

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ” – ВАРНА

ФАКУЛТЕТ ПО МЕДИЦИНА
КАТЕДРА ПО ПСИХИАТРИЯ И МЕДИЦИНСКА ПСИХОЛОГИЯ

Д-Р ПЛАМЕН ДИМИТРОВ ДИМИТРОВ

**КОЛИЧЕСТВЕН ЕЕГ АНАЛИЗ
ПРИ ДИАГНОСТИКА НА ДЕТСКИ АУТИЗЪМ
И СИНДРОМ НА АСПЕРГЕР**

АВТОРЕФЕРАТ

На дисертационен труд за придобиване на
образователна и научна степен „доктор” по медицина
Научна специалност – 7.1 Медицина (Психиатрия)

Външни членове:

Проф. д-р Ваня Матанова, д. пс. н.

Проф. д-р Пламен Божинов, д.м.н.

Доц. д-р Данчо Дилков, д.м.

Вътрешни членове:

Проф. д-р Христо Кожухаров, д.м.н.

Доц. д-р Петър Петров, д.м.н.

Резервен вътрешен член:

Проф. д-р Марияна Арнаудова, д.м.н.

Резервен външен член:

Проф. д-р Георги Онтев, д.м.н.

ВАРНА, 2020

Настоящият дисертационен труд е разработен в Катедра по психиатрия и медицинска психология при Медицински университет „Професор д-р Параскев Стоянов“ – Варна.

Дисертационният труд съдържа 132 страници и е онагледен със 72 таблици в основния текст и 47 таблици в Приложение 1, и 36 фигури и графики. Списъкът на цитираната литература включва 223 заглавия, от които 18 на кирилица и 205 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насрочен за защита от Катедрен съвет на Катедрата по психиатрия и медицинска психология при Медицински университет „Професор д-р Параскев Стоянов“ – Варна, съгласно Решение на ФС по протокол № 22/07.05.2020 на Факултет „Медицина“, във връзка с доклад с вх. № 102-853/23.03.2020 от проф. д-р Христо Кожухаров, д.м.н., Ръководител на Катедрата по психиатрия и медицинска психология при МУ – Варна.

Защитата на дисертационния труд ще се проведе онлайн по система BlackBoard. на Медицински университет „Професор д-р Параскев Стоянов“ – Варна, въз основа на заповед № Р-109-154/18.05.2020 на проф.д-р Валентин Игнатов, д.м.н., Ректор на МУ Варна.

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на Медицински университет „Професор д-р Параскев Стоянов“ – Варна, и са на разположение в Катедрата по психиатрия и медицинска психология и в библиотеката на МУ – Варна.

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения	4
1. Въведение	5
2. Цели и задачи	7
3. Контингент и методи	8
4. Резултати	10
5. Обсъждане	38
6. Алгоритъм за qЕЕГ скрининг и инструментална диагностика при деца със синдром на Аспергер и детски аутизъм ..	44
7. Изводи	46
8. Приноси	47
9. Заключение	48
10. Публикации, свързани с дисертационния труд	50

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ЕЕГ	електроенцефалография
qЕЕГ	количествена електроенцефалография
ДА	детски аутизъм на Канер
СА	синдром на Аспергер
КГ	контролна група
ЕГ	експериментална група / обединените стойности от ДА и СА (ДА+СА)
ГРР	генерализирано разстройство на развитието
РАС	разстройство от аутистичния спектър
МКБ	Международен класификатор на болестите
DSM	Diagnostic and Statistical Manual: Диагностично и статистическо ръководство
АПА / АРА	Американска психиатрична асоциация
CDC	Centers for Disease Control Център за контрол на заболяванията САЩ

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Аутизмът е разстройство на нервно-психичното развитие, което се проявява в ранна възраст и се характеризира с качествени нарушения на психичните функции в три области: комуникация, социални взаимоотношения и поведение. Симптомите се проявяват до третата година от развитието на детето, но вариациите и разнообразието им са огромни. За клиницистите често е трудно диагностицирането в ежедневноста практика. Предлагат се различни подходи за улесняване на диагностичния процес като например обединяването на нозологичните единици от МКБ-10 и DSM-IV (Детски аутизъм, синдром на Аспергер, атипичен аутизъм) под общо название – Разстройство от аутистичен спектър (РАС) в DSM-V.

През последните години разстройствата от аутистичния спектър стават особено актуални. Някои автори употребяват термина „епидемия от аутизъм“, за да опишат драматичното нарастване на броя на засегнатите деца. Многообразието от проявления, както и трудното им съпоставяне с вече утвърдените психологични и поведенчески критерии за диагноза са причина за трудно и изискващо много време от страна на специалистите за точно и правилно определяне на разстройствата. Обективни инструментални методи за диагноза липсват до настоящия момент и това още повече усложнява правилното верифициране на състоянието.

Разстройствата от аутистичния спектър представят специфичен профил на изявените нарушения. Установено е, че състоянието се среща 3-4 пъти по-често при момчетата спрямо момичетата. Деца с аутизъм има в различни семейства, без да са от значение интелектът и образованието, социалният произход и статус или расата на родителите. Аутистичният тип поведение най-вероятно е заложен още преди раждането или настъпва скоро след това. Впечатляващо е как това нарушение се развива изключително бързо – често промяната настъпва за дни или няколко седмици. Разстройствата от аутистичния спектър често са в комбинация с други нарушения на нервно-психичното развитие, като хиперактивно поведение, дефицит на внимание, влошена координация и сензорни нарушения, депресивност в по-късна възраст. Повечето от децата с аутизъм имат съществени затруднения в обучението. Специалисти като педагози, логопеди, дефектолози и други могат да бъдат първите, които да насочат за изследване за аутизъм.

Диагностицирането на разстройство от аутистичния спектър е рядкост преди навършване на две години. Необходима е задълбочена

преценка от специалист или група специалисти в областта на детското развитие, които да отдиференцират характеристиките на състоянието. Attwood твърди, че аутизъм може да се диагностицира при деца още на 12 месеца и дори на по-малка възраст, но на практика това трудно се постига, поради характера на заболяването. Епидемиологични изследвания сочат, че средната възраст за поставяне на диагноза аутизъм в световен мащаб е около 40-месечна възраст. Една от причините за това е фактът, че до момента критериите за оценка са изцяло поведенчески и клинични и липсва обективен инструментален метод за верифициране на състоянието. Необходим е сериозен професионален опит от специалиста, за да може адекватно да се ориентира и прецени правилно нарушенията.

Диагностичният процес ще бъде значително улеснен от наличието на инструментални критерии и биомаркери за ранните и клинични прояви на разстройствата от аутистичния спектър. През последните години водещи изследователи от различни научни центрове работят активно за създаване на нови стратегии за изследване и ранно диагностициране на разстройствата от аутистичния спектър с помощта на модерни невроизобразяващи методи.

2. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Цел:

Да се проучи количествен ЕЕГ анализ при диагностика на детски аутизъм и синдром на Аспергер.

Задачи:

1. Извършване на количествен ЕЕГ анализ при деца със синдром на Аспергер и детски аутизъм и контролна група.
2. Изолиране на специфични qЕЕГ маркери при деца със синдром на Аспергер и детски аутизъм.
3. Изследване за наличие на различия между между qЕЕГ патерните при деца със синдром на Аспергер и детски аутизъм.
4. Сравняване на активността във вълновия спектър за лявата и дясната хемисфера при децата със синдром на Аспергер и детски аутизъм.
5. Създаване на алгоритъм за ранен ЕЕГ скрининг на деца със синдром на Аспергер и детски аутизъм.

3. КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

3.1. Контингент

Изследвани са 266 деца от различни области на България. Бяха избрани деца с диагноза детски аутизъм (ДА) и синдром на Аспергер (СА), разделени в 3 групи:

1. Контролна група (КГ) от 90 деца, 60 от тях момчета и 30 момичета. От групата на момчетата 30 са на възраст от 3 до 6 години и 30 от 7 до 10 години.

2. Експериментална група деца със синдром на Аспергер (СА): общо – 75, мъжки пол – 50, женски пол – 25. Момчета на възраст 3–6 години – 25, и от 7 до 10 години – 25. Момичета от 3 до 6 години – 14, от 7 до 10 години – 11.

3. Експериментална група деца с детски аутизъм (ДА): общо 101, мъжки пол – 72, женски пол – 29. Момчета на възраст от 3 до 6 години – 39, от 7 до 10 години – 33. Момичета на възраст от 3 до 6 години – 17, от 7 до 10 години – 12.

В експерименталните групи попадат общо 176 деца с поставена диагноза детски аутизъм (ДА) и синдром на Аспергер (СА). Диагнозите са поставени в детски психиатрични отделения, от УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, УМБАЛ „Св. Наум“ и УМБАЛ „Александровска болница“ – гр. София, УМБАЛ „Св. Георги“, гр. Пловдив. За контролната група от нормотипични деца бяха изследвани 90 деца.

Критерии за включване на деца от Контролна група (КГ): Децата от контролната група никога не са били диагностицирани с някои от изброените:

- нарушение в нервно-психичното развитие;
- не са боледували от тежко заболяване, независимо от естеството, изискващ болничен престой над 5 дена;
- показват обичайно поведение в детското заведение, което посещават – детска градина или масово училище;
- контролната група деца са на възраст от 3 до 10 години и имат обичайно развитие и обичайна успеваемост в училище.

Критерии за включване на деца от експерименталните групи с детски аутизъм и синдром на Аспергер:

- Всички деца са с диагноза детски аутизъм (ДА) или синдром на Аспергер (СА). Диагнозите са поставени в детски психиатрични отделения от страната.

- В момента на изследването не са подложени на медикаментозна терапия.
- Не е регистрирана ко-морбидност от други заболявания, като епилепсия, детска шизофрения, тежко умствено изоставане (IQ под 30), ДЦП, хидроцефалия или генетично заболяване.

Възраст – от 3 до 10 навършени години.

Време на провеждането. Изследването е проведено за периода от януари 2016 до декември 2018 година.

3.2. Метод

След извършения подбор по така установените критерии на родителите на избраните деца бяха представени информационни брошури, одобрени от Комисия по етика за научни изследвания при МУ–Варна (КЕНИ с протокол / решение №47 от 24.09.2015г.), в които подробно се описва технологията на ЕЕГ изследването, евентуални странични и нежелани ефекти. Родителите и пълномощните лица на всички изследвани деца са заявили желание за доброволно участие в изследването и са подписали информирано съгласие. На всички участници в изследването им е гарантирана анонимност, дискретност и уверение, че лични данни няма да бъдат публикувани, а получената информация ще бъде използвана само с научна цел.

Изследването се проведе с апарат за електроенцефалография ELMIKO EEG DigiTrack CFM 4-канална система, произведена в Полша и официално регистрирана през 2008 година от Комисията за контрол на лекарствените средства в Р. България. За монтаж на електродите се използва международната стандартизирана система „10–20“ (по Jasper). Използвани са два монополярни канала, като канал 1 е от С3, канал 2 от С4 с референтни аурикуларни електроди А1–А2. При всички изследвания бяха използвани чашкови неполяризиращи Ag/AgCl дискови електроди, запълнени с електропроводен адхезивен гел, след предварително почистване на кожата със спирт. Техническите параметри на ЕЕГ системата: усилване на сигнала 20 000, пропускателен филтър в честотен диапазон 0.1–35 Hz, честота на регистрация 200 Hz, входен междueleктроден импеданс не по-голям от 5 K Ω , чувствителност на полето за мониторинг 20 $\mu\text{V}/\text{дел.}$, епохата за анализ 1000 msec., праг на артефактите (амплитуден режектор) в пропускателен режим $\leq 300 \mu\text{V}$.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Участници в изследването

Таблица № 1. Общ брой участници

Експериментална група – Детски аутизъм и синдром на Аспергер	Контролна група КГ	Общо изследвани
176	90	266

Изследвани са 266 деца от цялата страна, разпределени в посочените 3 групи. В контролната група (КГ) са включени 90 деца, които са 33,83% от извадката. В експерименталната групата общо са 176 деца, като 75 от тях са с диагноза синдром на Аспергер (СА) (28,2 % от всички изследвани, и 42,6% от групата РАС), а 101 деца са с диагноза детски аутизъм (ДА) (37,97 % от всички, и 57,39% от групата). В цялата извадка са подбрани деца на възраст от 3 до 10 години, като са разделени пропорционално в две групи от 3 до 6 и от 7 до 10-годишна възраст.

