

# Výskyt epileptických záchvatů a/nebo epileptiformní EEG abnormality u dětí s dětským a atypickým autizmem

## The Incidence of Epileptic Seizures and/or Epileptiform EEG Abnormalities in Children with Childhood and Atypical Autism

### Souhrn

Poruchy autistického spektra (ASD) jsou až ve 40 % asociovány s epileptickými záchvaty a až ve 20 % s epileptiformní abnormitou v EEG bez klinických epileptických záchvatů. Naše studie je retrospektivním vyhodnocením 205 dětí (145 chlapců a 60 dívek) s ASD ve věku 10 (10. a 90. percentil: 5; 15) let. Znamky epileptického procesu (epileptické záchvaty a/nebo epileptiformní aktivita v EEG) byly ve 103 případech (50,2 %). Asociace epileptických záchvatů s epileptiformní abnormitou nebo bez ní v EEG byla u 64 dětí (31,2 %), pouze epileptiformní abnormita u 39 (19,0 %) a epileptické záchvaty bez epileptiformní abnormality v pěti případech (2,4 %). Nejvíce stoupala koincidence známek epileptického procesu v podskupině dětského autizmu (DA, 66,0 %) a atypického autizmu (AA, 30,1 %). U dětí s Aspergerovým syndromem (AS) byla raritní (n = 4, to je 3,9 % z celého souboru, n = 103 a 19,1 % z 21 dětí s AS). Nad průměrem byla u autizmu s regresem (41,8 %). Nejčastější byly parciální záchvaty (46,6 %), komplexní parciální záchvaty v 27,2 % a jednoduché parciální v 19,4 %. Generalizované záchvaty se vyskytovaly v 29,1 %. Atonické generalizované v 11,7 % a infantilní spazmy v 10,8 %. Z epileptických syndromů (epilepsií) jsme nejčastěji zaznamenali parciální v 30,1 %. Generalizované byly v 23,3 % a speciální epileptické syndromy (CSWS – Continuous flashes of epileptiform activity during slow sleep, kontinuální epileptiformní výboje v pomalém spánku, a Landau-Kleffnerův syndrom) se vyskytly v 3,9 %. Epilepsie je v našem souboru významně asociována s četnými dalšími patologickými nálezy, kterými jsou: abnormální neurologické klinické vyšetření, abnormality v EEG (abnormní pozadí, nespecifické abnormality), s CT a/nebo MRI patologicky pozitivními nálezy, se snížením četnosti praváctví a očekávaně s výskytem epilepsie v rodinné anamnéze. Signifikantně snižuje IQ. Nejčastější typy záchvatů a epilepsií a jejich významná asociace s abnormním neurologickým nálezem, s patologickými nálezy CT a MRI a abnormní základní aktivitou v EEG svědčí pro to, že v našem souboru byl zastoupen především sekundární autizmus a také děti s encefalopatií. U nízko- a středněfunkčních autistů předbývá výskyt prvních záchvatů věk prvních rodiči rozpoznávaných symptomů autizmu. U pacientů s vysokou funkčností je patrný opačný trend. Výsledek však nelze jednoznačně interpretovat tak, že autizmus je v případě nízkofunkčních a středněfunkčních dětí přímým důsledkem epilepsie.

H. Ošlejšková<sup>1</sup>, L. Dušek<sup>2</sup>,  
Z. Makovská<sup>1</sup>, E. Dujičková<sup>1</sup>,  
R. Autrata<sup>3</sup>, I. Šlapák<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno, Centrum pro epileptologii a epileptochirurgii MU Brno

<sup>2</sup> Centrum biostatistiky a analýz LF MU

<sup>3</sup> Dětská oční klinika LF MU a FN Brno

<sup>4</sup> Klinika dětské ORL LF MU a FN Brno



prim. MUDr. H. Ošlejšková, Ph.D.  
Klinika dětské neurologie  
LF MU a FN Brno  
Centrum pro epileptologii  
a epileptochirurgii MU  
Dětská nemocnice  
Černopolní 9, 625 00 Brno  
e-mail: hoslej@fnbrno.cz

Přijato k recenzi: 3. 3. 2008  
Přijato do tisku: 27. 5. 2008

### Klíčová slova

autizmus – sekundární autizmus – epileptické záchvaty – epileptiformní aktivita – autizmus s regresem – Aspergerův syndrom – inteligentní kvocient – škála dětského autistického chování

### Key words

autism – secondary autism – epileptic seizures – epileptiform abnormalities on EEG – autism with regression – Asperger's syndrome – Intelligence Quotient – Childhood Autism Rating Scale

## Abstract

In more than 40% of autistic spectrum disorders (ASD) cases are associated with epileptic seizures and, in up to 20%, with epileptiform abnormalities in EEG without clinical epileptic seizures. Our study is a retrospective evaluation of 205 children (145 boys, 60 girls) with ASD aged 10 (and also 5 and 15) years. Signs of an epileptic process (epileptic seizures and/or epileptiform activity in EEG) were seen in 103 cases (50.2%), epileptic seizures with/without epileptiform abnormalities in the EEG occurred in 64 children (31.2%), and epileptic seizures without epileptiform EEG abnormalities occurred in 5 cases (2.4%). Coincidence of signs of an epileptic process and an ASD increased most typically in a subgroup of patients with childhood autism (CA 66.0%) and atypical autism (AA 30.1%). It was rare in children with Asperger's syndrome (AS) (N = 4, i.e. 3.9% out of total set N = 103 and 19.1% within AS) and above average in autism with regression (41.8%). The most frequent forms of epileptic activity were partial seizures (46.6%), of these 27.2% were complex partial seizures and 19.4% simple partial seizures. Generalized seizures appeared in 29.1%. Of these atonic generalized seizures were present in 11.7%, and infantile spasms in 10.8%. Among the epileptic syndromes (epilepsies), the most frequently occurring type were partial seizures – 30.1%, and generalized seizures – 23.3%. Special epileptic syndromes (continuous discharges in slow sleep „CSWS“ and Landau-Kleffner syndrome) occurred in 3.9%. In our study group, epilepsy was significantly associated with multiple other pathological findings such as abnormal neurological clinical examinations, EEG abnormalities (abnormal background, non-specific abnormalities), pathological findings on CT and/or MRI, decreased frequency of right-handed children in the family history. It significantly decreases IQ. The most common types of seizures and epilepsies and the significant association between them and abnormal neurological findings, pathological CT and MRI findings, and abnormal basic activity in ECG points to the fact that our study group included mainly children with encephalopathy and secondary autism. In patients with epileptic seizures the occurrence of seizures substantially predates the age of onset of the first symptoms of autism recognized by the parents. This information concerns autism with low and mean functionality, on the contrary, the opposite trend is evident in patients with high functionality. This result does not, however, mean that low and mean functionality autism is a result of epilepsy in children.

