějším rozbořením vztahu epilepsie a autistické psychopatologie měřené standardizovanými multidimenzionálními nástroji. Naše výsledky jsou ve shodě s jedinou podobnou studií (Elia et al., 1995), ve které rovněž nebyl nalezen významný rozdíl mezi celkovým skórem CARS u skupiny epileptických a ne-epileptických pacientů. Zmiňovaná studie byla velikostí souboru porovnatelná s naší studií (63 pacientů versus 77 pacientů), ovšem průměrný věk pacientů ($15,0 \pm 5,1$ let) i frekvence epilepsie v souboru (44,4 %) byly vyšší než v naší studii.

Zachycené rozdíly mezi epileptickými a neepileptickými pacienty nejsou jen statisticky významné, ale také klinicky relevantní (0,75 - 1 bod v případě škály CARS a 2,5 - 2,75 bodu v případě ADI-R).

Nalezené významné korelace epilepsie s autistickou psychopatií mají vnitřní konzistenci i při porovnání výsledků dvou různých měřících nástrojů - observační škály CARS a interview ADI-R. Především se to týká schopnosti nápodoby a užití gest v neverbální komunikaci. Významná korelace 2. položky CARS („imitace“) koresponduje přímo s psychopatií subskóru C4 dotazníku ADI-R („chybění spontánní symbolické nebo sociálně napodobivé hry“) a v určité míře i nepřímo se subskórem C1 („neschopnost kompenzovat chybějící jazyk gesty“), částečně reflektujícím motorickou složku imitace.

Položka „zraková reakce“ zahrnuje více úrovní, z hlavních sociálně - interakční aspekt a případnou sensorickou abnormalitu - fascinace světly, lesklými předměty, nahlížení z neobvyklých úhlů apod. Schopnost navázání zrakového kontaktu s jinými osobami pravděpodobně také částečně souvisí s položkou „Imitace“ vzhledem k tomu, že tato položka hodnotí reakci na vyšetřujícím vyžádanou nápodobu. Adekvátní zraková reakce je nedílnou součástí komplexu imitačního chování Rogers et al (2003). Negativní výsledek v ADI-R mohl být způsoben existencí pouze jedné souhrnné položky „specifické smyslové zájmy“ hodnotící sensorické abnormality bez odlišení zrakové reakce. Sdružujícím faktorem většiny korelujících položek je tedy imitace, která navíc vykazuje nejsilnější korelaci ($p < 0,001$). Výsledky vykazují tedy i určitou časovou konzistenci - škála CARS měří aktuální symptomatiku, zatímco v případě ADI-R se u většina pacientů hodnotí projev mezi 4.-5.rokem věku.

Zhoršení očního kontaktu i imitace popsal u pacientů při nastupujících záchvatovitých projevech např. (Neville, 1997). U prvního dítěte se záchvaty objevily od 10.dne, jednalo se o symptomatickou epilepsii. Do 8. měsíce probíhal psychosociální vývoj v mezích normy, následovalo zhoršení kvality sociálního kontaktu s rodiči - očního kontaktu a spontánní afektivity. Došlo rovněž ke ztrátě imitačních dovedností. Ve studii Wongové (1993) byla většina pacientů doporučena k vyšetření na základě opožděného vývoje řeči, hyperaktivity nebo pro jiný behaviorální problém. Ve skupině pacientů s autistickými rysy došlo po kompenzaci záchvatů v některých případech ke zmírnění či k vymizení některých symptomů. Bohužel ve studiích chybí objektivizace zmíněných autistických rysů, např. škálou CARS. V již citované kontroverzní studii Lewine et al. (1999) popsal skupinu 18 autistických dětí s persistentní epileptiformní EEG aktivitou, vývojovou stagnací a paroxysmálními projevy. Po MST redukující výboje došlo k poklesu celkového skóre v CARS ve 4 případech až o 8 bodů, ke zlepšení očního kontaktu, receptivní složky řeči, sociálního zapojení a ústupu hyperaktivity.

Několik dalších studií citovaných v teoretickém úvodu, hodnotících terapeutický efekt redukce záchvatů a/nebo epileptiformní subklinické aktivity, skýtají rovněž možnost alespoň analogického porovnání výsledků. Je však nutné zdůraznit, že v rámci poruch autistického spektra představují pacienti s obtížně kompenzovatelnými epileptickými záchvaty nebo perzistentní subklinickou epileptiformní aktivitou menší část celého spektra pacientů. Především v jejich případě lze očekávat platnost výše uvedených teoretických modelů a částečný patogenetický podíl epilepsie a subklinické EA na vývojové dynamice.

6.3. Interpretace výsledků

Interpretace výsledků je komplikovaná pro komplexní charakter korelujících položek a nemožnost porovnání a analogickou studií. Navíc se jednalo u části pacientů o izolované záchvaty, většina byla kompenzována. Bylo by možné očekávat odlišný profil výsledků při zařazení pacientů výlučně s aktivní (farmakorezistentní) epilepsií.

6.3.1. Významně korelující položky CARS a ADI-R

Časná imitace pohybů obličeje je klíčová pro vývoj dalších socio-emočních dovedností. Je možné, že narušení v této fázi může přerušit na obecné rovině vývoj celého komplexu imitačních schopností (Rogers et al., 2003). U pacientů s autismem jsou narušené imitační schopnosti přítomné od časného dětství a tento deficit přetrvává až do dospělosti trvají do dospělosti (Charman et al., 1997; Rogers et al., 1996). Jsou velmi důležitým faktorem ve sdílení emočních stavů (Hatfield et al., 1994). Dále slouží jako elementární prostředek učení sociálního chování (Uzgiris, 1999). Ve studii motivace nesociální odměnou (Ingersoll et al., 2003) byla senzorická zpětná vazba ve zlepšení imitace účinnější než sociální. Navíc v imitačních testech dosahují pacienti s autismem lepších výsledků v úkolech s nápodobou použití objektu, než v imitaci tělesného pohybu bez objektu či výrazu tváře (Stone et al., 1997). U autismu není jednotné narušení imitačních dovedností a záleží na typu pohybu (užívání objektů, oro-faciální pohyb), nejvíce je narušená imitace pohybů obličeje. Důležité jsou zvláště dva dílčí procesy v komplexu imitace - motorická funkce, zvláště dyspraxie a sociální aspekty imitace (Rogers et al., 2003).

Objev tzv. „mirror neuronů“ u primátů znamenal zachycení biologického korelátu imitačního chování také u člověka (Iacoboni et al., 1999). Existují pravděpodobně nejméně dvě kortikální oblasti odpovědné za imitaci - Brocova area v levém inferiorním frontálním kortexu a oblast pravého parietálního kortexu, zajišťující kinestetické aspekty pohybu (Iacoboni et al., 1999).

Ačkoli u vysokofunkčních autistů byla pomocí fMRI zjištěna normální organizace vizuálních areí (Hadjikhani et al., 2004; Hubl et al., 2003), odlišná strategie diskriminačního zpracovávání výrazu obličeje u autismu je dobře známa a spolehlivě prokázána (např. Grelotti et al., 2001; Wang et al., 2004).

Neschopností kompenzovat chybějící jazyk gesty může souviset jak s motorickým deficitem, tak i s narušenou imitací. (Manjiviona a Prior, 1995) popsali klinicky významnou úroveň narušení motoriky u pacientů s autismem i Aspergerovým syndromem v porovnání se zdravými kontrolami. Ve studii Rapinové (1996) byla hypotonie, končetinová dyspraxie a stereotypie častější ve skupině pacientů s autismem v porovnání se skupinou dětí s jinými komunikačními problémy. Problémy s dyspraxií a jejich pravděpodobný vztah k neverbální komunikaci u pacientů s autismem byly popsány již dříve DeMeyerem et al. (1981), spolu s deficitem imitace Rogersovou et al. (1996). Velmi časný motorický deficit byl opakovaně dokumentován na domácích videonahrávkách u dětí později diagnostikovaných jako autistické ještě před 1. rokem života (Osterling a Dawson, 1994; Teitelbaum et al., 1998; Baranek, 1999). Epilepsie se ve studii Tuchmana (1991) vyskytovala významně častěji u pacientů s výraznějším deficitem motoriky. V naší studii byla přítomnost epileptiformních EEG abnormit asociována s opožděným PMV během prvního roku života.

6.3.2. Patofyziologické aspekty epilepsie a EEG abnormit u PAS

Vysoký výskyt subklinické epileptiformní aktivity ve spánku je pro poruchy autistického spektra charakteristický. Epilepsie a poruchy spánku vykazují vzájemný vztah i u autismu, spánek aktivuje záchvaty, záchvaty narušují spánkovou architekturu (Malow, 2004). NREM spánek obecně aktivuje jak epileptiformní výboje tak klinické záchvaty (Dinner et al., 2002) i když se zdá, že intenzita interiktální epileptiformní aktivity (aktivace či potlačení) nemá přímý vztah k blížícímu se záchvatu a mechanismy facilitace záchvatů a IEA jsou odlišné (Natarajan et al., 2002). Záchvaty jsou pravděpodobně více facilitovány lehčími stádii NREM spánku

(Minecan et al., 2002). Mechanismus tohoto vztahu zahrnuje rytmické spektrální komponenty spánkového EEG - spánkové vřeténka, delta synchronizace a vzájemné ovlivňování sigma aktivity a delta aktivity (Nobili et al., 1999; Ferrillo et al., 2000). Spánková deprivace rovněž aktivuje epileptiformní výboje (Fountain et al., 1998).

V souvislosti s vysokým výskytem epileptiformní aktivity u PVP je velmi zajímavý model zvýšeného poměru excitace/inhibice v klíčových neurálních systémech rozpracovaný Rubensteinem a Merzenichem (2003), které zprostředkovávají řeč a sociální chování. Nepoměr excitace/inhibice je pravděpodobně dán poklesem GABAergní inhibice, kterou lze dle Hussmana (2001) očekávat u velkého počtu pacientů s autismem. Tkáň s vyšší mírou excitability je také v důsledku deficitního pruningu méně funkčně diferencována (Merzenich, 2001). Pro vyšší míru excitability kortexu pacientů s autismem svědčí studie Casanovy et al. (2002). Autoři konstatovali strukturální narušení vnitřní mikro-kolumnární organizace kortexu ve smyslu menšího objemu mikrokolumnárních jednotek při jejich celkově zvýšeném počtu. Glutamatergní a GABAergní neurony zpracovávají thalamický input a zajišťují laterální inhibici sousedních jednotek. Deficit v produkci a/nebo migraci GABAergních neuronů vede ke stavu hyper-excitabilního kortexu (Powell et al., 2003). Na lokální hyperkonektivitu s rezultujícími výboji a distální informační hypokonektivitu v důsledku zvýšeného nediferencovaného kortikálního "šumu" upozornili Herbertová et al. (2004).

Důsledky poškození mozkové tkáně epileptickou aktivitou byly přehledně zpracovány řadou autorů (např. Holmes, 1997; Lado et al., 2000; Holmes G L., Ben-Ari Y, 2001) Ačkoli je nezralá mozková tkáň náchylnější ke generování epileptické aktivity, je relativně více rezistentní vůči oxidačnímu stresu (Patel a Li, 2003). Významným faktorem poškození je selektivní vulnerabilita jednotlivých oblastí, dosažené stádium vývoje mozku z hlediska myelinizace, synaptického pruningu. Lze předpokládat, že existuje kritická perioda vulnerability (Moshe, 1998). Pro kritickou periodu vulnerability svědčí významně menší pravděpodobnosti rozvoje autistického syndromu u pacientů starších 2let při tuberosní skleróze a epilepsii (Bolton et al., 2002).

Ačkoli není dosud známa minimální délka trvání epileptiformní aktivity k indukci neuronálního poškození (Besag, 2004), délka trvání a pravděpodobně i intenzita EA je asociována s negativní „prognózou“ pro další vývoj socio-kognitivních funkcí (Robinson et al., 2001). U žádného z 18 dětí léčených MST pro LKS se nepodařilo obnovit řeč na normální

úroveň pokud ESES trval déle než 36měsíců. U perzistentní epileptiformní aktivity lze předpokládat kumulativní efekt (Aldenkampf a Arends, 2004).

V kontextu potenciálního věkově vázaného narušení fyziologického vývoje se jeví velmi důležitá včasnost terapeutického zásahu pro prognózu dalšího vývoje postižení (Jambaque et al., 2000).

6.4. Metodologická omezení

Z hlediska charakteristik souboru byl limitujícím faktorem věkový rozptyl souboru (průměrný věk $9,1 \pm 5,3$ roku), který však bývá nutným průvodním jevem studia s relativně nízkým výskytem v populaci. Malý počet pacientů s epilepsií neumožnil spolehlivě vyhodnotit věkově vázanou distribuci počátku záchvatů. Nebyl zachycen adolescentní druhý vrchol nástupu epilepsie.

U výrazně nespolupracujících pacientů se i přes premedikaci (Chlorprothixen 15-30mg) nepodařilo hodnotitelný EEG záznam pořídít.

Část pacientů byla léčena psychofarmaky ze skupiny neuroleptik, antikonvulziv, psychostimulancií a antidepresiv, což mohlo ovlivnit některé psychopatologické fenomény.

Další případné omezení vyplývá z retrospektivního hodnocení některých údajů, především u starších pacientů. I když byly věkové charakteristiky souboru odlišné (průměrný věk při vyš. $6,06 \pm 2,75$ let vs $9,1 \pm 5,3$ v našem souboru), v případě zpětného hodnocení regresi nebyl ve studii Goldergové et al. (2003) zjištěn významný vztah mezi věkem při vyšetření a věkem při regresi. Podrobnější analýza jednotlivých charakteristik regresi za použití standardizovaného nástroje, např. RSF (Regression Supplement Form) pro ADI-R (Goldbergová et al., 2003), se jeví jako zásadní, vhodné by bylo doplnění prospektivní studií účinnosti různých modalit včasné terapeutické intervence.

Nalezené korelace epilepsie s autistickou psychopatií bude nutné doplnit na rozšířeném rozsáhlejším souboru pacientů s vyčleněním podskupiny pacientů s „aktivní“ (farmakorezistentní) epilepsií.

Kvantifikace EEG záznamů s detekcí charakteristik unikajících vizuálnímu hodnocení a jejich korelace s klinickými nálezy je předmětem laboratorní část disertační práce.

6.7. Souhrn klinické části

Byl analyzován soubor 77 pacientů s poruchou autistického spektra o průměrné věku $9,1 \pm 5,3$ let s cílem přesnějšího vymezení vztahu mezi přítomností EEG abnormit, epilepsie k autistickému regrese, autistické psychopatologii, mentální úrovni za současného zhodnocení základních charakteristik EEG abnormit a epilepsie. Studie prokázaly:

6.7.1. EEG abnormity

- vysoký výskyt subklinické epileptiformní aktivity srovnatelnou četností s normálními záznamy (38,1% vs 44,4 %), nespecifické abnormity byly nejméně časté (17,5%).
- předpokládanou frontální predilekční lokalizaci epileptiformních abnormit fokálního i multifokálního charakteru s absencí záznamu odpovídajícího kritériím ESES.
- významně častější výskyt epileptiformních abnormit u pacientů s anamnézou jednoho nebo více záchvatů.
- nepřítomnost významné asociace EEG abnormit s autistickým regresem, nižší mentální úrovni pacientů ani s těžším stupněm autistické symptomatiky měřené pomocí CARS a ADI-R s ojedinělou významnou korelací s položkou škály CARS č. 10 „strach a nervozita“ ($p=0,019$).

6.7.2. Epilepsie

- semiologickou heterogenitu záchvatů, s převahou symptomatických a shodným poměrem kryptogenních a idiopatických záchvatů s převažující dlouhodobě uspokojivou kompenzací
- významně vyšší výskyt epilepsie ve skupině pacientů s regresem
- významný vyšší výskyt epilepsie u pacientů s nižší mentální úrovni
- významnou korelaci přítomnosti epilepsie se dvěma položkami škály CARS: položkou č.2- „Imitace“ ($p<0,001$) a položkou č. 7- „Zraková reakce“ ($p=0,001$).
- významnou korelaci přítomnosti epilepsie se třemi subskóry dotazníku ADI-R: „neschopnost sdílet vzájemné potěšení“ ($p=0,020$), „neschopnost kompenzovat chybějící jazyk gesty“ ($p=0,006$) a „chybění spontánní symbolické nebo sociálně napodobivé hry“ ($p=0,012$).

Pacienti s přítomností jednoho či více záchvatovitých projevů se v našem souboru odlišovali od pacientů bez přítomnosti záchvatů

- vyšším stupněm mentální retardace
- klinicky významným zhoršením některých izolovaných symptomů
- zvýšeným rizikem regresivního vývoje

Pacienti s epileptiformní EEG abnormitou se významně nelišili od pacientů s nespecificky abnormální EEG záznamem ani od pacientů s normálním záznamem ve smyslu stupně závažnosti autistické symptomatiky, četnosti regrese a mentální úrovně. Pacienti s epileptiformním EEG záznamem měli častější opožděný PMV v prvním roce života.

Výsledky předkládané práce jsou příspěvkem k jemnější subklasifikaci a vymezení fenotypů se současným výskytem epilepsie, EEG epileptiformních abnormit a regrese v rámci jinak velmi heterogenní populace pacientů s poruchou autistického spektra.

7. LABORATORNÍ ČÁST

7.1. ÚVOD

7.1.1. Kvantitativní elektroencefalografie

Od první studie lidské EEG aktivity provedené Dr. Hansem Bergerem (1929) se stala elektroencefalografie významnou výzkumnou i diagnostickou metodou. Technický a metodologický pokrok umožnil objektivizaci a kvantifikaci EEG nálezů. Metody kvantitativní elektroencefalografie lze velmi schématicky rozdělit na lineární a nelineární (viz kap.7.1.3). Samostatně byla kvantitativní elektroencefalografie úspěšně aplikována při ~~ve~~ studiu řady fyziologických i patologických stavů např. spánku (Kobyashi et al., 1999, 2001), hypoxicko-ischemických stavů (Bezerianos et al., 2003), traumatických lézí CNS (Legros et al., 1998), komatu (Young, 2000) a u řady jiných neurologických a neuropsychiatrických postižení, např. u epilepsie (Lenhert et al., 2001), Parkinsonovy (Pezard et al., 2001) a Alzheimerovy choroby (Jeong, 2002). Výhodou elektroencefalografie oproti zobrazovacím metodám je její vysoká časová rozlišovací schopnost, v kombinaci se zobrazovacími metodami poskytuje se výrazně zvyšuje i prostorová rozlišovací schopnost (Horwitz a Poeppel, 2002).

7.1.2. Vznik a charakter EEG signálu

Elektroencefalogram je vytvářen elektrickou aktivitou mozku. Většina EEG aktivity snímané skalpovými elektrodami je generována excitačními postsynaptickými potenciály (EPSP)(Misulis, 1997), v menší míře i akčními potenciály kortikálních neuronů. Rytmická EEG aktivita je výsledkem sumace efektu excitačních a inhibičních postsynaptických potenciálů (IPSP) pyramidálních buněk kortexu. Thalamus je pravděpodobně zdrojem základní aktivity v pásmu alfa a beta (Hughes a John, 1999). Talamické oscilace aktivují kortikální neurony. Depolarizace (zvláště ve IV.vrstvě) tvoří dipól s negativitou ve IV. vrstvě a pozitivitou v povrchnějších vrstvách. Skalpové elektrody detekují sumaci fluktuací relativně vzdálených potenciálů (Misulis, 1997). Prakticky detekuje 1 skalpová elektroda plochu cca 6cm^2 z povrchu kortexu do hloubky několika milimetrů.

7.1.3. Lineární versus nelineární modely

Spontánní klidové EEG je tradičně popisováno jako lineární stochastický proces, který je svým charakterem blízky šumu. Stacionarita je v rutinním klidovém EEG zpravidla omezena na relativně krátké úseky o délce cca 3,5 sec (Goel et al., 1996). Tradiční lineární metody, např. spektrální analýza, vycházejí z konceptu krátkých segmentů EEG jako stacionárního procesu a vypovídají o okamžitém stavu systému. EEG signál je však z dlouhodobého hlediska in natura variabilní a závislý na aktuálním fyziologickém stavu. Nestacionarita je akcentována za některých patologických stavů jako je např. epileptický záchvat. Distribuce EEG signálu je blízká náhodnému procesu (Thakor a Tong, 2004). Je zřejmé, že lineární model založený na přítomnosti stochastického procesu nedisponuje dostatečnými možnostmi k popisu některých charakteristických projevů reálných biologických systémů.

Reálné biologické systémy jsou značně variabilní a za určitých podmínek vykazují do značné míry chování blízké nízkodimensionálnímu deterministickému chaosu s proměnlivým stupněm vnitřní komplexity a dynamiky. EEG záznam lze za jistých podmínek považovat za nelineární proces (Paluš, 1996) se závislostí nelinearity na čase, stavu a oblasti (Pijn et al., 1991). V oblasti EEG napomohly analýzy, vycházející z teorie chaosu a nelineární dynamiky, pochopení kolektivního chování kortikálních neuronálních populací. V tomto ohledu byla prvotní práce Babloyatzke a Salazara (1985), prokazující chaotické chování EEG signálu ve spánku. Využití modelů nelineární dynamiky je však možné např. i v kardiofyziologii (Paluš et al., 2004).

Teorie nelineárních dynamických systémů (chaosu) umožňuje rekonstrukci hlavních rysů základní EEG aktivity v podobě prostorové trajektorie konvergující s atraktorovým systémem. Atraktor systému je geometrický objekt, který je možno charakterizovat mírami jako jsou například korelace dimenze (D_2) (komplexita, stupeň volnosti systému) (Grassberger a Procaccia, 1983) nebo Kolgomorova entropie (nepredikovatelnost dynamiky systému) (Cornfield, 1982; Petersen, 1983). Použití zmíněných metod předpokládá výskyt nízkodimensionální nelineární struktury, která je obvykle demonstrována za použití metody tzv. "surrogate data" (Pijn et al., 1991; Theiler et al., 1992) nebo testy hledajícími asymetrie dat (Diks et al., 1995; Stam et al., 1998).

U řady algoritmů analýzy nelineární dynamiky a teorie deterministického chaosu však byla jejich spolehlivost zpochybněna. Některé techniky zřejmě poskytují falešně pozitivní detekci

chaotických systémů (Paluš, 1996), navíc jsou závislé na předpokladu nízkodimenzionálního deterministického procesu ve zkoumaném dynamickém systému. Palušem (1996) byly místo těchto tradičních metod představeny “coarse-grained entropy rates” (CERs), tj. entropie odhadované z diskrétního rozdělení relativní míry “vytváření informace”, pravidelnosti a prediktability studovaných procesů.

7.1.4. EEG synchronizace, vazba a informační tok

Existuje obecný konsenzus, že EEG je generováno vysokodimenzionálním procesem, který je obtížně odlišitelný od šumu (Theiler a Rapp, 1996; Stam et al., 1999). Vysoká dimenzionalita je reflektována desynchronizací EEG aktivity plynoucí ze slabých vazebných oscilací neuronálních sítí. Naproti tomu nízká dimenzionalita koresponduje s autoorganizující EEG synchronizací, koordinující vazebné oscilace. Synchronizované oscilace jsou pravděpodobně důležitým mechanismem, jak specializované kortikální a subkortikální oblasti integrují aktivitu ve funkční celek (Rodriguez et al., 1999; Haig et al., 2000; Breakspear et al., 2003) mechanismem tzv. “vazby” (binding) (Singer, 2001). Neokortikální aktivita může být do určité míry modelována jako síť dynamických subsystémů o různé síle vazby, která napomáhá udržování stability, facilituje lokální zpracování informace a globální integraci různě prostorově rozložené neuronální aktivity (Breakspear a Terry, 2002c; Breakspear, 2004).

Synchronní oscilace v různých frekvencích odpovídají zřejmě různým funkčním oblastem (Basar et al., 2001). Nízkofrekvenční oscilace převažují ve funkční vazbě aktivity vzdálenějších oblastí, zatímco vysokofrekvenční pravděpodobně na kratší vzdálenost (van Stein a Sarnthein, 2000). Synchronní gamma oscilace například odpovídají komplexní reprezentaci objektu v pracovní paměti, udržení koncentrace pozornosti (Fell et al., 2002), dále jsou také elektrofyziologickým korelátem asociativního učení (Miltner et al., 1999). Donedávna převažovaly ve studiu konektivity mezi funkčně souvisejícími oblastmi mozku lineární modely koherence mezi dvěma kanály.

Lineární míry vzájemné závislosti EEG signálů byly aplikovány např. na spánkových EEG záznamech (Acherman a Borbély, 1998). Jejich zásadní nevýhodou je nemožnost určení směru řídicího vlivu a vzájemně provázaných rytmických epizod o různých frekvencích (Schanze a Eckhorn, 1997). Metody analýz nelineární vazby těmito výhodami disponují a jsou hodnotnou

alternativou lineární koherence, která má krom výše uvedených limitací i další nevýhody - riziko kondukce, insenzitivitu k nelineárním efektům a omezení na definovaná frekvenční pásma. Navíc reálné neuronální systémy nemají lineární závislost input/output (Terry et al., 2004).

