



UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË
DEPARTAMENTI I PEDIATRIKËS

DISERTACION I PARAQITUR PËR ARRITJEN E
GRADËS SHKENCORE “DOKTOR”

TEMA: “INCIDENCA E EPILEPSISË
NË ÇRREGULLIMIN E SPEKTRIT AUTIK”

UDHËHEQËS SHKENCOR :

PROF. ASC. VALENTINA TASHKO

DISERTANTI:

AFËRDITA TAKO KUMARAKU

Pasqyra e Lëndës

1.	EPILEPSIA DHE AUTIZMI – PERSPEKTIVA HISTORIKE	6
2.	KONVULSIONET DHE EPILEPSIA TE FËMIJËT	7
2.1	PËRKUFIZIME	7
2.2	LLOJET E KRIZAVE EPILEPTIKE.	8
2.2.1	Krizat fokale (parciale)	8
2.2.2	Krizat e gjeneralizuara	10
2.3	FAKTORI MOSHË.....	10
2.4	EPIDEMIOLOGJIA.....	11
2.5	ETIOLOGJIA.....	12
2.5.1	Gjenetika.....	13
2.5.2	Anomalitë strukturale ose metabolike	13
2.5.3	Skleroza hipokampale	13
2.6	KARAKTERISTIKA KLINIKE.....	14
3.	ÇRREGULLIMI I SPEKTRIT AUTIK.....	16
3.1	VLERËSIMI GJITHËPËRFSHIRËS.....	16
3.1.1	Anamneza	16
3.1.2	Ekzaminimi Objektiv	17
3.1.3	Testet ndihmëse	19
3.1.4	Monitorimi	19
3.2	DIAGNOZA.....	20
3.2.1	Instrumentat e vlerësimit diagnostik.....	20
3.2.2	Kriteret e diagnozës	21

4.	BASHKËSHOQËRIMI I EPILEPSISË NË ÇRREGULLIMIN E SPEKTRIT AUTIK	23
4.1	VËSHTRIM I PËRGJITHSHËM.....	23
4.2	TË DHËNAT E EEG-SË DHE ANOMALITË EPILEPTIFORME SUBKLINIKE NË ASD	25
4.3	PRAPAMBETJA MENDORE (DISABILITETI INTELEKTUAL) NË KOMORBIDITET	27
4.4	REGRESI I ZHVILLIMIT DHE ROLI I EPILEPSISË	27
4.5	NEUROBIOLOGJIA, PROCESET FIZPATOLOGJIKE DHE AMBJENTI NË GJENDJET ME EPILEPSI DHE TIPARE AUTIKE. SINDROMAT GJENETIKE ME TIPARE AUTIKE.	28
4.5.1	Sindromi Landau-Kleffner (LKS).....	30
4.5.2	Kompleksi i Sklerozës Tuberoze – TSC.....	31
4.5.3	SINDROMI X FRAXHIL.....	33
4.5.4	Sindromi RETT.....	34
4.6	PËRQASJA KLINIKE NË DIAGNOZË DHE MENAXHIMI.....	35
4.6.1	Rekomandimet e studimeve elektrofiziologjike	35
4.6.2	Trajtimi i epilepsisë te fëmijët me ASD	35
4.6.3	Trajtimi i anomalive në EEG dhe përdorimi “i pa-aprovuar” i antiepileptikëve.....	36
5.	STUDIMI.....	38
5.1	QËLLIMI I STUDIMIT	38
5.2	OBJEKTIVAT:	38
5.3	METODOLOGJIA.....	38
5.3.1	Analiza Statistikore.....	39
6.	REZULTATET DHE DISKUTIMI.....	42

7. KONKLUZIONE.....	63
8. REKOMANDIME	64
9. REFERENCA	65

Figura 1, Perkthyer nga ILAE 2017, Klasifikimi i Krizave Konvulsive [122].....	8
--	---

Figura 2 Klasifikimi Etiologjik ILAE 2017.....	13
--	----

Harta 1	47
---------------	----

Grafiku 1.....	42
----------------	----

Grafiku 2.....	43
----------------	----

Grafiku 3.....	47
----------------	----

Grafiku 4.....	48
----------------	----

Grafiku 5.....	49
----------------	----

Grafiku 6.....	50
----------------	----

Grafiku 7.....	54
----------------	----

Grafiku 8	55
-----------------	----

Grafiku 9.....	56
----------------	----

Grafiku 10.....	58
-----------------	----

Grafiku 11.....	59
-----------------	----

Grafiku 12.....	60
-----------------	----

Grafiku 13.....	61
-----------------	----

Grafiku 14.....	62
-----------------	----

ABSTRAKT

Hyrje: Epilepsia në çrregullimin e spektrit autik është një komorbiditet me prevalencë të konsiderueshme (deri në 30%) dhe implikime prognostike të rënda, si dhe paraqet një temë me interes të lartë për shkak të rëndësisë klinike dhe përfaqesjes terapeutike.

Qëllimi: Studimi i modalitetve të bashkëshoqërimit epilepsi e ASD, nga këndvështrimi i faktorëve që ndikojnë në prognozë.

Metoda. Ky është një studim retrospektiv me karakter deskriptivo-analitik. Të dhënat janë marrë nga rastet e paraqitura në Klinikën e Neuropediatriisë për periudhën 2011-2014. Dy qenë arsyet kryesore për konsultë: vështirësitë me zhvillimin dhe dyshimi për epilepsi. Fëmijët e paraqitur nga të dy grupet pasi u vlerësuan nga neuropediatri, u referuan për vlerësim klinik tek psikiatri për fëmijë e adoleshentë.

Rezultatet: Komorbiditeti ASD dhe epilepsi përbënte 24% të rasteve, ndërsa sindromat me epilepsi dhe tipare autistike përbënin 6% të rasteve. Te pacientët vetëm me ASD, pa shenja klinike për epilepsi dhe konvulsione, u gjetën anomali elektroencefalografike në 30% të rasteve. Kur u krahasua shkalla e disabilitetit intelektual midis pacientëve me ASD dhe atyre me komorbiditet; nivel më të lartë të IQ-së kanë pacientët vetëm me ASD. Në grupin me ASD dhe epilepsi, u pa një lidhje statistikisht e rëndësishme mes IQ-së dhe moshës së regresit.

Fjalë kyçe : Epilepsi, ASD, komorbiditet, IQ, EEG.

ABSTRACT

Introduction: The comorbidity of epilepsy in autism spectrum disorder has a significant prevalence (up to 30%) associated with poorer prognosis and makes for an important topic because of its clinical and therapeutic approach.

Aim: This study aims to describe the modalities of the comorbidity of epilepsy in autism spectrum disorder presented in our clinic in with a viewpoint on prognosis-related factors.

Methodology: This is a retrospective, descriptive and analytical study. Data was gathered from the patients that presented at our clinic from 2011-2014. The children were referred to the clinic for two main reasons: developmental delay and the suspicion for seizures and then evaluated by the psychiatrist and the pediatric neurologist.

Results: The comorbidity of epilepsy in autism spectrum disorder was met in 24% of the patients with ASD. Syndromes that featured epilepsy and autistic features made up 6% of the cases. The gender ratio was 2,6:1 in the comorbidity group and 3,8:1 in the ASD-only group. In 30% of the children with autism and no epilepsy the EEG recording showed paroxistic electrical activity. Children with comorbidity had a lower IQ compared to the ASD only group. In the comorbidity group there was a significant correlation between age of regress and IQ.

1. EPILEPSIA DHE AUTIZMI – PERSPEKTIVA HISTORIKE

Marrëdhënia midis epilepsisë dhe autizmit është një temë që ka shfaqur interes tek studiuesit për dekada. Autizmi është bashkëshoqëruar me epilepsinë, që në përshkrimet e para të Kanner-it për autizmin, më shumë se 60 vjet më parë, e është zhvilluar më tej në diskutimet e mëvonshme në vitin 1971. Në vitet 1960 lulëzuan studimet e para mbi marrëdhënien e autizmit dhe epilepsisë si dhe gjetjeve elektroencefalografike në to, duke arritur në konkluzion se autizmi është një çrregullim i funksionit të trurit. Në të njëjtën periudhë Organizata Botërore e Shëndetit (OBSh) e klasifikoi epilepsinë, si një sëmundje neurologjike dhe e largoi atë nga sfera e çrregullimeve psikiatrike.

Studimet te fëmijët me autizëm dhe epilepsi treguan mbivendosjen e këtyre dy çrregullimeve si në terren të kohës së fillimit por edhe të simptomatologjisë dhe të dhënave elektroencefalografike. Po çfarë ndodhte me mbivendosjen e klinikës së autizmit dhe epilepsisë në kontekstin e disa çrregullimeve të veçanta, si skleroza tuberoze? Studimet në këtë terren treguan një konglomerat tiparësh klinike, që nga prapambetjen intelektuale, krizat konvulsive dhe spazmat infantile. Në 1980, studiuesit Hunt dhe Dennis studiuuan 89 fëmijë me sklerozë tuberoze (TSC) dhe gjetën se 57% e fëmijëve me TSC dhe spazmë infantile kishin edhe ASD. Marrëdhënia midis sklerozës tuberoze, spazmave infantile dhe ASD-së u raportua edhe nga Curatolo dhe grupi i tij, të cilët sugjeruan se kombinimi i shkarkesave në elektroencefalogramë dhe lokalizimi i tuberave ishte vendimtare për zhvillimin e ASD-së. Studimi i Curatolo-s shërbeu gjithashtu si pikënisja e një modeli potencial studimor të komorbiditetit, epilepsisë dhe autizmit.

Konsiderohet si gjetje e rëndësishme ajo që filloi nga vëzhgimet e epilepsisë dhe autizmit, që kishte të bënte me marrëdhënien midis prapambetjes intelektuale në aftësitë gjuhësore dhe “statusit epileptik sub-klinik”. Kjo gjetje ishte e rëndësishme sidomos prej punës së Landau dhe Kleffner në 1957, të cilët lidhën bashkë: një trase karakteristike elektroencefalografike dhe krizën konvulsive me regresionin gjuhësor. Në fund të viteve 80’, një numër i madh studimesh u përqëndruan në rolin e anomalive elektroencefalografike në humbjen e aftësive gjuhësore dhe njohëse, duke hedhur idenë, se aktiviteti epileptiform mund të dëmtojë funksionet e larta cerebrale.

2. KONVULSIONET DHE EPILEPSIA TE FËMIJËT

Fëmijët me epilepsi, veçanërisht fëmijët e vegjël, të cilët nuk qëndrojnë dot pa mbikëqyrjen e nënës, ndryshojnë nga të rriturit, jo vetëm nga shfaqjet klinike të krizave të tyre, por edhe nga modelet e veçanta elektroencefalografike, etiologjitë dhe reagimi ndaj barnave antiepileptike (AED) [1]. Truri ende i papjekur, veçanërisht tek i porsalinduri (bebet deri në 2 muajsh) dhe foshnja (fëmijët deri në 1 vjeç), ndryshon shumë nga truri i të rriturit në mekanizmat bazë të epileptogjenezës dhe përhapjes së krizave; ai është më i prekshëm ndaj krizave, por këto të fundit kanë aftësinë të zhduken me rritjen.

2.1 PËRKUFIZIME

Kriza epileptike (kriza/ataku/konvulsioni): Janë shkarkesa elektrike jo normale, të përsëritura, të njëkohshme nga një grup neuronesh kortikalë, që sjellin ndryshime të përsëritura sensore, motore, autonomike dhe të sjelljes, me larmi në paraqitjen klinike e varur kjo nga lokalizimi dhe përhapja në korteks.

Në elektroencefalografi (EEG), kriza epileptike karakterizohet nga aktiviteti elektrik jo normal e i qëndrueshëm përgjatë trasesë, që ka një fillim dhe mbarim të variueshëm e shfaqet me një ndryshim karakteristik të morfologjisë dhe amplitudës (voltazhit) së shkarkesave jo normale. *Një krizë fokale* në fillim është e kufizuar dhe pasohet nga përhapja në zonat fqinje apo në ato më të largëta të trurit. Ajo mund të përhapet thellë në strukturat subkortikale, të përhapet bilateralisht (në të dy anët) duke cuar në një krizë konvulsive bilaterale – njohur ndryshe, si krizë e krijuar sekondarisht, kjo për ta dalluar nga krizat, që janë të krijuara që në fillim. [1]

Kur kriza është e zgjatur ose ndodh në mënyrë rekurente, pa rikthim të vetëdijes, quhet status epileptik.

Thuhet se një individ ka **epilepsi**, kur plotësohet një nga kriteret e mëposhtme [2]:

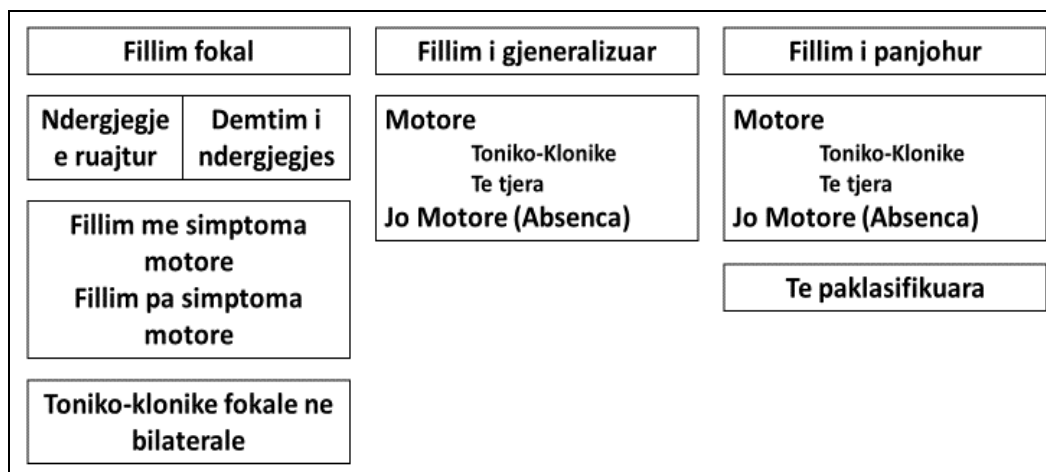
- Të paktën dy (2) kriza të paprovokuara (ose reflektore), që ndodhin në një hapësirë kohore, në më shumë se 24 orë.
- Diagnoza e një sindromi epileptik.

Epilepsia mund të shkaktohet nga një shumëllojshmëri shkaqesh, si: gjenetike, metabolike dhe strukturale. Krizat akute simptomatike (të quajtura ndryshe ‘kriza të provokuara apo reflektore’) të shkaktuara nga: hiponatremia, hipokalcemia, temperatura e lartë, ekspozimi ndaj toksinave, hemorragjia intrakraniale apo meningjiti bakterial nuk klasifikohen si epilepsi, përveçse kur ato bëhen të përsëritura pas kalimit të sëmundjes akute. [2] :

2.2 LLOJET E KRIZAVE EPILEPTIKE.

Krizat epileptike kategorizohen si: *klinike* (me klinikë të plotë), *të buta* (me klinikë minimale) dhe *subklinike* (pa manifestime klinike ose vetëm me gjetje të aktivitetit elektrik epileptik në EEG). Krizat klinike klasifikohen në bazë të sjelljes iktale të individit gjatë krizës, duke marrë në konsideratë gjetjet në elektroencefalogramë.

Figura 1, Perkthyer nga ILAE 2017, Klasifikimi i Krizave Konvulsive [122]



Klasifikimi i Ligës Ndërkombëtare Kundër Epilepsisë (ILAE) (Figura 1), është klasifikimi më i përdorur nga neurologët për të klasifikuar tipologjinë e krizave. [1,3,4, 122]: Klasifikimi i ndan krizat në tre (3) grupe të mëdha, bazuar në shfaqjen klinike dhe të dhënat e EEG-së: fokale, të gjeneralizuara dhe të panjohura (spazmat infantile).

2.2.1 Krizat fokale (parciale)

Krizat fokale e marrin origjinën brenda rrjetit neuronal të së njëjtës hemisferë. Ato mund të jenë diskrete dhe të mirë lokalizuara ose të përhapura më gjerësisht. Një krizë

fokale mundet ose jo të shoqërohet me ndryshim të gjendjes së ndërgjegjes gjatë atakut. Kur ndërgjegjia është tërësisht e ruajtur, kriza konsiderohet si fokale pa dëmtim të ndërgjegjes (dikur e njohur me termin “krizë e thjeshtë parciale”). Krizat fokale me dëmtim të ndërgjegjes korrespondojnë me ato, që dikur quheshin ‘kriza parciale komplekse’ [1,3]: Dëmtimi i ndërgjegjes përcaktohet si pamundësia për t’iu përgjigjur normalisht stimujve të jashtëm, nga alterimi apo tjetërsimi i vetëdijes dhe/ose reagueshmërisë [3]: Termi “kompleks” nuk i referohet sjelljes, sic bëjnë gabimisht mjaft klinikistë kur përshkruajnë një krizë fokale.

Krizat fokale mund të ndahen më tej në bazë të shenjave klinike dhe lokalizimit në EEG, si:

- *Kriza motore*, që manifestohen si aktivitet motor fokal, ndonjëherë me përhapje anatomike ose si “marsh aktivizimi” (marshi Xheksonian), kriza versive (fiksion i syve, kokës dhe/ose trungut), vokalizime ose ndërprerje e të folurit.
- *Kriza sensore*, që manifestohen si: parestezi, ndjesi shtrembërimi të përmasave të një gjymtyre, vertigo, ndjesi gustatore, simptoma olfaktore, simptoma auditive dhe fenomene vizuale si drita të forta.
- *Kriza autonome*, që përfshijnë një ndjesi epigastrike që ngjitet lart (formë aure e shpeshtë në epilepsinë e lobit temporal medial), djersitje, piloereksion dhe ndryshime pupilare.
- *Krizat fokale pa dëmtim të ndërgjegjes*, mund të manifestohen me simptoma psikike të larta kortikale, si: disfazi (çrregullime në të folur), fenomene “deja vu”, shtrembërim të kohës, ndryshime afektive (frikë), iluzione dhe halucinacione. Të tilla kriza quhen edhe ‘aura’.

Gjatë krizave fokale me dëmtim të ndërgjegjes, pacienti mund të shfaqë një shumëllojshmëri lëvizjesh të përsëritura, gjysmë të qëllimshme, që quhen ‘automatizma motore’. Këto përfshijnë lëvizje oralo-bukale (përtypje, gëlltitje, thithje), fenomene motore komplekse, si: ngarje biçiklete, lëvizje shkelmuese, shkundje e krahëve, madje edhe vrapim, kërcim dhe rrotullim në vend. Këto kriza përfshijnë pjesë të dy hemisferave, që shpjegon dëmtimin e ndërgjegjes dhe simptomatologjinë motore komplekse, shpesh bilaterale.

Krizat fokale mund të nisin në zona të “heshtura” të trurit, si në lobet frontale, dhe të bëhen klinikisht të dukshme vetëm kur përhapen në zonat fqinje kortikale, si gyrusi precentral i lobit frontal, ose hipokampusi pranë lobit frontal. Në këto raste, monitorimi me EEG ka rol kritik në hetimin e fillimit të një krize fokale.

2.2.2 Krizat e gjeneralizuara

Krizat e gjeneralizuara mund të konceptohen si kriza, që fillojnë në një pikë të kufizuar dhe më pas përhapen në mënyrë “agresive” dhe të shpejtë në rrjetet neuronale të dy hemisferave [1]. Ndërgjegjja mund të dëmtohet madje ky mund të jetë manifestimi i parë klinik. Manifestimet apo shfaqjet motore janë bilaterale. Modeli iktal i elektroencefalogramës është që në fillim bilateral dhe probablisht tregon për një shkarkesë të përhapur gjerësisht në të dyja hemisferat [3]. Krizat e gjeneralizuara mund të jenë konvulsive dhe jo-konvulsive, në varësi të pranisë apo mungesës së shenjave motore. Pacientët me kriza jo-konvulsive, si p.sh., absanca, mund të shfaqin lëvizje mioklonike me amplitudë të ulët, si dhe interesim tonik të lehtë të gjymtyrëve dhe trungut, madje edhe automatizma të thjeshta motore, të ngjashme me ato që vërehen në krizat fokale me dëmtim të ndërgjegjes.

Terminologjia e mëparshme e klasifikimit, “sekondarisht e gjeneralizuar” mund të jetë ngatërruese dhe është hequr nga klasifikimi i përditësuar i ILAE-së. Termi i preferuar për të përshkruar një krizë me gjeneralizim sekondar (një krizë e konfirmuar në klinikë apo në EEG, që ka nisur si fokale dhe më pas është gjeneralizuar) është “krizë fokale, që evoluon në një krizë konvulsive bilaterale”. [1]

Spazmat epileptike, ku përfshihen spazmat infantile, janë kriza, që përfshijnë spazma të muskujve të qafës, të trungut dhe të ekstremiteteve. Deri tani nuk ka njohuri të mjaftueshme rreth mënyrës së fillimit të krizave për t'i kategorizuar ato si fokale apo të gjeneralizuara, ndaj ILAE i klasifikon ato si të panjohura.

2.3 FAKTORI MOSHË

Krizat konvulsive në fëmijët e vegjël ndryshojnë thelbësisht nga ato në fëmijët më të rritur dhe në të rriturit. Fëmijët më të mëdhenj se 6 vjeç kanë kriza me karakteristika mjaft të ngjashme me të rriturit, ndërkohë që fëmijët më të vegjël dhe të porsalindurit

kanë më pak sjellje komplekse, veçanërisht në krizat fokale me dëmtim të ndërgjegjes. Përcaktimi i alterimit të ndërgjegjes është i vështirë të realizohet tek infantët apo fëmijët e vegjël. Ndër të tjera, sjellja e tyre gjatë krizës tenton të jetë më pak e komplikuar dhe më e fragmentuar se në fëmijët më të rritur. Krizat e gjeneralizuara toniko-klonike dhe absancat janë ekstremisht të rralla në dy vitet e para të jetës dhe nuk shfaqen kurrë tek neonati. [5] Këto problematika unike për fëmijët nga dy muaj deri në dy vjeç, kanë drejtuar vëmendjen për klasifikime specifike të krizave në këtë grup-moshë. [6,7,8]

Fëmijët me tipologji të ngjashme krizash, shpesh kanë të përbashkët edhe tipare të tjera, si: mosha e fillimit, niveli i zhvillimit psiko-motor, gjetjet në EEG; të gjitha këto, që përbëjnë një sindromë elektroklinike të veçantë. Ekzistojnë rreth 30 sindroma elektroklinike të njohura nga ILAE, shumica e të cilave e kanë fillimin në fëmijëri dhe në adoleshencë.