## Úvod

Autistické spektrum (Autistic Spectrum Disorders, ASD, zkráceně „autizmus“) neboli nověji pervazivní neurovývojové vady (Pervasive Developmental Disorders, PDD) jsou v současnosti řazeny mezi poruchy vyvíjejícího se mozku (tzv. neurodevelopmentální poruchy) a sdružují heterogenní skupinu jedinců s kognitivně-behaviorálním postižením, které se manifestují v dětství obvykle do věku šesti let. Dominujícími příznaky jsou **deficity v sociálních schopnostech a interakcích, deficity ve verbální a neverbální komunikaci a omezený stereotypní repertoár aktivit i zájmů**. Protože neexistuje žádný jednoznačný specifický diagnostický biologický marker poruchy, je diagnostika ASD (vyjma Rettova syndromu) stanovována na úrovni klinického kognitivně-behaviorálního syndromu (fenomenologická klasifikace). ASD mají velmi různorodou patogenezi a etiologii a jeho příčiny mohou být dědičné i nedědičné [1], ale v posledním desetiletí byla prokázána jeho silná genetická determinovanost [2]. U ASD je zvýšený výskyt (5–38,3 %) epilepsie a/nebo epileptiformní abnormality v EEG. Jsou popisovány prakticky všechny typy epileptic-

kých záchvatů [3]. To je zajímavé, protože i u různých epilepsií jsou pozorovány autistické příznaky, podobně jako jiné kognitivní, developmentální a neurologické poruchy [4]. Tato vysoká koincidence obou typů poruch naznačuje, že autistické chování může reprezentovat jednu z mnoha možných kognitivních a behaviorálních poruch epileptického původu u dětí [5]. V současnosti převažuje názor, že epilepsie a/nebo epileptiformní EEG abnormalita není v jednoznačně kauzálním vztahu k ASD [6–8]. Přesto lze, obdobně jako u jiných onemocnění, předpokládat její modulující vliv na výsledný individuální autistický psychopatologický fenotyp [9].

Hlavním cílem naší práce bylo retrospektivně vyhodnotit a popsat výskyt jednotlivých typů epileptických záchvatů, epilepsií a epileptiformní EEG abnormality u 205 dětských pacientů s ASD, které byly diagnostikovány na naší klinice. Dále jsme zjišťovali, zda se typy záchvatů či epileptiformní abnormality v EEG liší u různých podskupin ASD a zda jsou významně asociovány s dalšími sledovanými diagnostickými a klinickými markery. Koincidence autizmu a epilepsie nás zajímala také proto, že naše pracoviště je rovněž specializovaným cent-

rem pro dětskou epileptologii a mnoho dětí, které jsou u nás diagnostikovány jako autistické, k nám primárně přichází k diagnostice a terapii epilepsie.

Vedlejším cílem bylo určit, zda výskyt epileptických záchvatů předchází první rodiči rozpoznané příznaky autizmu a pokud ano, u kterých podskupin ASD to je.

## Soubor a metodika

Retrospektivně jsme vyhodnotili 205 dětí s ASD ve věku 10 (5;15) let. Do analýzy jsme zařadili pacienty s dětským autizmem (DA), atypickým autizmem (AA) a Aspergerovým syndromem (AS). Děti byly diagnostikovány jako autistické v souladu s klasifikačními kritérii 10. revize Mezinárodní klasifikace nemocí [10,11], Childhood Autism Rating Scale (CARS dotazníku) [12] a Childhood Asperger Syndrome Test (CAST dotazníku) [13]. IQ bylo testováno u mladších dětí Gesellovou vývojovou škálou (Gesell Developmental Scales) a čtvrtou edicí Stanford-Binetovy inteligenční škály (Stanford-Binet Intelligence Scale, 4th Edition) u starších dětí. Dále jsme použili modifikované De Meyrovy klasifikace a rozčlenili jsme celou skupinu dětí s autizmem na „vysoce funkční, středně funkční a nízkofunkční autisty“

Tab. 1. Charakteristiky souboru (n = 205).

Parametry	Iniciální hodnoty*	Parametry	Iniciální hodnoty*
<b>Chlapci</b>	n = 145 (70,7 %)	– genetické onemocnění	n = 12 (5,9 %)
<b>Dívky</b>	n = 60 (29,3 %)	– migréna	n = 8 (3,9 %)
<b>Věk (roky)</b>	10 (5; 15)	<b>OA, sledované rizikové údaje</b>	
<b>Charakteristiky autizmu</b>		– prenatální rizika	n = 94 (45,9 %)
– věk rozpoznání iniciálních symptomů (měsíce)	30 (4; 60)	– perinatální rizika	n = 80 (39,0 %)
– věk stanovení diagnózy (roky)	7 (2; 12)	– postnatální rizika	n = 80 (39,0 %)
– dětský autizmus	n = 127 (62,0 %)	<b>Epilepsie (EZ) s/bez EA v EEG</b>	
– atypický autizmus	n = 57 (27,8 %)	– epileptické záchvaty	64 (31,2 %)
– Aspergerův syndrom	n = 21 (10,2 %)	– věk výskytu prvního záchvatu (měsíce)	20 (4; 85)
– autizmus s regrese	n = 71 (34,6 %)	– EZ bez EA v EEG	5 (2,4 %)
– věk regresu (měsíce)	24 (14; 48)	– EZ a/nebo EA v EEG	103 (50,2 %)
<b>Autizmus: funkčnost</b>		– EZ s EA v EEG	59 (28,8 %)
– vysocefunkční	n = 75 (36,6 %)	<b>Abnormální výsledky vyšetření</b>	
– středněfunkční	n = 79 (38,5 %)	– abnormality v neurologickém nálezu	n = 153 (74,6 %)
– nízkofunkční	n = 51 (24,9 %)	– hypotonie	n = 32 (15,6 %)
– CARS	38 (32; 48)	– spasticita (DMO)	n = 45 (21,9 %)
– IQ	55 (15; 104)	– neobratnost a nekoordinovanost motoriky	n = 132 (64,4 %)
<b>Lateralita</b>		– EEG abnormality v ZA	n = 115 (56,0 %)
– praváci	n = 82 (40,0 %)	– EEG nespecifické abnormality	n = 64 (31,2 %)
– lateralita jiná než praváctví	n = 123 (60,0 %)	– EA v EEG	n = 98 (47,8 %)
<b>RA, sledované rizikové údaje</b>		– jen EA v EEG bez EZ	n = 39 (19,0 %)
– celkový počet rizik v RA	n = 89 (43,4 %)	– CT	n = 48 (23,4 %)
– epilepsie	n = 19 (9,3 %)	– MRI	n = 74 (36,1 %)
– psychiatrická onemocnění	n = 47 (22,9 %)	– CT & MRI	n = 87 (42,4 %)
– autizmus	n = 4 (1,9 %)	– genetické vyšetření	n = 24 (11,7 %)
– sociální patologie	n = 9 (4,4 %)	– skríníng na DPM	n = 5 (2,4 %)
– neurologická a/nebo psychologická porucha	n = 13 (6,3 %)	– sluchové nedostatky	n = 12 (5,8 %)
		– oční poruchy	n = 54 (26,3 %)

\* Kontinuální proměnné jsou uvedeny jako medián s 10–90% percentilem (v závorkách).