V integrativním konceptu mozkové dynamiky Fristona (1997, 2000) jsou to však právě nestabilní krátkodobé nelineární synchronizace, které jsou nejspíše klíčovým prvkem konektivity rozsáhlých neuronálních sítí, které mohou přitom vykazovat odlišnou lokální lineární dynamiku. Závěry studie Stama et al. (2003) zdravých jedinců názor Fristona podporují. Ve studii Changa et al., (2000) byla dosažena metastabilita kooperujících populací kombinací lineární i nelineární dynamiky.

Za patologických podmínek jako je epilepsie, jsou paroxysmální excesivní synchronizace detekovatelné v podobě period nízko-dimenzionální nelinearity (Stam et al., 1998a; Silva et al., 1999). Zvýšenou úroveň synchronizace v oblasti epileptogenního ložiska je možné konstatovat již v období přechodu k iktální aktivitě (Paluš et al., 2001b). Citlivost nelineárních analýz umožňuje predikci tohoto chování s latencí několika minut. Například studie Lehnahrtze a Elgera (1998) nebo Le van Quyena et al. (2001) prokázaly možnost predikce epileptického záchvatu prostřednictvím detekce nelineární dynamiky 11-20 minut před epileptickým záchvatem.

Studium synchronizace chaotických systémů tedy představuje velmi nadějnou a přínosnou oblast neurofyziologického výzkumu, poskytující podstatně hodnotnější informace než studium izolovaných systémů (v případě E EG analýzy z 1 svodu) (Pecora et al., 1997); Brekspear a Terry, 2002a; Brekspear a Terry, 2002b). Palušem et al. (2001a) byly v této souvislosti představena míry vzájemné informace/synchronizace "mutual coarse-grained information rate" (MCIR) a míra a jednosměrného ovlivňování "coarse-grained transinformation rate" (CTIR), které, podobně jako jednokanálová CER analýza, nejsou na předpokladu nízko-dimenzionální dynamiky závislé. MCIR a CTIR již byly klinicky aplikovány ve studii pacientů trpících epilepsií (Paluš et al., 2001b).

Řada metod byla aplikována v neuropsychiatrickém výzkumu, ale dosud žádná z metod nebyla použita v oblasti elektroencefalografických korelátů pervazivních vývojových poruch.

7.1.5. Využití nelineárních EEG analýz v psychiatrii

Nelineární analýzy EEG signálů ze skalpových elektrod se postupně staly od počátku 90.let minulého století nedílnou součástí funkčního výzkumu některých diagnostických jednotek, především schizofrenie a demence Alzheimerova typu.

U pacientů trpících schizofrenií byla opakovaně nalezena nižší hodnota korelace dimenze (D2) (korelace dimenze, reflektující komplexitu EEG signálu) a prvního Ljapunovova exponentu v porovnání s kontrolními subjekty (Jeong et al., 1998; Kim et al., 2000). Další studie popisují nižší komplexitu dimenze (Lee et al., 2001) a odlišné vzorce konektivity (Na et al., 2002; Brekspear et al., 2003) v porovnání se zdravými kontrolami. D2 pravděpodobně reflektuje také rychlost zpracovávání informací (Röschke a Aldenhoff, 1993), což potvrzuje výsledek studie Krische et al. (2000), v níž pacienti se schizofrenií nevykazovali na počátku kognitivní úlohy pokles dimenze odpovídající korové aktivaci, jako tomu bylo u zdravých kontrolních subjektů. Rovněž ve spánku se pacienti se schizofrenií lišili od kontrolních subjektů významně nižšími hodnotami D2 (Röschke a Aldenhoff, 1993; Röschke et al., 1994) a celkovou nižší komplexitou EEG signálu již v případě první epizody onemocnění (Keshavan et al., 2004).

U pacientů s Alzheimerovou chorobou byly nalezeny nižší hodnoty D2 v porovnání s kontrolními subjekty (Jelles et al., 1999) a regionálně specifické korelace hodnot DC s výkonem v některých neuropsychologických subtestech (Ikawa et al., 2000). Zdá se, že EEG charakteristiky do jisté míry korelují se závažností postižení (Kowalski et al., 2001).

7.1.6. Korelace EEG kvantitativních parametrů s vybranými klinickými charakteristikami

7.1.6.1. Intelekt

Lutzenberger et al. (1992) zjistili, že v klidovém stavu vykazovali dospělí muži s vyšším IQ vyšší komplexitu dimenze oproti subjektům s nižšími hodnotami IQ. Při aktivizaci imaginací tento rozdíl vymizel. Anokhin et al. (1999) sledovali vliv kognitivních úloh na koherenci a EEG dimenzi u adolescentů v závislosti na inteligenci. V souboru 37 zdravých jedinců o průměrném věku 13,7 let zjistili pozitivní korelaci celkového skóre IST (Intelligence Structure Test) s koherencí v theta pásmu a významnou negativní asociaci s EEG

komplexitou. Nicméně nejkonzistentnější pozitivní vztah s kognitivními schopnostmi vykazovaly distální theta koherence. Jausovec a Jausovec (2000) našli pouze slabé korelace mezi úrovní intelektu u zdravých 115 studentů a mírou entropie tzv. „approximated entropy“. Naproti tomu hodnoty koherence vykazovaly k úrovni intelektu významně užší vztah.

7.1.6.2. Vývoj komplexity EEG signálu

Meyer-Lindenberg (1996) srovnal klidové bdělé EEG záznamy 54 zdravých dětí se zastoupením věkových kategorií od novorozenců po jedince do 14let věku se záznamy 12 zdravých dospělých. Autor našel vysoce významný nárůst hodnot D2 s věkem, zároveň se s rostoucím věkem zvýrazňovaly rozdíly v komplexitě mezi jednotlivými topografickými oblastmi, zatímco u novorozenců a mladších dětí byla nejvyšší komplexita lokalizována v centrální a nejnižší komplexita v okcipitální oblasti, u dospělých byla nejnižší komplexita nad frontálními oblastmi.

Skupina autorů kolem Ferriho (Ferri et al., 1998) v souboru zdravých jedinců ve věkovém rozmezí 7-32 let (medián $18,0 \pm 6,1$ let) neprokázala významnou závislost hodnot CD na věku při analýze delta spánku.

V jiné práci Ferri et al. (2003) uskutečnili studii spánku novorozenců za použití tzv. „non-linear cross prediction test“ (NLCP). U novorozenců byla nepřítomnost prokazatelné nelineární struktury (nálezná nelineární struktura pouze v malém procentu, většina záznamu vysokodimensionální šum) interpretována jako výraz nezralosti synaptických spojení. Stejná skupina autorů v již citované studii konstatovala ve spánku mladých dospělých jedinců prokazatelnou přítomnost nelineární struktury ve fázi CAP NREM 2 a delta spánku.

Zdá se tedy, že míra komplexity skalpového EEG signálu reflektuje minimálně do jisté míry stupeň maturace inter a intrahemisferické konektivity CNS. Stam et al. (2000) měřili funkční vazbu mezi různými oblastmi CNS pomocí střední hodnoty omega komplexity (Wackerman, 1996). Konstatovali významný nárůst omega komplexity v průběhu prvních dvou dekad života. Janjarasjitt et al. (2008) studovali spánkové EEG záznamy donošených a předčasně narozených novorozenců. Nedonošené se odlišovaly významně nižší komplexitou oproti donošeným novorozencům. Autoři navrhují použití D2 jako indexu vývojové maturace CNS u novorozenců.

7.1.7. Nelineární EEG analýzy spánkových EEG záznamů

První studií spánkového EEG metodou korelace dimenze (D2) byla provedena již v roce 1985 (Babloyantz et al., 1985). Konzistentním a replikovaným nálezem je pokles hodnot komplexity od bdění do hlubších spánkových stádií NREM, s vyššími hodnotami v REM odpovídajících hodnotě D2 mezi stádií NREM 1 a 2 (Babloyantz et al., 1985; Roschke a Aldenhoff, 1992; Fell et al., 1996; Kobayashi et al., 1999; Kobayashi et al. 2001). Kobayashi et al. (2001) zjistili ve skupině 9 zdravých jedinců o průměrném věku 22,5 let pokles průměrných hodnot D2 ze stavu bdělosti přes spánková stadia NREM 1-4. K podobnému závěru dospěli, i když při použití poněkud odlišné metodiky tzv. "approximate entropy", Burioka et al. (2005). Ferri et al. (2002) analyzovali spánkové EEG osmi zdravých jedinců ve věku 18-20let. Nelinearita byla detekována v průběhu tzv. „cyclic alternating pattern“ (CAP- periodické fázické prvky NREM spánku s přechodnými komplexy arousal /fáze A/, které se střídají s tonickou theta/delta aktivitou /fáze B/) (Terzano et al., 1988) ve fázích NREM 2 a v delta spánku za použití střední hodnoty „nonlinear cross prediction test (*Pred* je míra prediktability systému, *Ama* a *Tir* jsou míry asymetrie dat). V recentní studii Shena et al. (2003) byla nelinearita detekovatelná ve všech spánkových stádiích s maximem výskytu ve fázi NREM 2. Dle Terryho et al. (2004) je hlavním příspěvkem nelinearity aktivita v pásmu delta, v jiném pozorování Brekspear a Terryho (2002a) však měla hlavní podíl alfa aktivita.

7.1.8. Spánek u poruch autistického spektra

Souhrnně lze konstatovat, že narušení spánku u PVP nacházím je přítomné na úrovni makro i mikrostrukturní. Abnormity ve spánkové makrostruktuře jsou popisovány u více než poloviny pacientů s PVP (Honomichl et al., 2002). Není zatím jasné, zda jsou poruchy spánku více přítomny u mladších dětí, dosavadní výsledky jsou nekonzistentní (Takase et al., 1988; Schreck a Mulick, 2000). Richdale a Prior (1995) zjistili pomocí rodičovských dotazníků poruchy spánku nejvíce u dětí pod 8let věku – prodloužení spánkové latence, prodl. noční probuzení, zkrácení spánku, časnější ranní probouzení. Elia et al. (1995) uskutečnili polysomnografické monitorování 17 autistických dětí a adolescentů, 5 zdravých kontrolních subjektů, 7 mentálně retardovaných se syFRAX. Autisté se lišili od zdravých subjektů kratším celkovým celkovým časem spánku. Godbout et al. (2000) našli u 8 pacientů s Aspergerovým syndromem v porovnání s normálními kontrolami významně nižší proporce spánkového času

v prvních 2/3 noci, zvýšený počet přechodů z bdění do REM. Honomichl et al. (2002) zjistili delší spánkovou latenci a vyšší fragmentaci spánku u 100 dětí s pervazivní vývojovou poruchou (prům.věk 5,6 let) v porovnání se zdravými kontrolami. Thirumalai et al. (2002) popsali REM poruchy chování u 5 z 11 dětí s autismem ve věku od 3 do 9let. Limoges et al. (2005) referovali o srovnání 16 dospělých pacientů s vysokofunkčním autismem se zdravými kontrolními subjekty. Pacienti vykazovali delší spánkovou latenci, více nočních probuzení, menší efektivitu spánku, větší proporci stádia NREM 1 při poklesu zastoupení hlubších NREM stádií i REM stádia (se snížením počtu REM) a méně spánkových vřetének v NREM 2 stádiu. Bruni et al. (2007) popsali u dětí s vysokofunkčním autismem a Aspergerovým syndromem redukcii délky NREM 2 fáze, zatímco v případě hlubších stádií nebyl rozdíl oproti kontrolní skupině zdravých jedinců významný. Allik et al. (v tisku) zjistili při více než dvouletém sledování 16 dětí s vysokofunkčním autismem a Aspergerovým syndromem rovněž celkově sníženou efektivitu spánku.

7.1.8.1. Spánek ve vztahu k chování u autismu

Někteří autoři vyslovili hypotézu, že některé autistické symptomy mohou být asociovány s poruchami spánku, tento vztah však nebyl dosud spolehlivě prokázán, jedná se zatím převážně o nepřímé důkazy.

Pacienti s narušeným spánkem vykazovali v některých studiích více behaviorálních problémů v denních hodinách (Segawa et al., 1992; Patzold et al., 1998). Narušení spánku u dítěte však představuje významný stresující faktor pro celou rodinu, potenciálně rezultující ve zvýšenou iritabilitu všech členů (Quine, 1991; Johnson, 1996). Segawa et al. (1992) zaznamenali ve skupině dětí s autismem po zkvalitnění spánku zlepšení sociability a adaptability. Podobně Thirumalai et al. (2001) uvedli po konsolidaci spánku zlepšení denního fungování.

Richdale a Prior (1995) vyslovili hypotézu, že se poruchy spánku vyskytují více u jedinců s výraznějším sociálním narušením; dle autorů jsou sociální faktory klíčové pro synchronizaci denní a noční aktivity. Ve vyšším věku a u pacientů s vyšší IQ mohou být spojeny s vyšší hladinou úzkosti. V již citované studii Eliy et al. (2000) korelovaly položky škály CARS „Zraková reakce“ a „Neverbální komunikace“ s některými tonickými spánkovými parametry (sleep period time, trvání bdělosti během spánku, celkový čas spánku). Položky „Vztah

k lidem“ a „Úroveň aktivity“ korelovaly s REM denzitou. Shreck et al. (2004) našli ve skupině autistických dětí významnou negativní asociaci mezi délkou spánku, celkovou tíží autismu, mírou sociálního narušení, stereotypním chováním. Celkový čas spánku negativně koreloval se sociálními a komunikačními skóry v ADI-R ve výše citované studii kanadské skupiny autorů (Limoges et al., 2005). Bruni et al. (2007) popsali ve skupině 8 dětí s Aspergerovým syndromem a 10 dětí s autismem významně sníženou proporcí NREM 2 spánku, nikoli však hlubších stádií, v porovnání s 12 zdravými kontrolami.

Pacienti s autismem i Downovým sy vykazují méně REM spánku, než zdravé kontroly (Elia et al., 2000). Více EMG aktivity v REM spánku (Kohyama et al., 2001); vztah mentální úrovně a REM spánku je u sy FRAX a Downova sy, zatímco u autismu nebyl prokázán (Harvey a Kennedy, 2002). Pacienti s autismem mají větší proporcí více nediferencovaného spánku, než Downi a FRAX (Diomedei et al., 1999). Poruchy spánku u poruch autistického spektra mohou přetrvávat do dospělosti a byly zachyceny i u dospělých s Aspergerovým syndromem (Tani et al., 2003), i když Allik et al. (v tisku) nezjistili významný rozdíl ve vývoji spánkových vzorců oproti zdravým kontrolám u autistických dětí ve věku 11,1-13,7let.

Porucha spánku (především vyšší zastoupení nediferencovaného spánku) u autismu souvisí pravděpodobně s maturačním deficitem a dysfunkcí monoaminergního systému mozku kmene, dále pak s redukcí či dysfunkcí inhibičních mechanismů (Diomedei et al. (1999). Abnormity v serotonergním systému byly u autismu spolehlivě prokázány (viz teoretická část), nově byla u autismu rovněž prokázána snížená noční exkrece melatoninu (Tordjman et al., 2005).

7.1.9. Východisko pro výzkumné cíle - lze autismus považovat za dyskonekční syndrom?

Autismus je z teoretického hlediska vysvětlován řadou různých modelů. Mezi tradiční koncepty se řadí teorie deficitu exekutivních funkcí (Ozonoff et al., 1991), komplexního zpracování informací (Minshew et al., 1997), teorie mínění (Baron-Cohen et al., 1985) a empatie (Baron-Cohen, 2002). V pojetí oslabené centrální koherence dle Frithové (1989) nejsou pacienti s autismem schopni dostatečné vazby fragmentovaných dílčích vjemů do jednoho souvislého objektu nebo konceptu.

V posledních letech byl podrobněji rozpracován koncept abnormální neuronální konektivity u autismu (Belmonte et al., 2004; Just et al., 2004; Courchesne a Pierce, 2005;

Minshew a Williams, 2007). Tento neurofyziologický model vychází z předpokladu narušeného vývoje kortikálních interregionálních komunikací. Autoři popisují koexistenci distální informační hypokonektivity (mezi funkčně souvisejícími vzdálenějšími oblastmi) s lokální hyperkonektivitou na mikrokolumnární úrovni, rezultující ve vysoký výskyt epileptiformní aktivity. Autismus je v tomto pojetí chápán jako dyskonekční porucha s postižením asociativního kortexu.

Lewis a Elman (2008) vytvořili pomocí neuronální sítě dynamický vývojový model konektivity u autismu. K významnému snížení interhemisferální kortiko-kortikální konektivity došlo kolem 24. měsíce věku. Autoři vztahují abnormální vývoj konektivity k atypickému růstovému vzorci CNS u pacientů s autismem. Snížení konektivity bylo nalezeno pomocí fMRI převážně ve frontální lokalizaci a v oblasti gyrus fusiformis, zatímco v posteriorních kvadrantech nebyla některými autory potvrzeno (Koshino et al., 2008).

Nález fMRI poskytuje informaci o funkční interregionální kooperaci v řádech sekund. Při kombinovaném použití EEG a fMRI (Belmonte a Yurgelun-Todd, 2003) při vizuálně-prostorové úloze byly potvrzeny předchozí nálezy abnormálně vysoké aktivace příslušných sensorických oblastí při reakcích na neočekávaný stimulus zároveň s abnormálně nízkou selektivitou této aktivace v integrativních oblastech (Belmonte et al., 2004).

Předpokladem následného informačního zpracovávání je přítomnost vysokofrekvenčních gamma-oscilací. U zdravých jedinců je gamma aktivita modulována řadou integrativních procesů. Brock et al. (2002) již dříve předpokládali u autismu deficitní EEG synchronizaci v gamma pásmu (30-80Hz). Produkce oscilací v gamma pásmu se u autismu jeví jako excesivní (Orekhova et al., 2007), přičemž synchronizace je zřejmě oslabena, a to především vlevo temporálně (Wilson et al., 2006). Snížená synchronizace v gamma pásmu pravděpodobně rezultuje v narušení funkční neuronální signalizace a podporuje hypotézu abnormálních regionálních aktivačních vzorců (Belmonte et al., 2004). Model podporují také nálezy zhoršené motorické koordinace (Teitelbaum et al., 1998) a percepční abnormality doložené četnými studiemi evokovaných potenciálů (např. Kemner et al., 1994; Kemner et al., 1995; Townsed et al., 1994; Townsed et al., 2001; Nagy a Loveland, 2002; Ceponiene et al. 2003). Souhrnně lze konstatovat, že jak u dětí tak i u dospělých s autismem je abnormně snížená percepční selektivní filtrace, s nízkou specificitou k lokalizaci stimulu, k jeho behaviorální relevanci i k jeho sensorické modalitě.

Dle Herbertové et al. (2004) se abnormální růstový vzorec bílé hmoty mozku u autismu s negativními důsledky v inter i intrahemisferálních konexích týká především lokálních, nikoli distálních projekcí. V histopatologické studii Raymonda et al. (1996) dvou mozků pacientů ve věku 7 a 9 let byla nalezena abnormálně nízká dendritická arborizace v oblasti hipokampu, naznačující rovněž redukci konektivity.

Lokální hyperkonektivita je pravděpodobně omezena na úroveň synaptickou a mikrokolumnární. Neuropatologické studie svědčí mozkové kůry svědčí pro abnormity na úrovni neuronální migrace (Bailey et al., 1998), synaptické a mikrokolumnární struktury (Casanova et al., 2002a). V některých oblastech byla prokázána jejich menší velikost a zvýšený počet (Casanova et al., 2002b), což svědčí pro jejich vzájemnou vyšší konektivitu. S mikrokolumnární patologií a kortikální hyperexcitabilitou velmi pravděpodobně souvisí i vysoká prevalence epilepsie a subklinické epileptiformní aktivity u autismu (Ballaban-Gill, 2000). Aktivace mozečku je významně snížena při úkolech vyžadujících selektivní zacílení pozornosti (Allen a Courchesen, 2003), zatímco je abnormálně zvýšená při během jednoduchého motorického úkonu (Allen et al., 2004). Navíc byla zjištěna funkčně-morfologická korelace ve smyslu redukce mozečkových podoblastí. Relativně nižší počet Purkyněho buněk může snížit inhibiční tonus mozečkových jader s následnou hyperexcitací thalamu a kortexu (Belmonte et al., 2004).

V současné době je nadále uznáván model Cohena (1994), podpořený dalšími autory (Rubenstein a Merzenich, 2003), v němž vysoká fyzikální konektivita a nízká informační konektivita mohou vzájemně přispívat ke ztížené diferenciaci mezi smysluplným signálem od šumu. Zvýšený poměr excitace/inhibice v klíčových neurálních systémech s excesivním výskytem excitačních neurotransmiterů vyústí v "hyperexcitabilní" mozkovou tkáň - tzv. „noisy brain“, narušující vytváření stabilních funkčních korových reprezentací s následně narušeným synaptickým pruningem. Dle autorů jsou alespoň některé formy autismu dány disproporčně vysokým stupněm excitace a nižší funkční diferenciací v důležitých funkčních okruzích, které zprostředkovávají řeč a sociální funkce.

Nabízí se tedy otázka, zda je možné předpokládanou sníženou "informační" konektivitu detekovat pomocí metod nelineárních EEG analýz v porovnání s kontrolní skupinou bez autistické symptomatiky. Při předpokladu snížené míry distální konektivity lze očekávat, že komplexita bude u autistů ve spánku vyšší vzhledem k nedostatečné distální synchronizační

aktivitě. Ve bdění by byl předpoklad pravděpodobně inverzní, s nižší mírou komplexity u pacientů s PVP.

Dosud nevyřešenou otázkou je vztah autistické symptomatiky k některým spánkovým parametrům a k EEG charakteristikám. V klinické části jsme nepotvrdili předpokládaný významný vliv epileptiformního EEG na behaviorální profil pacientů s PVP. Je možné pomocí subtilnějšího pohledu na EEG záznam případnou významnou závislost a/nebo jiný typ závislosti např. na věku či intelektu zjistit?

S ohledem na vysoký podíl pacientů s epileptiformní EEG aktivitou, je možné zjistit významný rozdíl v EEG dynamické charakteristice mezi podskupinou pacientů s PVP s epileptiformním EEG a s normálním EEG?

Cílem této části práce je analýza komplexity jednotlivých EEG signálů a jejich dynamických inter a intrahemisferálních interakcí metodami nelineárních analýz ve skupině pacientů s pervazivní vývojovou poruchou (PVP) a v kontrolní skupině pacientů s percepční nedoslýchavostí a kochleárním implantátem za použití počítačového programu MESAN (Motolský Eeg Systém ANalýzy).

7.2.0. Výzkumné cíle

1. Zjistit, zda existují významné odlišnosti mezi skupinou pacientů s PVP a mezi kontrolní skupinou v základních parametrech CER a CEI. Testovat hypotézu, že
 - a) skupina PVP bude dle teorie dyskonekčního syndromu vykazovat slabší inter i intrahemisferální synchronizace mezi jednotlivými elektrodami v symetrické variantě analýzy CEI a slabší "informační tok" v asymetrické analýze CEI.
 - b) skupina PVP bude mít s ohledem na předpokládaný vyšší výskyt epileptiformního EEG nižší míru komplexity v analýze CER.
2. Ve skupině pacientů s PVP ověřit předpoklad, že se podskupina s epileptiformním typem EEG záznamu bude lišit nižšími hodnotami CER a vyššími hodnotami vazby a informačního toku v analýze od podskupiny s normálním EEG.
3. Analyzovat vztah mezi hodnotami CER a CEI základních topografických oblastí mozku a vybranými klinickými charakteristikami.
 - a) ve skupině PVP zjistit, zda je autistická psychopatologie významně asociována s hodnotami analýz CER a CEI. Testovat hypotézu, že pacienti se závažnějším stupněm autistické symptomatiky budou vykazovat v analýze CEI slabší inter a/nebo intrahemisferální vazbu a informační tok.

b) v obou skupinách (kontrolní skupina a skupina s PVP) zjistit, zda jsou mentální úroveň a/nebo chronologický věk významně asociovány s hodnotami analýz CER a CEI. Ověřit předpoklad, že pacienti s nižším intelektem budou vykazovat nižší míru komplexity v analýze CER a nižší míru vazby a informačního toku. Testovat hypotézu, že pacienti s nižším věkem budou vykazovat vyšší míru vazby a náboru a nižší míru komplexity.

7.2. METODIKA

7.2.1. Soubor

Do dalšího zpracování EEG signálu bylo zahrnuto celkem 47 pacientů (N=47), z toho 27 pacientů (N=27) splňovalo diagnostická kritéria pro pervazivní vývojovou poruchu. Kontrolní skupinu tvořilo 20 pacientů (N=20) s percepční nedoslýchavostí a kochleárním implantátem. Přehledně jsou klinické charakteristiky souboru a podskupin shrnuty v Tab.č.14 a 15 v kap.7.2.7.