1. Контролна група (КГ) от 90 деца, 60 от тях момчета и 30 момичета. От групата на момчетата 30 са на възраст от 3 до 6 години и 30 от 7 до 10 години. Момичета – от 3 до 6 години – 15 и от 7 до 10 години – 15.

2. Експериментална група Синдром на Аспергер (СА): общо – 75, мъжки пол – 50, женски пол – 25. Момчета от 3–6 години – 25, от 7 до 10 години – 25. Момичета от 3 до 6 години – 14, от 7 до 10 години – 11.

3. Експериментална група Детски аутизъм (ДА): общо 101, мъжки пол – 72, женски пол – 29. Момчета от 3 до 6 години – 39, от 7 до 10 години – 33. Момичета от 3 до 6 години – 17, от 7 до 10 години – 12.

Таблица № 2. Разпределение на извадката по пол

ПОЛ	СА	%	ДА	%	КГ	%	ОБЩО
Мъжки	50	66,66%	72	71,28%	60	66,66%	182
Женски	25	33,33%	29	28,71%	30	33,33%	84
Общо	75	28,20%	101	37,97%	90	33,83%	266

По отношение на разпределението по пол преобладават момчета – за Контролна група 60 момчета (66,66%), от групата на синдром на Аспергер 50 момчета (66,66%) и от групата детски аутизъм 72 момчета (71,28%). Общо са 182 момчета, или 68,42 % от цялата извадка. Съответ-

но момичетата са 84 или 31,57%, като момичетата от контролна група са 30, или 33,33%; от групата Синдром на Аспергер са 25 (33,33%) и от групата Детски аутизъм са 29 (28.71%). Общо деца от експерименталната група с ДА и СА са 176. В групата на децата с аутизъм съотношението момчета към момичета е 122 момчета и 54 момичета, или 69,3% момчета към 30,6% момичета. Съотношението 1:3 момичета / момчета е същото и в контролната група – 66,66% момчета към 22.56% момичета. Същите отношения са критерий и при подбора на броя на децата спрямо възрастта.

Разпределение по пол и възраст

Таблица № 3. Разпределение на извадката по пол и възраст

ВЪЗРАСТ	СА	%	ДА	%	КГ	%	ОБЩО
мъжки	50		72		60		
3-6 г.	25	33,33%	39	38,61%	30	33,33%	
7-10 г.	25	33,33%	33	32,67%	30	33,33%	
женски	25		29		30		
3-6 г.	14	18,66%	17	16,83%	15	16,66%	
7-10 г.	11	14,66%	12	11,88%	15	16,66%	
ОБЩО	75		101		90		

Разпределението според населеното място е както следва:

Таблица № 4. Разпределение по населено място

Варна	София	Пловдив	Бургас	В. Търново	Плевен	Русе	Шумен	Добрич	Търговище	Силистра	Разград
39	32	19	15	11	5	5	6	9	12	14	9

Не е провеждано разделение по отношение на етническа принадлежност, макар че са изследвани деца предимно от български и турски етнос в България.

Резултатите от проведеното изследване са обработени с програма Excel от пакет Microsoft Office и със статистически пакет SPSS, като ана-

лизът е предоставен от квалифициран специалист. Използван беше едно-факторен дисперсионен анализ (one-way ANOVA, one-factor ANOVA) за статистическа обработка на измерените абсолютни и относителни ЕЕГ амплитуди. Съобразно задачата да проверим хипотезата за различие на средноаритметичната стойност между честотите от лявата и дясната хемисфера се проведе t-тест за свързани (корелирани) извадки (paired-samples t-test) на Стюдънт. За определяне на нивата на срезове при изработване на ЕЕГ алгоритъм за диагностика на детски аутизъм и синдром на Аспергер се избра непараметричен тест за работна характеристика на приемника (ROC анализ).

За да се установи колко голямо е различието между средните стойности на абсолютните амплитуди между контролната група, Детски аутизъм ДА и Синдром на Аспергер, между КГ и групата на деца с ЕГ и между Детски аутизъм и Синдром на Аспергер, т.е. доколко се припокриват разпределенията на резултатите по скалата, е изчислен показателят сила на ефекта F и големина на ефекта (η^2), като стойностите на показателя варират от 0 до безкрайност (теоретично) и според разпространената в момента класификация 0.1 се приема за слаб ефект, 0.24 за среден, 0.37 за по-голям от типичното, а 0.45 и нагоре за много по-силен (Cohen, 1977). Установява се, че разликата между средните стойности на контролната група и изследваните деца със синдром на Аспергер и детски аутизъм от нашето проучване е не само значима, но и голяма.

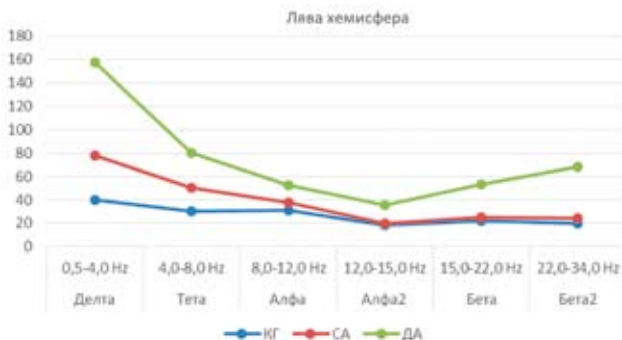
Както бе посочено в частта „Методи“, бяха измервани абсолютните стойности на ЕЕГ амплитудите за всяка една от мозъчните вълни от отвеждания С3 и С4 в микроволтове [μV] за лявата и дясната мозъчна хемисфера:

Таблица № 5. Усреднени стойности за честотните амплитуди в лявата и дясната хемисфера на трите изследвани групи. Абсолютни стойности в μV .

Лява хемисфера	Делта	Тета	Алфа	Алфа 2	Бета	Бета 2	Дясна хемисфера	Делта	Тета	Алфа	Алфа 2	Бета	Бета2
	0,5–4,0 Hz	4,0–8,0 Hz	8,0–12,0 Hz	12,0–15,0 Hz	15,0–22,0 Hz	22,0–34,0 Hz		0,5–4,0 Hz	4,0–8,0 Hz	8,0–12,0 Hz	12,0–15,0 Hz	15,0–22,0 Hz	22,0–34,0 Hz
КГ	40,11	30,36	30,96	18,34	21,86	19,54	КГ	38,08	27,82	28,96	16,91	21,02	19,2
СА	77,7	50,2	37,97	19,71	24,76	24,33	СА	80,47	48,96	37,62	19,22	24,84	24,08
ДА	157,18	79,9	52,33	35,66	53,29	38,58	ДА	165,16	77,35	50,87	33,93	49,66	62,87

На таблицата са представени честотните ленти за делта, тета, алфа 1, алфа 2, бета 1 и бета 2 за лявата и дясната хемисфера съответно за Кон-

тролната група, Синдром на Аспергер и Детски аутизъм. Стойностите са в микроволтове [μV].



Фигура 1. Абсолютни стойности за изследваните честоти в лявата хемисфера за групите ДА, СА и КГ в [μV].

На фигура 1 са изобразени в линейна графика абсолютните стойности за шестте измервани честоти за КГ, СА и ДА в лявата хемисфера. Най-големи отклонения се наблюдават за делта-спектъра, след което за тета- и бета 2-вълни.



Фигура 2. Абсолютни стойности за изследваните честоти в дясната хемисфера за трите групи ДА, СА и КГ в [μV].

На фигура 2 са изобразени в линейна графика стойностите за шестте измервани честоти за КГ, СА и ДА в дясната хемисфера. Подобно на резултатите от лявата хемисфера, също най-големи различия се отбелязват в делта-, тета- и бета 2-спектъра.

За по-детайлно анализиране на получени абсолютни стойности в лявата и дясната хемисфера на изследваните честоти се изчисли тяхното относително разпределение в процентно съотношение на спектъра за всяка от изследваните групи. По този начин се постига „изчистване“ на индивидуалните различия и артефакти по време на записа.

Таблица № 6. Усреднени стойности на относителното честотно разпределение на амплитудите в лявата и дясната хемисфера на трите изследвани групи.

Лява хемисфера	Делта	Тета	Алфа	Алфа 2	Бета	Бета 2	Дясна хемисфера	Делта	Тета	Алфа	Алфа 2	Бета	Бета2
	0,5–4,0 Hz	4,0–8,0 Hz	8,0–12,0 Hz	12,0–15,0 Hz	15,0–22,0 Hz	22,0–34,0 Hz		0,5–4,0 Hz	4,0–8,0 Hz	8,0–12,0 Hz	12,0–15,0 Hz	15,0–22,0 Hz	22,0–34,0 Hz
КГ	26,40%	20,00%	20,40%	12,10%	14,40%	12,90%	КГ	25,10%	18,30%	19,10%	11,10%	13,80%	12,60%
СА	33,00%	21,30%	16,10%	8,40%	10,50%	10,30%	СА	34,20%	20,80%	16,00%	8,20%	10,60%	10,20%
ДА	35,00%	18,20%	11,90%	8,10%	12,10%	15,60%	ДА	34,60	17,60%	11,60%	7,70%	11,30%	14,30



Фигура 3. Относителни стойности за съответните честоти на КГ, ДА и СА в лявата хемисфера

На фигура 3 относителното разпределение на честотния спектър показва друга зависимост спрямо абсолютните стойности – най-голямо отклонение от нормата представят бавните делта-вълни, но също толкова значими са отклоненията в алфа 1- и алфа 2-активност. Отклоненията са инверсни спрямо другите показатели, а по-точно децата от контролната група представят по-голямо относително разпределение на алфа-спектъра спрямо децата от експерименталната група. В експерименталната група Детски аутизъм и Синдром на Аспергер също се отчита съществена разлика.



Фигура 4. Относителни стойности за съответните честоти на КГ, ДА и СА в дясната хемисфера

Подобно на лявата хемисфера, на фигура 4 се отчитат разлики в честотния спектър и в дясната хемисфера. Доминираща е разликата между Контролна група и Детски аутизъм и Синдром на Аспергер в делта-честота, като стойността е значително повишена. Също толкова значима разлика се представя за алфа-честота но с реципрочен знак – алфа-стойностите са много по-високи в контролната група спрямо групите Детски аутизъм и Синдром на Аспергер. Най-малки разлики се отчитат в тета-спектъра.

Обобщено от тези първоначални данни е видно, че резултатите на децата с детски аутизъм и синдром на Аспергер представят най-съществени промени в абсолютните стойности на делта, алфа 1, бета 1 и бета 2 честоти от измервания спектър.

