

PERVAZIVNI RAZVOJNI POREMEĆAJI

BISERKA REŠIĆ¹, MIRSALA SOLAK², JASMINKA REŠIĆ¹, MARIN LOZIĆ¹

Pervazivni razvojni poremećaj (engl. Pervasive Developmental Disorders - PDD) je skupina kognitivnih i bihevioralnih poremećaja koji s obzirom na povećani morbiditet, ishod bolesti, utjecaj na obitelj i ekonomsko opterećenje društva predstavljaju jedan od najtežih razvojnih poremećaja. Obuhvaća autizam, Aspergerov sindrom, dječji dezintegrativni poremećaj (CDD, engl. Childhood Disintegrative Disorder) i Rettov sindrom. Karakteriziraju ga poremećaj socijalizacije, poteškoće u verbalnoj i neverbalnoj komunikaciji te restriktivni i repetitivni obrasci ponašanja. Kod značajnog broja djece prisutna je i smanjena razina intelektualnog razvoja. Kao glavni etiološki čimbenik smatra se da su genetski poremećaji s jakom interakcijom vanjskih čimbenika. Dijagnostički pristup zahtjeva multidisciplinarni pristup, a temelje se na strukturalnim promjenama mozga, te promjenama na razini stanice i neuralne mreže.

Deskriptori: AUTIZAM, ASPERGEROV POREMEĆAJ, RETTOV SINDROM, DEZINTEGRATIVNI POREMEĆAJ, NEODREĐEN PERVAZIVNI RAZVOJNI POREMEĆAJ, NEUROBIOLOGIJA, LIJEČENJE

UVOD

Spektar autističnih poremećaja ili pervazivni razvojni poremećaji (engl. Pervasive Developmental Disorders - PDD) obuhvaćaju skupinu kognitivnih i bihevioralnih poremećaja koje karakteriziraju poremećaj socijalizacije, poteškoće u verbalnoj i neverbalnoj komunikaciji i restriktivni i repetitivni obrasci ponašanja (1). U ovu skupinu poremećaja ubrajaju se autizam, Aspergerov sindrom, dječji disintegrativni poremećaj (engl. Childhood Disintegrative Disorders - CDD) i Rettov sindrom. Intelektualni razvoj varira od teških oblika mentalne retardacije do normalne ili natprosječne razine inteligencije (2).

POVIJESNI PRIKAZ

Kenner prvi put spominje autizam 1943. g. opisujući 11 djece sa "autističnim poremećajem" (3). Sva djeca su se prezentirala jedinstvenim obrascem ponašanja koji je uključivao socijalnu otuđenost, opsesivnost, stereotipije i eholaliju. Tijekom 20. stoljeća za autizam se mislilo da je jedna od manifestacija psihoze. Tek sedamdesetih godina po prvi put su klasificirani kriteriji za ovaj poremećaj (4). Za sam termin "spektar autističnih poremećaja" zaslužan je Allen (5). U sklopu Diagnostic and Statistical Manual III (DSM III) klasifikacije autizam je po prvi put jasno odijeljen od psihoze i uvršteno kao jedan od 6 simptoma karakterističnih za autizam.

U sklopu DSM IV klasificirano je 5 poremećaja pod nazivom razvojni pervazivni poremećaji, što se u velikoj mjeri i podudara sa Međunarodnom klasifikacijom bolesti (ICD 10) Svjetske zdravstvene organizacije. Iako je DSM III klasificirao autizam kao pervazivni razvojni poremećaj, ovaj termin se koristio samo za teže kliničke slučajeve. Tek je DSM IV klasifikacija uvela komponentu "kvalitativno" kako bi opisala spektar simptoma,

za razliku od prethodnog razdoblja kada se za postavljanje dijagnoze zahtijevalo samo prisustvo ili odsustvo simptoma.

UČESTALOST

Spektar autističnih poremećaja je jedan od najčešćih razvojnih poremećaja dječje dobi, prevalencija je jedan na svakih 500 ili 1000 ljudi (6). Omjer muškaraca i žena tradicionalno je iznosio 3:1 do 4:1, međutim smatra se kako taj omjer varira ovisno o kvocijentu inteligencije, od 2:1 ako se kao mjerilo uzme znatna kognitivna disfunkcija do 4:1 u onih sa normalnom funkcijom (7, 8). Značajnom broju djece autizam se dijagnosticira tek kada se jave liječniku zbog poremećaja u učenju ili simptoma ADHD-a (9). Za pervazivne razvojne poremećaje se smatralo da je rijetka pojava, te da se javlja u 3-4 slučaja na 10000 individua iako su dokazi koji su podupirali tu tvrdnju bili dosta slabi.

Novije studije su pokazale povećanu prevalenciju djece sa autističnim spektrom (tj. s autizmom i autizmu sličnim poremećajima), približno oko 18,7 na 10000 stanovnika, uz izuzetak Aspergerova sindroma. Ako se u obzir uzme i

¹Klinička bolnica Split
Klinika za dječje bolesti
Klinički odjel za dječju neurologiju
i endokrinologiju
²KBC Zagreb

Adresa za dopisivanje:
Doc. dr. sc. Biserka Rešić
Klinička bolnica Split
21000 Split, Spinčičeva 1
E-mail: biserka.resic@st.t-com.hr
bresic@kbsplit.hr

Aspergerov sindrom, stopa prevalencije raste gotovo do 1% zahvaćene populacije. Neka istraživanja su pokazala da je prevalencija pojave autizma u djetinjstvu 1:1000. Može se slobodno zaključiti da u ovom trenutku nije moguće odrediti da li zaista postoji povećana učestalost pojave autizma i njemu sličnih poremećaja ili je ta činjenica odraz boljeg prepoznavanja i dijagnosticiranja poremećaja u općoj populaciji (9).