2.4 EPIDEMIOLOGJIA

Prevalenca e epilepsisë e përshtatur për moshën në vendet e zhvilluara është 4-8 për 1000 banorë [9,10,11]. Është llogaritur se 1% e fëmijëve dhe adoleshentëve në SHBA do të prezantohen me të paktën një krizë epileptike afebrile deri në moshën 14 vjeç.

Nga të gjithë fëmijët, 3-5% do të kenë një konvulsion febril të vetëm në 5 vitet e para të jetës; 30% do të kenë konvulsione febrile të përsëritura dhe 3-6% e atyre me konvulsione febrile do të zhvillojnë kriza afebrile ose epilepsi. Risku për të patur një krizë epileptike në një person me jetëgjatësi 80 vjeç është 3.6%. [12]

Incidenca më e lartë e epilepsisë haset në ekstremitetet e jetës. [13] Në vendet e zhvilluara, incidenca është më e lartë në muajt e parë të jetës, veçanërisht në periudhën pas lindjes, e bie dukshëm gjatë vitit të parë të jetës dhe qëndron konstante gjatë dekadës së parë të jetës, duke pësuar një ulje të incidencës sërisht në adoleshencë. [13] Incidenca arrin nivelet më të ulëta në rininë e hershme dhe në moshën e mesme, ndërkohë që fillon të rritet pas moshës 50 vjeçare me një rritje dramatike pas të 60-ave; dhe me arritjen e moshës 70 vjeç, incidenca e kalon atë të periudhës neonatale. Karakteristikat e incidencës në vendet në zhvillim janë ndryshe ku kulminacioni në moshat e vjetra zakonisht nuk ekziston dhe incidenca më e lartë ndodh në rininë e hershme. [14]

Sipas ‘National Survey of Children’s Health’ në 2007-ën, meshkujt janë më të riskuar se femrat për të zhvilluar epilepsi [11] . Nuk ka diferenca domethënëse midis racave. Incidenca është më e lartë në grupet me nivel të ulët socio-ekonomik. [15]

Shifrat tregojnë se krizat fokale, me apo pa dëmtim të ndërgjegjes, janë më të shpeshta në të gjitha grupmoshat dhe përlogariten për më shumë se 50% të të gjithë krizave tek fëmijët [16,17]. Krizat fokale me alterim të ndërgjegjes ose vetëdijes janë përshkrimi më i shpeshtë [9] . Krizat e gjeneralizuara janë më të shpeshta te fëmijët sesa te të rriturit, ku krizat toniko-klonike të gjeneralizuara, absanca dhe krizat mioklonike ndjekin krizat parciale në frekuencë.

2.5 ETIOLOGJIA

Shkaqet e krizave epileptike dhe epilepsisë mund të kategorizohen në mënyrë të gjerë në: strukturale/metabolike, gjenetike dhe të panjohura (Figura 2) [121]

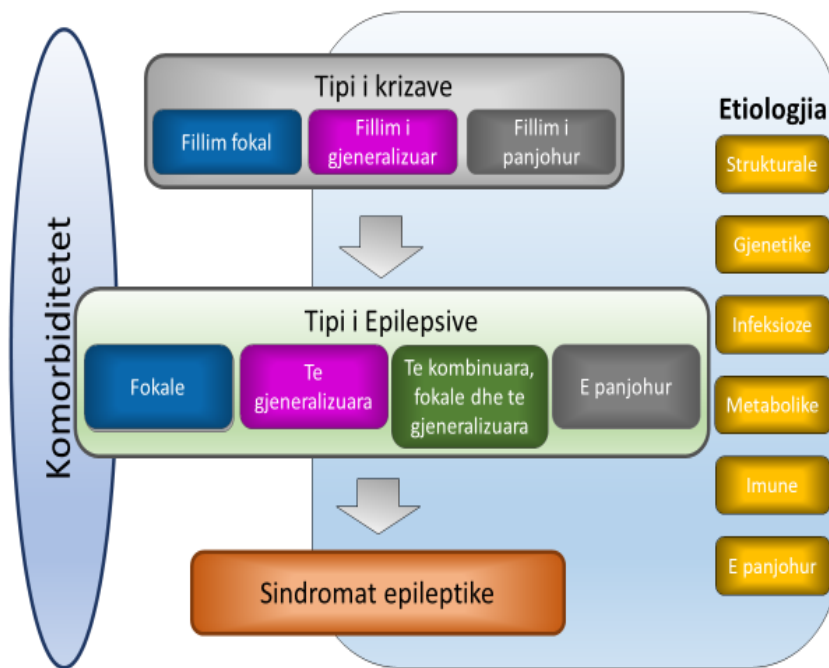


Figura 2 Klasifikimi Etiologjik ILAE 2017

Ndërkohë që disa shkaqe prekin fëmijët e një moshe të caktuar, një moshë tjetër ka predispozicion për të tjera shkaqe. Tek neonatët, përqindja më e madhe e krizave janë simptomatologji e një shkaktari etologjik të identifikueshëm, si: encefalopatia neonatale, çrregullimet metabolike, infeksionet e sistemit nervor qendror ose

infeksionet sistemike. Te fëmijët e porsalindur dhe fëmijët e vegjël konvulsionet febrile janë shkaktarët më të shpeshtë. Gjithashtu, shumica e epilepsive gjenetike kanë tendencën të prezantohen gjatë një spektri të ngushtë kohor.

2.5.1 Gjenetika

Shumica e epilepsive gjenetike të njohura fillojnë në fëmijëri. Epilepsitë gjenetike përfshijnë sindromat elektroklinike të karakterizuara mirë, si: epilepsia absancë juvenile, epilepsia absancë e fëmijërisë, epilepsia mioklonike e fëmijërisë, si dhe sindroma të tjera më të rënda, shpesh të shoqëruara me dëmtime të rënda neurozhvillimore dhe kriza epileptike refraktare (Sindromi Dravet) [2]. Neuroimazheria rutine zakonisht është normale dhe shkak mundohet të jetë një defekt gjenetik, i njohur ose i supozuar i një kanali jonik ose receptori.

2.5.2 Anomalitë strukturale ose metabolike

Pothuajse çdo dëmtim i korteksit cerebral mund të shkaktojë një konvulsion. Konvulsionet mund të nxiten nga një ndërprerje tranzitore e funksioneve kortikale neuronale, si: çrregullim i gjendjeve metabolike (temperatura e rëndë, hyponatremia), çrregullime kortikale të përkohshme pas një traume kraniale minore (tronditja), ishemia, eksitacionet kimike/inflamatore nga infeksionet (meningiti, encefaliti, sepsis) dhe hemoragjia (intraparenkimale ose subaraknoidale).

Një krizë konvulsive mund të jetë manifestimi i një çrregullimi kronik të funksionit neuronal, e shkaktuar nga një ngjarje pararendëse, si: asfiksia perinatale ose infarkti cerebro-vaskular në mitër, ose shprehja përparuese e një sëmundjeje neurologjike, si: tumor ose një sëmundje neurodegenerative apo neurometabolike.

Një numër i vogël por domethënës fëmijësh, kanë kriza konvulsive kronike, si pasojë e ngjarjeve akute hipoksike apo toksike/metabolike, apo e infeksioneve, veçanërisht atyre bakteriake, traumave dhe lezioneve vasculare.

2.5.3 Skleroza hipokampale

Skleroza e hipokampusit (atrofi e hipokampusit me humbje të qelizave neuronale dhe glioze, e quajtur ndryshe 'skleroza mesiale temporale') është lezioni më i shpeshtë të rriturit, që paraqiten në qendrat kirurgjikale të specializuara me kriza fokale

refraktare, që lindin në lobet temporale. Megjithëse ndodh në fëmijëri dhe veçanërisht te adoleshentët, ajo është kryesisht shkak i krizave epileptike te të rriturit.

Në qendrat pediatrike të kirurgjisë për epilepsi, rreth 20% e fëmijëve më pak se 12 vjeç dhe 30% e fëmijëve më të vegjël se 20 vjeç kanë sklerozë hipokampale. Ndërkohë, patologjia më e shpeshtë e lobit temporal rezulton nga anomali prenatale të fituara të neurogjenezës. [18,19]

Shumica e pacientëve të vegjël, (<3 vjeç), kanë edhe kriza fokale ekstra-temporale [20]. Krahasimisht, tek të rriturit, 79% e kirurgjive ishin rezeksione antero-temporale ose amigdalohipokampektomi për epilepsinë e lobit temporal, zakonisht të shoqëruara me sklerozë hipokampale [21]. Disa pacientë me këtë patologji të veçantë kanë anamnezë pozitive për konvulsione febrile komplekse në periudhën latente dhe në fëmijërinë e hershme.

2.6 KARAKTERISTIKA KLINIKE

Krizat epileptike zakonisht janë stereotipike (kriza pasardhëse është e njëjtë me paraardhësen), ato ndodhin në mënyrë të papritur (në çfarëdo ore të ditës apo natës), dhe shumë rrallë precipitohen nga faktorë psikologjikë, fiziologjikë apo ambientalë. Disa individë kanë tipe të ndryshme krizash, por shumica kanë një tip, që shprehet vetë, në formë të pjesshme apo të plotë. Për shembull, një krizë e plotë mund të karakterizohet nga xixa dhe drita në një fushë pamore (krize fokale me fillim në lobin oksipital), e ndjekur më pas nga devijimi i syrit në drejtim të kundërt të vendit të fillimit (shkaktuar nga përhapja në korteksin motor shoqërues), ndjekur më tej nga humbja e vetëdijes dhe orientimit të sjelljes automatike (automatizma motore, si përplasja e buzëve dhe gëlltitja automatike) e shkaktuar nga përhapja në sistemin limbik të lobit temporal të të dy hemisferave, dhe disa sekonda më vonë kulmon në një krizë konvulsive të gjeneralizuar. Në disa raste, pacienti mund të përjetojë vetëm fazën ose fazat fillestare të krizës, në mungesë të fazave të tjera.

Vetëm anamneza e detajuar ose dëshmitarët e krizës janë në gjendje të zbulojnë informacion në lidhje me shenjat dhe simptomat në fazat e para të krizës, të quajtur ndryshe “aura e krizës”. Anamneza e detajuar tek fëmijët me diagnozë dërgimi “kriza grand mal”, mund të zbulojë informacion, që tregon për një fillim fokal. Të dhënat klinike të ‘aura’-s epileptike dhe gjendjes postiktale kanë më shumë gjasa që të

ndihmojnë në lokalizimin preciz të fokusit primar, sesa fenomeni dramatik iktal [33, 34].

Megjithatë, përjashtimet e kësaj metode janë të shumta. Disa individë kanë kriza vetëm gjatë gjumit; disa vetëm gjatë zgjimit; të tjerë vetëm gjatë menstruacioneve (kriza katameniale); dhe disa nga stimuj të veçantë, si: zhurma, drita pulsuese, përplasja e këmbëve ose prekja në shpatull (krizë reflektore). Të tilla kriza të provokuara janë të rralla, por zbulimi i këtyre informacioneve mund të lehtësojë klinikistin, duke e klasifikuar fëmijën në një sindrom epileptik të caktuar dhe të ndihmojë në zhvillimin e një metode terapie specifike (p.sh.: syze me xhama me filtra për krizat, që provokohen nga stimuj vizivë).

3. ÇRREGULLIMI I SPEKTRIT AUTIK

Çrregullimi i spektrit autik (ASD) është një çrregullim neurozhvillimi me baza biologjike, që karakterizohet nga dëmtime në dy fusha madhore [35]:

1. Defiçite në komunikimin social dhe ndërveprimet sociale;
2. Model i kufizuar përsëritës i sjelljeve, interesave dhe aktiviteteve.

ASD-ja përfshin çrregullimet, që më parë njiheshin si: çrregullimi autik (autizmi klasik, ndonjëherë i quajtur 'autizëm infantil', autizmi i fëmijërisë ose Autizmi i Kanner-it), çrregullim disintegrativ i fëmijërisë, çrregullim pervaziv i zhvillimit i paspecifikuar gjetiu dhe Sindroma Asperger.

3.1 VLERËSIMI GJITHËPËRFSHIRËS

Vlerësimi i ASD-së duhet të përfshijë një investigim gjithëpërfshirës, mundësisht nga një skuadër e specializuar, që ka eksperiencë në diagnozën dhe manaxhimin e ASD-së. Vlerësimi duhet të përfshijë një anamnezë të detajuar, ekzaminimin fizik, ekzaminimin neurologjik dhe vlerësimin e drejtëpërdrejtë social, gjuhësor dhe konjitiv. Një kohë e mjaftueshme duhet rezervuar për intervistat e standardizuara me prindërit në lidhje me shqetësimet aktuale dhe historinë e sjelljes, si dhe për observimin e strukturuar të sjelljes sociale, komunikimit dhe lojës. [36, 37, 38, 39, 40, 41, 41]

Vlerësimi gjithëpërfshirës ka disa objektiva: [39, 42, 43]

1. Diagnozën definitive të ASD-së.
2. Përfshirjen e çrregullimeve të tjera, që mund të imitojnë simptomat e ASD-së.
3. Identifikimin e komorbiditeteve, që kanë nevojë për trajtim apo këshillim gjenetik.
4. Përcaktimin e nivelit funksional të fëmijës dhe profilizimit të pikave të forta dhe të dobëta të tij.

3.1.1 Anamneza

Te fëmijët, ku depistimi për ASD-në rezulton pozitiv, historia e detajuar duhet të përfshijë [37, 39, 42, 43]:

- Rishikimin e historisë së neurozhvillimit, në veçanti duhet t'i kushtohet vëmendje milestoneve (gureve zhvillimore) gjuhësore, sociale-emocionale, aftësive të lojës, sjelljes apo regresit.
- Shqetësimin e prindërve në lidhje me dëgjimin, shikimin, gjuhën apo të folurin.
- Informacionin specifik në lidhje me sjelljet e hershme në komunikim, si të treguarit me gisht, vendosja e kontaktit me sy dhe përgjigjshmëria, kur fëmija thirret në emër.
- Të dhënat për sjellje stereotipike, repetitive, ritualistike, si valëvitja e krahëve.
- Sjellje vizuale të pazakonta ose preokupime të veçanta me pjesëza të lodrave.
- Shpërthime të pakontrolluara zemërimi dhe vështirësi në adaptimin dhe tolerimin me ndryshime apo tranzicione.
- Anamnezë për kriza epileptike.
- Vetë-dëmtim.
- Probleme të rëndësishme në të ngrënë (veçanërisht pica) apo në gjumë.

Duke ditur komponentin e fortë gjenetik të ASD-së, duhet marrë një histori e detajuar familjare deri në tre (3) breza. [39, 48]

Klinicisti duhet të pyesë në mënyrë specifike për çrregullimet e mëposhtme [42, 43]:

ASD (përfshirë emrat dhe termat e dikurshëm apo ato të përdorur në shtete të ndryshme); Vonesë gjuhësore; Prapambetje mendore; Sindromi X Fragile Sindromi Rett; Sindromi Angelman; Sindromi Prader-Ëilli; Sindromi Smith-Lemli-Oplitz; Kompleksi i Sklerozës Tuberoze; Çrregullimet e të mësuarit dhe të vëmendjes; Ankthi; Çrregullimet obsesivo-kompulsive; Fobia sociale, të qënit ekstremisht i turpshëm apo mutizmi (memecëria); Çrregullimet e humorit; Skizofrenia; Kriza epileptike; Tike; Anamneza psiko-sociale duhet të përfshijë informacion rreth suportit familjar dhe streset, përfshirë traumën.

3.1.2 Ekzaminimi Objektiv

Një hapësirë kohore e gjerë duhet t'i lihet ekzaminimit fizik për shkak se deficietet në komunikim dhe simptomat e sjelljes mund të limitojnë bashkëpunimin. Aspekte të veçanta në ekzaminim përfshijnë [37, 39, 42, 51, 52, 49]:

- Matjen e parametrave të rritjes, përfshirë cirkumferencën e kokës. Rreth ¼-ta e fëmijëve me ASD kanë një cirkumferencë të kokës më të madhe se percentilja e 97-ës. Është e rëndësishme të rishikohet trajektorja e rritjes së kokës nëse ekzistojnë matje të mëparshme. Fëmijët me ASD kanë shpejtim të rritjes së kokës, që ndiqet kjo më pas nga stabilizimi. Ndër të tjera, individët me ASD, me makrocefali mund të kenë mutacione në genin PTEN, duke i rrezikuar ata për sindroma tumorale hamartomatoze. Megjithëse edhe mikrocefalia është prezente në 15% të pacientëve me ASD, ajo ndodh në terren të një patologjie shoqëruese.
- Gjatësia dhe pesha janë të nevojshme te fëmijët, që vlerësohen për ASD-në, për arsye se obsesionet dhe kompulsionet dietetike mund të rezultojnë në ngadalësim të shtimit në peshë apo obezitet.
- Ekzaminimi i lëkurës me llampën Wood mund të tregojë makula të hipopigmentuara në kompleksin e sklerozës tuberoze, një patologji që shoqërohet me tipare autistike.
- Ekzaminimi i tipareve dismorfike.
- Tiparet konsistente me sindromin Fragile X përfshijnë: fytyrë gjatësore, veshë të mëdhenj dhe teste të mëdha (post-pubertare).
- Tiparet konsisistente në sindromin Angelman përfshijnë: ecjen ataksike, gojën e gjerë, buzëqeshje persituese, vonesë gjuhësore, krizë epileptike.
- Tiparet konsistente në sindromin Smith-Lemli-Oplitz përfshijnë mikrocefali, palatoskizis, uvula bifide, mikrognati, veshë të implantuar poshtë të rrotulluara posteriorisht, failure te thrive, sindaktili e gishtit të tretë dhe të katërt të këmbës, genitale anormale, vonesë intelektuale, hipotoni, tipare autike.
- Ekzaminimi i tonusit muskular dhe reflekseve. Fëmijët me ASD mund të kenë hipotoni të lehtë. Të dhënat neurologjike fokale, si asimetria në tonusin

muskulor apo reflekse, duhet të nxisin hulumtime të mëtejshme neurologjike dhe studime neuroimazherike.

3.1.3 Testet ndihmëse

Testet ndihmëse mund të jenë të nevojshme për të përjashtuar çrregullime, që mund të imitojnë simptomat e autizmit dhe për të realizuar modelin e pikave të forta dhe të dobëta të fëmijës, në lidhje me planifikimin e përjasjes së mëvonshme edukative.

Testet ndihmëse duhet të përfshijnë [37, 38, 43]):

- Vlerësimin e shikimit dhe të të dëgjuarit;
- Vlerësimin e komunikimit, të folurit dhe të gjuhës;
- Testimin e zhvillimit dhe inteligjencës me vlerësim të veçantë për aftësitë verbale dhe jo-verbale; vlerësim të përgjithshëm të funksionit;
- Vlerësimin e aftësive adaptive për të dokumentuar prezencën e prapambetjes intelektuale dhe përcaktimin e prioriteteve në planin e trajtimit;
- Testimin neuropsikologjik dhe të arritjeve;

Vlerësimin sensor-motor dhe/ose vlerësimin e terapisë okupacionale.

3.1.4 Monitorimi

Rekomandohet një vizitë rikontrolli me klinikistin, që ka vendosur diagnozën, rreth 6-12 muaj pas diagnozës fillestare. Gjatë kësaj vizite duhen vlerësuar problemet dhe shqetësimet në lidhje me sjelljen, ambientin dhe komponentët e tjerë të zhvillimit. [37] Megjithëse testet ekstensive diagnostike nuk janë të nevojshme, rivlerësimi i aftësive zhvillimore mund të jetë i vlefshëm, duke ditur edhe se ndryshime të vogla në nivelin e zhvillimit mund të ndikojnë në impaktin e ASD-së te fëmijët e vegjël. Ndër të tjera, klinikisti i shërbimit primar duhet të ndjekë pacientët çdo 6-12 muaj, pasi suporti afatgjatë është i një rëndësie të konsiderueshme te fëmijët me ASD dhe familjet e tyre.

3.2 DIAGNOZA

Diagnoza e ASD-së është një diagnozë klinike, që bazohet në anamnezën, ekzaminimin objektiv dhe observimin e sjelljes. Diagnoza duhet dyshuar te fëmijët me tipare anormale në ndërveprimin social, komunikimin social dhe ata me modele përsëritëse të kufizuara të sjelljeve, interesave dhe aktiviteteve. Diagnoza e saktë dhe e përshtatshme zakonisht kërkon një klinikist, i cili ka eksperiencë në diagnozën dhe trajtimin e ASD-së [37, 39, 42, 56, 57]. Klinikisti duhet të bazohet në gjykimin klinik, i ndihmuar nga kriteret diagnostike [37, 42]. Minimalisht, vlerësimi diagnostik duhet të përfshijë dokumentimin nëse simptomat e fëmijës i përmbushin kriteret e diagnostikimit të DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition) apo ICD-10 (International Disease Classification, 10-th revision) për një nga çrregullimet pervazive të zhvillimit [37, 58].