Еднофакторният дисперсионен анализ (one-way ANOVA, one-factor ANOVA), както посочихме, бе избран за анализ на получените резултати, да се определи дали съществуват различия между средноаритметичните стойности на абсолютните и относителни стойности на амплитудите на трите групи – Контролна група, Детски аутизъм и Синдром на Аспергер. Също така бяха сравнени абсолютните и относителните стойности на амплитудите на Контролна група с обобщени стойности на групите Детски аутизъм и Синдром на Аспергер (ДА + СА озаглавена като Експериментална група ЕГ), както и между групите Синдром на Аспергер и Детски аутизъм. В някои таблици стойностите на амплитудите на децата със синдром на Аспергер и детски аутизъм бяха обобщени в група, наречена Експериментална група). Освен определянето дали има статистически значимо различие между групите, one-factor ANOVA анализира с голяма точност спектъра на проявление.

Статистическа обработка на абсолютните стойности на амплитудите за честотите делта, тета, алфа 1, алфа 2, бета 1 и бета 2 и изследване на разликите между групите с Детски аутизъм, синдром на Аспергер и Контролна група.

4.2. Резултати от абсолютните стойности на амплитудите за отделните честоти между групите Детски аутизъм, Синдром на Аспергер и Контролна група

Таблица № 7. Обобщена таблица за значимост на разликите (фактор F $p < 0,001$) и големина на ефекта (η) за средноаритметичните абсолютни стойности на амплитудите за отделните честоти, разпределени между КГ, ДА и СА, между КГ и обобщено за експериментална група и между ДА и СА – лява хемисфера

	F КГ/ДА/СА	η	F КГ/ЕГ	η	F ДА/СА	η
Делта	226,085	0,8	166,076	0,62	128,118	0,65
Тета	98,157	0,65	103,216	0,53	99,317	0,60
Алфа1	29,112	0,43	30,386	0,32	72,391	0,54
Алфа2	60,713	0,56	33,415	0,34	65,162	0,52
Бета1	79,468	0,61	45,199	0,38	48,405	0,47
Бета2	117,046	0,69	59,165	0,43	25,605	0,36



Фигура 5. Графика за значимост на разликите (фактор F) за абсолютни стойности на амплитудите за отделните честоти между КГ, ДА и СА, между КГ и ЕГ и между ДА и СА в лявата хемисфера

Таблица № 8. Обобщена таблица за значимост на разликите (фактор F $p < 0,001$) и големина на ефекта (η) за средноаритметичните абсолютни стойности на амплитудите за отделните честоти, разпределени между КГ, ДА и СА, между КГ и обобщено за експериментална група и между ДА и СА – дясна хемисфера

	F КГ/ДА/СА	η	F КГ/ЕГ	η	F ДА/СА	η
Делта	181,764	0,76	146,468	0,60	97,414	0,60
Тета	91,282	0,64	107,513	0,54	41,310	0,44
Алфа1	26,674	0,41	33,217	0,33	18,390	0,31
Алфа2	55,725	0,55	38,228	0,36	53,494	0,48
Бета1	79,534	0,61	50,061	0,40	68,150	0,61
Бета2	120,157	0,69	63,087	0,44	100,743	0,53



Фигура 6. Графика за значимост на разликите (фактор F $p < 0,001$) за абсолютни стойности на амплитудите за отделните честоти между КГ, ДА и СА, между КГ и ЕГ и между ДА и СА в дясната хемисфера

Статистическите изчисления на абсолютните стойности на амплитудите в лявата и дясната хемисфера за отделните честоти от спектъра: делта, тета, алфа 1, алфа 2, бета 1, бета 2 на трите изследвани групи – Контролна група, група Детски аутизъм и група Синдром на Аспергер са обобщени в следната таблица.

Таблица № 9. Обобщени данни от статистически анализ на абсолютните амплитудни стойности за лявата и дясната хемисфера между КГ/ДА/СА, КГ и обобщено за експериментална група и между групите СА и ДА

	ЛЯВА ХЕМИСФЕРА			ДЯСНА ХЕМИСФЕРА		
	Ф при $p<0,001$	Ф при $p<0,001$	Ф при $p<0,001$	Ф при $p<0,001$	Ф при $p<0,001$	Ф при $p<0,001$
	КГ/ДА/СА	КГ/ЕГ	ДА/СА	КГ/ДА/СА	КГ/ЕГ	ДА/СА
ДЕЛТА	226,085	166,076	128,118	181,764	146,468	97,414
ТЕТА	98,157	103,216	48,405	91,282	107,513	41,310
АЛФА1	29,112	30,386	25,605	26,074	33,217	18,390
АЛФА2	60,713	33,415	65,162	55,725	38,228	53,494
БЕТА1	79,468	45,199	72,391	79,534	50,061	68,150
БЕТА2	117,046	59,165	99,317	120,157	63,087	100,743

Установи се, че има статистически значими различия в абсолютните стойности на амплитудите за всички честоти от изследвания спектър между Контролната група от здрави деца и групите деца с Детски аутизъм и Синдром на Аспергер.

При сравняване на трите групи най-значима разлика се намери за делта-активността, след което за бета 2- и тета-честотите (Ф КГ/ДА/СА 226,085; $\eta=0,8$ / 117,046; $\eta=0,69$ / 98,157; $\eta=0,65$). Същата зависимост наблюдаваме и в дясната хемисфера: делта, представлява най-голяма статистическа разлика, по-слаба за бета 2, следвана от тета-активност (181,764; $\eta=0,76$ / 120,157; $\eta=0,69$ / 91,282; $\eta=0,64$). В лявата хемисфера разликите в делта- и тета-спектъра са значими между всяка една група поотделно. За алфа 1- и алфа 2-активността прави впечатление, че средните амплитуди между КГ и СА са сравнително близки по стойност и се намира слаба статистическа разлика, докато стойностите за ДА са значително по-високи. В дясната хемисфера единствено алфа 2-стойностите представят малка разлика между КГ и ДА. Разпределението в средните амплитудни стойности в бета 1-честота в лявата хемисфера се намират сравнително близки стойности между групите КГ и СА, докато в дясната те остават статистически значими. Между КГ и ДА и между ДА и СА се отчита значима статистическа разлика. За бета 2-активност се отчита значима разлика между трите групи.

Най-значими са разликите при сравняването на абсолютните амплитуди между КГ и обобщено за ДА и СА (експериментална група ЕГ) в

лявата хемисфера са в делта-, тета- и бета 2-активността (166,076; $\eta=0,62$ / 103,216; $\eta=0,53$ / 59,165; $\eta=0,43$). Същата зависимост се наблюдава и в дясната хемисфера: най-висока разлика при делта, последвана от тета, и малко по-слаба за бета 2 (146,468; $\eta=0,60$ / 107,513; $\eta=0,54$ / 63,087; $\eta=0,44$). И в двете хемисфери между групите КГ и експериментална група се намират статистически значими разлики за всички изследвани честоти от спектъра, като абсолютните амплитуди в обобщената експериментална група на ДА и СА са значително по-високи спрямо амплитудите от КГ.

Между групите с детски аутизъм и синдром на Аспергер най-значими са разликите в абсолютните стойности на амплитудите в делта-спектъра, след което в бета 2, бета 1 и в алфа 2 за лявата хемисфера (128,118; $\eta=0,65$ / 99,317; $\eta=0,60$ / 72,391; $\eta=0,54$ / 65,162; $\eta=0,52$). В лявата хемисфера е намерена статистически значима разлика за всички изследвани амплитуди на честотите между групите ДА и СА. Прави впечатление, че разпределението в дясната хемисфера е по-различно, като водеща е абсолютната разлика на амплитудите в бета 2-спектъра, следва делта и после са бета 1 и алфа 2 (100,743; $\eta=0,53$ / 97,414; $\eta=0,60$ / 68,150; $\eta=0,61$ / 53,494; $\eta=0,48$). Това е единствената асиметрия, отчетена в изследваните амплитуди.

От получените резултати се установи:

Съществуват статистически значимо повишени абсолютни стойности на амплитудите на ЕЕГ сигнала за всички честоти при експерименталната група (ДА и СА) спрямо нормотипичните деца (КГ). При децата с ДА и СА абсолютните амплитудни стойности за бавни делта- и тета-вълни са значително по-високи спрямо изследваните деца от контролната група. При децата от експерименталната група абсолютните стойности на бета 2-вълните също са значително по-високи спрямо контролната група от нормотипични деца.

Откриха се специфични разлики между групите Детски аутизъм и Синдром на Аспергер. Децата със синдром на Аспергер показват пониски стойности за делта- и тета-активност в лявата хемисфера, докато в дясната хемисфера водещи са разликите делта- и бета 2-честотите. И за двете групи се установяват в двете хемисфери сравнително еднакви амплитуди разлики, като по-високи стойности за алфа-активност има при децата със синдром на Аспергер.

Резултати за фактор ета (η) за абсолютните стойности на амплитудите в лявата и дясната хемисфера за Контролна група, Детски аутизъм и Синдром на Аспергер

Таблица № 10. Обобщени данни от статистически анализ за големина на ефекта η (ета) за абсолютните амплитудни стойности за лявата и дясната хемисфера между КГ/ДА/СА, КГ и обобщено за експериментална група и между групите СА и ДА

	ЛЯВА ХЕМИСФЕРА			ДЯСНА ХЕМИСФЕРА		
	КГ/ДА/СА	КГ/ЕГ	ДА/СА	КГ/ДА/СА	КГ/ЕГ	ДА/СА
ДЕЛТА	0,8	0,62	0,65	0,76	0,60	0,60
ТЕТА	0,65	0,53	0,60	0,64	0,54	0,44
АЛФА1	0,43	0,32	0,54	0,41	0,33	0,31
АЛФА2	0,56	0,34	0,52	0,55	0,36	0,48
БЕТА1	0,61	0,38	0,47	0,61	0,40	0,61
БЕТА2	0,69	0,43	0,36	0,69	0,44	0,53

При анализиране на фактор ета (η) можем да кажем, че най-съществените разлики в абсолютните амплитудни стойности между трите групи КГ, ДА и СА, между КГ и сумарно при експерименталните групи (ДА и СА) и между групите СА и ДА поотделно. При сравнение на трите групи КГ, ДА и СА най-голяма сила на ефекта (*ета*) за лявата и дясната хемисфера се намира в разликата за делта-честота. Прави впечатление, че силата не е с еднакви стойности, като в лявата хемисфера е с 4 пункта по-висока от дясната. Следваща по сила са стойностите на бета 2-активността еднакво високи в двете хемисфери. Тета-действието се нарежда на трето място по величина на разликата, като също стойностите в лявата и дясната хемисфера са много близки. Същото разпределение, с малко по-малка стойност на разликата, има бета 1-активността. Най-ниска сила на ефект на разлика в абсолютните амплитудни стойности между трите групи има в средните честоти алфа 1 и алфа 2 в диапазона на 8–12 и 12–15 Хц.

При сравнението на абсолютните амплитудни стойности между Контролна група КГ и Експерименталната група ЕГ най-силен ефект на разлика в стойностите отново намираме за делта честотата. По реда на отслабваща сила на ефекта се подреждат тета, бета 2, бета 1, алфа 2 и алфа 1, което повтаря получените резултати от директното сравнение на групите КГ, ДА и СА. При тях също разликите в стойности между лявата

и дясната хемисфера варират между 1–2 пункта в полза на лявата хемисфера, която за повечето участващи с изследването е доминираща.

При сравнение в експерименталната група между СА и ДА имаме по-различно разпределение. Най-голяма сила на ефекта за разлика в абсолютните стойности имаме за делта-активност в лявата хемисфера, но в дясната водеща по сила е бета 1-активност. Следваща по сила в лявата хемисфера е тета-активността, докато за дясната се нарежда бета 2. Друга съществена разлика между групите ДА и СА е в средния спектър, като силата на ефекта на разлика в ляво е за алфа 1, а за дясно алфа 2. На последно място, но също с много значима сила на ефекта на разликите са бета 1 и бета 2 в лявата хемисфера и за тета и алфа 1 в дясната хемисфера. Прави впечатление това разпределение, защото обичайно в лявата хемисфера бета-активността от 15 до 34 Хц трябва да е по-висока, а за дясната доминиращи са средни към тета-честоти и затова на практика те са с най-малко разлика в стойностите и на последно място по сила на ефект в съответните хемисфери.

