



Πανεπιστήμιο  
Ιωαννίνων

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΛΟΓΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**«ΣΥΝ-ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΑΥΤΙΣΜΟΥ ΜΕ ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ  
ΣΥΝΔΡΟΜΑ»**

**Ονοματεπώνυμο**

**Τσιτσέ Ιφιγένεια**

**Κατσιλίδου Ερμιόνη**

**Κατσαρίδης Στέφανος**

**Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: κ. Παυλίδου Ευτέρπη**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ, 2022**

## Ευχαριστίες

Η παρούσα πτυχιακή εργασία με θέμα <<Συν-νοσηρότητα αυτισμού με επιληπτικά σύνδρομα>> εκπονήθηκε στο πλαίσιο του προγράμματος σπουδών του Τμήματος Λογοθεραπείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Πρωτίστως, για την πραγματοποίηση της εργασίας αυτής, θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε την επιβλέπουσα καθηγήτρια κ. Παυλίδου Ευτέρπη για την καθοδήγηση, την υπομονή και την κατανόησή της κατά τη διάρκεια της συγγραφής της πτυχιακής μας εργασίας.

Στη συνέχεια θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε οικογένεια και φίλους για την συναισθηματική υποστήριξη που μας παρείχαν καθόλη τη διάρκεια της εκπόνησης της εργασίας μας.

## Περίληψη

Ο αυτισμός και η επιληψία είναι δυο αρκετά συχνές ασθένειες που εμφανίζονται κυρίως στην παιδική ηλικία. Η συν-νοσηρότητα του αυτισμού με επιληπτικά σύνδρομα είναι αρκετά συχνή, με σχεδόν το 30% των παιδιών που έχουν αυτισμό να έχουν και κάποιο επιληπτικό σύνδρομο. Αν και δεν είναι πλήρως γνωστή η αιτιολογία της συν-νοσηρότητας μεταξύ των δυο ασθενειών, υπάρχουν στοιχεία που εμπλέκουν τον αυτισμό και την επιληψία με τη διανοητική αναπηρία. Ο ρόλος των γονιδίων και των γενετικών συνδρόμων είναι επίσης ιδιαίτερα σημαντικός. Τα συχνότερα γενετικά σύνδρομα που συνδέονται με αυτισμό και επιληψία είναι τα εξής: σύνδρομο Rett, σύνδρομο Angelman, σύνδρομο εύθραυστου X, οζώδη σκλήρυνση. Είναι σημαντικό στο μέλλον να διερευνηθεί περαιτέρω η συν-νοσηρότητα αυτισμού-επιληψίας με έμφαση σε περιβαλλοντικούς και μεταβολικούς παράγοντες που ενδεχομένως σχετίζονται με την αιτιολογία της συν-νοσηρότητας αυτής.

Λέξεις κλειδιά: Αυτισμός, Επιληψία, Επιληπτικά σύνδρομα, Συν-νοσηρότητα, Γονίδια

## **Abstract**

Autism and epilepsy are two quite common diseases that appear mainly in childhood. Comorbidity of autism with seizure disorders is quite common, with almost 30% of children with autism also having a seizure syndrome. Although the etiology of the comorbidity between the two diseases is not fully known, there is evidence linking autism and epilepsy to intellectual disability. The role of genes and genetic syndromes is also particularly important. The most common genetic syndromes associated with autism and epilepsy are: Rett syndrome, Angelman syndrome, fragile X syndrome, tuberous sclerosis complex. It is important in the future to further investigate the autism-epilepsy comorbidity with an emphasis on environmental and metabolic factors possibly related to the etiology of this comorbidity.

Key words: Autism, Epilepsy, Epileptic syndromes, Comorbidity, Genes

# Περιεχόμενα

Ευχαριστίες.....	3
Περίληψη.....	4
Abstract .....	5
Περιεχόμενα .....	6
Κατάλογος Εικόνων .....	8
Κατάλογος Πινάκων.....	9
Εισαγωγή.....	10
Κεφάλαιο 1 - Ο Αυτισμός .....	11
1.1 Ορισμός.....	11
1.2 Επιδημιολογία .....	12
1.3 Κλινικά χαρακτηριστικά .....	16
1.4 Διάγνωση.....	18
1.5 Αίτια .....	23
1.6 Θεραπεία .....	27
Κεφάλαιο 2 - Η Επιληψία.....	31
2.1 Ορισμός.....	31
2.2 Επιδημιολογία .....	32
2.3 Συμπτώματα .....	34
2.3.1 Κατηγορίες επιληπτικών κρίσεων .....	36
2.4 Αιτιολογία .....	40
2.5 Διάγνωση.....	43
2.5.1 Επιληπτικά σύνδρομα.....	48
2.6 Θεραπεία .....	49
Κεφάλαιο 3 - Συν-νοσηρότητα Αυτισμού και Επιληψίας.....	53
3.1 Παράγοντες κινδύνου .....	53
3.1.1 Κίνδυνος εμφάνισης επιληψίας στον αυτισμό.....	53
3.1.2 Κίνδυνος ανάπτυξης αυτισμού στην επιληψία .....	54

3.2 Θεωρία νευρωνικού συντονισμού .....	56
3.3 Ο ρόλος των γονιδίων και των γενετικών συνδρόμων .....	61
3.4 Θεραπεία .....	72
Επίλογος .....	76
Βιβλιογραφία .....	78

## Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1. Επιπολασμός αυτισμού ανά 10.000 από το 2012 έως το 2021 .....	13
Εικόνα 2. Επιπολασμός αυτισμού σε παιδιά κάτω των πέντε ετών, περιπτώσεις ανά 100.000 παιδιά το 2016 .....	14
Εικόνα 3. Διαφορές ανάμεσα στα συστήματα διάγνωσης .....	15
Εικόνα 4. Επιπολασμός του αυτισμού στην Ελλάδα.....	16
Εικόνα 5. Μια σχηματική άποψη μιας γλουταμινεργικής σύναψης που δείχνει τις πρωτεΐνες που εμπλέκονται στη Διαταραχή του Φάσματος του Αυτισμού .....	26
Εικόνα 6. Γενετικοί τροποποιητές στη διαταραχή του φάσματος του αυτισμού .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Εικόνα 7. Επιπολασμός ανά 100.000 άτομα της ιδιοπαθούς επιληψίας ανά χώρα το 2016 .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Εικόνα 8. Κατηγοριοποίηση επιληπτικών κρίσεων .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Εικόνα 9. Αιτιολογία επιληψίας στην Ευρώπη .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Εικόνα 10. Προτεινόμενη ροή εργασιών για την αξιολόγηση ασθενών με επιληψία που μπορεί να διατρέχουν κίνδυνο αυτισμού.....	56
Εικόνα 11. Η νευροβιολογική βάση των νευροαναπτυξιακών διαταραχών και της επιληψίας .....	61
Εικόνα 12. Επισκόπηση των κοινών βιολογικών οδών στον αυτισμό και την επιληψία .....	62
Εικόνα 13. Αυτισμός και επιληψία ως αποτέλεσμα μη φυσιολογικής διεγερσιμότητας και διαταραγμένης συναπτικής πλαστικότητας στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο	72



## Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1. Σημειολογία επιληπτικών κρίσεων .....	35
Πίνακας 2. Συνήθεις αιτίες επιληψίας .....	43
Πίνακας 3. Γενετικές παραλλαγές και σύνδρομα που σχετίζονται με ΔΑΦ και επιληψία .....	63
Πίνακας 4. Επισκόπηση διαφορετικών θεραπευτικών προσεγγίσεων για τη θεραπεία των επιληπτικών συμπτωμάτων στον αυτισμό .....	74

## Εισαγωγή

Η επιληψία και ο αυτισμός είναι και οι δύο σχετικά κοινές διαγνώσεις, που συμβαίνουν συχνά στην παιδική ηλικία. Ο επιπολασμός του αυτισμού αυξάνεται διαρκώς, κυρίως λόγω της καλύτερης εκπαίδευσης και ενημέρωσης ιατρών, θεραπευτών, δασκάλων και γονέων. Στις ΗΠΑ, ο επιπολασμός υπολογίζεται σε 1 στα 54 παιδιά ηλικίας 8 ετών και είναι πολύ πιο συχνός στα αγόρια. Ο επιπολασμός και η επίπτωση της επιληψίας είναι πιο στατικές, σε περίπου 1 στα 147 άτομα ηλικία 18 ετών και κάτω (Hodges, Fealko & Soares, 2020; Fiest et al., 2017).

Ο αυτισμός και η επιληψία είναι και οι δύο ετερογενείς καταστάσεις που συχνά συνυπάρχουν με άλλες αναπτυξιακές αναπηρίες, συμπεριλαμβανομένης της αναπτυξιακής καθυστέρησης, της διανοητικής αναπηρίας και των διαταραχών συμπεριφοράς. Με την ανακάλυψη αλληλεπικαλυπτόμενων μοριακών αιτιών και των δύο διαταραχών, έχουν προταθεί κοινοί αιτιολογικοί μηχανισμοί (Lee, Smith & Paciorkowski, 2015).

Η συν-νοσηρότητα της επιληψίας και του αυτισμού είναι συχνή. Το υψηλό ποσοστό συν-νοσηρότητας πιστεύεται ότι προκαλείται κυρίως από κοινό γενετικό υπόβαθρο. Και οι δύο καταστάσεις προδιαθέτουν τα άτομα σε ανωμαλίες στη νευρική συνδεσιμότητα, αν και η ακριβής παθοφυσιολογία και των δύο καταστάσεων παραμένει άγνωστη. Υπάρχουν στοιχεία για επιγενετικούς παράγοντες (οικογενειακούς και περιβαλλοντικούς) που παίζουν ρόλο σε ορισμένες περιπτώσεις. Για παράδειγμα, τα παιδιά που έχουν βρεφικούς σπασμούς είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν αργότερα αυτισμό. Υπάρχουν επίσης σύνδρομα στα οποία μια γνωστή μονογονιδιακή μετάλλαξη ενέχει υψηλό κίνδυνο τόσο για επιληψία όσο και αυτισμό (π.χ. σύνδρομο εύθραυστου X) (Lukmanji et al., 2019).