ETIOLOGIJA

Najčešće se smatra da je u podlozi pervazivnih razvojnih poremećaja genetski poremećaj, međutim evidentno je da autizam nije bolest, koja je rezultat promjene u jednom genu. Danas se smatra da se radi o poligenski nasljednoj bolesti uz snažan utjecaj okolinskih čimbenika. Proučavano je preko 100 potencijalnih gena značajnih za patogenezu autističnog poremećaja, međutim niti jedan nije dokazan ključnim za razvoj autizma (10). Složenost i varijabilnost simptoma unutar ove grupe poremećaja ukazuje na multiplu etiologiju. Studije provedene na blizancima su pokazale kako postoji snažna genetska komponenta u slučajevima idiopatskog autizma (11). U obiteljima koja imaju autistično dijete vjerojatnost da i slijedeći potomci imaju ovaj poremećaj je 50 puta veća nego u preostaloj populaciji. U manje od 10% slučajeva etiologija autističnog poremećaja može biti povezana sa poznatim genetskim poremećajima karakterističnih fenotipskih osobina. Najčešće se radi o djeci sa tuberomom sklerozom, fragilnim X kromosomom pa čak i s nekim kongenitalnim miopatijama kao što je kongenitalna miotonička distrofija (12). Virusne infekcije mogu utjecati na oštećenje nezrelog mozga prenatalno i u ranoj dojenačkoj dobi, što može imati određenu ulogu u patogenezi autističnih poremećaja. Najčešće se spominju rubeola, citomegalovirus i infekcije uzrokovane herpes simplex virusima (13-15).

Utjecaj dugogodišnje izloženosti niskim dozama žive na pojavu PDD je predmet kontroverzi već dugi niz godina, budući da je dokazana njena neurotoksičnost na fetus u trudnica koje su bile izložene velikim dozama žive u ribljaj hrani (16). Međutim, do danas ne po-

stoji znanstveno dokazana veza između pojave autizma i izloženosti živi (17). U posljednje vrijeme objavljeno je nekoliko istraživanja o potencijalno novoj varijanti autizma u djece koja se povezuju s enterokolitisom neposredno nakon cijepljenja Mo-Pa-Ru cjepivom (18, 19). Radi se o pojavi autističnog poremećaja kojeg karakterizira regresija u razvoju i gastroenterološki simptomi, koji se pojavljuju kratko vrijeme nakon cijepljenja. Prema mišljenju ovih autora ovo bi mogla biti nova varijanta autističnog poremećaja i upravo bi ona mogla biti uzrok sve veće učestalosti pojave autizma (20). U istraživanju koje su proveli Fombonne i sur. nije dokazana veća učestalost niti ranija dob pojave autističnog poremećaja u djece cijepljene sa Mo-Pa-Ru, kao niti statistički značajna veza između zastoja u razvoju i gastroenteroloških simptoma (21). Autori zaključuju kako nema statistički značajne međuovisnosti između pojave autističnog poremećaja i imunizacije s Mo-Pa-Ru cjepivom. Dostignuće u neuroslikovnim pretragama omogućilo je razjašnjenje makrokranije autistične djece u ranom djetinjstvu.

Tijekom ranog djetinjstva, u djece sa autističnim poremećajem nalazi se abnormalnost u volumenu mozga, uključujući i bijelu i sivu tvar (22). Veličina mozga pri rođenju je normalna. Volumen mozga u djece s autizmom je veći do 10% za razliku od zdrave djece, međutim do odrasle dobi se vrati u normalu. Nekolicina autora je proučavala abnormalnosti u razvoju i veličini mozga u djece sa autističnim poremećajem, te su evidentirane razlike i u malom mozgu, hemisferama mozga, amigdali i hipokampusu (23-25). Čini se da je volumen bijele tvari neposredno ispod kore velikog mozga najviše povećan, dok je u malom mozgu najviše zahvaćen vermis u kojem prevladava siva tvar (26, 27). Ova otkrića su značajna jer bi mogla objasniti neurobiološke mehanizme u patogenezi autističnog poremećaja. Temeljem istraživanja funkcionalna magnetska spektroskopija mogla je prikazati kvalitativne i kvantitativne promjene mozga, odnosno povećanje volumena bijele i sive tvari, a koje bi najvjerojatnije bile odraz promjena u broju i veličini neurona i glija stanica, sazrijevanju aksona, dendrita i sinapsi, programirane

smrti stanica te proizvodnje kortikalnih veza, mijelinizacije i aksodendritičkog "obrezivanja" (28). Opisan je i upalni odgovor u frontalnom korteksu i malom mozgu, uz stvaranje citokina i aktivaciju mikroglije i astrocita (29).

Uloga serotonina u patogenezi autističnih poremećaja je bila predmet najviše znanstvenih istraživanja, budući da se zna za njegovu ulogu u percepciji koja je deficitarna u autizmu ali i zbog otkrića da manjak triptofana (koji je prekursor serotonina) u prehrani dovodi do pogoršanja simptoma autizma (30, 31). Također je pokazana veća učestalost autizma ako je trudnica bila izložena supstancama koje povišuju razinu serotonina, kao što su to kokain i alkohol (32, 33). Kod autistične djece povećana je razina serotonina, pa lijekovi koji blokiraju ponovnu pohranu serotonina najčešće su terapijsko sredstvo, budući da značajno smanjuju simptome autističnih poremećaja. Zanimanje za ulogu dopamina u razvoju autizma potaknula je činjenica da lijekovi koji djeluju kao blokatori dopamina imaju pozitivan učinak na neke oblike autističnih poremećaja (34). Smatra se da je dopaminergički sustav pretjerano aktivan kod autističnih poremećaja, međutim dodatna istraživanja su potrebna kako bi potkrijepila ovo zapažanje. O ulozi noradrenalina, acetilkolina, oksitocina, kortizola, glutamata i GABA-e u patogenezi autističnih poremećaja provode se istraživanja, međutim još uvijek su na samim počecima.