4.3. Анализ на относителните стойности на амплитудите за отделните честоти между групите Детски аутизъм, Синдром на Аспергер и Контролна група

Съществени и значими различия представя статистиката на относителните стойности на амплитудите помежду им за вълните делта, тета, алфа 1, алфа 2, бета 1 и бета 2 за трите изследвани групи от Детски аутизъм, Синдром на Аспергер и Контролната група. Проведоха се аналогични на абсолютните амплитудите статистически изчисления на относителните стойности за съотношението на всяка една от вълните в трите групи КГ, СА, ДА.

Прави впечатление, че относителното разпределение на процентното съотношение на величините на амплитудите между отделните вълни в изследвания спектър на делта, тета, алфа 1, алфа 2, бета 1 и бета 2 в лявата хемисфера е със съвсем различно разпределение спрямо отношението между абсолютните стойности. Отново водеща е разликата в делта спектъра, но на второ място се нарежда разликата в средните честоти 8–12 и 12–15 Хц.

При статистическия анализ на относителните стойности на амплитудите за отделните честоти между групите Детски аутизъм, Синдром на Аспергер и Контролна група най-значима разлика се отчете в активност-

та на средните честоти – алфа 2 и алфа 1 между КГ и Експерименталната група, докато между ДА и СА се оказаха съществени разликите в делта- и бета 2-активността.

Представените данни за относителното съотношение между амплитудите могат да се обобщят в следната таблица:

Таблица № 11. Обобщени данни от статистически анализ на относителните стойности за ЛХ и ДХ между КГ/ДА/СА, между КГ и ДА+СА и между групите ДА и СА

	ЛЯВА ХЕМИСФЕРА			ДЯСНА ХЕМИСФЕРА		
	КГ/ДА/СА	КГ/ЕГ	ДА/СА	КГ/ДА/СА	КГ/ЕГ	ДА/СА
ДЕЛТА	64,056	2,224	1,938	75,999	3,349	5,505
ТЕТА	13,650	0,033	26,111	14,377	0,013	29,554
АЛФА1	53,516	11,908	53,618	43,783	6,996	41,846
АЛФА2	53,124	15,612	1,345	46,414	15,151	1,538
БЕТА1	26,774	9,012	10,356	32,715	8,339	3,282
БЕТА2	33,547	3,045	64,981	25,880	0,063	57,703

От получените резултати на относителното разпределение на амплитудите за отделните честоти – делта, тета, алфа 1, алфа 1, бета 1 и бета 2 между изследваните групи – КГ, ДА и СА, както и между КГ и сумарно ДА със СА и между групите ДА и СА се получиха специфични резултати, различни от анализа при абсолютното амплитудно разпределение.

При сравнение на трите групи КГ, ДА и СА в лявата хемисфера се установи за делта-активността статистически значима разлика с фактор $F=64,06$ и големината на ефекта $\eta=0,57$ между групите КГ и ДА и СА, слаба разлика в относителните стойности на амплитудите между групи ДА и СА. Открива се сходство в делта-активността в групите ДА и СА. Тета-активността ($F=13,65$ и големината на ефекта $\eta=0,31$) представя особено разпределение, в което се намира слаба статистическа разлика между групите КГ и ДА, но значимо по-голяма разлика между групите КГ и СА, както и между групите ДА и СА. Алфа1 дейността ($F=53,52$; $\eta=0,54$) разликата в абсолютните стойности е значима за всички отношения между групите. При алфа 2-активността имаме същото разпределение ($F=53,12$; $\eta=0,54$). Бета1 представя по-слаба разлика ($F=26,77$; $\eta=0,41$) със значимо различие между групите КГ и ДА и СА, но без съществена разлика между групите ДА и СА. В бета 2-спектъра се намира

статистически значимо различие $F=33,55$; и $\eta=0,45$, като има значими разлики между трите групи. В дясната хемисфера разпределението за отделните честоти е следното: За делта-активност намираме съществена разлика $F=75,999$; и големината на ефекта $\eta=0,60$ общо между групите КГ, ДА и СА, но без съществено различие между ДА и СА. При тета е намерено статистически значимо различие $F=14,377$; $p<001$ за стойността на показателя между трите групи и големината на ефекта $\eta=0,32$, като няма съществена разлика между КГ и ДА, но с разлика спрямо СА. За алфа 1 е намерено статистически значимо различие $F=43,783$; и големината на ефекта $\eta=0,50$, без обаче да има значима разлика между КГ и СА, т.е. имаме близки стойности в тези групи. В алфа 2-спектъра разликата е още по-силна $F=46,414$; $\eta=0,51$, като тук няма съществена разлика между ДА и СА. За бета 1 е намерено е статистически значимо различие $F=32,715$; $\eta=0,45$, като отново стойностите в групите ДА и СА са близки. В бета 2-спектъра имаме подобно разпределение със стойности $F=25,880$; $\eta=0,35$ и отново близки резултати за групите ДА и СА.

При сравнение на относителните стойности между КГ и обобщено за ДА и СА в лявата хемисфера се намира съществено различие в делта-диапазона с $F=125,298$ и големината на ефекта $\eta=0,57$. За тета-активността не се отчита съществена разлика между относителните стойности между КГ и обобщено за ДА и СА. За алфа 1 резултатите са $F=65,068$; с големината на ефекта $\eta=0,44$ и значима разлика между двете групи. За алфа 2 разликата още по-силна – $F=105,201$; $\eta=0,53$. Отчита се подобно отношение и в бета 1-активността – $F=44,396$; $\eta=0,38$, докато за бета 2 не се намира статистически значимо различие. За дясната хемисфера за делта-спектъра е намерено статистически значимо различие $F=142,918$; и големината на ефекта $\eta=0,59$. За тета не се намира значимо различие в относителните стойности. При алфа 1 е намерено статистически значимо различие $F=53,030$; и големината на ефекта $\eta=0,41$. При алфа 2 е също съществена големината на ефекта $F=91,828$; $\eta=0,51$, както и при бета 1 $F=62,583$; $\eta=0,44$. За бета 2 не се откриват значими разлики.

При сравнение на относителните стойности на амплитудите между ДА и СА за делта-активност в лявата хемисфера не намираме статистически значимо различие ($F=1,938$). За тета-активността разликата е по-голяма ($F=26,111$; $\eta=0,36$) и още по-значима е в алфа 1 ($F=53,618$; $\eta=0,49$). В алфа 2-спектъра не се намира статистическа разлика. В бета 1 е умерена стойността на различие ($F=10,356$; $\eta=0,24$). Бета 2 се откроява с най-голяма сила на ефекта между групите ДА и СА със стойности $F=64,981$;

и големината на ефекта $\eta=0,52$. В дясната хемисфера за делта-активност е намерена сравнително слабо статистически значимо различие $F=5,505$; с големината на ефекта $\eta=0,17$. Разликата нараства повече при тета-активността със значимо различие $F=29,554$; и $\eta=0,38$. Висока е разликата за алфа 1-активност със значимо различие $F=41,846$ и големина на ефекта $\eta=0,44$. При алфа 2 то отслабва до $F=1,538$. При бета 1 имаме близки стойности между двете групи $F=3,282$, а при бета 2 е най-съществена разликата със стойности на значимо различие $F=57,703$ и големината на ефекта $\eta=0,50$.

Таблица № 12. Обобщени данни от статистически анализ за големина на ефекта η ($\eta_{\text{ета}}$) за абсолютните амплитудни стойности за лявата и дясната хемисфера между КГ/ДА/СА, КГ и „РАС“ и вътре в РАС между групите СА и ДА

	ЛЯВА ХЕМИСФЕРА			ДЯСНА ХЕМИСФЕРА		
	КГ/ДА/СА	КГ/РАС	ДА/СА	КГ/ДА/СА	КГ/РАС	ДА/СА
ДЕЛТА	0,57	0,57	-	0,60	0,59	0,17
ТЕТА	0,31	-	0,36	0,32	-	0,38
АЛФА1	0,54	0,44	0,49	0,50	0,41	0,44
АЛФА2	0,54	0,53	-	0,51	0,51	-
БЕТА1	0,41	0,38	0,24	0,45	0,44	-
БЕТА2	0,45	-	0,52	0,35	-	0,50

При измерване силата на ефекта различията в делта-спектъра са най-големи. Малко по-висока (с 3 пункта) е разликата в дясната хемисфера. Следващи по величина са разликите за алфа 1 и алфа 2, които са много близки като величини на значимост както помежду си, така и за лявата и дясната хемисфера (хипотеза 2.1.). Разликите в бета-активността имат специфично разпределение, като силата на ефекта за бета 1 е по-висок в дясната хемисфера, а за бета 2 в лявата хемисфера. Най-слаба е разликата в тета-спектъра на границата на статистическата значимост, но въпреки това се отчитат значими разлики за всяка една честота от спектъра както в лявата, така и в дясната хемисфера.

При сравнение на КГ с обобщените данни на Експерименталната група (ДА и СА) се откроява водеща разлика с най-значима сила на ефекта в делта-активността, с почти еднакви стойности в лявата и дясната хемисфера. След това по значимост е разликата в алфа 2-спектъра (12-15 Хц) и малко по-малко за алфа 1, като η за алфа 1 в дясната е с по-висока

стойност отколкото в ляво (хипотеза 2.1.). При тета и бета 2 не се отчита значима статистическа разлика.

При анализа на относителните стойности на амплитудите между експерименталните групи ДА и СА се откроява основна разлика в относителното разпределение на амплитудите първо в бета 2 спектъра, след това в алфа 1 и на трето място в тета-активността. Липсата на значителна сила на ефекта в делта-спектъра показва, че делта-стойностите в двете групи са много сходни, и те се оформят като най-характерен маркер за състоянието, защото при тях е най-голяма силата на ефекта между Контролната група и децата с ДА и СА. Друг такъв маркер се явява алфа 2-активността както между КГ и обобщените данни от експерименталните групи ДА и СА, така и при сравнение на двете групи с ДА и СА.

В заключение на получените резултати се отчита статистически значим дефицит в относителните стойности за алфа 1 и алфа 2 при ЕЕГ амплитудите на децата с ДА и СА. Децата със синдром на Аспергер имат по-близки до нормата относителни стойности на бета активност, спрямо деца с детски аутизъм. При децата със синдром на Аспергер стойностите на делта-амплитудите са по-ниски спрямо децата с детски аутизъм. Разликите в относителните стойности на делта активността между групите ДА и СА са минимални.

4.4. Анализ на амплитудните разлики между лявата и дясната хемисфера за отделните честоти между групите Детски аутизъм, Синдром на Аспергер и Контролна група

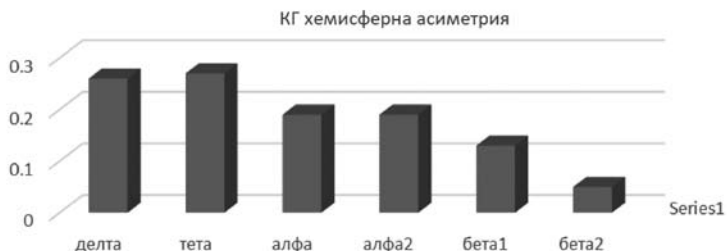
Съобразно задачата да проверим хипотезата за различие на средноаритметичната стойност между честотите от лявата и дясната хемисфера е проведен t-тест за свързани (корелирани) извадки (paired-samples t-test) на Стюдънт.