Στόχος της εργασίας αυτής είναι να μελετήσει τη συν-νοσηρότητα αυτισμού με επιληπτικά σύνδρομα. Η εργασία αποτελείται από 3 κεφάλαια. Στο πρώτο κεφάλαιο αναλύεται ο αυτισμός, στο δεύτερο η επιληψία και στο τρίτο και τελευταίο κεφάλαιο γίνεται αναφορά στη συν-νοσηρότητα αυτών των δυο, με έμφαση στους παράγοντες κινδύνου και στο ρόλο των γονιδίων.

# Κεφάλαιο 1 - Ο Αυτισμός

## 1.1 Ορισμός

Η διαταραχή του φάσματος του αυτισμού (ΔΑΦ) είναι μια νευροαναπτυξιακή διαταραχή που χαρακτηρίζεται από ελλείμματα στην κοινωνική επικοινωνία και την παρουσία περιορισμένων ενδιαφερόντων και επαναλαμβανόμενων συμπεριφορών (American Psychiatric Association, 2013).

Τα άτομα με ΔΑΦ μπορεί να συμπεριφέρονται, να επικοινωνούν, να αλληλεπιδρούν και να μαθαίνουν με τρόπους διαφορετικούς από τους περισσότερους άλλους ανθρώπους. Συχνά δεν υπάρχει τίποτα σχετικά με την εμφάνισή τους που τους ξεχωρίζει από τους άλλους ανθρώπους. Οι ικανότητες των ατόμων με ΔΑΦ μπορεί να διαφέρουν σημαντικά. Για παράδειγμα, ορισμένα άτομα με ΔΑΦ μπορεί να έχουν προχωρημένες δεξιότητες συνομιλίας, ενώ άλλα μπορεί να μην έχουν καλές λεκτικές δεξιότητες. Μερικά άτομα με ΔΑΦ χρειάζονται πολλή βοήθεια στην καθημερινή τους ζωή, ενώ άλλα μπορούν να εργαστούν και να ζήσουν με ελάχιστη έως καθόλου υποστήριξη (CDC, 2022).

Η ΔΑΦ ξεκινά πριν από την ηλικία των 3 ετών και μπορεί να διαρκέσει σε όλη τη ζωή ενός ατόμου, αν και τα συμπτώματα μπορεί να βελτιωθούν με την πάροδο του χρόνου. Μερικά παιδιά εμφανίζουν συμπτώματα ΔΑΦ μέσα στους πρώτους 12 μήνες της ζωής τους. Σε άλλους, τα συμπτώματα μπορεί να μην εμφανιστούν μέχρι την ηλικία των 24 μηνών ή αργότερα. Μερικά παιδιά με ΔΑΦ αποκτούν νέες δεξιότητες και επιτυγχάνουν αναπτυξιακά ορόσημα μέχρι την ηλικία των 18 έως 24 μηνών περίπου και μετά σταματούν να αποκτούν νέες δεξιότητες ή χάνουν τις δεξιότητες που είχαν κάποτε. Καθώς τα παιδιά με ΔΑΦ γίνονται έφηβοι και νεαροί ενήλικες, μπορεί να έχουν δυσκολίες να αναπτύξουν και να διατηρήσουν φιλίες, να επικοινωνήσουν με συνομηλίκους και ενήλικες ή να κατανοήσουν ποιες συμπεριφορές αναμένονται στο σχολείο ή στην εργασία. Μπορεί να έρθουν στην προσοχή των παρόχων υγειονομικής περίθαλψης επειδή έχουν επίσης καταστάσεις όπως άγχος, κατάθλιψη ή διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητας,

που εμφανίζονται πιο συχνά σε άτομα με ΔΑΦ παρά σε άτομα χωρίς ΔΑΦ (Höfer, Hoffmann & Bachmann, 2017; American Psychiatric Association, 2013).

## 1.2 Επιδημιολογία

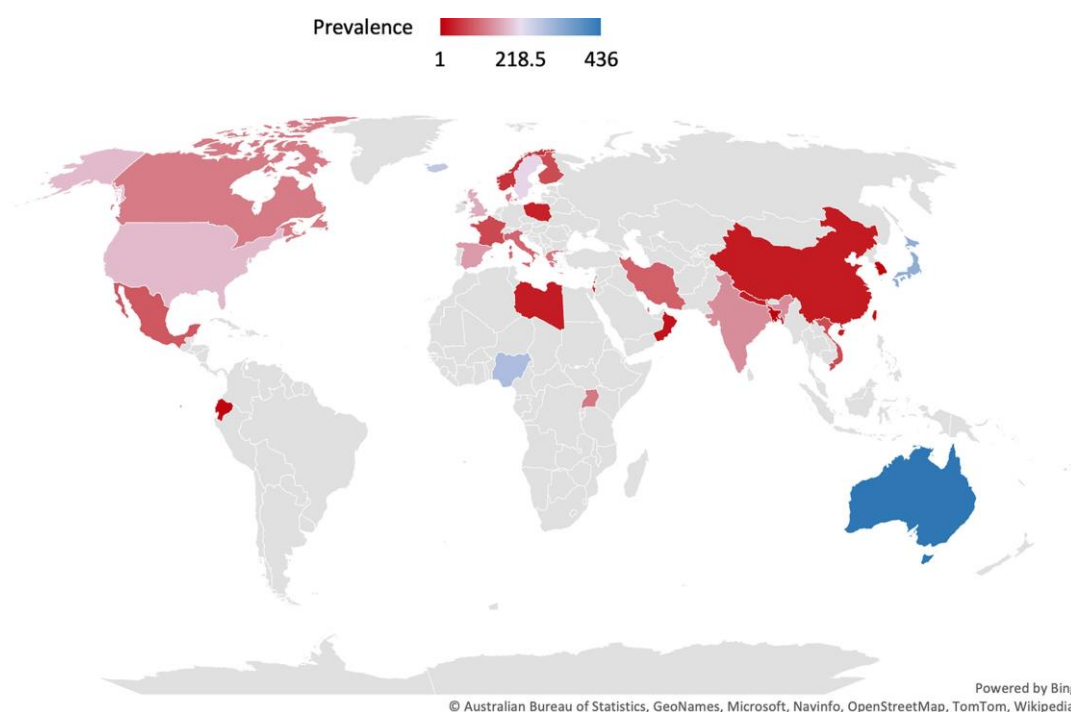
Υπολογίζεται ότι σε όλο τον κόσμο περίπου ένα στα 100 παιδιά έχει αυτισμό. Αυτή η εκτίμηση αντιπροσωπεύει ένα μέσο αριθμό και ο αναφερόμενος επιπολασμός ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των μελετών. Ωστόσο, ορισμένες καλά ελεγχόμενες μελέτες έχουν αναφέρει στοιχεία που είναι σημαντικά υψηλότερα. Ο επιπολασμός του αυτισμού σε πολλές χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος είναι άγνωστος (WHO, 2022a).

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας υπολογίζει τον διεθνή επιπολασμό της ΔΑΦ στο 0,76%. Ωστόσο, αυτό αντιστοιχεί μόνο στο 16% περίπου του παγκόσμιου παιδικού πληθυσμού. Τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC) υπολογίζουν ότι περίπου το 1,68% των παιδιών των Ηνωμένων Πολιτειών ηλικίας 8 ετών (ή 1 στα 59 παιδιά) διαγιγνώσκονται με ΔΑΦ. Στις ΗΠΑ, οι διαγνώσεις ΔΑΦ που αναφέρθηκαν από τους γονείς το 2016 ήταν ελαφρώς υψηλότερες κατά μέσο όρο στο 2,5%. Ο επιπολασμός της ΔΑΦ στις ΗΠΑ υπερδιπλασιάστηκε μεταξύ 2000-2002 και 2010-2012 σύμφωνα με εκτιμήσεις του Δικτύου Παρακολούθησης Αυτισμού και Αναπτυξιακών Αναπηριών (ADDM) (Baxter et al., 2015; Baio et al., 2018).

Η ΔΑΦ εμφανίζεται σε όλες τις φυλετικές, εθνότητες και κοινωνικοοικονομικές ομάδες, αλλά η διάγνωσή της δεν είναι ομοιόμορφη σε αυτές τις ομάδες. Τα Καυκάσια παιδιά ταυτίζονται σταθερά με ΔΑΦ πιο συχνά από τα μαύρα ή τα ισπανόφωνα παιδιά. Ενώ οι διαφορές φαίνεται να μειώνονται, η συνεχιζόμενη απόκλιση μπορεί να οφείλεται στο στίγμα, στην έλλειψη πρόσβασης σε υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης και στην μητρική γλώσσα του ασθενούς να είναι μια άλλη από τη γλώσσα της χώρας στην οποία διαμένουν, οπότε οι θεραπείες είναι δύσκολο να εμφανιστούν. (Baio et al., 2018).

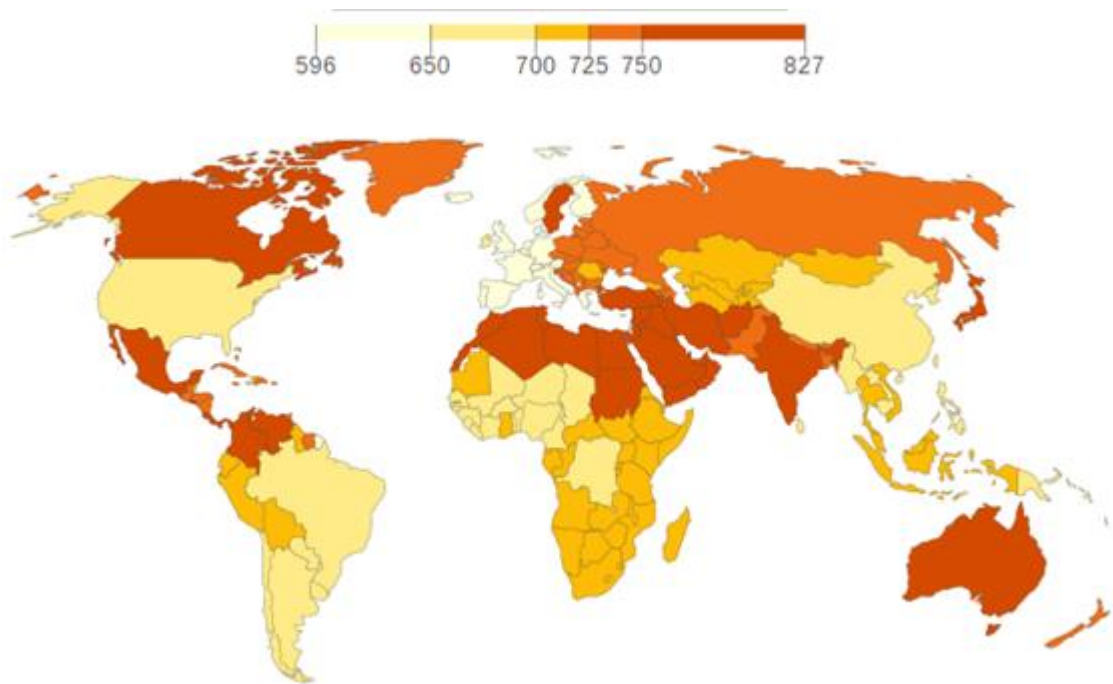
Η ΔΑΦ είναι πιο συχνή στους άνδρες, αλλά σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, η πραγματική αναλογία ανδρών προς γυναίκες είναι πιο κοντά στο 3:1 από την προηγουμένως αναφερθείσα 4:1, αν και αυτή η μελέτη δεν έγινε με βάση τα κριτήρια