KLINIČKA SLIKA

Sva djeca koja boluju od autizma pokazuju deficit u socijalnim interakcijama, verbalnoj i neverbalnoj komunikaciji te imaju stereotipne, ponavljajuće pokrete i radnje. Postoje značajne varijacije u izraženosti simptoma i zahvaćenosti kognitivnih funkcija od izrazite mentalne retardacije do natprosječne inteligencije. U skupinu pervazivnih razvojnih poremećaja (PDD) spadaju (36-1): autizam, Aspergerov sindrom, Dječje dezintegrativne bolesti, Rettov sindrom te Pervazivni razvojni poremećaj - nespecifiran (Tablica 1).

Tablica 1.
Dijagnostički kriteriji za autistične poremećaje (DSM IV)

Table 1
Diagnostic criteria for Autistic disorders (DSM IV)

- Ukupno šest (ili više) upita pod 1, 2 i 3, i to najmanje dva pod 1, te po jedan pod 2 odnosno 3:
- (1) Kvalitativno oštećenje socijalnih interakcija koje se manifestira kao najmanje dvoje od sljedećeg:
- Znatno oštećenje neverbalnih načina ponašanja kao što su pogled oči u oči, izraz lica, držanje tijela i geste kojima se uspostavljaju socijalne interakcije
 - Ne razvijaju se odnosi s vršnjacima koji bi bili primjereni razvojnog stupnju
 - Nema spontane podjele uživanja, interesa ili dostignuća s drugim ljudima (npr. ne daju do znanja, ne donose ili ne pokazuju predmete koje smatraju zanimljivima)
 - Nema socijalne ili emocionalne uzajamnosti
- (2) Kvalitativno oštećenje komuniciranja koje se manifestira sa najmanje jednim od sljedećeg:
- Kasni, ili potpuno izostaje, razvoj govornog jezika (nije praćen pokušajem kompezacije alternativnim načinima komuniciranja kao što su geste i mimika)
 - Kod osoba s primjereno razvijenim govorom, izrazito oštećenje sposobnosti započinjanja i održavanja konverzacije
 - Stereotipna i repetitivna uporaba govora ili idiosinkratski govor
 - Izostaju različiti, spontani oblici igara pretvaranja ili oponašanja primjereni razvojnog stupnju
- (3) Ograničeni, repetitivni i stereotipni modeli ponašanja, interesa i aktivnosti, koji se manifestiraju kao najmanje jedno od sljedećeg:
- Zaokupljenost jednim ili s više stereotipnih i restriktivnih modela interesa, koja je abnormalna ili intezitetom ili usmjerenošću
 - Uočljivo nefleksibilno priklanjaje specifičnim, nefunkcionalnim rutinama ili ritualima
 - Stereotipni i repetitivni motorički manirizmi (npr. lupkanje ili savijanje prstiju odnosno šake, ili složeni pokreti cijelog tijela)
 - Trajna zaokupljenost dijelovima predmeta
- Kašnjenje ili abnormalno funkcioniranje na barem jednom od sljedećih područja, prije 3. godine života: (1) socijalne interakcije, (2) upotrebe govora kao sredstva socijalne komunikacije, ili (3) simboličke ili imaginativne igre.
 - Smetnja se ne može bolje opisati kao Rettov poremećaj ili Dezintegrativni poremećaj u djetinjstvu

Autistični poremećaj

U dojenačkoj dobi autistična djeca ne podižu ruke kada ih osoba podiže u naručje, ne smiješe se kod uspostavljanja socijalnog kontakta. Neka djeca uspostavljaju kontakt oči u oči, međutim on je kratkotrajan i nema svrhu privlačenja nečije pažnje. Druga djeca uspostavljaju kontakt na neprimjeren način, okrećući glavu sugovornika na silu. S druge strane, djeca mogu pokazivati pretjeranu želju za socijalnim kontaktom, neprimjerenom komunicirati sa stranim osobama, unositi im se u lice jer nisu svjesna normalnih socijalnih barijera. Neka djeca nisu u stanju uspostaviti prijateljski odnos te ih često maltretiraju vršnjaci. Ona nisu sposobna shvatiti koncept prijateljstva, dijeljenja ideja i interesa. Vrlo često provode vrijeme sa starijim osobama i tada preuzimaju ulogu sljedbenika ili pak sa znatno mlađom djecom kada

su u ulozi lidera (1-4). Dojenčad često ne sudjeluju u igri s roditeljem nego prati kako izvršava mehaničke radnje u igri. Starija djeca vrlo rijetko uspostavljaju kontakt očima i nemaju potrebu uključivati druge osobe u radnje koje obavljaju. Vrlo često se radije igraju sama ili samo promatraju drugu djecu kako se igraju. Ako uključe drugu djecu u igru najčešće je to kao "asistenta" i ne prihvaćaju njihove sugestije ili pak igraju neku pasivnu ulogu slijedeći drugu djecu. Poremećaj komunikacije varira od potpune nijemosti do izrazite govornosti, koja je često praćena govornim greškama, ne reagiraju na zazivanje svoga imena, iz čega roditelji pogrešno zaključuju da je dijete gluho (3, 4).