3.2.1 Instrumentat e vlerësimit diagnostik

Vlerësimi gjithëpërfshirës duhet të përfshijë gjithashtu edhe përdorimin e instrumentave diagnostikë, që posedojnë minimalisht sensitivitet të moderuar dhe specificitet të lartë për ASD-në [37, 42]. Fatkeqësisht, ende nuk ka një direktivë, që i adresohet standardeve minimale të këtyre testeve. Megjithatë, instrumentet diagnostike të rekomanduara nga Akademia Amerikane e Psikiatrisë së Fëmijëve dhe Adoleshenteve, Akademia Amerikane e Neurologjisë dhe Akademia Amerikane e Pediatriisë përfshijnë [37, 39, 43]:

- Matjen e bazuar në raportet e prindërve – The Autism Behaviour Checklist (ABC), Gilliam Autism Rating Scale 2nd edition (GARS-2) dhe Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R).
- Matjen duke përdorur observimin direkt – Childhood Autism Rating Scale (CARS) dhe Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (ADOS, modulet 1, 2, 3, 4).

Për të lehtësuar vlerësimin e ASD-ve përdoren një sërë instrumentash diagnostike, ato janë: ‘The Autism Diagnostic Interview’ - Revised (ADI-R), që është një intervistë gjithë përfshirëse diagnostike, që kryhet nga një klinikist i specializuar (Le Couteur, Lord, & Rutter, 2003; Rutter, Le Couteur, & Lord, 2003b). Fokusohet në periudhën ndërmjet 4-5 vjeç dhe në simptomat kryesore, përmban 92 pyetje dhe kërkon rreth

120 minuta për t'u kryer. ADI-R është instrument i besueshëm dhe i vlefshëm dhe ka një algoritëm të pikëzuar për autizmin, sipas DSM-IV dhe ICD-10, por jo për PDD-NOS ose çrregullimin Asperger. Shkalla për Sjelljen Adaptive e Vineland është një intervistë, që kryhet me prindin ose kujdestarin për të matur aftësinë funksionale në jetën e përditshme në tre fusha: komunikim, jetesën e përditshme dhe socializim (Sparroë, Balla, & Cicchetti, 1984). Ky instrument ka norma për moshë dhe gjini. Individët me autizëm shpesh kanë pikëzim të Vineland, që është 2 devijacione standarte nën IQ-në e tyre të matshme. Shkallë të tjera, që përdoren për simptomat bazë të autizmit edhe për rastet me manifestime klinike të një fenotipi autik me spektër më të gjërë, janë: 'Social Responsiveness Scale' (SRS; Constantino, Gruber, Davis et al., 2004) dhe 'Child Social Behavior Questionnaire' (CSBQ; Hartman, Luteijn, Serra, & Minderaa, 2006).

Lista e modifikuar për fëmijët me autizëm, e rishikuar (MCHAT-R TM) është një instrument i validifikuar për të testuar fëmijët nga 16 muajsh në 30 muajsh, që të vlerësohet risku për ASD-në. Versioni origjinal i MCHAT u krijua prej neuropsikologëve Diana Robins dhe Deborah Fein dhe psikologja klinike Marianne Barton. Lista e rishikuar, që përmirëson specificitetin, u botua në 2013. Akademia Amerikane e Pediatriisë (AAP) rekomandon që gjithë fëmijët të kryejnë një testim për autizmin në 18-24 muaj dhe MCHAT-R është një prej instrumentave të rekomanduara prej saj. Duhet patur parasysh, se në vlerësimet pasuese, një pjesë e madhe e fëmijëve, që kanë shfaqur risk për ASD-në nuk do të plotësojnë kriteret për këtë çrregullim pas një vlerësimi gjithëpërfshirës nga specialisti.

Zgjedhja e një testi specifik për IQ-në varet nga mosha kronologjike, mosha mendore, aftësitë verbale dhe niveli i bashkëpunimit dhe duhet të kryhet nga një psikolog me eksperiencë

3.2.2 Kriteret e diagnozës

Sipas DSM-5, diagnoza e ASD-së kërkon përmbushjen e të gjitha kriterëve A, B, C, D:

- A. Defiçite persistente në komunikimin dhe ndërveprimin social sipas kontekstit, pa llogaritur vonesat e përgjithshme të zhvillimit dhe të manifestojë tre (3) defiçitet e mëposhtme:

- a. Pamundësi e reciprocitetit social-emocional;
 - b. Mungesë të sjelljeve komunikative joverbale të përdorura për ndërveprimin;
 - c. Pamundësi për të zhvilluar dhe të mbajtur marrëdhënie.
- B. Sjellje, interesa ose aktivitete të kufizuara dhe të vazhdueshme, ku shfaqen të paktën dy nga llojet e mëposhtme:
- a. Stereotipi ose e folura përsëritëse. Lëvizje motore ose përdorim objektësh.

Sjellje të shtuara ritualistike dhe ngecje jo e zakonshme ndaj veprimeve të rutinës ritualistike verbale ose joverbale, ose rezistencë për të ndryshuar:

- b. Interesa fikse, ekstremisht të kufizuara, që nuk janë normale në intensitet dhe fokus (p.sh.: preokupimi me objekte të caktuara, interesa perseverative të zgjata, përsëritëse, përtej përfundimit të stimulit).

Hiper ose hiporeaktivitet ndaj ndjesive sensorë ose interesave të pazakonta ndaj aspekteve sensorë të ambientit.

- C. Simptomat duhet të jenë prezente që në fëmijërinë e hershme, por nuk mund të shfaqen normalisht deri në kohën, kur kërkohet një ndërveprim social. Simptomat nuk arrijnë të shpjegohen më mirë nga prapambetja intelektuale apo vonesa zhvillimore globale.
- D. Simptomat duhet të dëmtojnë dhe të limitojnë funksionin e përditshëm.

4. BASHKËSHOQËRIMI I EPILEPSISË NË ÇRREGULLIMIN E SPEKTRIT AUTIK

4.1 VËSHTRIM I PËRGJITHSHËM

Epilepsia në çrregullimin e spektrit autik ka qenë dhe vazhdon të jetë temë e mprehtë dhe me interes të lartë përse i përket diagnozës dhe trajtimit të këtyre të sëmurëve. Studimet tregojnë komorbiditetet më të lartë të epilepsisë në fëmijët që vuajnë nga ASD, që varion nga 5-46%. Po ashtu shkalla e komorbiditetit në rastet me autizëm idiopatik me IQ normale është në mënyrë domethënëse më e lartë, se risku i popullatës, duke sugjeruar që autizmi shoqërohet me risk të rritur të epilepsisë [83, 84]. Vitet e fundit, ka patur interes në praninë e EEG-së epileptiforme, edhe në mungesë të epilepsisë. Janë raportuar shifra deri në 60% dhe disa investigues propozojnë që këto anomali mund të jenë të rastësishme në fenotipin e autizmit. Ndërsa ky fenomen nuk është kuptuar akoma mirë dhe faktorët e riskut mbeten akoma për t'u përcaktuar, ndikimet në trajtim janë shumë të rëndësishme. Shkalla e komorbiditetit ndryshon në varësi të moshës dhe tipit të çrregullimit; e aktualisht vlerësimi konservativ i rasteve me komorbiditetet është 20-25% në të gjithë spektrin. [59]

Diagnoza e aktivitetit epileptik te pacientët me autizëm është bërë më e vështirë, sepse anomalitë e sjelljes të lidhura me krizat parciale komplekse dhe/ose absancën (p.sh.: fiksimi i shikimit dhe të mos përgjigjurit me ose pa sjellje motore përsëritëse) mund t'i bashkangjiten të gjitha autizmit. Së fundmi, ka patur gjithashtu raportime të shumta të EEG-së epileptiforme te fëmijët me autizëm, pa histori të konvulsioneve apo epilepsisë. Lidhja midis autizmit dhe anomalive specifike epileptiforme në elektroencefalografi nuk është vendosur ende; as prevalenca e anomalive epileptiforme në spektrin e gjerë të çrregullimeve pervasive të zhvillimit (PDDs) [60].

Frekuenca e rritur e epilepsisë dhe/ose e anomalive epileptiforme të EEG-së te individët me ASD mund të jetë një provë e rëndësishme për një anomali të mundshme neurologjike, të paktën në një pjesë të pacientëve me autizëm. Megjithatë, nuk ka të dhëna përfundimtare, që ndihmojnë për të përcaktuar se cilët fëmijë do të zhvillojnë epilepsi dhe/ose anomali në EEG dhe në cilën shkallë njohurie, si dhe sjellje e karakteristika të tjera fenotipike janë të prekura. Pyetjet themelore përse i përket

lidhjes midis zhvillimit të epilepsisë dhe defiçiteve konjitive, gjuhësore dhe të sjelljes së pranishme në autizëm janë akoma pa përgjigje: është ky vetëm një epifenomen i disfunkcionit neural në autizëm apo është një lidhje rastësore? [60, 61, 72].

Faktorë të rëndësishëm rreziku për bashkëshoqërimin me epilepsi janë prania e prapambetjes mendore, çrregullimeve të tjera neurologjike, si dhe çrregullime të tjera mjekësore bashkëshoqëruese.

Frekuenca e epilepsisë dhe aktivitetit epileptogjen anormal tek fëmijët me çrregullim pervaziv zhvillimi është duke u rritur gradualisht. Afërsisht 10% e fëmijëve me autizëm të konfirmuar rezultojnë me aktivitet paroksizmal elektrik, njëloj si në afazinë e fituar Landau-Kleffner), ose status elektrik epileptiform gjatë gjumit, i parë te disa fëmijë me çrregullime disintergrative të zhvillimit [60].

Autizmi dhe çrregullimet e spektrit autik (ASD) janë të përrjetshme. Raportime të prevalencës në rritje, mungesa e studimeve të mirë kontrolluara në efikasitetin e trajtimit dhe kostoja shumë e madhe e edukimit dhe e kujdesit për këta pacientë, e bëjnë autizmin një krizë të shëndetit publik. Megjithatë, pavarësisht investigimeve të shumta dhe të kujdesshme farmakologjike, patologjike, elektrofiziologjike dhe imazherike, etiologjia e autizmit mbetet e paqartë. Sëmundjet pre-ekzistuese dhe autizmi sindromik janë përgjegjëse vetëm për një fraksion (5-20%) të autizmit. Korrelacioni midis ASD-së, disfunkcionit neurologjik dhe epilepsisë sugjeron për encefalopati të rëndësishme të prezantuara me anomali neurologjike të rëndësishme, duke përfshirë aktivitetin epileptiform. Nga ana tjetër, epilepsia në vetvete paraqet një faktor rreziku për autizmin, i pavarur nga disfunkcione të tjera të SNQ-së. Për shembull, ndër fëmijët me sklerozë tuberoze, konvulsionet dhe veçanërisht spazmat infantile janë një faktor rreziku i pavarur për autizmin duke sugjeruar një rol specifik patfiziologjik për epilepsinë në ASD [61].

Sidoqoftë, mekanizmat përgjegjës për rritjen e probabilitetit të krizave konvulsive në autizëm janë të panjohura. Të dhënat për këtë hipereksitabilitet neuronal në trurin autistik mund të merren nga çrregullimet me mutacione gjenetike singular (të vetme), të cilat shfaqin epilepsi dhe tipare autike, si p.sh.: Sindromi X Fragil (XFS), Sklerozë Tuberoze (TSC) dhe Sindromi Rett (RTT). [62]

4.2 TË DHËNAT E EEG-SË DHE ANOMALITË EPILEPTIFORME SUBKLINIKE NË ASD

Në autizëm janë evidentuar të gjitha llojet e krizave konvulsive me disa diferenca të vogla, që i përkasin popullatës nga e cila vijnë, kështu janë evidentuar krizat parciales të thjeshta dhe komplekse, absencat atipike, konvulsionet toniko-klonike dhe mioklonike. Nuk ka specificitet për tipologjinë e konvulsioneve të fëmijët dhe adoleshentët me autizëm. Për këtë arsye, përfaqja klinike është esenciale për njohjen e çfarëdolloj çrregullimi epileptik. [59, 63, 64].

Përsa i përket studimeve elektroencefalografike të fëmijët me autizëm, rekomandimi i EEG-së për çdo fëmijë me ASD nuk listohet në praktikën e përditshme as nga mjekët pediatër ose nga Shoqata Amerikane e Psikiatërve, përjashtuar rastet nëse ka evidencë për konvulsione klinike, regresion ose shkalla e dyshimit për epilepsi është shumë e lartë [78].

Por a ka të dhëna mbi ndryshimet interiktale në EEG, të individët me autizëm? Jo vetëm që ka por është e rëndësishme të dihet se këto gjetje mund të ndodhin te individët pa konvulsione dhe prania e tyre nuk duhet të konsiderohet si provë e epilepsisë. Ku konsistojnë ato? Janë parë ndryshime jospesifikë, si aktiviteti i ngadaltë elektrik, asimetria dhe shkarkesat epileptiforme, që konsistojnë në maja ose vala të mprehta, valë të mprehta të ngadalta, maja-valë të gjeneralizuara dhe maja të gjeneralizuara. Shkarkesat epileptiforme janë të zakonshme midis pacientëve me epilepsi aktive, por raportohen rrallë (1-4%) te fëmijët e shëndetshëm. Një gjetje intriguese në ASD është përqindja e lartë e këtyre anomalive edhe në mungesë të epilepsisë. Kjo ngre pyetje nëse këto shkarkesa duhet të konsiderohen tregues të disfunktionit kortikal në këtë popullatë dhe nëse këto shkarkesa kanë një shoqërim rastësor me ndonjë nga fenotipet e autizmit. [99, 100].

Frekuenca e anomalive epileptiforme është e ndryshueshme, ashtu sikurse edhe frekuenca e ndodhjes së epilepsisë. Kjo mund të jetë për shkak të karakteristikave të rasteve dhe/ose variabilitetit metodologjik në mbledhjen dhe interpretimin e EEG-ve. Shumë studime raportojnë një shkallë të përgjithshme të anomalive në EEG duke kombinuar individët me dhe pa epilepsi. Gabimet e referimit mund të luajnë gjithashtu një rol, përderisa nuk ka studime të bazuara në popullata gjithëpërfshirëse për shkallën e shkarkesave epileptiforme midis individëve me ASD dhe shumica e

studimeve janë rishikime retrospektive të studimeve klinike të mëdha. Ndryshimet në metodën dhe llojin e EEG-së (studime rutine përkundrejt regjistrimeve të zgjatura dhe aktivitetit gjatë gjumit) mendohet gjithashtu të ndikojnë në variabilitetin e rezultateve.

Pavarësisht se te fëmijët me ASD, shumica e EEG-ve rezultojnë normale, janë përshkruar edhe anomali elektrike, veçanërisht maja fokale. Në studimet e hershme për EEG-të në ASD, përkufizimi “EEG abnormale” ka qenë më i gjerë se aktualisht dhe përfshinte jo vetëm shkarkesat epileptiforme (maja dhe majë valë), por edhe disa tipare jo normale më pak të qarta, si valë theta difuze, trase e hipovoltuar me ritme të shpejta, dhe background amorf [65].

Studimet e fundit nga EEG-të e fëmijëve me ASD të bëra duke përdorur definicionet bashkëkohore të abnormalitetit, aktiviteti paroksizmal epileptiform (maja, majë-valë, poli-maja, poli majë-valë), mbështesin vëzhgimet e hershme, megjithatë në prevalencë më të ulët. Është e dukshme që shpesh në EEG të dallohen abnormalitete epileptiforme të ngjashme me epilepsitë fokale, përfshirë dhe epilepsitë fokale beninje të fëmijërisë (57, 68)

Në 1995, një studim i gjetjeve të EEG-së në 106 pacientë me autizëm nga mosha 3-31 vjeç, rezultoi se shumica e tyre (57.5%) nuk kishin as epilepsi, as aktivitet paroksizmal në historinë e tyre mjekësore. [66] Megjithatë, një histori pozitive për epilepsi nuk ishte e nevojshme për prezencën e abnormaliteteve në EEG. Rreth 20% e pacientëve në studim nuk kishin histori konvulsionesh, por kishin maja fokale kryesisht në regjionet centrale, parientale dhe temporale. Në nëntë (9) pacientë u evidentuan shkarkesa çentro temporale, si ato të shfaqura në epilepsinë beninje të fëmijërisë me maja çentro temporale. Gjithashtu, u vu re edhe aktiviteti paroksizmal gjatë fotostimulimit në disa pacientë.

Në një studim tjetër me 42 fëmijë me ASD pa konvulsione klinike, të dhënat e EEG-ve rezultuan abnormale me shkarkesa maja oksipitale në 17% të rasteve [57].

Studime të tjera kanë treguar një incidencë domethënëse të majave çentro-temporale te fëmijët autistë pa regresion gjuhësor, pavarësisht prezencës së epilepsisë [68].

4.3 PRAPAMBETJA MENDORE (DISABILITETI INTELEKTUAL) NË KOMORBIDITET

Është parashtruar që prania e prapambetjes mendore ndikon në shoqërimin midis epilepsisë dhe ASD-së. Pa dyshim, një përqindje e lartë e fëmijëve me autizëm kanë disabilitet intelektual komorbid dhe disabilitet intelektual është faktor risku i pavarur për zhvillimin e epilepsisë. [88, 89].

Shumë prej studimeve kanë raportuar një lidhje të drejtë midis IQ-së së ulët dhe rritjes së epilepsisë në autizëm. [85, 86, 87, 90, 91, 92, 93]. Një meta-analizë e dhjetë studimeve tregoi një bashkë ekzistencë më të lartë të epilepsisë te individët me prapambetje mendore (21.5%), përkundrajt atyre pa prapambetje [94]. Gjithashtu pacientët me disabilitet intelektual dhe epilepsi aktive kanë përqindje më të lartë të bashkëshoqërimit me autizëm. [85].

4.4 REGRESI I ZHVILLIMIT DHE ROLI I EPILEPSISË

Një humbje e dukshme e aftësive ose regresi i zhvillimit ndodh deri në 1/3 e fëmijëve me autizëm [96]. Periudha e regresit zakonisht ndodh në harkun hohor 18-24 muajsh si te fëmijët që kanë shfaqur vonesë në zhvillim edhe te ata që po zhvilloheshin normalisht. Kërkuesit kanë qenë të interesuar në fenomenin dhe lidhjen e tij me epilepsinë, për shkak të idesë se në një encefalopati epileptogjene mund të luajë rol në etiologjinë e autizmit. Megjithatë, rezultatet janë të paqëndrueshme.

Disa studime raportojnë lidhje statistikisht domethënëse midis pranisë së regresionit dhe një rritje të epilepsisë dhe regresionit. [91, 97, 98]. Përkundrazi, studime të tjera nuk tregojnë korrelacion midis epilepsisë dhe regresionit [87, 92, 95, 96]. Ka mundësi që faktorë konfondues (të ngatërrueshëm) dhe variabla të tjera të paidentifikuara të jenë përgjegjëse për këto rezultate të paqëndrueshme, megjithatë, lidhja midis regresit dhe epilepsisë në autizëm mbetet e paqartë.

Rreth 1/3 e fëmijëve me ASD prezantohen si fëmijë të moshës 2-6 vjeç me regres të ngadaltë gjuhësor, të sjelljes, social dhe aftësive për të luajtur; njohur ndryshe si regresi autik. Një përqindje e vogël e fëmijëve me autizëm do të prezantohet me regres të rëndë dhe të vonshëm, zakonisht midis moshës 2-10 vjeç, njohur si çrregullim disintegrativ. Frekuenca e lartë e gjetjeve të anomalive fokale në EEG, te

këta fëmijë sugjeron për një lidhje të fortë midis aktivitetit anormal elektrik dhe regresionit autistik. [69].

Ekzistojnë disa hipoteza, që përpiqen të përshkruajnë bashkëshoqërimin e këtyre çrregullimeve, si më poshtë [70]:

- Të dy çrregullimet janë të pavarura nga njëri-tjetri.
- Epilepsia dhe ASD-të janë manifestime klinike të së njëjtës patologji cerebrale (p.sh.: Sindromi X Fragil).
- Epilepsia dhe proceset e ngjashme, që ndodhin herët në periudhën e zhvillimit, interferojnë me zhvillimin e funksioneve të trurit; në rastin e ASD-ve kjo fokusohet në rrjetat neuronale përgjegjëse për komunikimin dhe funksionin social (p.sh.: Sindroma West).
- Patologjitë fokale te SNQ-të, që prekin sistemin limbik mund të nxisin ASD dhe epilepsi, ku kjo e fundit më tej rëndon simptomat autistike (p.sh.: Hamartomat në TSC).

Epilepsia ose “procesi epileptik” prodhon disfunksione konjitive apo sensoriale, që prezantohet me “tërheqjen autistike” te fëmijët e prekur.

4.5 NEUROBIOLOGJIA, PROCESET FIZPATOLOGJIKE DHE AMBJENTI NË GJENDJET ME EPILEPSI DHE TIPARE AUTIKE. SINDROMAT GJENETIKE ME TIPARE AUTIKE.

Epilepsia dhe ASD-së, së bashku janë studiuar nën dritën e shkakësisë gjenetike të të dy çrregullimeve. Risku për epilepsi është i rritur si në formën idiopatike të ASD-ve, ashtu edhe në format sindromike, çka sugjeron që mund të ketë një alterim të përbashkët fizpatologjik, që çon në uljen e pragut për konvulsione. [71, 72]

Studimet kanë zbuluar një shkallë më të lartë të epilepsisë në grupet sindromike/jo-idiopatike krahasuar me grupet idiopatike [82, 90]

Grupet me autizëm idiopatik raportuan përqindje më të ulur të epilepsisë (13 – 17%) [87, 95]. Përsëri, këto përqindje në ASD-në idiopatike janë më të larta se risku për epilepsi i popullatës së përgjithshme duke sugjeruar që autizmi vetë është i shoqëruar me risk të rritur për epilepsi.

Mekanizma të shumta biologjike mendohet se kanë rol në të dy proceset, përfshirë këtu: rregullimin e shprehjes gjenike, rritjen qelizore, funksionin e strukturës sinaptike dhe mirëmbajten e kësaj strukture. Megjithëse shumica e ASD-së idiopatike mendohet të ketë shkaqe multi-gjenetike është identifikuar një numër i vogël individësh (por me tendencë në rritje) që kanë mutacione singulare gjenetike, disa prej të cilave shoqërohen me ASD dhe konvulsione.