DSM-5. Αυτή η μελέτη έδειξε επίσης ότι τα κορίτσια που πληρούν τα κριτήρια για ΔΑΦ διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο να μην λάβουν κλινική διάγνωση. Ο γυναικείος φαινότυπος αυτισμού μπορεί να παίζει ρόλο στην εσφαλμένη διάγνωση, τη διάγνωση αργότερα ή την παράβλεψη των κοριτσιών. Όχι μόνο οι γυναίκες είναι λιγότερο πιθανό να εμφανίσουν εμφανή συμπτώματα, αλλά είναι πιο πιθανό να καλύψουν τα κοινωνικά τους ελλείμματα, εμποδίζοντας περαιτέρω την έγκαιρη διάγνωση. Ομοίως, οι προκαταλήψεις για το φύλο και τα στερεότυπα της ΔΑΦ ως ανδρικής διαταραχής θα μπορούσαν επίσης να παρεμποδίσουν σε ορισμένες χώρες τις διαγνώσεις στα κορίτσια (Loomes, Hull & Mandy, 2017; Volkmar et al., 2014).



**Εικόνα 1. Επιπολασμός αυτισμού ανά 10.000 από το 2012 έως το 2021**

(Πηγή: Zeidan et al., 2022)



**Εικόνα 2. Επιπολασμός αυτισμού σε παιδιά κάτω των πέντε ετών, περιπτώσεις ανά 100.000 παιδιά το 2016**

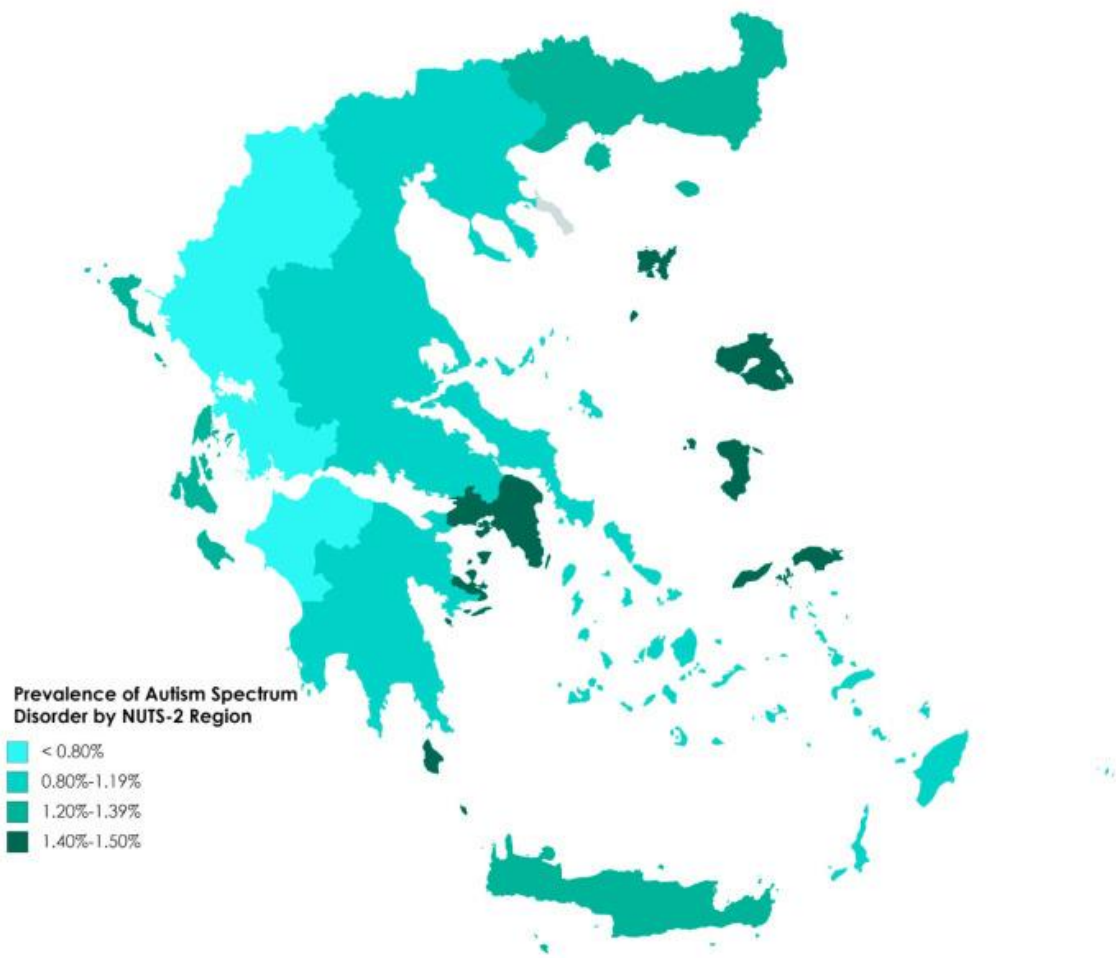
(Πηγή: Axios, 2018)

### Οι διαφορές ανάμεσα στα συστήματα διάγνωσης με μια ματιά

	ICD-10	DSM-IV	DSM-5
<b>Γενικός όρος</b>	Διαχυτές αναπτυξιακές διαταραχές (ΔΑΔ)	Διάχυτες αναπτυξιακές διαταραχές (ΔΑΔ)	Διαταραχή αυτιστικού φάσματος (ΔΑΦ)
<b>Διάγνωση</b>	Παιδικός αυτισμός, Σύνδρομο Άσπεργκερ, ΔΑΔ-μη άλλως προσδιοριζόμενη	Αυτισμός, Σύνδρομο Άσπεργκερ, ΔΑΔ-μη άλλως προσδιοριζόμενη	Διαταραχή αυτιστικού φάσματος (ΔΑΦ)
<b>Συμπτώματα</b>	Δυσκολίες στην επικοινωνία, Δυσκολίες στην κοινωνική επαφή, Επαναλαμβανόμενες στερεοτυπικές συμπεριφορές	Δυσκολίες στην επικοινωνία, Δυσκολίες στην κοινωνική επαφή, Επαναλαμβανόμενες, στερεοτυπικές συμπεριφορές	Δυσκολίες στην κοινωνική επικοινωνία, επαναλαμβανόμενες στερεοτυπικές συμπεριφορές και ενδιαφέροντα
<b>Ηλικία εμφάνισης των συμπτωμάτων</b>	Μέχρι 3 ετών (όχι για το σύνδρομο Άσπεργκερ)	Μέχρι 3 ετών (όχι για το σύνδρομο Άσπεργκερ)	Πρώιμη παιδική ηλικία αν και τα λειτουργικά προβλήματα μπορεί να εμφανιστούν αργότερα
<b>Αισθητηριακά προβλήματα</b>	Δεν υπάρχουν στα διαγνωστικά κριτήρια	Δεν υπάρχουν στα διαγνωστικά κριτήρια	Περιλαμβάνονται στα διαγνωστικά κριτήρια (υπερευαισθησία/υποευαίσθησία στην ομάδα των επαναλαμβανόμενων στερεοτυπικών συμπεριφορών)
<b>Τι συμβαίνει όταν ένα άτομο εμφανίζει κάποια αλλά όχι όλα τα συμπτώματα</b>	Λαμβάνει διάγνωση ΔΑΔ-μη άλλως καθοριζόμενης	Λαμβάνει διάγνωση ΔΑΔ-μη άλλως καθοριζόμενης	Όσοι εμφανίζουν συμπτώματα κοινωνικής επικοινωνίας αλλά όχι επαναλαμβανόμενες, στερεοτυπικές συμπεριφορές λαμβάνουν διάγνωση Διαταραχής Κοινωνικής Επικοινωνίας
<b>Πως φαίνονται οι διαφορές στη σοβαρότητα των συμπτωμάτων</b>	Μέσω των διαγνωστικών υποκατηγοριών	Μέσω των διαγνωστικών υποκατηγοριών	Μέσω εκτίμησης της βαρύτητας των συμπτωμάτων (επίπεδο 1,2,3)

### Εικόνα 3. Διαφορές ανάμεσα στα συστήματα διάγνωσης

(Πηγές: DSM- official site/NAS/ Autism Speaks/ Ilona Roth (Understanding Autism in the 21<sup>st</sup> century)



**Εικόνα 4. Επιπολασμός του αυτισμού στην Ελλάδα**

(Πηγή: Thomaidis et al., 2020)

### **1.3 Κλινικά χαρακτηριστικά**

Τα άτομα με ΔΑΦ έχουν δυσκολία στην κοινωνική επικοινωνία και αλληλεπίδραση, περιορισμένα ενδιαφέροντα και επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές. Η παρακάτω λίστα δίνει μερικά παραδείγματα κοινών τύπων συμπεριφορών σε άτομα που έχουν διαγνωστεί με ΔΑΦ. Δεν θα έχουν όλα τα άτομα με ΔΑΦ όλες τις συμπεριφορές, αλλά τα περισσότερα θα έχουν αρκετές από τις συμπεριφορές που αναφέρονται παρακάτω.