7.2.1.1. Skupina s pervazivní vývojovou poruchou

Část souboru pacientů s PVP (N=12) byla vybrána ze souboru popsaného v Klinické části práce v kapitole 5.2.1. Zbylá část (N=15) byla doplněna v průběhu pravidelných diagnostických hospitalizací na Dětské psychiatrické klinice FNM s následně provedenou spánkovou EEG monitorací na Klinice dětské neurologie FNM. Pro zařazení pacienta k dalšímu zpracování EEG záznamu byla pro pacienty s PVP i u pacientů v kontrolní skupině stanovena následující kritéria:

- dostupnost noční záznamu u každého pacienta
- dostatečná délka spánkového záznamu k zachycení minimálně jednoho spánkového cyklu
- minimální výskyt artefaktů v záznamu

Z celkového počtu 27 pacientů s PVP byl nejčastěji diagnostikován dětský autismus (N=18), dále atypický autismus (N=5), Aspergerův syndrom (N=3) a Jiná desintegrační porucha v dětství (N=1).

Průměrný věk činil $7,1 \pm 3,6$ let (medián 6let). Vyšetření intelektu bylo provedeno u 26 pacientů pomocí Stanford-Binetova testu (Thordnike et al. 1995) a Gesselových vývojových škál (Gessel and Amatruda 1947). Mentální retardace (MR) byla zjištěna u 14 pacientů (53,8%), 2 pacienti svým celkovým intelektem spadali do pásma těžké MR (7,7%), 6 pacientů do pásma středně těžké MR (23,1%), 6 pacientů mělo lehkou MR (23,1%), 7 pacientů podprůměrný intelekt (26,9%) a celkem 5 mělo celkový průměrný intelekt (19,2%). Střední pásmo intelektu bylo v pásmu lehké MR. Škála CARS byla k dispozici u 24 pacientů. Její střední hodnota byla v celém souboru pacientů s PVP $36,0 \pm 5,0$ bodů.

U všech pacientů byla vyloučena hrubá strukturální abnormita CNS pomocí MRI vyšetření.

Anamnézu epileptických záchvatů měli 4 pacienti (14,8%) (1x myoklonické záchvaty; 1x infantilní spasmy; 1x generalizované křeče, 1x parciální simplexní záchvaty). U všech 4 pacientů byly záchvaty v době vyšetření plně kompenzovány. 6 pacientů (22,2%) prodělalo stagnaci PMV, u 3 pacientů (11,1%) byla spolehlivě prokázána vývojová regrese.

9 pacientů (33,3%) mělo normální EEG záznam, 18 pacientů (66,7%) mělo EEG záznam s přítomností specifických grafoelementů. V 9 případech se jednalo o výboje multifokální, v 8 případech o unifokální, u 2 pacientů byly pozorovány generalizované výboje. Hlavní predilekční oblastí byly přední kvadranty, pouze bifrontálně mělo lokalizováno výboje 7 pacientů (38,9%). Druhou nejčastější oblastí výskytu byla centrální oblast (centrálně bilat. 1x; fronto-centrálně sin. 1x; centro-parietálně bilat. 3x; centro-temporálně dx. 2x.; centro-parieto-temporálně dx. 1x.). V dalších oblastech byl již výskyt nižší a heterogenní (parieto-temporálně sin. 1x.; parieto-temporálně dx. 1x., temporo-okcipitálně sin 2x., temporo-okcipitálně dx. 2x, okcipitálně bilat. 1x). Charakter specifických grafoelementů v souboru byl rovněž heterogenní, zachytili jsme vysokovoltážní nepravidelné i rytmické ostré vlny a hroty, nízkovoltážní hroty, bifazické ostré vlny, nízkovoltážní ostré vlny, generalizované SW komplexy. Přehled epileptiformních EEG abnormit v souboru je uveden v Tabulce č. 13.

Antikonvulzivní medikaci užíval pouze 1 pacient (3,7%), atypickými neuroleptiky bylo léčeno 6 pacientů (22,2%), nootropiky byli léčeni 3 pacienti (11,1%), 2 pacienti užívali antidepresiva typu SSRI (7,4%) a 1 pacient užíval psychostimulancium (Ritalin).

7.2.1.2. Kontrolní skupina

Kontrolní soubor byl získán s laskavým svolením PhDr. Evy Vymlátílové výběrem z původního souboru pacientů vyšetřeného v rámci grantového projektu IG MZ ČR č. NE 7259/3 "Program kochleárních implantací u dětí - rozšíření diagnostických možností a hodnocení faktorů ovlivňujících přínos implantace". Jednalo se o nositele kochleárního implantátu s vrozenou percepční nedoslýchavostí, u 10 z nich se manifestovaly dysfatické rysy mírného stupně. Proto byly z důvodu vyloučení subklinické EEG epileptiformní abnormality u všech pacientů pořízeny celonoční spánkové EEG záznamy.

Celkový počet subjektů v kontrolní skupině byl $N=20$. Žádné z dětí nevykazovalo abnormální symptomatiku odpovídající spektru PVP. Průměrný věk v souboru činil $8,4 \pm 2,3$ (medián 8,5 roku).

Průměrný neverbální IQ byl 102,9, verbální IQ nebyl k dispozici (hodnoceno Leiterovou škálou). U 8 pacientů se neverbální IQ pohyboval v pásmu nadprůměru ($N=8$; 40%), u 8 případů byl průměrný ($N=8$; 40%), ve 3 případech dosahoval podprůměrných hodnot ($N=3$; 15%), u 1 pacienta byl v horním pásmu lehké mentální retardace ($N=1$; 5%).

Celkem u 3 pacientů ($N=3$; 15%) byly zachyceny ve spánku nečetné specifické grafoelementy, z toho u dvou z nich byly přítomny dysfatické rysy. V 1 případě šlo o nízkovoltážní ostré vlny parietálně vlevo, u dalšího pacienta byly zachyceny fronto-temporo-parietálně vlevo vysokovoltážní strmé a pomalé vlny s hroty a rytmické epizody nízkovoltážních hrotů, ve třetím případě bifázické ostré vlny temporálně vpravo. Přehled epileptiformních EEG abnormalit v kontrolní skupině je uveden v Tabulce č. 13. U ostatních pacientů byl EEG bdělý i spánkový záznam hodnocen jako přiměřený vzhledem k věku.

Tab č. 13: Charakteristiky EEG epileptiformních abnormit ve skupině pacientů s pervazivní vývojovou poruchou a v kontrolní skupině.

Skupina PVP		
Pacient	Lokalizace	Typ EEG abnormity
A 1	CPO bilat	rytmické nepravidelné vysokovoltážní ostré S,W
A 2	F bilat	ostré pomalé W
A 3	TO dx	bifázické ostré W
A 4	F bilat	nízkovoltážní ostré W
A 5	FC bilat	S; epizody SW komplexů
A 6	F bilat	SW
A 7	FC sin	vysokovoltážní S a W
A 8	TO sin	bifázické ostré W
A 9	C bilat	vysokovoltážní ostré W
A 10	CPT bilat	S; ostré W
A 11	F bilat	SW
A 12	CT dx	vícečetné hroty a SW komplexy
A 13	generalizované	SW komplexy
A 14	generalizované	episody theta W
A 15	CP central	nízkovoltážní ostré W
A 16	TPO bilat	ostré W
A 17	multifokální, O sin a F dx max.	bifázické ostré W; pomalé W
A 18	P	ostré W
Kontrolní skupina		
Pacient	Lokalizace	Typ EEG abnormity
B 1	T dx	bifázické ostré W
B 2	FTP sin	vysokovoltážní ostré a pomalé W; episodické nízkovoltážní S
B 3	P sin	nízkovoltážní ostré W

Legenda Tab č. 13: S-hrot; W-vlna; F- frontálně; C - centrálně; T-temporálně; P-parietálně; O-okcipitálně; dx - vpravo; sin – vlevo; bilat – bilaterálně

7.2.2. Klinické údaje - škála CARS, Stanfordský-Binetův test, Gesselovy škály

Psychometrické nástroje aplikované v souboru pacientů s PVP byly popsány v kap. 5.2.3. "Metodika" v Klinické části práce. Intelekt v kontrolní skupině pacientů byl hodnocen pomocí Leiterových škál.

7.2.3. Zdrojová EEG data

EEG záznamy pacientů zařazených do dalšího zpracování byly pořízeny pouze na přístrojích EPAS 32 Portable a Schwartz EPAS 32 Video/Audio, v obou případech s implementovaným systémem BrainLab. Záznam byl snímán standardně rozmístněnými skalpovými elektrodami dle mezinárodních konvencí (systém 10/20). Signál byl amplifikován se standardní vzorkovací frekvencí 250Hz, s filtrací 0,5-50Hz a uchováván na hard disku nebo kompaktním disku. U většiny pacientů byly získány denní i noční záznamy. Standardní byl celonoční záznam. U některých pacientů byl noční záznam z technických důvodů kratší, avšak v dostatečné délce k zachycení charakteru jednotlivých spánkových fází a jejich následnosti. Záznamy byly hodnoceny specializovaným dětským neurologem, bez znalosti charakteru symptomatiky jednotlivých pacientů.

Vzhledem k vysokému výskytu artefaktů v záznamech bdění ve skupině pacientů s PVP z důvodu neklidu a pro nekonzistentní charakter záznamů bdění (nespolupráce při otevírání/zavírání očí) byly do dalšího zpracování EEG signálů zařazeny pouze spánkové záznamy.

S ohledem na predilekci EEG abnormit ve skupině PVP v předních kvadrantech v našem souboru (v souladu s literaturou, např. Hashimoto et al., 2001) bylo do dalšího zpracování EEG signálů bylo zařazeno 10 svodů v referenčním zapojení.

Frontálně	F3, F4, F7,F8
Centrálně	C3, C4
Temporálně	T3, T4
Parietálně	P3, P4

7.2.4. Výběr jednotlivých analyzovaných úseků

Artefaktové epizody byly vyřazeny vizuálním hodnocením EEG záznamu.

Spánkové záznamy byly hodnoceny vizuálně dle standardních kritérií (Rechtschaffen a Kales, 1968) a rozčleněny na diferencovatelné NREM1, NREM2, NREM3, NREM4 a fáze suspektní REM. Fáze suspektní REM byla pro nemožnost spolehlivého určení z EEG záznamu z dalších analýz vyloučena. Fáze NREM 1 byla pro vysoký výskyt artefaktů rovněž vyloučena.

Do dalšího zpracování byly zařazeny záznamy z fází NREM 2, 3 a 4 o celkové průměrné délce o 62 minut ve skupině PVP, resp. 63 minut v kontrolní skupině. Podrobněji o délce jednotlivých fází v souboru pacientů viz tabulka č.14.

Tab.č.14: Přehled délky (v minutách) zpracovaných fází NREM v souboru

	PVP všichni	PVP norm EEG	PVP epi EEG	Kontrolní všichni	Kontrolní s dysfázií	Kontrolní bez dysfázie
NREM 2						
Případů	27	9	18	20	10	10
Průměrná délka (min.)	29	13	37	32	35	29
NREM 3						
Případů	27	9	18	18	9	9
Průměrná délka (min.)	14	11	15	14	14	14
NREM 4						
Případů	23	8	15	18	8	10
Průměrná délka (min.)	20	13	23	17	19	16
NREM celkem						
Průměrná délka (min.)	62	35	76	63	68	58

7.2.5. MESAN (Motolský Eeg Systém ANalýzy)

V rámci grantového projektu K.liniky dětské neurologie " Predikce epileptického záchvatu metodami nelineární dynamické analýzy dlouhodobých EEG záznamů" č. IGA MZ č.NF/6258-3 byl Ing. Zbyňkem Hrnčířem vytvořen program MESAN (Motolský Eeg Systém Analýzy), disponující dvěma možnostmi nelineárních analýz digitalizovaných EEG signálů CER a CEI. Oba typy analýz umožňují určení míry vnitřní komplexity EEG dynamiky, jejich hlavní výhodou v porovnání s jinými metodami (např. D2, Ljapunovými exponenty, Kolgomorovou entropií) je nezávislost na specifickém předpokladu existence nízkodimenzionálního deterministického chaosu v analyzovaném systému a vyšší rychlost výpočtu.

7.2.5.1 Coarse-grained Entropy Rates (CER)

Udává míru relativní složitosti dynamických procesů - komplexitu, která je efektivně odhadnutelná z experimentálních časových řad omezené délky a přesnosti. Charakterizuje dynamiku pouze jednotlivých signálů, bez informace o jejich vzájemných vztazích.

7.2.5.2. Coarse - grained Entropy Information (CEI)

udává míru vzájemného ovlivňování a synchronizace dvou EEG signálů. Analýza má dvě verze.

1) Symetrická verze určuje vzájemnou závislost a synchronizaci, tedy míru vzájemné informace. V programu MESAN je označována CEI 12 a je identická s Palušem popsanou "mutual coarse-grained information rate" (MCIR).

2) Asymetrická verze měří vzájemné ovlivňování mezi dvojicí signálů. Určují který signál ovlivňuje který, resp. kde je primární, řídicí zdroj určitého jevu, chování systému. Z informačního hlediska určují "tok informace" mezi 2 systémy. V programu MESAN jsou označovány CEI 1/2 a CEI 2/1, číselné označení odpovídá pořadí elektrod v páru (např. F3F4). Asymetrická verze je identická s Palušem popsanou "coarse-grained transinformation rate" (CTIR). (Paluš et al., 2001).

Porovnáním výsledků CEI analýzy sousedních dvojic EEG kanálů lze upřesnit pravděpodobné polohy zdroje detekované aktivity, např. epileptogenního ložiska (Paluš et al., 2001).

CER a CEI analýzy jsou definovány:

Máme náhodné proměnné X a Y s množinami hodnot Ξ a Y , funkci pravděpodobnostního rozdělení (Probability Distribution Function = PDF) $p(x)$, $p(y)$ a jejich sdruženou PDF $p(x,y)$.

Entropie $H(X)$ jedné proměnné X je definována jako

$$H(X) = -\sum_{x \in \Xi} p(x) \log p(x), \quad (1)$$

Sdružená entropie $H(X,Y)$ proměnných X a Y je definována vztahem

$$H(X,Y) = -\sum_{x \in \Xi} \sum_{y \in Y} p(x,y) \log p(x,y). \quad (2)$$

Podmíněná entropie $H(X|Y)$ X za podmínky Y známého Y je definována

$$H(X|Y) = -\sum_{x \in \Xi} \sum_{y \in Y} p(x,y) \log p(x|y). \quad (3)$$

Průměrná hodnota společné informace, obsažené v proměnných X a Y je kvantifikována vzájemnou informací $I(X;Y)$, definovanou jako

$$I(X;Y) = H(X) + H(Y) - H(X,Y). \quad (4)$$

Podmíněná vzájemná informace $I(X;Y|Z)$ proměnných X, Y za podmínky Z je dána vztahem

$$I(X;Y|Z) = H(X|Z) + H(Y|Z) - H(X,Y|Z). \quad (5)$$

Pro Z nezávislou na X a Y dostáváme

$$I(X;Y|Z) = I(X;Y). \quad (6)$$

Nechť je $\{X_i\}$ stochastický proces, tj. posloupnost náhodných proměnných. Její míra entropie, [8]

$$h = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} H(X_1, \dots, X_n), \quad (7)$$

kde $H(X_1, \dots, X_n)$ je sdružená entropie n proměnných (X_1, \dots, X_n) se sdruženou funkcí pravděpodobnostního rozdělení PDF $p(x_1, \dots, x_n)$. Je mírou "vytváření informace" procesem $\{X_i\}$, nebo mírou, jak rychle proces "zapomíná" svoji minulost. Míra entropie, v případě dynamických systémů zvaných Kolmogorov-Sinaiova entropie (Cornfield, 1982; Petersen, 1983; Paluš, 1997) je vhodným nástrojem pro kvantifikaci dynamiky systémů nebo procesů, ačkoliv možnosti pro její odhad z experimentálních dat jsou až na výjimky omezené (Paluš 1997; Paluš 1996). Palušem (1996) byly místo ní představeny tzv. "coarse-grained entropy rates" (CERs) - entropie odhadované z diskretního rozdělení relativní míry "vytváření informace", pravidelnosti a prediktability studovaných procesů.

Nechť $\{x(t)\}$ je časová řada považována za realizaci stacionárního ergodického stochastického procesu $\{X(t)\}$, $t = 1, 2, 3, \dots$. Níže $x(t)$ označíme jako x and $x(t + \tau)$ as x_τ . Abychom definovali nejjednodušší formu CER, spočítáme vzájemnou informaci $I(x; x_\tau)$ pro všechny soubory dat a nalézáme τ_{\max} , které pro $\tau' \geq \tau_{\max} : I(x; x_{\tau'}) \approx 0$ pro všechny skupiny dat. Následně defínujeme normu vzájemné informace

$$\|I(x; x_\tau)\| = \frac{\Delta\tau}{\tau_{\max} - \tau_{\min} + \Delta\tau} \sum_{\tau=\tau_{\min}}^{\tau_{\max}} I(x; x_\tau) \quad (8)$$

s obvyklým $\tau_{\min} = \Delta\tau = 1$. CER h^1 je potom defínována

$$h^1 = I(x, x_{\tau_0}) - \|I(x; x_\tau)\|. \quad (9)$$

Bylo prokázáno, že CER h^1 poskytuje stejnou klasifikaci stavu chaotických systémů jako exaktní KSE (Paluš, 1996).

Protože obvykle $\tau_0 = 0$ a $I = (x; x) = H(X)$, které je dáno marginálním pravděpodobnostním rozdělením $p(x)$, výlučný kvantitativní deskriptor základní dynamiky je norma vzájemné informace (8), kterou nazýváme "coarse-grained information rate" (CIR) procesu $\{X(t)\}$ a označíme ji $i(X)$.

Nyní považujeme dvě časové řady $\{x(t)\}$ a $\{y(t)\}$ za realizaci dvou procesů, $\{X(t)\}$ a $\{Y(t)\}$, představujících dva potenciálně spojené systémy. Tyto systémy mohou být charakterizovány svými hodnotami CIR, tj. $i(X)$, *respektive* $i(Y)$.

Abychom charakterizovali interakci dvou systémů, obdobně jako u výše zmíněného CIR, definujeme "míru vzájemné informace" ("mutual coarse-grained information rate" ; MCIR)

$$i(X, Y) = \frac{1}{2\tau_{\max}} \sum_{\tau=-\tau_{\max}}^{\tau_{\max}; \tau \neq 0} I(x; y_{\tau}). \quad (10)$$

Díky symetrickým vlastnostem $I(x; y_{\tau})$ míra vzájemné entropie CIR $i(X, Y)$ je symetrická, to jest $i(X, Y) = i(Y, X)$.

Ke stanovení směru vazby mezi dvěma systémy zjišťujeme, jak je dynamika jednoho procesu $\{X\}$ ovlivňována druhým procesem $\{Y\}$. Kvantitativně definujeme podmíněnou CIR $i_0(X|Y)$ procesu $\{X\}$ za daného $\{Y\}$, jako normu podmíněné vzájemné informace, kde měříme vliv procesu Y na budoucnost procesu X (za podmínky přítomnosti procesu X)

$$i_1(X, Y | X) = \frac{1}{\tau_{\max}} \sum_{\tau=1}^{\tau_{\max}} I(y; x_{\tau} | x), \quad (13)$$

Analogicky určujeme vliv procesu X na proces Y.

V programu MESAN odpovídá definice CEI 1/2 pro F3 ve směru k F4 v páru F3F4 v případě, že F3 je Y.

Z důvodu porovnatelnosti s absolutními hodnotami CER a statistického hodnocení byly hodnoty CEI v symetrické i asymetrické analýze odečítány od limitní hodnoty $\ln \text{MaxTau} = 2,07944$. Finální výsledek je tedy inverzní - vyšší hodnoty CEI 12 znamenají nižší míru vzájemné vazby, jinými slovy vyšší hodnoty CEI 12 znamenají větší "volnost či nezávislost" 2

sledovaných systémů, větší míru desynchronizace aktivity 2 elektrod. Vyšší hodnoty CEI 1/2 a CEI 2/1 znamenají slabší jednosměrné ovlivňování, tj. slabší informační tok.

V případě analýz CER znamenají vyšší hodnoty vyšší míru komplexity.

7.2.5.3. Vstupní parametry analýz CER a CEI

V obou případech byly CEI a CER analýzy počítány z hodnot v referenčním zapojení. Pro výpočet obou typů analýz jsou definovány 4 vstupní parametry: Velikost časového okna, jejich vzájemný přesah, časový posun a počet buněk.

Základním vstupním parametrem prvkem analýz CER i CEI je velikost klouzavého časového okna. Časové okno je posloupnost "N" po sobě následujících vzorků časové řady, tj. vzorků digitalizovaného EEG signálu. Pro každé časové okno je příslušnou analýzou vypočtena jedna hodnota (nebo sada hodnot) vyjadřující dynamickou charakteristiku daného okna. Při našem nastavení $N = 4096$ vzorků EEG signálů o vzorkovací frekvenci 200 Hz byla velikost 1 okna = 20,48sec.

Hranice časového okna jsou posouvány o definovaný počet vzorků časové řady "P". V praxi je obvykle zadáváno $N > P$, okna se tedy navzájem překrývají. Ve studii jsme použili velikost přesahu oken = 75%, poskytující dostatečný prostor k detekci vzájemných závislostí signálů. Odstup hodnot mezi jednotlivými okny byl 5,12sec.

Časový posun je zadáván svou maximální hodnotou "MaxTau"=50. Při výpočtu jsou implicitně zadávány hodnoty $MinTau = 1$ a $Tau_{krok} = 1$, které určují spolu s Max Tau rozsah a krok výpočtu marginálních redundancí. Z těchto veličin, stanovených pro Dimenzi Vnoření (Embedding Dimension, tj. počet porovnávaných vzorků) = 2, jsou vypočteny hodnoty CEI 12 prostřednictvím sčítání příspěvků z matice $N \times N$, kde $N = \text{počet buněk} = 8$. Výsledná hodnota CER je pak stanovena jako střední hodnota ze všech hodnot CEI 12.

Výsledkem výpočtu je "n" hodnot odpovídající součinu počtu oken PO (jejichž množství vyplývá ze zadaných vstupních parametrů) a počtu sledovaných EEG svodů v případě CER analýzy. Pro CEI analýzu platí stejný princip výpočtu s tím, že výstupem je trojice hodnot (CEI 1/2, CEI 2/1, CEI 12).

7.2.6. Sledované parametry CER a CEI analýz:

Z analýz CER a CEI byly do dalšího statistického zpracování zařazeny střední hodnoty.

7.2.7. Členění pacientů do skupin, statistické hodnocení

Z důvodu vnitroskupinové analýzy byla skupina PVP rozčleněna do 2 skupin dle typu EEG záznamu na skupinu č. 1 s normálním EEG záznamem a skupinu č. 2 s EEG záznamem s přítomností specifických grafoelementů. Pacienti s nespecifickou abnormitou EEG záznamu nebyli do dalšího zpracování EEG signálu zařazeni. Klinické a EEG charakteristiky skupiny pacientů s PVP a kontrolní skupiny jsou přehledně v Tab. č. 15, 16 a 17.

Tab.č.15: Klinické a EEG charakteristiky souboru PVP a kontrolní skupiny

	Skupina PVP	Skupina Kontrolní
Normální EEG - N (%)	9 (33,3%)	17 (85%)
Epileptiformní EEG - N (%)	18 (66,7%)	3 (15%)
Pásmo intelektu (medián)	4 (lehká MR)	6 (průměrné IQ)
Věk v letech (medián)	6	8,5

Tab.č.16: Klinické charakteristiky podskupin pacientů PVP dle EEG

Střední hodnota	PVP s norm.EEG	PVP s epi. EEG
CARS celkové skóre	34,5	36,5
Pásmo intelektu	5 (subnorma)	4 (lehká MR)
Věk (roky)	7	5,5

Z důvodu analýzy vnitřní konzistence byla kontrolní skupina rovněž rozčleněna do 2 skupin dle přítomnosti dysfatických rysů na skupinu č. 3 s dysfatickými rysy a skupinu č. 4 bez rysů dysfázie.

Tab.č.17: Klinické charakteristiky podskupin v kontrolním souboru dle dysfázie

Střední hodnota	S dysfází	Bez dysfázie
Pásmo intelektu	6,5 (průměr/nadprůměr)	6 (průměr)
Věk (roky)	10	7,5

Pro meziskupinové porovnání byla celá skupina PVP označena jako skupina č. 5, celá kontrolní skupina pak číslem 6. (viz Tab.č. 18)

Tab.č. 18: Rozčlenění pacientů do skupin

Podskupiny		Skupiny	
PVP s normálním EEG	č. 1	Skupina PVP	č. 5
PVP s epileptiformním EEG	č. 2		
Kontrolní s dysfázií	č. 3	Skupina kontrolní	č. 6
Kontrolní bez dysfázie	č. 4		

Dle intelektového výkonu byli pacienti rozčlenění do 7 pásem (viz Tab.19):

Tab.č.19: Počet pacientů v jednotlivých pásmech intelektu

Pásmo intelektu	Skupina PVP	Kontrolní skupina
Hluboká MR	0	0
Těžká MR	2	0
Středně těžká MR	6	0
Lehká MR	6	1
Podprůměr	7	3
Norma	5	8
Nadprůměr	0	8
Celkem	26	20

Vzhledem k rozdílné distribuci a zastoupení pásem intelektu ve skupině PVP (medián v pásmu lehké MR) a kontrolní skupině (medián v pásmu průměru) a s ohledem na rozdílný medián věku v obou skupinách (6let vs 8,5let) byla k vyloučení vlivu těchto nezávislých proměnných provedena analýza kovariance s intelektem a věkem jako kovariantami, střední hodnotou CER a CEI jako závislou proměnnou a skupinami 5 a 6 jako nezávislými kategoriálními proměnnými. V analýze kovariance byl věk a intelekt významnou proměnou (viz kapitola Výsledky). Velikost rozdílů mezi skupinami byla vyjádřena pomocí standardní síly efektu (Cohenovo d).