Zkratky: RA – rodinná anamnéza, OA – osobní anamnéza, EZ – epileptické záchvaty (epilepsie), EA v EEG – epileptiformní abnormalita v EEG, DMO – dětská mozková obrna, CT – počítačová tomografie, MRI – zobrazení magnetickou rezonancí, ZA – základní aktivita v EEG

dle jejich IQ, ale hlavně dle jejich celkové schopnosti obstat v běžných sociálních situacích denního života, což v praxi považujeme za ukazatel tzv. „sociálního IQ“ [14]. Tato komplexní a klinicky významná kvantifikace závažnosti kombinace sociálního a mentálního hendikepu byla v celém souboru prováděna stejným psychologem a dětským neurologem.

Cílem bylo, aby každé autistické dítě v našem souboru bylo popsáno čtyřmi charakteristikami:

- a) typem ASD dle MKN-10
- b) IQ

- c) celkovým skóre CARS
- d) stupněm funkčnosti.

Epileptické záchvaty a epilepsie byly klasifikovány dle pravidel klasifikační a terminologické komise mezinárodní Ligy proti epilepsii z roku 1981 [15] na parciální a generalizované a neklasifikovatelné. Epilepsie a epileptické syndromy pak podle platné klasifikace epilepsií a epileptických syndromů z roku 1989 [16] na parciální, generalizované, zvláštní a neklasifikovatelné. Všem dětem bylo provedeno EEG a většinou i EEG po spánkové deprivaci včetně denního spánku,

nejčastěji 24kanálové. V rutinním EEG jsme diferencovali základní aktivitu na normální a abnormální, registrovali jsme přítomnost neepileptiformní abnormality a epileptiformní abnormality. U poslední jmenované abnormality jsme sledovali, zda se vyskytuje pouze v jedné hemisféře (pravé nebo levé) nebo bilaterálně. U všech dětí jsme pečlivě diferencovali neepileptické projevy a záchvaty, jako např. motorické a behaviorální stereotypy a afektivní záchvaty.

U všech dětí byla zjištěna podrobná rodinná anamnéza, osobní anamnéza a předchodů, bylo provedeno neurolo-

**Tab. 2. Epileptické záchvaty, epilepsie a typy EEG abnormity u dětí s příznaky epileptického procesu (n = 103)**

Epileptické záchvaty a EEG abnormity	Skupina celkem (n = 103)
<b>Epileptické záchvaty</b>	
– parciální	46,6 %
– jednoduché parciální	19,4 %
– kompletní parciální	27,2 %
– generalizované	29,1 %
– absence	5,8 %
– myoklonické	8,7 %
– klonické	3,9 %
– tonické	10,7 %
– atonické	11,7 %
– tonicko-klonické	2,9 %
– infantilní spazmy	10,8 %
– neklasifikované	15,5 %
<b>Epileptické syndromy</b>	
– parciální epilepsie	30,1 %
– generalizované epilepsie	23,3 %
– neklasifikované epilepsie	3,9 %
– speciální epilepsie	6,8 %
<b>EEG</b>	
– abnormity základní aktivity	73,8 %
– nespecifické abnormity	45,6 %
– epileptiformní EEG abnormity	
– typ I (fokální)	74,8 %
– typ II (generalizovaná)	33,0 %
– epileptiformní EEG abnormity: strana	
– EEG: bilaterální	41,8 %
– EEG: sin	22,3 %
– EEG: dx	20,4 %

gické a psychologické vyšetření včetně stanovení laterality, ve většině psychiatrické vyšetření, neurozobrazení CT a/nebo MRI vyšetření mozku, genetická konzultace a u klinicky suspektních pacientů karyotyp a DNA analýza na tuberózní sklerózu, fragilní X chromozom, Rettův syndrom a vrozené vady metabolismu. V rámci diagnostiky byli rodiče dotazováni na věk rozpoznání prvních příznaků autismu u jejich dítěte. Z údajů jsme pečlivě vydělili projevy pouhé psychomotorické retardace.

Základní sledované klinické, diagnostické a demografické charakteristiky hodnoceného souboru jsou přehledně shrnuty v tab. 1.

### Statistická analýza dat

Všechny statistické testy byly provedeny na úplném souboru dat, žádný

z pacientů nebyl vyloučen. Hodnota  $\alpha < 0,05$  sloužila jako univerzální limit statistické významnosti ve všech provedených analýzách. Popisná analýza používala pouze frekvenční tabulky nebo pořadové statistiky, jako je medián, minimum, maximum, případně 5–95% percentil. Vzájemná asociace binárních nebo kategoriálních znaků byla testována pomocí testu dobré shody (metodou maximální věrohodnosti).

Rozdíly mezi skupinami pacientů ve spojitém znaku byly testovány pomocí Mann-Whitney U testu [17,18].

### Výsledky a závěry

Výsledky práce jsou následně prezentovány v tab. 2–4 (částečně i v tab. 1) a na obr. 1. Sousednost tabulek a obrázku výrazně reflektuje postup analýzy.

V souboru 205 dětí s ASD mělo 103 dětí (50,2 %) klinické nebo elektroencefalografické příznaky epilepsie. S klinickými epileptickými záchvaty bylo 64 dětí (31,2 %). 39 pacientů (19,0 %) mělo pouze epileptiformní abnormitu v EEG, bez klinicky zjevných epileptických záchvatů. Tab. 2 přehledně rekapituluje výskyt jednotlivých typů epileptických záchvatů, epilepsií a epileptiformních abnormit v EEG v celém souboru n = 103, tedy dětí, které měly příznaky epileptického procesu (pro potřeby této analýzy = epileptické záchvaty a/nebo epileptiformní EEG abnormity). Nejčastější formou záchvatů byly parciální záchvaty (46,6 %). Komplexní parciální záchvaty se vyskytly v 27,2 % a jednoduché parciální záchvaty v 19,4 %. Generalizované záchvaty byly přítomny v 29,1 %. Atonické generalizované v 11,7 % a infantilní spazmy v 10,8 %. Z epileptických syndromů (epilepsií) byly nejčastější parciální v 30,1 %, generalizované epilepsie byly v 23,3 %. Speciální epileptické syndromy (CSWS a Landau-Kleffnerův syndrom) byly v 3,9 %.

