

MŮŽE BÝT EPILEPSIE U DĚTÍ S AUTISMEM PŘÍČINOU AUTISTICKÉ REGRESE A DISINTEGRATIVNÍ PORUCHY?

MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D.

Klinika dětské neurologie LF MU a FN, Brno

Centrum pro epileptologii a epileptochirurgii MU, Brno

Koexistence autismu a epilepsie je v literatuře uváděna v poměrně širokém rozmezí 5–38,3% (18). Stejně tak u různých epileptických syndromů jsou zase udávány autistické příznaky, podobně jako další kognitivní, developmentální a neurologické poruchy (2). Vysoká koexistence obou typů dynamických poruch, tedy autismu a epilepsie, naznačuje, že autistické chování může reprezentovat jednu z mnoha kognitivních a behaviorálních poruch epileptického původu u dětí (5). Tato zajímavá myšlenka příčiny a následku je v současnosti podrobena intenzivní celosvětové diskuzi u autismu jako celku, ale nejvíce u autismu s regresem, který tvoří asi třetinu všech případů autismu, a u disintegrativní poruchy, která je naopak vzácná. Možná příčinná (kauzální) souvislost epilepsie s autismem je intenzivně zkoumána především vzhledem k faktu, že stále neexistuje žádná účinná medikamentózní léčba „jádrových“ symptomů autismu.

Klíčová slova: autismus, epilepsie, autismus s regresem, disintegrativní porucha, kauzální vztah, autistická epileptiformní regrese.

Neurol. pro praxi, 2008; 9(2): 91–94

Seznam zkratk

ASD – autism spectrum disorders

DMO – dětská mozková obrna

IS – infantilní spasmus

LKS – Landau-Kleffnerův syndrom

MR – mentální retardace

PDD – pervazive developmental disorders

Úvod

Autistické spectrum ASD, zkráceně „autismus“ od řeckého slova „autos“ = sám, neboli nověji pervazivní neurovývojové poruchy – PDD jsou v současnosti řazeny mezi poruchy vyvíjejícího se mozku (tzv. neurodevelopmentální poruchy). Patří sem výrazně heterogenní skupina poruch s mnohočetnými kognitivně behaviorálními postiženími a developmentálními specifiky, která se manifestují již v průběhu dětství nejspíše do šesti let věku. Dominujícími a jednotlivými kritérii je triáda symptomů, kterými jsou: *deficity v sociálních schopnostech a interakcích, deficity ve verbální a neverbální reciproční komunikaci a omezený stereotypní repertoár aktivit i zájmů*. V klinické praxi neexistuje dosud žádný jednoznačný nebo specifický diagnostický biologický marker, proto je diagnostika ASD (vyjma Rettova syndromu) stanovována na úrovni klinického behaviorálně kognitivního syndromu (fenomenologická klasifikace). V České republice se tak děje dle diagnostických kritérií Mezinárodní zdravotnické organizace MKN-10 (11). Je zřejmé, že ASD mají velmi různorodou patogenezi a etiologii, kterou v klinické praxi známe nebo odhadujeme, většinou ji však neznáme. V současnosti lze celkově shrnout, že příčiny autismu mohou být dědičné nebo nedědičné. Poslední výzkumy ukazují na jeho silnou genetickou determinovanost (3, 13). Z etiologického hlediska je někdy používáno

termínů *idiopatický a symptomatický autismus (sekundární)*.

Autismus představuje výrazně mnohaoborovou problematiku především dětského věku. Odborníci, kteří se zabývají jeho diagnostikou, jsou dobře obeznámeni s faktem, že se souběžně s autismem může vyskytovat řada dalších poruch. Uvádí se, že až 70% těchto pacientů má mentální poškození s IQ 70 a nižším, dále jsou běžné asociované hybné poruchy, poruchy zraku a sluchu, pro autismus netypické řečové poruchy, poruchy spánku a další gastrointestinální a interní, neurologické i psychiatrické komorbidity.