Οι συμπεριφορές κοινωνικής επικοινωνίας/αλληλεπίδρασης μπορεί να περιλαμβάνουν(Wiggins et al., 2015; Eapen, 2016):



- Κάνοντας μικρή ή ασυνεπή οπτική επαφή
- Το άτομο δείχνει να μην κοιτάζει ή να μην ακούει ανθρώπους που μιλάνε
- Σπάνια κοινή χρήση ενδιαφέροντος, συναισθημάτων ή απόλαυσης αντικειμένων ή δραστηριοτήτων
- Το άτομο δεν ανταποκρίνεται ή αργεί να ανταποκριθεί στο όνομα κάποιου ή σε άλλες λεκτικές προσφορές για προσοχή
- Δυσκολίες στη συνομιλία
- Εμφάνιση εκφράσεων προσώπου, κινήσεων και χειρονομιών που δεν ταιριάζουν με αυτό που λέγεται
- Έχοντας έναν ασυνήθιστο τόνο φωνής που μπορεί να ακούγεται σαν τραγούδι ή σαν ρομπότ
- Δυσκολία κατανόησης της άποψης ενός άλλου ατόμου ή το άτομο δεν είναι σε θέση να προβλέψει ή να κατανοήσει τις ενέργειες άλλων ανθρώπων
- Δυσκολίες προσαρμογής συμπεριφορών σε κοινωνικές καταστάσεις
- Δυσκολίες στην απόκτηση φίλων

Οι περιοριστικές / επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές μπορεί να περιλαμβάνουν(Wiggins et al., 2015; Eapen, 2016):

- Επανάληψη ορισμένων συμπεριφορών ή ασυνήθιστες συμπεριφορές, όπως επανάληψη λέξεων ή φράσεων (μια συμπεριφορά που ονομάζεται ηχολαλία)
- Έχοντας διαρκές έντονο ενδιαφέρον για συγκεκριμένα θέματα, όπως αριθμούς, λεπτομέρειες ή γεγονότα
- Εμφάνιση υπερβολικά εστιασμένων ενδιαφερόντων, όπως με κινούμενα αντικείμενα ή μέρη αντικειμένων
- Το άτομο αναστατώνεται από μικρές αλλαγές στη ρουτίνα και δυσκολεύεται με τις μεταβάσεις
- Το άτομο είναι πιο ευαίσθητο ή λιγότερο ευαίσθητο από άλλα άτομα σε αισθητηριακές εισροές, όπως φως, ήχος, ρούχα ή θερμοκρασία

- Έλλειψη συντονισμού, αδεξιότητα
- Παρορμητικότητα (ενεργώντας χωρίς σκέψη)
- Επιθετική συμπεριφορά, τόσο με τον εαυτό όσο και με τους άλλους
- Σύντομο εύρος προσοχής
- Τα άτομα με ΔΑΦ μπορεί επίσης να εμφανίσουν προβλήματα ύπνου και ευερεθιστότητα.

## 1.4 Διάγνωση

Οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης διαγιγνώσκουν ΔΑΦ αξιολογώντας τη συμπεριφορά και την ανάπτυξη ενός ατόμου. Η ΔΑΦ μπορεί συνήθως να διαγνωστεί αξιόπιστα μέχρι την ηλικία των δύο ετών. Όσο νωρίτερα διαγνωστεί η ΔΑΦ, τόσο πιο γρήγορα μπορούν να ξεκινήσουν οι θεραπείες. Η διάγνωση στα μικρά παιδιά είναι συχνά μια διαδικασία δύο σταδίων (National Institute of Mental Health, 2022):

- Στάδιο 1-Γενικός προσυμπτωματικός έλεγχος κατά τη διάρκεια εξετάσεων για την καλή υγεία του παιδιού: Κάθε παιδί πρέπει να υποβάλλεται σε εξετάσεις καλής υγείας από παιδίατρο ή πάροχο υγειονομικής περίθαλψης πρώιμης παιδικής ηλικίας. Η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής συνιστά σε όλα τα παιδιά να υποβάλλονται σε προληπτικό έλεγχο για αναπτυξιακές καθυστερήσεις. Ένα παιδί μπορεί να υποβληθεί σε πρόσθετο έλεγχο εάν διατρέχει υψηλό κίνδυνο για ΔΑΦ ή αναπτυξιακά προβλήματα. Τα παιδιά υψηλού κινδύνου περιλαμβάνουν εκείνα που έχουν ένα μέλος της οικογένειας με ΔΑΦ, παρουσιάζουν κάποιες συμπεριφορές που είναι χαρακτηριστικές της ΔΑΦ, έχουν γονείς μεγαλύτερης ηλικίας, έχουν ορισμένες γενετικές παθήσεις ή που είχαν πολύ χαμηλό βάρος γέννησης. Η εξέταση των εμπειριών και των ανησυχιών των φροντιστών είναι σημαντικό μέρος της διαδικασίας προσυμπτωματικού ελέγχου για τα μικρά παιδιά. Ο πάροχος υγειονομικής περίθαλψης μπορεί να κάνει ερωτήσεις σχετικά με τις συμπεριφορές του παιδιού και να αξιολογήσει αυτές τις απαντήσεις σε συνδυασμό με πληροφορίες από εργαλεία προσυμπτωματικού ελέγχου ΔΑΦ και κλινικές

παρατηρήσεις του παιδιού. Εάν ένα παιδί εμφανίσει αναπτυξιακές διαφορές στη συμπεριφορά ή τη λειτουργία κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας ελέγχου, ο πάροχος υγειονομικής περίθαλψης μπορεί να παραπέμψει το παιδί για πρόσθετη αξιολόγηση.

- Στάδιο 2-Πρόσθετη διαγνωστική αξιολόγηση: Είναι σημαντικό να εντοπιστούν και να διαγνωστούν με ακρίβεια τα παιδιά με ΔΑΦ όσο το δυνατόν νωρίτερα, καθώς αυτό θα ρίξει φως στις μοναδικές δυνάμεις και τις προκλήσεις τους. Η έγκαιρη ανίχνευση μπορεί επίσης να βοηθήσει τους φροντιστές να καθορίσουν ποιες υπηρεσίες, εκπαιδευτικά προγράμματα και συμπεριφορικές θεραπείες είναι πιο πιθανό να είναι χρήσιμα για το παιδί τους. Μια ομάδα παρόχων υγειονομικής περίθαλψης που έχουν εμπειρία στη διάγνωση ΔΑΦ θα πραγματοποιήσει τη διαγνωστική αξιολόγηση. Αυτή η ομάδα περιλαμβάνει παιδονευρολόγους, αναπτυξιολόγους, λογοθεραπευτές, παιδοψυχολόγους και ψυχιάτρους, και εργοθεραπευτές. Η διαγνωστική αξιολόγηση είναι πιθανό να περιλαμβάνει: ιατρικές και νευρολογικές εξετάσεις, αξιολόγηση των γνωστικών ικανοτήτων του παιδιού, αξιολόγηση των γλωσσικών ικανοτήτων του παιδιού, παρατήρηση της συμπεριφοράς του παιδιού, μια εις βάθος συζήτηση με τους φροντιστές του παιδιού σχετικά με τη συμπεριφορά και την ανάπτυξη του παιδιού, αξιολόγηση των κατάλληλων για την ηλικία δεξιοτήτων που απαιτούνται για την ολοκλήρωση των καθημερινών δραστηριοτήτων ανεξάρτητα (όπως το φαγητό, το ντύσιμο και η τουαλέτα). Επειδή η ΔΑΦ είναι μια σύνθετη διαταραχή που εμφανίζεται μερικές φορές με άλλες ασθένειες ή μαθησιακές διαταραχές, η ολοκληρωμένη αξιολόγηση μπορεί να περιλαμβάνει: εξετάσεις αίματος, τεστ ακοής.

Οι παιδίατροι, οι φροντιστές και οι δάσκαλοι είναι συχνά οι πρώτοι που αναγνωρίζουν συμπτώματα ΔΑΦ σε μεγαλύτερα παιδιά και εφήβους. Η ομάδα ειδικής αγωγής του σχολείου μπορεί να πραγματοποιήσει μια αρχική αξιολόγηση και στη συνέχεια να συστήσει σε ένα παιδί να υποβληθεί σε πρόσθετη αξιολόγηση με τον παιδονευρολόγο, παιδοψυχίατρο ή αναπτυξιολόγο και να ακολουθήσει η παραπομπή στον θεραπευτή. Οι φροντιστές ενός παιδιού μπορεί να μιλήσουν με αυτούς τους ιατρούς και τους θεραπευτές για τις κοινωνικές δυσκολίες του παιδιού τους, συμπεριλαμβανομένων των προβλημάτων με μειωμένη κοινωνική επίδραση και

επικοινωνία. Αυτές οι λεπτές διαφορές επικοινωνίας μπορεί να περιλαμβάνουν προβλήματα κατανόησης του τόνου της φωνής, των εκφράσεων του προσώπου ή της γλώσσας του σώματος. Τα μεγαλύτερα παιδιά και οι έφηβοι μπορεί να έχουν πρόβλημα να κατανοήσουν σχήματα λόγου, χιούμορ ή σαρκασμό. Μπορεί επίσης να έχουν πρόβλημα να δημιουργήσουν φιλίες με συνομηλίκους, ειδικά τα παιδιά με σύνδρομο Asperger (Baird, Cass & Slonims, 2003).

Η διάγνωση της ΔΑΦ σε ενήλικες είναι συχνά πιο δύσκολη από τη διάγνωση της ΔΑΦ στα παιδιά. Στους ενήλικες, ορισμένα συμπτώματα ΔΑΦ μπορεί να επικαλύπτονται με συμπτώματα άλλων διαταραχών ψυχικής υγείας, όπως η αγχώδης διαταραχή ή η διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ). Παρόλο που η αξιολόγηση για τη ΔΑΦ σε ενήλικες εξακολουθεί να βελτιώνεται, οι ενήλικες μπορούν να παραπεμφθούν σε νευροψυχολόγο, ψυχολόγο ή ψυχίατρο που έχει εμπειρία με ΔΑΦ. Ο ειδικός θα ρωτήσει για: προκλήσεις κοινωνικής αλληλεπίδρασης και επικοινωνίας, αισθητηριακά θέματα, επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές, περιορισμένα ενδιαφέροντα. Η σωστή διάγνωση της ΔΑΦ μπορεί να βοηθήσει ένα άτομο να κατανοήσει τις προκλήσεις του παρελθόντος, να εντοπίσει τις προσωπικές δυνάμεις και να βρει το σωστό μοντέλο βοήθειας (Constantino & Charman, 2016).