Tab. 3 je shrnutím všech zařazených autistických dětí n = 205 a dále podskupiny pacientů se známkami epileptického procesu n = 103 a bez nich n = 102. Tabulka dokumentuje, že se příznaky epileptického procesu mohou vyskytovat u všech sledovaných typů autismu podobně jako všech stupňů funkčnosti.

Nejvíce typicky stoupá koincidence epilepsie v podskupině DA (66 %) a AA (30 %). U dětí s AS je naopak koincidence epilepsie raritní, a to pouze u čtyř pacientů (3,9 % z celého souboru n = 103 a 19,1 % v rámci AS). Na druhé straně koincidence epilepsie stoupá nad průměr u autismu s regresem (41,8 %). Výskyt epilepsie je nejvýraznější v podskupině DA (66 %) a AA (30 %). U dětí s AS je naopak raritní. U podskupiny autistických pacientů s historií regrese byla epilepsie přítomna u 41,8 %. Děti s autistickým regresem řeči a/nebo chování bylo mezi pacienty bez epilepsie 28 (27,5 %) z n = 102 a mezi pacienty s epilepsií 43 (41,8 %) z n = 103, tedy podstatně více.

Tab. 3. Iniciální charakteristiky pacientů v celém souboru a v podskupinách bez epilepsie a s epilepsií.

Parametry	Celkový počet (n = 205)	Pacienti bez epilepsie (n = 102)	Pacienti s epilepsií (n = 103)
chlapci	145 (70,7 %)	75 (73,5 %)	70 (70,0 %)
věk (roky)	10 (5; 15)	10 (6; 15)	10 (5; 15)
<b>Autizmus</b>			
– věk diagnostiky (roky)	7 (2; 12)	6 (3; 12)	5 (3; 12)
– Aspergerův syndrom (AS)	21 (10,2 %)	17 (16,7 %)*	4 (3,9 %)*
– AA (atypický autizmus)	57 (27,8 %)	26 (25,5 %)	31 (30,1 %)
– DA (dětský autizmus)	127 (62,0 %)	59 (57,8 %)	68 (66,0 %)
– autizmus s regresem	71 (34,6 %)	28 (27,5 %)*	43 (41,8 %)*
– věk regresu (měsíce)	24 (14; 48)	24 (18; 54)	32 (11; 48)
<b>Autizmus: funkčnost</b>			
– vysocefunkční	75 (36,6 %)	50 (49,0 %)*	25 (24,3 %)*
– středněfunkční	79 (38,5 %)	36 (35,3 %)	43 (41,8 %)
– nízkofunkční	51 (24,9 %)	16 (15,7 %)*	35 (33,9 %)*
– CARS skóre	38 (32; 48)	37 (31; 48)	39 (32; 48)
– IQ	55 (15; 104)	65 (27; 118)*	46 (5; 75)*
<b>Diagnostické abnormální nálezy</b>			
– abnormální neurologické vyšetření	102 (49,8 %)	42 (41,2 %)*	60 (58,3 %)*
– hypotonický syndrom	32 (15,6 %)	10 (9,8 %)*	22 (21,4 %)*
– EEG abnormita základní aktivity	115 (56,0 %)	39 (38,2 %)*	76 (73,8 %)*
– EEG nespecifická abnormita	64 (31,2 %)	17 (16,7 %)*	47 (45,6 %)*
– EEG specifická epileptiformní abnormita	98 (47,8 %)	0*	98 (95,2 %)*
– CT	48 (23,4 %)	18 (17,7 %)*	30 (29,1 %)*
– MRI	74 (36,1 %)	22 (21,6 %)*	52 (50,5 %)*
– CT a MRI	87 (42,4 %)	30 (29,4 %)*	57 (55,3 %)*
– skrining DPM	5 (2,4 %)	1 (1,0 %)	4 (3,9 %)
– genetické vyšetření	24 (11,7 %)	10 (9,8 %)	14 (13,6 %)
– sluchové abnormity	12 (5,9 %)	6 (5,9 %)	6 (5,8 %)
– oční abnormity	54 (26,3 %)	24 (23,5 %)	30 (29,1 %)
<b>Lateralita</b>			
– pravák	82 (40,0 %)	48 (47,1 %)*	34 (33,0 %)*
– levák	40 (19,5 %)	16 (15,7 %)	24 (23,3 %)
– nevyhraněný	62 (30,2 %)	33 (32,4 %)	29 (28,2 %)
– ostatní (nízkofunkční autizmus)	21 (10,3 %)	5 (4,9 %)*	16 (15,5 %)*
<b>Předchorobí (abnormity)</b>			
– rizika v předchorobí celkově	144 (70,2 %)	70 (68,6 %)	74 (71,8 %)
– spasticita (DMO)	45 (21,9 %)	20 (19,6 %)	25 (24,3 %)
– věk výskytu prvních epileptických záchvatů (měsíce)			20 (4; 85)
<b>Rodinná a osobní anamnéza</b>			
– rizika v RA	89 (43,4 %)	47 (46,1 %)	42 (40,8 %)
– epilepsie	19 (9,3 %)	4 (3,9 %)*	15 (14,6 %)*
– psychiatrická přítěž	47 (22,9 %)	26 (25,5 %)	21 (20,4 %)
– autizmus	4 (1,9 %)	4 (3,9 %)	0
– sociální patologie	9 (4,4 %)	6 (5,9 %)	3 (2,9 %)
– neurologie a psychologie	13 (6,3 %)	5 (4,9 %)	8 (7,8 %)
– genetik	12 (5,9 %)	7 (6,9 %)	5 (4,9 %)
– migrény	8 (3,9 %)	5 (4,9 %)	3 (2,9 %)
– OA prenatální rizika	94 (45,9 %)	46 (45,10 %)	48 (46,6 %)
– OA perinatální rizika	80 (39,0 %)	37 (36,3 %)	43 (41,8 %)
– OA postnatální rizika	80 (39,0 %)	38 (37,3 %)	42 (40,8 %)

Kontinuální proměnné jsou uvedeny jako medián s 10–90% percentilem (v závorkách). Binární výsledky jsou vyjádřeny jako n a procentuální hodnota (v závorkách). \*značí statisticky významný rozdíl mezi skupinami s a bez epilepsie (Mann-Whitney U test; ML (Maximum Likelihood) test dobré shody, metoda maximální věrohodnosti;  $p < 0,05$ ). Zkratky: RA – rodinná anamnéza, OA – osobní anamnéza, AA – atypický autizmus, DA – dětský autizmus, RS – Rettův syndrom, AS – Aspergerův syndrom, DMO – dětská mozková obrna



Tab. 4. Epileptické záchvaty a EEG abnormality u různých typů autizmu (n = 103, pouze pacienti s příznaky epileptického procesu).