Komorbiditeti i ASD-së, prapambetjes intelektuale dhe epilepsisë, mund të jenë rezultat i të njëjtave mekanizma fizpatologjike, që çojnë në një prishje të plasticitetit sinaptik dhe cëkuilibrim të sinjaleve nxitëse/frenuese në trurin në zhvillim. Të tilla mekanizma janë gjetur në disa sëmundje sindromike, si: Fragile X Syndrome (FXS), Sindroma Rett (RTT)/CDKL5, kompleksi sklerozë tuberose dhe në një gamë mutacionesh të rralla, të lidhura me ASD (p.sh.: Mutacionet neuroligin/neurexin dhe Shank3 dhe interneuronopatitë nga mutacioni i ARX-së dhe neuropilin 2). Anomalitë CNV (**copy number variations**), që hasen së bashku në epilepsi dhe ASD, përfshijnë: 5q14.3, 15q13.3, 16p13.11, 16p11.2 dhe 17q12. Anomalitë e një gjeni të vetëm, që gjenden në epilepsi dhe ASD përfshijnë: JARID 1C, PCDH19, SLC9A6, PHF6, RBA39B, SCN1A, ALDH7A1, CNTNAP2, FOXG1 dhe SYN1. Megjithëse i njëjti mutacion mund të gjendet te fëmijët me epilepsi dhe ASD, ekziston një variacion i gjerë fenotipik përta i përket rëndesës klinike të bartësit. Ndër të tjera, këto mutacione nuk janë të shoqëruar me ndonjë nëntip klinik të veçantë dhe gjenden edhe te individët e shëndetshëm. Shumë pak (në mos asnjë) nga mutacionet CNV janë specifike për ASD-në dhe epilepsinë dhe të gjitha bashkëgjenden me ID-në. [27, 28, 29, 30, 31, 32, 71, 72, 73, 77].

Përveç çrregullimeve gjenetike të plasticitetit sinaptik, mund të ekzistojnë ndryshime, që shkaktojnë epileptogenezë dhe konvulsione në trurin në zhvillim, që mund të ndikojnë plasiticitetin sinaptik dhe të kontribuojnë në ASD. Për shembull, ndryshimet e lidhura me epileptogenezën dhe konvulsionet mund të ndërpresin proceset e zhvillimit të trurit, të varur ndaj aktivitetit, duke përfshirë “krasitjen” sinaptike, rafinimin dendritik dhe aksional dhe maturimin e receptorëve dhe kanaleve jonike; korrentet depolarizuese GABA janë thelbësorë për proceset zhvillimore Ca⁺⁺ dependente, duke përfshirë proliferimin neuronal, migrimin, shënjestrimin dhe sinaptogenezën. Konvulsionet e hershme përshpejtojnë efektin e GABA-s nga depolarizues në hiperpolarizues te neuronet hipokampale CA1 dhe këto shoqërohen

me defiçite në inteligjencën dhe të mësuarin special. Duke qenë që korrentet depolarizuese, GABA, janë esenciale për një sërë procesesh të rëndësishme zhvillimore, ky përshpejtim i ndryshimit të efektit mund të ketë një ndikim madhor në neurozhvillim. Ndaj, një prishje e balancës midis sinapseve inhibitore dhe eksitatore mund të ndikojë në aftësinë e të mësuarit, sjelljen sociale dhe mund të kontribuojë në patogjenezën e epilepsisë. Duke vazhduar këtë argument, mundet që abnormalitetet në neurotransmetimin eksitator dhe inhibitor, qofshin gjenetike apo të fituara, të kontribuojnë në epilepsinë, ID-në dhe ASD-në e trurit të pamaturuar. [71, 72, 73, 77]

Faktorët ambjentalë më të shpeshtë të epilepsisë dhe ASD-së janë pesha e ulët në lindje, moshë e re gestacionale dhe moshë e vjetër maternale dhe paternale, me një efekt më të fortë në ASD sesa në epilepsi.

Faktorët më të shpeshtë imunologjikë të ASD-së dhe epilepsisë përfshijnë ato me komponentë neuroinflamatorë; studimet kanë treguar rritje të aktivitetit të mikroglisë dhe astroglisë, si dhe ndryshime në prodhimin e citokinave të individëve me ASD ose epilepsi.

4.5.1 Sindromi Landau-Kleffner (LKS)

LKS përfaqëson shembullin më të mirë të shkatërrimit të funksioneve të larta kortikale (në këtë rast: gjuha), si pasojë direkte e aktivitetit epileptiform frekuent. Fëmijët me LKS zhvillohen normalisht deri në moshën 3-6 vjeçare, kohë kur fillojnë të humbasin funksionet gjuhësore. Fillimi i vonë në kohë është në kontrast me fëmijët me autizëm. Sëmundja fillon me agnozi verbale auditive; fëmija sillet sikur të jetë i shurdhët. Përfundimisht, ata kanë vështirësi në gjuhën e shprehur dhe shumica kanë çrregullime të personalitetit dhe sjellje hiperkinetike. Këta fëmijë nuk zhvillojnë sjelljet tipike të çrregullimit të spektrit autik dhe zakonisht nuk manifestojnë një rënie globale të funksionit konjitiv.

Rreth 75% e fëmijëve me LKS e kanë klinike me kriza epileptike, të cilat rrallë janë të rënda. Anomalitë në trasenë e EEG-së janë dramatike dhe janë të nevojshme për vënien e diagnozës. Gjetjet tipike janë: maja dhe valë të mprehta çentro-temporale bilaterale, që përhapen në dy hemisferat. Përhapja difuze e këtij aktiviteti fokal bihemisferik shpesh çon në një paraqitje “maje-valë të gjeneralizuara”. Kur fëmija bie në gjumë, aktiviteti epileptiform bëhet thuajse i vazhdueshëm dhe klasifikohet si

status epileptik elektrik gjatë gjumit (ESES). Që të konsiderohet ESES, më shumë se 85% e fazës non-REM të gjumit duhet të shfaqë aktivitet epileptiform të vazhdueshëm, megjithëse nuk ka një limit të përcaktuar në ILAE. Disa autorë e ulin këtë kufi në mbi 50%. [95, 124, 125, 126]

Me metodat e sofistikuara imazherike dhe teknikat mjekësore nuklerare është vërejtur se procesi epileptiform e ka origjinën në korteksin gjuhësor të lobit temporal dominant dhe në mënyrë sekondare përhapet në korteksin gjuhësor homolog dhe më gjerë. Në neuroimazherinë rutinë me CT dhe MRI, zakonisht nuk vërehen anomali strukturale. Megjithatë, analiza volumetrike me MRI në katër (4) fëmijë me LKS-në tipike ka treguar ulje të volumit 26-51% në zonat temporale superiore, bilateralisht; pjesë këto, që korrespondojnë me korteksin auditor asociues. Nuk është e qartë nëse kjo atrofi kortikale fokale është shkaku i LKS-së apo pasojë e aktivitetit epileptiform të vazhdueshëm. [95, 124, 125, 126]

Ka shumë interes në lidhjen e mundshme midis autizmit dhe sindromës Landau-Kleffner (LKS). LKS-ja karakterizohet nga fillimi i shpejtë i një paaftësie për të kuptuar gjuhën e folur te një fëmijë në zhvillim, zakonisht e shoqëruar me konvulsione. Shpesh është e lidhur me një anomali të rëndë në EEG gjatë gjumit të thellë (status epileptik gjatë gjumit të thellë ose ESES). LKS-ja trajtohet me medikamente antikonvulsivante, kortikosteroide, imunoglobuline intravenoze, si dhe madje me kirurgji për epilepsi. Në shumë raste, të dyja konvulsionet dhe prekja gjuhësore përmirësohen me normalizimin e anomalive të EEG-së. Megjithatë, lidhja midis defiçitit gjuhësor dhe konvulsioneve/anomalive të EEG-së nuk është plotësisht e qartë. Konvulsionet shpesh ndodhin vetëm pas periudhës së regresionit ose nuk ndodhin fare dhe gjetjet në EEG nuk korrespondojnë gjithmonë me rëndesën dhe dekursin e defiçitit gjuhësor. [95, 124, 125, 126]

Ka debat në literaturë përse i përket faktit nëse regresi gjuhësor dhe anomalitë shoqëruese në EEG, në LKS mund të jenë të ngjashme me ato, që hasen te fëmijët me regresion autik dhe epilepsi. Termi LKS ose variant i LKS-së përdoret në praktikën klinike për individët me regresion autik dhe EEG epileptiformë. Megjithëse, kërkohet vemendje për shkak të ndryshimeve midis sindromave, shpesh përdoren trajtime të ngjashme.

4.5.2 Kompleksi i Sklerozës Tuberoze – TSC

Një tjetër sëmundje në të cilën autizmi dhe epilepsia shpesh bashkëshoqërohen është skleroza tuberoze (TSC). Në TSC, mutacionet e geneve TSC1 dhe TSC2, që përfshijnë kontrollin e rritjes qelizore dhe diferencimin qelizor (shtegu m TOR, shtegu i targetit gjitar të rapamicinës), çojnë në formimin e lezioneve neuropatologjike, të quajtura ‘tubera’, të cilat janë shumë epileptogjene dhe bashkohen me defiqite konjitive dhe autizëm [61, 72, 77].

Studime të shumta të kohëve të fundit te modelet me kafshë kanë treguar se kur shtegu mTOR frenohet vërehet përmirësim i konvulsioneve dhe defiqiteve konjitive. Rreth 50% e individëve me sklerozë tuberoze kanë edhe ASD dhe 80%-90% e tyre zhvillojnë konvulsione. Ndonëse faktorët e riskut që lidhin këto sëmundje janë ende të panjohura dhe e vetmja gjë e vërtetuar është lidhja e fortë që kanë me prapambetjen intelektuale. Ekziston hipoteza, se disfunksioni elektrofiziologjik në lobin temporal ndërpret zhvillimin e aftësive komunikuese sociale. Proteinat e koduara nga genet TSC1 ose TSC2 të njohura respektivisht, si: hamartin dhe tuberin, së bashku frenojnë veprimin e serine-threonine kinazës “mTOR” (mammalian target of rapamycin). Rruga ‘TSC/ mTOR’ luan një rol të rëndësishëm në rritjen e qelizave neuronale duke përfshirë degëzimin e dendriteve, morfogenezën spinale si dhe drejtimin aksonal, mielinizimin, funksionin dhe plasticitetin sinaptik. [61, 72, 77]

Nga eksperimentet, minjtë me mungesë të TSC1 ose TSC2 shfaqin projeksione aksonale aberrante dhe shkëputje të aktivitetit neuronal; ndër të tjera, minjtë me mutacione të TSC-së shfaqin defiqite të depresionit afatgjatë mGluR-dependent, i cili së bashku me defektet strukturale mund të kontribuojë në patogjenezën e sklerozës tuberoze, epilepsisë dhe ASD-së. Imazheria DTI (diffusion tensor imaging) te pacientët me TSC ka treguar aberracione difuze të lëndës së bardhë, që probabilitisht sjellin lidhjet neuronale aberrante në këtë patologji. Në një model miu me ‘knockout’ të kushtëzuar të genit TSC1 në interneuronet GABAergjike, në mënyrë specifike forcohet hipoteza se mungesa në këta interneurone kontribuon në shumicën e sëmundjes duke përfshirë edhe uljen e pragut për konvulsione; çrregullimet mund të përfshijnë mTOR complex 1 (mTORC1), që sinjalizon neuronet GABAergjike dhe tregon drejt një mekanizmi molekular të përbashkët, si shkak i ASD-së, epilepsisë dhe ID-së. Trajtimi me inhibitorin e mTORC1, rapamycin, menjëherë para dhe pas konvulsionit, arriti të rikthente rritjen e neurotransmetimit glutaminergjik dhe ulje të

zhvillimit të epilepsisë në vitet e mëvonshme si dhe përmirësim në sjelljen me tipare të autizmit. [77]

4.5.3 SINDROMI X FRAXHIL

Sindromi X Fraxhil shkaktohet nga një mutacion i genit FMR1, i lokalizuar në kromozomin X, i cili rezulton në tipare dismorfike dhe prapambetje mendore. Epilepsia ndodh në 10-20% të individëve me FXS dhe është e lehtë dhe e dominueshme, e ngjashme me epilepsinë beninje rolandike: klinikisht dhe nga modeli i EEG-së. [71]

Si prapambetja mendore, ashtu edhe pragu i ulët për konvulsione, mendohet të lidhen me një rregullim jo të mirë të neurotransmetimit metabotropik të ndërmjetësuar nga receptori i glutamatit [72, 73]

Në FXS ndodh përsëritja CGG në regjionin jo-kodues 5', i cili i kalon te 200 përsëritjet (mutacion i plotë). Në këtë pikë, geni bëhet i hipermetiluar dhe transkripsioni i tij bëhet i heshtur [62, 74]

Mungesa e proteinës FMRP, që kodohet prej genit FMR1, një proteinë lidhëse e ARNm, (që normalisht vepron duke frenuar translatimin) është përgjegjëse për fenotipin klinik dhe tiparet fizike, që përfshijnë veshë të mëdhenj, fytyrë të zgjatur, palatum i harkuar lart, makro-orkidizëm dhe hiper-ekstension i artikulacioneve interfalangeale. Gjithashtu, mungesa e FMRP-së, çon në translacion të çrregullt dhe të shtuar të disa proteinave kyçe sinaptike, që kontrollojnë zhvillimin dhe plasticitetin trunor. Duke përdorur një qasje “genome-wide” për të identifikuar shënjestrën e FMRP-së, Darnell et al. së fundmi zbuluan që FMRP-ja ndërvepron me një sërë proteinash të implikuara në ASD duke përfshirë komponentët e transmetimit të sinjalit ERK dhe mTOR (si PTEN, NF1, TSC2) dhe proteinat, që përgjigjen për aktivitetin sinaptik dhe plasticitetin, si: Shank3, Arc, mGluR5. Minjtë, që kanë mungesë të FMRP-së shfaqin internalizim të shtuar të receptorit AMPA, ekzagjerim të shprehjes së “LTD mGluR5-dependent” dhe anomali në sistemin GABAergjik, duke shkaktuar imbalancë midis neurotransmetimit eksitator dhe inhibitor në cirukitet cerebrale, çka mund të predispozojë zhvillimin e epilepsisë. Afërsisht 10%-25% e individëve me FXS kanë epilepsi, me variacion të tipit të konvulsioneve, që zakonisht i përgjigjen mirë trajtimit dhe fëmijët me FXS dhe epilepsi kanë më shumë gjasa të kenë ASD.

Rreth 85% e meshkujve dhe 25% e femrave me FXS kanë prapambetje mendore me $IQ < 70$; pothuajse të gjithë pacientët kanë probleme të sjelljes, ku meshkujt zakonisht prezantojnë ADHD dhe agresivitet, ndërkohë që femrat shfaqin tërheqje sociale dhe ndjesinë e “të qënies të turpshme” [62, 76]

Individët me ekspansionin CGG në rangun e premutacionit (55-200 përsëritje) prezantojnë një sërë tiparësh klinike, që përfshijnë probleme të sjelljes dhe konjitive, si dhe një proces neuro-degjenerativ, që shfaqet vonë në moshë të rritur dhe njihet si FXTAS (sindromi X fraxhil i asociuar me tremor dhe ataksi) [62, 74, 76]

4.5.4 Sindromi RETT

Çrregullimi i lidhur me MECP2 (njohur më parë si ‘Rett syndrome’) prek kryesisht femrat dhe karakterizohet nga prapambetja intelektuale, mikrocefali postnatale, humbje e gjuhës së folur dhe lëvizje stereotipike të duarve. Fillimi i simptomave dhe regresi fillojnë midis moshës 6-18 muaj pas periudhës në dukje normale të zhvillimit. Individët me ‘Sindromën Rett’ shfaqin simptoma autike si dhe të tjera simptoma të veçanta si ritëm respirator abnormal, çrregulime të ecjes dhe komplikime kardiake [71]

Sindromi Rett (RTT) shkaktohet nga mutacioni i genit, që kodon MECP2 (methyl-CPG-binding protein 2) e lokalizuar në kromozomin Xq28. MECP2 rregullon shprehjen gjenetike duke u lidhur në pozicionet e metiluara CPG- në molekulën e ADN-së dhe mund të veprojë si frenuese e transkriptimit ose aktivizuese e transkriptimit me mekanizma ende të panjohur. Humbja e funksionit të MECP2, siç ndodh në RTT çon në prishje të funksionit sinaptik dhe plasticitetit sinaptik, si dhe alterim të shprehjes së sistemeve të neurotransmetimit më një efekt neto të imblancës eksitim-inhibim. Duke qenë se sjelljet me tipare autike janë të shpeshta në RTT dhe alterimet në genin MECP2 janë bashkuar me autizmin idiopatik.

Ndër individët me sindromën Rett, 50-90% manifestojnë konvulsione në njëfarë periudhe të jetës. Krizat janë të ndryshme; fillimi para moshës dy (2) vjeçare është i rrallë dhe frekuenca e ashpërsia e tyre bie pas adoleshencës. Mutacionet specifike të genit MECP2, si p. T158M and p. R106E shoqërohen më shpesh me epilepsi. Shfaqja e konvulsioneve është e varur nga moshë: 15% < 2 vjeç, 50%-70% 5-20 vjeç dhe 48% > 30 vjeç. Minjve që iu mungon MECP2 shfaqin hipereksitabilitet të shprehur

të qarqeve neuronale në zonat CA1 dhe CA3 të hipokampusit, së bashku me një ulje të pragut për konvulsione, probabilitet nga prishja e rekrutimit të sistemit GABAergjik në këto qarqe. Të dhënat e fundit sugjerojnë, se MECP2 ndërmjetëson mirëmbajtjen sinaptike aktivitet-dependentë dhe humbja e këtij mekanizmi homeostatik të plasticitetit rrit eksitabilitetin neuronal dhe ul pragun e konvulsioneve [71].

4.6 PËRQASJA KLINIKE NË DIAGNOZË DHE MENAXHIMI.

4.6.1 Rekomandimet e studimeve elektrofiziologjike

Megjithëse anomalitë elektrofiziologjike të gjetura në ASD hedhin dritë në fizpatologjinë e këtij grupi çrregullimesh, përdorimi rutinë i EEG-së në diagnozë nuk është vërtetuar në studime klinike. Akademia Amerikane e Neurologjisë dhe Shoqata e Neuropediasisë, cilësojnë në rekomandimet e tyre se nuk ka prova të mjaftueshme për të rekomanduar ekzaminimin e EEG-së në të gjithë individët me ASD. Megjithatë, studimet EEG, veçanërisht ato me “privim të gjumit dhe hulumtim të gjumit me valë të ngadalta” mund të jenë me vlerë te individët me histori konvulsionesh, ata ku ka dyshim të lartë për kriza epileptike sub-klinike dhe te individët me histori regresi (humbje domethënëse e funksioneve sociale dhe komunikative) në të gjitha moshat, por veçanërisht tek fëmijët 2-6 vjeç. [78]

4.6.2 Trajtimi i epilepsisë te fëmijët me ASD

Trajtimi i epilepsisë te fëmijët me autizëm dhe epilepsi udhëhiqet nga parimet e trajtimit të epilepsisë së fëmijërisë. Medikamentet anti-epileptike (AED) zgjidhen në bazë të tipit të konvulsionit dhe përjasjes së klinikistëve për kontroll maksimal të konvulsioneve me efekte anësore minimale. Praktika e zgjedhjeve të caktuara të trajtimit është shumë e rëndësishme në ASD. Faktorët, si p.sh.: formulimet e gatshme (likide, tableta, kapsula), skemat e dozimit, nevoja për monitorim të gjakut dhe më e rëndësishmja efektet anësore në sjellje duhet të merren në konsideratë. Është e rëndësishme të shënohet që trajtimi i epilepsisë zakonisht nuk ka ndikim madhor në simptomatologjinë e autizmit. Disa fëmijë mund të kenë përmirësim në konjicion, komunikim ose sjellje, por diagnoza e autizmit nuk ndryshon.

Deri tani, asnjë studim klinik i kontrolluar dhe i dizenuar si duhet, nuk ka arritur të përcaktojë rolin e terapisë antiepileptike për trajtimin e simptomave të ASD-së. Në mungesë të epilepsisë klinike, trajtimi i aktivitetit epileptiform në EEG me barna antiepileptike nuk ka demonstruar përmirësimin e simptomave të ASD-së. Në përgjithësi, neurologët nuk e trajtojnë EEG-në, përveç rasteve shumë specifike (p.sh.: LKS, spazma infantile) dhe trajtimet e tjera, si kirurgjia (përfshirë “multiple subpial transaction”), stimulimi i nervgit vag dhe dieta ketogjenike mbeten ende me benefite të pakonfirmuara. [69]

4.6.3 Trajtimi i anomalive në EEG dhe përdorimi “i pa-aprovuar” i antiepileptikëve

Koncepti “trajtimi i EEG-së” bazohet në hipotezën, se shkarkesat mund të kenë lidhje shkakësore me çrregullimet gjuhësore, konjitive dhe të sjelljes. Në përgjithësi, neurologët nuk e trajtojnë EEG-në, përveç rasteve shumë specifike (p.sh.: LKS, spazma infantile). Ka disa raportime në favor të trajtimit të EEG-së në autizëm dhe sindroma të tjera epileptike të fëmijërisë. Studimet me raste të shumta kanë paraqitur përmirësim specifik të simptomave të ASD-së pas terapisë së frenimit të shkarkesave me AED ose me kortikosteroide. Është sugjeruar madje që trajtimi i shkarkesave në EEG mund të parandalojë zhvillimin e epilepsisë. Megjithatë, në mungesë të rezultateve nga studime të kontrolluara, kjo praktikë nuk rekomandohet. [59, 79, 80]

Studimet me grup kontrolli me acid valproik dhe lamotriginë kanë rezultuar të reduktojnë shkarkesat interiktale dhe të përmirësojnë sjelljen te fëmijët me epilepsi. Megjithatë, u vu re se medikamentet reduktuan gjithashtu frekuencën e konvulsioneve klinike duke lënë të hapur mundësinë që një kontroll më i mirë i krizave ishte përgjegjës për ndryshimet në sjellje. [59, 79, 80]

Nga ana tjetër, një studim i mbyllur i kontrolluar me placebo me lamotriginë te fëmijët me epilepsi, klinikisht të mirë kontrolluar, tregoi për përmirësim të sjelljes vetëm te fëmijët, të cilët arrinin reduktim të frekuencës dhe zgjatjes së shkarkesave interiktale në EEG. Ky studim sugjeron që përmirësimi i sjelljes nga lamotrigina ishte si rezultat i frenimit të shkarkesave dhe jo e kontrollit të konvulsioneve apo efektit të lamotriginës si stabilizues humori [80].