Vysoká je koexistence epilepsie a/nebo epileptiformní specifické abnormality v EEG. Je to zajímavé, protože také u různých epileptických syndromů jsou udávány autistické příznaky, podobně jako další kognitivní, developmentální a neurologické poruchy (2). Znamená skutečně vysoká koexistence obou typů dynamických poruch, že autistické chování může být u dětí jednou z mnoha možných kognitivních a behaviorálních poruch epileptického původu? Tato zajímavá souvislost příčiny a následku je zkoumána nejvíce u autismu s regresem, který tvoří celou třetinu pacientů s ASD, a u dětské disintegrativní poruchy (disintegrative disorder DD), která je v autistickém spektru naopak poměrně vzácnou jednotkou.

Koexistence epilepsie a autismu

Jak již bylo uvedeno výše, je prevalence epilepsie u autismu v literatuře uváděna 5–38,3%. Poměrně široké rozmezí je to proto, že epilepsie u dětí i dospělých s autismem je sice častá, ale určit její přesnou prevalenci je dosti obtížné. Existují totiž různé definice a pojetí epilepsie, ale především různé

definice autismu. Někteří publikující odborníci stále akceptují pouze klasický „dětský autismus“, což jsou z autistického spektra ty nejméně závažné formy autismu, jiní ve svých pracích již moderněji kalkulují celou šíří autistického spektra. Situaci ještě dále výrazně komplikuje fakt, že autistické děti prezentují ve svém chování mnoho projevů, hybných stereotypů a pohybů podobných tikům, které mohou být bez důkladného vyšetření video-EEG i během nočního spánku, klinicky jen špatně diferencovány od epileptických záchvatů a mylně za ně vydávány (14, 18). Za prokázané je považováno, že epilepsie má vyšší prevalenci u dětí s DMO (27%) a s DMO v kombinaci se závažnou MR (67%), než u těch, u kterých se DMO a MR nevyskytuje. Asi 1 ze 4 dětí ve věku 6–13 let s epilepsií a MR má autismus (17). U dětí s idiopatickým autismem bez asociovaných postižení a bez rodinné zátěže pro epilepsii nebo jiných rizikových faktorů pro epilepsii je prevalence nižší než 6%, ale i tak je o mnoho vyšší než v celkové populaci (18). U dospělých je autismus ještě častější. Nedávná prospektivní follow up studie 120 dospělých s autismem z Göteborgu nalezla, že 38% pacientů mělo v době studie aktivní epilepsii a 16% pacientů bylo v remisi (4).

U autistického spektra jsou uváděny všechny typy epileptických záchvatů. Při různorodosti etiologií v rámci autistického spektra toto zjištění vůbec není překvapivím. Některé práce ale přece jen zdůrazňují význam komplexních parciálních záchvatů frontálního nebo temporálního původu, myoklonických záchvatů, atypických absencí nebo pozdních infantilních spasmů (18). Práce Hara uvádí, že asociovaná epilepsie je negativní faktor pro úroveň kognice, adaptability, emocionalitu a chování u pacientů s autismem (7).

Výskyt epileptiformní abnormality v EEG u dětí s autismem

Pouze epileptiformní aktivita v EEG bez klinických epileptických záchvatů je u dětí i dospělých s autismem rovněž čtenější než v běžné populaci. U dětí je to mezi 8% a 20%. Celkově je frekvence výskytu epileptiformní aktivity závislá na okolnostech, za kterých je EEG snímáno, na věku dětí, základní etiologii a koexistenci mentální retardace a epilepsie. Technické parametry jako je délka EEG záznamu a fakt, zda EEG bylo snímáno v průběhu denního nebo nočního spánku, jsou také důležité. Velká studie 894 pacientů s ASD našla v celonočním EEG epileptiformní aktivitu v 19%, ale nebyly přítomny kontinuální výboje hrotů ani komplexů hrotvlina v pomalém spánku (CSWS/ESES). Frekvence epileptiformní aktivity u primárního autismu je věkově vázána a klesá s věkem z 19% u peripubertálních dětí na 6,7% u mladých dospělých (18).

Jaké mohou být důvody a souvislosti společného výskytu autismu a epilepsie?