Στο DSM-5, δημιουργήθηκε η έννοια της διάγνωσης του «φάσματος», συνδυάζοντας τις ξεχωριστές διαγνώσεις διάχυτης αναπτυξιακής διαταραχής (PDD) του DSM-4: αυτιστική διαταραχή, διαταραχή Asperger, διαταραχή αποσύνθεσης παιδικής ηλικίας και διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή που δεν προσδιορίζεται διαφορετικά (PDD - NOS). Το σύνδρομο Rett δεν περιλαμβάνεται πλέον στο DSM-5 καθώς θεωρείται μια διακριτή νευρολογική διαταραχή. Μια ξεχωριστή κοινωνική διαταραχή επικοινωνίας (SPCD) καθιερώθηκε για άτομα με αναπηρίες στην επικοινωνία, αλλά χωρίς επαναλαμβανόμενες, περιορισμένες συμπεριφορές (Hodges, Fealko & Soares, 2020).

Αυτός ο νέος ορισμός προορίζεται να είναι πιο ακριβής και λειτουργεί για τη διάγνωση της ΔΑΦ σε μικρότερη ηλικία. Ωστόσο, μελέτες που εκτιμούν τον πιθανό αντίκτυπο της μετάβασης από το DSM-4 στο DSM-5 έχουν προβλέψει μείωση του επιπολασμού της ΔΑΦ και υπήρξε ανησυχία ότι τα παιδιά με προηγούμενη διάγνωση PDD-NOS δεν πληρούσαν τα κριτήρια για διάγνωση ΔΑΦ. Υπάρχουν διάφορες αναφορές που εκτιμούν την έκταση και τις επιπτώσεις αυτής της αλλαγής. Μια

μελέτη διαπίστωσε ότι με τη γονεϊκή αναφορά μόνο για συμπτώματα ΔΑΦ, τα κριτήρια DSM-5 εντόπισαν το 91% των παιδιών με κλινικές διαγνώσεις DSM-4 PDD. Συνολικά, οι περισσότερες μελέτες υποδηλώνουν ότι το DSM-5 παρέχει αυξημένη ειδικότητα και μειωμένη ευαισθησία σε σύγκριση με το DSM-4. Έτσι, ενώ όσοι έχουν διαγνωστεί με ΔΑΦ είναι πιο πιθανό να έχουν την πάθηση, υπάρχει μεγαλύτερος αριθμός παιδιών των οποίων η διάγνωση της ΔΑΦ παραλείπεται, ιδιαίτερα τα μεγαλύτερα παιδιά, οι έφηβοι, οι ενήλικες ή εκείνα με προηγούμενη διάγνωση διαταραχής Asperger ή PDD-NOS. Ωστόσο, ο αριθμός των ατόμων που θα διαγνωστούν βάσει του DSM-4, αλλά όχι του νέου DSM-5 φαίνεται να μειώνεται με την πάροδο του χρόνου, πιθανότατα λόγω της αυξημένης ευαισθητοποίησης και της καλύτερης τεκμηρίωσης των συμπεριφορών (Hodges, Fealko & Soares, 2020).

Σύμφωνα πάντως με το DSM-5, για να πληρούνται τα διαγνωστικά κριτήρια για ΔΑΦ, ένα άτομο πρέπει να έχει επίμονα ελλείμματα σε κάθε έναν από τους τρεις τομείς κοινωνικής επικοινωνίας και αλληλεπίδρασης συν τουλάχιστον δύο από τους τέσσερις τύπους περιορισμένων, επαναλαμβανόμενων συμπεριφορών. Συγκεκριμένα(American Psychiatric Association, 2013):

- Επίμονα ελλείμματα στην κοινωνική επικοινωνία και την κοινωνική αλληλεπίδραση σε πολλαπλά πλαίσια
  - Ελλείμματα στην κοινωνικο-συναισθηματική αμοιβαιότητα, που κυμαίνονται, για παράδειγμα, από μη φυσιολογική κοινωνική προσέγγιση και αποτυχία κανονικής συνομιλίας έως μειωμένο μοίρασμα ενδιαφερόντων ή συναισθημάτων και αποτυχία έναρξης ή ανταπόκρισης σε κοινωνικές αλληλεπιδράσεις.
  - Ελλείμματα σε μη λεκτικές επικοινωνιακές συμπεριφορές που χρησιμοποιούνται για κοινωνική αλληλεπίδραση, που κυμαίνονται, για παράδειγμα, από κακώς ενσωματωμένη λεκτική και μη λεκτική επικοινωνία σε ανωμαλίες στην οπτική επαφή και τη γλώσσα του σώματος ή ελλείψεις στην κατανόηση και τη χρήση χειρονομιών και πλήρη έλλειψη εκφράσεων προσώπου και μη λεκτικής επικοινωνίας.
  - Ελλείμματα στην ανάπτυξη, διατήρηση και κατανόηση σχέσεων, που κυμαίνονται, για παράδειγμα, από δυσκολίες προσαρμογής της

συμπεριφοράς έως δυσκολίες στην σύναψη φιλικών σχέσεων και απουσία ενδιαφέροντος για τους συνομηλίκους.

- Προβλήματα κοινωνικής επικοινωνίας και περιορισμένα, επαναλαμβανόμενα πρότυπα συμπεριφοράς
  - Στερεότυπες ή επαναλαμβανόμενες κινητικές κινήσεις, χρήση αντικειμένων ή ομιλία (π.χ. απλά κινητικά στερεότυπα, παρατάξεις παιχνιδιών, ηχολαλία, ιδιότυπες φράσεις).
  - Επιμονή στην ομοιότητα, άκαμπτη προσκόλληση σε ρουτίνες ή τελετουργικά μοτίβα λεκτικής ή μη λεκτικής συμπεριφοράς (π.χ. ακραία αγωνία σε μικρές αλλαγές, δυσκολίες με μεταβάσεις, άκαμπτα μοτίβα σκέψης, τελετουργίες χαιρετισμού, ανάγκη να ακολουθηθεί η ίδια διαδρομή ή να καταναλώνεται το ίδιο φαγητό κάθε μέρα).
  - Ιδιαίτερα περιορισμένα, σταθερά ενδιαφέροντα που είναι μη φυσιολογικά σε ένταση ή εστίαση (π.χ. έντονη προσκόλληση ή ενασχόληση με ασυνήθιστα αντικείμενα, υπερβολικά περιορισμένα ή επίμονα ενδιαφέροντα).
  - Υπερ- ή υποαντιδραστικότητα σε αισθητηριακές εισροές ή ασυνήθιστο ενδιαφέρον για αισθητηριακές πτυχές του περιβάλλοντος (π.χ. εμφανής αδιαφορία για τον πόνο/θερμοκρασία, δυσμενή απόκριση σε συγκεκριμένους ήχους ή υφές, υπερβολική οσμή ή άγγιγμα αντικειμένων, οπτική γοητεία με φώτα ή κίνηση).
- Η σοβαρότητα βασίζεται σε προβλήματα κοινωνικής επικοινωνίας και περιορισμένα, επαναλαμβανόμενα πρότυπα συμπεριφοράς
  - Τα συμπτώματα πρέπει να είναι παρόντα στην πρώιμη αναπτυξιακή περίοδο (αλλά μπορεί να μην εκδηλωθούν πλήρως έως ότου οι κοινωνικές απαιτήσεις ξεπεράσουν τις περιορισμένες ικανότητες ή μπορεί να καλυφθούν από μαθημένες στρατηγικές στη μετέπειτα ζωή).
  - Τα συμπτώματα προκαλούν κλινικά σημαντική έκπτωση σε κοινωνικούς, επαγγελματικούς ή άλλους σημαντικούς τομείς της τρέχουσας λειτουργικότητας.

- Αυτές οι διαταραχές δεν εξηγούνται καλύτερα από τη διανοητική αναπηρία (διανοητική αναπτυξιακή διαταραχή) ή τη σφαιρική αναπτυξιακή καθυστέρηση. Η διανοητική αναπηρία και η διαταραχή του φάσματος του αυτισμού συνυπάρχουν συχνά.

## 1.5 Αίτια

Η ΔΑΦ είναι μια νευροβιολογική διαταραχή που επηρεάζεται τόσο από γενετικούς όσο και από περιβαλλοντικούς παράγοντες που επηρεάζουν τον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο. Η συνεχιζόμενη έρευνα συνεχίζει να εμβαθύνει την κατανόηση για τους πιθανούς αιτιολογικούς μηχανισμούς στη ΔΑΦ, αλλά προς το παρόν δεν έχει διευκρινιστεί καμία ενιαία αιτία (Hodges, Fealko & Soares, 2020).

Οι νευροπαθολογικές μελέτες είναι περιορισμένες, αλλά έχουν αποκαλύψει διαφορές στην παρεγκεφαλιδική αρχιτεκτονική και συνδεσιμότητα, ανωμαλίες του μεταιχμιακού συστήματος και φλοιώδεις αλλοιώσεις του μετωπιαίου και κροταφικού λοβού, μαζί με άλλες ανεπαίσθητες δυσπλασίες. Μια μικρή διερευνητική μελέτη της νεοφλοιϊκής οργάνωσης από μικρά παιδιά αποκάλυψε εστιακή διαταραχή της φλοιώδους στρωματικής οργάνωσης στην πλειονότητα των υποκειμένων, υποδηλώνοντας προβλήματα με το σχηματισμό φλοιώδους στιβάδας και τη νευρωνική διαφοροποίηση. (Skefos et al., 2014; Stoodley et al., 2017; Shen et al., 2017).

Γενετικοί παράγοντες παίζουν ρόλο στην αιτιολογία του αυτισμού, με τα αδέρφια ασθενών με ΔΑΦ να φέρουν αυξημένο κίνδυνο διάγνωσης σε σύγκριση με τον υπόλοιπο παιδιατρικό πληθυσμό και πολύ υψηλότερη σε μονοζυγωτικά δίδυμα (Risch et al., 2014).