Deri më tani ka patur një numër të limituar studimesh dhe raportesh klinike mbi efektivitetin e valproatit në reduktimin e simptomave të hiperaktivitetit, instabilitetit dhe impulsivitetit te fëmijët me autizëm dhe EEG abnormale. [59, 79]

Simptomat afektive shpesh i mbivendosen tipareve autike dhe barnat stabilizuese të humorit kanë vend të përdoren. Antikonvulsantët (acidi valproik dhe lamotrigina) janë sërish linja e parë e terapisë dhe mund të përdoren me qëllimin e dyfishtë për të korrigjuar aktivitetin epileptiform dhe çrregullimet e humorit. Njihet prej dekadash përdorimi i valproatit, si stabilizues humori dhe përdorimi i tij për këtë indikacion është në rritje, megjithatë efektiviteti i antiepileptikëve si stabilizues humori te fëmijët me ASD, me apo pa EEG anormale, kërkon sqarime dhe studime të mëtejshme. [59, 79, 80]

5. STUDIMI

5.1 QËLLIMI I STUDIMIT

Ky studim ka për qëllim të evidentojë bashkëshoqërimin e ASD-së me epilepsi, në Klinikën e Neuropediatriisë (QSUT) gjatë viteve 2011-2014, të lidhur me faktorët që ndikojnë në prognozë (koeficientin intelektual, moshën e regresit, llojin e epilepsisë dhe abnormalitetëve në EEG).

5.2 OBJEKTIVAT:

1. Të përcaktojë shpeshtësinë e komorbiditetit autizëm-epilepsi tek pacientët e paraqitur në Klinikën e Neuropediatriisë në periudhën 2011-2014.
2. Të përshkruajë demografinë e komorbiditetit autizëm-epilepsi.
3. Të përshkruajë komorbiditetin e manifestimeve sindromike, që prezantojnë epilepsi dhe tipare të spektrit autik (Landau Kleffner, Rett, Sklerozë Tuberoze, Fragile X Syndrome, etj.)
4. Të përshkruajë të dhënat elektroencefalografike në këtë grup pacientësh.
5. Të përshkruajë korrelacionet midis komorbiditetit dhe të dhënave patologjike të vërejtura në studimet elektroencefalografike.
6. Të përshkruajë të dhënat elektroencefalografike në këtë grup pacientësh.
7. Të përshkruajë shkallën e disabilitetit, mbështetur në regresin e zhvillimit dhe të krahasojë rastet vetëm me autizëm përkundrejt atyre me komorbiditet. A korrelojnë komorbiditeti me shkallë më të rëndë disabiliteti?
8. Të përshkruajë terapinë AED në komorbiditet.

5.3 METODOLOGJIA

Ky është një studim retrospektiv me karakter deskriptivo-analitik. Në këtë studim janë përfshirë 164 fëmijë të diagnostikuar me çrregullim të spektrit autik gjatë periudhës 2011-2014, nga të cilët, 40 kanë prezantuar edhe epilepsi. Gjithashtu, janë përfshirë në studim edhe 9 fëmijë me sindroma, ku bashkëshoqërohen tiparet autistike dhe epilepsia, si më poshtë: Sindromi Landau-Kleffner, Sindromi Rett, Sindromi X Fragile dhe Kompleksi i Sklerozës Tuberoze.

Fëmijët u paraqitën të referuar për te neuropediatri për dy (2) arsye kryesore: për vështirësitë me zhvillimin (probleme me të folurin, ndryshimet në sjellje, vonesë në zhvillim) dhe për dyshimin për epilepsi. Të gjithë fëmijët e referuar për vështirësitë në zhvillim, pasi u vlerësuan nga neuropediatri u paraqitën për vlerësim klinik tek psikiatri për fëmijë e adoleshentë; kështu u veprua edhe me fëmijët, që përveç epilepsisë kishin sjellje të ngjashme me ASD-në. Më pas të gjithë fëmijët, të cilët plotësonin kriteret për ASD-në, me ose pa epilepsi/sëmundje të tjera ose kishin shenja të ASD-së, u paraqitën tek psikologu klinik për të kryer vlerësimin e koeficientit intelektual. Diagnoza e çrregullimeve pervazive të zhvillimit u vendos nga psikiatri për fëmijë e adoleshentë pas vlerësimit klinik, kryesisht në bazë të historisë së pacientit, vërtetimeve nga ana e mjekut nëpërmjet intervistës psikiatrike dhe ekzaminimit të plotë të statusit mendor, bazuar në kriteret përcaktuese të klasifikimeve ndërkombëtare. Gjithashtu, nëpërmjet analizës së variablave, si: moshë e regresit, shkallës së disabilitetit intelektual dhe të dhënave elektroencefalografike, synojmë të përshkruajmë marrëdhëniet shoqëruese midis tyre dhe implikimet klinike në diagnozë dhe prognozë. Instrumentat Diagnostike në ASD: ‘The Autism Diagnostic Interview’ - Revised (ADI-R), Lista e modifikuar për fëmijët me autizëm, e rishikuar (MCHAT-R TM) instrument që u përdor për të testuar fëmijët nga 16 muajsh në 30 muajsh, që të vlerësohet risku për ASD-në. Po ashtu të tjera instrumenta ‘Social Responsiveness Scale’ (SRS; Constantino, Gruber, Davis et al., 2004) dhe ‘Child Social Behavior Questionnaire’ (CSBQ; Hartman, Luteijn, Serra, & Minderaa, 2006).

Si kriter për diagnozën e epilepsisë është përdorur definicioni i Ligës Ndërkombëtare Kundër Epilepsisë (ILAE): Thuhet se një individ ka **epilepsi**, kur plotësohet një nga kriteret e mëposhtme:

- Të paktën dy (2) kriza të paprovokuara (ose reflektore), që ndodhin në një hapësirë kohore më shumë se 24 orë;
- Diagnoza e një sindromi epileptik.

5.3.1 Analiza Statistikore

Të gjitha të dhënat e mbledhura u hodhën në kompjuter në programin Microsoft-Excel, nga ku më pas u eksportuan në SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 20.0, program në të cilin u realizua e gjithë analiza statistikore.

Procedurat dhe teknikat statistikore të aplikuara në analizën e të dhënave të këtij studimi përshkruhen me hollësi, si më poshtë:

- Për të gjitha variabellet (ndryshorët) kategorike (nominale, përfshi shkallën binare/dikotomike dhe ordinale), u llogaritën numrat absolutë dhe përqindjet përkatëse.
- Për të gjitha variabellet numerike, u llogaritën mesataret aritmetike \pm deviacionet standarte përkatëse, mediana, moda dhe rangjet.
- Për të dhënat joparametrike (ordinale), për vlerësimin e lidhjeve rastësore mes variableve u llogaritën koeficientët e korrelacionit Kendal's tau.
- Diferencat mes grupeve për variable diskretë, u kryen me anë të testit Hi-katror.
- Diferencat mes grupeve për variable sasiore, u kryen me anë të testit të studentit dhe analizës ANOVA një rrugëshe (kur krahasohen diferencat mes më shumë se dy grupeve). Për secilin nga variabellet u llogarit intervali i besimit 95%.
- Paraqitja e të dhënave u krye me anë të tabelave të thjeshta dhe të përbëra, si dhe përmes grafikëve të tipit bar-diagramë, box-plot, diagramë me sipërfaqe, etj.
- U konsideruan sinjifikante vlerat e $p \leq 0.05$.

Variablet e përfshira në analizën statistikore ishin si më poshtë:

- Mosha në vite - në analizën e të dhënave u konsiderua si një variabël sasiore i vazhdueshëm;
- Gjinia - në analizën e të dhënave u konsiderua si një variabël binar (femër VS mashkull);

- Vendbanimi - në analizën e të dhënave u konsiderua si një variabël nominal;
- Diagnoza - në analizën e të dhënave u konsiderua si një variabël nominal;
- Diagnoza përfundimtare - në analizën e të dhënave u konsiderua si një variabël binar (vetëm autizëm vs autizëm & komorbiditet);
- Imazheria - në analizën e të dhënave u konsiderua si një variabël nominal;
- Vlerësimi Apgar - në analizën e të dhënave u konsiderua si një variabël binar (i ulur vs normal);
- IQ - në analizën e të dhënave u konsiderua si një variabël sasior i vazhdueshëm.

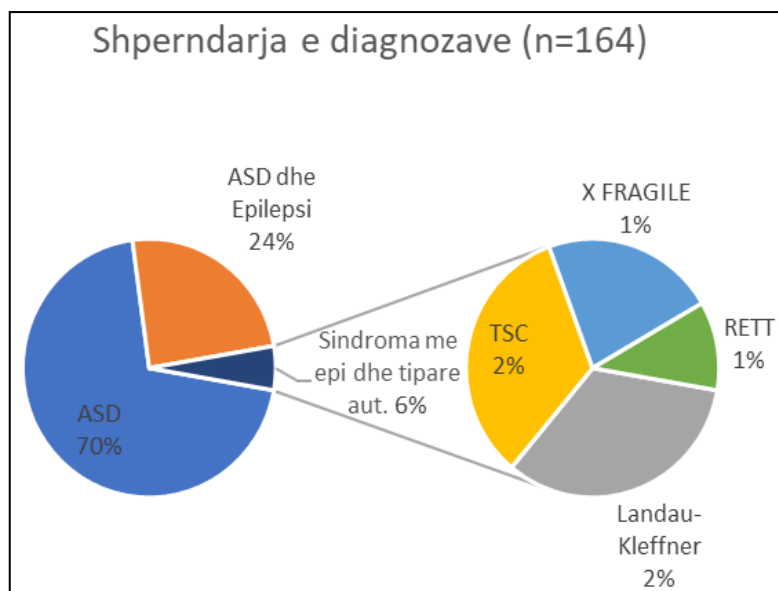
6. REZULTATET DHE DISKUTIMI

Diskutimi më i mprehtë sot, është që a do të mundeshim që autizmin dhe epilepsinë t'i konsideronim dy faqe të së njëjtës monedhë?

Sot bashkëshoqërimi i epilepsisë me autizmin është një fakt i njohur dhe i vendosur në studime me cohort të mëdha. Ndërkohë që studimet e ASD-së shkojnë për të hedhur dritë në shtresëzimin bazuar në mekanizma, studime të reja po fokusohen për të kuptuar më thellë bazën klinike dhe biologjike të këtij komorbiditeti.

Në studimin tonë, ky komorbiditet haset në vlerën 24% (Grafiku 1 dhe 2). Kjo shifër përputhet me atë që gjejmë në literaturën botërore, ku vlerat llogariten në 20-25% [59]. Rreth 6% e pacientëve kishin diagnozat e një sindromi me tipare autistike dhe epilepsi, si Sindromi Rett, Sindromi X Fragil, Kompleksi i Sklerozës Tuberoze. Kjo shifër është e vogël, pasi vetë prevalenca e këtyre sëmundjeve të rralla mbetet e ulët. Megjithatë, domethënia e sindromave me tipare autistike dhe epilepsi qëndron në studimin e tyre si modele sëmundjesh, ku mutacione të vetme gjenetike shërbejnë si bazë e përbashkët unike fizpatologjike, që shkakton fenotipin me tipare autistike dhe epilepsi. [60, 61, 62, 70]

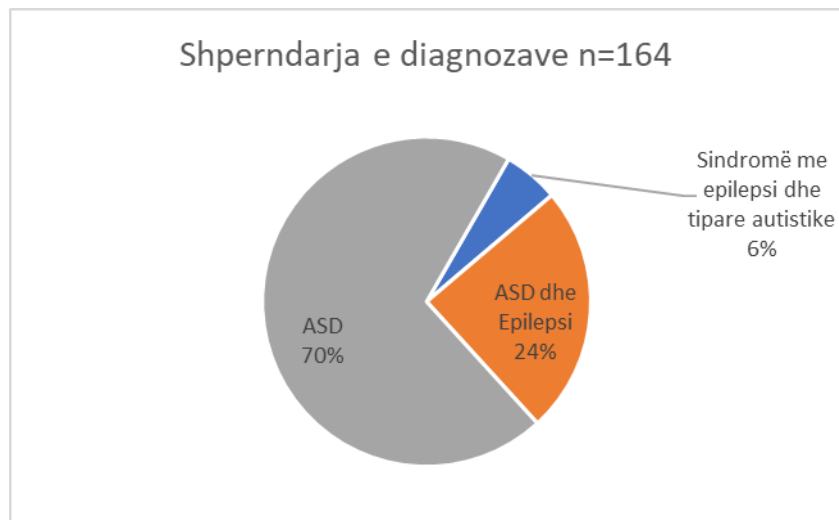
Në studimet më të fundit po diskutohet që të përfshihet roli i prapambetjes apo vonesës intelektuale, funksioni i lobit temporal, ndërmjet këtij komorbiditeti dhe ndoshta nëse do ketë fenotip klinik, që përshkruajnë këta individë me këtë triadë.



Grafiku 1 Shpërndarja e diagnozave

Diagnoza	Shperndarja e diagnozave
ASD	115
ASD dhe Epilepsi	40
Landau-Kleffner	3
TSC	3
X FRAGILE	2
RETT	1

TABELA 1 Shperndarja e diagnozave



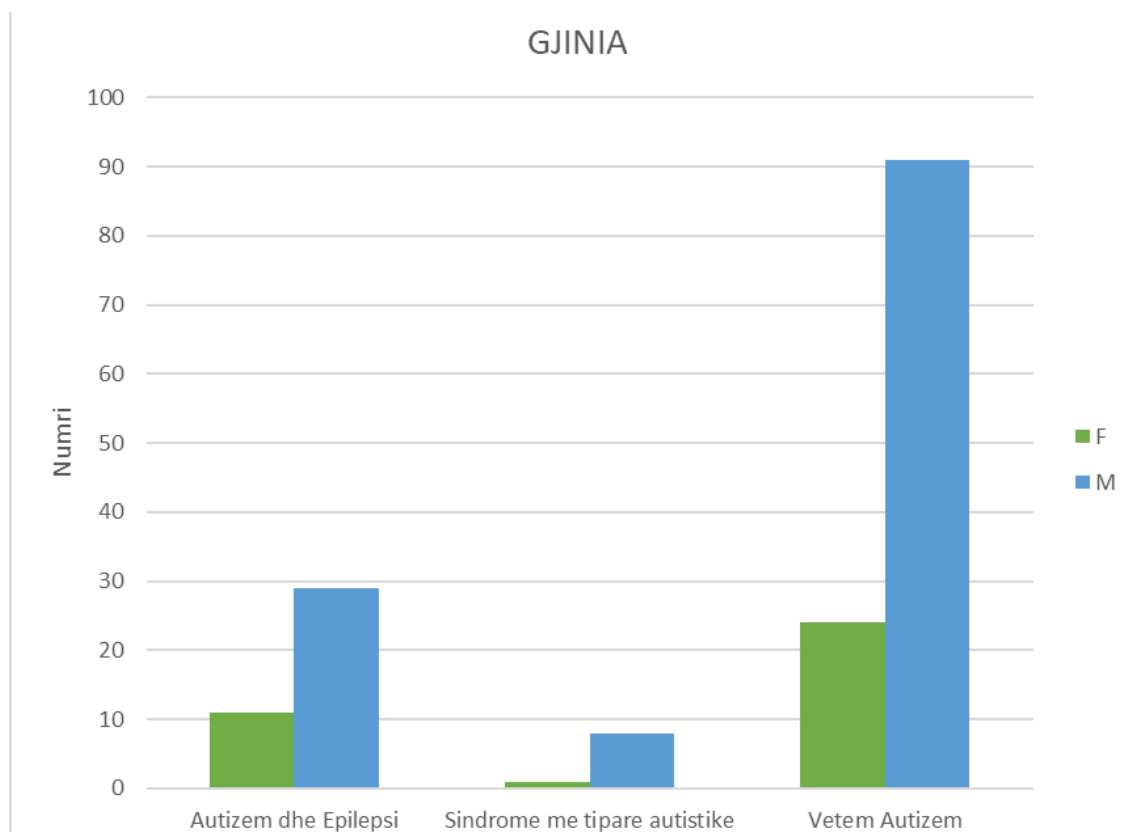
Grafiku 2 Shperndarja e diagnozave II

TABELA 2 Shperndarja e diagnozave II

DIAGNOZA	Shperndarja e diagnozave
Sindromë me epilepsi dhe tipare autistike	9
ASD dhe Epilepsi	40
ASD	115

Në studimin tonë, në total, u pa se **djemtë predominonin në raportin 3.5:1**. (Grafiku 3) Kjo shifër përputhet me ato që hasen në literaturë, ku predominanca mashkullore persiston, por raportet variojnë nga 2:1 në 16:1, sipas studimeve. Në vitin 1943, në një studim të vogël, Leo Kanner raportoi se raporti djem/vajza ishte me 4:1. Në një studim shumë më të madh vitin 1993 mbi sindromën Asperger në shkollat e Suedisë, Ehlers dhe Gillberg raportuan po të njëjtën predominancë të djemve 4:1. **Në grupin me komorbidityt raporti M/F rezultoi 2.6:1 dhe në grupin vetëm me autizëm 3.8:1**

Grafiku 3 Gjinia



Diagnoza	F	M	Grand Total
ASD dhe Epilepsi	11	29	40
Sindrome me tipare autistike dhe epilepsi	1	8	9
ASD	24	91	115
Grand Total	36	128	164

TABELA 3 Gjinia

Dimorfizmi seksual në çrregullimet e neurozhvillimit edhe pse i njohur, mbetet i pakuptuar mirë. Çrregullimi i spektrit autik është një entitet prototipik në këtë vështrim, pasi shfaq një bias të qartë mashkullor në prevalencë. Ka të dhëna për fenotipe dhe simptomatologji prezantuese të ndryshme në meshkuj dhe femra. [101, 102, 103]

Pavarësisht përqindjeve me të larta të disabilitetit intelektual te femrat me ASD, përkundrejt meshkujve, studimet nuk kanë vërejtur diferenca gjinore në shkallën e çrregullimit, sipas mjeteve standarde të vlerësimit. Pra, te femrat, që plotësojnë kriteret diagnostike, autizmi nuk i prek ato në një shkallë më të rëndë se meshkujt. Diferencat vihen re, kur simptomat themelore analizohen më vete. Për shembull, meshkujt me ASD shfaqin më shumë probleme të sjelljes të përforcuara sesa femrat, duke përfshirë këtu sjelljen agresive, hiperaktivitetin, reduktim të sjelljes prosociale, reduktim të interesave dhe sjellje përsëritëse. [104, 105, 106, 107, 108]. Femrat me ASD shfaqin më shumë simptoma të brendshme, si: ankthi, depresioni dhe simptoma të tjera emocionale. [105, 109] Sjelljet problematike tek meshkujt nxitin vlerësimin dhe diagnozën tek ky grup, përkundrejt grupit të femrave, që shfaqin funksion të lartë. Për këtë arsye, disabiliteti intelektual, shpesh shërben si një arsye dytësore për vlerësimin dhe diagnostikimin me ASD.

Një studim gjenetik në binjakë tregon se femrat me ASD mbartin një “ngarkesë” gjenetike të trashëguar më të madhe se meshkujt me ASD [103]. Studime të tjera sugjerojnë se kjo “ngarkesë” gjenetike rezulton nga variacionet “de novo”. [110, 111] Rreth 90% e familjeve, ku shfaqet ASD-ja, kanë vetëm një pjesëtar të prekur, duke sugjeruar se variantet “de novo” mund të kontribuojnë në mënyrë domethënëse në ASD. Studimet e variacioneve strukturale kromozomale kanë treguar se femrat mbartin më shumë “copy number variations (CNV)” se meshkujt, dhe këto CNV çrregullojnë një numër më të madh gjenesesh në femra sesa në meshkuj. [110, 111, 112]. Një studim midis motrave pa ASD tregoi një numër të madh CNV “de novo”, duke sugjeruar hipotezën, se femrat mund të “durojnë” një numër më të madh mutacionesh, pa shfaqur ASD.