Při podrobnější rozvaze nad tímto problémem se z klinického hlediska dají vyčlenit čtyři nejobvyklejší možnosti vzájemného vztahu epilepsie a/nebo epileptiformní EEG abnormality a autismu.

- Obě poruchy jsou nezávislé a vyskytují se společně jen náhodou.** To znamená, že dítě je získalo dvěma různými a nezávislými způsoby, třeba autismus genetickým rodinným přenosem a epilepsii jako důsledek závažných perinatálních rizik nebo jako jinou genetickou zátěž.
- Druhou situací je, že **oba stavy jsou dvěma nezávislými důsledky jednoho časného cerebrálního inzultu nebo jedné cerebrální patologie.** Může se jednat o genetickou vadu, jak je tomu u Angelmanova syndromu, syndromu fragilního X chromozomu a nakonec i u Rettova syndromu, ale také o jiné časné poškození vyvíjejícího se mozku, jakým je třeba neonatální infekce nebo hypoxicko-ischemická encefalopatie. Epileptické záchvaty a/nebo jen epileptiformní výboje v EEG jsou pak důsledkem základní cerebrální patologie, která změnila práh neuronální dráždivosti, ale jsou bez přímého kauzálního vlivu na autistické chování pacienta. Takové děti mívají běžně i další souběžné handicap, nejčastěji motorické nebo intelektové postižení, což dobře známe také u stejně postižených dětí s epilepsií a bez autismu (5). Navíc je známo, že některé autistické děti s epileptickými záchvaty a mentálním postižením mají již poznané chromozomální vady, jejichž role ještě není přesně známa, ale jsou v genových oblastech podílejících se na kódování vývoje mozku nebo neurotransmiterových

receptorů (chromosom 15q11-q13 nebo 7q22q33) (13).

Dnes už panuje celkem shoda v názoru, že v těchto případech epilepsie či epileptiformní výboje v EEG nejsou prvotní kauzální příčinou autismu, i když na druhé straně stále existuje a nebyla vyloučena možnost, že se u vyvíjejícího se mozku sekundárně podílí na jeho závažnosti a v čase modulují jeho konkrétní klinický výsledný autistický fenotyp. Obdobná analogie je akceptována u dětí bez autismu, které mají epilepsii a které mohou být v důsledku závažných nebo častých epileptických záchvatů nakonec kognitivně i motoricky zhoršeny.

c) Třetí situací může být stav, že **autismus je opravdu důsledkem epilepsie, protože proces epileptogeneze v průběhu postnatálního vývoje mozku přímo interferuje s funkcí specifických neuronálních sítí, které jsou základní neurofyzilogickou strukturou lidského sociálního chování a komunikace.**

Jedná se hlavně o struktury limbického systému. S takovou situací se můžeme setkat například u fokální kortikální dysplazie, která sama o sobě není příčinou autismu, ale generuje protražované epileptické záchvaty, epileptické stavy s důsledkem meziální temporální sklerózy nebo kontinuální epileptickou aktivitu ve strukturách frontálních a temporálních laloků (orbitofrontálním kortexu, dorsomediálním frontálním kortexu, předním gyrus cingulae a amygdale) v rizikovém období posmaturního vývoje CNS. Ovlivnění může být také toto – zmíněné struktury jsou již z nějakého důvodu „autisticky“ abnormalní a při své silné epileptogenicitě navíc generují epilepsii. Tím se uzavírá „bludný kruh“ s výsledkem horšení autistických symptomů epilepsií.

