

Аутизм.

ВЫЗОВЫ



РЕШЕНИЯ

Перевод и адаптация подготовлены в рамках VIII Международной научно-практической конференции «Аутизм. Вызовы и решения» (апрель-май 2020 г.)

онлайн-формат

# Выявление и лечение приступов при аутизме

## Информационно-справочный бюллетень для врачей

Издание подготовлено в рамках Проекта, поддержанного Грантом мэра Москвы для социально-ориентированных НКО Комитета общественных связей и молодежной политики города Москвы



Центр  
проблем  
аутизма

**ГРАНТЫ**  
Мэра Москвы  
для социально-ориентированных  
некоммерческих организаций



ФОНД  
ПРЕЗИДЕНТСКИХ  
ГРАНТОВ

THINKING  
AUTISM  
.org.uk Taking Action

Перевод сделан Благотворительным фондом «Настоящее будущее» для АНО «Центр проблем  
Научные редакторы: Генералов В.О., д.м.н; Садыков Т.Р.,



По оценкам, **уровень преждевременной смертности** при аутизме в десять раз выше, чем среди населения в целом. В настоящее время основанием для постановки диагноза "аутизм" является наличие у пациента отклонений в социальном взаимодействии и коммуникации, и демонстрация им повторяющегося поведения; однако среди детей и взрослых, страдающих аутизмом, значительно чаще, чем среди населения в целом проявляются многочисленные соматические заболевания. К таким заболеваниям относятся заболевания и нарушения функций нервной, кровеносной, дыхательной, пищеварительной и иммунной систем. Тяжесть этих заболеваний чаще всего напрямую связана со степенью тяжести аутизма.

---

**"Эпилепсия и аутоиммунные заболевания зачастую развиваются одновременно; пациенты с любым из этих заболеваний должны проходить обследование на наличие другого. Необходимо в полной мере учитывать вероятность развития эпилепсии на фоне аутоиммунных заболеваний, это позволит не упустить причину, поддающуюся лечению".**  
(Ong, 2014)

---

**"Эпилепсия чаще наблюдается среди лиц с РАС, набравших более высокие баллы по шкале социальной отзывчивости; эти лица в рамках планового медицинского осмотра могли бы проходить комплексное неврологическое обследование и тестирование на эпилепсию".**  
(Ko, 2016)

## **Несмотря на то, что уровень смертности повышается при самых разных заболеваниях, одной из наиболее распространенных причин ранней смерти при аутизме является эпилепсия.**

Люди с аутизмом значительно чаще страдают от судорожных расстройств. Кроме того, у подавляющего большинства людей с аутизмом даже при отсутствии клинических судорожных проявлений во время сна на ЭЭГ проявляется субклиническая эпилептическая активность. При наличии эпилептической активности терапевтические стратегии, направленные на ее контроль, могут иногда помимо снижения судорожной активности приводить к улучшению речевых навыков и смягчению проявлений аутистического поведения.

Эпилепсия и аутизм, вероятно, имеют общую этиологию. У лиц, страдающих одновременно и аутизмом, и эпилепсией, вероятность появления серьезных социальных расстройств и пожизненной зависимости намного выше, чем у лиц, страдающих только аутизмом. Аутизм зачастую возникает на фоне эпилептических синдромов, таких как синдром Ландау-Клеффнера, синдром Драве и эпилепсии вызванной туберозным склерозом. В то же время у людей, страдающих эпилепсией, опасность развития аутизма значительно возрастает, особенно если эпилепсия впервые проявляется в детстве. Согласно результатам проведенных в Швеции масштабных общенациональных групповых исследований, у людей, страдающих эпилепсией, вероятность развития аутизма в 10 раз выше, чем у людей, не страдающих эпилепсией.

Опасность развития аутизма особенно высока у тех детей, чьи матери страдают от эпилепсии. Кроме того, случаи развития аутизма чаще наблюдаются у братьев и сестер тех лиц, которые страдают эпилепсией.

Данные, полученные в ходе исследования этой большой группы людей, подтверждают также наличие тесной связи между **фебрильными приступами** и всеми нарушениями развития нервной системы, в том числе и аутизмом.