Статистическият анализ за наличие на абнормна хемисферна асиметрия в трите изследвани групи показва:

При контролна група КГ е намерено статистическо значимо различие на средноаритметичната стойност между честотите от лявата и дясната хемисфера в делта- и тета-спектъра с малка големина на ефекта съответно $d=0,26$, $0,27$ (Cohen, 1988).

Таблица № 13. Хемисферна асиметрия в абсолютните стойности на амплитудите за контролна група

	делта	тета	алфа 1	алфа 2	бета 1	бета 2
d	0,26	0,27	0,19	0,19	0,13	0,05

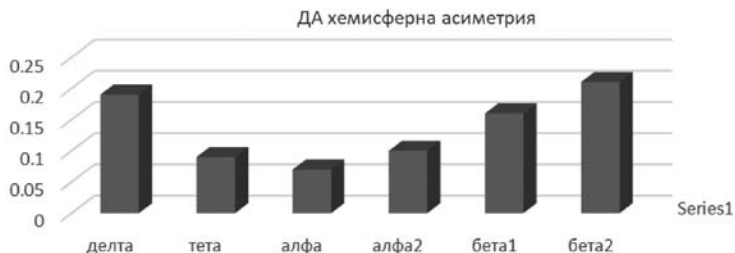


Фигура 21. Хемисферна асиметрия в абсолютните стойности на амплитудите за контролна група

При групата с детски аутизъм (ДА) е намерено статистическо значимо различие на средноаритметичната стойност между честотите от лявата и дясната хемисфера за бета 2-активност с малка големина на ефекта $d=0,21$ (Cohen, 1988)

Таблица № 14. Хемисферна асиметрия в абсолютните стойности на амплитудите за група ДА

	делта	тета	алфа 1	алфа 2	бета 1	бета 2
d	0,19	0,09	0,07	0,10	0,16	0,21

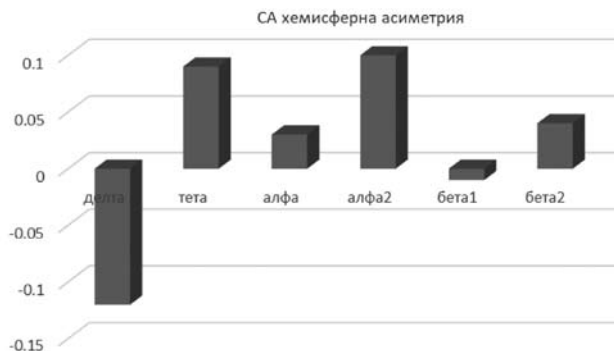


Фигура 22. Хемисферна асиметрия в абсолютните стойности на амплитудите за група ДА

При синдром на Аспергер (СА) няма статистическо значимо различие на средноаритметичната стойност между честотите от лявата и дясната хемисфера. Изчислените стойности са съответно d делта = -0,12; d тета = 0,09; d алфа = 0,03; d алфа 2 = 0,10; d бета 1 = -0,01; d бета 2 = 0,04

Таблица. № 15. Хемисферна асиметрия в абсолютните стойности на амплитудите за група СА

	делта	тета	алфа 1	алфа 2	бета 1	бета 2
d	-0,12	0,09	0,03	0,10	-0,01	0,21



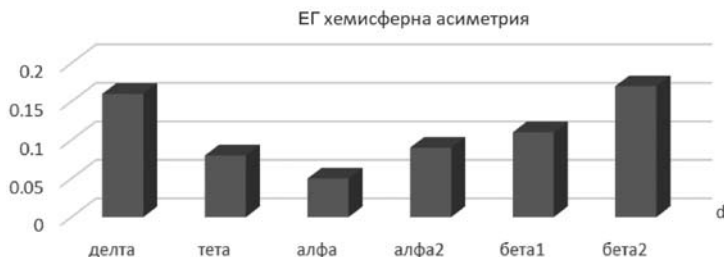
Фигура 23. Хемисферна асиметрия в абсолютните стойности на амплитудите за синдром на Аспергер

Обобщено за експериментална група (ДА и СА) е намерено статистическо значимо различие на средноаритметичната стойност между честотите от лявата и дясната хемисфера за делта- и бета 2-спектъра с малка големина на ефекта съответно $d=0,16, 0,17$ (Cohen, 1988)

Няма статистическо значимо различие на средноаритметичната стойност между честотите от лявата и дясната хемисфера (тета, алфа, СМР, бета), с незначима големина на ефекта съответно $d=0,08, 0,05, 0,09, 0,11$ (Cohen, 1988).

Таблица 16. Хемисферна асиметрия в абсолютните стойности на амплитудите за Експериментална група

	делта	тета	алфа 1	алфа 2	бета 1	бета 2
d	0,16	0,08	0,05	0,09	0,11	0,17



Фигура 24. Хемисферна асиметрия в абсолютните стойности на амплитудите за Експериментална група

Получените резултати показват слабо повишени стойности на амплитудите на бета 2-активност в лявата хемисфера в групата Детски аутизъм. При групата със синдром на Аспергер не се установи значима разлика в амплитудите на честотите в двете хемисфери.

Хемисферна асиметрия в абсолютните и относителни амплитуди в лявата и дясната хемисфера се потвърдиха сравнително слаби по сила статистически разлики. При използвания статистически анализ също се установиха разлики в хемисферната активност както при децата от контролната група, така и между Детски аутизъм и Синдром на Аспергер, макар да не са с висока значимост, както при прякото им сравнение.

4.5. Резултати от непараметричен тест за работна характеристика на приемника (ROC анализ)

От представените досега статистически обработки се установиха значими и значителни разлики в абсолютните и относителни стойности на амплитудите от qЕЕГ измерванията на децата от Контролна група спрямо децата от група Детски аутизъм и група Синдром на Аспергер за отделните честоти съответно: делта, тета, алфа 1, алфа 2, бета 1 и бета 2 в лявата и дясната хемисфера. Поради тази причина приложихме непараметричен тест за работна характеристика на приемника (ROC анализ) за определяне на референтните стойности на qЕЕГ вълновата активност, които да послужат за критични маркери за ЕЕГ скринингов и диагностичен тест за отдиференциране на изследваните състояния детски аутизъм и синдром на Аспергер. При предложения метод за непараметричен тест за работна характеристика на приемника от значение се явява размерът

на площта под кривата на графиката. Анализът на кривата ROC често се прилага за измерване на диагностичната точност на биомаркер. Анализът води до две стойности: диагностична точност на биомаркера и оптимална стойност на среза. Този метод определя оптималната стойност на среза като стойност, чиято чувствителност и специфичност са най-близки до стойността на площта под кривата на ROC, а абсолютната стойност на разликата между стойностите на чувствителността и специфичността е минимална. На практика ROC кривата представлява картографиране на чувствителността спрямо всички възможни стойности на границата между случаите и контролите. За измерване на диагностичната способност на биомаркер е обичайно да се използват обобщени мерки като площта под кривата на ROC (AUC) и / или частичната площ под кривата на ROC (pAUC). ROC анализът осигурява оптималната стойност на среза за теста. Идентифицирането на граничната стойност „Cut Off“ / стойност на среза/ изисква едновременна оценка на чувствителността и специфичността.

Статистически анализ и определяне на Cut Off стойности за всяка честота в лявата и дясната хемисфера при сравнение на контролна група с експерименталната група от детски аутизъм и синдром на Аспергер

ROC анализ делта честота абсолютни стойности

Таблица № 17. ROC анализ за делта активност в лявата и дясната хемисфера между ЕГ и КГ

Тест за вариабилност	Площ	Стандартна Грешка	Асимпт. Значима В	Асимпт. 95% ДИ	
				Долна граница	Горна граница
ДелтаЛХ	,968	,010	,000	,949	,987
ДелтаДХ	,966	,010	,000	,947	,985

Колкото повече се увеличава чувствителността на един статистически инструмент, толкова повече се намалява неговата специфичност. В настоящия случай от графика № 25 се вижда, че спрямо различията в делта-активността и чувствителността и специфичността са много високи.

Таблица 18. ROC координати за делта-активност абсолютни стойности в лявата и дясната хемисфера между ЕГ и КГ

	Делта честота абсолютни стойности на амплитудите в μV		
	Cutpoint	Чувствителност	Специфичност
ЛХ	38,83	1,00	0,522
	65,10	0,903	0,90
	92,57	0,591	1,00
ДХ	41,13	1,00	0,644
	59,49	0,915	0,90
	106,175	0,54	1,00

ROC анализ за тета честота абсолютни стойности

Таблица № 19. ROC анализ за тета-активност абсолютни стойности в лявата и дясната хемисфера между ЕГ и КГ

Площ под кривата (AUC)					
Тест за вариабилност	Площ	Стандартна Грешка	Асимпт. Значаима В	Асимпт. 95% ДИ	
				Долна граница	Горна граница
ТетаЛХ	,893	,021	,000	,852	,934
ТетаДХ	,920	,018	,000	,886	,955

Таблица № 20. ROC координати за тета активност абсолютни стойности в лявата и дясната хемисфера между ЕГ и КГ

Тета честота абсолютни стойности на амплитудите в μV			
	Cutpoint	Чувствителност	Специфичност
ЛХ	18,865	1,00	0,267
	41,595	0,852	0,0,789
	83,92	0,204	1,00
ДХ	16,45	1,00	0,167
	39,285	0,863	0,800
	147,02	0,022	1,00

ROC анализ за алфа 1 честота абсолютни стойности

Таблица № 21. ROC анализ за алфа 1 активност абсолютни стойности в лявата и дясната хемисфера между ЕГ и КГ

Площ под кривата (AUC)					
Тест за вариабилност	Площ	Стандартна Грешка	Асимпт. Значима В	Асимпт. 95% ДИ	
				Долна граница	Горна граница
АлфаЛХ	,753	,035	,000	,685	,822
АлфаДХ	,775	,033	,000	,710	,840

Таблица № 22. ROC координати за алфа 1 активност абсолютни стойности в лявата и дясната хемисфера между ЕГ и КГ

Алфа1 честота абсолютни стойности на амплитудите в μV			
	Cutpoint	Чувствителност	Специфичност
ЛХ	12,53	1,00	0,089
	31,87	0,801	0,656
	151,145	0,0056	1,00
ДХ	10,495	1,00	0,056
	28,84	0,8409	0,700
	178	0,06	1,00

ROC анализ за алфа 2 честота абсолютни стойности

Таблица № 23. ROC анализ за алфа 2-активност в лявата и дясната хемисфера между ЕГ и КГ

Площ под кривата (AUC)					
Тест за вариабилност	Площ	Стандартна Грешка	Асимпт. Значима В	Асимпт. 95% ДИ	
				Долна граница	Горна граница
Алфа2ЛХ	,736	,033	,000	,671	,801
Алфа2ДХ	,764	,031	,000	,704	,824

Таблица № 24. ROC координати за алфа 2-активност абсолютни стойности в лявата и дясната хемисфера между ЕГ и КГ

Алфа2 честота абсолютни стойности на амплитудите в μV			
	Cutpoint	Чувствителност	Специфичност
ЛХ	6,705	1,00	0,044
	23,18	0,5625	0,744
	49,695	0,102	1,00
ДХ	6,925	1,00	0,0667
	23,430	0,539	0,856
	63,60	0,0227	1,00

ROC анализ за бета 1-честота абсолютни стойности

Таблица № 25. ROC анализ за бета 1-активност в лявата и дясната хемисфера между ЕГ и КГ