- Nakonec asi nejspecifičtějším klinickým obrazem může být dítě s **fenotypem, který navazuje na LKS a přesahuje jej v behaviorálních abnormalitách autistického typu.** LKS je „syndrom získané afázie s epilepsií“, který typicky vzniká v dětství, kdy je již plně rozvinuta normální řeč, nejčastěji v 6–9 letech. Je charakterizován epileptiformním EEG, nečetnými záchvaty a získanou afázií, predominantně receptivní, která přivodí sekundární poškození i expresivní složky jazyka. V EEG nalézáme epileptiformní hroty ve středním temporálním a temporo-parietálním (perisylickém) regionu, nebo ostré vlny a pomalé vlny, typicky bilaterálně a nezávisle (18), anebo generalizované komplexy hrotvlina iniciálně 3–4 Hz s pozdějším zpomalením na 1,5–3 Hz. Hroty charakteristicky narůstají v dřímotě a spánku a jejich frekvence může dosáhnout až hranice kritérií pro „epilepsii s kontinuálními

výboji CSWS“. U LKS se záchvaty zkompenzují standardními antiepileptiky, benzodiazepiny či kortikoidy a EEG epileptiformní změny mizí spontánně před dosažením adolescence. Problematická je však plná rekonvalescence a restituce řečových schopností. LKS nemá identifikovanou etiologii, ale MRI volumetrické analýzy u 4 dětí s typickým LKS syndromem odhalily objemovou redukcí v superiorní temporální aree oboustranně, tedy v oblasti, která zajišťuje receptivní jazykové procesy (16). Dítě s LKS a autistickými rysy může mít velký prospěch z výuky náhradní komunikace zrakem a pantomimikou. Proces epileptogeneze interferuje se specifickou senzickou funkcí, v tomto případě s funkcí zvuk dekodujícího systému s důsledkem verbální sluchové agnózie, což je funkce zásadně důležitá pro komunikaci, i když není přímo spojena se systémy zpracovávajícími emoce a sociální chování. S tímto základním a jednoduchým klinickým fenotypem LKS mohou být dále asociovány poruchy chování, zvláště z frustrace, ale i změny sociálního chování s uzavíráním se do sebe až s autistickými projevy. U starších dětí může odpověď na otázku, zda jsou některé případy LKS nebo epilepsie s CSWS počátkem regrese komunikace, sociability a hry, znít „ano“. Dítě s LKS může kromě sluchové agnózie vykazovat další typy závažného behaviorálního zhoršení, pokud epileptická aktivita zasahuje kromě obvyklých perisylických lokalizací do dalších, hlavně frontálních, oblastí, šíří se a generuje nová ohniska.

Jaká je role epilepsie či epileptiformní EEG abnormality u autismu s regresem?

Asi u třetiny dětí napříč celým autistickým spektrem lze v průběhu jejich raného dětství zjistit regres nebo stagnaci řeči, komunikace a hry po jejich původně zdánlivě normálním vývoji. Regrese je časná, před 3. rokem věku, obvykle mezi 18. a 24. měsícem. Po této regresi obvykle následuje různě dlouhé stabilizované období, které může trvat měsíce, ale i roky. Potom následuje určité zlepšení, nikoliv však kompletní uzdravení. Vždy uvažujeme o Rettově syndromu nebo vzácných neurometabolických poruchách, ale obvykle zůstává hledání specifické příčiny regrese negativní. Proto se nabízí otázka možné regresivní poruchy epileptického původu, a to včetně „subklinické“ nebo „skryté“ epilepsie, pokud dítě nemá žádné zjevné záchvaty a zjistíme u něj epileptiformní abnormalitu v EEG.

V současnosti je více uznáváno, že časná regrese u dětí diagnostikovaných později jako klasický dětský „idiopatický“ autismus, není epileptického původu. Výrazně to podporuje fakt, že prevalence