## **Выявление эпилепсии и судорожных расстройств при аутизме**

Оценочный коэффициент распространенности эпилепсии среди лиц с аутизмом составляет от 5 до 46%. В отличие от пациентов с аутизмом, не страдающих эпилепсией, у пациентов, страдающих одновременно и аутизмом, и эпилепсией, как правило, развиваются более серьезные нарушения, в том числе нарушения когнитивных и двигательных функций. У пациентов, страдающих одновременно и аутизмом, и судорогами, в том числе с регистрацией аномальных изолированных эпилептических разрядов (ИЭР), даже при отсутствии затруднений при обучении часто проявляются более выраженные симптомы аутизма и аномального поведения, включая раздражительность, невнимательность, гиперактивность, импульсивность и агрессивность по отношению к себе и окружающим.

Возникновение судорог и аномальных разрядов в головном мозге может привести к изменениям в работе самого мозга, которые сказываются на основных симптомах аутизма и связанных с ними

неадаптивных моделях поведения (Deona, 1995; Ko, 2016; Sivalingam, 2018; Viscidi, 2014). Устойчивая связь между тяжелыми проявлениями симптомов аутизма и эпилепсии известна уже на протяжении многих лет, однако последние подробные исследования показали, что у лиц с высокофункциональными формами аутизма чаще регистрируются патологические изменения на ЭЭГ и значительно возрастает опасность развития эпилепсии (Ertürk Çetin 2017).

**Приступы при расстройствах аутистического спектра (РАС) могут начаться в любом возрасте,** хотя чаще всего они впервые появляются либо в раннем детстве, либо в подростковом возрасте, **в связи с чем на протяжении всей жизни пациента требуется особое внимание к возможным проявлениям эпилепсии.** Дети и взрослые, страдающие аутизмом и имеющие симптомы, свидетельствующие о приступной активности, должны проходить полное обследование.

**Важность проведения ЭЭГ – в идеале МЭГ – в условиях продолжительного медленного сна при аутизме:** Аномалии легче всего выявить в ходе продолжительных обследований, а также таких обследований, которые проводятся в период сна, в связи с чем предпочтительной стратегией обследования пациента является снятие ЭЭГ в течение периодов медленного сна на протяжении 24 часов. Кроме того, по мере возможности, следует проводить магнитоэнцефалографическое (МЭГ) обследование. В ходе обычного планового ЭЭГ-обследования длительностью менее двух часов, которое зачастую дает ложноотрицательные результаты, крайне трудно обнаружить важные отклонения, такие как электрический эпилептический статус во время медленного сна (CSWS). Более детальные обследования с использованием ЭЭГ и МЭГ в течение всей ночи показывают, что субклинические эпилептические нарушения, в частности ночные эпилептические разряды, наблюдаются у подавляющего большинства людей с аутизмом даже при полном отсутствии клинических приступов (Chez, 2006; El Achkar, 2015; Lewine, 1999; Munoz-Yunta, 2007; Nickels, 2008; Sivalingam, 2018; Swatzyna, 2016; Yasuhara, 2010). Результаты исследования, проведенного Chez и его коллегами (2006 год), подтвердили как важность, так и целесообразность проведения продолжительного ЭЭГ-обследования у детей, страдающих аутизмом:

**"Кроме того, выводы этого исследования развеивают миф о том, что дети с РАС не могут участвовать в продолжительных ЭЭГ-обследованиях, а также что эти обследования слишком травматичны и технически сложны".**

**"[...]современный опыт в области исследований аутизма позволяет предположить, что у значительной доли таких пациентов в подростковом и взрослом возрасте могут появиться клинические приступы. [...] Лечение субклинической эпилептической активности может оказывать профилактическое действие. Решение о проведении на ранних стадиях ЭЭГ-скрининга с целью выявления субклинических патологий и о назначении курса лечения может в будущем иметь нейропротекторное действие. Кроме того, лечение субклинической эпилептической активности может также способствовать улучшению когнитивного поведения у данной категории лиц". (Chez, 2006)**

Наблюдаемые в состоянии бодрствования межприступные эпилептические разряды оказывают непосредственное воздействие на когнитивные и поведенческие функции и могут вызывать психосоциальные и кратковременные когнитивные нарушения. Возникновение ночных межприступных разрядов может приводить к фрагментации сна, что является общеизвестной причиной когнитивных и поведенческих проблем. Результаты исследования расстройств, вызванных синдромом Ландау-Клеффнера, клиническая картина которого зачастую весьма схожа с проявлениями регрессивного идиопатического аутизма, демонстрируют, что ночная эпилептическая активность может серьезно влиять на осуществление когнитивных функций в дневное время суток, в связи с чем к ней следует относиться со всей серьезностью (Binnie, 1992; Kasteleijn-Nolst, 1995; Viscidi, 2014).