Μελέτες συσχέτισης σε ευρεία κλίμακα γονιδιώματος και μέθοδοι προσδιορισμού αλληλουχίας ολόκληρων εξονίων έχουν διευρύνει την κατανόησή μας για τα υπεύθυνα γονίδια της ΔΑΦ και περισσότερη γνώση σχετικά με τη λειτουργία αυτών των γονιδίων μπορεί να ρίξει φως σε πιθανούς βιολογικούς μηχανισμούς. Για παράδειγμα, τα πιθανά γονίδια στη ΔΑΦ περιλαμβάνουν εκείνα που παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη του εγκεφάλου ή στη λειτουργία των νευροδιαβιβαστών ή γονίδια που επηρεάζουν τη νευρωνική διεγερσιμότητα. Πολλά από τα γενετικά ελλείμματα που

αφορούν με τη ΔΑΦ κωδικοποιούν πρωτεΐνες που σχετίζονται με τη νευρωνική σύναψη ή που εμπλέκονται σε αλλαγές που εξαρτώνται από τη δραστηριότητα στους νευρώνες, συμπεριλαμβανομένων των ρυθμιστικών πρωτεϊνών. Τα γονίδια αυτά περιλαμβάνουν μονοπάτια που εμπλέκονται στη νευροδιαβίβαση και τη νευροφλεγμονή. Η μεταγραφική και η απορρύθμιση ματίσματος ή οι αλλοιώσεις σε επιγενετικούς μηχανισμούς όπως η μεθυλίωση του DNA ή η ακετυλίωση ιστόνης μπορεί να παίζουν κάποιο ρόλο. Τελικά, η ΔΑΦ παραμένει μια από τις πιο γενετικά ετερογενείς νευροψυχιατρικές διαταραχές με πιο σπάνιες de novo και κληρονομικές μεταλλάξεις σε περισσότερα από 700 γονίδια (McDougle et al., 2005; Voineagu et al., 2011; Ruzzo et al., 2019).

Από το 2010, η κατανόηση των γενετικών παραγόντων κινδύνου είχε μετατοπιστεί από μερικά αλληλόμορφα σε μια κατανόηση ότι η γενετική εμπλοκή στη ΔΑΦ είναι πιθανώς διάχυτη, ανάλογα με έναν μεγάλο αριθμό μεταλλάξεων, μερικές από τις οποίες είναι κοινές και έχουν μικρή επίδραση, ενώ άλλες είναι σπάνιες με μεγάλη επίδραση.

Η τρέχουσα βιβλιογραφία προτείνει ότι τα γονίδια που αυξάνουν την ευαισθησία στη ΔΑΦ είναι εκείνα που ελέγχουν την πρωτεϊνική σύνθεση σε νευρωνικά κύτταρα ως απόκριση στις κυτταρικές ανάγκες, δραστηριότητα και προσκόλληση νευρωνικών κυττάρων, σχηματισμό συνάψεων και αναδιαμόρφωση και διεγερτικά έως ανασταλτική ισορροπία νευροδιαβιβαστών. Επομένως, παρά τα έως και 1000 διαφορετικά γονίδια που πιστεύεται ότι συμβάλλουν στον αυξημένο κίνδυνο ΔΑΦ, επηρεάζουν τη φυσιολογική νευρική ανάπτυξη και τη συνδεσιμότητα μεταξύ διαφορετικών λειτουργικών περιοχών του εγκεφάλου (Bellosta & Soldano, 2019).

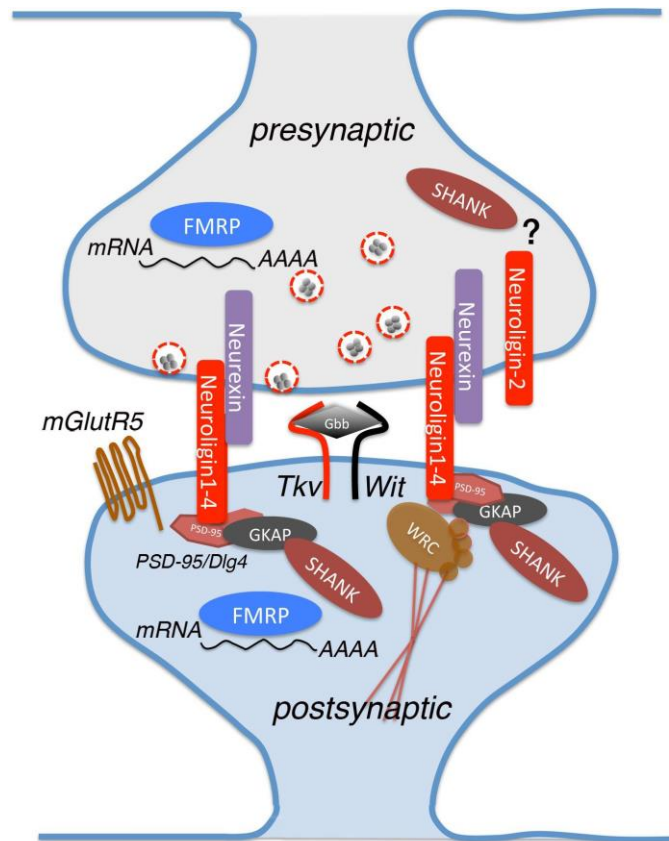
Ενώ η γενετική παίζει σαφώς ρόλο στην αιτιολογία της ΔΑΦ, η φαινοτυπική έκφραση παραμένει εξαιρετικά μεταβλητή εντός της ΔΑΦ. Ο γενετικός κίνδυνος μπορεί να επηρεάζεται από προγεννητικούς, περιγεννητικούς και μεταγεννητικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες σε ορισμένους ασθενείς. Η προγεννητική έκθεση στη θαλιδομίδη παλιότερα και το βαλπροϊκό οξύ έχει αναφερθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο, ενώ μελέτες δείχνουν ότι τα προγεννητικά συμπληρώματα φυλλικού οξέος σε ασθενείς που εκτίθενται σε αντιεπιληπτικά φάρμακα μπορεί να μειώσουν τον κίνδυνο. Η έρευνα δεν έχει επιβεβαιώσει εάν μια μικρή θετική δοκιμή φυλλικού οξέος στον αυτισμό μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να συστηθεί ευρέως η λήψη



συμπληρωμάτων. Η προχωρημένη ηλικία της μητέρας και του πατέρα έχει αποδειχθεί ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο απόκτησης παιδιού με ΔΑΦ. Το μητρικό ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, όπως ο διαβήτης, η νόσος του θυρεοειδούς ή η ψωρίαση έχουν ενοχοποιηθεί ως προδιαθεσικοί παράγοντες. Η μητρική μόλυνση ή η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι ένας άλλος τομέας ενδιαφέροντος και μπορεί να είναι ένας πιθανός παράγοντας κινδύνου σύμφωνα με πρόσφατες έρευνες. Τόσο τα μικρότερα όσο και τα μεγαλύτερα διαστήματα μεταξύ της εγκυμοσύνης έχουν επίσης αναφερθεί ότι αυξάνουν τον κίνδυνο ΔΑΦ. Τα βρέφη που γεννήθηκαν πρόωρα έχουν αποδειχθεί ότι ενέχουν υψηλότερο κίνδυνο για ΔΑΦ εκτός από άλλες νευροαναπτυξιακές διαταραχές. Σε μια προηγούμενη επιδημιολογική ανασκόπηση, οι μαιευτικοί παράγοντες όπως η αιμορραγία της μήτρας, ο τοκετός με καισαρική τοκετό, το χαμηλό βάρος γέννησης, ο πρόωρος τοκετός και οι χαμηλές βαθμολογίες Apgar αναφέρθηκαν ως παράγοντες που σχετίζονται με τον αυτισμό. Τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D στην πρώιμη ανάπτυξη έχουν υποτεθεί ως παράγοντας κινδύνου για αυτισμό (Wang et al., 2017; Frye et al., 2018; Malkova et al., 2012; Hodges, Fealko & Soares, 2020).

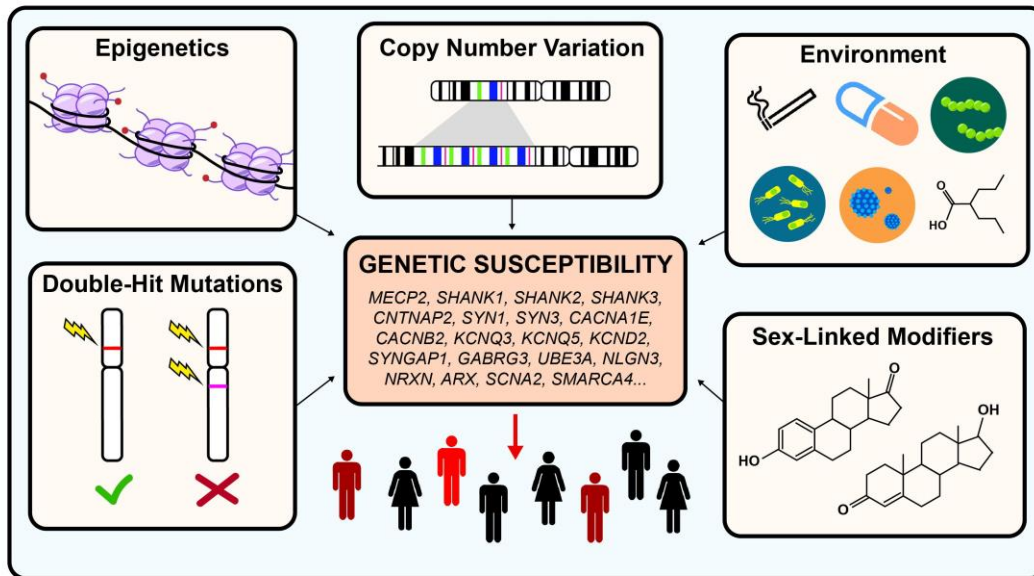
Η έκθεση στην ατμοσφαιρική ρύπανση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα σε βαρέα μέταλλα και σωματίδια, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αυτισμού. Περιβαλλοντικοί παράγοντες που έχουν ισχυριστεί χωρίς στοιχεία ότι συμβάλλουν ή επιδεινώνουν τον αυτισμό περιλαμβάνουν ορισμένα τρόφιμα, μολυσματικές ασθένειες, διαλύτες, PCB, φθαλικές ενώσεις και φαινόλες που χρησιμοποιούνται σε πλαστικά προϊόντα, φυτοφάρμακα, βρωμιούχα επιβραδυντικά φλόγας, αλκοόλ, κάπνισμα, ναρκωτικά, και προγεννητικό στρες (Gardener, Spiegelman & Buka, 2009).