epilepsie u autismu se zvyšuje s věkem, tedy později, než obvykle vzniká autistická regrese. Navíc, retrospektivní srovnání EEG u autistických dětí, které mají či nemají regresi, neukázalo mezi oběma skupinami žádný významný rozdíl. V nedávno publikované studii o EEG abnormitách u dětí s regresem řeči a bez identifikované encefalopatie mělo 103 pacientů kombinovanou řečovou a autistickou regresi, ale pouze 8 z nich mělo záchvaty a jen méně než třetina ($n = 29$) mělo epileptiformní výboje na 24hodinových EEG záznamech. Přitom malé děti s izolovaným jazykovým regresem měly třikrát častější epileptiformní aktivitu a častěji kontinuální S-W ve spánku než další děti s kombinovaným jazykově-autistickým regresem (10). Další větší studie 145 dětí nalezla, že autistická regrese je častější u dětí bez záchvatů, jestliže se regrese u dětí projeví do 36 měsíců věku. V jiné studii bylo nalezeno, že nebyl rozdíl v počtu dětí s regresí podle toho, zda měli či neměli epilepsii, a nebylo nalezeno, že by regrese byla asociována s epileptiformní abnormitou (19). Baird a kolektiv vyšetřili spánkové EEG u 64 autistických dětí bez klinicky zjevné epilepsie. 39 dětí mělo v anamnéze regres vývoje a řeči, 20 mělo epileptiformní EEG abnormity, ale nebyl statisticky významný rozdíl mezi dětmi s a bez regrese. Žádné z těchto dětí nemělo ESES. Závěrem autoři hodnotí, že význam epileptiformních EEG výbojů ve spánkovém EEG bez klinické epilepsie ve vztahu k regresi zůstává neznámý (1).

Na druhé straně vše výše uvedené nevylučuje epilepsii nebo epileptiformní aktivitu jako možnou příčinu regrese u jednotlivých případů s netypickými klinickými projevy. Důkazy pro to jsou v písemnictví omezené, ale existují v kazuistických sděleních a v ojedinělých studiích. Například ve studii 77 dětí s dětským autismem byla autistická regrese častější u dětí s epilepsií než u neepileptických pacientů (8). Autoři také našli, že abnormální vývoj v průběhu prvního roku věku byl signifikantně asociovaný s epileptiformní aktivitou a že epilepsie koreluje signifikantně s mentální retardací. Epileptiformní aktivita je běžná v podskupině dětí s jazykovou nebo autistickou regresí. V naší vlastní práci u 205 dětí s poruchami autistického spektra s regresem řeči nebo autistickým regresem byla významně a nezávisle asociována fokální epileptická aktivita v EEG, stejně jako lateralita jiná než praváctví. U jiných poruch řeči v rámci ASD (opožděný rozvoj řeči a afázie) byly významně a nezávisle asociovány epileptické záchvaty, především IS a myoklonické záchvaty, dále lateralita jiná než praváctví, závažně snížené IQ skóre a hypotonie (15).

Odborná veřejnost se nadále shoduje na nutnosti prospektivního longitudinálního sledování důkazů kauzálních vztahů mezi autismem u dítěte

s historií regrese řeči s/bez regresi sociálního chování a epilepsií nebo epileptiformním EEG. V současnosti se zdá, že takové případy sice existují, ale nejsou časté a je velmi těžké je dokumentovat. Pokud na ně ve své praxi narazíme, pak jsme u takových případů oprávněni užít termínu **autistická epileptická regrese** (autistic epileptic regression), který je určen k definování dětí s autismem s historií regrese a epilepsie nebo termínu **autistická regrese s epileptiformní EEG abnormitou** (autistic regression with an epileptiform EEG), které slouží k popisu dětí s autismem, ale bez epilepsie, jen s epileptiformním EEG (17). V diagnostice takto složitých případů musíme jasně odlišit pouze fluktuující abnormální sociální chování při opakovaných nebo těžkých epileptických záchvatech u dětí, které jsou díky nim „mimo“, tedy mají nějakou formu kvalitativní poruchy vědomí. Takovým dětem také chybí iniciativa, hůře komunikují pohledem a nemají zájem o sociální kontakty. Termín „autistická epileptická regrese“ je ale vyhrazen pouze pro ty děti, u kterých zhoršení v komunikaci, hře a chování kontrastuje s uchovaným vědomím, bdělostí, hybností a jinými sensorickými a kognitivními funkcemi.

Hraje epilepsie kauzální roli u disintegrativní poruchy?