**К числу симптомов и моделей поведения, которые зачастую остаются без внимания, поскольку воспринимаются в качестве признаков аутизма, но которые могут свидетельствовать о судорожной активности, относятся следующие:**

- неспровоцированные вспышки агрессии,
- раздражительность,
- плач,
- крик или самоповреждающее поведение,
- необычная мимика и необычные позы и движения,
- замирание взгляда в одной точке,
- закрывание ушей руками,
- слюнотечение,
- острые приступы тревоги и паники.

В таких случаях отличить судороги от пароксизмальных состояний неэпилептического генеза можно в ходе видео-ЭЭГ-мониторинга.

---

**"Несмотря на то, что эпилептическая активность у лиц с РАС носит мультифакторный характер, в 12 из 18 случаев нейрохирургическое вмешательство, направленное на контроль состояния, приводило к ослаблению аутистических признаков и улучшению языковых навыков". (Lewine, 1999)**



**“Как показывают результаты наших исследований, по сравнению со здоровым населением у большого числа пациентов с расстройствами аутистического спектра (РАС) регистрируются изолированные эпилептические разряды, несмотря на то, что у них никогда не было приступов. Полученные нами данные подтверждают целесообразность проведения ЭЭГ-обследования у детей, подростков и молодых мужчин и женщин с РАС, независимо от их пола и возраста. Это особенно актуально для тех, кто проявляет агрессивное поведение, или для тех, чьи предыдущие попытки лечения стимуляторами, антидепрессантами и/или нейролептиками не увенчались успехом”.**  
(Swatzyna, 2016)

У пациентов с аутизмом наблюдаются все виды отклонений на ЭЭГ, в том числе:

- фокальные, мультифокальные и генерализованные эпилептические отклонения,
- диффузное и фокальное замедление активности,
- чрезмерно высокоамплитудная активность,
- нарушение фоновой ритмики бодрствования и формирования паттернов сна.

В большинстве случаев эпилептические отклонения носят фокальный характер, и их локализация варьируется, при этом эпилептические разряды чаще наблюдаются либо в лобной, либо в височной/центрально-височной областях. Особенно часто субклиническая эпилептическая активность регистрируется в перисильвиарных областях. Вместе с тем, в ходе, по крайней мере, одного исследования сообщалось о преобладании пиков в затылочной области. У пациентов с эпилепсией преобладают генерализованные тонико-клонические приступы с источником иктальной эпилептической активности в лобной области (Bolton, 2011; El Achkar, 2015; Munoz-Yunta, 2007; Yasuhara, 2010).

## **Лечение приступов и эпилептических разрядов в отсутствие приступов при аутизме**

Как показали многочисленные исследования, у ряда пациентов успешное лечение судорожных приступов приводит к снижению выраженности аномального поведения и улучшению психосоциальной функции. В этой связи можно предположить, что некоторые виды поведения, которые обычно объясняются аутизмом, иногда могут быть вызваны самой эпилептической активностью.

Кроме того, выяснилось, что успешное лечение субклинических эпилептических разрядов в дополнение к лечению клинических приступов приводит к улучшению когнитивных функций и снижению выраженности связанных с аутизмом симптомов и моделей поведения (Lewine, 1999; Wang, 2017).