Epilepsie a EEG příznaky	Atypický autizmus a epilepsie (n = 31)	Dětský autizmus a epilepsie (n = 68)	p level <sup>2</sup>
<b>Epileptické záchvaty</b>	n = 21 (67,7 %)	n = 42 (61,8 %)	0,564
– jednoduché parciální s/bez SG	n = 5 (16,1 %)	n = 14 (20,6 %)	0,597
– komplexní parciální s/bez SG	n = 9 (29,0 %)	n = 19 (27,9 %)	0,911
– generalizované	n = 10 (32,3 %)	n = 20 (29,4 %)	0,775
– absence	n = 3 (9,7 %)	n = 3 (4,4 %)	0,326
– myoklonické	n = 3 (9,7 %)	n = 6 (8,8 %)	0,891
– klonické	n = 0 (-)	n = 4 (5,9 %)	0,079
– tonické	n = 4 (12,9 %)	n = 7 (10,3 %)	0,705
– atonické	n = 5 (16,1 %)	n = 7 (10,3 %)	0,419
– tonicko-klonické	n = 1 (3,2 %)	n = 1 (1,5 %)	0,579
– infantilní spazmy	n = 0 (-)	n = 11 (16,2 %)	<b>0,003</b>
– neklasifikované	n = 1 (3,2 %)	n = 14 (20,6 %)	<b>0,013</b>
<b>Epileptické syndromy</b>			
– parciální epilepsie	n = 12 (38,7 %)	n = 19 (27,9 %)	0,288
– generalizované epilepsie	n = 6 (19,4 %)	n = 18 (26,5 %)	0,437
– neklasifikované epilepsie	n = 1 (3,2 %)	n = 3 (4,4 %)	0,777
– speciální epilepsie	n = 2 (6,4 %)	n = 4 (5,9 %)	0,913
<b>EEG abnormality</b>			
– abnormality základní aktivity	n = 19 (61,3 %)	n = 54 (79,4 %)	<b>0,048</b>
– nespecifické abnormality	n = 11 (35,5 %)	n = 34 (50,0 %)	0,145
– specifické epileptiformní abnormality	n = 28 (90,3 %)	n = 62 (91,2 %)	0,539
– typ I (ložisková)	n = 28 (90,3 %)	n = 55 (80,9 %)	0,218
– typ II (generalizovaná)	n = 12 (38,7 %)	n = 27 (39,7 %)	0,925
– specifická epileptiformní abnormalita: strana			
– EEG: bilaterální	n = 18 (58,1 %)	n = 24 (35,3 %)	<b>0,033</b>
– EEG: sin	n = 4 (12,9 %)	n = 17 (25,0 %)	0,158
– EEG: dx	n = 6 (19,4 %)	n = 14 (20,6 %)	0,887

V této analýze jsou zahrnuti pouze pacienti s DA a AA. Incidence epilepsie u pacientů s Aspergerovým syndromem byla velmi nízká (viz tab 1) a další typizace nebyla proto možná.\* Hladina významnosti v ML (Maximum Likelihood) testu dobré shody, metoda maximální věrohodnosti. Zkratky: EEG – elektroencefalogram, SG – sekundární generalizace.

Ve výskytu epilepsie byl zaznamenán významný rozdíl mezi srovnávanými skupinami autizmu: AA a DA. U DA byly významně více frekventní infantilní spazmy, neklasifikované epileptické záchvaty a neepileptické abnormality základní aktivity EEG. Na druhé straně bilaterální epileptiformní EEG abnormality byly významně více asociovány s AA (tab. 4).

Tab. 3 rovněž upozorňuje na významnou asociaci mnoha rizikových faktorů s epilepsií. Tyto nálezy podporují postavení epilepsie jako významné rizikové komplikace, která je spřízněna s četnými jinými patologickými faktory. Těmi jsou: abnormální neurologické klinické vyšetření, abnormality v EEG (abnormní pozadí,

nespecifické i epileptiformní typy abnormalit) a ještě více s CT a/nebo MRI patologicky pozitivními nálezy. Koincidence epilepsie je signifikantně asociována se snížením četnosti praváctví a očekávané s výskytem epilepsie v rodinné anamnéze. Všechny ostatní testované faktory z rodinné a osobní anamnézy se ve vztahu k epilepsii jeví jako nezávislé.