Někdy se kognitivní a behaviorální regrese u dětí s ASD (5–8%) vyskytuje později než v obvyklých 18–38 měsících, ale mezi třetím a šestým nebo dokonce až do 10. roku, kdy se řeč již plně vyvinula a dítě celkově působilo mentálně normálním dojmem. Tento stav byl dříve označován jako disintegrativní psychóza nebo Hellerova psychóza. V současnosti jej nazýváme dětskou disintegrativní poruchou (DD disintegrative disorder). Regres při DD nemá jinou specifickou příčinu než autistický regres. Rozdíl mezi autistickou regresí a DD je ve věku regrese a v její tíži. DD je závažnější v kognitivní regresi a výsledek je celkově katastrofičtější než u početnějších dětí s častější regresí, které jsou klasifikovány jako autistické. Tyto rozdíly jsou pravděpodobně důsledkem různého stadia maturace neuronálních mozkových sítí v různém věku. Pokud nás zajímá kauzalita vztahu DD s epilepsií a/nebo epileptiformní EEG abnormitou, pak platí totéž, co u autistické regrese. K takovým úvahám dal podnět Kurita a další (9) u 8 dětí, kdy EEG abnormalita byla častější v historii u těch s DD než u dětí s dětským autismem. Mouridsen a další (12) srovnávali 13 jedinců s DD a 39 s historií dětského autismu v závislosti na pohlaví, věku, IQ a socioekonomické situaci po 20 let. Prevalence epilepsie byla vyšší (77%) u těch s DD, než u dětí s autismem (30%). Podle některých autorů jsou pro rozvoj DD rizikové případy frontální epilepsie nebo frontální epilepsie s CSWS,

kteří se mohou projevit obdobnou behaviorální a kognitivní regresi jako DD. Pokud je správně stanovená diagnóza epilepsie a tato léčena, pak může dojít k úpravě (6). To v žádném případě neznamená, že epileptická porucha je zodpovědná za regresi u každého dítěte diagnostikovaného jako DD, které má na EEG epileptické výboje.

Závěr

Možná příčinná (kauzální) souvislost epilepsie a autismu je pro jejich vysokou koexistenci intenzivně zkoumána. Hlavním důvodem je fakt, že stále neexistuje žádná účinná medikamentózní léčba tzv. jádrových symptomů autismu. Hlavními metodami ke zmírnění psychopatologie jsou aktuálně postupy výchovné, speciálně-pedagogické, behaviorální a edukační, i když vědecké ověřování jejich skutečné účinnosti je velmi obtížné. U některých pacientů se nabízí možnost příznivého medikamentózního ovlivnění hlavních symptomů autismu antiepileptiky. Ukazuje se, že problematika autismu je etiopatogeneticky složitá a různorodá. V současnosti více převažuje názor, že epilepsie a/nebo epileptiformní aktivita ani v případech, kdy dojde k autistické regresi nebo kognitivně behaviorální regresi u DD, není vždy jednoznačnou a jedinou příčinou autistické psychopatologie. Neexistují nezvratné důkazy o kauzální roli epilepsie u dětí s typickým obrazem „idiopatického“ ASD, dokonce ani u dětí s historií regrese, která se objevila ve druhém roce života. U těchto dětí není EEG vyšetření považováno za nezbytné a není na místě podávání antiepileptik jako rutinní léčby. Pokud je ale základní epileptogenní léze lokalizovaná v neuronálních sítích, které podporují a zabezpečují správný sociální a emoční vývoj, pak je u minority autistických dětí alespoň parciální kauzální vztah epilepsie k autismu možný. Případů nebude mnoho a budou to zvláště děti s pozdním výskytem regresi řeči nebo autistické regrese a DD s celkově atypickými klinickými rysy. Těm pak může antiepileptická léčba pomoci. Je vhodné je pečlivě vyšetřit a zdokumentovat případ elektrofyziologicky, strukturálně, neuropsychologicky, neurologicky a psychiatricky před nasazením terapie a poté zdokumentovat a kriticky ověřit její efekt.

MUDr. Ošlejšková Hana, Ph.D.