U dojenačkoj dobi ova djeca su često okarakterizirana kao "tiha djeca" budući da ne pokušavaju uspostaviti nikakav verbalni kontakt s okolinom. U dobi kada

bi trebala razvijati govor to se ne događa niti pokazuju facijalnu ekspresiju. Za autističnu djecu je tipično da uhvate osobu za ruku i pokažu predmet koji žele ili se vrlo rano nauče kako doći do njega sami. Autistična djeca mogu biti razgovorljiva, ali nisu u stanju započeti ili održavati konverzaciju nego se obraćaju osobi u obliku monologa ne očekujući odgovor od nje.

Sklona su eholaliji. Bitno je naglasiti da je eholalija, normalna pojava do 2. godine života. Postaje patološki znak ako perzistira kao dominantan znak nakon te dobi. Eholalija sa zakašnjenjem podrazumijeva ponavljanje riječi ili fraza koje je dijete naučilo prije, koje uklope u normalan govor ili ponavljaju bez ikakvog smisla, karakteristično je da govore o sebi u trećem licu (3-5).

Tablica 2.

Dijagnostički kriterij za dezintegrativni poremećaj u djece (DSM IV)

Table 2

Diagnostic Criteria for Childhood Disintegrative Disorders (DSM IV)

- Očito normalan razvoj tijekom najmanje prve dvije godine života koji se ispoljava dobi primjerenom verbalnom i neverbalnom komunikacijom, socijalnim odnosima, igrom i adaptativnim ponašanjem
- Klinički značajan gubitak već usvojenih vještina (prije 10. godine) na najmanje dva od sljedećih područja:
 - jezično razumijevanje ili izražavanje
 - socijalne vještine ili adaptativno ponašanje
 - kontrola crijeva ili mjehura
 - igra
 - motoričke vještine
- Abnormalnosti funkcioniranja na najmanje dva od sljedećih područja:
 - kvalitativno oštećenje socijalnih interakcija (npr. oštećenje neverbalnih načina ponašanja, izostaje razvoj odnosa s vršnjacima, nema socijalne ili emocionalne uzajamnosti)
 - kvalitativno oštećenje komuniciranja (npr. kasni ili se ne razvija govorni jezik, nesposobnost započinjanja ili održavanja konverzacije, stereotipna i repetitivna upotreba jezika, izostaju razne igre pretvaranja)
 - ograničeni, repetitivni i stereotipni modeli ponašanja, interesa i aktivnosti uključujući motoričke stereotipije i manirizme
- Smetnja nije bolje opisana kao neki drugi Pervazivni razvojni poremećaj ili Shizofrenija
- Nema klinički signifikantnog zaostatka u razvoju govornog jezika (npr. jednoznačne riječi se koriste do 2. godine, a komunikativne fraze do 3. godine)

Neka od njih ne znaju koristiti igračke u igri ili ih koriste mehanički ne shvaćajući njihovu ulogu u igri ili pak izmisle vlastiti svijet koji postaje jedini fokus igre. Vrlo često imaju potrebu opsesivno slijediti ustaljenje obrasce ponašanja, uvijek moraju ići istim putem u školu, inzistiraju da nose odjeću samo jedne boje, da se pokušstvo u kući ne pomiče, uvijek jedu iz istog tanjura, sjede na istom mjestu i sl. Još jedan karakterističan znak za autizam su stereotipne radnje. Ova djeca plješću rukama kada su uzbuđena, što je patološki nakon 2. godine života, mogu trčati bez cilja, vrtiti se, hodati na prstima ili repetitivno ponavljati neku radnju kao što je paljenje-gašenje svjetla, otvaranje-zatvaranje vrata i sl. (3, 4).

Aspergerov sindrom

Hans Asperger prvi je opisao ovaj poremećaj 1944. g. kod četvero djece sa "autističnom psihopatologijom", koja su navodno pokazivala blagi oblik autističnog ponašanja uz normalan kvocijent inteligencije (35). Međutim, ovaj članak nije bio poznat sve dok nije preveden u osamdesetim godinama prošlog stoljeća. Ovaj poremećaj je prvi put uključen

u DSM IV klasifikaciju, a neke osobine kao što su poremećaji u socijalnom kontaktu i restriktivne i ponavljajuće radnje su prisutne i u ovom slučaju. Međutim, za razliku od autizma ne nalaze se poremećaji u verbalnoj i neverbalnoj komunikaciji niti značajni nedostaci kognitivne funkcije. S druge strane, u djeteta se nalaze razni adaptivni mehanizmi i izražena znatiželja za okolinu. Bitno je naglasiti kako je za dijagnozu Aspergerova sindroma nužna normalna ili gotovo normalna kognitivna funkcija te razvijen govor. Neki autori kao dodatni dijagnostički kriterij navode i nedostatak zakašnjele eholalije, neologizama i izvrtanja riječi (1, 2, 5, 36).

U Aspergerovu sindromu neverbalna komunikacija ne postoji, intonacija je jednolična, a osoba je opsjednuta nekom specifičnom temom, npr. vrijeme ili raspored vlakova (37). Ova djeca ne mogu uspostaviti prijateljske odnose zbog nedostatka empatije i jednostranih, neprikladnih, infantilnih socijalnih interakcija. Postaju frustrirana jer žele da to postignu i ne shvaćaju zašto ne uspijevaju. Opravdanost odvajanja Aspergerovog sindroma kao zasebnog entiteta neovi-

snog o autističnom poremećaju je i dalje predmet istraživanja. U kliničkom radu dijagnoza Aspergera se i dalje postavlja kao alternativa autističnom poremećaju (38).