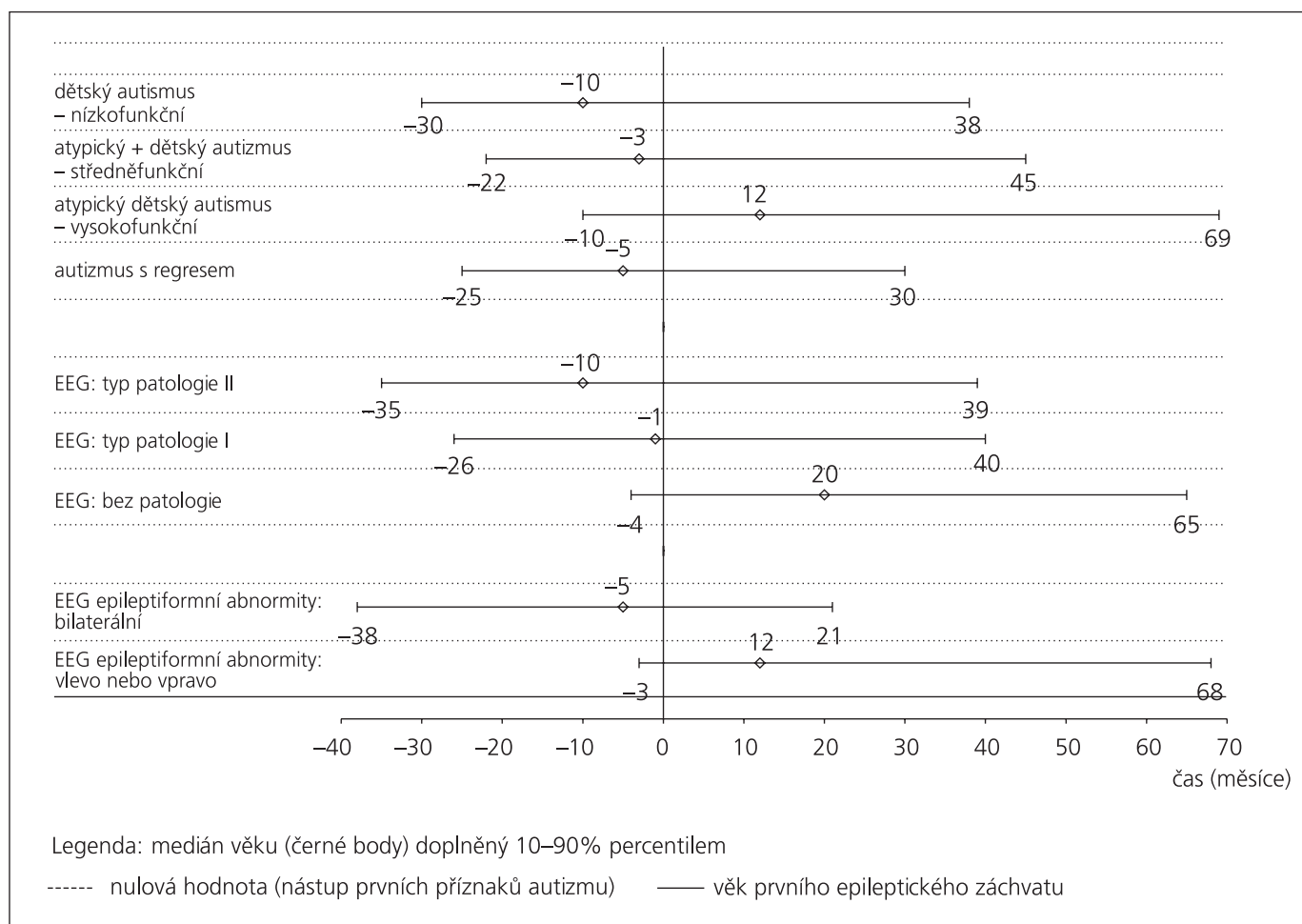
Významným nálezem je, že koexistence epilepsie signifikantně snižuje totální IQ, ale nemění celkový profil CARS.

Obr. 1 dokumentuje, že u pacientů s epileptickými záchvaty jejich výskyt podstatně předbývá věk prvních rodičů rozpoznávaných symptomů autizmu.

Věk výskytu epileptických záchvatů byl 20 (4;85) měsíců. Věk prvních příznaků autizmu, které rozpoznali rodiče, byl u 64 pacientů s epileptickými záchvaty 30 (4; 60) měsíců. Toto platí u autizmu s nízkou a střední funkčností, naopak u pacientů s vysokou funkčností je patrný opačný trend a první záchvaty se vyskytují až po rozpoznání prvních symptomů autizmu. Výskyt záchvatů před rozpoznáním autizmu je nejvíce typický tam, kde v EEG je bilaterální epileptiformní abnormalita.

### Diskuze

Prevalence epilepsie u autizmu je v literatuře uváděna v poměrně širokém rozmezí 5–38,3 % [3] nebo 20–25 %,



Obr. 1. Věk výskytu prvního epileptického záchvatu ve vztahu k věku rozpoznání prvního symptomu autizmu rodiči (pouze děti s epilepsií: n = 64).

přičemž riziko jejího výskytu zvyšuje asociace s mentální retardací, neurologickým onemocněním [19] a s motorickými poruchami [20]. U dětí s autizmem byl popsán výskyt záchvatů jako bimodální křivka se dvěma peaky okolo 5 a 10 let [21]. Rozdíly v prevalenci, která je udávána v literárních zdrojích, jsou pochopitelné, protože existují různé klasifikace a pojetí autizmu a také různé klasifikace epileptických záchvatů.

V našem souboru 205 dětí s ASD mělo 103 (50,2 %) dětí klinické nebo elektroencefalografické příznaky epilepsie. Výskyt epileptických záchvatů a/nebo epileptiformní aktivity v EEG se v naší studii pohybuje na horní hranici hodnot udávaných v literatuře. Domníváme se, že je to způsobeno tím, že naše pracoviště je rovněž specializováno

na diagnostiku a terapii epilepsie v dětském věku; děti s epilepsií jsou přitom považovány za rizikovou skupinu také pro výskyt autizmu, což naše výsledky potvrzují. Clarke et al publikovali stanovení prevalence ASD u dětí sledovaných na epileptologické klinice v Tennessee. Z 97 skrínovaných dětí po vyplnění skrínovacího dotazníku pro autizmus (ASQ, Autism Screening Questionnaire) splnilo skóre pro ASD 32 % z nich [22]. Riikonen a Amnell ve studii 98 dětí ve věku 6–13 let s epilepsií a mentální retardací zjistili, že 27 % z nich má DA nebo jiný typ poruchy z ASD [23]. Podporující vliv pro vysokou koincidenci epilepsie v našem souboru má i výše celkového IQ v celém souboru 55 (15; 104). Gabis et al zjistili, že se epilepsie i abnormální EEG signifikantně více vyskytovaly u více postižených dětí s autizmem [24].

I v našem souboru nejvyšší koincidence byla u skupiny dětí s dětským autizmem (66 %), který je nejzávažnější formou autizmu.

Prevalence epileptiformní aktivity v EEG bez klinických epileptických záchvatů je u dětí i dospělých s autizmem rovněž čtenější než v běžné populaci. U dětí je uváděna mezi 8 a 20 % [25,26]. V nedávné elektroencefalografické studii autistických dětí byla nalezena asociace epilepsie ve 46 % a epileptiformní abnormality bez zjevné epilepsie ve 20 % [27]. V naší studii mělo 39 pacientů (19,0 %) pouze epileptiformní abnormalitu v EEG bez klinicky zjevných epileptických záchvatů. Naše výsledky tedy odpovídají literárním údajům.

V asociaci s autizmem jsou udávány všechny typy epileptických záchvatů [3,28], nejčastěji komplexní parciální zá-

chvaty, tonicko-klonické záchvaty, atypické absence, myoklonické záchvaty, epilepsie s CSWS, časně formy Landau-Kleffnerova syndromu [25,29] nebo infantilní spazmy [23].