Επίσης, δεν υπάρχει καμία ένδειξη ότι τα εμβόλια, η θιμεροσάλη ή ο υδράργυρος σχετίζονται με ΔΑΦ. Δεν υπήρξε αυξημένος κίνδυνος μετά τον εμβολιασμό ιλαράς/παρωτίτιδας/ερυθράς (MMR) σε μια εθνική μελέτη κοόρτης παιδιών από τη Δανία (Taylor, Swerdfeger & Eslick, 2014; Hviid et al., 2019).



Εικόνα 5. Μια σχηματική άποψη μιας γλουταμινεργικής σύναψης που δείχνει τις πρωτεΐνες που εμπλέκονται στη Διαταραχή του Φάσματος του Αυτισμού

(Πηγή: Bellosta & Soldano, 2019)



Εικόνα 6. Γενετικοί τροποποιητές στη διαταραχή του φάσματος του αυτισμού

(Πηγή: Rylaarsdam & Guemez-Gamboa, 2019)

## 1.6 Θεραπεία

Δεν υπάρχει θεραπεία για τον αυτισμό, ούτε κάποια γνωστή θεραπεία μπορεί να μειώσει σημαντικά τις εγκεφαλικές μεταλλάξεις που προκαλούν τον αυτισμό, αν και όσοι χρειάζονται ελάχιστη έως καθόλου υποστήριξη είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν μείωση των συμπτωμάτων με την πάροδο του χρόνου. Αρκετές παρεμβάσεις μπορούν να βοηθήσουν τα παιδιά με αυτισμό, και καμία μεμονωμένη θεραπεία δεν είναι η καλύτερη. παιδιού (Myers & Johnson, 2007; Ji & Findling, 2015).

Οι κύριοι στόχοι της θεραπείας είναι η μείωση των σχετικών ελλειμμάτων και της οικογενειακής δυσφορίας και η αύξηση της ποιότητας ζωής και της λειτουργικής ανεξαρτησίας. Γενικά, τα υψηλότερα IQ συσχετίζονται με μεγαλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία και βελτιωμένα αποτελέσματα θεραπείας. Συμπεριφορικές, ψυχολογικές, εκπαιδευτικές ή/και παρεμβάσεις ανάπτυξης δεξιοτήτων μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να βοηθήσουν τα άτομα με αυτισμό να μάθουν δεξιότητες ζωής που είναι απαραίτητες για να ζήσουν ανεξάρτητα, καθώς και άλλες κοινωνικές,

επικοινωνιακές και γλωσσικές δεξιότητες (Myers & Johnson, 2007; Ospina et al., 2008).

Τα εντατικά, διαρκή προγράμματα ειδικής αγωγής και η θεραπεία συμπεριφοράς πρώιμα μπορούν να βοηθήσουν τα παιδιά να αποκτήσουν δεξιότητες αυτοεξυπηρέτησης, επικοινωνίας και εργασίας. Αν και οι τεκμηριωμένες παρεμβάσεις παιδιά με αυτισμό ποικίλλουν ως προς τις μεθόδους τους, πολλοί υιοθετούν μια ψυχοεκπαιδευτική προσέγγιση για την ενίσχυση των γνωστικών, επικοινωνιακών και κοινωνικών δεξιοτήτων, ελαχιστοποιώντας παράλληλα τις προβληματικές συμπεριφορές. Αν και δεν έχει βρεθεί ότι τα φάρμακα βοηθούν στα βασικά συμπτώματα, μπορεί να χρησιμοποιηθούν για συναφή συμπτώματα, όπως υπερκινητικότητα, ευερεθιστότητα, απροσεξία ή επαναλαμβανόμενα μοτίβα συμπεριφοράς (Eldevik et al., 2009).

Η πρώιμη παρέμβαση με ειδικές θεραπείες (λογοθεραπεία, εργοθεραπεία, ψυχολογική υποστήριξη και ειδική αγωγή) μπορούν να βοηθήσουν τα παιδιά να αποκτήσουν δεξιότητες αυτοεξυπηρέτησης, κοινωνικές και εργασιακές δεξιότητες. Οι διαθέσιμες προσεγγίσεις περιλαμβάνουν εφαρμοσμένη ανάλυση συμπεριφοράς, αναπτυξιακά μοντέλα, δομημένη διδασκαλία, θεραπεία λόγου και γλώσσας, θεραπεία κοινωνικών δεξιοτήτων και εργοθεραπεία. Μεταξύ αυτών των προσεγγίσεων, οι παρεμβάσεις είτε αντιμετωπίζουν τα αυτιστικά χαρακτηριστικά ολοκληρωμένα είτε εστιάζουν τη θεραπεία σε μια συγκεκριμένη περιοχή ελλείμματος. Γενικά, κατά την εκπαίδευση ατόμων με αυτισμό, μπορούν να χρησιμοποιηθούν συγκεκριμένες τακτικές για την αποτελεσματική μετάδοση πληροφοριών σε αυτά τα άτομα. Η χρήση όσο το δυνατόν μεγαλύτερης κοινωνικής αλληλεπίδρασης είναι το κλειδί για τη στόχευση της αναστολής που βιώνουν τα άτομα με αυτισμό σχετικά με την κοινωνική αλληλεπίδραση. Επιπλέον, η έρευνα έχει δείξει ότι η χρήση σημασιολογικών ομαδοποιήσεων, που περιλαμβάνει την ανάθεση λέξεων σε τυπικές εννοιολογικές κατηγορίες, μπορεί να είναι ευεργετική για την προώθηση της μάθησης (Myers & Johnson, 2007; Eldevik et al., 2009).

Μπορεί να χρησιμοποιηθούν φάρμακα για τη θεραπεία των συμπτωμάτων της ΔΑΦ που παρεμποδίζουν την ένταξη ενός παιδιού στο σπίτι ή στο σχολείο όταν η συμπεριφορική θεραπεία αποτυγχάνει. Μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για συναφή προβλήματα υγείας, όπως η ΔΕΠΥ ή το άγχος. Περισσότερα από τα μισά από

τα παιδιά των ΗΠΑ που έχουν διαγνωστεί με ΔΑΦ συνταγογραφούνται ψυχοδραστικά φάρμακα, με τις πιο κοινές κατηγορίες φαρμάκων να είναι τα αντικαταθλιπτικά, τα διεγερτικά και τα αντιψυχωσικά. Τα άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα ρισπεριδόνη και αριπιπραζόλη είναι εγκεκριμένα από τον FDA για τη θεραπεία σχετικών επιθετικών και αυτοτραυματιστικών συμπεριφορών. Ωστόσο, οι παρενέργειές τους πρέπει να σταθμιστούν σε σχέση με τα πιθανά οφέλη τους και τα αυτιστικά άτομα μπορεί να ανταποκριθούν άτυπα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να περιλαμβάνουν αύξηση βάρους, κούραση, και επιθετικότητα. Υπάρχουν κάποια αναδυόμενα δεδομένα που δείχνουν θετικές επιδράσεις της αριπιπραζόλης και της ρισπεριδόνης σε περιορισμένες και επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές (π.χ., διέγερση) αλλά λόγω του μικρού μεγέθους δείγματος και της διαφορετικής εστίασης. Αυτές οι μελέτες και οι ανησυχίες σχετικά με τις παρενέργειές του, τα αντιψυχωσικά δεν συνιστώνται ως κύρια θεραπεία των επαναλαμβανόμενων συμπεριφορών. Τα αντικαταθλιπτικά SSRI, όπως η φλουοξετίνη και η φλουβοξαμίνη, έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά στη μείωση των επαναλαμβανόμενων συμπεριφορών, ενώ το διεγερτικό φάρμακο μεθυλφαινιδάτη είναι ευεργετικό για ορισμένα παιδιά με συννοσηρότητα απροσεξίας ή υπερκινητικότητας (Siafis et al., 2022; Ji & Findling, 2015).

Υπάρχουν επίσης και εναλλακτικές θεραπείες. Μια συστηματική ανασκόπηση του 2020 σε ενήλικες με αυτισμό παρείχε αναδυόμενα στοιχεία για τη μείωση του στρες, του άγχους, των μηρυκαστικών σκέψεων, του θυμού και της επιθετικότητας μέσω παρεμβάσεων που βασίζονται στη συνείδηση για τη βελτίωση της ψυχικής υγείας (Benevides et al., 2020).

Αν και χρησιμοποιείται ευρέως ως εναλλακτική θεραπεία για άτομα με αυτισμό, από το 2018 δεν υπάρχουν καλά στοιχεία που να προτείνουν μια δίαιτα χωρίς γλουτένη και καζεΐνη ως τυπική θεραπεία. Μια ανασκόπηση του 2018 κατέληξε στο συμπέρασμα ότι μπορεί να είναι μια θεραπευτική επιλογή για συγκεκριμένες ομάδες παιδιών με αυτισμό, όπως εκείνα με γνωστές τροφικές δυσανεξίες ή αλλεργίες ή με δείκτες τροφικής δυσανεξίας. Οι συγγραφείς ανέλυσαν τις δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν μέχρι σήμερα και οι οποίες μελέτησαν την αποτελεσματικότητα της δίαιτας χωρίς γλουτένη και καζεΐνη σε παιδιά με ΔΑΦ (4 συνολικά). Όλοι συνέκριναν δίαιτα χωρίς γλουτένη και καζεΐνη έναντι της κανονικής δίαιτας με μια

ομάδα ελέγχου (2 διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, 1 διπλή τυφλή δοκιμή διασταύρωσης, 1 μονή-τυφλή δοκιμή). Σε δύο από τις μελέτες, των οποίων η διάρκεια ήταν 12 και 24 μήνες, εντοπίστηκε σημαντική βελτίωση στα συμπτώματα ΔΑΦ (ποσοστό αποτελεσματικότητας 50%). Στις άλλες δύο μελέτες, των οποίων η διάρκεια ήταν 3 μήνες, δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι μπορεί να χρειαστεί μεγαλύτερη διάρκεια διαίτας για να επιτευχθεί η βελτίωση των συμπτωμάτων της ΔΑΦ (Gogou & Kolios, 2018).