В ходе двухлетнего исследования было установлено, что у более чем 20 процентов участвовавших в исследовании больных аутизмом аномальные изолированные (субклинические) эпилептические разряды (ИЭР) не только негативно сказывались на состоянии их когнитивных и исполнительных функций, но и перерастали в клинические приступы. Термин «изолированные эпилептические разряды» применяется для случаев наличия эпилептической активности на ЭЭГ

**У группы исследуемых, страдающих от изолированных (субклинических) эпилептических разрядов (ИЭР), наблюдались более выраженные симптомы аутизма, низкий уровень социального функционирования и более серьезные поведенческие проблемы по сравнению с группой исследуемых, не имеющей ИЭР ( $P < 0.005$ ). В ходе 2-летнего контрольного исследования было выявлено, что приступы возникли у 20 процентов исследуемых, имеющих ИЭР, и лишь у 3 процентов исследуемых, не имеющих ИЭР ( $P = 0.032$ ). Эти данные указывают на то, что у первой группы исследуемых вероятность развития приступов выше. ...**

**Таким образом, с точки зрения клинических параметров важно не наличие или возникновение приступов, а наличие ИЭР. Группу исследуемых, имеющих ИЭР, можно далее разделить на тех, у кого регистрируются острые волны, и тех, у кого регистрируются другие типы волн. ... Наличие острых волн свидетельствует о более серьезных поведенческих проблемах (Veerappan, 2018).**

в отсутствии клинических приступов и используется с целью дифференцирования с интериктальной эпилептической активностью, регистрирующейся между приступами (Veerappan, 2018).

На сегодня никаких официальных руководящих принципов или общепринятой передовой практики не существует, однако результаты упомянутых исследований убедительно свидетельствуют о том, что выявление отклонений на ЭЭГ и лечение субклинических эпилептических разрядов может благотворно сказаться на состоянии пациента. Особую важность этот подход приобретает в тех случаях, когда у пациента наблюдается регресс языковых навыков или внезапно появляется необъяснимое или непоследовательное поведение и/или возникают проблемы с обучением.





Было отмечено, что следующие методы лечения, направленные на борьбу с эпилепсией и ЭЭГ-патологиями, приводят к снижению степени выраженности симптомов аутизма и улучшению языковых навыков и общего уровня функционирования

ПЭП, например, вальпроевая кислота, леветирацетам, особенно их употребление на ранних стадиях

Нейрохирургическое вмешательство

Стимуляция блуждающего нерва

Кетогенная диета, модифицированная диета Аткинса

Иммуномодулирующее лечение: высокодозированная стероидная терапия, внутривенная иммуноглобулиновая терапия (IVIg), замещение плазмы; антагонисты рецептора интерлейкина 1-бета (анакинра); ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (эверолимус)

Адренкортикотропный гормон (АКТГ)

Нейронная обратная связь

(Altunel, 2017; Chez, 2006; Couthino, 2016; Golla, 2014; Frye 2013; Hollander, 2001; Jyonouchi, 2016; Kasteleijn-Nolst, 1995; Kilincaslan, 2017; Ko, 2016; Kokoszka, 2016; Mizuguchi, 2018; Pressler, 2005; Swatzyna, 2016; Wang, 2017; Yasuhara, 2010).

Дальнейшие направления. После того, как недавно была установлена патологическая роль провоспалительных иммунных реакций в патогенезе эпилепсии и повышенной возбудимости нейронов, в качестве новых методов лечения эпилепсии и ЭЭГ-патологий и нарушений, связанных с аутизмом, было предложено использовать противовоспалительную и иммуномодулирующую терапии (Corradini, 2018; Lewis, 2018; Mazarati, 2017; Missig, 2017, 2018). Кроме того, в настоящее время изучается целесообразность применения буметанида, моноклональных антител, противоглутаматергических препаратов и каннабиноидов.

"Эпилептические нарушения наблюдаются у значительного числа детей с РАС. Для выявления такой активности зачастую необходимо проведение надлежащего электрофизиологического обследования, с тем чтобы проследить динамику активности в фазе медленного сна; такое обследование должно быть неотъемлемой частью клинического обследования ребенка с РАС, особенно при наличии в анамнезе случаев регрессии. МЭГ и 24-часовая ЭЭГ значительно более чувствительны, чем одночасовая ЭЭГ, поэтому именно их необходимо использовать в качестве предпочтительных стратегий. При наличии у пациента эпилептической активности лекарственная терапия, направленная на снижение эпилептической активности, может привести к снижению степени выраженности симптомов аутизма". (Lewine, 1999)