Nejčastější formou v našem souboru byly různé typy parciálních záchvatů (46,6 %), z generalizovaných záchvatů hlavně záchvaty atonické a infantilní spazmy. Při různorodosti etiologií v rámci autistického spektra toto zjištění není překvapením. Navíc náš soubor je ve věkové kategorii 10 (5; 15) let a věkové hledisko také hraje roli ve výskytu určitých typů epileptických záchvatů nebo maligních epileptických encefalopatií [30,31]. V našem souboru byl zřejmě vyšší podíl encefalopatických pacientů. Svědčí pro to výrazné zastoupení infantilních spazmů a atonických generalizovaných záchvatů, které se často vyskytují v rámci Lenox-Gastautova syndromu, a také významná asociace příznaků epileptického procesu s abnormitou základní aktivity v EEG, což je nález běžný u encefalopatií. Významný výskyt infantilních spazmů, generalizovaných epilepsií a abnormní základní aktivity (tedy encefalopatických pacientů) byl obzvlášť ve skupině dětí s DA.

Epilepsie u autizmu v našem souboru je významně asociována s abnormálním neurologickým vyšetřením, abnormitami v EEG vyšetření (abnormní základní aktivita, nespecifické typy abnormit) a s patologií v CT a/nebo MRI. Je to v souladu se studii výše uvedenými [19,20] i dalšími. Domníváme se, že nález lze teoreticky interpretovat rovněž tak, že autizmus byl v našem souboru převážně sekundární. Autizmus i epilepsie mohou být pak dvěma nezávislými důsledky jednoho časně cerebrálního inzultu nebo jedné cerebrální patologie. Může se jednat o časně poškození vyvíjejícího se mozku se vznikem encefalopatie, jakým je třeba neonatální infekce, hypoxicko-ischemické encefalopatie nebo vrozená vývojová vada mozku, což jsou inzulty, které rezultují také v patologické nálezy na CT nebo MRI mozku. Toto je současně další vysvětlení pro celkově vyšší výskyt příznaků epileptického procesu v našem souboru. U dětí

s idiopatickým autizmem bez asociovaných postižení a bez rodinné zátěže pro epilepsii nebo jiných rizikových faktorů pro epilepsii je prevalence nižší než 6 %, i když i tak je o mnoho vyšší než v celkové populaci [25]. V naší práci jsme autistické děti iniciálně nediferencovali na sekundární a primární autizmus [32] hlavně proto, že toto dělení je dle našeho názoru klinicky velmi málo spolehlivé. Například u dítěte s patologickým nálezem na CT může mít autizmus i jinou příčinu. Existuje přece mnoho pacientů s patologickým CT nálezem, kteří autizmus nemají. Někteří autoři ale diferenciaci na primární a sekundární autizmus provedli. Například autoři studie se 72 autistickými dětmi, kteří v závěru konstatovali, že souhrnná prevalence epilepsie je vyšší u sekundárního autizmu (55 %) než u primárního, kde etiologie není známa (7,4 %) [33].

Věk prvních příznaků autizmu, které rozpoznali rodiče, byl 30 (4; 60) měsíců a věk prvního výskytu epileptických záchvatů byl v našem souboru 20 (4; 85) měsíců. Výskyt epileptických záchvatů podstatně předbývá u nízkofunkčních a středněfunkčních autistů věk prvních symptomů autizmu. Naopak u pacientů s vysokou funkcí je patrný opačný trend a první záchvaty se vyskytují až po rozpoznání prvních symptomů autizmu.

U dětí s výskytem epileptických záchvatů do jednoho roku života je později prevalence ASD vyšší než v ostatní populaci [34]. Současně nelze vyloučit, a naše nálezy to spíše podporují, že epilepsie nebo epileptiformní EEG abnormality mohou mít neblahý vliv na vývoj vyzářajících neuronálních struktur a sítí, které jsou později zodpovědné za sociální chování a komunikaci, a tím se již existující autistická psychopatologie může ještě více zhoršovat. Práce Hary uvádí, že asociovaná epilepsie je negativní faktor pro úroveň kognice, adaptability, emocionalitu a chování u pacientů s autizmem [35]. V souladu s tímto výsledkem i v našem retrospektivním vyhodnocení koexistence příznaků epileptického procesu a ASD signifikantně snižuje IQ.

Nalezli jsme i vysoký výskyt epilepsie a/nebo epileptiformní EEG abnormality u podskupiny autistických dětí, které mají ve své historii regres řeči a/nebo chování a hry (41,8 %). Děti s autistickým regresem řeči a/nebo chování bylo mezi pacienty bez epilepsie 28 (27,5 %) z n = 102 a mezi pacienty s epilepsií 43 (41,8 %) z n = 103, tedy významně více. Tento výsledek je v nesouladu s nedávnou studií o EEG abnormalitách u dětí s regresem řeči a bez identifikované encefalopatie, kdy 103 pacientů mělo kombinovanou řečovou a autistickou regresi, ale pouze osm mělo záchvaty a méně než třetina (n = 29) mělo epileptiformní výboje na 24hodinových EEG záznamech [6]. Canitano et al vyšetřili 46 autistických dětí, 35 % z nich mělo epilepsii a/nebo epileptiformní abnormalitu v EEG a nebyl nalezen signifikantní rozdíl ve výskytu epilepsie a/nebo EEG epileptiformních abnormit mezi autistickými dětmi s regresem a bez regrese [8]. Autoři už výše zmíněné práce (Clarke et al) v závěru konstatují, že věk výskytu epileptických záchvatů v jejich souboru přibližně koresponduje s věkem autistického regrese, ale nevyvozují z tohoto faktu nějakou kauzalitu [22]. Výsledek je velmi obtížné interpretovat i v našem souboru. I my víme, že hledání specifické příčiny regrese zůstává nejčastěji negativní, a bylo tomu tak i v našem souboru. Uvědomujeme si současný trend, že časná regrese u dětí diagnostikovaných později jako klasický dětský „idiopatický“ autizmus není epileptického původu [3]. Na druhé straně vše výše uvedené jednoznačně nevylučuje epilepsii nebo epileptiformní aktivitu jako možnou příčinu regrese u případů s netypickými klinickými projevy [9]. Náš soubor je poměrně rozsáhlý a výsledek přesvědčivý, proto bude vyžadovat ještě samostatnou analýzu.

### Závěr

Retrospektivní vyhodnocení velké skupiny dětí s ASD je naším příspěvkem do složité a aktuální celosvětové diskuze na téma koexistence a vzájemného vztahu autizmu, epilepsie a/nebo epileptiformní aktivity v EEG.