Meziskupinové porovnání podskupiny PVP s normálním EEG s podskupinou s epileptiformním EEG a porovnání kontrolní podskupiny s dysfázií s podskupinou bez dysfázie bylo provedeno metodou Mann-Whitneyova testu.

Ve skupině PVP (5) byla zjištěna metodou parciální korelace významná negativní korelace intelektu s celkovým skóre CARS bez signifikantní závislosti na věku. K analýze závislosti EEG analýz na klinických charakteristikách (autistická psychopatie, intelekt, věk) bylo proto použito vícerozměrné regresní analýzy.

8. VÝSLEDKY

Vzhledem k velkému objemu dat jsou v této části uváděny přehledně pouze výsledky s hladinou významnosti $p < 0,05$. Kompletní přehled výsledků je umístěn v příslušných přílohách odděleně ve druhém svazku práce.

Legenda k výsledkům analýz CER a CEI:

F3F4*pro $0,01 < p < 0,05$

F3F4**pro $0,001 < p < 0,01$

F3F4***pro $p < 0,001$

F3F4..... *interhemisferální*

F3C3.....*intrahemisferální*

0.....pro žádný svod nebyl zaznamenán statisticky významný výsledek

8. 1. ANALÝZY CER

8.1.1. Meziskupinová porovnání

Všichni PVP (5) - x- všichni Kontrolní (6)

(Analýza kovariance pro střední hodnotu CER)

V meziskupinovém porovnání s intelektem a věkem jako kovariantami byl nalezen významný meziskupinový efekt pouze ve stádiu NREM 3 pro průměrné hodnoty ve svodech P4 a T4. Ve stádiu NREM 3 a 4 byl meziskupinový efekt nesignifikantní. Vliv věku na střední hodnoty byl významný pouze ve stádiu NREM 2 ve svodu F3, v ostatních stádiích byl vliv, podobně jako ve stádiu NREM 2 ve svodech C3, P3, P4, nevýznamný. Vliv intelektu na střední hodnoty byl nevýznamný, pouze ve stádiu NREM 4 ve svodu F3 byla nesignifikantní závislost. Ve fázích NREM 3 a NREM 4 bylo ve svodu T4 vícenásobné R signifikantní (bez signíf. rozdílů v intelektu, věku, meziskupinovém efektu). (Přehledně viz tabulka č. 20 a Příloha č. 4).

Tab.č.20: Analýza kovariance pro střední hodnotu CER – porovnání celé skupny PVP a celé kontrolní skupiny.

NREM 2	CER průměr	
	signif.	nesignif.
Vícenásobné R		
Intelekt	0	0
Věk	F3*	C3* P3* P4*
Meziskupinový efekt	0	0

NREM 3	CER průměr	
	signif.	nesignif.
Vícenásobné R		
Intelekt	0	F3*
Věk	0	0
Meziskupinový efekt	P4* T4*	F3*

NREM 4	CER průměr	
	signif.	nesignif.
Vícenásobné R		
Intelekt	0	F3*
Věk	0	0
Meziskupinový efekt	0	F3*

Podskupina PVP s normálním EEG (1)- x- podskupina PVP s epileptiformním EEG (2)
(Mann-Whitneyův test)

Ve stádiu NREM 4 měla podskupina s normálním EEG vyšší střední hodnotu CER pouze ve svodu F4. Ve stádiích NREM 2 a NREM 3 nebyl ve střední hodnotě mezi podskupinami zjištěn signifikantní rozdíl (přehledně viz Příloha č. 5)

Podskupina Kontrolní s dysfázií (3)-x- podskupina Kontrolní bez dysfázie (4)
(Mann-Whitneyův test)

Mezi podskupinami nebyl v žádném spánkovém stádiu NREM 2-4 nalezen významný rozdíl pro střední hodnoty CER (Přehledně viz Příloha č. 6).

8.1.2. Vícerozměrné regresní analýzy

Všichni PVP (5) a všichni Kontrolní (6)

(střední hodnoty CER-x-CARS suma, intelekt, věk)

Ve skupině PVP nebyla zjištěna žádná signifikantní závislost středních hodnot CER na celkovém skóre CARS, intelektu či chronologickém věku v žádném stádiu NREM.

V kontrolní skupině byly v NREM 2 stádiu střední hodnoty CER negativně asociovány s úrovní intelektu ve svodech C4 a P4 ($p < 0,01$), ve stejné lokalizaci byly pozitivně asociovány s chronologickým věkem. V ostatních sledovaných stádiích NREM nebyla žádná významná závislost středních hodnot CER na klinických charakteristikách zjištěna.

(přehledně viz Tab.č.21 a Přílohy 7, 8).

Tab.č.21: Svody významně asociované s klinickými charakteristikami CER

NREM 2	PVP		Kontrolní	
	+	-	+	-
Typ závislosti β				
CARS suma	0	0	-----	-----
Intelekt	0	0	0	C4* P4*
Věk	0	0	C4* P4*	0

8.2. ANALÝZY CEI

8.2.1. Meziskupinová porovnání

Všichni PVP (5) - x- všichni Kontrolní (6) (Analýza kovariance pro střední hodnoty synchronizace a informačního toku)

V meziskupinovém porovnání středních hodnot CEI s intelektem a věkem jako kovariantami byl nalezen významný meziskupinový rozdíl pro synchronizaci i informační tok ve všech třech sledovaných NREM stádiích. V tabulce č. 22 jsou uvedeny průměrné hodnoty a směrodatné odchylky v obou skupinách tak jak byly naměřeny a jim odpovídající síla efektu. Síla efektu je definována jako rozdíl obou skupinových průměrů dělený společným odhadem směrodatné odchylky (Cohenovo d). Při posuzování statistické významnosti rozdílu byl navíc zohledněn i vliv věku a intelektu v analýze kovariance.

Pro synchronizaci byl patrný v páru C3C4 ve fázích NREM 2, ve stádiu NREM 3 v párech F3F4, C3C4, P3P4, C3P3, C4P4, C4T4, ve fázi NREM 4 pro C3C4 a F3F4. Skupina pacientů s autismem vykazovala ve všech uvedených lokalizacích nižší míru synchronizace.

Pro informační tok byl nalezen signifikantní meziskupinový rozdíl ve NREM 2 v páru F4C4. Ve fázi NREM 3 pro pár F3F4 a pro pár C3T3 v typu CEI $1 \leftarrow 2$. Ve fázi NREM 4 byl rozdíl signifikantní v páru F3F4 v analýze CEI typu $1 \leftarrow 2$. Skupina pacientů s autismem vykazovala ve všech uvedených lokalizacích nižší míru informačního toku. (přehledně viz Tab.č.22 a Příloha 9).

Tab.č.22: Informační tok a synchronizace ve skupině pacientů s PVP a v kontrolní skupině během spánkových fází NREM 2-4.

	Skupina PVP n= 27	Kontrolní skupina n=20	Síla efektu	Meziskupinový efekt
	m ± SD	m ± SD	d	ANCOVA p
NREM 2				
CEI 1→2				
F4C4	2,0060± 0,0126	2,0025±0,0073	+.33	*
CEI 1←2				
F4C4	2,0062±0,0125	2,0024±0,0079	+.35	*
CEI 1↔2				
C3C4	2,0513±0,0045	2,0490±0,0032	+.57	*
NREM 3				
CEI 1→2				
F3F4	2,0079±0,0164	2,0049±0,0196	+17	*
CEI 1←2				
F3F4	2,0069±0,0167	2,0038±0,0195	+17	*
C3T3	1,9793±0,0106	1,9704±0,0090	+89	*
CEI 1↔2				
F3F4	2,0178±0,0202	2,0102±0,0161	+41	***
P3P4	2,0348±0,0111	2,0252±0,0144	+76	*
C3P3	2,0345±0,0097	2,0286±0,0081	+65	*
C4P4	2,0361±0,0089	2,0299±0,0111	+63	*
C3C4	2,0415±0,0084	2,0372±0,0047	+61	*
C4T4	2,0385±0,0073	2,0363±0,0057	+33	*
NREM 4				
CEI 1→2	–	–		n.s.
CEI 1←2				
F3F4	2,0039±0,0205	2,0029±0,0225	+05	*
CEI 1↔2				
F3F4	2,0057±0,0211	2,0016±0,0189	+20	**
C3C4	2,0386±0,0067	2,0351±0,0051	+58	*

Legenda Tab.č. 22:

Střední hodnota (m); standardní odchylka (SD); (CEI 1→2; CEI 1←2) - informační tok; (CEI 1↔2) - synchronizace; ANCOVA-p hladina významnosti: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001. Prezentovány jsou pouze elektrody se signifikantními rozdíly. Vyšší střední hodnoty CEI analýz znamenají nižší stupeň informačního toku a synchronizace (viz Metodika).

Podskupina PVP s norm. EEG (1) - x- Podskupina PVP s epi. EEG (2)

(Mann-Whitneyův test pro střední hodnotu)

Podskupina s epileptiformním EEG se odlišovala od podskupiny s normálním EEG významně vyššími středními hodnotami pouze v NREM 3 fázi v asymetrické CEI analýze v páru C3C4, pro verzi CEI 1/2 také v páru C4T4.

V symetrické CEI analýze byl zjištěn významný rozdíl v průměrné hodnotě pouze v páru C4T4 ve stádiu NREM 4. (přehledně viz Tab.č.23 a Příloha č. 10).

Tab.č.23: Přehled svodů se signifikantně vyššími středními hodnotami CEI oproti srovnávané skupině

CEI (medián)	PVP s norm. EEG		PVP epi. EEG	
	1/2	2/1	1/2	2/1
NREM 2	0	0	0	0
NREM 3	0	0	C3C4* C4T4*	C3C4*
NREM 4	0	0	0	0

CEI (medián)	PVP s norm. EEG	PVP epi. EEG
	12	12
NREM 2	0	0
NREM 3	0	0
NREM 4	0	C4T4*

Kontrolní s dysfázií (3) - x- Kontrolní bez dysfázie (4)

(Mann-Whitneyův test pro střední hodnotu)

Podskupina pacientů s dysfázií vykazovala významně vyšší střední hodnoty pouze ve stádiu NREM 2 v asymetrické verzi CEI 2/1 v párech C3T3, C4P4. Pro symetrickou CEI analýzu byla zjištěna významně vyšší střední hodnota CEI pouze ve stádiu NREM 4 v páru F3F7. (přehledně viz Tab.č.24 a Příloha č. 11)

Tab.č.24: Přehled svodů se signifikantně vyššími středními hodnotami CEI oproti srovnávané skupině

CEI (průměr)	S dysfázií		Bez dysfázie	
	1/2	2/1	1/2	2/1
NREM 2	0	C3T3* C4P4*	0	0
NREM 3	0	0	0	0
NREM 4	0	0	0	0

CEI (průměr)	S dysfázií		Bez dysfázie	
	12		12	
NREM 2	0		0	
NREM 3	0		0	
NREM 4	F3F7*		0	

8.2.2. Vícerozměrné regresní analýzy

Všichni PVP (5)

(střední hodnoty CEI-x-CARS suma, intelekt, věk)

Celkové skóre CARS bylo negativně asociováno se střední hodnotou v asymetrické CEI analýze ve stádiu NREM 3 pro pár C3P3 ve verzi CEI 1/2, ve stádiu NREM 4 ve verzi CEI 1/2 i 2/1, dále i pro pár C3C4 ve verzi CEI 2/1.

V asymetrické CEI analýze byla v celé skupině pacientů s PVP zjištěna statisticky významná pozitivní závislost na chronologickém věku ve stádiu NREM 2 v párech F3F4 ($p < 0,01$) a F4C4 ($p < 0,001$), ve stádiu NREM 3 v páru C3P3 pro verzi CEI 2/1. V symetrické CEI analýze byla pozitivní závislost pouze ve stádiu NREM 4 v páru C3T3.

Intelekt byl významně negativně asociován s asymetrickou CEI analýzou pouze ve stádiu NREM 4 pro pár C3P3 ($p < 0,01$) a pro pár C3C4 ve verzi CEI 1/2. (přehledně viz Tab.č.25 a Příloha .č. 12).

Tab. č. 25: Významné závislosti středních hodnot CEI na klinických charakteristikách pro celou skupinu PVP (5)

NREM2	CEI 1/2		CEI 2/1		CEI 12	
Typ závislosti β	+	-	+	-	+	-
CARS suma	0	0	0	0	0	0
Intelekt	0	0	0	0	0	0
Věk	<i>F3F4**</i> <i>F4C4***</i>	0	<i>F3F4**</i> <i>F4C4***</i>	0	0	0

NREM3	CEI 1/2		CEI 2/1		CEI 12	
Typ závislosti β	+	-	+	-	+	-
CARS suma	0	<i>C3P3*</i>	0	0	0	0
Intelekt	0	0	0	0	0	0
Věk	<i>C3P3*</i>	0	<i>C3P3*</i>	0	0	0

NREM4	CEI 1/2		CEI 2/1		CEI 12	
Typ závislosti β	+	-	+	-	+	-
CARS suma	0	<i>C3P3**</i>	0	<i>C3C4*</i> <i>C3P3*</i>	0	0
Intelekt	0	<i>C3C4*</i> <i>C3P3**</i>	0	<i>C3P3**</i>	0	0
Věk	0		0	0	<i>C3T3*</i>	0

Všichni Kontrolní (6)

(střední hodnoty CEI-x-intelekt, věk)

V celé kontrolní skupině byl věk významně pozitivně asociován se středními hodnotami v asymetrické analýze CEI ve stádiu NREM 2 pro páry *C3C4* ($p < 0,001$), *C3T3*, *F4C4*, *C4P4* (pro všechny $p < 0,01$). V NREM 3 stádiu byla pozitivní závislost omezena na pár *F3F4*, ve stádiu NREM 4 nebyla tato asociace zjištěna. V symetrické CEI analýze byla zjištěna pozitivní závislost na věku ve stádiu NREM 3 v páru *F3F4*.

Intelekt byl negativně asociován se středními hodnotami CEI asymetrických analýz ve stádiu NREM 2 v párech *C3C4* a *C4P4*, ve stádiích NREM 3 a NREM 4 byla pozitivní asociace pro pár *F3F4*, ve stádiu NREM 4 s $p < 0,01$. V symetrické CEI analýze byl intelekt negativně asociován se střední hodnotou ve stádiích NREM 3 a NREM 4 ($p < 0,01$) pro pár *F3F4*. (přehledně viz Tab.č. 26 a Příloha č. 13).

Tab.č.26: Významné závislosti středních hodnot CEI na klinických charakteristikách pro celou Kontrolní skupinu (6)

<i>NREM 2</i>	CEI 1/2		CEI 2/1		CEI 12	
	+	-	+	-	+	-
Typ závislosti β						
Intelekt	0	C3C4** C4P4*	0	C3C4* C4P4*	0	0
Věk	C3C4*** C3T3** F4C4** C4P4**	0	C3C4*** C3T3** F4C4*** C4P4**	0	0	0

<i>NREM3</i>	CEI 1/2		CEI 2/1		CEI 12	
	+	-	+	-	+	-
Typ závislosti β						
Intelekt	0	F3F4*	0	F3F4*	0	F3F4*
Věk	F3F4*	0	F3F4*	0	F3F4*	0

<i>NREM4</i>	CEI 1/2		CEI 2/1		CEI 12	
	+	-	+	-	+	-
Typ závislosti β						
Intelekt	0	F3F4**	0	F3F4**	0	F3F4**
Věk	0	0	0	0	0	0

9. DISKUSE

Dle dostupných informací je předkládaná práce první provedenou studií nelineární dynamiky spánkových EEG záznamů u pacientů s pervazivní vývojovou poruchou. Vzhledem k absenci analogické studie v literatuře je nutné výsledky interpretovat obezřetně. Většina dosud provedených studií specifických diagnostických jednotek a případné srovnání s kontrolní skupinou byla založena na analýze záznamů ve bdění. V nelineárních analýzách spánkových EEG záznamů spíše převažují studie zdravých subjektů.

S ohledem na množství sledovaných parametrů při relativně nízkém počtu subjektů jsme se při hodnocení konzistence výsledků zaměřili na jejich stabilitu v jednotlivých spánkových stádiích, klinickou relevanci, bez kladení většího důrazu na konkrétní topografické oblasti.

9.1. Meziskupinová porovnání - analýzy CER

9.1.1. Porovnání skupiny PVP s kontrolní skupinou

V analýze kovariance byl signifikantní meziskupinový efekt pro střední hodnoty CER omezen na jediné stádium NREM 3 a to pouze ve svodech P4 a T4. Ve skupině PVP nebyla zjištěna žádná signifikantní závislost průměrných hodnot CER na celkovém skóre CARS, intelektu či chronologickém věku v žádném stádiu NREM. V kontrolní skupině byly v NREM 2 stádiu průměrné hodnoty CER negativně asociovány s úrovní intelektu (C4, P4 s $p < 0,01$, nevýznamně i v C3) a ve stejné lokalizaci byly pozitivně asociovány s chronologickým věkem.

Nebyl tedy potvrzen předpoklad snížené komplexity signálu v analýze CER ve skupině pacientů s autismem. Výsledek je překvapivý především z hlediska vysokého podílu pacientů s epileptiformním záznamem (66,7%). Očekávali jsme, že převažující výskyt paroxysmální aktivity u se projeví poklesem hodnot komplexity signálu, v souladu např. s prací Ferriho et al. (2001). Vysvětlení pro negativní výsledek je možné spatřovat v rozdílných charakteristikách EEG záznamů. V našem souboru nebylo u žádné pacienta dosaženo kritérií ESES nad 85 % spánkového záznamu (Tassinari et al., 1992). Generalizované výboje byly zachyceny pouze u dvou pacientů, u ostatních se jednalo o fokální výboje s různorodou frekvencí výskytu.

9.1.2 Porovnání podskupiny PVP s normálním EEG s podskupinou PVP s epileptiformním EEG

V kontrastu s očekáváním byl jediný významný rozdíl ve střední hodnotě CER mezi podskupinou PVP s normálním a epileptiformním EEG nalezen ve stádiu NREM 4 ve svodu F4 s vyšší hodnotou v podskupině s normálním EEG. S ohledem na skutečnost, že výboje se vyskytovaly ve všech stádiích NREM a vzhledem k počtu sledovaných svodů nelze považovat nalezený rozdíl za významný. Negativní výsledek může být dán nastavením vstupních parametrů analýz a jejich senzitivitou k různým událostem (při vizuálním hodnocení nastal výraznější pokles o větší amplitudě v analýze CER při generalizovaném výboji v porovnání s reakcí analýzy na nízkovoltážní výboje o nižší frekvenci. V bifrontální lokalizaci byl zaznamenán častý výskyt nízkovoltážních hrotů). Podskupiny pacientů s autismem byly z hlediska celkového skóre CARS, průměrného věku a intelektu srovnatelné (viz kap.7.2.1.).

9.1.3. Porovnání kontrolní podskupiny s dysfázií s podskupinou bez dysfázie

Mezi podskupinami nebyl v žádném spánkovém stádiu NREM 2-4 nalezen významný rozdíl pro střední hodnoty CER. Z hlediska středních hodnot analýz CER je kontrolní skupina konzistentní.

9.2 Meziskupinová porovnání - analýzy CEI

9.2.1. Porovnání skupiny PVP s kontrolní skupinou

V analýze kovariace středních hodnot i koeficientu variace byl patrný významný meziskupinový efekt ve všech třech sledovaných NREM spánkových stádiích NREM 2-4. Skupina pacientů s pervazivní vývojovou poruchou vykazovala významně nižší míru informačního toku a synchronizace.

Nejkonzistentnější rozdíl byl z hlediska síly efektu v síle interhemisferální synchronizaci v centrální oblasti, a to ve všech třech sledovaných NREM stádiích. Síla efektu (Cohenovo d) přesahovala ve všech sledovaných stádiích hodnotu 0,5. Z hlediska statistické významnosti byl vysoce významný meziskupinový efekt pozorován v interhemisferální synchronizaci ve frontálních oblastech. Z hlediska informačního toku byl patrný významný meziskupinový

efekt intrahemisferálně fronto-centrálně vpravo, v hlubším spánku frontálně interhemisferálně a intrahemisferálně centrotemporálně vlevo. Pro spolehlivost nalezené odlišnosti v CEI analýzách svědčí rovněž negativní výsledek při porovnání stejné párované skupiny analýzou CER. Případný významný rozdíl v CER analýze by mohl zkreslit výsledné hodnoty CEI analýz.

V analýze kovariance byla v kontrolní skupině pozorována výraznější asociace hodnot CEI s věkem a intelektem v porovnání se skupinou PVP a byla dále předmětem vícerozměrné regresní analýzy – viz kap. Metodika.

9.2.2. Porovnání podskupiny PVP s normálním EEG s podskupinou PVP s epileptiformním EEG

Oproti původnímu předpokladu nebyl mezi podskupinami nalezen ve střední hodnotě CEI výraznější rozdíl. Vzhledem k přítomnosti epileptiformní aktivity jsme očekávali vyšší míru synchronizace v podskupině s epileptiformním EEG. Tato se však lišila od podskupiny s normálním EEG slabší mírou synchronizace pouze v jednom páru v jediné spánkové fázi; slabší mírou informačního toku ve dvou párech a to rovněž pouze v jediné spánkové fázi.

9.2.3. Porovnání kontrolní podskupiny s dysfázií s podskupinou bez dysfázie

Podskupina pacientů s dysfázií vykazovala významně nižší míru informačního toku pouze ve stádiu NREM 2 centro-temporálně vlevo a temporo-parietálně vpravo a slabší vazbu pouze ve stádiu NREM 4 frontálně vlevo. S ohledem na výskyt rozdílů pouze v I fázi NREM, malý počet párů a hladinu významnosti není rozdíl ve střední hodnotě mezi skupinami významný. Z hlediska hodnot CEI je kontrolní skupina relativně konzistentní.

9.3. Vícerozměrné regrese - analýzy CER

9.3.1. Všichni PVP

V rámci kompletní skupiny PVP nebyla zjištěna žádná signifikantní závislost středních hodnot CER na celkovém skóre CARS, intelektu či chronologickém věku v žádném stádiu NREM. Ve skupině však zároveň vzájemně signifikantně negativně koreloval intelekt a celkové skóre CARS, proto bylo použito metody vícerozměrné regrese. Jedním z možných

vysvětlení negativního výsledku je omezená senzitivita CER analýz při použití daných vstupních parametrů k předpokládaným, diskrétnějším charakteristikám.

9.3.2. Celá kontrolní skupina

Na rozdíl od skupiny PVP byly v kontrolní skupině v NREM 2 fázi střední hodnoty CER negativně asociovány s úrovní intelektu ve svodech C4 a P4 ($p < 0,01$), (nevýznamně i v C3), ve stejné lokalizaci byly pozitivně asociovány s chronologickým věkem. V ostatních sledovaných stádiích NREM nebyl významný vztah s klinickými charakteristikami zjištěn.

9.4. Vícerozměrné regrese - analýzy CEI

9.4.1. Všichni PVP (5)

Asymetrická CEI analýza vykazovala významnou negativní závislost na škále CARS pouze v jednom páru C3P3 v hlubším spánku NREM 3 a 4 v asymetrické verzi, tj. pacienti s těžším stupněm autismu měli tendenci vykazovat silnější informační tok. Statisticky je výsledek vzhledem omezení na 1 pár nepřesvědčivý (též negativní výsledek v symetrické verzi), z klinického pohledu je nález s ohledem na slabší informační tok ve skupině PVP oproti párované kontrolní nejasný.

Střední hodnoty v asymetrické CEI analýze závisely významně pozitivně na chronologickém věku ve stádiu NREM 2 frontálně, i když dosti významně ($F3F4$ $p < 0,01$; $F4C4$ $p < 0,001$) a centro-parietálně vlevo v NREM 3. V symetrické CEI analýze byla závislost rovněž pozitivní, ale izolovaná pouze na NREM 4 fázi centro-temporálně vlevo pro 1 pár. U pacientů s vyšším věkem byla významná tendence k slabší informační toku v jmenované lokalizaci.

Intelekt byl asociován opačně, tj. negativně s asymetrickou CEI analýzou pouze ve stádiu NREM 4 centro-temporálně vlevo (C3P3 $p < 0,01$) a interhemisferálně centrálně pro pár C3C4 pouze ve verzi CEI 1/2. Pacienti s vyšším intelektem vykazovali významnou tendenci k vyššímu informačnímu toku. Symetrická verze závislost nevykazovala.