Dezintegrativne bolesti dječje dobi (Heller-ov sindrom) (Tablica 2)

Riječ je o rijetkom fenomenu gdje nakon urednog razvoja slijedi neurorazvojna regresija sa simptomatologijom autizma. Pojavljuje se oko 36. do 48. mjeseca života, ali se može javiti i oko desete godine života. U literaturi je opisan mali broj slučajeva. Značajni simptomi uključuju gubitak dotadašnjeg normalnog razvoja govora, poremećaj socijalnog kontakta, gubljenje motornih vještina i kognitivnih funkcija što sveukupno rezultira mentalnom retardacijom. Simptomi su izraženiji nego što je to slučaj sa autizmom. Učestalost je veća kod muškaraca nego kod žena (4, 5). "Autistična" regresija je prisutna i u nekim epilepsijama kao što je Landau-Kleffnerov sindrom i električni epileptički status tijekom spavanja te ih je ponekad teško razlikovati. Često djeca sa dezintegrativnim bolestima imaju napadaje, poseb-

Tablica 3.
Dijagnostički kriteriji za Rett-ov sindrom

Table 3
Diagnostic criteria for Rett syndrome

- Svi sljedeći:
 - Uočljivo normalni prenatalni i perinatalni razvoj
 - Uočljivo normalni psihomotorički razvoj tijekom prvih 5 mjeseci života
 - Normalan opseg glave kod rođenja
- Početak svih sljedećih nakon razdoblja normalnog razvoja:
 - rast glave se usporava u dobi od 5 do 48 mjeseci
 - gubitak već usvojenih svrsishodnih vještina šake u dobi od 5 do 30 mjeseci, nakon čega se razvijaju stereotipni pokreti šake (npr. stiskanje ili pranje ruku)
 - izostanak sudjelovanja u socijalnim interakcijama rano u tijeku bolesti (iako se socijalne interakcije često razvijaju kasnije)
 - javljaju se problemi s koordinacijom hoda ili pokreta trupa
 - teško oštećen razvoj jezičnog razumijevanja i izražavanja, s teškom psihomotoričkom zaostalošću

ce ona u koje su kognitivni deficiti više izraženi. Neurofiziološke pretrage pokazuju i epileptiformno izmijenjen EEG najčešće u centroparietalnoj regiji.

Nespecifični pervazivni razvojni poremećaj

Dijagnoza se postavlja ukoliko su prisutni klinički simptomi autističkog spektra uključujući stereotipno ponašanje, poremećaj socijalne interakcije, komunikacije, ali nisu zadovoljeni svi kriteriji za dijagnozu autističkog spektra bolesti (1, 4, 5).

Rettov sindrom

Rettov sindrom je neurodegenerativna bolest koja se javlja u djevojčica kod kojih je razvoj od rođenja do dobi 6-8 mjeseci bio uredan. Opseg glave koji je pri rođenju uredan ne povećava se, javlja se stereotipne kretnje ruku i gubitak socijalnog kontakta. Kasnije, uz stereotipne pokrete ruku, razvija se poremećaj koordinacije kao i oštećenje receptivnog i ekspresivnog govora i kognitivnih funkcija. Kod većine se nalazi epileptogeno izmijenjen EEG te se kod otprilike trećine manifestiraju epileptički napadaji (Tablica 3) (1, 4, 5).

DIJAGNOSTIKA

Najnovija istraživanja izvještavaju o alarmantnom povećanju broja novorođene djece s autističkim spektrom bolesti u pojedinim sredinama. Prosječna dob postavljanja dijagnoze je 6 godina, iako većina roditelja primijeti da se njihovo dijete ne razvija normalno već sa 18 mjeseci. Rano prepoznavanje razvojnih pervazivnih poremećaja od 6 mjeseca života pa do jedne godine je važno zbog ranog uključivanja u terapijske tretmane. U svijetu postoji nekoliko screening testova namijenjenih liječniku na primarnoj zdravstvenoj razini, ali i specijalistima (39, 40). Oni su dizajnirani na način da otkriju osnovne karakteristike ovih poremećaja, a obuhvaćaju komunikacijske vještine, socijalizacijske vještine, ritualne aktivnosti i perseveraciju.

Zlatnim standardom za postavljanje dijagnoze autističnog poremećaja smatra se ADI-R (The autism Diagnostic Interview-Revised) i ADOS-G (Autism Diagnostic Observation Schedule-General) (Tablica 1) (41). Također je neophodno napraviti neuropsihološke testove, koji će nam pomoći u dijagnostici i terapiji. Neophodno je prikupiti slijedeće anamnestičke podatke i učiniti navedene pretrage:

Prenatalni, perinatalni i neonatalni čimbenici

Dugo godina se smatralo kako je autizam posljedica komplikacija u porodu, međutim kasnije se otkrilo kako je samo blago povećana učestalost opstetričkih komplikacija kod majki autistične djece (42). Postoje podvojena mišljenja o utjecaju gestacijske dobi, porođajne težine, infekcije, toksemije i neonatalnih konvulzija i kasnijeg razvoja autističkog ponašanja (43, 44).

Mentalni status

Kod evaluacije mentalnog statusa treba obratiti pažnju na socijalne interakcije, igru, razvoj jezičnih i komunikativnih sposobnosti. Također treba ispitati djetetove sposobnosti ostvarivanja prijateljstava i interesa za drugu djecu. Nedovoljno razvijene sposobnosti u igri su karakterističan znak za autizam, neovisno o kognitivnoj razini djeteta (45, 46). Kako bi se diferencirala manipulativna od stereotipne upotrebe igračaka u igri, potrebno je promatrati dijete u igri sa igračkama prikladnim njegovoj dobi.