V našem souboru dětí s ASD jsme zjistili vysokou koincidenci (50,2 %) známek epileptického procesu. Vysoký výskyt je způsoben dle našeho názoru věkem dětí z našeho souboru 10 (5; 15) let, dále celkovým IQ souboru 55 (15; 104), vyšším zastoupením epileptických encefalopatií a sekundárního autizmu. Víme, že dnes už celkem panuje shoda v názoru, že epilepsie a/nebo epileptiformní výboje v EEG nejsou, až na výjimky, prvotními kauzálními příčinami autizmu. Naše výsledky na velkém souboru autistických dětí ale ukázaly, že výskyt prvních epileptických záchvatů předchází první symptomy ASD. Bylo to ve velmi časném dětství, tedy v období bouřlivého postnatálního vývoje cerebrálních struktur a neuronálních sítí, které jsou zodpovědné za sociální chování a komunikaci. To dle našeho názoru podporuje možnost, že u vyvíjejícího se mozku malých dětí epileptický proces – hlavně u těch už k autizmu disponovaných jedinců – může spoluvytvářet výsledný klinický psychopatologický fenotyp autizmu a vzácně jej i vyvolávat. S tím koreluje to, že epileptickým záchvatům předcházely autistické symptomy u později diagnostikovaných nízkofunkčních a středněfunkčních autistů, tedy více postižených dětí. Obdobná analogie je do velké míry akceptována také u dětí bez autizmu, které mají epilepsii a které mohou být v důsledku závažných nebo častých epileptických záchvatů nakonec kognitivně postiženy.

### Seznam zkratk

ASD	Autistic Spectrum Disorders (poruchy autistického spektra)
PDD	Pervasive Developmental Disorders (pervazivní neurovývojové vady)
DA	dětský autizmus
AA	atypický autizmus
AS	Aspergerův syndrom
EZ	epileptické záchvaty (epilepsie)
EA	epileptiformní abnormalita v EEG
EEG	elektroencefalogram
IQ	inteligentní kvocient
CARS	Childhood Autism Rating Scale (škála dětského autistického chování)

CAST	Childhood Asperger Syndrome Test (test na Aspergerův syndrom)
CT	Computer Tomography (počítačová tomografie)
MRI	Magnetic Resonance Imaging (zobrazení magnetickou rezonancí)
DNA	Deoxyribonucleic Acid (deoxyribonukleová kyselina)

### Literatura

1. Brimacombe M, Xue Ming, Parikh A. Familial risk factors in autism. *J Child Neurol* 2007; 22(5): 593–597.
2. Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism. *Pediatrics* 2004; 113(5): 472–486.
3. Tuchman R, Rapin I. Epilepsy in autism. *Lancet Neurol* 2002; 1(6): 352–358.
4. Besag FM. Behavioral aspects of pediatric epilepsy syndromes. *Epilepsy Behav.* 2004; 5(Suppl 1): S3–13.
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. McVicar KA, Ballaban-Gil K, Rapin I, Moshé SL, Shinnar S. Epileptiform EEG abnormalities in children with language regression. *Neurology* 2005; 65(1): 129–131.
7. 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.
8. Canitano R, Luchetti A, Zappella M. Epilepsy, electroencephalographic abnormalities, and regression in children with autism. *J Child Neurol* 2005; 20(1): 27–31.
9. Zappella M. The question of reversible autistic behavior in autism. In: Coleman M (ed). *The Neurology of Autism*. Oxford: Oxford University Press 2005: 157–172.
10. World Health Organization. ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines, Nonserial Publication. Geneva: World Health Organization 1992.
11. Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize. Duševní poruchy a poruchy cho-

vání. Popisy klinických příznaků a diagnostická vodítka. Praha: Psychiatrické centrum 1992.

12. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disord* 1980; 10(1): 91–103.
13. Scott FJ, Baron-Cohen S, Bolton P, Brayne C. The CAST (Childhood Asperger Syndrome Test): preliminary development of a UK screen for mainstream primary-school-age children. *Autism* 2002; 6(1): 9–31.
14. DeMyer M, Hingtgen JN, Jackson RK. Infantile autism reviewed: a decade of research. *Schizophrenia Bull* 1981; 7(3): 388–451.
15. Commission on Classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22(4): 489–501.
16. Commission on Classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30(4): 389–399.
17. Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research*. London: Chapman and Hall 1991.
18. Zar JH. *Biostatistical Methods*. 2nd ed. London: Prentice Hall 1984.
19. Canitano R. Epilepsy in autism spectrum disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 16(1): 61–66.
20. Ming-X, Brimacombe M, Wagner GC. Prevalence of motor impairment in autism spectrum disorders. *Brain Dev* 2007; 29(9): 565–570.
21. Volkmar FR, Nelson DS. Seizure disorders in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29(1): 127–129.
22. Clarke DF, Roberts W, Daraksan M, Dupuis A, McCabe J, Wood H et al. The prevalence of autistic spectrum disorder in children surveyed in a tertiary care epilepsy clinic. *Epilepsia* 2005; 46(12): 1970–1977.
23. Riikonen R, Amnell G. Psychiatric disorders in children with earlier infantile spasms. *Dev Med Child Neurol* 1981; 23(6): 747–760.

24. Gabis L, Pomeroy J, Andriola MR. Autism and epilepsy: cause, consequence, comorbidity, or coincidence? *Epilepsy Behav* 2005; 7(4): 652–656.
25. Tuchman RF, Rapin I, Shinnar S. Autistic and dysphasic children. II: Epilepsy. *Pediatrics* 1991; 88(6): 1219–1225.
26. Tuchman RF, Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics* 1997; 99(4): 560–566.
27. Hughes JR, Melyn M. EEG and seizures in autistic children and adolescents: further findings with therapeutic implications. *Clin EEG Neurosci* 2005; 36(1): 15–20.
28. Wrong V. Epilepsy in children with autistic spectrum disorder. *J Child Neurol* 1993; 8(4): 316–322.
29. Steffenburg S, Gillberg C, Steffenburg U. Psychiatric disorders in children and adolescents with mental retardation and active epilepsy. *Arch Neurol* 1996; 53(9): 904–912.
30. Curatalo P, Cusmai R. Autism and infantile spasms in children with tuberous sclerosis. *Dev Med Child Neurol* 1987; 29(4): 551.
31. 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.
32. Coleman M. *The Neurology of Autism*. New York: Oxford University Press 2005.
33. Pavone P, Incorpora G, Fiumara A, Parano E, Trifiletti RR, Ruggieri M. Epilepsy is not a prominent feature of primary autism. *Neuropediatrics* 2004; 35(4): 207–210.
34. Saemundsen E, Ludvigsson P, Hilmarsdottir I, Rafnsson V. Autism spectrum disorders in children with seizures in the first year of life – a population-based study. *Epilepsia* 2007; 48(9): 1724–1730.
35. Hara H. Autism and epilepsy: a retrospective follow-up study. *Brain Dev* 2007; 29(8): 486–490.

[www.kardiologickarevue.cz](http://www.kardiologickarevue.cz)