## Виды лечения специфических метаболических / митохондриальных заболеваний или дисфункций

Аутизм связан с несколькими метаболическими и генетическими синдромами, патофизиология которых частично изучена и которые нередко поддаются лечению. Лечение этих первичных расстройств — например, врожденных ошибок метаболизма — зачастую приводит к снижению частоты приступов, а также снижению степени выраженности симптомов аутизма и улучшению когнитивных и оперативных функций. В случае, когда пациент страдает аутизмом с приступами, и особенно при наличии у него когнитивных и/или моторных нарушений, необходимо всегда исключать наличие у него таких метаболических нарушений, как митохондриальная болезнь, дисфункция и нарушение обмена фолатов в головном мозге, нарушения синтеза креатина, холестерина, пиридоксина, биотина, карнитина, гамма-аминомасляной кислоты, пуринов, пиримидинов и аминокислот, нарушения цикла обмена мочевины и т.п. (Frye, 2013; Frye, 2015; Guevara-Campos, 2015; Novarino, 2012; Stockler-Ipsiroglu, 2014; Tarailo-Graovac, 2016).

"С учетом того, что РАС и эпилепсия влияют на поведенческие проявления друг друга, а также на реакцию на психофармакологическое лечение, надлежащее лечение эпилепсии может привести к уменьшению степени выраженности симптомов аутизма у лиц, страдающих как расстройствами аутистического спектра, так и эпилепсией".  
(Ko, 2016)

"Описанное в данной работе смягчение проявлений аномального поведения позволяет предположить, что некоторые модели поведения, ранее объяснявшиеся аутизмом, могут быть связаны с фармакорезистентной эпилепсией".  
(Kokoszka, 2016)



Лечение, направленное на контроль судорожной активности, иногда приводит к снижению выраженности симптомов аутизма.

Средняя продолжительность жизни при тяжелом аутизме составляет всего 39,5 лет. Основной причиной смерти является эпилепсия.

Основной причиной преждевременной смерти у людей с аутизмом является эпилепсия.

## Нарушения обмена веществ, сопровождающие эпилепсию и расстройства аутистического спектра\*:

Расстройства	Клинические признаки	Диагностическое обследование
<b>Нарушения энергетического обмена веществ</b>		
<b>Митохондриальное заболевание</b>	Регрессивное развитие, задержка развития крупной моторики, утомляемость, атаксия и патологии желудочно-кишечного тракта	Измерение концентрации лактата, пирувата, ацилкарнитина, аминокислоты в сыворотке крови натощак и концентрации органических кислот в моче
<b>Нарушение обмена креатина</b>	Регрессивное развитие, умственная отсталость, дискинезия и случаи х-сцепленной умственной отсталости в семье	Магнитно-резонансная спектроскопия Измерение концентрации креатина и гуанидиноуксусной кислоты в моче и сыворотке крови
<b>Нарушения обмена холестерина</b>		
<b>Синдром Смита - Лемли - Опица</b>	Низкий вес при рождении, задержка в развитии, нарушения питания, экзема и врожденные структурные пороки сердца, желудочно-кишечного тракта, половых органов, почек, конечностей, лица и головного мозга	Измерение концентрации 7-дегидро-холестерина и холестерина в крови Секвенирование гена DHCR7
<b>Нарушения обмена коферментов (витаминов)</b>		
<b>Церебральная фолатная недостаточность</b>	Атаксия, пирамидальные симптомы, приобретенная микроцефалия, дискинезия, потеря зрения и слуха	Обследование на наличие аутоиммунных антител к рецептору фолиевой кислоты альфа Измерение концентрации 5-метилтетрагидрофолата в спинномозговой жидкости
<b>Пиридоксина-зависимые и пиридоксина-реактивные приступы</b>	Задержка психического развития, задержка дыхания, аэрофагия и самоповреждающее поведение	Эмпирическое введение пиридоксина внутривенно Измерение концентрации пипеколиновой кислоты в плазме крови и спинномозговой жидкости Измерение концентрации альфа-аминоадипинового полуальдегида в моче Секвенирование гена ALDH7A1

\* Таблица воспроизводится с разрешения: Frye R.E. (2015) Metabolic and mitochondrial disorders associated with epilepsy in children with autism spectrum disorder. *Epilepsy Behav. Jun;47:147-57.* ©2014 The Author. Published by Elsevier Inc.