Motorički status

Gruba i fina motorika su oslabljene pretežno kod autistične djece sa mentalnom retardacijom. Hipotonija se registriira kod 25% autistične djece, a spastičnost kod manje od 5% djece. Apraksija ekstremiteta je prisutna kod gotovo 30% djece sa normalnom kognitivnom funkcijom te kod 75% autistične djece. Stereotipije su registrirane kod 40% autistične djece (45).

Evaluacija sluha i govora

Svako dijete koje ima smetnje u govoru treba se uputiti na audiološko testiranje i potpuni pregled specijaliste za poremećaje u govoru koji je posebno educiran za rad sa autističnom djecom.

Kariotipizacija

Kariotipizacija se provodi u svrhu otkrivanja fragilnog X kromosoma, kao i citogenetska ili molekularna obrada u cilju otkrivanja drugih genetskih bolesti a i važnosti u diferencijalnoj dijagnozi.

Screening za metaboličke bolesti

Autizam se često pojavljuje sa fenilketonurijom (47). Upravo iz ovog razloga se djeca sa autizmom u sklopu dijagnostičke obrade testiraju na fenilketonuriju. Problem je taj što je fenilketonurija postala rijetka bolest u razvijenim zemljama ta su stoga slučajevi autizma uz ovu bolest još rjeđi. Drugi autori su dokumentirali pojavu autizma sa histidinemijom, hiperlizinemijom i drugim aminoacidopatijama (48-50).

EEG

Učestalost epilepsija među djecom s PDD je povećana u odnosu na drugu djecu, osobito na onu sa mentalnom retardacijom. Mogu biti prisutni svi oblici epilepsije. Elektroencefalografske promjene često pokazuju epileptiformne promjene iako nema klinički dokazanih epileptičkih napadaja. Najčešće su abnormalnosti lokalizirane u temporalnim regijama mozga.

Neuroimaging metode

Budući da se dijagnoza autističnog poremećaja temelji na bihevioralnim promjenama, funkcionalna magnetska rezonanca je korisna metoda dijagnostike jer pokazuje promjene u neuralnim sustavima u odnosu na ponašanje. Najnovija istraživanja pokazala su promjene u području mozga zaduženog za socijalne interakcije, iako su u autizmu vidljive i promjene područja za govor, pažnju i komunikaciju (51). Najizraženija abnormalnost registrirana u autističnim poremećajima je hipoaktivacija regije kore mozga koja je sveobuhvatno područje percepcije lica, a osobe sa autističnim poremećajem imaju poteškoće upravo sa prepoznavanjem lica (52, 53).

Psihološka evaluacija

Neophodno je obaviti potpunu psihološku evaluaciju kako bi se odredila kognitivna razina djeteta.

Gensko savjetovanje

Učestalost pojavljivanja autizma u drugog djeteta u obiteljima gdje već jedno dijete ima autizam je 3 do 7%, uz na-

ponemu da postoje varijacije s obzirom na spol. Ako je prvo dijete dječak rizik za drugo dijete je 4 do 7%, a ako je prvo dijete djevojčica rizik je 7 do 14,5%. Rizik za pojavu autizma u ovim obiteljima je 150 do 200 puta veći nego u preostaloj populaciji (10).

TERAPIJA

Glavni cilj terapije djeteta sa PDD je poticanje normalnog razvoja, samostalnosti i socijalizacije, a smanjenje negativnih oblika ponašanja. U liječenju djece sa PDD primjenjuju se posebni programi, koji uključuju edukativno-specijalno-pedagoške pristupe, koji moraju biti prilagođeni svakom djetetu. Ponekad je potrebno primijeniti i različite oblike psihoterapije za djecu i roditelje. Danas za liječenje djece sa PDD postoji izrazito veliki broj terapijskih postupaka i edukacijskih strategija, a najučinkovitijom se smatraju TEACH strategy i Daily life treatment strategije, budući da se temelje na sveobuhvatnom programu rehabilitacijskih strategija. Medikamentozna terapija je također učinkovita i potrebna u određenim slučajevima.

FARMAKOTERAPIJA

Neuroleptici

Antagonista dopaminskih receptora haloperidol se najviše upotrebljava u liječenju ovog poremećaja. On značajno smanjuje simptome, osobito hiperaktivnost, agresiju, stereotipne radnje i samoozljeđivanje. Najčešća nuspojava kod primjene ovog lijeka je diskinezija (54).

Inhibitori ponovne pohrane serotonina

Ovo je nova skupina lijekova koji su se pokazali kao efikasno sredstvo u redukciji opsesivnog i agresivnog ponašanja (55). Mehanizam djelovanja ovih lijekova je inhibicija ponovne pohrane serotonina. Najčešće se koriste fluoxetine, fluvoxamine i paroxetine. Klomipramin je triciklički antidepresiv koji također inhibira transport serotonina, a pokazao se kao učinkovit u smanjenju opsesivno-kompulzivnih radnji i agresije, kao i u poboljšanju socijalnog funkcioniranja

(56). Najučestalije nuspojave kod primjene ovog lijeka su disritmije, potencijalni epi napadi, pogoršanje simptoma (57).

Risperidon

Pripada novoj generaciji antipsihotika a djeluje tako što blokira serotoninske i dopaminske receptore, čime postiže znatno bolji učinak nego haloperidol (58). U nuspojave se ubrajaju somnolencija i porast tjelesne težine. Litijum se također daje u terapiji autizma osobito u djece kojima u obiteljskoj anamnezi postoje cikličke bipolarnе bolesti. U terapiji autizma daju se antiepileptici karbamazepin i valproati.