Klinika dětské neurologie LF MU a FN
Centrum pro epileptologii a epileptochirurgii MU
Dětská nemocnice
Černopolská 9, 625 00 Brno
e-mail: hoslej@fnbrno.cz

Literatura

1. Baird G, Robinson RO, Boyd S, Charman T. Sleep electroencephalograms in young children with autism with and without regression. *Dev Med Child Neurol.* 2006; 48(7): 604–608.
2. Besag FM. Behavioral aspects of pediatric epilepsy syndromes. *Epilepsy Behav.* 2004; 5 Suppl 1: S3–S13.
3. Brimacombe M, Xue Ming, Parikh A. Familial risk factors in autism. *J Child Neurol.* 2007; 22(5): 593–597.
4. Danielsson S, Gillberg IC, Billstedt E, Gillberg C, Olsson I. Epilepsy in young adults with autism: a prospective population-based follow-up study of 120 individuals diagnosed in childhood. *Epilepsia.* 2005; 46(6): 918–923.
5. Deonna T, Roulet-Perez E. Cognitive and Behavioural Disorders of Epileptic Origin in Children. *Clinics in Developmental Medicine No. 168.* London: Mac Keith Press 2005.
6. Deonna T, Ziegler AL, Roulet-Perez E. Acquired epileptic frontal syndrome in children. In: Beaumanoir A, Andermann F, Chauvel P, Mira L, Zifkin B, et al. *Frontal Lobe Seizures and Epilepsies in Children.* Montrouge, France: John Libbey Eurotext 2003. pp. 133–146.
7. Hara H. Autism and epilepsy: a retrospective follow-up study. *Brain Dev.* 2007; 29(8): 486–490. Epub 2007 Feb 26.
8. Hrdlicka M, Komarek V, Propper L, Kulisek R, Zumrova A, Faladova L, et al. Not EEG abnormalities but epilepsy is associated with autistic regression and mental functioning in childhood autism. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2004; 13(4): 209–213.
9. Kurita H, Kita M, Miyake Y. A comparative study of development and symptoms among disintegrative psychosis and infantile autism with and without speech loss. *J Autism Dev Disord.* 1992; 22(2): 175–188.
10. McVicar KA, Ballaban-Gil K, Rapin I, Moshé SL, Shinnar S. Epileptiform EEG abnormalities in children with language regression. *Neurology* 2005; 12; 65(1): 129–131.
11. Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize. Duševní poruchy a poruchy chování. Popisy klinických příznaků a diagnostická vodítka. Praha: Psychiatrické centrum 1992.
12. Mouridsen SE, Rich B, Isager T. Epilepsy in disintegrative psychosis and infantile autism: a long-term validation study. Mouridsen SE, Rich B, Isager T. *Dev Med Child Neurol.* 1999; 41(2): 110–114.
13. Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism. *Pediatrics.* 2004; 113(5): 472–486.
14. Ošlejšková H, et al. Epileptické a neepileptické záchvaty v dětství a adolescenci. Plzeň: Adéla 2008 (in press).
15. Ošlejšková H, Dušek L, Makovská Z, Rektor I. Epilepsia, epileptiform abnormalities, non-right-handedness, hypotonia and severe decreased IQ are associated with language impairment in autism. *Epileptic Disord.* 2007; 9 (Suppl 1), F9–S18.
16. Takeoka M, Riviello JJ Jr, Duffy FH, Kim F, Kennedy DN, Makris N, et al. Bilateral volume reduction of the superior temporal areas in Landau-Kleffner syndrome. *Neurology* 2004; 12; 63(7): 1289–1292.
17. Tuchman RF. Epileptiform disorders with cognitive symptoms. In: Swaiman KF, Ashwal S eds. *Pediatric Neurology: Principles and Practice*, 3rd edn. St Louis: Mosby 1999. pp. 661–667.
18. Tuchman RF, Rapin I. Epilepsy in autism. *Lancet Neurol.* 2002; 1(6): 352–358.
19. Tuchman RF, Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics.* 1997; 99(4): 560–566.
20. Xue Ming, Brimacombe M, Chaaban J, Zimmerman-Bier B, Wagner GC. Autism spectrum disorders: concurrent clinical disorders. *J Child Neurol.* 2008 Jan; 23(1): 6–13. Epub 2007 Dec 3.