**Субклиническая эпилептическая активность присутствует у подавляющего большинства людей с аутизмом даже при отсутствии клинических приступных проявлений.**

**"С учетом высокой частоты развития у лиц с РАС судорожных расстройств, следует сохранять внимание и высокую настороженность на предмет появления не ярко выраженных проявлений эпилептических приступов". (Kagan-Kushnir, 2005).**

Расстройства	Клинические признаки	Диагностическое обследование
<b>Нарушения обмена коферментов (витаминов)</b>		
<b>Биотинидазная недостаточность</b>	Задержки в развитии, себорейный дерматит, алопеция, нарушения пищевого поведения, рвота, диарея, атрофия мозга и атаксия	Измерение степени активности биотинидазы  Секвенирование гена биотинидазной недостаточности
<b>Нарушение биосинтеза карнитина</b>	Недисморфные братья с РАС	Измерение концентрации 6-N-триметиллизина, 3-гидрокси-6-N-триметиллизина и гамма-бутиробетаина в плазме и/или моче
<b>Нарушения обмена гамма-аминомасляной кислоты</b>		
<b>Дефицит сукцинат-полуальдегид дегидрогеназы</b>	Общая задержка развития, миоклония, галлюцинации, атаксия, хореоатетоз и дистония	Измерение концентрации гамма-гидроксимасляной кислоты в моче
<b>Нарушения аминокислотного обмена</b>		
<b>Болезнь Феллинга</b>	Общая задержка развития, задержка психического развития, микроцефалия, мышечная спастичность, атаксия, задержка роста, недостаточная пигментация кожи и агрессивное поведение	Измерение концентрации фенилаланина в сыворотке крови
<b>Дефицит киназы дегидрогеназы кетокислот с разветвленными цепями</b>	Умственная отсталость и кровосмешение	Измерение концентрации аминокислот с разветвленными цепями в плазме и спинномозговой
<b>Измененный обмен триптофана</b>	Никаких специфических признаков, помимо РАС	Нарушение синтеза никотинамид-аденин-динуклеотида в клетках
<b>Нарушения цикла синтеза мочевины</b>		
<b>Нарушение цикла синтеза мочевины</b>	Непереносимость белков, температурная нестабильность, атаксия, эпизодическая сонливость и вялость, циклическая рвота и психоз	Измерение концентрации аммиака и аминокислот в плазме  Измерение концентрации оротовой кислоты в моче