Një nga teoritë e vjetra mbi etiologjinë e autizmit e klasifikonte atë si një çrregullim të lidhur me kromozomin X, ku femrat mbroheshin nëpërmjet transkriptimit kompensator nga kromozomi X i paprekur. Kjo teori është hedhur poshtë, pasi në

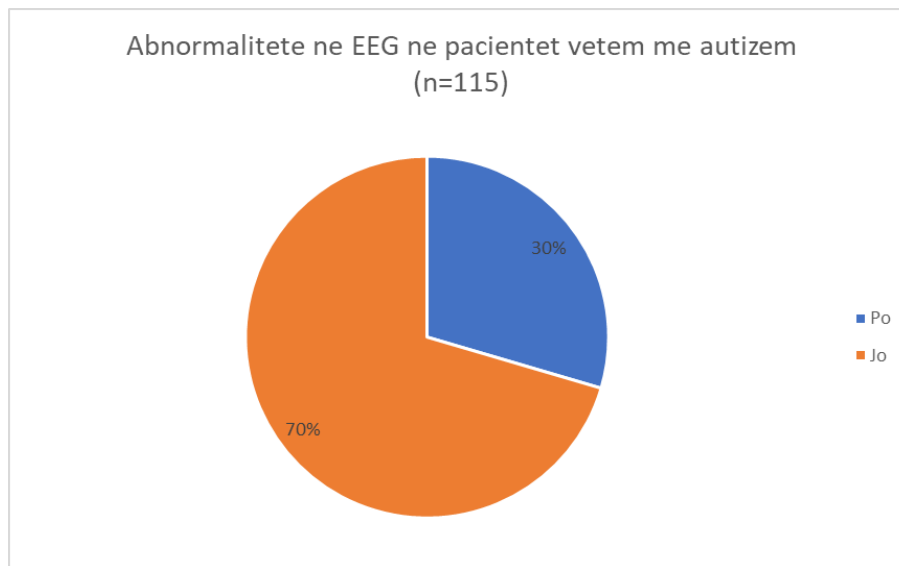
shumicën e familjeve autizmi nuk ndjek modelin e trashëgimisë sipas kromozomit X, dhe pavarësisht se shumë gene-faktorë risku për ASD-në janë identifikuar në kromozomin X (FMRP, MECP2, NLGN3, NLGN4X), të gjithë shkaktojnë prapambetje intelektuale, duke sugjeruar një rol më të përgjithshëm të kromozomit X në zhvillimin neuronal. Megjithëse ASD-ja mund të mos jetë e lidhur me kromozomin X në sensin Mendelian, kromozomet seksuale mund të modulojnë riksun për ASD-në. *Është vërejtur një numër i lartë i ASD-së në aneuploiditë e kromozomeve seksuale: Sindrom Turner (X0, 3% ASD), Sindrom Klinefelter (XXY, 10% ASD) dhe Sindromi XYY (20% ASD). Nuk është vërejtur lidhje midis ASD-së dhe trisomisë së sindromit X. Përpos lidhjes së aneuploidisë me disabilitetin intelektual, vëzhgimet e mësipërme sugjerojnë se: 1) Kromozomi Y është faktor risku për ASD-në; 2) Një kromozom i dytë X është faktor mbrojtës. Është interesant fakti, që rastet e raportuara me Sindrom Turner dhe ASD, kanë një kromozom intakt maternal X, që çoi Skuse et. al të propozonin teorinë, se vetëm genet e shprehura nga kromozomi X i marrë nga babai, janë faktor mbrojtës. Rreth 40-50% e rasteve me Klinefelter vijnë nga mosndarja e kromozomeve X maternalë, çka jep një mungesë të geneve mbrojtëse nga kromozomi X i babait. E njëjta logjikë aplikohet edhe në Sindromin XYY; kombinimi i prezencës së kromozomit Y me mungesën e kromozomit X paternal mund të jetë shkak i observimeve të larta të ASD-së në këtë popullatë. [113, 114, 115, 116, 117, 118, 119]*

Të dhënat demografike treguan se shumica e rasteve vijnë nga rrethet e Tiranës, Elbasanit, Durrësit dhe Fierit. Ky fakt nuk ka ndonjë domethënie epidemiologjike, por lidhet thjesht me numrin më të madh të popullatës në këto qytete. (Harta 1)



Harta 3

Te pacientët me çrregullim të spektrit autik pa të dhëna klinike për epilepsi dhe konvulsione, u gjetën anomali elektroencefalografike në 30% të rasteve (n=115) (Grafiku 4).



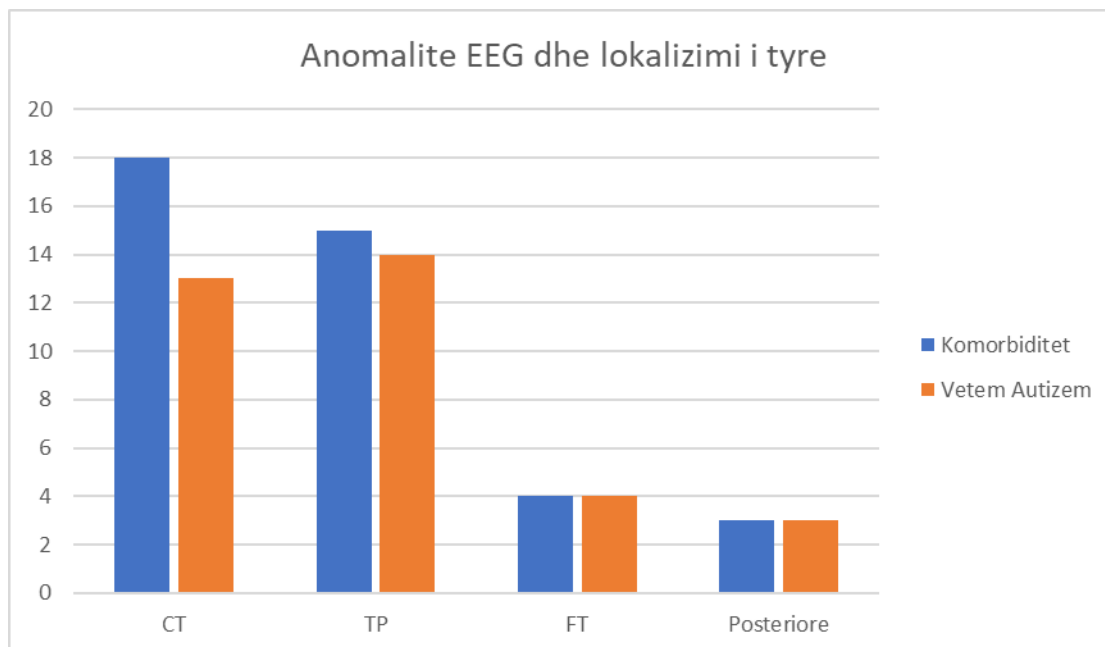
GRAFIKU 4 Frekuenca e abnormaliteteve ne EEG

Abnormalitete ne EEG	Numri
PO	34
JO	81

TABELA 4 Frekuenca e abnormaliteteve ne EEG

Në një studim të vitit 1995, ku u përfshinë 106 pacientë me autizëm nga mosha 3-31 vjeç, u pa se rreth 20% e pacientëve pa prova klinike për konvulsione, shfaqnin në EEG maja fokale kryesisht në zonat qendrore, parietale dhe temporale, të ngjashme me anomalitë qendro-temporale në epilepsinë beninje me maja qendro-temporale të fëmijërisë (BECTS). Në shumë pacientë u gjet aktivitet paroksizmal i induktuar nga fotostimulimi. [66]

Edhe në studimin tonë (Grafiku 5) **lokalizimi më i shpeshtë i anomalive elektroencefalografike ishte në lidhjet qendro-temporale dhe temporo-parietale, dhe më i rrallë në lidhjet fronto-temporale dhe posteriore.**



GRAFIKU 5 Anomalite EEG dhe lokalizimi i tyre

Lokalizimi anomalive ne EEG	Numri ne komorbiditet	Numri ne ASD
CT	18	13
TP	15	14
FT	4	4
Posterior	3	3

Tabela 5

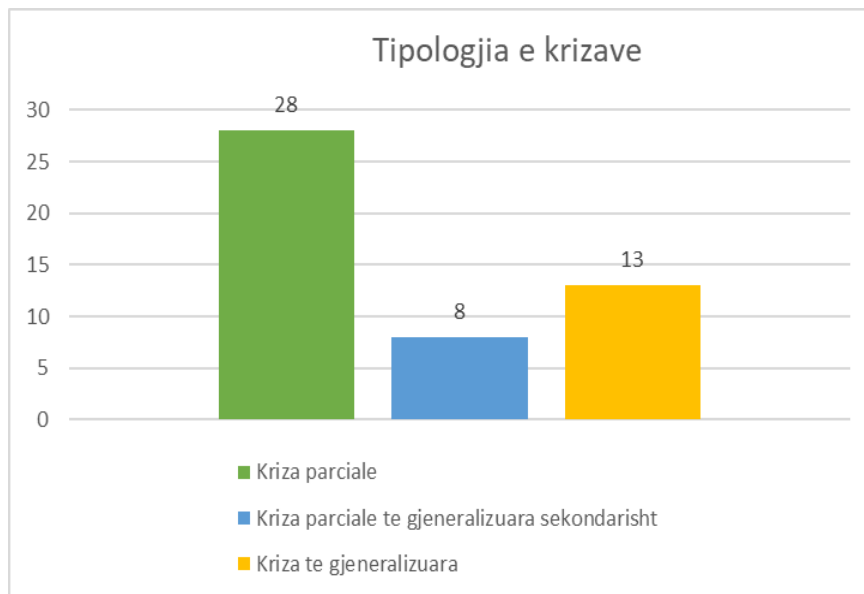
Numri i anomalive në elektroencefalografi ishte pothuajse i njëjtë si në grupin me ASD dhe në atë me komorbiditet.

Në pacientët me komorbiditet, 45% e anomalive lokalizoheshin në lidhjet çentro-temporale, 38% në lidhjet temporo-parietale, 10% në lidhjet fronto-temporale dhe 8% në lidhjet posteriore.

Në grupin me vetëm ASD, lokalizimi i anomalive ishte: 41% temporo-parietale, 38% çentro-temporale, 12% fronto-temporale, 9% posteriore.

Lokalizimi i anomalive elektroencefalografike nuk ndryshonte midis grupit me ASD dhe komorbiditet. (Grafiku 5).

Për sa i përket tipologjisë së krizave (Grafiku 6), në literaturë citohet se në autizëm hasen të gjitha llojet e tyre, pa ndonjë veçori apo specificitet. Prandaj, si në popullatën e përgjithshme, përçasja klinike është esenciale për njohjen dhe detektimin e tyre. [59, 63, 64, 78]



GRAFIKU 6 Tipologjia e Krizave

Tipologjia e Krizave	Frekuenca
Kriza parciale	28
Kriza parciale te gjeneralizuara sekondarisht	8
Kriza te gjeneralizuara	13

TABELA 6 Tipologjia e Krizave

Vitet e fundit, ka patur interes të veçantë studimi i biomarkerave elektroencefalografikë, që mund të shërbejnë për të korreluar fenotipin biologjik të ASD-së. Elektroencefalograma shërben si një mjet matës sensitiv i lidhjeve kortikale, të cilat janë propozuar të jenë aberrante në ASD. Për shkak të moshave dhe fenotipeve të ndryshme të ASD-së, nuk ka ende një biomarker unik elektroencefalografik të dallueshëm të të gjithë individët e spektrit. Në një studim “review” gjithëpërfshirës, Wang et al. identifikuan një profil “U-shaped” në alterimin e fuqisë së EEG-së me fuqi të shtuar në bandat e frekuencave gama dhe theta dhe ulje të fuqisë në bandat e

frekuencave mesatare. [120] Arsyeja e këtyre alterimeve mendohet të jetë tonusi abnormal GABAergjik në qarqet neuronale inhibitore.

Në studimet e fundit po punohet për një monitorim mbi lidhjen e ASD-së me shkarkesat epileptiforme për të prezantuar rëndësinë e elektroencefalografisë, si një rrugë për të ndërhyrë dhe për të parashikuar prognozën e ASD-së. Diskutimi është në mundësitë e trajtimit të këtyre anomalive elektrofiziologjike, të cilat mund të jenë edhe trajtim target për ASD-në. Nga këto gjetje, lind një pyetje: ‘A mundet prezenca e epilepsisë apo gjetjeve elektroencefalografike patologjike në ASD të na informojë për përkufizimin e një subgrupi të rëndësishëm biologjik brenda spektrumit, dhe ky subgroup të hedhë dritë mbi linja intervenuese të mundshme?’

Por, cili është rreziku i zhvillimit të epilepsisë në ASD?

Shumë faktorë janë shoqëruar me një risk të rritur për të zhvilluar epilepsi, duke përfshirë regresin në aftësitë konjitive (gjuha dhe funksioni social), si dhe seksi femër; por ndërkohë faktori më domethënës është funksioni konjitiv. Faktorë madhorë rreziku për bashkëshoqërimin me epilepsi janë: prapambetja mendore, çrregullimet e tjera neurologjike, si dhe çrregullime të tjera mjekësore bashkëshoqëruese. Frekuenca e rritur e epilepsisë dhe/ose e anomalive epileptiforme të EEG-së në individët me ASD mund të jetë një provë e rëndësishme për një anomali të mundshme neurologjike, të paktën në një pjesë të pacientëve me autizëm. Megjithatë, nuk ka të dhëna përfundimtare, që ndihmojnë për të përcaktuar se cilët fëmijë do të zhvillojnë epilepsi dhe/ose anomali në EEG dhe në cilën shkallë konjicioni, sjellja dhe karakteristika të tjera fenotipike, janë të prekura. Po bëhen përpjekje për të karakterizuar fenotipin e ASD-së; më pak për të përcaktuar fenotipin e epilepsisë në ASD dhe për të parë semiologjinë e elektroencefalografisë apo krizave.

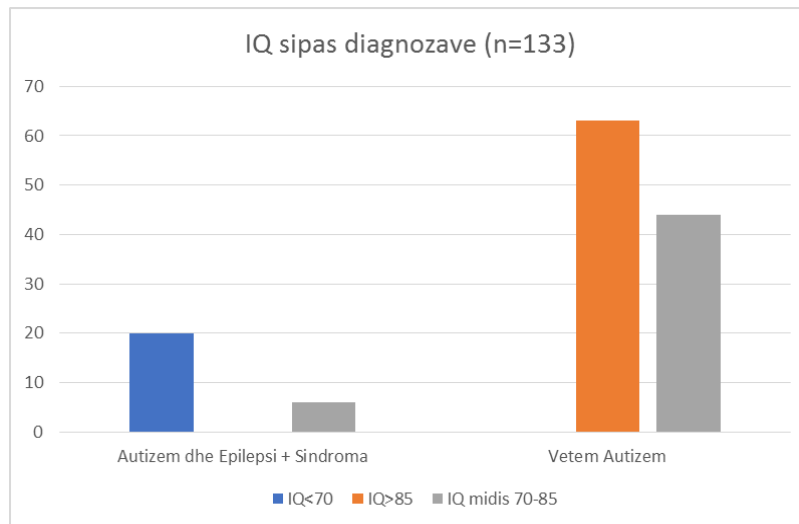
Autorë të ndryshëm janë të pafuqishëm për të përcaktuar nëse seksi, IQ-ja apo ndërveprimi ndërmjet seksit dhe IQ-së ndërmjetëson marrëdhënien ASD - epilepsi. Në një studim prej 2644 fëmijësh me ASD të thjeshtë, kërkimet nuk gjetën një rritje të rëndësishme të epilepsisë në lidhje me seksin, por konfirmoi lidhjen ndërmjet gravitetit të epilepsisë dhe demitimit konjitiv. [9] Kjo marrëdhënie midis epilepsisë dhe konjicionit u ristudiu nga Viscidi et al. në një grup kontrolli prej 5185 me ASD, të cilët panë që mbi moshën 10 vjeçare, për rritje e IQ-së me 1 SD, trendi për të bërë epilepsi, ulej me 47%. [6]

A mundet ne të përcaktojmë një fenotip mirë të dallueshëm ASD/Epilepsi?

Larmishmëria klinike në ASD përfaqëson pengesën kryesore në hartimin e treguesve prognostikë dhe protokolleve të trajtimit specifik (target). Janë bërë shumë përpjekje për të identifikuar grupe simptomash brënda spektrit, për të përcaktuar kështu nëngrupet që ndajnë mekanizëm të ngjashëm të sëmundjes dhe që mund të përfitojnë nga një trajtim i njëjtë target. Prezenca e epilepsisë mund të shërbejë si një pikë fillimi për identifikimin e këtyre nëngrupeve brënda spektrit. Në një studim nga Cuccaro et. al u identifikuan 5 nëngrupe biologjike dhe klinike brenda spektrit. Këto grupime u bazuan në koeficientin e inteligjencës, gravitetin e ASD-së dhe simptomatologjinë e ASD-së. Grupet me numrin më të lartë të epilepsisë karakterizoheshin nga fillimi më i hershëm i ASD-së, veprime përsëritëse të shprehura, interesa sensoriale të pazakonta dhe frekuencën më të lartë të problematikave në koordinimin e motorikës globale. Megjithëse këto karakteristika mund të jenë të lidhura me disabilitetin intelektual komorbid dhe mund të përfaqësojnë një vonesë zhvillimore globale; dëmtimet e shprehura në terren të veprimeve të përsëritura/sjelljes së kufizuar dhe funksioneve motore, mund të shërbejnë si target i matshëm për ndërhyrje terapeutike.

Është parashtruar që prania e prapambetjes mendore ndikon në lidhjen midis epilepsisë dhe ASD-së. Pa dyshim, një përqindje e lartë e fëmijëve me autizëm kanë disabilitet intelektual komorbid dhe disabiliteti intelektual është faktor risku i pavarur për zhvillimin e epilepsisë. Shumica e studimeve kanë raportuar një lidhje të drejtë midis IQ-së së ulët dhe epilepsisë në autizëm. [85, 86, 87, 90, 91, 92, 93] Një meta-analizë e 10 studimeve tregoi një bashkë-ekzistencë më të lartë të epilepsisë te individët me prapambetje mendore përkundrejt atyre pa prapambetje. [94] Gjithashtu pacientët me disabilitet intelektual dhe epilepsi aktive kanë përqindje më të lartë të bashkëshoqërimit me autizëm. [85]

Në studimin tonë, në grupin e komorbiditetit dhe rasteve sindromike, 77% e pacientëve kishin IQ nën 70 dhe 23% kishin IQ midis 70-85 (n=26). Ndërkohë, në grupin ASD, 58% e pacientëve kanë IQ më të madhe se 85 dhe 42% kanë IQ midis shifrave 70-85 (n=107). (Grafiku 7)

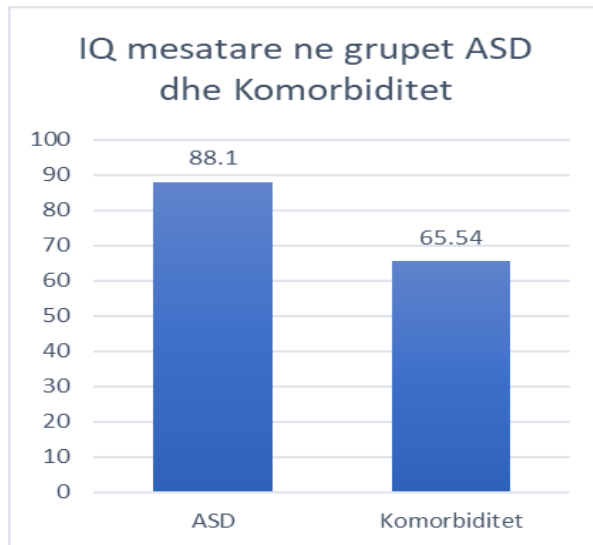


GRAFIKU 7 IQ sipas diagnozave

Diagnoza	IQ			TOTALI
	<70	>85	70-85	
Autizem dhe Epilepsi + Sindroma	20	0	6	26
Vetem Autizem	0	63	44	107
Grand Total	20	63	50	133

TABELA 7 IQ sipas diagnozave

Kur u krahasua vlera e IQ-së midis pacientëve me ASD dhe atyre me komorbiditet, u pa se ka një diferencë statistikisht të rëndësishme lidhur me IQ-në ($p < 0.001$), mes grupit me ASD dhe grupit me komorbiditet. Nivel më të lartë të IQ-së e kanë pacientët vetëm me ASD (88.10 ± 6.94 vs 65.54 ± 8.72). (Grafiku 8).

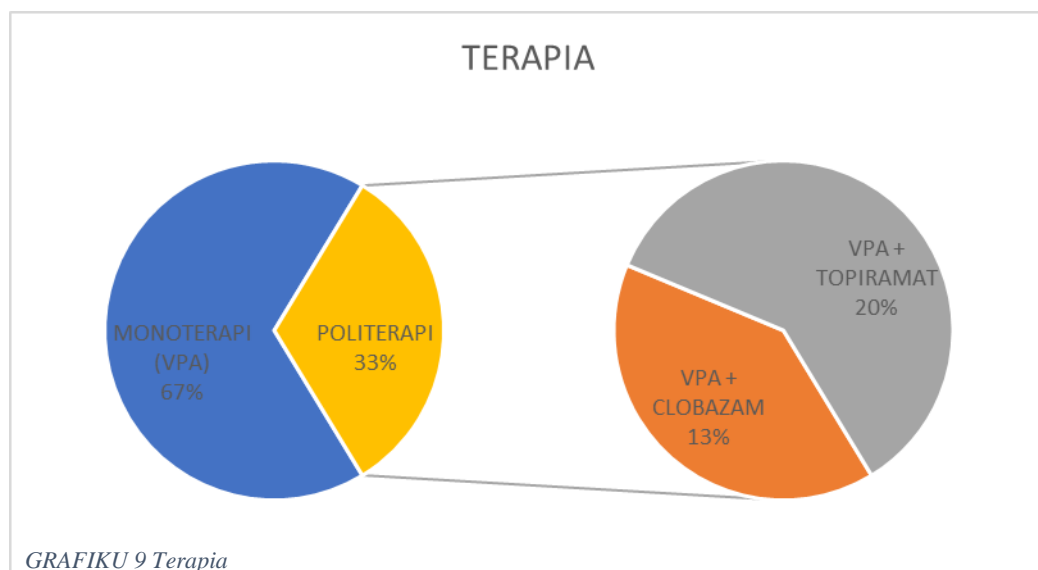


Grafiku 8 IQ mesatare ne ASD vs. Komorbiditet

Pacientët me ASD me abnormalitete në EEG, kishin vlerë mesatare të IQ-së më të ulët sesa pacientët me ASD, pa abnormalitete në EEG (87.56 ± 7.16 vs 88.33 ± 6.88), por pa ndonjë ndryshim statistikisht të rëndësishëm ($p = 0.601$).

Ndër të tjera, u pa se nuk ka ndryshime statistikisht domethënëse midis lokalizimit të anomalive elektroencefalografike dhe IQ-së te pacientët me ASD pa epilepsi, por me EEG anormale ($n = 31$, $p = 0.305$).