I když se v případě asociace intelektu a věku s hodnotami CEI jedná spíše o izolované páry, v některých případech jsou výsledky statisticky signifikantní. Jak pro věk tak i pro intelekt jsou konzistentní s nálezy v kontrolní skupině, kde jsou však tyto trendy více vyjádřeny větším

počtem párů i vyšší hladinou významnosti. Částečně oblasti s významnou závislostí vzájemně meziskupinově korespondují: pro věk- *F3F4*, *F4C4*; pro intelekt-*C3C4*).

9.4.2. Celá kontrolní skupina

Podobně jako ve skupině PVP byl v kontrolní skupině věk pozitivně asociován se středními hodnotami v asymetrické analýze CEI především ve stádiu NREM 2, pro pár *C3C4* ($p < 0,001$), *C3T3*, *F4C4*, *C4P4* (pro všechny $p < 0,01$) vysoce významně. V NREM 3 stádiu byla pozitivní závislost omezena na pár *F3F4*, ve stádiu NREM 4 nebyla tato asociace zjištěna. V symetrické CEI analýze byla zjištěna pozitivní závislost na věku ve stádiu NREM 3 v páru *F3F4*.

Intelekt byl negativně asociován se středními hodnotami asymetrických analýz ve stádiu NREM 2 centrálně interhemisferálně a centro-parietálně vpravo, ve stádiích NREM 3 a NREM 4 interhemisferálně frontálně. V symetrické analýze byl podobně jako v asymetrické analýze intelekt negativně asociován se střední hodnotou ve stádiích NREM 3 a NREM 4 interhemisferálně frontálně ($p < 0,01$). Výsledky jsou z klinického hlediska relevantní a konzistentní jak vnitrotraskupinově tak i vzhledem k identickým asociacím ve skupině PVP.

9.5. Porovnání v literárním údajím, obecná diskuze

9.5.1. Meziskupinová porovnání

V našem souboru vykazovali pacienti s pervazivní poruchou konzistentně slabší synchronizaci a informační tok. Výsledek potvrzuje jednu z našich ústředních hypotéz a celkově podporuje teorii distální informační hypokonektivity u autismu.

V recentně provedené studii kortikální konektivity u za použití lineární EEG analýzy koherence našli Murias et al. (2007) lokálně zvýšenou koherenci vlevo frontálně a temporálně v theta pásmu. Ve frekvenčním pásmu alfa zjistili celkově sníženou koherenci ve frontálních oblastech. Jednalo se však o analýzu klidových záznamů ve bdění u 18 dospělých jedinců s autismem v porovnání s 18 zdravými kontrolami.

Daoust et al. (2004) realizovali lineární spektrální analýzu bdění a REM spánku u 10 pacientů s vysokofunkční poruchou autistického spektra (6 pacientů s Aspergerovým syndromem, 4 pacienti s dg. vysokofunkčního autismu). Autoři našli v REM spánku selektivní pokles spektrální amplitudy v beta pásmu v okcipitální (O1,O2) a temporální (T5,T6) oblasti a naopak vyšší spektrální amplitudu theta vlevo frontálně (Fp1) v porovnání s normálními kontrolami. Studie je však z metodologického i obsahového hlediska s našimi studiemi neporovnatelná. Rovněž starší studie Cantora et al. (1986) a Dawsona et al. (1995) jsou obtížně porovnatelné vzhledem k tomu, že vycházely ze záznamu ve bdění. V již citované práci Dawsona (viz kap. Teoretická část) byla u pacientů vykazujících pasivní typ sociálního chování dle Wingové (1979) zjištěna redukováná alfa aktivita ve frontální oblasti ve srovnání s pacienty hodnocenými jako aktivní, ale zvláštní, dále také v poměru ke zdravým kontrolám. Dalším nálezem jmenovaných studií byl nález zvýšené aktivity v pomalých pásmech (Cantor et al., 1986). Navíc nebyly nálezy zpomalení základní aktivity ve bdění replikovány, pravděpodobně díky zařazování pacientů převážně s vysokofunkční formou postižení.

Podskupina pacientů s pervazivní poruchou a s epileptiformním EEG se významněji neodlišovala od podskupiny s normálním EEG. Tento nález je v souladu s předpokladem hyperkonektivity pouze na mikrokolumnární úrovni s distální informační hypokonektivitou (Casanova et al., 2002b; Rubenstein a Merzenich, 2003). Absence významného rozdílu mezi skupinami je v souladu s výsledky prezentovanými v klinické části (viz. kap. 5.4.2.), kdy jsme nenašli statisticky významný klinický rozdíl mezi skupinami autistů s normálním a epileptiformním EEG při použití behaviorálních škál CARS a ADI-R. Laboratorní část studie

tedy rovněž podporuje stanovisko, že epileptiformní EEG abnormality u pacientů s autismem představují epifenomén a kauzálně s autistickou symptomatologií nesouvisí. V našem souboru byl charakter EEG výbojů ve skupině PVP byl krom 1 pacienta pouze fokální. Nepotvrdili jsme nálezu Ferriho et al. (2001), kteří za použití průměrných hodnot NLCP zjistili významný rozdíl v kortikální dynamice 5 pacientů s ESES v porovnání se 3 mentálně retardovanými s DMO a 2 pacienty s hydrocefalem bez ESES. V našem souboru však kritéria ESES (Tassinari et al., 1992) nikdo z pacientů nenaplnoval. Při porovnání obou skupin CER analýzou bez párování (v analýze kovariance vliv věku a intelektu spíše nevýznamný, v regresivní analýze ve skupině PVP nevýznamný vliv) vykazovali pacienti s PVP vyšší míru komplexity.

Lze usuzovat, že pacienti v kontrolní skupině dosahovali větší synchronizace EEG aktivity v hlubších stádiích a tím i snížení celkové komplexity, zvláště v NREM 3, kdy nastupuje tonická aktivita v delta pásmu. Pokles hodnot EEG komplexity od bdění do hlubších spánkových stádií NREM u zdravých jedinců byl spolehlivě a opakovaně zjištěn (Babloyantz et al., 1985; Roschke a Aldenhoff, 1992; Fell et al., 1996; Kobayashi et al., 1999; Kobayashi et al. 2001). Spánek u pacientů s PVP jeví známky nezralosti ve smyslu větších proporcí nediferencovaného spánku a to i v porovnání s pacienty s Downovým syndromem či sy FRAX (Diomedí et al., 1999). Godbout et al. (2000) našli u 8 pacientů s Aspergerovým syndromem v porovnání s normálními kontrolami významně snížený výskyt vizuálně identifikovaných spánkových vřetének v NREM 2 fázi, zatímco charakter K komplexů a REM spánku byl normální. Na úrovni charakteru EEG je vymizení tracé alternant a objevení K komplexů a spánkových vřetének výrazem zralosti talamokortikálních okruhů a rostro-kaudálních ponto-talamických spojení (Louis, 1998). U zdravých subjektů lze již ve 3 měsících po vymizení "tracé alternant" a objevení spánkových vřetének rozlišit fázi NREM 2 (Steriade, 1980). Ferri et al. (2003) interpretoval nálezu vysokodimenzionálního šumu u novorozenců ve spánku jako výraz nezralých interneurálních konexí a synaptogeneze. Maturace a diferenciací spánkových stádií je spjata s dosaženou úrovní rostrokaudální myelinizace CNS (Van der Knaap a Valk, 1990). U autismu byl prokázán abnormální růstový vzorec CNS (Courchesne et al., 2001, 2003;). Herbertová et al. (2004) předpokládají existenci postnatálně probíhajícího procesu v kortikální bílé hmotě, který primárně postihuje intrahemisferální a kortiko-kortikální konexe. Strukturální změny bílé hmoty jsou nalézány i u vysokofunkčního autismu bez výraznějšího

kognitivního deficitu. Z hlediska patofyziologie kortikální interhemisferální konektivity řada studií poukazuje na redukci velikosti corpus callosum u autismu. (Piven et al., 1997; Hardan et al., 2000; Waiter et al., 2005; Vidal et al., 2006). Naše pozorování korespondují s touto zřejmě specifickou morfológickou abnormitou – nejvýznamnější oslabení synchronizace u pacientů s autismem jsme našli v centrální oblasti.

V literatuře není k dispozici metodologicky srovnatelná studie kontrolní skupiny. Jediná dostupná referenční studie nelineární dynamiky spánkového EEG u jedinců trpících hluchotou se zabývala hodnocením záznamů ve bdění Micheloyannis et al. (1998). Věkový průměr souboru byl navíc velmi odlišný (8,4 vs 27,7let) a nebyl dokumentován intelekt probandů. Autoři srovnávali kortikální dynamiku u 15 hluchých dospělých pacientů v klidu při zavřených očích a při čtení s kontrolním souborem zdravých jedinců odpovídajícího průměrného věku (27,7let). Pacienti s hluchotou se lišili od kontrol nižší prediktabilitou v klidovém stavu, kterou autoři interpretovali ve smyslu vyšší reakční „pohotovosti“. Během čtení vykazovali dále difuznější kortikální aktivaci, pravděpodobně reflektující kompenzační synaptickou reorganizaci kortexu s nižší mírou diferenciací při časné senzoričké deprivaci.

9.5.2. Vztah CER a CEI analýz ke klinickým charakteristikám

9.5.2.1. Celkové skóre CARS

Sporadický nález významné závislosti na celkovém skóre CARS v CEI analýze a negativní výsledek v CER analýze do jisté míry koresponduje s výsledkem klinické studie, ve které se nepotvrdila závislost celkového skóre CARS na EEG makroskopických charakteristikách (3 skupiny - normální, abnormální, epileptiformní EEG) včetně spánkových záznamů. Vzhledem k nedostatečné velikosti souboru pacientů s PVP nebyla provedena korelace se všemi položkami škály CARS. Nepotvrdili jsme tedy stanovenou hypotézu předpokládané asociace CER a CEI parametrů se závažností autistické symptomatiky.

9.5.2.2. Věk

Věk a intelekt byly ve skupině PVP i v kontrolní skupině bez vzájemné významné korelace. Negativní výsledek v analýze CER ve skupině PVP je v souladu se studií Ferriho et al. (1998), kteří v souboru zdravých jedinců ve věkovém rozmezí 7-32 let (medián

18,0±6,1let) neprokázali významnou závislost hodnot CD na věku. Z hlediska pozitivní závislosti průměrné hodnoty CER na věku u kontrolní skupiny je náš nálezn spíše protichůdný, statistická významnost (omezení pouze na 1 fázi NREM) je však nepřesvědčivá. Meyer-Lindenberg (1996) zjistil v relativně velkém souboru 54 zdravých dětí významný nárůst hodnot D2 s věkem, jednalo se však o záznamy bdění.

Výsledky z dvoukanálových CEI analýz jsou s literárními údaji neporovnatelné, v naší studii jsme zjistili, že pacienti jak ve skupině PVP tak i v kontrolní skupině jeví s narůstajícím věkem tendenci k nižšímu jednosměrnému ovlivňování/informačnímu toku a nižší vazbě/synchronizaci.

9.5.2.3. Intelekt

Podobně jako pro věk, byla negativní asociace intelektu s hodnotami CER i CEI shodná ve skupině PVP i v kontrolní skupině.

Negativní závislost CER na intelektu je v protikladu se závěrem Lutzenbergera et al. (1992). V jejich studii však byli probandí sledováni klidovém stavu, lze tedy spekulovat, že ve spánku by tento vztah nemusel být platný.

Z hlediska CEI analýz je zajímavá práce Anokhina et al. (1999), kteří našli pozitivní korelaci intelektu v testových podmínkách u zdravých adolescentů s koherencí v theta pásmu a významnou negativní asociací s EEG komplexitou. V našem případě jsme u pacientů s vyšším intelektem zaznamenali silnější jednosměrné ovlivnění/informační tok a v kontrolní skupině také výraznější vazbu/synchronizaci. Jednalo se však o spánkové záznamy. Vyšší citlivost dvoukanálových analýz v naší studii podporuje nálezní dvojice autorů (Jausovec a Jausovec, 2000), kteří na velkém souboru zdravých studentů zjistili slabé korelace intelektu s mírou entropie tzv. „approximated entropy“, zatímco hodnoty koherence vykazovaly k úrovni intelektu významně užší vztah.

9.6. Metodologická omezení

Z metodologického hlediska je komplikující relativně nízký počet pacientů vzhledem k velkému počtu sledovaných parametrů. Suboptimální počet probandů je však obvyklým nežádoucím jevem studia vzácnějších diagnostických jednotek. Ze studie byli vyřazeni pacienti, u kterých byl technicky velmi nekvalitní (a samozřejmě pacienti zcela nespolupracující, u nichž nebyl záznam vůbec pořízen). Z klinické zkušenosti vyplývá, že mezi těmito pacienty převažují případy s výraznějšími behaviorálními problémy a těžším stupněm mentální retardace. V meziskupinovém porovnání s kontrolní skupinou však byli pacienti párováni dle věku i pásma intelektu. V porovnání s ostatními citovanými studiemi nelineárních EEG analýz spánku je počet pacientů uspokojivý.

Absence kontrolní skupiny zdravých jedinců mohla částečně snížit významnost zjištěných rozdílů. Mezi 8 párovanými pacienty vykazovali 4 pacienti dysfatické rysy. U vývojové dysfázie byla podobně jako u autismu zjištěna zvýšená proporce bílé hmoty, s pravděpodobným negativním vlivem na intra i interhemisferální konexe (Herbert et al., 2004).

U pacientů nebyla prováděna polysomnografie, spánková stádia byla určována z EEG záznamu. Fáze REM byla z dalšího zpracování vyloučena. Někteří autoři v této souvislosti upozorňují na vysokou míru variability i při polysomnografickém skórování (Collop, 2002), navíc skórování může být rovněž komplikováno interferencí s interiktální epileptiformní EEG aktivitou (Marzec a Malow, 2003). V našem souboru byla epileptiformní aktivita generalizována pouze u dvou pacientů, u žádného pacienta nebyl nalezen epileptiformní vzorec charakteru ESES.

V prezentované studii byl pořizován spánkový neopakovaný záznam, u většiny pacientů s adaptační nocí. Ve studii Ferriho et al. (1998) byla prokázána intraindividuální stabilita hodnot D2 v delta spánku během 3 následných nocí.

Část pacientů ve skupině PVP užívala pro behaviorální problémy psychotropní medikaci. Její vliv na hodnoty analýz je však ne zcela jasný. U atypických neuroleptik je popisováno zvýšené zastoupení pomalých frekvencí (např. Yamada et al., 2004). Metody hodnocení nelineární dynamiky však pravděpodobně nejsou tak senzitivní ke spektrálním vlivům jako lineární spektrální analýzy (Thakor et al., 2004). Navíc kontrolní skupina bez pravidelné psychotropní medikace vykazovala vyšší míru synchronizace.

Velké množství kombinací jednotlivých analýz při relativně malém počtu pacientů do určité míry limituje interpretaci nalezených významných výsledků. Po rozšíření souboru bude možné korelovat kvantitativní EEG parametry s neuropsychologickým profilem a podrobněji také s autistickou psychopatií.

Předkládaná studie je založena na analýze spánkových záznamů. Pozorování bude nutné potvrdit analýzou záznamů ve bdění u spolupracujících pacientů s vysokofunkčním autismem nebo Aspergerovým syndromem jak v klidových podmínkách, tak i ve standardizovaném testu kognitivní zátěže.

9.7. Závěrečné shrnutí

1. V meziskupinových porovnáních pacientů s pervazivní vývojovou poruchou a kontrolní skupinou, předkládaná studie
 - a) potvrdila hypotézu distální hypokonektivity u autismu. Byl nalezen statisticky významný rozdíl mezi skupinou pacientů s pervazivní vývojovou poruchou a kontrolní skupinou. Pacienti s pervazivní vývojovou poruchou vykazovali jak nižší míru synchronizace tak i nižší míru informačního toku.
 - b) nepotvrdila předpokládanou nižší míru komplexity v analýze CER ve skupině pacientů s pervazivní vývojovou poruchou oproti kontrolní skupině.
2. V porovnání dvou podskupin pacientů s pervazivní vývojovou poruchou s normálním a epileptiformním EEG nálezem, tato studie
 - a) zamítla hypotézu nižší komplexity v podskupině s epileptiformním EEG nálezem v analýze CER v porovnání s podskupinou s normálním EEG.
 - b) nepotvrdila hypotézu vyšší míry synchronizace a informačního toku v analýze CEI v podskupině s pervazivní vývojovou poruchou a epileptiformním EEG.
3. V analýze vztahu mezi hodnotami CER, CEI a vybranými klinickými charakteristikami souboru, tato studie
 - a) nepotvrdila hypotézu významné asociace středních hodnot CER a CEI se závažností autistické symptomatiky.
 - b) potvrdila hypotézu, že s narůstajícím věkem klesá míra synchronizace i informačního toku.

- c) potvrdila hypotézu, že míra informačního toku je pozitivně asociována s úrovní intelektu.
- d) zamítla hypotézu významné asociace středních hodnot CER analýz s věkem a intelektem ve skupině pacientů s pervazivní vývojovou poruchou. V kontrolní skupině jsme zjistili jejich negativní asociaci s úrovní intelektu a pozitivní asociaci s chronologickým věkem.

Dále jsme konstatovali vyšší informativní výtěžnost dvoukanálových CEI analýz – informačního toku a zvláště synchronizace. CER analýzy jsou však nutnou podmínkou k provádění CEI analýz z důvodu vyloučení případného zkreslení výsledků významným rozdílem na úrovni hodnot CER.

Předkládané výsledky jsou první provedenou studií nelineární EEG analýzy pacientů s pervazivní vývojovou poruchou. Nález významně nižší míry synchronizace a informačního toku v porovnání s kontrolní skupinou podporuje hypotézu distální informační hypokonektivity u pervazivních vývojových poruch.

Dalším významným zjištěním byl důkaz závislosti míry vazby a informačního toku na klinických charakteristikách jako jsou věk a úroveň intelektu.

Vypracovaná metodika a získaná data mohou sloužit jako referenční zdroj pro následující studie spánkových záznamů u pacientů s problematikou vývojových neuropsychiatrických onemocnění, především pervazivních vývojových poruch, vývojových poruch řeči a Landau-Kleffnerova syndromu.

10. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY:

1. **Aarts J.H.P., Binnie C.D., Smit A.M. et al.:** Selective cognitive impairment during focal and generalized epileptiform EEG activity. *Brain*. 1984, 107, 293-308.
2. **Adolphs R., Baron-Cohen S., Tranel D.:** Impaired recognition of social emotions following amygdala damage. *J Cogn Neurosci*. 2002, 14, 1264.
3. **Achermann P., Hartmann R., Gunzinger A., Guggenhubl W., Borbely AA.:** Correlation dimension of the human sleep electroencephalogram: cyclic changes in the course of the night. *Euro J Neurosci*. 1994, 6, 497-500.
4. **Acherman P., Borbely A.A.:** Coherence analysis of the human sleep electroencephalogram. *Neurosci*. 1998, 85, 1195-1208.
5. **Achermann P, Borbely AA.:** Mathematical models of sleep regulation. *Front Biosci*. 2003, 8, 683-93.
6. **Aicardi J.:** Syndrome of acquired aphasia with seizure disorder. Epileptic aphasia, Landau-Kleffner syndrome, verbal auditory agnosia with convulsive disorder. In: *Epilepsy in children (ed 2)*. New York, NY, Raven. 1994, 207-214.
7. **Airaksinen E.M., Matilainen R., Mononen T., Mustonen K et al.:** A population-based study on epilepsy in mentally retarded children. *Epilepsia*. 2000, 41, 1214-1220.
8. **Aldenkamp A., Arends J.:** The relative influence of epileptic EEG discharges, short nonconvulsive seizures, and type of epilepsy on cognitive functions. *Epilepsia*, 2004, 45, 54-63.
9. **Allik H, Larsson JO, Smedje H.:** Sleep Patterns in School-age Children with Asperger Syndrome or High-functioning Autism: A Follow-up Study. *J Autism Dev Disord*, v tisku.
10. **Allen G., Courchesne E.:** Differential effects of developmental cerebellar abnormality on cognitive and motor functions in the cerebellum: an fMRI study of autism. *Am J Psychiatry*. 2003, 160, 262-273.
11. **Allen G., Müller R.A., Courchesne E.:** Cerebellar function in autism: functional magnetic resonance image activation during a simple motor task. *Biol Psychiatry*. 2004, 56, 269-278.
12. **Aman M.G., Werry J.S., Turbott S.H.:** Behavior of children with seizures. *J Nerv Ment Dis*. 1992, 180, 124-129.
13. **Aman M.G., Van Bourgondien M.E., Wolford P.L., Sarpf G.:** Psychotropic and anticonvulsant drugs in subjects with autism: prevalence and patterns of use. *J Am Acad Adolesc Psychiatry*. 1995, 34, 1672-1681.
14. **American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.** 3rd Ed. Washington: American Psychiatric Association. 1980.
15. **American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.** 4rd Ed. Washington: American Psychiatric Association. 1994.
16. **Amir R., Van den Veyver I., Wan M., Tran C., et al.:** Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nature Genet*. 1999, 23, 185-188.
17. **Anderson L.T., Campbell M., Grega D.M. et al.:** Haloperidol in infantile autism: effects on learning and behavioral symptoms. *Am J Psychiatry*. 1984, 141, 1195-1202.
18. **Anokhin A.P., Lutzenberger W., Birbaumer N.:** Spatiotemporal organization of brain dynamics and intelligence: an EEG study in adolescents. *Int J Psychophysiol*. 1999, 33, 259-273.

19. **Askalan R., Mackay M.M., Brian J., Otsubo H., et al.:** Prospective preliminary analysis of the development of autism and epilepsy in children with infantile spasms. *J Child Neurol.* 2003, 18, 165-170.
20. **Asperger H.:** Die autistischen Psychopathen im Kindesalter. *Arch Psychiatr Nervenkrank.* 1944, 117, 76-136.
21. **Astrinidis A., Cash T.P., Hunter D.S., et al.:** **Tuberin**, the tuberous sclerosis complex 2 tumor suppressor gene product, regulates Rho activation, cell adhesion and migration. *Oncogene.* 2002, 21, 8470-8476.
22. **Austin J.K., Risinger M.W., Beckett L.A.:** Correlates of behavior problems in children with epilepsy. *Epilepsia.* 1992, 33, 1115-1122.
23. **Aylward E.H., Minshew N.J., Field K., et al.** Effects of age on brain volume and head circumference in autism. *Neurology* 2002, 59, 175-183.
24. **Babylonatz A., Salazar J.M.:** Evidence of chaotic dynamics of brain activity during the sleep cycle. *Phys Lett.* 1985, 111, 152-156.
25. **Baghdalli A. et al.:** Relationship between age of recognition of first disturbances and severity in young children with autism. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2003, 12, 122-127.
26. **Baghdadli, A., Pascal, C., Grisi, S., Aussilloux C.:** Risk factors for self-injurious behaviours among 222 young children with autistic disorders. *Intellect Disabil Res.* 2003, 47, 622-627.
27. **Bailey, A., LeCouteur, A., Gottesman, I., Bolton, P., Simonoff, E., Yuzda, E., Rutter, M.:** Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychological Medicine* 25, 1995, 63 - 78.
28. **Bailey A., Luthert P., Dean A., Harding B., Janotta I., Montgomery M., Rutter M., Lantos P.:** A clinicopathological study of autism. *Brain.* 1998, 121, 889-905.
29. **Bale J.F. Jr.:** Autistic regression: genes, environment, or both. *Am J Med Genet.* 2002, 113, 229-230.
30. **Ballaban - Gil, K., Tuchman, R.:** Epilepsy and epileptiform EEG: association with autism and language disorders. *MRDD Res. Rev.* 2000, 6, 300 - 308.
31. **Baranek G.:** Autism during infancy: a retrospective video analysis of sensory-motor and social behaviors at 9-12 months of age. *J Autism Dev Disord.* 1999, 29, 213-224.
32. **Baron-Cohen S., Leslie A.M., Frith U.:** Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition.* 1985, 21, 37-46.
33. **Baron-Cohen S.:** The extreme male brain theory of autism. *Trends Cogn Sci.* 2002, 6, 248-252.
34. **Barton M., Volkmar F.:** How commonly are known medical conditions associated with autism? *J Autism Dev Disord.* 1998, 28, 273-278.
35. **Basar E., Basar-Eroglu C., Karakas S., Schurmann M.:** Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes. *Int J Psychophysiol.* 2001, 39, 241-249.
36. **Beglinger L.J., Smith T.H.:** A review of subtyping in autism and proposed dimensional classification model. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001, 31, 411-422.
37. **Belmonte M.K., Yurgelun-Todd D.A.:** Functional anatomy of impaired selective attention and compensatory preprocessing in autism. *Cognit Brain Res.* 2003, 17, 651-644.