# Библиография

- Altunel, A., Sever, A. and Altunel, E. (2017). ACTH has beneficial effects on stuttering in ADHD and ASD patients with ESES: A retrospective study. *Brain and Development*, 39(2), pp.130-137.
- Bolton, P., Carcani-Rathwell, I., Hutton, J., Goode, S., Howlin, P. and Rutter, M. (2011). Epilepsy in autism: features and correlates. *British Journal of Psychiatry*, 198(04), pp.289-294.
- Canitano R. & Zappella M. (2006) Autistic epileptiform regression. *Funct Neurol*. AprJun;21(2):97-101.
- Chez, M., Chang, M., Krasne, V., Coughlan, C., Kominsky, M. and Schwartz, A. (2006). Frequency of epileptiform EEG abnormalities in a sequential screening of autistic patients with no known clinical epilepsy from 1996 to 2005. *Epilepsy & Behavior*, 8(1), pp.267-271.
- Chilosi, A., Brovedani, P., Ferrari, A., Ziegler, A., Guerrini, R. and Deonna, T. (2013). Language Regression Associated With Autistic Regression and Electroencephalographic (EEG) Abnormalities. *Journal of Child Neurology*, 29(6), pp.855-859.
- Corradini, I., Focchi, E., Rasile, M., Morini, R., Desiato, G., Tomasoni, R., et al. (2018). Maternal Immune Activation Delays Excitatory-to-Inhibitory Gamma-Aminobutyric Acid Switch in Offspring. *Biological Psychiatry*, 83(8), pp.680-691.
- Coutinho, E. and Vincent, A. (2016). Autoimmunity in neuropsychiatric disorders. *Handbook of Clinical Neurology*, pp.269-282.
- Deonna, T. (1995). Cognitive and behavioral disturbances as epileptic manifestations in children: An overview. *Seminars in Pediatric Neurology*, 2(4), pp.254-260.
- El Achkar, C. and Spence, S. (2015). Clinical characteristics of children and young adults with co-occurring autism spectrum disorder and epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 47, pp.183-190.
- Ertürk Çetin, Ö., Korkmaz, B., Alev, G. and Demirbilek, V. (2017). EEG abnormalities and long term seizure outcome in high functioning autism. *Acta Neurologica Belgica*, 117(3), pp.729-732.
- Frye R.E., Rossignol D., Casanova M.F., Brown G.L., Martin V., Edelson S., et al. (2013). A review of traditional and novel treatments for seizures in autism spectrum disorder: findings from a systematic review and expert panel. *Front Public Health*. Sep 13;1:31.
- Frye, R. (2015). Metabolic and mitochondrial disorders associated with epilepsy in children with autism spectrum disorder. *Epilepsy & Behavior*, 47, pp.147-157.
- Gillberg, C., Lundström, S., Fernell, E., Nilsson, G. and Neville, B. (2017). Febrile Seizures and Epilepsy: Association With Autism and Other Neurodevelopmental Disorders in the Child and Adolescent Twin Study in Sweden. *Pediatric Neurology*, 74, pp.80-86.e2.
- Golla, S. and Sweeney, J. (2014). Corticosteroid therapy in regressive autism: Preliminary findings from a retrospective study. *BMC Med*. May 15;12:79.
- Guevara-Campos, J., González-Guevara, L. and Cauli, O. (2015). Autism and Intellectual Disability Associated with Mitochondrial Disease and Hyperlactacidemia. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(2), pp.3870-3884.
- Hirvikoski, T., Mittendorfer-Rutz, E., Boman, M., Larsson, H., Lichtenstein, P. and Bölte, S. (2016). Premature mortality in autism spectrum disorder. *British Journal of Psychiatry*, 208(03), pp.232-238.
- Hollander, E., Dolgoff-Kaspar, R., Cartwright, C., Rawitt, R. and Novotny, S. (2001). An Open Trial of Divalproex Sodium in Autism Spectrum Disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 62(7), pp.530-534.
- Jyonouchi, H. and Geng, L. (2016). Intractable Epilepsy (IE) and Responses to Anakinra, a Human Recombinant IL-1 Receptor Agonist (IL-1ra): Case Reports. *Journal of Clinical & Cellular Immunology*, 7(5).
- Kilincaslan, A., Kok, B., Tekturk, P., Yalcinkaya, C., Ozkara, C. and Yapici, Z. (2017). Beneficial Effects of Everolimus on Autism and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in a Group of Patients with Tuberous Sclerosis Complex. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 27(4), pp.383-388.
- Ko, C., Kim, N., Kim, E., Song, D. and Cheon, K. (2016). The effect of epilepsy on autistic symptom severity assessed by the social responsiveness scale in children with autism spectrum disorder. *Behav Brain Funct*. Jun 27;12(1):20.
- Kokoszka, M., McGoldrick, P., La Vega-Talbott, M., Raynes, H., Palmese, C., Wolf, S., et al. (2017). Epilepsy surgery in patients with autism. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 19(2), pp.196-207.