Terapia e linjës së parë në epilepsinë në komorbidityt është valproati (VPA). Në protokollet e klinikës sonë, valproati është shpesh terapi e linjës së parë, për shkak të kohës së gjatë në treg, efektshmërisë së vërtetuar dhe profilit të sigurtë në trajtimin e epilepsisë së fëmijërisë. Valproati është i miratuar nga të gjitha agjensitë e barnave për trajtimin e çrregullimit bipolar dhe problemeve të tjera të humorit. Deri më sot, ekzistojnë studime sporadike të limituara, që raportojnë se valproati mund të jetë i efektshëm në përmirësimin e sjelljeve dhe reduktimin e hiperaktivitetit e impulsivitetit te pacientët me autizëm. [59, 79] **Në studimin tonë, valproati si monoterapi kontrollon epilepsinë në 67% të rasteve. Në 33% të rasteve lind nevoja për shtimin e një antiepileptiku të dytë. 20% e pacientëve rezultuan në politerapi me valproat dhe topiramat dhe 13% e pacientëve ishin nën terapi me valproat dhe clobazam.** (Grafiku 9)



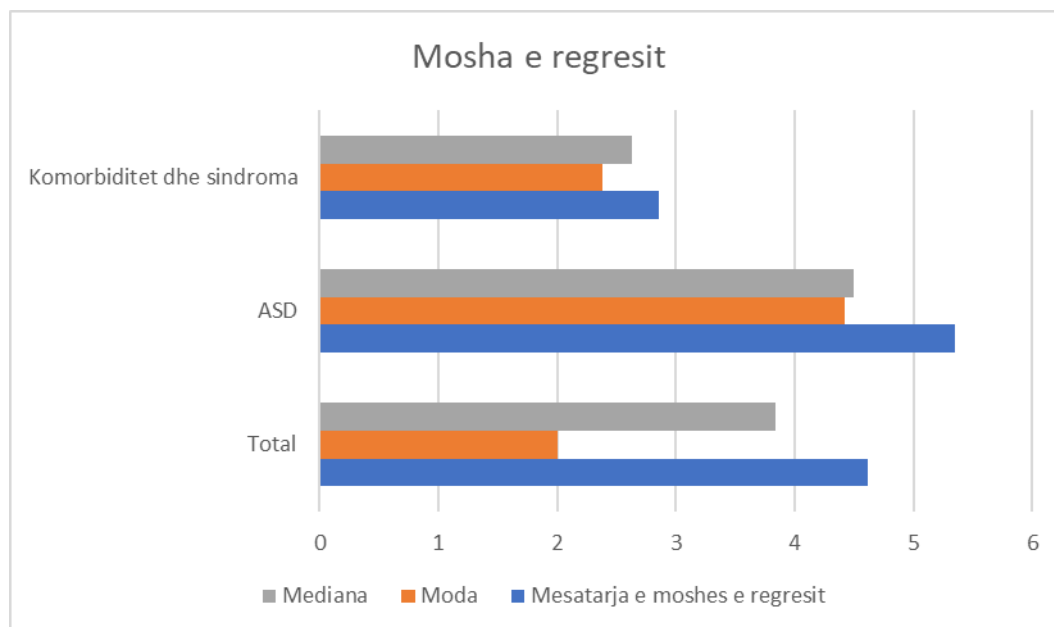
TERAPIA	Rastet
MONOTERAPI (VPA)	31
VPA + CLOBAZAM	6
VPA + TOPIRAMAT	9

TABELA 9 Terapoa

Topiramati njihet në literaturë për përdorimin e tij në trajtimin e çrregullimeve të sjelljes në autizëm [123]. Megjithatë, vlen të sqarojmë se fillimi i terapisë me barna anti-epileptike dhe zgjedhja e tyre bëhet në drejtim të trajtimit të epilepsisë dhe jo simptomave të autizmit. Ende nuk ka prova klinike të kontrolluara, që të përcaktojnë rolin e kësaj terapie në trajtimin e simptomave të autizmit apo elektroencefalografisë epileptiforme. [59, 79, 80]

Një humbje e dukshme e aftësive, ose regresi i zhvillimit ndodh deri në 1/3 e fëmijëve me autizëm. [96] Periudha e regresionit zakonisht ndodh midis moshës 18-24 muaj dhe mund të ndodhë te fëmijët që po zhvilloheshin normalisht ose te ata me vonësë zhvillimi ekzistuese. **Në studimin tonë, moshja mesatare e regresit për gjithë mostrën në studim ishte 4.61, ndërsa për grupet me ASD dhe komorbiditet ishte përkatësisht 5.35 dhe 2.86.** (Grafiku 10) Në literaturën e vjetër, citohej se regresi pas moshës 3 vjeç ishte i rrallë, por në studimet e fundit është parë se dritarja e moshës së regresit është e madhe dhe mund të ndodhë që herët, nga 6 muajsh deri më vonë, në moshën 7 vjeçare (Bradley et. al, 2016).

Kërkuesit kanë qenë të interesuar në këtë fenomen dhe lidhjen e tij me epilepsinë, për shkak të idesë se një encefalopati epileptogjene mund të luajë rol në etiologjinë e autizmit. Disa studime raportojnë lidhje statistikisht domethënëse midis pranisë së regresit dhe pranisë së epilepsisë. [93, 97, 98] Përkundrazi, studime të tjera nuk tregojnë rritje apo lidhje midis epilepsisë dhe regresionit [87, 92, 95, 96]. Ka mundësi që variabla të tjera të rasteve mund të jenë faktorë ngatërrues; megjithatë, lidhja midis regresionit dhe epilepsisë në autizëm mbetet e paqartë.

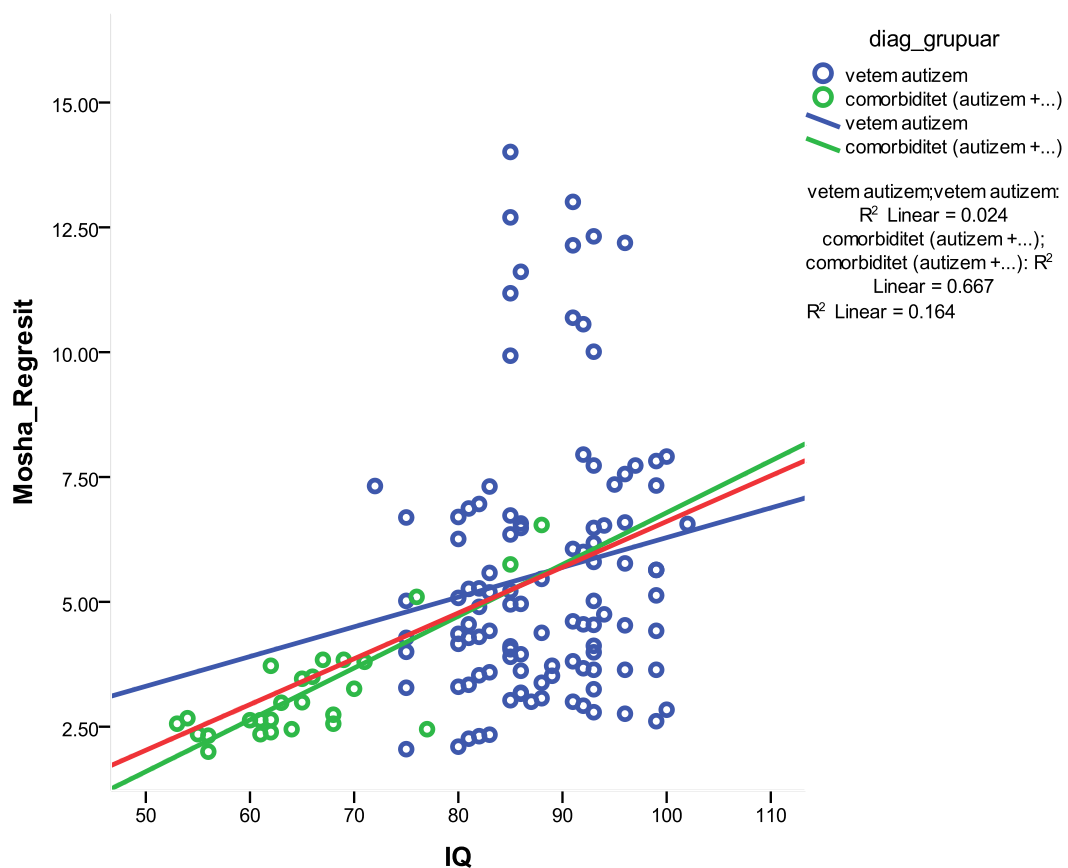


GRAFIKU 10 Moshja e regresit

Në studimin tonë u pa se ekziston një lidhje pozitive, e drejtë, statistikisht e rëndësishme mes IQ-së dhe moshës së regresit ($r=0.316$, $n=133$, $p<0.001$).

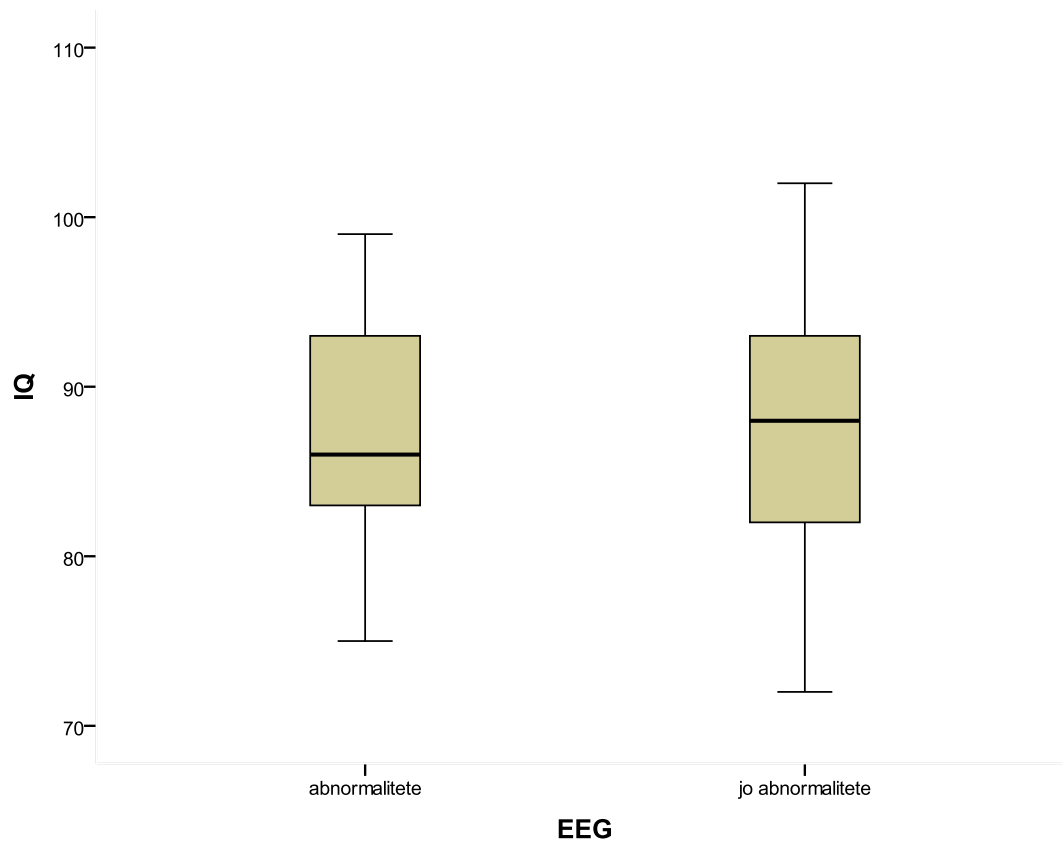
Në grupin vetëm me ASD u pa se nuk ka lidhje statistikisht të rëndësishme mes IQ-së dhe moshës së regresit ($r=0.154$, $n=115$, $p=0.112$)

Në grupin me ASD dhe epilepsi u pa se ka një lidhje statistikisht të rëndësishme mes IQ-së dhe moshës së regresit ($r=0.817$, $n=49$, $p<0.001$). [Grafiku 11]



GRAFIKU 12 Vlera e IQ vs. abnormalitetet në EEG

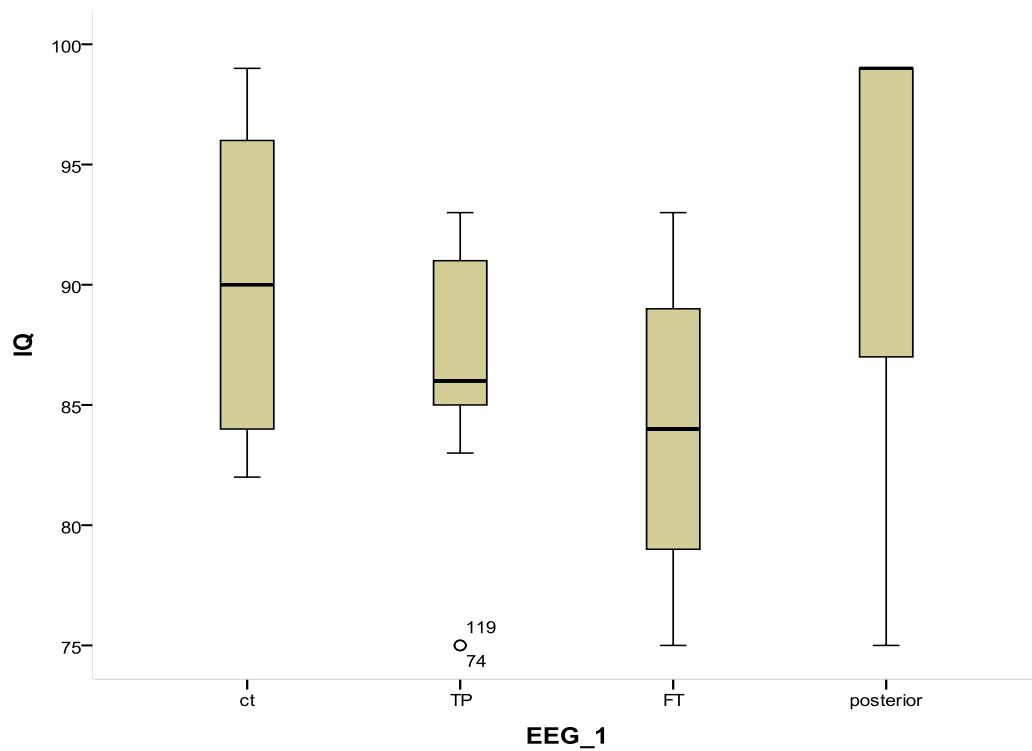
Pacientët me ASD me abnormalitete në EEG, kanë vlerë mesatare të IQ-së më të ulët sesa pacientët me ASD pa abnormalitete në EEG (87.56 ± 7.16 vs 88.33 ± 6.88), por pa ndonjë ndryshim statistikisht të rëndësishëm ($p=0.601$). (Grafiku 12)



GRAFIKU 12 Vlera e IQ vs. abnormalitetet në EEG

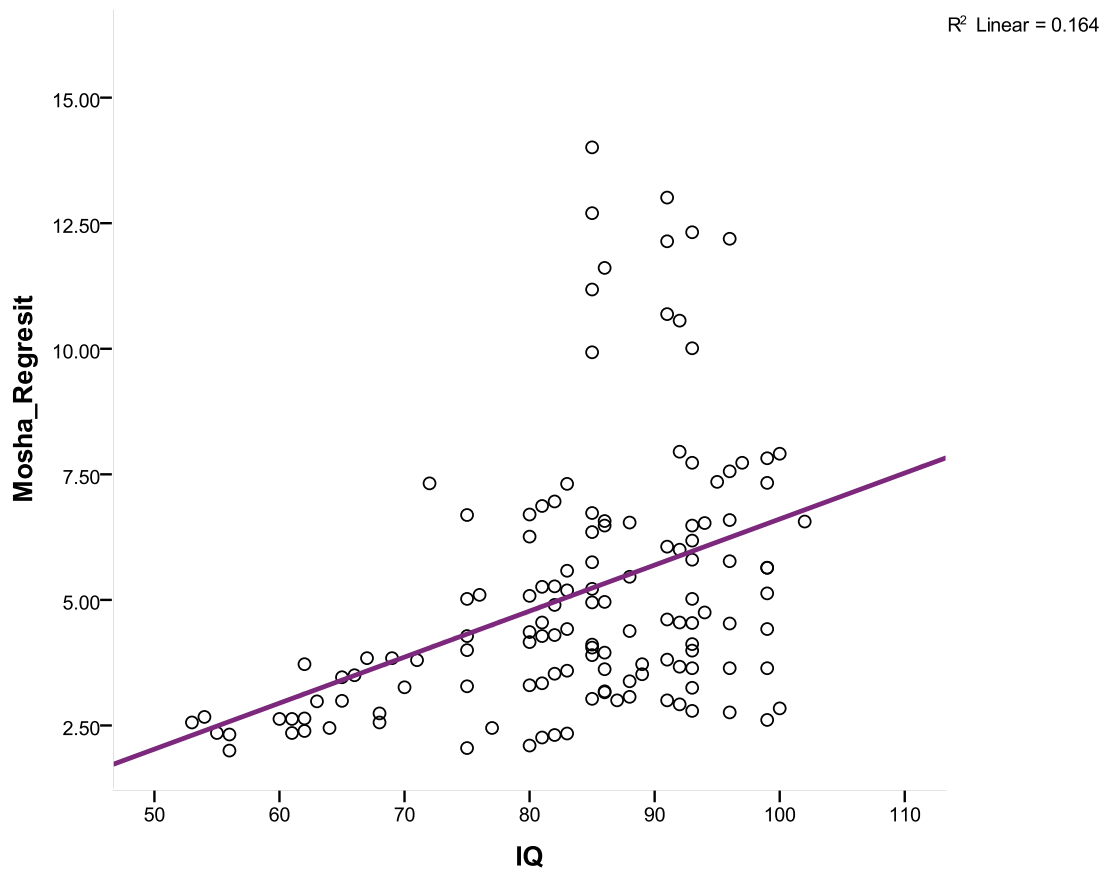
Aplikimi i analizës së variancës ANOVA një rrugëshe tregoi se **nuk ka ndryshime statistikisht domethënëse midis lokalizimit të anomalive elektroencefalografike dhe IQ-së te pacientët ASD pa epilepsi, por me EEG anormale (n=31, p=0.305).**

[Grafiku 13]



GRAFIKU 13 Varianca e IQ në lidhje me lokalizimin e abnormaliteteve

Përmes koeficientit të korrelacionit të Kendals'tau, u pa se **ekziston një lidhje pozitive, e drejtë, statistikisht e rëndësishme mes IQ-së dhe moshës së regresit ($r=0.316$, $n=133$, $p<0.001$)** (Grafiku 14)



GRAFIKU 14 Korrelacioni midis IQ dhe moshes se regresit.

7. KONKLUZIONE

1. Në studimin tonë, komorbiditeti i epilepsisë në autizëm haset në vlerën 24%.
2. Sindromat monogjenike me tipare autistike dhe epilepsi përbënin 6% të rasteve.
3. Raporti meshkuj/femra në total rezultoi 3.5:1; në komorbiditetet 2.6:1 dhe në grupin vetëm ASD 3.8:1.
4. Te pacientët me çrregullim të spektrit autik pa të dhëna klinike për epilepsi dhe konvulsione, u gjetën anomali elektroencefalografike në 30% të rasteve.
5. Mes grupit me ASD dhe grupit me komorbiditetet, nivel më të lartë të IQ-së kanë pacientët vetëm me ASD.
6. Pacientët me ASD me abnormalitete në EEG kishin vlerë mesatare të IQ-së më të ulët sesa pacientët me ASD, pa abnormalitete në EEG, por pa ndonjë ndryshim statistikisht të rëndësishëm ($p=0.601$).
7. Në grupin me ASD dhe epilepsi u pa se ekziston një lidhje pozitive, e drejtë, statistikisht e rëndësishme mes IQ-së dhe moshës së regresit

8. REKOMANDIME

1. Rekomandohet një shkallë më e lartë vigjilence nga mjekët pediatër dhe profesionistët e shëndetit mendor, duke parë shkallën e komorbiditetit (24%) të epilepsisë në ASD.
2. Nuk ka prova të mjaftueshme për të rekomanduar ekzaminimin e EEG-së te të gjithë individët me ASD.
3. Fëmijët me ASD me histori regresi dhe kriza subklinike duhet ti nënshtrohen elektroencefalogramës me privim të gjumit, veçanërisht fëmijët 2-6 vjeç.
4. Në mungesë të epilepsisë klinike, nuk rekomandohet trajtimi i aktivitetit epileptiform në EEG me barna antiepileptike, pasi nuk ka demonstruar përmirësimin e simptomave të ASD-së.
5. Antikonvulsivantet mund të përdoren me qëllimin e dyfishtë për të korrigjuar aktivitetin epileptiform dhe çrregullimet e sferes psikiatrike.

9. REFERENCA

1. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 2010, 51:676.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. *ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy*. *Epilepsia*, 2014, 55:475.
3. *Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures*. From the commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 1981, 22:489.
4. *Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes*. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 1989, 30:389.
5. Korff C, Nordli DR Jr. Do generalized tonic-clonic seizures in infancy exist? *Neurology*, 2005, 65:1750.
6. Wyllie E. Developmental aspects of seizure semiology: problems in identifying localized-onset seizures in infants and children. *Epilepsia*, 1995, 36:1170.
7. Acharya JN, Wyllie E, Lüders HO, et al. *Seizure symptomatology in infants with localization-related epilepsy*. *Neurology*, 1997, 48:189.
8. Nordli DR Jr, Bazil CW, Scheuer ML, Pedley TA. *Recognition and classification of seizures in infants*. *Epilepsia*, 1997, 38:553.
9. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. *Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980*. *Epilepsia*, 1991; 32:429.
10. Oka E, Ohtsuka Y, Yoshinaga H, et al. Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes: a population-based survey in Okayama, Japan. *Epilepsia*, 2006, 47:626.
11. Russ SA, Larson K, Halfon N. A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder. *Pediatrics*, 2012, 129:256.