38. **Belmonte M.K., Allen G., Beckel-Mitchener A., Boulanger L.M., Carper R.A., Webb S.J.:** Autism and abnormal development of brain connectivity. *J Neurosci.* 2004, 42, 9228-9231.
39. **Belsito K.M., Law P.A., Kirk K.S., Landa R.J. Zimmerman A.W.:** Lamotrigine therapy for autistic disorder: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Autism Dev Disord.* 2001, 31, 175-181.
40. **Berger H.J.C., Aerts F.H.T.M., van Spaendonck K.P.M., Cools A.R., Teunisse J.P.:** Central coherence and cognitive shifts in relation to social improvement in high-functioning young adults with autism. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2003., 25, 502-511.
41. **Besag F.M.C.:** Childhood epilepsy in relation to mental handicap and behavioural disorders. *J Child Psychol Psychiatry.* 2002, 43, 103-131.
42. **Besag F.M.C.:** Behavioral aspects of pediatric epilepsy syndromes. *Epilepsy and Behavior.* 2004, 5, S3-S13.
43. **Besag FM.:** Behavioural effects of the newer antiepileptic drugs: an update. *Expert Opin Drug Saf.* 2004 Jan;3(1):1-8.
44. **Binnie C.D.:** Significance and management of transitory cognitive impairment due to subclinical EEG. *Brain Dev.* 1993, 15, 23-30.
45. **Binnie C.D.:** Cognitive impairment during epileptiform discharges: Is it ever justifiable to treat the EEG? *Lancet neurol.* 2003, 2, 725-730.
46. **Bleuler E.:** *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien.* Leipzig, Franz Deuticke. 1911
47. **Boddaert N., Zilbovicius M.:** Functional neuroimaging and childhood autism. *Pediatr Radiol.* 2002, 32, 1-7.
48. **Bolton P.F., Park R.J., Higgins N.P., Griffiths P.D., Pickles A.:** Neuro-epileptic determinants of autistic spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Brain.* 2002, 125, 1247-1255.
49. **Boyer J.P., Deschartrette A., Delwarde M.:** Autisme convulsif ou syndrome de Lennox-Gastaut? A propos de 9 cas d'autisme primaire associés au syndrome de Lennox-Gastaut. *Pédiatrie.* 1981, 36, 353-386.
50. **Breakspear M., Terry J.R.:** Detection and description of non-linear interdependence in normal multichannel human EEG data. *Clin Neurophysiol.* 2002a, 735-753.
51. **Breakspear M., Terry J.R.:** Topographic organization of nonlinear interdependence in multichannel human EEG data. *Neuroimage.* 2002b, 822-835.
52. **Breakspear M., Terry J.R.:** Nonlinear interdependence in neural systems: motivation, theory, and relevance. *Int J Neurosci.* 2002c, 112, 1263-1284.
53. **Breakspear M., Terry J.R., Friston K.J., Harris A.J.W., Williams L.M., Brown:** Modulation of excitatory synaptic coupling facilitates synchronization and complex dynamics in a biophysical model of neuronal dynamics. *Network Comput Neural Syst.* 2003b, 14, 702-732.
54. **Breakspear M.:** Dynamic connectivity in neural systems: theoretical and empirical consideration. *Neuroinformatics.* 2004, 2, 205-226.
55. **Brennan J., Gordon E.:** A disturbance of nonlinear interdependence in scalp EEG of subjects with first episode schizophrenia. *Neuroimage.* 2003a, 20, 466-478.
56. **Bridgers S.L.:** Epileptiform abnormalities discovered on electroencephalographic screening of psychiatric inpatients. *Arch Neurol.* 1987, 44, 312-316

58. **Brock J., Brown C.C., Boucher J., Rippon G.:** The temporal binding deficit hypothesis of autism. *Dev Psychopathol.* 2002; 14: 209-24
59. **Brown J.:** Follow-up study of children with atypical development (infantile psychosis). *Am J Orthopsychiatry.* 1963, 33, 855-861.
60. **Bruni O., Ferri R., Vittori E. et al:** Sleep architecture and NREM alterations in children and adolescents with Asperger syndrome. *Sleep.* 2007;30, 1577-85
61. **Burioka N., Miyata M., Cornelissen G., Halberg F et al.:** Approximate entropy in the electroencephalogram during waking and sleep. *Clin EEG Neurosci.* 2005, 36, 21-24.
62. **Burt L., Fischer W., Kerbeshian J.:** Pervasive disintegrative disorder: Are Rett syndrome and Heller dementia infantilis subtypes? *Dev Med Child Neurol.* 1989, 31, 609-616.
63. **Cantor D.S., Thatcher R.W., Hrybyk M., Kaye H.:** Computerized EEG analysis of autistic children. *J Aut Dev Disord.* 1986, 16, 169-187.
64. **Casanova MF, Buxhoeveden DP, Brown C.:** Clinical and macroscopic correlates of minicolumnar pathology in autism. *J Child Neurol.* 2002a, 17, 692-5.
65. **Casanova M.F., Buxhoeveden D., Switala A.E., Roy E.:** Minicolumnar pathology in autism. *Neurology.* 2002b, 58, 428-432.
66. **Casse-Perrot C., Wolf M., Dravet C.:** Neuropsychological aspects of severe myoclonic epilepsy in infancy. In: Jambaque I, Lassonde M., Dulac O., editors: *Neuropsychology of childhood epilepsy.* New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers. 2001, 131-140.
67. **Cavazzuti G.B., Cappella L., Nalin A.:** Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children *Epilepsia.* 1980, 21, 43-55.
68. **Ceponiene R., Lepisto T., Shestakova A., Vanhala R., Alku P., Naatanen R., Yaguchi K.:** Speech-sound-selective auditory impairment in children with autism: They can perceive but do not attend. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 2003, 29, 5567-5572.
69. **Cohen D.J., Paul R., Volkmar F.R.:** Issues in the classification of pervasive and other developmental disorders: Toward DSM-IV. *J Am Acad Child Psychiatry.* 1986, 25, 213-220.
70. **Cohen I.:** An artificial neural network analogue of learning in autism. *Biol Psychiatry.* 1994, 36, 5-20.
71. **Cohen, D. J., Volkmar, F. R.:** *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders.* New York, John Wiley and Sons 1997.
72. **Cole AJ.:** Is epilepsy a progressive disease? The neurobiological consequences of epilepsy. *Epilepsia.* 2000;41 Suppl 2:S13-22.
73. **Collop N.A.:** Scoring variability between polysomnography technologists in different sleep laboratories. *Sleep Med.* 2002, 3, 43-47.
74. **Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy.** Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia.* 1981, 22, 489-501.
75. **Cook E.H. Jr., Perry B.D., Dawson G., Wainwright M.S., Leventhal B.L.:** Receptor inhibition by immunoglobulins: specific inhibition by autistic children, their relatives and control subjects. *J Autism Dev Disord.* 1993; 23, 67-77.
76. **Cook E.H., Jr.:** Brief report: Pathophysiology of autism: Neurochemistry. *J Autism Dev Disord.* 1996, 26, 221-225.

77. **Cooper J.E.:** Epilepsy in a longitudinal survey of 5000 children. *B Med J.* 1975, 1, 1020-1022.
78. **Corbett J., Harris R., Taylor F., Trimble M.:** Progressive disintegrative psychosis of childhood. *J Child Psychol Psychiatry.* 1977, 18, 211-219.
79. **Corbett J.:** Epilepsy and the electroencephalogram in early childhood psychoses. In J.K. Wing and L. Wing (Eds.): *Handbook of psychiatry.* London. Cambridge University Press. 207-214.
80. **Courchesne E., Karns C., Davis H.R., Ziccardi R. et al.:** Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder. *Neurology,* 2001, 57, 245-254.
81. **Courchesne E., Carper R., Akshoomoff N.:** Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *JAMA,* 2003, 290, 337-344.
82. **Courchesne E., Pierce K.:** Why the frontal cortex in autism might be talking only to itself: local over-connectivity but long-distance disconnection. *Curr Opin Neurobiol.* 2005, 15, 225-30.
83. **Creak E.M.:** Childhood psychosis. A review of 100 cases. *British J Psychiatry.* 1963, 109, 84-89.
84. **Creak E.M., Pampiglione G.:** Clinical and EEG studies on a group of 35 psychotic children. *Dev Med Child Neurol.* 1969; 11, 218-227.
85. **Daoust A.M., Limoges E., Bolduc Ch., Mottron L., Godbout R.:** EEG spectral analysis of wakefulness and REM sleep in high functioning autistic spectrum disorders. *Clin Neurophysiol.* 2004, 115, 1368-1373.
86. **Davidovitch M., Glick L., Holtzman G., Tirosch E.:** Developmental regression in autism: maternal perception. *J Autism Dev Disord.* 2000, 30, 113-119.
87. **Dawson G., Klinger L.G., Panagiotides H., Lewy A., Castelloe P.:** Subgroups of autistic children based on social behavior display distinct patterns of brain activity. *J Abnormal Child Psychol.* 1995, 23, 569-583.
88. **Dawson G., Carver L., Meltzoff A.N. et al.:** Neural correlates of face and object recognition in young children with autism spectrum disorder, developmental delay and typical development. *Child Dev.* 2002, 73, 700.
89. **Deonna T.:** Annotation: cognitive and behavioral correlates of epileptic activity in children. *J Child Psychol Psychiatry.* 1993, 34, 611-620.
90. **Deonna T, Ziegler AL, Moura-Serra J, Innocenti G.:** Autistic regression in relation to limbic pathology and epilepsy: report of two cases. *Dev Med Child Neurol.* 1993, 35, 166-76.
91. **Deykin, E.Y., MacMahon, G.:** The incidence of seizure, among children with autistic symptoms. *Am. J. Psych.* 136, 1979, 1310-1312.
92. **DeMeyer M., Barton S., DeMeyer W., Norton J. et al.:** Prognosis in autism. A follow-up study. *J Autism Dev Disord.* 1973, 3, 199-246.
93. **Dicks C., van Houwelingen J.C., Takens F., DeGoede J.:** Reversibility as a criterion for discriminating time series. *Phys Lett A.* 1995, 201, 221-228.
94. **DiLavore P., Lord C., Rutter M.:** Pre-linguistic Autism Diagnostic Observation Schedule (PL-ADOS). *J Autism Dev Disord.* 1995, 25, 355-379.
95. **Dinner D.S.:** Effect of sleep on epilepsy. *J Clin Neurophysiol.* 2002, 19, 504-513.
96. **Diomedes M., Curatolo P., Scalise A., Placidi F. et al.:** Sleep abnormalities in mentally retarded autistic subjects: Down's syndrome with mental retardation and normal subjects. *Brain Dev.* 1999, 21, 548-553.

97. **Dlouhá, O., Nevšimalová, S.:** EEG changes and epilepsy in developmental dysphasia. *Clin. Neurophysiol.* 53, 2000 (Suppl.), 271 - 274.
98. **Dugas M., Masson M., Le Heuzey M.F. et al.:** Aphasie acquise de l'enfant avec épilepsie (syndrome de Landau et Kleffner): Douze observation personnelles. *Rev Neurol (Paris)*. 1982, 138, 755-780.
99. **Dulac O.:** Epileptic encephalopathy. *Epilepsia*. 2001, 42 (Suppl.3), 23-26.
100. **Dunn D.W., Austin J.K., Huster G.A.:** Behaviour problems in children with new-onset epilepsy. *Seizure*. 1997, 6, 283-287.
101. **Eisenberg L., Kanner L.:** Early infantile autism. *Am J Orthopsychiatry*. 1956, 26, 555-566.
102. **Elia, M., Musumeci, S. A., Ferri, R. et al.:** Clinical and neuropsychological aspects of epilepsy in subjects with autism and mental retardation. *Am. J. Ment. Retard.* 100, 1995, 6 - 16.
103. **Elia, M., Ferri, R., Musumeci, S. A. et al.:** Sleep in subjects with autistic disorder: a neurophysiological and psychological study. *Brain Dev.* 22, 2000, 88 - 92.
104. **Eriksson K., Kylliäinen A., Hirvonen K., Nieminen P., Koivikko M.:** Visual agnosia in a child with non-lesional occipito-temporal CSWS. *Brain Dev.* 2003, 25, 262-267.
105. **Fell J., Roschke J., Mann K., Schaffner C.:** Discrimination of sleep stages: a comparison between spectral and nonlinear EEG measures. *Electroencephal Clin Neurophysiol.* 1996, 98, 401-411.
106. **Fell J. et al:** Suppression of gamma activity may cause the attentional blink. *Conscious Cogn.* 2002, 11, 114-122.
107. **Ferrillo F., Beelke M., Nobili L.:** Sleep EEG synchronization mechanisms and activation of interictal epileptic spikes. *Clin Neurophysiol.* 2000, 111 (Suppl. 2), S65-S73.
108. **Ferri R., Pettinato S., Alicata F., Del Gracco S., Elia M., Musumeci S.A.:** Correlation dimension of EEG slow-wave activity during sleep in children and young adults. *Electroencephal Clin Neurophysiol.* 1998, 106, 424-428.
109. **Ferri R., Elia M., Musumeci S.A., Stam C.J.:** Non-linear EEG analysis in children with epilepsy and electrical status epilepticus during slow-wave sleep (ESES). *Clin Neurophysiol.* 2001, 112, 2274-2280.
110. **Ferri R., Parrino L., Smerieri A., Terzano M.G. et al.:** Non-linear EEG measures during sleep: effects of the different stages and cyclic alternating pattern. *Int J Psychophysiol.* 2002, 273-286.
111. **Ferri R., Chiaramonti R., Elia M., Musumeci S.A., Ragazzoni A., Stam C.J.:** Nonlinear EEG analysis during sleep in premature and full-term newborns. *Clin Neurophysiol.* 2003, 114, 1176-1180.
112. **Ferri R., Elia M., Agarwal N., Lanuzza B., Musumeci S.A., Pennisi G.:** The mismatch negativity and the P3a components of the auditory event-related potentials in autistic low-functioning subjects. *Clin Neurophysiol.* 2003., 114., 1671-1680.
113. **Folstein S.E., Rosen-Sheidley B.:** Genetics of autism: complex aetiology for a heterogenous disorder. *Nat Rev Genet.* 2001, 2, 943-955.
114. **Fountain N.B., Kim J.S., Lee S.I.:** Sleep deprivation activates epileptiform discharges independent of the activating effects of sleep. *J Clin Neurophysiol.* 1998, 15, 69-75.

115. **Freeman B.J., Schroth P., Ritvo E., Guthrie D., Wake L.:** The behaviour observation scale for autism (BOS): initial results of factor analyses. *J Autism Dev Disord.* 1980, 10, 343-346.
116. **Friston K.J.:** Another neural code? *Neuroimage.* 1997, 5, 213-220.
117. **Friston K.J.:** The labile brain. I. Neuronal transients and nonlinear coupling. *Phil Trans R Soc Lond B.* 2000a, 355, 237-252.
118. **Frith U.:** Autism: explaining the enigma. Oxford: Blackwell. 1989.
119. **Frith U.:** Emanuel Miller lecture: confusions and controversies about Asperger syndrome. *J Child Psychol Psychiatry.* 2004, 45, 672-686.
120. **Gesell A., Armatruda C.S.:** *Developmental Diagnosis.* 1941. New York. Hober.
121. **Gesell A., Armatruda C.S.:** *Developmental Diagnosis (Second Edition).* 1947. New York. Hober.
122. **Gillberg C., Schaumann H.:** Epilepsy presenting as infantile autism. *Neuropediatrics.* 1983, 14, 406-412.
123. **Gillberg C., Steffenburg, S.:** Outcome and prognostic factors in infantile autism and similar conditions: a population-based study of 46 cases followed through puberty. *J Autism Dev. Disord.* 17, 1987, 273-287.
124. **Gillberg C.:** The treatment of epilepsy in autism. *J Autism Dev Disord.* 1991, 21, 61-77.
125. **Gillberg C.:** Asperger syndrome and high-functioning autism: *Br J Psychiatry.* 1998, 172, 200-209.
126. **Gillberg C., Billstedt E.:** Autism and Asperger syndrome: coexistence with other clinical disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 2000, 102, 321-330.
127. **Godbout R., Bergeron C., Limoges E., Stip E., Mottron L.:** A laboratory study of sleep in Asperger's syndrome. *Neuroreport.* 2000, 11, 127-130.
128. **Goel V., Brambrink A.M., Baykal A., Koehler R.C., Hanley D.F., Thakor N.V.:** Dominant frequency analysis of EEG reveals brain's response during injury and recovery. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1996, 43, 1083-1092.
129. **Goldberg R.F., Ballaban-Gil K., Ochoa J. et al.:** Epileptiform EEG abnormalities in autistic children with a history of language regression. *Epilepsia.* 1998, 39 (Suppl.6), 156.
130. **Goldberg W.A., Osann K., Filipek P.A., Laulhere T. et al.:** Language and other regression: assessment and timing. *J Autism Dev Disord.* 2003, 33, 607-616.
131. **Goode, S., Rutter, M., Howlin, P.:** A twenty-year follow-up of children with autism. Paper presented at the 13th biennial meeting of ISSBD. Amsterdam, The Netherlands, 1994.
132. **Grassberg P., Procaccia I.:** Measuring the strangeness of strange attractors. *Physica D.* 1983, 189-208.
133. **Grelotti D.J., Gauthier I., Schultz R.T.:** Social interest and the development of cortical face specialization: what autism teaches us about face processing. *Dev Psychobiol.* 2002, 40, 213.
134. **Grillon C., Courchesne E., Akshoomoff N.:** Brainstem and middle latency auditory evoked potentials in autism and developmental language disorder. *J Autism Dev Disord.* 1989, 19, 255.
135. **Gubbay S.S., Lobascher M., Kingerlee P.:** A neurological appraisal of autistic children: Results of a Western Australian survey. *Dev Med Child Neurol.* 1970, 12, 422-429.

136. **Gurrieri F., Battaglia A., Torrisi L., Tancredi R. et al.:** Pervasive developmental disorder and epilepsy due to maternally derived duplication of 15q11-q13. *Neurology*, 1999; 52, 1694-1697.
137. **Hadjikhani N., Chabris C.F., Joseph R.M., Clark J. et al.:** Early visual cortex organization in autism: an fMRI study. *Neuroreport*. 2004, 15, 267-270.
138. **Haig A.R., Gordon E., Wright J.J., Maeres R.A., Bahramali H.:** Synchronous cortical gamma-band activity in task relevant cognition. *Neuroreport*. 2000, 11, 1-7.
139. **Hara H., Sasaki M.:** Autistic syndrome and epilepsy: significance of the annual electroencephalographical examination. *Brain Dev.* 1990, 12, 708.
140. **Hardan A.Y., Minshew N.J., Keshavan M.S.:** Corpus callosum size in autism. *Neurology*. 2000, 7, 1033-1036.
141. **Harrison J.E., Bolton P.F.:** Annotation: tuberous sclerosis. *J Child Psychol Psychiatry*. 1997, 38, 603-614.
142. **Harvey M.T., Kennedy C.H.:** Polysomnographic phenotypes in developmental disabilities. *Int J Devl Neuroscience*. 2002, 20, 443-448.
143. **Hashimoto, T., Sasaki, M., Sugai, K. et al.:** Paroxysmal discharges on EEG in young autistic patients are frequent in frontal regions. *J. Med. Invest.* 48, 2001, 175-180.
144. **Hatfield E., Cacioppo J.T., Rapson R.L.:** Emotional contagion. NY:Cambridge University Press. 1994.
145. **Heller T.:** Über Dementia infantilis. Verblödungsprozess im Kindersalter. *Zeitschrift für die Erforschung und Behandlung des Jugendlichen Schizophrenia*. 1908, 5, 17-28.
146. **Heller T.:** Über Dementia infantilis. *Zeitschrift für Kinderforschung*. 1930, 37, 661-667.
147. **Herbert M.R., Ziegler D.A., Makris N., Filipek P.A., Kemper T.L., Normandin J.J., Sanders H.A., Kennedy D.N., Caviness Jr V.S.:** Localization of white matter volume increase in autism and developmental language disorder. *Ann Neurol*. 2004, 55, 530-540.
148. **Hirsch E., Marescaux C., Maquet P. et al.:** Landau-Kleffner syndrome: a clinical study of five cases. *Epilepsia*. 1990, 31, 756-767.
149. **Hollander E., Dolgoff-Kaspar R., Cartwright C., Rawit R., Novotny S.:** An open trial of divalproex sodium in autism spectrum disorders. *J Clin Psychiatry*. 2001, 62, 530-534.
150. **Holmes G.L., McKeever M., Saunders Z.:** Epileptiform activity in aphasia of childhood: an epiphenomenon? *Epilepsia*. 1981, 22, 631-639.
151. **Holmes G.L.:** Epilepsy in the developing brain: lessons from the laboratory and clinic. *Epilepsia*. 1997, 38, 12-30.
152. **Holmes G L., Ben-Ari Y.:** The neurobiology and consequences of epilepsy in the developing brain. *Ped Res*. 2001, 49, 320-325.
153. **Honomichl R. D. et al. (2002).** Sleep patterns of children with pervasive developmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 32(6), 553-561.
154. **Howlin P., Goode S., Hutton J, Rutter M.:** Adult outcome for children with autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 2004, 45, 212-229.
155. **Hrdlička M., Kulisek R., Propper L., Lisý J. et al.:** Dětský autismus a jiné pervazivní vývojové poruchy: vztah autistické psychopatologie v vybraných mozkových strukturách. *Čs Psychol*. 2002, 46, 289-298.

156. **Hrdlička M., Propper L.:** Farmakoterapie dětského autismu. *Čs Psychiatrie*. 2000, 96, 420-423.
157. **Hrdlička M.:** Historický vývoj, koncepce, terminologie. In: Hrdlička M., Komárek V. (eds) .: Dětský autismus: přehled současných poznatků. Vyd. 1. Praha, Portál. 2004. s 14.
158. **Hrdlička M.:** Diferenciální diagnostika pervazivních vývojových poruch z pohledu psychiatra. In: Hrdlička M., Komárek V. (eds) .: Dětský autismus: přehled současných poznatků. Vyd. 1. Praha, Portál. 2004, s 56-59.
159. **Hrdlička M., Komárek V. (eds) .:** Dětský autismus: přehled současných poznatků. Vyd. 1, Praha, Portál, 2004. 208s.
160. **Hubl D., Bölte S., Feinis-Matthews S.F., Lanfermnn H. et al.:** Functional imbalance of visual pathways indicates alternaive face processing strategies in autism. *Neurology*, 2003, 61, 1232-1237.
161. **Hughes J.R., John E.R.:** Conventional and quantitative electroencephalography in psychiatry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1999, 11, 190-208.
162. **Hughes J.R., Melyn M.:** EEG and seizures in autistic children and adolescents: further findings with therapeutic implications. *Clin EEG Neurosci*. 2005, 36, 15-20.
163. **Hunt A., Dennis J.:** Psychiatric disorders among children with tuberous sclerosis. *Dev Med Child Neurol*. 1987, 29, 190-198.
164. **Hussman J.P.:** Supressed GABAergic inhibition as a common factor in suspected etiologies of autism. *J Autism Dev Disord*. 2001, 2, 247-248.
165. **Chae J., Jeong J., Peterson B.S., Kim D. et al.:** Dimensional complexity of the EEG in patients with posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2004, 131, 79-89.
166. **Chang H.S., Staaras K., Gilbey M.P.:** Multiple oscillators provide metastability in ryth generation. *J Neurosci*. 2000, 20, 5135-5143.
167. **Charman T., Swettenham J., Baron-Cohen S., Cox A. et al.:** Infants with autism: an investigation of empathy, pretended play, joint attention, and imitation. *Dev Psychol*. 1997, 33, 777-786.
168. **Chez M., Buchanon C.:** Age of regression of language and behaviour in children referred for pervasive developmental delay correlate to severity of epileptiform activity on 24hour EEG. *Epilepsia*, 38 (suppl.3), 50.
169. **Chugani D.C.:** Role of altered brain serotonin mechanisms in autism. *Mol Psychiatry*. 2002, 7, 16-17.
170. **Iacoboni M., Woods R.P., Brass M., Bekkering H. et al.:** Cortical mechanism of human imitation. *Science*. 1999, 286, 2526-2528.
171. **Ikawa M., Nakanishi M., Furukawa T., Nakaaki S. et al.:** Relationship between EEG dimensional complexity and neuropsychological findings in Alzheimer's disease. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2000, 54, 537-541.
172. **Janjarsjitt S., Scher M.S., Loparo K.A.:** Nonlinear dynamical analysis of the neonatal EEG time series: The relationship between neurodevelopment and complexity. *Clin Neurophysiol*, v tisku.
173. **Jausovec N., Jausovec K.:** Differences in resting EEG related to ability. *Brain Topogr*. 2000, 12, 229-240.
174. **Jeavons P.M., Livet M.O.:** West syndrome: infantile spasm. In: Roger J., Bureau M., Dravet C., Dreifuss F.E., et al., eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. London: John Libbey. 1992, 53-65.