Площ под кривата (AUC)					
Тест за вариабилност	Площ	Стандартна Грешка	Асимпт. Значаима В	Асимпт. 95% ДИ	
				Долна граница	Горна граница
БетаЛХ	0,787	0,029	,000	0,730	0,843
БетаДХ	0,805	0,027	,000	0,753	0,858

Таблица № 26. ROC координати за бета 1-активност абсолютни стойности в лявата и дясната хемисфера между ЕГ и КГ

Бета1 честота абсолютни стойности на амплитудите в μV			
	Cutpoint	Чувствителност	Специфичност
ЛХ	8,44	1,00	0,056
	32,15	0,5681	0,80
	48,88	0,2386	1,00
ДХ	9,01	1,00	0,089
	30,18	0,6193	0,822
	57,32	0,142	1,00

ROC анализ за бета 2-честота абсолютни стойности

Таблица № 27. ROC анализ за бета 2 активност в лявата и дясната хемисфера между ЕГ и КГ

Площ под кривата (AUC)					
Тест за вариабилност	Площ	Стандартна Грешка	Асимпт. Значима В	Асимпт. 95% ДИ	
				Долна граница	Горна граница
Бета2ЛХ	0,864	0,022	,000	0,821	0,907
Бета2ДХ	0,879	0,021	,000	0,837	0,921

Таблица № 28. ROC координати за бета 2-активност абсолютни стойности в лявата и дясната хемисфера между ЕГ и КГ

Бета2 честота абсолютни стойности на амплитудите в μV			
	Cutpoint	Чувствителност	Специфичност
ЛХ	11,415	1,00	0,167
	24,74	0,7386	0,811
	72,985	0,210	1,00
ДХ	11,555	1,00	0,134
	25,895	0,727	0,856
	59,845	0,244	1,00

Както бе посочено в глава „Методи“, анализът на измерените величини за отделните честотни спектри може да се извърши по абсолютните стойности, както за тяхното относително съотношение между тях, съответно за лява и дясна хемисфери. Тук в графичен вид ще бъдат представени съответните стойности.

ROC анализ на относителните стойности на амплитудите между КГ и ИГ за отделните честоти:

ROC анализ за делта-честота относителни стойности

Таблица № 29. ROC анализ за делта-активност относителни стойности в лявата и дясната хемисфера между ЕГ и КГ

Площ под кривата (AUC)					
Тест за вариабилност	Площ	Стандартна Грешка	Асимпт. Значима В	Асимпт. 95% ДИ	
				Долна граница	Горна граница
ПроцДелтаЛХ	0,863	0,023	,000	0,818	0,908
ПроцДелтаДХ	0,870	0,021	,000	0,828	0,911

Таблица № 30. ROC координати за делта-активност относителни стойности в лявата и дясната хемисфера между ЕГ и КГ

Делта честота относителни стойности на амплитудите			
	Cutpoint	Чувствителност	Специфичност
ЛХ	19,340	1,00	0,156
	30,2977	0,772	0,80
	39,051	0,222	1,00
ДХ	19,068	1,00	0,178
	30,2622	0,7954	0,767
	39,111	0,3409	1,00

ROC анализ за тета-честота относителни стойности

Таблица № 31. ROC анализ за тета-активност в лявата и дясната хемисфера между ЕГ и КГ

Площ под кривата (AUC)					
Тест за вариабилност	Площ	Стандартна Грешка	Асимпт. Значима В	Асимпт. 95% ДИ	
				Долна граница	Горна граница
ПроцТетаЛХ	0,567	0,037	0,073	0,495	0,640
ПроцТетаДХ	0,574	0,037	0,048	0,502	0,647

Таблица № 32. ROC координати за тета-активност относителни стойности в лявата и дясната хемисфера между ЕГ и КГ

Тета честота относителни стойности на амплитудите			
	Cutpoint	Чувствителност	Специфичност
ЛХ	12,00	0,954	0,00
	17,2249	0,722	0,40
	30,467	0,011	0,99
ДХ	8,160	0,994	0,00
	16,6096	0,6875	0,40
	30,729	0,00	0,989

ROC анализ за алфа 1-честота относителни стойности

Таблица № 33. ROC анализ за алфа 1-активност в лявата и дясната хемисфера между ЕГ и КГ

Площ под кривата (AUC)					
Тест за вариабилност	Площ	Стандартна грешка	Асимпт. Значима В	Асимпт. 95% ДИ	
				Долна граница	Горна граница
ПроцАлфаЛХ	0,774	0,028	,000	0,719	0,830
ПроцАлфаДХ	0,757	0,030	,000	0,699	0,816

Таблица № 34. ROC координати за алфа 1-активност относителни стойности в лявата и дясната хемисфера между ЕГ и КГ

Алфа1 честота относителни стойности на амплитудите			
	Cutpoint	Чувствителност	Специфичност
ЛХ	9,657	1,00	0,165
	14,7681	0,722	0,700
	25,1149	0,167	1,00
ДХ	7,418	1,00	0,006
	13,7806	0,800	0,619
	29,535	0,04	1,00

ROC анализ за алфа 2-честота относителни стойности

Таблица № 35. ROC анализ за алфа 2-активност в лявата и дясната хемисфера между ЕГ и КГ

Площ под кривата (AUC)					
Тест за вариабилност	Площ	Стандартна грешка	Асимпт. Значима В	Асимпт. 95% ДИ	
				Долна граница	Горна граница
ПроцАлфа2ЛХ	0,815	0,028	,000	0,761	0,870
ПроцАлфа2ДХ	0,823	0,026	,000	0,772	0,875

Таблица № 36. ROC координати за алфа 2-активност относителни стойности в лявата и дясната хемисфера между ЕГ и КГ

Алфа2 честота относителни стойности на амплитудите			
	Cutpoint	Чувствителност	Специфичност
ЛХ	5,561	1,00	0,102
	8,6591	0,800	0,625
	18,286	0,0111	0,994
ДХ	6,04	1,00	0,187
	8,589	0,800	0,744
	16,19	0,01	0,995

ROC анализ за бета 1-честота относителни стойности

Таблица № 37. ROC анализ за бета 1-активност в лявата и дясната хемисфера между ЕГ и КГ

Тест за вариабилност	Площ	Стандартна Грешка	Асимпт. Значима В	Асимпт. 95% ДИ	
				Долна граница	Горна граница
ПроцБетаЛХ	0,715	0,034	,000	0,649	0,782
ПроцБетаДХ	0,759	0,031	,000	0,698	0,820

Таблица № 38. ROC координати за бета 1-активност относителни стойности в лявата и дясната хемисфера между ЕГ и КГ

Бета1 честота относителни стойности на амплитудите			
	Cutpoint	Чувствителност	Специфичност
ЛХ	5,8875	1,00	0,006
	12,49	0,600	0,716
	19,005	0 0,066	1,00
ДХ	6,943	1,00	0,028
	12,1424	0,689	0,687
	18,9961	0,0888	1,00

ROC анализ за бета 2-честота относителни стойности

Таблица № 39. ROC анализ за бета 2-активност в лявата и дясната хемисфера между ЕГ и КГ

Area Under the Curve					
Тест за вариабилност	Площ	Стандартна грешка	Асимпт. Значаима В	Асимпт. 95% ДИ	
				Долна граница	Горна граница
ПроцБета2ЛХ	0,488	0,037	0,740	0,415	0,560
ПроцБета2ДХ	0,546	0,037	0,219	0,473	0,619

Таблица № 40. ROC координати за бета 2-активност относителни стойности в лявата и дясната хемисфера между ЕГ и КГ

Бета2 честота относителни стойности на амплитудите			
	Cutpoint	Чувствителност	Специфичност
ЛХ	6,7903	0,9777	0,0
	12,1085	0,4667	0,534
	27,4969	0,01111	0,994
ДХ	7,068	0,97777	0,00
	12,1621	0,533333	0,540
	27,7780	0,011111	1,00

5. ОБСЪЖДАНЕ

В резултат на получените данни от статистическата обработка на абсолютните и относителни стойности на измерените амплитуди чрез количествено (q) ЕЕГ се установи следното:

5.1. Абсолютните стойности на амплитудите за децата от експерименталната група със синдром на Аспергер и детски аутизъм за значително по-високи спрямо децата от контролната група КГ. Причините за завишените абсолютни амплитудни стойности са израз на множество биологични фактори (виж патофизиология на РАС). Едно от обясненията за завишена амплитуда е, че тя е признак на „незрялост“ във функционирането на ЦНС, както посочва Whitford в неговите изследвания. При такава не добре регулирана активност са необходими завишени енергийни потребности на функциониращия мозък при децата с аутизъм. Централната нервна система на човек в своята биологична еволюция е устроена за максимално съхранение на използваната енергия и възможно най-пестелива спрямо енергийните източници за своята работа. Нарушеното устройство на невроналните вериги при аутистичното разстройство се изразява в тази повишена енергийна неефективност, за да може да се поддържа минимално необходимата дейност и завишените амплитуди са израз на функционална незрялост на ЦНС. Съществуват множество други клинични данни за функционална незрялост при децата със синдром на Аспергер и детски аутизъм спрямо нормотипичните им връстници. Тук в съображение трябва да се има пред вид биологичната хетерогенност на изследваните лица, различната възраст и особености в индивидуалното детско развитие. Редица физични фактори на околната среда също влияят на точността на записа – например влажност на въздуха, атмосферно налягане и околна температура. Изследването на деца със синдром на Аспергер и детски аутизъм се затруднява още повече, поради вече посочените поведенчески особености и предполагаема неврофизиологична хетерогенност на състоянието. Въпреки тези уточнения при нашите резултати се отчита уникален профил на електрофизиологичните промени и повишени абсолютни амплитудни стойности при ЕЕГ в покой. Статистическият анализ показва съществените разлики в абсолютните стойности на вълновата активност, като най-значителна разлика е в базисната делта активност. При сравнение на амплитудите между трите групи, след разликите в делта, се очертава съществена разлика в бета 2-активността, което е израз на дистрес и психично пренапрежение на нервната дейност.

Ние считаме, че чрез бета 2-активност аутистичният мозък опитва да компенсира недостатъчността на дългите мозъчни връзки чрез свръхактивирани на локални микровръзки. На трето място по значимост се явяват разликите в тета-активността. Както бе посочено в увода, тази честота е пряк критерий за интегритета на сензориката в нервната система на човек. Този резултат е израз на нарушения неврофизиологичен субстрат при децата със синдром на Аспергер и детски аутизъм.

При сравнение на КГ и обобщените стойности на „ЕГ“ значимостта на разликите в тета-активността е по-висока от тази на бета 2-честотата. Ако отчетем само това различие, можем да предположим, че дисфункцията в сензорния интегритет е с по-голямо значение в патофизиологията на детски аутизъм и синдром на Аспергер спрямо психичния дистрес, който изпитват засегнатите деца. Този извод може да бъде основа за подход при засегнатите деца чрез методи за сензорна терапия да се постигне подобрене в състоянието им.

Резултатите от сравнението на абсолютните амплитудни стойности на честотите между групите Детски аутизъм и Синдром на Аспергер посочват най-значима междухемисферна разлика. В лявата хемисфера е водеща разликата в делта-активността, докато в дясната хемисфера водеща е бета 2-честотата. Тази тема би следвало да е предмет на специално изследване. С наличните данни бихме могли да предположим, че характерно за „аутистичния мозък“ е когнитивният дефицит в лявата мозъчна половина с изразена бавна мозъчна активност. В дясната мозъчна половина доминират факторите, проявяващи се чрез дистрес спрямо функциите, които са локализирани там.

5.2. Обособиха се статистически значими разлики в относителните стойности на амплитудите на отделните вълни на изследвания спектър при сравнението на трите групи поотделно, между Контролната с Експерименталната група и между групите Детски аутизъм и Синдром на Аспергер.