12. Murphy CC, Trevathan E, Yeargin - Allsopp M. Prevalence of epilepsy and epileptic seizures in 10-year-old children: results from the Metropolitan Atlanta Developmental Disabilities Study. *Epilepsia*, 1995, 36:866.
13. Annegers JF, Hauser WA, Lee JR, Rocca WA. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984. *Epilepsia*, 1995, 36:327.
14. Rwiza HT, Kilonzo GP, Haule J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy in Ulanga, a rural Tanzanian district: a community-based study. *Epilepsia*, 1992, 33:1051.
15. Cui W, Kobau R, Zack MM, et al. *Seizures in Children and Adolescents Aged 6-17 Years - United States, 2010-2014*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2015, 64:1209.
16. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. *Newly diagnosed epilepsy in children: presentation at diagnosis*. *Epilepsia*, 1999, 40:445.
17. Berg AT, Levy SR, Testa FM, Shinnar S. Classification of childhood epilepsy syndromes in newly diagnosed epilepsy: interrater agreement and reasons for disagreement. *Epilepsia*, 1999, 40:439.
18. Wyllie E, Comair YG, Kotagal P, et al. *Seizure outcome after epilepsy surgery in children and adolescents*. *Ann Neurol*, 1998, 44:740.
19. Duchowny M, Levin B, Jayakar P, et al. *Temporal lobectomy in early childhood*. *Epilepsia*, 1992, 33:298.
20. Duchowny M, Jayakar P, Resnick T, et al. *Epilepsy surgery in the first three years of life*. *Epilepsia*, 1998, 39:737.
21. Engel J Jr. *Surgery for seizures*. *N Engl J Med*, 1996, 334:647.
22. Whiting S, Duchowny M. Clinical spectrum of cortical dysplasia in childhood: diagnosis and treatment issues. *J Child Neurol*, 1999, 14:759.
23. Marin-Padilla, M. Prenatal development of human cerebral cortex: An overview. *Int Pediatr* 1995, 10 Suppl 1:6.
24. Kuzniecky RI, Barkovich AJ. Pathogenesis and pathology of focal malformations of cortical development and epilepsy. *J Clin Neurophysiol*, 1996, 13:468.

25. Leventer RJ, Phelan EM, Coleman LT, et al. *Clinical and imaging features of cortical malformations in childhood*. Neurology, 1999, 53:715.
26. Battaglia A. Seizures and dysplasias of cerebral cortex in dysmorphic syndromes. In: *Dysplasia of cerebral cortex and epilepsy*, Guerrini R, Andermann F, Canapicchi R, et al. (Eds), Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996, p.199.
27. Jamuar SS, Lam AT, Kircher M, et al. *Somatic mutations in cerebral cortical malformations*. N Engl J Med, 2014, 371:733.
28. Poirier K, Lebrun N, Broix L, et al. Mutations in TUBG1, DYNC1H1, KIF5C and KIF2A cause malformations of cortical development and microcephaly. Nat Genet, 2013, 45:639.
29. Lee JH, Huynh M, Silhavy JL, et al. De novo somatic mutations in components of the PI3K-AKT3-mTOR pathway cause hemimegalencephaly. Nat Genet, 2012, 44:941.
30. Lim JS, Kim WI, Kang HC, et al. Brain somatic mutations in MTOR cause focal cortical dysplasia type II leading to intractable epilepsy. Nat Med, 2015, 21:395.
31. Leventer RJ, Scerri T, Marsh AP, et al. Hemispheric cortical dysplasia secondary to a mosaic somatic mutation in MTOR. Neurology, 2015, 84:2029.
32. Jansen LA, Mirzaa GM, Ishak GE, et al. PI3K/AKT pathway mutations cause a spectrum of brain malformations from megalencephaly to focal cortical dysplasia. Brain, 2015, 138:1613.
33. Fogarasi A, Tuxhorn I, Hegyi M, Janszky J. Predictive clinical factors for the differential diagnosis of childhood extratemporal seizures. Epilepsia, 2005, 46:1280-34.
34. Fogarasi A, Janszky J, Tuxhorn I. Peri-ictal lateralizing signs in children: blinded multiobserver study of 100 children < or =12 years. Neurology, 2006, 66:271.
35. American Psychiatric Association. Autism spectrum disorder. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, American Psychiatric Association. Arlington, VA 2013, p.50.

36. Schopler E. *On confusion in the diagnosis of autism*. J Autism Child Schizophr, 1978, 8:137.
37. Filipek PA, Accardo PJ, Ashwal S, et al. Practice parameter: screening and diagnosis of autism: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. Neurology, 2000, 55:468.
38. Dover CJ, Le Couteur A. *How to diagnose autism*. Arch Dis Child, 2007, 92:540.
39. Johnson CP, Myers SM, American Academy of Pediatrics Council on Children With Disabilities. *Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders*. Pediatrics, 2007, 120:1183.
40. Scottish Intercollegiate Guideline Network. Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders, a national clinical guideline, number 98. July 2007.
www.sign.ac.uk/pdf/sign98.pdf (Accessed on February 08, 2011).
41. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Autism. Recognition, referral and diagnosis of children and young people on the autism spectrum*. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13572/56428/56428.pdf> (Accessed on January 12, 2012).
42. Filipek PA, Accardo PJ, Baranek GT, et al. *The screening and diagnosis of autistic spectrum disorders*. J Autism Dev Disord, 1999, 29:439.
43. Volkmar F, Siegel M, Woodbury-Smith M, et al. *Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2014, 53:237-44. Caronna EB, Augustyn M, Zuckerman B. *Revisiting parental concerns in the age of autism spectrum disorders: the need to help parents in the face of uncertainty*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2007, 161:406.
45. Zwaigenbaum L, Bryson S, Lord C, et al. Clinical assessment and management of toddlers with suspected autism spectrum disorder: insights from studies of high-risk infants. Pediatrics 2009, 123:1383.

46. Carey Temperament Scale. Harcourt Assessment. (harcourtassessment.com/haiweb/cultures/en-us/productdetail.htm?pid=015-8040-015).
47. Chess S, Thomas A. *Temperament in Clinical Practice*. Guilford Press, New York, 2005.
48. Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. *The genetics of autism*. Pediatrics, 2004, 113:e472.
49. Teplin SW. Autism and related disorders. In: Developmental Behavioral Pediatrics, 3rd ed, Levine MD, Carey WB, Crocker AC (Eds), WB Saunders. Philadelphia, 1999, p.589.
50. Lainhart JE, Piven J, Wzorek M, et al. *Macrocephaly in children and adults with autism*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1997, 36:282.
51. Courchesne E, Carper R, Akshoomoff N. *Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism*. JAMA, 2003, 290:337.
52. GeneReviews. *PTEN hamartoma tumor syndrome (PHTS)*. Available at: ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=phts
53. Fombonne E, Rogé B, Claverie J, et al. *Microcephaly and macrocephaly in autism*. J Autism Dev Disord, 1999, 29:113.
54. Sikora DM, Pettit-Kekel K, Penfield J, et al. The near universal presence of autism spectrum disorders in children with Smith-Lemli-Opitz syndrome. Am J Med Genet A, 2006, 140:1511.
55. Bukelis I, Porter FD, Zimmerman AW, Tierney E. *Smith-Lemli-Opitz syndrome and autism spectrum disorder*. Am J Psychiatry, 2007, 164:1655.
56. Stone WL, Lee EB, Ashford L, et al. *Can autism be diagnosed accurately in children under 3 years?* J Child Psychol Psychiatry, 1999, 40:219.
57. Volkmar FR, Klin A, Siegel B, et al. *Field trial for autistic disorder in DSM-IV*. Am J Psychiatry, 1994, 151:1361.

58. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. www.who.int/classifications/icd/en/bluebook.pdf (Accessed on June 04, 2013).
59. Canitano, R. *Eur Child Adolesc Psychiatry* (2007) 16: 61. doi:10.1007/s00787-006-0563-2
60. Gabis, Lidia et al. *Autism and epilepsy: Cause, consequence, comorbidity, or coincidence?* *Epilepsy & Behavior*, Volume 7, Issue 4, 652 – 656.
61. Gutierrez GC, *J Autism Dev Disord*. 1998 Apr; 28(2):97-103. *Autism in tuberous sclerosis complex*.
62. Stafstrom CE, Hagerman PJ, Pessah IN. *Pathophysiology of Epilepsy in Autism Spectrum Disorders*. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, et al., editors. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies (Internet)*. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), 2012.
63. Giovanardi Rossi P, Posar A, Parmeggiani A. *Epilepsy in adolescents and young adults with autistic disorder*. 2000, *Brain Dev* 22:102–106.
64. Wong V (1993). *Epilepsy in children with autistic spectrum disorder*. *J Child Neurol* 8:313–322.
65. Mizrahi, E. M. (1996). *Avoiding the Pitfalls of EEG Interpretation in Childhood Epilepsy*. *Epilepsia*, 37: S41–S51. doi:10.1111/j.1528-1157.1996.tb06021.x
66. Giovanardi Rossi P, Parmeggiani A, Bach V, Santucci M, Visconti P (1995): *EEG features and epilepsy in patients with autism*. *Brain Dev* 17:169 – 174.
67. Nass, R., Gross, A. and Devinsky, O. (1998). *Autism and autistic epileptiform regression with occipital spikes*. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 40: 453–458. doi:10.1111/j.1469-8749.1998.tb15395.x
68. Tuchman, Roberto et al. *Epilepsy in autism*. *The Lancet Neurology*, Volume 1, Issue 6, 352 – 358.
69. Levisohn, P. M. (2007). *The autism-epilepsy connection*. *Epilepsia*, 48: 33–35. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01399.x

70. Deonna, T. and Roulet, E. (2006). *Autistic Spectrum Disorder: Evaluating a Possible Contributing or Causal Role of Epilepsy*. *Epilepsia*, 47: 79–82. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00697.x
71. Lee BH, Smith T, Paciorkowski AR. *Autism Spectrum Disorder and Epilepsy: disorders with a shared biology*. *Epilepsy & behavior: E&B*. 2015; 47:191-201. doi:10.1016/j.yebeh.2015.03.017.
72. Stafstrom, C. E., Hagerman, P. J. and Pessah, I. N. (2010). *Epilepsy in autism spectrum disorders*. *Epilepsia*, 51: 78. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02864.x
73. Hagerman, P. J. and Stafstrom, C. E. (2009). *Origins of epilepsy in fragile x syndrome*. *Epilepsy Currents*, 9: 108–112. doi:10.1111/j.1535-7511.2009.01309.x
74. Penagarikano O, Mulle JG, Warren ST. *The pathophysiology of fragile X syndrome*. *Annu Rev Genom Human Genet*. 2007; 8:109–129.
75. Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Kaufmann WE, Ono MY, Tartaglia N, Lachiewicz A, Kronk R, Delahunty C, Hessel D, Visoosak J, Picker J, Gane L, Tranfaglia M. *Advances in the treatment of fragile X syndrome*. *Pediatrics*, 2009; 123:378–309. PubMed PMID: 19117905.
76. Hagerman PJ. *Lessons from fragile X regarding neurobiology, autism, and neurodegeneration*. *J Dev Behav Pediatr.*, 2006; 27:63–74. PubMed PMID: 16511373.
77. Meikle L, Pollizzi K, Egnor A, et al. Response of a neuronal model of tuberous sclerosis to mTOR inhibitors: effects on mTORC1 and Akt signaling lead to improved survival and function. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2008, 28(21):5422-5432. doi:10.1523/JNEUROSCI.0955-08.2008.
78. Filipek et al. Practice parameter: Screening and diagnosis of autism Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. 2000.
79. De Martino A, Tuchman R (2001). *Anti-epileptic drugs: affective use in autism spectrum disorders*. *Pediatric Neurol* 25:199–207.

80. Tuchman R (2004). *AEDs and psycho-tropic drugs in children with autism and epilepsy*. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 10:135–138.
81. Berry-Kravis, E. (2002). *Epilepsy in fragile X syndrome*. Developmental Medicine & Child Neurology, 44: 724–728. doi:10.1111/j.1469-8749.2002.tb00277.x
82. Miles JH, Takahashi TN, Bagby S, Sahota PK, Vaslow DF, Wang CH, Hillman RE, Farmer JE. *Essential versus complex autism: definition of fundamental prognostic subtypes*. Am J Med Genet A., 2005, 135:171–180.
83. Bryson SE, Clark BS, Smith IM. *First report of a Canadian epidemiological study of autistic syndromes*. J Child Psychol Psychiatry, 1988, 29:433–445. [PubMed]
84. Hughes JR, Melyn M. EEG and seizures in autistic children and adolescents: further findings with therapeutic implications. Clin EEG Neurosci. 2005, 36:15–20. [PubMed]
85. Steffenburg S, Steffenburg U, Gillberg C. Autism spectrum disorders in children with active epilepsy and learning disability: comorbidity, pre- and perinatal background, and seizure characteristics. Dev Med Child Neurol. 2003, 45:724–730. [PubMed]
86. Tuchman RF, Rapin I, Shinnar S. *Autistic and dysphasic children*. II: Epilepsy [published erratum appears in Pediatrics 1992 Aug, 90(2 Pt 1):264] Pediatrics. 1991, 88:1219–1225. [PubMed]
87. Hara H. Autism and epilepsy: a retrospective follow-up study. Brain Dev. 2007, 29:486–490. [PubMed]
88. Fombonne E, Roge B, Claverie J, Courty S, Fremolle J. *Microcephaly and macrocephaly in autism*. J Autism Dev Disord. 1999, 29:113–119. [PubMed]
89. Caplan R, Austin JK. *Behavioral aspects of epilepsy in children with mental retardation*. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2000, 6:293–299. [PubMed]
90. Pavone P, Incorpora G, Fiumara A, Parano E, Trifiletti RR, Ruggieri M. *Epilepsy is not a prominent feature of primary autism*. Neuropediatrics, 2004, 35:207–210. [PubMed]

91. Volkmar FR, Nelson DS. *Seizure disorders in autism*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1990, 29:127–129. [PubMed]
92. Rossi PG, Parmeggiani A, Bach V, Santucci M, Visconti P. *EEG features and epilepsy in patients with autism*. Brain Dev. 1995, 17:169–174. [PubMed]
93. Hrdlicka M, Komarek V, Propper L, Kulisek R, Zumrova A, Faladova L, Havlovicova M, Sedlacek Z, Blatny M, Urbanek T. *Not EEG abnormalities but epilepsy is associated with autistic regression and mental functioning in childhood autism*. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2004, 13:209–213. [PubMed]
94. Amiet C, Gourfinkel-An I, Bouzamondo A, Tordjman S, Baulac M, Lechat P, Mottron L, Cohen D. *Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis*. Biol Psychiatry, 2008, 64:577–582. [PubMed]
95. Canitano R, Luchetti A, Zappella M. *Epilepsy, electroencephalographic abnormalities, and regression in children with autism*. J Child Neurol. 2005, 20:27–31. [PubMed]
96. Tuchman RF, Rapin I. *Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates*. Pediatrics, 1997, 99:560–566. [PubMed]
97. Kobayashi R, Murata T. *Setback phenomenon in autism and long-term prognosis*. Acta Psychiatr Scand. 1998, 98:296–303. [PubMed]
98. Giannotti F, Cortesi F, Cerquiglini A, Miraglia D, Vagnoni C, Sebastiani T, Bernabei P. *An Investigation of sleep characteristics, EEG abnormalities and epilepsy in developmentally regressed and non-regressed children with autism*. J Autism Dev Disord. 2008, 38:1888–1897. [PubMed]
99. Capdevila OS, Dayyat E, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. *Prevalence of epileptiform activity in healthy children during sleep*. Sleep Med. 2008, 9:303–309. [PubMed]
100. Cavazzuti GB, Cappella L, Nalin A. *Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children*. Epilepsia, 1980, 21:43–55. [PubMed]

101. Szatmari P, Offord DR, Boyle MH. *Ontario Child Health Study: prevalence of attention deficit disorder with hyperactivity.* J Child Psychol Psychiatry, 1989, 30(2):219–30. [PubMed]
102. Barbaresi WJ, Katusic SK, Colligan RC, et al. *How common is attention-deficit/hyperactivity disorder? Incidence in a population-based birth cohort in Rochester, Minn.* Arch Pediatr Adolesc Med. 2002, 56(3):217–24. [PubMed]
103. Viding E, Spinath FM, Price TS, et al. *Genetic and environmental influence on language impairment in 4-year-old same-sex and opposite-sex twins.* J Child Psychol Psychiatry, 2004, 45(2):315–25. [PubMed]
104. Hattier MA, Matson JL, Tureck K, Horovitz M. The effects of gender and age on repetitive and/or restricted behaviors and interests in adults with autism spectrum disorders and intellectual disability. Res Dev Disabil. 2011, 32(6):2346–51. [PubMed] “Evaluation of restricted interests and repetitive behaviors in 140 adults with ASD finds males exhibit more repetitive and restricted behaviors and interests than females regardless of age.”
105. Mandy W, Chilvers R, Chowdhury U, et al. *Sex differences in autism spectrum disorder: evidence from a large sample of children and adolescents.* J Autism Dev Disord. 2012, 42(7):1304–13. [PubMed] “Assessment of ASD symptom severity, IQ, and behavioral problems finds sex differential expression of these phenotypes, including increased repetitive stereotyped behaviors in males.”
106. Szatmari P, Liu XQ, Goldberg J, et al. *Sex differences in repetitive stereotyped behaviors in autism: implications for genetic liability.* Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2012;159B(1):5–12. [PubMed] “Characterization of 970 Caucasian multiplex families finds significantly higher repetitive and restricted behaviors and interests scores in males than females with ASD, and also in brothers of female probands, supporting the multiple threshold model for ASD liability in which affected females have a higher genetic liability.”
107. Bolte S, Duketis E, Poustka F, Holtmann M. *Sex differences in cognitive domains and their clinical correlates in higher-functioning autism spectrum disorders.* Autism, 2011, 15(4):497–511. [PubMed] “Comparison of cognitive performance in ASD by sex finds higher scores for stereotypic behavior and interests

in males, and a potential association between these behaviors and performance on executive function tasks.”

108. Giarelli E, Wiggins LD, Rice CE, et al. *Sex differences in the evaluation and diagnosis of autism spectrum disorders among children*. Disabil Health J. 2010, 3(2):107–16. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]

109. Solomon M, Miller M, Taylor SL, et al. *Autism symptoms and internalizing psychopathology in girls and boys with autism spectrum disorders*. J Autism Dev Disord. 2012, 42(1):48–59. [[PubMed](#)]

110. Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, et al. *Strong association of de novo copy number mutations with autism*. Science, 2007, 316(5823):445–9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

111. Levy D, Ronemus M, Yamrom B, et al. *Rare de novo and transmitted copy-number variation in autistic spectrum disorders*. Neuron, 2011, 70(5):886–97. [[PubMed](#)]

112. Sanders SJ, Ercan-Sencicek AG, Hurs V, et al. Multiple recurrent de novo CNVs, including duplications of the 7q11.23 Williams syndrome region, are strongly associated with autism. Neuron, 2011, 70(5):863–85. [[PubMed](#)]

113. Donnelly SL, Wolport CM, Menold MM, et al. *Female with autistic disorder and monosomy X (Turner syndrome): parent-of-origin effect of the X chromosome*. Am J Med Genet, 2000, 96(3):312–6. [[PubMed](#)]

114. Skuse DH, James RS, Bishop DV, et al. *Evidence from Turner’s syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function*. Nature, 1997, 387(6634):705–8. [[PubMed](#)]

115. Creswell C, Skuse D. Autism in association with Turner syndrome: Genetic implications for male vulnerability to pervasive developmental disorders. Neurocase, 1999, 5:511–518.

116. Jha P, Sheth D, Ghaziuddin M. *Autism spectrum disorder and Klinefelter syndrome*. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2007, 16(5):305–8. [[PubMed](#)]

117. Van Rijn S, Bierman M, Bruining H, Swaab H. Vulnerability for autism traits in boys and men with an extra X chromosome (47,XXY): the mediating role of cognitive flexibility. *J Psychiatr Res*, 2012, 46(10):1300–6. [PubMed] “Finds a negative correlation between presentation of autistic traits and a measurement of cognitive flexibility in cases with Klinefelter syndrome.”
118. Bishop DV, Jacobs PA, Lachlan K, et al. *Autism, language and communication in children with sex chromosome trisomies*. *Arch Dis Child*, 2011, 96(10):954–9. [PMC free article] [PubMed]
119. Ross JL, Roeltgen DP, Kushner H, et al. *Behavioral and social phenotypes in boys with 47,XYY syndrome or 47,XXY Klinefelter syndrome*. *Pediatrics*, 2012, 129(4):769–78. [PubMed] “Characterization of behaviors and autistic traits in males with sex chromosome aneuploidies finds a high rate of autistic traits in both KS and 47,XYY, with the highest rate (50% of 26 subjects) in 47,XYY cases. Behavioral problems were also found to be more severe in the 47,XYY group.”
120. Wang J, Barstein J, Ethridge LE, et al. *Resting state EEG abnormalities in autism spectrum disorders*. *J Neurodev Disord*, 2013, 5:24. [PMC free article] [PubMed]
121. Scheffer, I.E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M.B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G.W., Moshé, S.L., Nordli, D.R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y.-H. and Zuberi, S.M. (2017), ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58: 512-521. doi:10.1111/epi.13709
122. Fisher, R.S., Cross, J.H., French, J.A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F.E., Lagae, L., Moshé, S.L., Peltola, J., Roulet Perez, E., Scheffer, I.E. and Zuberi, S.M. (2017), Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58: 522-530. doi:10.1111/epi.13670
123. Rezaei V, Mohammadi MR, Ghanizadeh A, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of risperidone plus topiramate in children with autistic disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34(7):1269-1272. doi:10.1016/j.pnpbp.2010.07.005

124. Deonna T, Roulet-Perez E. Early-onset acquired epileptic aphasia (Landau-Kleffner syndrome, LKS) and regressive autistic disorders with epileptic EEG abnormalities: the continuing debate. *Brain Dev.* 2010;32(9):746-752. doi:10.1016/j.braindev.2010.06.011

125. Spence SJ, Schneider MT. The role of epilepsy and epileptiform EEGs in autism spectrum disorders. *Pediatr Res.* 2009;65(6):599-606. doi:10.1203/PDR.0b013e31819e7168

126. Pearl PL, Carrazana EJ, Holmes GL. The Landau-Kleffner Syndrome. *Epilepsy Curr.* 2001;1(2):39-45. doi:10.1046/j.1535-7597.2001.00012.x