Uloga imunološkog sustava u razvoju autizma je još uvijek predmet kontroverza. Objavljeno je više slučajeva u kojima su se simptomi autističnog poremećaja pojavili nakon infekcije, te su neki autori predlagali primjenu imunoglobulina u terapiji autističnih poremećaja (59, 60). Ovaj oblik liječenja nije preporučljiv za sada budući da nije objavljeno dovoljno kliničkih istraživanja koja bi potvrdila učinkovitost i podnošljivost ove terapije. Pokušalo se liječenje autizma sa visokim dozama vitamina B6, magnezijuma i drugih detoksikacijskih tvari.

ZAKLJUČAK

PDD je heterogeni poremećaj kako etiološki tako i u kliničkoj slici, koji zahtjeva multidisciplinarni pristup u dijagnostici i liječenju. Specifičnost poremećaja te važnost ranog otkrivanja bolesti zahtjeva i posebne edukacijske programe prilagođene specifičnostima svakog djeteta uz edukaciju i potporu stručnjaka i roditelja.

LITERATURA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.
2. Stevens MC, Fein DA, Dunn M et al. Subgroups of children with autism by cluster analysis: a longitudinal examination. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2000; 39: 346-52.
3. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. Nervous Child 1943; 2: 217.

4. Ritvo ER, Freeman BJ. National society for autistic children definition of the syndrome of autism. *J Autism Child Schizophr* 1978; 8: 162.
5. Allen DA. Autistic spectrum disorders: clinical presentation in preschool children. *J Child Neurol* 1988; 3: 48.
6. Bryson SE. Brief report-epidemiology of autism. *J Autism Dev Disord* 1996; 26: 165.
7. Wing L, Gould J. Severe impairment of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. *J Autism Dev Disord* 1979; 9: 11.
8. Bryson SE. Epidemiology of autism: overview and issues outstanding. In: Cohen DJ, Volkmar FR eds. *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. 2nd ed. New York: John Wiley and Sons, 1997.
9. Porter B, Goldstein E, Galil A et al. Diagnosing the "strange" child. *Child Care Health Dev* 1992; 18: 57.
10. Wassink TH, Brzustowicz LM, Bartlett CW et al. The search for autism disease genes. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004; 10: 272-83.
11. Bolton P, MacDonald H, Pickels A et al. A case-control family history study of autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1994; 35: 877-900.
12. Smalley S. Autism and tuberous sclerosis. *J Autism Dev Disord* 1998; 28: 407-14.
13. Barton M, Volkmar F. How commonly are known medical conditions associated with autism? *Journal of Autism and Developmental Disorders* 1998; 28: 273-8.
14. Fattal-Valevski A, Kramer U, Leitner Y, Nevo Y, Greenstein Y, Harel S. Characterization and comparison of autistic subgroups: 10 years experience with autistic children. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1999; 41: 21-5.
15. Johnson RT. *Viral infections of the Nervous System*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott-Raven.
16. Steuerwald U, Weibe P, Jorgensen PJ et al. Maternal seafood diet, methylmercury exposure and neonatal neurologic function. *J pediatr* 2000; 136: 599-605.
17. Ip P, Wong W, Ho M et al. Mercury exposure in children with autistic spectrum disorder: case-control study. *J Child Neurol* 2004; 19: 431-4.
18. Wakefield A, Anthony A, Murch S et al. Enterocolitis in children with developmental disorders. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2285-95.
19. Wakefield A, Murch S, Anthony A et al. Ileal-lymphonoid-nodular hyperplasia, nonspecific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998; 351: 637-41.
20. Wakefield A. MMR vaccination and autism (letter). *Lancet* 1999; 354: 949-50.
21. Fombonne E, Chakrabarti S. No evidence for a new variant of measles-mumps-rubella-induced autism. *Pediatrics* 2001; 108: 58-65.
22. Chourcesne E. Brain development in autism: early overgrowth followed by premature of growth. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004; 10: 106-11.
23. Aylward EH, Minshew NJ, Field K et al. Effects of age on brain volume and head circumference in autism. *Neurology* 2002; 59: 157-83.
24. Carper RA, Moses P, Tigue ZD et al. Cerebral lobes in autism: early hyperplasia and abnormal age effects. *NeuroImage* 2002; 16: 1038-51.
25. Hazlett HC, Poe M, Grieg G et al. Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: birth through age 2 years. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 1366-76.
26. Herbert MR, Ziegler DA, Makris N et al. Localization of white matter volume increase in autism and developmental language disorder. *Ann Neurol* 2004; 55: 530-40.
27. Kaufmann WE, Cooper KL, Mostofsky SH et al. Specificity of cerebellar vermian abnormalities in autism: a quantitative magnetic resonance imaging study. *J Child Neurol* 2003; 18: 463-70.
28. DiCicco-Bloom E, Lord C, Zwaigenbaum L et al. The developmental neurobiology of autism spectrum disorder. *J Neurosci* 2006; 26: 6897-906.
29. Vargas DL, Nascimbene C, Krishan C et al. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol* 2005; 57: 67-87.
30. Bauman ML, Kemper TL. Neuroanatomic observations of the brain in autism. In ML Bauman and TL Kemper (eds). *The neurobiology of autism*, Baltimore, The Johns Hopkins University Press. 1994; 119-45.
31. McDougle CJ, Naylor ST, Cohen DJ et al. Effects of tryptophan depletion in drug-free adults with autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 993-1000.
32. Davis E, Fennoy I, Laraque D et al. Autism and developmental abnormalities in children with perinatal cocaine exposure. *J of National Med Assoc* 1992; 84: 315-9.
33. Nanson JL. Autism in fetal alcohol syndrome: a report of six cases. *Alco Clin Exp Res* 1992; 16: 558-65.
34. Anderson GM, Hoshino Y. Neurochemical studies of autism. In DJ Cohen and FR Volkmar (eds). *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*, 2nd ed., New York, Wiley. 1997; 325-43.
35. Asperger H. "Autistic psychopathy" in childhood. Translated and annotated by U. Frith. In: Frith U. *ED. Autism and Asperger syndrome*. New York: Cambridge University Press, 1991/1944.
36. Szatmari P, Archer L, Fisman S et al. Asperger's syndrome and autism: differences in behavior, cognition, and adaptive functioning. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34: 554.
37. Ghaziuddin M, Gerstein L. Pedantic speaking style differentiates Asperger syndrome from high-functioning autism. *J Autism Dev Disord* 1996; 26: 585.
38. Miller JN, Ozonoff S. Did Asperger's cases have Asperger disorder? A research note. *J Child Psychol Psychiatry* 1997; 38: 247.
39. Frankenburg WK, Dodds J, Archer P et al. The Denver II: a major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening test. *Pediatrics* 1992; 89: 91.
40. Coplan J, Gleason JR. Test-retest and interobserver reliability of the Early Language Milestone Scale. *J Pediatr Health Care* 1993; 7: 212.
41. DiLavore PC, Lord C, Rutter M. The pre-linguistic autism diagnostic observation schedule. *J Autism Dev Disord* 1995; 25: 355.
42. Bolton PF, Murphy M, Macdonald H et al. Obstetric complications in autism: consequences or causes of the condition? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 272.
43. Fein D, Allen D, Dunn M et al. Pitocin induction and autism (letter). *Am J Psychiatry* 1997; 154: 438.
44. Piven J, Simon J, Chase GA. The etiology of autism: pre-, peri-, and neonatal factors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32: 1256.
45. Rapin I. Neurological examination. In: Rapin ed. *Preschool Children with inadequate communication: developmental language disorder, autism, low IQ*. London: McKeith Press, 1996.
46. Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I et al. Autism as strongly genetic disorder: evidence from British twin study. *Psychol Med* 1995; 25: 63.
47. Folstein SE, Rutter ML. Autism: familial aggregation and genetic implications. *J Autism Dev Disord* 1988; 18: 3.
48. Anderson GM, Hoshino Y. Neurochemical studies of autism. In: Cohen DJ, Volkmar FR, eds. *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. 2nd ed. New York: John Wiley and Sons 1997.
49. Miles SW, Capelle P. Asperger's syndrome and aminoaciduria: a case example. *Br J Psychiatry* 1987; 150: 397.
50. Moreno-Fuenmayor H, Borjas L, Arrieta A et al. Plasma excitatory amino acids in autism. *Invest Clin* 1996; 37: 113.