На първо място по значимост на разликата между трите групи поотделно се откроява делта-активността. Както представихме в главата „Биомаркери на основата на qЕЕГ“, делта честотата (0.5 – 4 Хц) е базова, основна честота, генерирана от дълбоките структури на мозъка, като мозъчен ствол и разположената в него ретикуларна формация. Делта активността задава основния ритъм, към който се настройват всички

надлежащи функционално активни структурни невронни мрежи. Тази жизненоважна функция на ретикуларната формация е наречена в специализираната литература възходяща активираща система на мозъчния ствол (ВАСМС). Делта-активността е израз на зрелостта на централната нервна система, т.е. колкото е по-доминираща бавновълновата активност в будно състояние, толкова е „незряла“ дадена мозъчна дейност. От получените резултати можем да заключим, че функционално „аутистичният“ мозък е с доминираща бавно-вълнова активност, с невъзможност за регулиране на свързаните процеси, които се генерират в подкориято, за да достигнат до коровите полета.

Делта-ритъмът се смята за активиращ на всички възходящи структури и модулира всички мозъчни функции. При липса на добра свързаност между коровите структури, те автономно генерират висока бета-активност в компенсиране на дефицита на базова делта-честота. Както бе посочено в глава „Патогенеза“, съществуват хипотези (Casanova), че тази бета-активност е следствие на установените по-голямо количество къси вътрегирусни интерневронни връзки и дефицита на далечни корово-подкорови и вътрекорови пътища, като например фронто-таламични, фронто-париетални, таламо-кортикални трактуси и др. В резултат се получава явление на висока функционална активност в сравнително малки и ограничени участъци на централната нервна система с невъзможност за регулация и модулация на процесите в цялост. Ефектът е на претоварване на късите невронни мрежи и бързо достигане на състояние на задпределно задържане, като механизъм за блокиране и съхранение на ЦНС, което потвърждава изследванията на Cantor и Thatcher.

При изследване на относителните амплитудни стойности в алфаспектъра се отчитат специфични статистически значими разлики. Абсолютните стойности на алфа-вълните са близки по стойностите между Контролна и Експериментална група. Деца от КГ са със сравнително високи абсолютни алфа-стойности спрямо другите честоти. Деца със Синдром на Аспергер и детски аутизъм представят общо завишени стойности на всички амплитуди, включително на алфа-активността. На фона на разпределението на останалите вълни от спектъра и проведения относителен анализ на процентното съотношение помежду отчитаме, че в резултат е наличен дефицит на алфа-активността в експерименталната група с ДА и СА. Това се явява значим отличителен маркер при функционалния дефицит на хората с аутизъм.

Дефицитът в алфа-активността между 8-12 Хц и при специфичната честота между 12 и 15 Хц при децата с ДА и СА може да бъде обяснен със следните аргументи. Както посочихме в главата Етиопатогенеза на РАС, съществено важна е дейността на невронните мрежи с участието на огледалните неврони и неврони на von Economo. Установено е, че тези мрежи и системи осцилират функционално изключително в алфа-диапазона. Дефицитът в активността на тези структури е причината за алфа генераторен дефицит. Както посочихме, невронните мрежи с участието на огледални неврони и неврони на von Economo (VEN) са отговорни за важни психични качества, като анализиране на нови ситуации и представят мрежи и системи за научаване и изграждане на нови за модели още от най-ранното детство. Това са мрежи на емпатични връзки, с които ние осъзнаваме чувства и психични състояния на най-близките ни и в последствие на хората от нашето обкръжение. Тези качества липсват при хората, страдащи от РАС.

По-слабата статистическа разлика в тета-дейността между 4-8 Хц при децата от контролната група и децата от експерименталните групи ДА и СА намира следното обяснение според така посочената литературна справка в глава „Невро-биологични теории за ЕЕГ промени и биомаркери“. Осцилациите в този диапазон се генерират предимно от структури на средния мозък, като таламус и хипокамп с проекция предимно към фронталните корови области, но също и към всички други корови полета. При някои от изследваните деца със синдром на Аспергер и детски аутизъм има съществена диспропорция в тета-активността, спрямо контролната група. Тета-активността е пряк израз на процесите в първичната сензорна преработка на постъпващите стимули както от външната среда, така и от соматичната сензорика. Дисфункцията в тази активност е в пряка връзка с така наблюдаваната сензорна дезинтеграция при много от децата от спектъра (виж глава „Етиопатогенични аспекти на РАС“). Видимо, тези деца са непохватни, със сравнително късно прохождение и нестабилна походка и баланс. Често това са деца със силна чувствителност и към най-слаби стимули (общо сетивни, слухови и зрителни) или при условия на силно потискане на сензорната преработка. Тези деца се изявяват с нечувствителност и висок праг на всякакъв вид дразнение, до степен да не реагират на болка. Нарушенията в тета-активността често се асоциират с хиперактивно поведение по бавен тип.

При сравнение на групите Детски аутизъм и Синдром на Аспергер се отчитат специфични разлики.

На първо място по значимост е бета 2-честотата, която както изтъкнахме, най-често е израз на психичен дистрес. Стойностите на бета 2 са по-високи при Детски аутизъм, което корелира с по-високи нива на тревожност за тази група.

Следващ по значимост е алфа 1-спектърът, като отново тази разлика доминира в групата Детски аутизъм.

На трето място по значимост е разликата в тета активността. Тази триада от висока тревожност, лоша сензорна интеграция и слабост във функциите за емпатия и разбиране на обкръжаващата среда на практика се явяват основните три компонента, с които се описва аутистичният спектър. Необходими са много по-фундаментални изследвания в областта за категорично доказване на това твърдение, но вероятно това са основните патофизиологични и психоневрологични маркери за разстройството аутизъм.

5.3. След обособяване на характерните различия в абсолютните и относителни стойности на амплитудите в разглеждания честотен спектър се изследва дали съществува хемисферна асиметрия в тази дейност. В резултат се установи, че има малки различия за някои вълни между лявата и дясната хемисфера. Този резултат е в съответствие с данните от изследванията на Boddaert и Waiter, представен в главата ЕЕГ биомаркери при РАС. Тази разлика не би трябвало да е много голяма и при контролната група от здрави деца, поради физиологичния баланс в нервната дейност в цялост и сравнително дискретната доминантност в мозъчната активност. Според нашите данни получаваме слаби различия в тета- и делта-активността при децата със синдром на Аспергер и детски аутизъм, като в лявата хемисфера тази дейност е по-слаба спрямо дясната. За да бъде с максимална точност изследването, е необходим задълбочен анализ на хемисферната доминантност, което е тясно свързано със състояния като леворъкост, по-силен долен крайник, точност и координация на движенията и т.н. Такъв тип задълбочен анализ не беше цел на настоящото изследване, а само да установи дали има съществени различия в хемисферната активност в групите КГ и тези на детски аутизъм и синдром на Аспергер.

При контролната група (КГ) се отчете най-голяма статистическа разлика за тета-активност, като тя е по-голяма в дясната хемисфера. Следва

делта-честотата, като също тя доминира в дясната хемисфера. Съществена е разликата в алфа активността, също предимно представена в дясната хемисфера.

Бета 1- и бета 2-активността се оформя като приоритет на лявата хемисфера. Тези данни съвпадат с предишни изследвания и стандарти въз основа на голяма база данни за норма в детска възраст (по Tilt & Thatcher)

За групата Детски аутизъм се установи, че има най-голяма разлика при бета 2-активността. Както бе изтъкнато в предходни резултати, те са израз на повишената свързаност на локално ниво в невронните клъстери на мозъчната кора. Тази дезорганизирана бърза активност се счита за причина за невъзможност за правилна обработка на нервната информация, липсата на пластичност в нервната свързаност и е в резултат за слаби езекутивни и познавателни функции, както изтъква Stroganova. Невъзможността за гъвкави и различни от обичайните решения намира своето обяснение като следствие на завишена бета 2-активност в левите префронтални полета. Следваща по сила на ефекта е разликата в амплитудите на тета-честотата. Тя е израз на възможността за първична преработка на сензорната информация. Известно е, че пациентите с детски аутизъм проявяват тежък сензорен дефицит и дезорганизация на тези процеси.

За групата деца със синдром на Аспергер се установи, че има минимални различия с хемисферната активност. Този резултат също съвпада с представените заключения, като този феномен може да е причина и теоретично обяснение за състоянието. Липсата на водеща доминантност в мозъчната дейност при децата със синдром на Аспергер представя в буквален смисъл „еднаквост“ в процесите на мислене и вземане на решение. Характерно за засегнатите от Аспергер синдром деца е следване на готови изградени схеми, изискване на еднаквост и повторемост в ежедневието, следване на едни и същи маршрути на движение и контакт и комуникация с вече добре познати хора. Тази еднаквост е характерна дори в изграждането на речта, в синтактичната ѝ структура и поради тази причина в ограничаваната насоченост на разговора.

Обобщено за експерименталната група на деца с детски аутизъм и синдром на Аспергер се намериха следните статистически различия в хемисферната доминантност: най-голям ефект на различие се представя в бета 2-активността, като при децата с детски аутизъм тази величина е по-голяма в лявата хемисфера спрямо децата със синдром на Аспергер. Следваща по сила на ефекта е делта-активността, като тя превалява в

дясната хемисфера при децата с детски аутизъм (ДА). Следваща по сила разлика е в бета 1 спектъра, като тя доминира в лявата хемисфера при децата със синдром на Аспергер. Със същата сила на ефекта се представя разликата на алфа 2 активност с доминантност в лявата хемисфера при децата с детски аутизъм. Следващата асиметрия е в тета-честота и най-слаба групова разлика се отчита за алфа-активност в лявата хемисфера.

6. АЛГОРИТЪМ ЗА qЕЕГ СКРИНИНГ И ИНСТРУМЕНТАЛНА ДИАГНОСТИКА ПРИ ДЕЦА СЪС СИНДРОМ НА АСПЕГЕР И ДЕТСКИ АУТИЗЪМ

От представените статистически резултати става възможно определянето на Cut Off стойности на базата на ROC (Receiver Operating Characteristic) анализа за всяка честота в лявата и дясната хемисфера. Чрез този метод се определя оптималната стойност на среза като стойност, чиято чувствителност и специфичност са най-близки до стойността на площта под кривата на ROC, а абсолютната стойност като разлика между стойностите на чувствителността и специфичността. Според изведените резултатите се препоръчва използването на предложения метод за намиране на чувствителна и специфична граница и на тази основа ни дава възможност да изведем гранични стойности за абсолютни и относителни нива, над които скрининговото изследване трябва да ни насочва към повишен риск за детски аутизъм или синдром на Аспергер при изследваното дете:

Таблица 41. Линия на среза (Cut Off) стойности за всяка честота в лявата и дясната хемисфера при сравнение на контролна група с експерименталната група от детски аутизъм и синдром на Аспергер

Линия на среза / Cut Off points							
		ДелтаЛХ	ТетаЛХ	Алфа 1ЛХ	Алфа 2ЛХ	БетаЛХ	Бета 2ЛХ
Лява хемисфера	Амплитуда в μV	65,10	41,595	31,87	23.18	32.15	24,74
	%	30.2977%	17,2249%	14,7681%	8,6591%	12,491%	12,1085%
		ДелтаДХ	ТетаДХ	Алфа 1ДХ	Алфа2ДХ	БетаДХ	Бета 2ДХ
Дясна хемисфера	Амплитуда в μV	59,49	39,285	28.84	23.430	30.18	25,895
	%	30,2622%	16,6096%	13,7806%	8,589%	12.1424%	12,162%