- Lewine, J., Andrews, R., Chez, M., Patil, A., Devinsky, O., Smith, M., et al. (1999). Magnetoencephalographic Patterns of Epileptiform Activity in Children With Regressive Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics*, 104(3), pp.405-418.
- Lewis, M., Kesler, M., Candy, S., Rho, J. and Pittman, Q. (2018). Comorbid epilepsy in autism spectrum disorder: Implications of postnatal inflammation for brain excitability. *Epilepsia*, 59(7), pp.1316-1326.
- Mazarati, A., Lewis, M. and Pittman, Q. (2017). Neurobehavioral comorbidities of epilepsy: Role of inflammation. *Epilepsia*, 58, pp.48-56.
- Missig, G., Mokler, E., Robbins, J., Alexander, A., McDougle, C. and Carlezon, W. (2017). Perinatal Immune Activation Produces Persistent Sleep Alterations and Epileptiform Activity in Male Mice. *Neuropsychopharmacology*, 43(3), pp.482-491.
- Mizuguchi, M., Ikeda, H., Kagitani-Shimono, K., Yoshinaga, H., Suzuki, Y., Aoki, M., Endo, M., Yonemura, M. and Kubota, M. (2018). Everolimus for epilepsy and autism spectrum disorder in tuberous sclerosis complex: EXIST-3 substudy in Japan. *Brain and Development*.
- Muñoz-Yunta, J., Ortiz, T., Palau-Baduell, M., Martín-Muñoz, L., Salvadó-Salvadó, B., Valls-Santasusana, A., et al. (2008). Magnetoencephalographic pattern of epileptiform activity in children with early-onset autism spectrum disorders. *Clinical Neurophysiology*, 119(3), pp.626-634.
- Nickels, K. and Wirrell, E. (2008). Electrical Status Epilepticus in Sleep. *Seminars in Pediatric Neurology*, 15(2), pp.50-60.
- Novarino, G., El-Fishawy, P., Kayserili, H., Meguid, N., Scott, E., Schroth, J., et al. (2012). Mutations in BCKD-kinase Lead to a Potentially Treatable Form of Autism with Epilepsy. *Science*, 338(6105), pp.394-397.
- Pressler, R., Robinson, R., Wilson, G. and Binnie, C. (2005). Treatment of interictal epileptiform discharges can improve behavior in children with behavioral problems and epilepsy. *The Journal of Pediatrics*, 146(1), pp.112-117.
- Schendel, D., Overgaard, M., Christensen, J., Hjort, L., Jørgensen, M., Vestergaard, M. et al. (2016). Association of Psychiatric and Neurologic Comorbidity With Mortality Among Persons With Autism Spectrum Disorder in a Danish Population. *JAMA Pediatrics*, 170(3), p.243.
- Sivalingam, B., Veerappan, V., Sweetha, B., Kavitha, H., Nambi, S. and Pauline, L. (2018). Two-Year follow-up of isolated epileptiform discharges in autism: An endophenotypic biomarker?. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 40(3), p.219.
- Swatzyna, R., Tarnow, J., Turner, R., Roark, A., MacInerney, E. and Kozlowski, G. (2017). Integration of EEG Into Psychiatric Practice. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 34(3), pp.230-235.
- Tarailo-Graovac, M., Shyr, C., Ross, C., Horvath, G., Salvarinova, R., Ye, X., et al. (2016). Exome Sequencing and the Management of Neurometabolic Disorders. *New England Journal of Medicine*, 374(23), pp.2246-2255.
- Trenité, D. (1995). Transient cognitive impairment during subclinical epileptiform electroencephalographic discharges. *Seminars in Pediatric Neurology*, 2(4), pp.246-253.
- Viscidi, E., Johnson, A., Spence, S., Buka, S., Morrow, E. and Triche, E. (2013). The association between epilepsy and autism symptoms and maladaptive behaviors in children with autism spectrum disorder. *Autism*, 18(8), pp.996-1006.
- van Karnebeek, C. and Stockler-Ipsiroglu, S. (2014). Cerebral Creatine Deficiencies: A Group of Treatable Intellectual Developmental Disorders. *Seminars in Neurology*, 34(03), pp.350-356.
- Wang, M., Jiang, L. and Tang, X. (2017). Levetiracetam is associated with decrease in subclinical epileptiform discharges and improved cognitive functions in pediatric patients with autism spectrum disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Volume 13, pp.2321-2326.
- Woolfenden, S., Sarkozy, V., Ridley, G., Goory, M., and Williams, K. (2012). A systematic review of two outcomes in autism spectrum disorder - epilepsy and mortality. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 54(4), pp.306-312.
- Xu, D., Robinson, A., Ishii, T., Duncan, D., Alden, T., Goings, G., et al. (2018). Peripherally derived T regulatory and  $\gamma\delta$ T cells have opposing roles in the pathogenesis of intractable pediatric epilepsy. *The Journal of Experimental Medicine*, 215(4), pp.1169-1186.
- Yasuhara, A. (2010). Correlation between EEG abnormalities and symptoms of autism spectrum disorder (ASD). *Brain and Development*, 32(10), pp.791-798.