51. Schulz RT, Robins DL. Functional neuroimaging studies of autism spectrum disorders. In Handbook of autism and pervasive developmental disorders, Ed. 3, New York, Wiley. 2005; 515-33.
52. Schulz RT. Developmental deficits in social perception in autism: the role of the amygdala and fusiform face area. Int J Dev Neurosci 2005; 23: 125-41.
53. Klin A, Jones W, Schultz RT. Visual fixation patterns during viewing of naturalistic social situations as predictors of social competence in individuals with autism. Arch Gen Psychiatry 2002; 59: 809-16.
54. Campbell M, Armenteros JL, Malone RP et al. Neuroleptic-related dyskinesias in autistic children: a prospective, longitudinal study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997; 36: 835.
55. McDougle C, Naylor S, Cohen D et al. A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. Arch Gen Psychiatry 1996; 53: 1001.
56. Brodtkin ES, McDougle CJ, Naylor ST et al. Clomipramine in adults with pervasive developmental disorder. American Psychiatric Association New Research Abstracts 1995; 76: 74.
57. Brasic JR, Barnett JY, Sheitman BB et al. Adverse effects of clomipramine (letter). J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997; 26: 121.
58. He H, Richardson JS. A pharmacological, pharmacokinetic and clinical overview of risperidone, a new antipsychotic that blocks serotonin 5-HT and dopamine D2 receptors. In Clin Psychopharm 1995; 10: 19.
59. Goldberg MJ. Autism and immune connection. Tarzana, Calif: Author, 1995.
60. Gupta S, Aggarwal S, Heads C. Dysregulated immune system in children with autism: beneficial effects of intravenous immune globulin on autistic characteristics. J Autism Dev Disord 1996; 26: 349.

Summary

PERVASIVE DEVELOPMENTAL DISORDERS

B. Rešić, M. Solak, J. Rešić, M. Lozić

Pervasive developmental disorders (PPD) is group of cognitive and behavioral disorders that is according to high morbidity rate, outcome, effect on family life and economic burden to society, one of the most devastating developmental disorders. Asperger's syndrome, Childhood Disintegrative Disorder (CDD) and Rett's syndrome are considered to be in this group of disorders. It is characterized by difficulties in socialization, verbal and nonverbal communication and restrictive and repetitive behavior. In significant number of cases there is some intellectual impairment. Genetic abnormalities are considered to be the leading cause of these disorders with interreaction environment event. Diagnostic and treatment has been multidisciplinary.

Descriptors: AUTISM, ASPERGER'S SYNDROME, CHILDHOOD DISINTEGRATIVE DISORDER, RETT'S SYNDROME, NONSPECIFIC PERVASIVE DEVELOPMENTAL DISORDER, NEUROBIOLOGY, TREATMENT