175. **Jelles B., van Birgelen J.H., Slaets J.P.J., Hekster R.E.M. et al.:** Decrease of non-linear structure in the EEG of Alzheimer patients compared to healthy controls. *Clin Neurophysiol.* 1999, 110, 1159-1167.
176. **Jeong J., Kim D.J., Chae J.H., Kim S.Y., Ko H.J.:** Nonlinear analysis of the EEG of schizophrenics with optimal embedding dimension. *Med Engin Phys.* 1998, 20, 669-67.
177. **Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, Minshew NJ.:** Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity *Brain.* 2004, 127, 1811-1821.
178. **Kanner L.:** Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child.* 1943, 2, 217-250.
179. **Kanner L.:** Follow-up study of eleven children originally reported in 1943. *J Autism Child Schizophrenia.* 1971, 1, 119-145.
180. **Kanner A.M.:** Commentary: the treatment of seizure disorders and EEG abnormalities in children with autistic spectrum disorders: are we getting ahead of ourselves? *J Autism Dev Disord.* 2000, 30, 491-495.
181. **Kasteleijn-Nolst Trenite D.G.A., Bakker D.J., Binnie C.D.:** Psychological effects of subclinical epileptiform EEG discharges, I: scholastic skills. *Epilepsy Res.* 1988, 2, 111-116.
182. **Kawasaki, Y., Yokota, K., Shinomiya, M. et al.:** Brief report: electroencephalographic paroxysmal activities in the frontal area emerged in middle childhood and during adolescence in a follow - up study of autism. *J Autism Dev Disord.* 27, 1997, 605 - 620.
183. **Kaye J.A., del Mar Melero-Montes M., Jick H.:** Mumps, measles, and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners: a time trend analysis. *BMJ,* 2001, 322, 460-463.
184. **Kemner C., Verbaten M.N., Cuperus J.M., Camfferman G., van Engeland H.:** Visual and somatosensory event-related brain potentials in autistic children and three different control groups. *EEG Clin Neurophysiol.* 1994, 92, 225-237.
185. **Kemner C., Verbaten M.N., Cuperus J.M., Camfferman G., van Engeland H.:** Auditory event-related brain potentials in autistic children and three different control groups. *Biol Psychiatry.* 1995, 38, 150-165.
186. **Kemppainen S., Pitkänen A.:** Damage to the amygdalo-hippocampal projection in temporal lobe epilepsy: a tract-tracing study in chronic epileptic rats. *Neuroscience,* 2004, 126, 485-501.
187. **Keshavan M.S., Cashmere J.D., Miewald J., Yeragani V.K.:** Decreased nonlinear complexity and chaos during sleep in first episode schizophrenia: a preliminary report. *Schizophr Res.* 2004, 71, 263-272.
188. **Kim W.J.:** Psychiatric aspects of epileptic children and adolescents. *J Am Acad Child Psychiatry.* 1991, 30, 874-886.
189. **Kim D.J., Jeong J., Chae J.H., Park S. et al.:** An estimation of the first positive Lyapunov exponents of the EEG in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging Sect.* 2000, 98, 177-189.
190. **Kirsch P., Besthorn Ch., Klein S., Rindfleisch J., Olbrich R.:** The dimensional complexity of the EEG during cognitive tasks reflects the impaired information processing in schizophrenic patients. *Int J Psychophysiol.* 2000, 36, 237-246.

191. **Klein S.K., Kurtzberg D., Brattson A. et al.:** Electrophysiologic manifestation of impaired temporal lobe auditory processing in verbal auditory agnosia. *Brain Lang.* 1995, 51, 383-405.
192. **Klin A.:** Auditory brainstem responses in autism: brainstem dysfunction or peripheral hearing loss? *J Autism Dev Disord.* 1993, 66, 81.
193. **Klin A., Volkmar F.R., Sparrow S.S.:** *Asperger Syndrome.* 1. vyd. New York. Guilford Press.
194. **Klin A., Jones W., Schultz R., Volkmar F.R., Cohen D.:** Defining and quantifying the social phenotype in autism. *Am J Psychiatry.* 2002, 159, 895-908.
195. **Kobayashi, R., Murata, T.:** Setback phenomenon in autism and long-term prognosis. *Acta Psych. Scand.* 98, 1998, 296-303.
196. **Kobayashi T., Misaki K., Nakagawa H., Madokoro S., et al.:** Non-linear analysis of the sleep EEG. *Psychiatry Clin Neurosci.* 1999, 53, 159-161.
197. **Kobayashi T., Madokoro S., Wada Y., Misaki K., Nakagawa H.:** Human sleep EEG analysis using the correlation dimension. *Clin Electroenceph.* 2001, 32, 112-118.
198. **Kolvin I.:** Studies in the childhood psychoses. *Br J Psychiatry.* 1971, 118, 381-384.
199. **Kolvin I., Ounsted C., Roth M.V.:** Cerebral dysfunction and childhood psychosis. *Br J Psychiatry.* 1971, 118, 407-414.
200. **Komárek V.:** Neurobiologický model postižení. In: Hrdlička M., Komárek V. (eds) .: *Dětský autismus: přehled současných poznatků.* Vyd. 1. Praha, Portál. 2004. s 17-25.
201. **Komárek V.:** Elektrofyziologie. In: Hrdlička M., Komárek V. (eds): *Dětský autismus: přehled současných poznatků.* Vyd. 1. Praha, Portál. 2004. s 108-113.
202. **Koshino H., Kana R.K., Keller T.A., et al.:** fMRI investigation of working memory for faces in autism: visual coding and underconnectivity with frontal areas. *Cereb Cortex.* 2008, 18: 289-300
203. **Krug D.A., Arick J.R., Almond P.J.:** Behaviour checklist for identifying severely handicapped individuals with high levels of autistic behaviour. *J Child Psychol Psychiatry.* 1980, 21, 221-229.
204. **Kurita H.:** Infantile autism with speech loss before the age of thirty months. *J Am Acad Child Psychiatry.* 1985, 24, 191-196.
205. **Kurita H.:** The concept and nosology of Heller's syndrome: Review of articles and report of two cases. *Jap J Psych Neurol.* 1988, 42, 785-793.
206. **Kurita H., Kita M., Miyake Y.:** A comparative study of development and symptoms among disintegrative psychosis and infantile autism with and without speech loss. *J Autism Dev Disord.* 1992, 22, 175-188.
207. **Lado F.A., Sankar R., Lowenstein D., Moshé S.L.:** Age-dependent consequences of seizures: relationship to seizure frequency, brain damage, and circuitry reorganization. *MRDD Res Rev.* 2000, 6, 242-252.
208. **Lainhart J.E., Ozonoff S., Coon H., Krasny L. et al.:** Autism, regression, and the broader autism phenotype. *Am J Med Genet.* 2002, 113, 231-237.
209. **Landau W.M., Kleffner F.R.:** Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology,* 1957, 7,523-530.
210. **Landholt H.P., Borbély A.A.:** Age-dependent changes in sleep EEG topography. *Clin Neurophysiol.* 2001, 112-369-377.
211. **Lanzi G., Veggiotti P., Conte S. et al.:** Case report: a correlated fluctuation of language and EEG abnormalities in a case of the Landau-Kleffner syndrome. *Brain Dev.* 1994, 16, 329-334.

212. **Le Couteur A., Rutter M., Lord C., Rios P., Robertson S. et al.:** Autism Diagnostic Interview: A semistructured interview for parents and caregivers of autistic persons. *J Autism Dev Disord.* 1989, 19, 363-387.
213. **Lee Y.J., Zhu Y.S., Xu Y.H., Shen M.F. et al.:** Detection of non-linearity in the EEG of schizophrenic patients. *Clin Neurophysiol.* 2001, 112, 1288-1294.
214. **Lendt M., Helmstaedter C., Kuczaty S., Schramm J., Elger C.E.:** Behavioural disorders in children with epilepsy: early improvement after surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*
215. **Lenhertz Z., Elger C.E.:** Spatio-temporal dynamics of the primary epileptogenic area in temporal lobe epilepsy characterised by neuronal complexity loss. *Electroenceph Clin Neurophysiol.* 1995, 95, 108-117.
216. **Lenhertz Z., Elger C.E.:** Can epileptic seizures be predicted? Evidence from nonlinear time series analysis of brain electrical activity. *Phys Rev Lett.* 1998, 80, 5019-5022.
217. **Lerman P.:** Benign partial epilepsies with centro-temporal spikes. In: Roger J., Bureau M., Dravet C., Dreifuss FE, Perret A., Wolf P, editors.: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.* London: John Libbey. 1992, s. 189-200.
218. **Le van Quyen M., Martinerie J., Navarro V., Boom P., D'Have M., Adam C., Renault B., Varela F., Baulac M.:** Anticipation of epileptic seizures from standard EEG recordings. *Lancet* 2001, 375, 183-188.
219. **Lewine J.D., Orrison W.W.:** Magnetoencephalography and magnetic source imaging. In: Orrison WW., Lewine J.D., Sanders J.A. Harthshorne M.F., eds.: *Functional Brain Imaging.* St. Louis, M.O. Mosby Year Book, Onc. 1995, 369-418.
220. **Lewine, J. D., Andrews, R., Chez, M. et al.:** Magnetoencephalographic patterns of epileptiform activity in children with regressive autism spectrum disorders. *Pediatrics* 104, 1999, 405 - 418.
221. **Lewis, M.:** *Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook.* Second Ed. Baltimore, Williams and Wilkins. 1996.
222. **Lewis J.D., Elman J.L.:** Growth-related neural reorganization and the autism phenotype: a test of the hypothesis that altered brain growth leads to altered connectivity. *Dev Sci.* 2008; 11: 135-55.
223. **Limoges E., Mottron L., Bolduc C., Berthiaume C., Godbout R.:** Atypical sleep architecture and the autism phenotype. *Brain.* 2005, v tisku.
224. **Lockyer L., Rutter M.:** A five to fifteen year follow-up study of infantile psychosis: patterns of cognitive ability. *British Journal of Social and Clinical psychology,* 1970, 9, 152-163.
225. **Lord, C., Rutter, M., Le Couteur, A.:** Autism diagnostic interview-revised: a revised version of diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J. Autism Dev. Disord.* 24, 1994, 659 - 685.
226. **Lord, C., Rutter, M., Le Couteur, A.:** Autism Diagnostic Observation Schedule: a standardised observation of communicative and social behaviour. *J. Autism Dev. Disord.* 1989, 19, 185-212.
227. **Lord C.:** Follow-up of two years olds referred fo possible autism. *J Child Psychol Psychiatry.* 1995, 36, 1365-1382.
228. **Lord C., Rutter M., DiLavore P.:** *Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic.* The Psychological Corporation. 1997.

229. **Lord C., Risi S., Lambrecht L., Cook EH Jr. et al.:** The Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic: A standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *J Autism Dev Disord.* 2000, 30, 205-223.
230. **Lotter V.:** Epidemiology of autistic conditions in young children. II. Some characteristics of the parents and children. *Social psychiatry.* 1967, 1, 163-173.
231. **Louis J.:** Maturation du sommeil pendant le deux premières années de vie: aspects quantitatif, structurel et circadien. *Neurophysiol Clin.* 1998, 28, 477-491.
232. **Lutzenberger W., Birbaumer N., Flor H., Rockstroh B., Elbert T.:** Dimensional analysis of the human EEG and intelligence. *Neurosci Lett.* 1992, 143, 10-14.
233. **Mahoney W.J., Szatmari P., McLean J.E., Bryson S.E. et al.:** Reliability and accuracy of differentiating pervasive developmental disorder subtypes.
234. **Malow B.A., Lin X., Kushwaha R., Aldrich M.S.:** Interictal spiking increases with sleep depth in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 1998, 39, 1309-1316.
235. **Mantovani J.:** Autistic regression and Landau-Kleffner syndrome: progress or confusion. *Dev Med Child Neurol,* 2000, 42, 349-353.
236. **Maziade M., Merette C., Cayer M. et al.:** Prolongation of brainstem auditory-evoked responses in autistic probands and their unaffected relatives. *Arch Gen Psychiatry.* 2000, 57, 1077-.
237. **McDermott S., Mani S., Krishnaswami S.:** A population-based analysis of specific behavior problems associated with childhood seizures. *Journal of Epilepsy.* 1995, 8, 110-18.
238. **McDougle C.J., Kresch L.E., Posey D.J.:** Repetitive thoughts and behavior in pervasive developmental disorders: treatment with serotonin reuptake inhibitors. *J Autism Dev Disord.* 2000, 30, 427-435.
239. **McVicar K.A., Ballaban-Gil K., Shinnar S., Rapin I., Moshe S.:** Epileptiform EEG abnormalities in children with language regression. *Epilepsia,* 2003, 44 (Suppl.9), 137.
240. **Merzenich M.M.:** Cortical plasticity contributing to child development. In: McClelland J., Siegler R. (eds): Mechanism in cognitive development. L. Erlbaum Association. Mahwah, NJ. 2001, pp. 67-96.
241. **Meyer-Lindenberg A.:** The evolution of complexity in human brain development: an EEG study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1996, 99, 405-11.
242. **Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize.** Duševní poruchy a poruchy chování. Popisy klinických příznaků a diagnostická vodítka (překl. z anglického originálu). Praha, Psychiatrické centrum Praha, 1992.
243. **Micheloyannis S., Stam C.J., Fountoulakis E., Bourkas M., Arvanitis S., Papanikolaou E.:** Use of non-linear EEG analysis to study abnormal brain dynamics in deaf human subjects. *Neurosci Lett.* 1998, 249, 167-171.
244. **Miltner W.H.R., Braun C., Arnold M., Whitte M., Taub E.:** Coherence of gamma-band EEG activity as a basis of associative learning. *Nature.* 1999, 397, 434-436.
245. **Minecan D., Natarajan A., Marzec M., Malow B.:** Relationship of epileptic seizures to sleep stage and sleep depth. *Sleep.* 2002, 25, 899-904.
246. **Mishew N.J., Goldstein G., Siegel D.J.:** Neuropsychologic functioning in autism: profile of a complex information processing disorder. *J Int Neuropsychol Soc.* 1997, 3, 303-316.
247. **Minschew N.:** Indices of neural function in autism. *Pediatrics.* 1991, 87, 774-780.

248. **Minshew N.J., Williams D.L.:** The new neurobiology of autism: cortex, connectivity, and neuronal organization. *Arch Neurol.* 2007;64: 945-50.
249. **Misulis K.E.:** *Essentials of Clinical Neurophysiology.* 1997, Boston: Butterworth-Heinemann.
250. **Morrell M.J.:** Hormones and epilepsy through the lifetime. *Epilepsia.* 1992, 33 (Suppl 4), S49-S61.
251. **Morrell F., Whisler W.W., Bleck T.:** Multiple subpial transection: A new approach to the surgical treatment of focal epilepsy. *J Neurosurg.* 1989, 70, 231-239.
252. **Morrell F., Whisler W.W., Smith M.C., Hoepfner T.J., et al.:** Landau-Kleffner syndrome: Treatment with subpial intracortical transection. *Brain,* 1995, 118, 1529-1546.
253. **Moshe S.L.:** Brain injury with prolonged seizures in children and adults. *J Child Neurol.* 1998, 13 (suppl.1), S3-6.
254. **Mouridsen, S. E., Rich, B., Isager, T. :** Epilepsy in disintegrative psychosis and infantile autism: a long - term validation study. *Dev. Med. Child Neurol.* 41, 1999, 110 - 114.
255. **Mundy P.:** Annotation: the neural basis of social impairments in autism: the role of the dorsal medial-frontal cortex and anterior cingulate system. *J Child Psychol Psychiatry.* 2003,, 44, 793-809.
256. **Nagy E., Loveland K.A.:** Prolonged brainstem auditory evoked potentials: an autism specific or autism-nonspecific marker. *Arch Gen Psychiatry.* 2002, 59, 288-.
257. **Nass R., Petrucha D.:** Epileptic aphasia: a pervasive developmental disorder variant. *J Child Neurol.* 1990, 5, 327-328.
258. **Nass R., Gross A., Devinsky O.:** Autism and autistic epileptiform regression with occipital spikes. *Dev Med Child Neurol.* 1998, 40, 453-458.
259. **Nass R., Gross A., Wisoff J., Devinsky O.:** Outcome of multiple subpial transections for autistic epileptiform regression. *Pediatr Neurol.* 1999, 21, 464-470.
260. **Natarajan A., Marzec M., Lin X., Minecan D., Malow B.A.:** Interictal epileptiform discharges do not change before seizures during sleep. *Epilepsia,* 2002, 43, 46-51.
261. **Nelson K.B., Grether J.K., Croen L.A., et al.:** Neuropeptides and neurotrophins in neonatal blood of children with autism or mental retardation. *Ann. Neurol,* 2001, 49, 597-606.
262. **Neville B.G.R, Harkness W.F.J., Cross J.H., Cass H.C. et al.:** Surgical treatment of severe autistic regression in childhood epilepsy. *Pediatr Neurol.* 1997, 16, 137-140.
263. **Nevšimalová S.:** Epilepsie a spánek. In: Nevšimalová S., Šonka K.: *Poruchy spánku a bdění.* 1997. Praha. Maxdorf. s.200.
264. **Newschaffer C.J., Fallin D., Lee N.L.:** Heritable and nonheritable risk factors for autism spectrum disorders. *Epidemiol Rev.* 2002, 24, 137-153.
265. **Nobili L., Baglietto M.G., Beelke M., De Carli F. et al.:** Modulation of sleep interictal epileptiform discharges in partial epilepsy of childhood. *Clin Neurophysiol.* 1999, 110, 839-845.
266. **Nordin V., Gillberg C.:** The long-term course of autistic disorders: update on follow-up studies. *Acta Psychiatr Scand.* 1998, 97, 99-108.
267. **Okubo Y., Matura M., Asai T., Asai K et al.:** Epileptiform EEG discharges in healthy children: prevalence, emotional and behavioral correlates, and genetic influences. *Epilepsia.* 1994, 35, 832-841.

268. **Olsson, I., Steffenburg, S., Gillberg, C.:** Epilepsy in autism and autistic-like conditions: a population based study. *Arch.Neurol.* 1988, 45, 666-668.
269. **Orekhova E.V., Stroganova T.A., Nygren G. et al.:** Excess of high frequency electroencephalogram oscillations in boys with autism. *Biol Psychiatry* 2007, 62, 1022-9.
270. **Ozonoff S., Pennington B., Rogers S.J.:** Executive function deficits in high-functioning autistic individuals: relationship to theory of mind. *J Child Psychol Psychiatry.* 1991, 32, 1081-1105.
271. **Ozonoff S., South M., Miller J.N.:** DSM-IV defined Asperger syndrome: cognitive, behavioral and early history differentiation from high-functioning autism. *Autism.* 2000.4, 29-46.
272. **Palmen S.J.M.C., van Engeland H.:** Review of structural neuroimaging findings in autism. *J. Neural Transm,* 2004, 111, 903-929.
273. **Paluš M.:** Nonlinearity in normal human EEG: Cycles, temporal assymetry, nonstationarity and randomness, not chaos. *Biol Cybern.* 1996, 75, 389-396.
274. **Paluš M., Komárek V., Hrnčíř Z., Procházka T.:** Is nonlinearity relevant for detecting changes in EEG? *Theory Biosci.* 1999, 118, 179-188.
275. **Paluš M., Komárek V., Hrnčíř Z., Štěrbová K.:** Synchronization as adjustment of information rates: Detection from bivariate time series. *PhysRev E63:046211,* 2001a.
276. **Paluš M., Komárek V., Procházka T., Hrnčíř Z., Štěrbová K.:** Synchronization and information flow in EEG of epileptic patients. *EngMedBiolMag20:65,* 2001b
277. **Paluš M, Stefanovska A.:** Direction of coupling from phases of inter- acting oscillations: An information-theoretic approach. *Phys Rev E67:055201(R),* 2003.
278. **Paluš M., Stefanovksa A., Veber M.:** Causality between the amplitude and frequency of cardiac oscillation. *Cardiov Engeneering: An International Journal.* 2004, 4, 127-132.
279. **Paquier P.F., van Dongen H.R., Loonen M.C.B.:** The Landau-Kleffner syndrome or acquired aphasia with convulsive disorder: long-term follow-up of six children and a review of the recent literature. *Arch Neurol.* 1992, 49, 354-359.
280. **Parmeggiani, A., Posar, A., Giovanardi-Rossi, P., Andermann, F., Zifkin, B.:** Autism, macrocrania and epilepsy: how are they linked? *Brain Dev.* 24, 2002, 296 - 299.
281. **Patel M., Li Q., Y.:** Age dependence of seizure-induced oxidative stress. *Neuroscience.* 2003, 118, 431-437.
282. **Patry G., Lyagoubi S., Tassinari C.A.:** Subclinical „electrical status epilepticus“ induced by sleep in children. *Arch Neurol.* 1971, 24, 242-252.
283. **Patzold L.M., Richdale A.L., Tonge B.J.:** An investigation into sleep characteristics of children with autism and Asperger's disorder. *J Paed Child Health.* 1998, 34, 528-533.
284. **Pecora L.M., Carroll G.A., Johnson G.A., Mar D.J.:** Fundamentals of synchronization in chaotic systems, concepts and applications. *Chaos.* 1997, 7, 520-543.
285. **Perry R., Campbell.M., Adams P. et al.:** Long-term efficacy of haloperidol in autistic children: continuous vs discontinuous drug administration. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1989, 28, 87-92.

286. **Perry E.K., Lee M.L.W., Marzin-Ruiz C.M., et al.:** Cholinergic activity in autism: abnormalities of the cerebral cortex and basal forebrain. *Am. J. Psychiatry*, 2001, 158, 1058–1066.
287. **Picard A., Heraut F.C., Bouskaoui M. et al.:** Sleep EEG and developmental dysphasia. *Dev Med Child Neurol*. 1998, 40, 595-599.
288. **Pijn J.P., Van Neerven J., Anoest A., Lopez da Silva F.H.:** Chaos of noise in EEG signals; dependence on state and brain site. *Electroenceph Clin Neurophysiol*. 1991, 79, 371-381.
289. **Piven J., Bailey J., Ranson B.J., Arndt S.:** An MRI study of the corpus callosum in autism. *Am J Psychiatry*. 1997, 8, 1051-1056.
290. **Piven J., Palmer P.:** Psychiatric disorder and the broad autism phenotype: evidence from a family study of multiple-incidence autism families. *Am J Psychiatry*. 1999, 156, 557-563.
291. **Pollard AJ, Prendergast M.:** Depressive pseudodementia in a child with autism. *Dev Med Child Neurol*. 2004 Jul;46(7):485-9.
292. **Powell E.M., Campbell D.B., Stanwood G.D., Davis C., Noebels J.L., Lewitt P.:** Genetic disruption of cortical interneuron development causes region-and GABA cell type-specific deficits, epilepsy, and behavioral dysfunction. *J Neurosci*. 2003, 23, 622-631.
293. **Prior M., Eisenmajer R., Leekham S., Wing L. et al.:** Are there subgroups within the autistic spectrum? A cluster analysis of a group of children with autistic spectrum disorders. *J Child Psychol Psychiatry*. 1998, 39, 893-902.
294. **Propper L., Thorová K., Hrdlička M., Kajlíková K.:** Vysocefunkční autismus a Aspergerův syndrom: problematika koncepce a diferenciální diagnostiky. *Praktický Lékař*. 1999, 79, 610-614.
295. **Propper L., Lisý J., Belšan T.:** Morfologické a funkční nálezy. In: Hrdlička M., Komárek V. (eds) : *Dětský autismus: přehled současných poznatků*. Vyd. 1. Praha, Portál. 2004. s 114-129.
296. **Quine L.:** Sleep problems in children with mental handicap. *J Ment Defic Res*. 1991, 35, 269-290.
297. **Rapin I., Mattis S., Rowan A.J., Golden G.S.:** Verbal auditory agnosia in children. *Dev Med Child Neurol*. 1977, 19, 192-207.
298. **Rapin, I.:** Autistic regression and disintegrative disorder: how important the role of epilepsy? *Seminars in Pediatr Neurol*. 2, 1995, 278 - 285.
299. **Rapin I., Dunn M.:** Language disorders in children with autism. *Semin Pediatr Neurol*. 1997, 4, 86-92.
300. **Rapin I., Katzman R.:** Neurobiology of autism. *Ann Neurol*. 1998, 43, 7-14.
301. **Raymond G.V., Bauman M.L., Kemper T.L.:** Hippocampus in autism: a Golgi analysis. *Acta Neuropathol*. 1996, 91, 117-119.
302. **Rechtschaffen A., Kales AA.:** A manual of standardized terminology, techniques and scoring system of sleep stages of human subjects. Bethesda, MD, National Institute of Neurological Diseases and Blindness, 1968.
303. **Research Unit on Pediatric Psychopharmacology Autism network. McCracken J.T. et al.:** Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Eng J Med*. 2002, 347, 314-321.
304. **Riichdale AL.:** Sleep problems in autism: prevalence, cause, and intervention. *Dev Med Child Neurol*. 1999, 41, 60-6.