Тъй като при всички определени срезове получаваме нива на специфичност и чувствителност над 75%, въз основа на изведените стойности можем да заключим, че следните абсолютни стойности на ЕЕГ амплитуди могат да бъдат скринингов маркер за детски аутизъм или синдром на Аспергер при:

- Абсолютни амплитуди за делта честота над $65,10\mu V$ в Лява хемисфера (ЛХ) и $59,49\mu V$ за дясната хемисфера (ДХ)
- Абсолютни амплитуди за тета-честота над $41,595\mu V$ за ЛХ и $39,285\mu V$ за ДХ
- Абсолютни амплитуди за алфа 1-честота над $31,87\mu V$ за ЛХ и $28,84\mu V$ за ДХ
- Абсолютни амплитуди за алфа 2-честота над $23,18\mu V$ за ЛХ и $23,430\mu V$ за ДХ
- Абсолютни амплитуди за бета 1-честота над $32,15\mu V$ за ЛХ и $30,18\mu V$ за ДХ
- Абсолютни амплитуди за бета 2-честота над $24,74\mu V$ за ЛХ и $25,895\mu V$ за ДХ

От срезове за стойностите на относително разпределение на амплитудите по отделните честоти с висока площ под изчислената крива и с най-висока чувствителност и специфичност се отличават стойностите за делта, алфа 2, алфа 1 и бета 1. Стойностите на срезове за тези ЕЕГ честоти могат да бъдат ползвани като диагностични маркери за състоянията детски аутизъм и синдром на Аспергер, съответно:

- Относителни амплитуди за делта-честота над 30,2977% за ЛХ и 30,2622% за ДХ
- Относителни амплитуди за алфа 2-честота под 8,6591% за ЛХ и под 8,589% за ДХ
- Относителни амплитуди за алфа 1-честота под 14,7681% за ЛХ и под 13,7806% за ДХ
- Относителни амплитуди за бета 1-честота над 12,491% за ЛХ и над 12,142% за ДХ

Използваният метод с изследване на ограничен брой отвеждания от централни полета се доказва от практиката като удобен за ежедневно приложение и обработка на получената информация. Стандартизирането на използваните скали за Алгоритъм за масов скрининг на деца в България и въвеждане на qЕЕГ инструментална методика на нарушенията от аутистичния спектър би спомогнало за ранно и обективно поставяне на диагноза.

7. ИЗВОДИ

1. Потвърди се наличието на специфични (q)ЕЕГ маркери за децата с детски аутизъм (ДА) и синдром на Аспергер (СА) чрез висока чувствителност на скрининговата методика.

2. Установи се наличие на сигнификантно значима (q)ЕЕГ разлика между резултатите от контролната и изследваните групи от Детски аутизъм и Синдром на Аспергер, което потвърждава изказаната от нас хипотеза.

3. По отношение на междухемисферната доминантност се намериха специфични различия в честотната активност между лявата и дясната хемисфера, макар статистически недостатъчно убедителни. Представените разлики са достатъчни за определяне на тенденция в особеностите на начина на функциониране на централната нервна система при деца със синдром на Аспергер и детски аутизъм.

4. Получените в проучването данни дават основание за включване на представения метод и предложения Алгоритъм за qЕЕГ скрининг при деца с детски аутизъм и синдром на Аспергер в комплекс за ранен скрининг на състоянията, заедно с обичайните тестове в клиничната практика.

5. Предложената методика на оценка представлява аргументирана предпоставка за насочване на детето за цялостна оценка на нервно-психичното развитие.

6. Извършеният от нас количествен ЕЕГ анализ показва висока чувствителност към специфичните промени в мозъчната активност при двете клинични състояния чрез изработения алгоритъм за qЕЕГ скрининг.

7. Използваният метод с изследване на ограничен брой ЕЕГ отвеждания се доказва от практиката като много информативен и удобен за ежедневно приложение и обработка на получената информация. Стандартизирането на използваните скали за българските условия би направило още по-достъпно и приложимо в страната за масов скрининг и по-точна инструментална диагноза на нарушенията от аутистичния спектър.

Количественият ЕЕГ анализ на разстройството от аутистичния спектър ще послужи за изясняване на все още неразпознатите биологични и физиологични механизми, водещи до нарушението.

8. ПРИНОСИ

Приноси с предимно научен характер:

1. Обогаляване на българския опит по отношение на диагностиката на детски аутизъм и синдром на Аспергер.
2. Диагностициране за белези на детски аутизъм и синдром на Аспергер в най-ранна възраст, преди ясната клинична изява.
3. Предлага се въвеждане на нов критерий по отношение на диагностиката на детски аутизъм и синдром на Аспергер – класификационен принос.
4. Получените резултати от количествен ЕЕГ анализ на деца със синдром на Аспергер и детски аутизъм изясняват специфични неврофизиологични и психофизиологични особености на функциониране на централната нервна система на представените групи.
5. Предлага се на qЕЕГ метод за отдиференциране на детски аутизъм от синдром на Аспергер.

Приноси с предимно клинично приложение:

1. Използване на метод, който мотивира нов подход в лечението, свързан с модулиране на мозъчната биоелектрична активност.
2. Адаптиране на методика за скрининг на деца с различна изразеност на симптомите на детски аутизъм и синдром на Аспергер и формиране на групи според клиничната тежест.
3. Включване на qЕЕГ изследване към батерия от методики за цялостна оценка и диагностика на детски аутизъм и синдром на Аспергер.
4. Предлага се на работещ алгоритъм за qЕЕГ диагностика на състоянията детски аутизъм и синдром на Аспергер в болничната и извънболничната медицинска практика, допринасящ за ранна интервенция и по-успешна терапия.

9. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обобщение на представените данни от литературния обзор и изградените върху тях хипотези за специфичните qЕЕГ различия между контролната група от нормотипични деца и експерименталната група от деца със синдром на Аспергер и детски аутизъм. Получените резултати са достатъчно показателни и статистически значими, за да се оцени значимостта на количествения ЕЕГ анализ за диагностика на децата от експерименталните групи и охарактеризиране на специфичната им мозъчна дейност. Анализът показва, че методът е достатъчно чувствителен към променената функция на мозъчна регулация, характерна за аутистичния мозък. Освен за разкриване на полетата на променена мозъчна дисфункция, методът помага за по-точното диференциране на групите на детски аутизъм и синдром на Аспергер, въпреки широката хетерогенност в клиничната изява и поведенческите особености. Представеният метод и получените резултати са път за разработване на персонализирани стратегии за интервенции.

От получените резултати става ясно, че децата със синдром на Аспергер и с детски аутизъм представят специфични ЕЕГ патерни по отношение на честотната активност и хемисферна симетрия. Доби се ново разбиране за неврофизиологичното значение на мозъчната дейност в алфа- и мю-спектъра. Показва се значението на делта-активността като критерий за степента на съзряване на мозъчната дейност. При децата с типично развитие ниските честоти са склонни да намаляват с възрастта от детството до зряла възраст, докато високите честоти нарастват. Децата с аутизъм имат късно съзряване, тъй като показват по-бавна вълна и по-малко алфа-активност в сравнение с типичните контроли за възрастта.

Доказаха се и трите хипотези чрез статистически анализ на получените резултати. Бяха постигнати поставените цел и задачи, а именно да се проведе количествен ЕЕГ анализ за диагностика на детски аутизъм и синдром на Аспергер, да се изолират специфични ЕЕГ маркери за детски аутизъм и синдром на Аспергер. Да се изследва за наличие на различие между ЕЕГ патерните на детски аутизъм и синдром на Аспергер, да се сравни вълновият спектър между лявата и дясната хемисфера и да се създаде алгоритъм за ранен ЕЕГ скрининг и инструментална диагностика на деца с детски аутизъм и синдром на Аспергер.

Използваният qЕЕГ метод с изследване на ограничен брой отвеждания се доказва от практиката като много удобен за ежедневно приложение

и обработка на получената информация. Стандартизирането на използваните скали за българските условия би направило още по-достъпно и приложимо в страната ЕЕГ анализа за масов скрининг и по-точна инструментална диагноза на нарушения като детски аутизъм и синдром на Аспергер.

Представените изследвания за специфичните невроанатомични особености на индивиди от аутистичния спектър и идентифицираните аномалии в нискочестотните и висока честотните съотношения, топка и амплитуди, кохерентност и асиметрия на мозъчните функции се явяват изключително важни методологични и клинични въпроси, които изискват внимание при прегледа на данните и за планирането бъдещи изследвания.

Нови усъвършенствани методи за анализ като ентропен или клъстерен анализ ще бъдат полезни за идентифициране на аутистични подгрупи със специфични неврофизиологични характеристики, осигурявайки по този начин различни мозъчни ендотипове, за които да се ползват от различни стратегии за интервенция. По този начин този вид показатели върху мозъчната функция ще се използват в бъдеще за разработване на персонализирани лечения (например чрез използване на неврофийдбек тренинги), както и оценка на ефектите от терапиите чрез количествен анализ на мозъчната активност. Отчитане на qЕЕГ промяна на мозъчната активност в конкретна област на ЦНС може да бъде бърз и обективен показател за наблюдение на ефекта от лечението.

10. ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Dimitrov P., Petrov P., Aleksandrov I., Dimitrov I., Mihailova M., Radkova G., Dimitrova R.,; Quantitative EEG comparative analysis between autism spectrum disorder (ASD) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD); J of IMAB. 2017 Jan-Mar;23(1):1441-1443; DOI: <https://dx.doi.org/10.5272/jimab.2017231.1441>.
2. Dimitrov P; Direct transcranial current stimulation (tDCS) and speech therapy in autism spectrum disorder (ASD) children; Limitless! Augmentation of Brain Function, Frontiers conference, Lausanne, Switzerland, Sep 2018
3. Filkova S., Krasteva M., Dimitrov P.,; Adapted motor activity of children with special needs; World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences, Volume 5, Issue 8, 72-78; doi:10.20959/wjpps20168-7331, 2016
4. Krasteva M., Filkova S., Dimitrov P.,; Parents`s survey for implementation of yoga flay in children with autism ; World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences, Volume 5, Issue 7, 138-144; doi:10.20959/wjpps20167-7136, 2016
5. Димитров П., Александров И., Стоянов В., Иванова В., Петров П., „Съвременна диагностика на разстройствата от аутистичен спектър (РАС)“, Варненски свободен университет “Черноризец Храбър”, Университетско издателство, 2016; ISSN 1314–0507
6. Димитров П., Игнатова-Илич С.; Транскраниална електростимулация и логопедична работа при деца с аутизъм; Международна конференция „Логопедични терапии“, Албена 2017, ISBN 978-954-9458-24-4
7. Димитрова В., Игнатова-Илич С., Димитров П.; Реч и ранно детско развитие; Международна конференция „Логопедични терапии“, Албена 2018, ISBN 978-954-9458-25-1
8. Димитров П., „Липсващото родителство – от Фейсбук до Бейби ТВ“, Втора научнопрактическа конференция „Детето като пациент. Отговорното и липсващото родителство в нашата практика“ МУ-Варна, Филиал Велико Търново, ISBN 978-619-221-133-2, 2018
9. Димитров П., Персонализиран подход в медицината – qEEG анализ за избор на медикаментозно лечение при деца с хиперактивно поведение и дефицит на внимание; Първа международна педиатрична научно-практическа конференция “Заедно За Децата На България!”, 2019

УЧАСТИЕ В НАУЧНИ ПРОЕКТИ ПО ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИЯТА

Фонд наука към Медицински университет Варна – Проект 2015/013

„Изработване на алгоритъм за диагностика на разстройства от аутистичния спектър въз основа на функционален ЕЕГ анализ“