305. **Riikonen R., Annell G.:** Psychiatric disorders among children with earlier infantile spasms. *Dev Med Child Neurol.* 1981, 23, 747-760.
306. **Risch N., Spiker D., Lotspeich L., Nour N et al.:** A genomic screen of autism: evidence for a multilocus etiology. *Am J Hum Genet.* 1999, 65, 493-507.
307. **Ritvo E.R., Mason-Brothers A., Freeman B.J., Pingree C. et al.:** The UCLA-University of Utah epidemiological survey of autism. The etiologic role of rare diseases. *Am J Psychiatry.* 1990, 147, 1614-1621.
308. **Robins D.L. et al.:** The Modified Checklist for Autism in Toddlers: an initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord.* 2001, 31, 131-144.
309. **Robinson R.O., Baird G., Robinson G., Simonoff E.:** Landau-Kleffner syndrome: course and correlates with outcome. *Dev Med Child Neurol.* 2001, 43, 243-247.
310. **Rodriguez E., George N., Lachaux N., Matrinerie J., Rrenault B., Varela F.:** Perception's shadow: long-distance synchronization of human brain activity. *Nature,* 1999, 397, 430-433.
311. **Roger J., Bureau M., Dravet C., Dreifuss FE, Perret A., Wolf P, (eds.):** Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. London: John Libbey. 1992.
312. **Rogers S.J., Hepburn S.L., Stackhouse T., Wehner E.:** Imitation performance in toddlers with autism and those with other developmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry.* 2003, 44, 763-781.
313. **Rossi, P. G., Parmeggiani, A., Bach, V. et al.:** EEG features and epilepsy in patients with autism. *Brain Dev.* 17, 1995, 169 - 174.
314. **Rossi, P. G., Posar, A., Parmeggiani, A.:** Epilepsy in adolescents and young with autistic disorder. *Brain Dev.* 22, 2000, 102-106.
315. **Roulet Perez E.:** Syndromes of acquired epileptic aphasia and epilepsy with continuous spike waves during sleep: models for prolonged cognitive impairment of epileptic origin. *Semin Pediatr Neurol.* 1995, 2, 269-277.
316. **Roux S., Garreau B., Barthelémy C., Hameury L.:** Implementation of a bioclinical database for research and treatment studies in childhood autism: preliminary report on a concrete experience. *Dev Brain Dysfunct.* 1994, 7, 192-200.
317. **Röschke J., Aldenhoff J.B.:** A non-linear approach to brain function: deterministic chaos and sleep EEG. *Sleep.* 1992, 15, 95-101.
318. **Röschke J., Aldenhoff J.B.:** Estimation of the dimensionality of sleep: EEG data in schizophrenics. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1993, 242, 191-196.
319. **Röschke J., Mann K., Fell J.:** Nonlinear EEG dynamics during sleep in depression and schizophrenia. *Int J Neurosci.* 1994, 75, 271-284.
320. **Rubenstein J.L.R., Merzenich M.M.:** Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. *Genes, Brain, Behavior.* 2003, 2, 255-267.
321. **Ruttenberg B.A., Kalish B.I., Wenar C., Wolf E.G.:** Behaviour rating instrument of autistic and other atypical children (Revised edn.). Philadelphia: Developmental Center for Autistic Children. 1977.
322. **Rutter M.:** A children's behavior questionnaire for completion by teachers: preliminary findings. *J Child Psychol Psychiatry.* 1967, 8, 1-11.
323. **Rutter M., Tizard J., Whitmore K.:** Education, health and behavior. London: Longmans. 1970, 412-421.
324. **Rutter M.:** Autistic children: infancy to adulthood. *Seminars in Psychiatry* 2, 1970, 435-450.

325. **Rutter M.:** Childhood schizophrenia reconsidered. *J Autism Child Schizophr.* 1972, 2, 315-337.
326. **Rutter M.:** Autistic children growing up. *Dev Med Child Neurol.* 1984, 26, 122-129.
327. **Rutter M.:** Diagnosis and definition. In: Rutter M., Schopler E. (eds.): *Autism: A Reappraisal of Concepts and Treatments.* New York. Plenum. 1987.
328. **Rutter M., Bailey A., Bolton P., LeCouteur A.:** Autism and known medical conditions: myth and substance. *J Child Psychol Psychiatry.* 1994, 35, 311-322.
329. **Rutter M., Hersov L.:** *Child Psychiatry. Modern approaches.* 1977. Oxford: Blackwell.
330. **Rutter M., Lockyer L.:** A five to fifteen year follow-up study of infantile psychosis. I. Description of the sample. *Brit J Psychiatry.* 1967, 113, 1169-1182.
331. **Saddock B.J., Saddock V.A.:** *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry.* 7th Ed. Philadelphia. 1999. Lippincott Williams & Wilkins.
320. **Santangelo SL, Tsatsanis K.** What is known about autism: genes, brain, and behavior. *Am. J. Pharmacogenomics.* 2005, 5, 71-92.
332. **Sears L.L. et al:** An MRI study of the basal ganglia in autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat.* 1999, 23, 613-624.
333. **Seamundsen E, Magnusson P, Smari J, Sigurdardottir S.:** Autism Diagnostic Interview-Revised and the Childhood Autism Rating Scale: convergence and discrepancy in diagnosing autism. *J Autism Dev Disord.* 2003, 33, 319-28.
- Segawa M., Katoh M., Katoh J., Nomura Y.:** Early modulation of sleep parameters and its importance in later behavior. *Brain Dysfunction.* 1992, 5, 211-223.
334. **Seltzer M.M., Wyngaarden Krauss M., Shattuck P.T., Orsmond G. et al.:** The symptoms of autism spectrum disorders in adolescence and adulthood. *J Autism Dev Disord.* 2003, 33, 565-581.
335. **Shen Y., Olbrich E., Achermann P., Meier P.F.:** Dimensional complexity and spectral properties of the human sleep EEG. *Clin Neurophysiol.* 2003, 114, 199-209.
336. **Shreck K.A., Mulick J.A., Smith A.F.:** Sleep problems as possible predictors of intensified symptoms of autism. *Res Dev Disab.* 2004, 25, 57-66.
337. **Schanze T., Eckhorn R.:** Phase correlation among rhythms present at different frequencies: spectral methods, application to microelectrode recordings from visual cortex and functional implications. *Int J Psychophysiol.* 1997, 26, 171-189.
338. **Schiff S.J., So P., Chang T., Burke R.E., Sauer T.:** *Phys Rev.* 1996, E 54, 6078.
339. **Schmitz C., et al.:** Motor control and children with autism: deficit of anticipatory function? *Neurosci Lett.* 2003, 384, 1, 17-20.
340. **Schopler, E., Reichler, R. J., DeVellis, R. F., et al.:** Toward objective classification of childhood autism: childhood autism rating scale (CARS). *J. Autism Dev. Disord.* 10,1980, 91 - 103.
341. **Shaw P., Lawrence E.J., Radbourne C., Bramham J. et al.:** The impact of early and late damage to the human amygdala on „theory of mind“ reasoning. *Brain.* 2004, 127, 1535-1548.
342. **Shewnon D.A., Erwin R.J.:** Focal spike-induced cerebral dysfunction is related to the after-coming slow wave. *Ann Neurol.* 1988, 23, 131-137.
343. **Shinnar, S., Rapin, I., Arnold, S. et al.:** Language regression in childhood. *Pediatr. Neurol.* 24, 2001, 185 - 191.

344. **Shinomiya, M., Kawasaki, Y., Yokota, K. et al.:** Seizures in autism: relationship between age of onset of seizures and characteristics of paroxysmal EEG abnormalities. *Epilepsy* 38, 1997 (Suppl. 6), 72.
345. **Schultz R.T., Gauthier I., Klin A. et al.:** Abnormal ventral temporal cortical activity during face discrimination among individuals with autism and Asperger syndrome. *Arch Gen psychiatry*. 2000, 57, 331.
346. **Siebelink B.M., Bakker D.J., Binnie C.D. et al.:** Psychological effects of subclinical epileptiform EEG discharges in children, II: general intelligence tests. *Epilepsy Res*. 1988, 2, 117-121.
347. **Silva C., Pimentel I.R., Andrade A., Foreidd J.P., Ducla Soares E.:** Correlation dimension maps of EEG from epileptic absences. *Brain Topogr*. 1999, 11, 201-209.
348. **Singer W.:** Consciousness and the binding problem. *Ann NY Acad Sci*. 2001, 929, 123-146.
349. **Skodol D.K., Edwards-Brown M.E.:** Neuroimaging in autistic spectrum disorders. *J. Neuroimaging*, 2004,14, 8-15.
350. **Small, J.G.:** EEG and neurophysiological studies of early infantile autism. *Biological Psychiatry*, 10, 1975, 355-397.
351. **Smith M, C., Hoepfner T J.:** Epileptic Encephalopathy of Late Childhood. *J Clin Neurophysiol*. 2003, 20, 462-472.
352. **Sonuga-Barke E.J.:** Categorical models of childhood disorder: a conceptual and empirical analysis. *J Child Psychol Psychiatry*. 1998, 39, 115-133.
353. **Sporn A.L., Addington A.M., Gogtay N., Ordonez A.E. et al.:** Pervasive developmental disorder and childhood onset schizophrenia: comorbid disorder or a phenotypic variant of a very early onset illness? *Biol Psychiatry*. 2004, 55, 989-994.
354. **Sponheim E., Spurkland I.:** Diagnosing childhood autism in clinical practice. *Nord J Psychiatry*. 1996, 50, 5-8.
355. **Stam C.J., Pijn J.P.M., Pritchard W.S.:** Reliable detection of non-linearity in experimental time series with strong periodic components. *Physica D*. 1998a, 112, 361-380.
356. **Stam C.J., Nicolai J., Keunen R.W.M.:** Non-linear dynamical analysis of periodic lateralized epileptiform discharges. *Clin Electroencephalogr*. 1998b, 29, 101-105.
357. **Stam C.J., Pijn J.P.M., Suffczynski P., Lopes da Silva F.H.:** Dynamics of the human alpha rhythm: evidence for non-linearity? *Clin Neurophysiol*. 1999, 110, 1801-1813.
358. **Stam C.J., Hessels-van der Leij E.M., Meulstee J., Vliegen J.H.:** Changes in functional coupling between neural networks in the brain during maturation revealed by omega complexity. *Clin Electroencephalogr*. 2000, 31, 104-108.
359. **Stam C.J., Breakspear M., van Cappellen van Walsum A.M., van Dijk B.W.:** Nonlinear synchronization in EEG and whole-head MEG recordings of healthy subjects. *Human Brain Mapping*. 2003, 19, 63-78.
360. **Stefanatos G.A., Kinsbourne M., Wawerstein J.:** Acquired epileptiform aphasia: a Dimensional view of Landau-Kleffner syndrome and the relation to regressive autistic spectrum disorders. *Child Neuropsychol*. 2002, 8, 195-228.
348. **Szatmari P, Jones MB, Zwaigenbaum L, MacLean JE.:** Genetics of autism: overview and new directions. *J. Autism Dev. Disord*. 1998, 28, 351-368.

361. **Steffenburg U., Hagberg G., Viggedal G., Kyllerman M.:** Active epilepsy in mental retarded children. I. Prevalence and additional neuro-impairments. *Acta Paediatr.* 1995, 84, 1147-1152.
362. **Stein A. van, Sarnthein J.:** Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long-range alpha/theta desynchronization. *Int J Psychophysiol.* 2000, 38, 301-313.
363. **Steriade M.:** Development of thalamocortical oscillatory patterns and their maturing structural basis. In: Steriade M., Jones E.C., Llinas R.R., eds. *Thalamic oscillations and signalling.* New York. Neuroscience Institute. 1980. 217-237.
364. **Stevens M.C., Fein D.A., Dunn M., Allen D.:** Subgroups of children with autism by cluster analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2000, 39, 346-352.
365. **Stone W.L., Lee E.B., Ashford L. et al.:** Can autism be diagnosed accurately in children under 3 years? *J Child Psychol Psychiatry.* 1999, 40, 219-226.
366. **Stone W.L., Ousley O.Y., Littleford C.D. et al.:** Motor imitation in young children with autism. *J Abnormal Child Psychology.* 1997, 25, 475-485
367. **Stores G.:** School children with epilepsy at risk for learning and behavioral problems. *Dev Med Child Neurol.* 1978, 20, 502-508.
368. **Sun Hee N., Seung-Hyun J., Soo Yong K., Byung-Joo H.:** EEG in schizophrenic patients: mutual information analysis. *Clin Neurophysiol.* 2002, 113, 1954-1960.
369. **Sutula TP, Hagen J, Pitkanen A.:** Do epileptic seizures damage the brain? *Curr Opin Neurol.* 2003, 16, 189-195.
370. **Szabo C.A., Wyllie E., Dolske, L.D., Stanford L.D et al.:** Epilepsy surgery in children with pervasive developmental disorder. *Pediatr Neurol.* 1999, 20, 349-353.
371. **Szatmari P., Archer L., Fisman S., Streiner et al.:** Asperger's syndrome and autism: differences in behavior, cognition, and adaptive functioning. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1995, 34, 1662-1671.
372. **Taft L.T., Cohen H.:** Hypsarrhythmia and infantile autism: a clinical report. *J Aut Child Schizo.* 1971, 1, 327-336.
373. **Tanguay P.E.:** Pervasive developmental disorder: a 10-year review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2000, 39, 1079-1095.
374. **Takase M., Taira M., Sasaki H.:** Sleep-wake rhythm of autistic children. *Psych Clin Neurosci.* 1988, 52, 181-182.
375. **Tani P., Lindberg N., Nieminen-von Wendt T., von Wendt L. et al.:** Insomnia is frequent finding in adults with Aspergers syndrome. *BMC Psychiatry.* 2003, 3, 12.
376. **Tassinari C.A., Bureau M., Dravet C., Dalla Bernardina B., Roger J.:** Epilepsie avec pointes-ondes continués pendant le sommeil lent-antérieurement décrite sous le nom d'ESES (épilepsie avec état de mal électroencephalographiques pendant le sommeil lent). In: Roger J., Dravet C., Dreyfus F.E., Perret A., Wolf P. (eds.). *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent.* 2nd ed. Paris: John Libbey Eurotext. 1992, 245-256.
377. **Tassinari C.A., Rubboli G., Volpi L., Melletti S., d'Orsi G., Franca M., Sabetta A.R., Riguzzi P., Gardella E., Zaniboni A., Michelucci R.:** Encephalopathy with electrical status epilepticus during slow wave sleep or ESES syndrome including the acquired aphasia. *Clin Neurophysiol.* 2001, 111 (Suppl.2), S94-S102.
378. **Taylor D.C., Neville B.G.R., Cross J.H.:** Autistic spectrum disorders in childhood epilepsy surgery candidates: European Child and Adolescent Psychiatry. 1999, 8, 189-192.

379. **Taylor B., Miller E., Lingam R., Andrews N. et al.:** Measles, mumps, rubella vaccination and bowel problems or developmental regression: population study. *BMJ*.2002, 324, 393-396.
380. **Teitelbaum P., Teitelbaum O., Nye J., Fryman J., Maurer R.G.:** Movement analysis in infancy may be useful for early diagnosis in autism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998, 95, 13982-13987.
381. **Terry J.R, Anderson C., Horne J.A.:** Nonlinear analysis of EEG during NREM sleep reveals changes in functional connectivity due to natural aging. *Hum Brain Mapping*. 2004, 23, 73-84.
382. **Thakor NV, Tong S.:** Advances in quantitative electroencephalogram analysis methods. *Annu Rev Biomed Eng*. 2004;6:453-95.
383. **Tharp B.R.:** Epileptic encephalopathies and their relationship to developmental disorders: Do spikes cause autism? *MRDD Res Rev*. 2004, 10, 132-134.
384. **Theiler J., Eubank S., Longtin A., Galdrikian B. et al.:** Testing for nonlinearity in time series: the method of surrogate data. *Physica D*. 1992, 58, 77-94.
385. **Theiler J., Rapp P.E.:** Re-examination of the evidence for low-dimensional, non-linear structure in the human electroencephalogram. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996, 98, 213-222.
386. **Thordnike R.L., Hagen E.P., Sattler J.M.:** Stanfordský Binetův inteligenční test - IV. revize. 1995. Brno. Psychodiagnostika.
387. **Thorová K.:** Od včasné diagnózy k účinné pomoci. Diagnostika poruch autistického spektra: pilotní studie k vytvoření screeningového testu. Doktorandská disertační práce. Praha, 2003.
388. **Thorová K., Jůn H., Čadilová V.:** Výchovné a vzdělávací intervence u dětí s autismem. In: Hrdlička M., Komárek V. (eds) : Dětský autismus: přehled současných poznatků. Vyd. 1. Praha, Portál. 2004. s 165-176.
389. **Tordjman S., Anderson G.M., McBride P.A., Hertzig M.E., Snow M.E., Hall L.M., Thompson S.M., Ferrari P., Cohen D.J.:** Plasma beta-endorphin, adrenocorticotropin hormone, and cortisol in autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 1997, 38, 705-715.
390. **Tordjman S., Anderson G.M., Pichard N., Charbuy H.:** Nocturnal excretion of 6-sulphatoxymelatonin in children and adolescents with autistic disorder. *Biol Psychiatry*. 2005, 57, 134-138.
391. **Torrise L., Sangiorgi E., Russo L., Gurrieri F et al.:** Rearrangements of chromosome 15 in epilepsy. *Am J Med Genet*. 2001, 106, 125-128.
392. **Townsend J., Courchesne E.:** Parietal damage and narrow "spotlight" spatial attention. *J Cogni Neurosci*. 1994, 6, 220-232.
393. **Townsend J., Westerfield M., Leaver E., Makeig S., Jung T., Pierce K., Courchesne E.:** Event-related brain response abnormalities in autism: evidence for impaired cerebello-frontal spatial attention networks. *Brain Res Cogn*. 2001, 11, 127-145.
394. **Tsai L.Y., Tsai M.C., August G.J.:** Brief report: Implication of EEG diagnoses in the subclassification of infantile autism. *J Autism Dev Disord*. 1985, 15, 339-344.
395. **Tsuang M.:** Schizophrenia: Genes and environment. *Biol Psychiatry*, 47, 231-239.
396. **Tuchman, R., Rapin, I., Shinnar, S.:** Autistic and dysphasic children.I: clinical characteristics. *Pediatrics* 88, 1991, 1219 - 1225.

397. **Tuchman R.:** Pervasive developmental disorders: Neurological perspectives. *Rev Neurol.* 1996, 24, 1446-1550.
398. **Tuchman R., Jaykar P., Y aylali I. et al.:** Seizures and EEG findings in children with autism spectrum disorders. *CNS Spectrums.* 1997, 3, 61. (a)
399. **Tuchman, R., Rapin, I.:** Regression in pervasive developmental disorders: Seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics* 1997, 99, 560 - 566.
400. **Tuchman R.:** Treatment of seizure disorders and EEG abnormalities in children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2000, 30, 485-489.
401. **Tuchman R., Rapin I.:** Epilepsy in autism. *Lancet Neurology.* 2002, 1, 352-358.
402. **Tuchman R.:** AEDs and psychotropic drugs in children with autism and epilepsy. *MRDD Res. Rev.* 2004, 10, 135-138.
403. **Uldall P., Sahlholdt L., Alvig J.:** Landau-Kleffner syndrome with onset at 18 month as an initial diagnosis of pervasive developmental disorder. *European Journal of Pediatric Neurology.* 2000, 4, 81-86.
404. **Uson, J. R. V., Villalba, B. A., Garcia, M. M. et al.:** Nocturnal polysomnogram in childhood autism without epilepsy. *Rev Neurol.* 31, 2002, 1101 - 1105.
405. **Uvebrant P., Bauziene R.:** Intractable epilepsy in childre: The efficy of lamotrigine treatment, including non-seizure-related benefits. *Neuropediatrics.* 1994, 25, 284-289.
406. **Uzgiris I.C.:** Imitation as activity: its developmental aspects. In: Nade J. a Butterworth (eds): *Imitation in infancy.* 1999. Cambridge University Press.
407. **Valdizan J.R., Abril-Villalba B., Mendez-Garcia M., Sans-Capdevila O., Pablo M.J., Peralta P., Lasierra Y., Bernal-Lafuente M.:** Cognitive evoked potentials in autistic children. *Rev Neurol.* 2003., 36., 425-428.
408. **Van der Knaap M.S., Valk J.:** MR imaging of the various stages of normal myelination during the first year of life. *Neuroradiology.* 1990, 31, 459-470.
409. **Van Gent T., Heijnen C.J., Treffers P.D.:** Autism and the immune system. *J Child Psychol Psychiat Allied Discipl.* 1997, 38, 337-349.
410. **Veenstra-Vanderweele J., Cook E. Jr, Lombroso P.J.:** Genetic of childhood disorders: XLVI. Autism, part: genetics of autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2003, 42, 116-118.
411. **Verrotti A, Giuva T, Cutarella R, Morgese G, Chiarelli F.:** Febrile convulsions after 5 years of age: long-term follow-up. *J Child Neurol.* 2000, 15, 811-813.
412. **Volkmar F.R., Sparrow S.S., Goudreau D., Cichetti et al.:** Social deficits in autism: an operational approach usány the Vineland Adaptive Behavior Scales. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1987, 26, 156-161.
413. **Volkmar F.R., Cohen D.J.:** Disintegrative disorder or „late onset“ autism. *J Child Psychol Psychiatry.* 1989, 30, 717-724.
414. **Volkmar, F. R., Nelson, D. S.:** Seizure disorders in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 29, 1990, 127 - 129.
415. **Volkmar F.R., Cohen D.J.:** Comorbid association of autism and schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1991, 148, 1705-1707.
416. **Volkmar, F. R.:** *Autism and Pervasive Developmental Disorders.* Cambridge, Cambridge University Press 1998.
417. **Volkmar F.R., Cook E.H., Pomeroy J. et al.** Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents and adults with autism and other pervasive developmental disorders. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1999;38 (12 Suppl):32–54.

418. **Volkmar FR, Paul R, Klin A, et al.:** Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders. 3rd ed. New York: John Wiley and Sons 2005.
419. **Vyazovsky V., Acherman P., Borbely A., Tobler I.:** Interhemispheric coherence of the sleep electroencephalogram in mice with congenital callosal dysgenesis. *Neuroscience*, 2004, 124, 481-488.
420. **Wackerman J.:** Beyond mapping: estimating the complexity of multichannel EEG recordings. *Acta Neurobiol Exp*. 1996, 56, 197-208.
421. **Waiter G.D., Williams J.H.G., Murray A.D., Gilchrist A., Perret D.I., Whiten A.:** Structural white matter deficits in high-functioning individuals with autistic spectrum disorder: a voxel-based investigation. *Neuroimage*. 2005, 24, 455-461.
422. **Waldo M.C., Cohen D.J., Caparulo B.K., Young J.G. et al.:** EEG profiles of neuropsychiatrically disturbed children. *J Am Acad Child Psychiatry*. 1978, 17, 656-670.
423. **Warren R.P., Odell J.D., Warren L. et al.:** Strong association of the third hypervariable region of HLA-DRB beta 1 with autism. *J Neuroimmunol*. 1996, 67, 97-102.
424. **Weiss L.A., Escayg A., Kearney J.A., Trudeau M., MacDonald B.T., Mori M., Reichert J., Buxbaum J.D., Meisler M.H.:** Sodium channels SCN1A, SCN2A and SCN3A in familial autism. *Mol Psychiatry*. 2003, 8, 186-194.
425. **Wheless J.W., Simos P.G., Butler I.J.:** Language dysfunction in epileptic conditions. *Semin Pediatr Neurol*. 2002, 9, 218-228.
426. **Whitaker-Azmitia, P.M.:** Serotonin and brain development: Role in human developmental diseases. *Brain Res Bulletin*. 2001, 56, 479-485.
427. **White, P.T., DeMeyer, W. a DeMeyer, M.:** EEG abnormalities in early childhood schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 120, 1964, 950-958.
428. **Wiggs L, Stores G.:** Sleep patterns and sleep disorders in children with autistic spectrum disorders: insights using parent report and actigraphy. *Dev Med Child Neurol*. 2004 Jun;46(6):372-80.
429. **Williams J.H.G., Whiten A., Suddendorf T., Perrett D.I.:** Imitation, mirror neurons and autism. *Neurosci Biobehav Rev*. 2001, 25, 287-295.
430. **Wilson T.W., Rojas D.C., Reite M.L., Teale P.D., Rogers S.J.:** Children and adolescents with autism exhibit reduced MEG steady-state gamma responses. *Biol Psychiatry*. 2007, 62, 192-7.
431. **Wing L.:** Asperger's syndrome; a clinical account. *Psychol Med*. 1981, 11, 115-130.
432. **Wing L.; Gould J.:** Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. *J Autism Dev Disord*. 1979, 9, 11-29.
433. **Wing L.:** The autistic spectrum. *Lancet*. 1997, 350, 1761-1766.
434. **Wong V., Wong S.N.:** Brainstem auditory evoked potential study in children with autistic disorder. *J Autism Dev Disord*. 1991, 21, 329-340.
435. **Wong, V.:** Epilepsy in children with autistic spectrum disorder. *J Child Neurol*. 8, 1993, 316-322.
436. **Yamada K., Isotani T., Irisawa S., Yoshimura M., Tajika A., Yagu T., Saito A., Kinoshita T.:** EEG global field power spectrum changes after a single dose of atypical antipsychotics in healthy volunteers. *Brain Topogr*. 2004., 16., 281-285.