Τα αποτελέσματα μιας συστηματικής ανασκόπησης των παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση των αποτελεσμάτων υγείας μεταξύ ενηλίκων με αυτισμό βρήκαν αναδυόμενα στοιχεία που υποστηρίζουν παρεμβάσεις που βασίζονται στην ενσυνειδητότητα για τη βελτίωση της ψυχικής υγείας. Αυτό περιλαμβάνει μείωση του στρες, του άγχους, των μηρυκαστικών σκέψεων, του θυμού και της επιθετικότητας. Επίσης, η μουσικοθεραπεία πιθανώς βελτιώνει τις κοινωνικές αλληλεπιδράσεις, τη λεκτική επικοινωνία και τις δεξιότητες μη λεκτικής επικοινωνίας. Μελέτες για τη θεραπεία με κατοικίδια έχουν δείξει θετικά αποτελέσματα (Benevides et al., 2020; Geretsegger et al., 2022; Rumayor & Thrasher, 2017).

## Κεφάλαιο 2 - Η Επιληψία

### 2.1 Ορισμός

Η επιληψία είναι μια από τις πιο κοινές νευρολογικές καταστάσεις. Η επιληπτική κρίση είναι μια ξαφνική αλλοίωση της νευρολογικής λειτουργίας που προκαλείται από την υπερβολική, υπερσύγχρονη εκκένωση νευρώνων στον εγκέφαλο. Η επιληπτική κρίση χρησιμοποιείται για τη διάκριση μιας κρίσης που προκαλείται από μη φυσιολογική πυροδότηση νευρώνων από ένα μη επιληπτικό συμβάν, όπως μια ψυχογενής κρίση (Stafstrom & Carmant, 2015).

Μια κρίση είναι μια σύντομη, υπερβολική εκκένωση ηλεκτρικής δραστηριότητας στον εγκέφαλο που αλλάζει παροδικά τη συμπεριφορά. Οι νευρώνες επικοινωνούν μέσω χημικών και ηλεκτρικών σημάτων και σχηματίζουν δίκτυα με άλλους νευρώνες. Στις περισσότερες κρίσεις, ο σχετικά μικρός αριθμός μη φυσιολογικών νευρώνων προκαλεί αλλαγές σε άλλους γειτονικούς ή δικτυωμένους νευρώνες. Κατά τη διάρκεια μιας κρίσης υπάρχει μια προοδευτική συγκέντρωση άλλων νευρώνων στο δίκτυο με αποτέλεσμα ένα μοτίβο υπερσυγχρονισμού. Αυτή η μη φυσιολογική διάδοση συμβαίνει λόγω ανεπαρκούς αναστολής, υπερβολικής διέγερσης ή και των δύο εντός του νευρωνικού δικτύου. Μπορεί να είναι συγγενής ή να αναπτυχθεί οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της ζωής (Milligan, 2021).

Η επιληψία είναι η κατάσταση των επαναλαμβανόμενων, απρόκλητων κρίσεων. Η επιληψία έχει πολλές αιτίες, καθεμία από τις οποίες αντικατοπτρίζει την υποκείμενη εγκεφαλική δυσλειτουργία. Μια κρίση που προκαλείται από μια αναστρέψιμη προσβολή (π.χ. πυρετός, υπογλυκαιμία) δεν εμπίπτει στον ορισμό της επιληψίας επειδή είναι μια βραχύβια δευτερεύουσα κατάσταση, όχι μια χρόνια κατάσταση (Shorvon et al., 2011).

Η επιληψία ορίζεται ως μια διαταραχή του εγκεφάλου που χαρακτηρίζεται από μια διαρκή προδιάθεση για πρόκληση επιληπτικών κρίσεων και από τις νευροβιολογικές, γνωστικές, ψυχολογικές και κοινωνικές συνέπειες αυτής της πάθησης. Αυτός ο ορισμός υπογραμμίζει ότι η επιληψία αποτελείται όχι μόνο από τη νευροβιολογία των

κρίσεων αλλά και από τις συναφείς νευροψυχοκοινωνικές συννοσηρότητες. Ο πιο πρόσφατος ορισμός της επιληψίας απαιτεί την εμφάνιση τουλάχιστον 1 επιληπτική κρίση. Μετά από μία μόνο κρίση, η επιληψία μπορεί να διαγνωστεί εάν η κρίση ήταν απρόκλητη (π.χ. άσχετη με ναρκωτικά, αλκοόλ, υπوناτριαιμία ή ανωμαλία της γλυκόζης) και ο ασθενής έχει >60% πιθανότητα να έχει άλλη μια απρόκλητη κρίση (Milligan, 2021).

Η επιληψία ορίζεται πλήρως ως εξής: Είναι μια ασθένεια του εγκεφάλου που χαρακτηρίζεται από οποιαδήποτε από τις ακόλουθες καταστάσεις: 1) Τουλάχιστον 2 απρόκλητες (ή αντανακλαστικές) κρίσεις που εμφανίζονται με διαφορά >24 ωρών μεταξύ τους, 2) 1 απρόκλητη (ή αντανακλαστική) κρίση και πιθανότητα περαιτέρω επιληπτικών κρίσεων παρόμοια με τον γενικό κίνδυνο υποτροπής (τουλάχιστον 60%) μετά από 2 απρόκλητες κρίσεις, που θα συμβούν τα επόμενα 10 χρόνια, 3) διάγνωση συνδρόμου επιληψίας (Fisher et al., 2014).

Το σύνδρομο επιληψίας αναφέρεται σε μια ομάδα κλινικών χαρακτηριστικών που εμφανίζονται σταθερά μαζί, με παρόμοιους τύπους κρίσεων, ηλικία έναρξης, ευρήματα ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος, παράγοντες πυροδότησης, γενετική, φυσική ιστορία, πρόγνωση και ανταπόκριση σε αντιεπιληπτικά φάρμακα (Stafstrom & Carmant, 2015).

## **2.2 Επιδημιολογία**

Η επιληψία είναι μια από τις πιο συχνές νευρολογικές παθήσεις, με συχνότητα εμφάνισης περίπου 50 νέων περιπτώσεων ετησίως ανά 100.000 πληθυσμού. Περίπου το 1% του πληθυσμού πάσχει από επιληψία και περίπου το ένα τρίτο των ασθενών έχει ανθεκτική επιληψία (δηλαδή, επιληπτικές κρίσεις που δεν ελέγχονται από δύο ή περισσότερα κατάλληλα επιλεγμένα αντιεπιληπτικά φάρμακα ή άλλες θεραπείες). Περίπου το 75% της επιληψίας ξεκινά κατά την παιδική ηλικία, αντανακλώντας την αυξημένη ευαισθησία του αναπτυσσόμενου εγκεφάλου σε επιληπτικές κρίσεις (Stafstrom & Carmant, 2015).

Η επιληψία επηρεάζει περισσότερους από 3,4 εκατομμύρια ανθρώπους στις Ηνωμένες Πολιτείες (1,2% του πληθυσμού των ΗΠΑ) και περισσότερους από 65



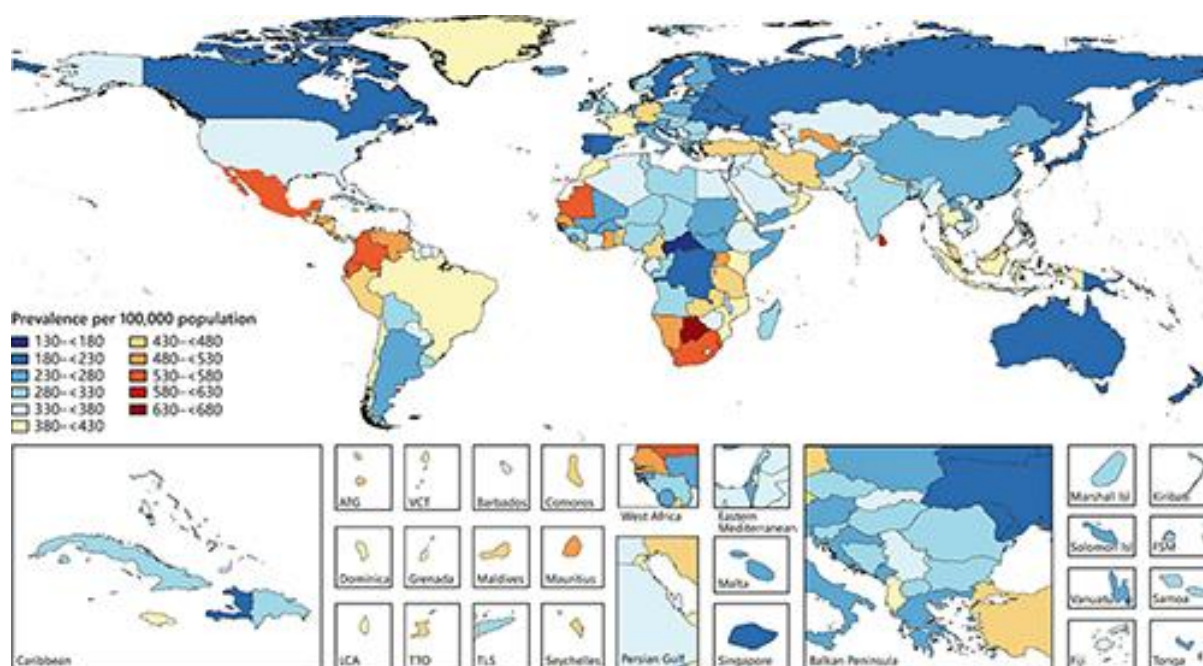
εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως. Ο επιπολασμός κατά τη διάρκεια της ζωής είναι 3%. Επηρεάζει άτομα κάθε ηλικίας και υπόβαθρου, αλλά πιο συχνά ξεκινά πριν από την ηλικία του 1 έτους και αυξάνεται ξανά μετά την ηλικία των 50 ετών, με την υψηλότερη συχνότητα μετά την ηλικία των 75,5 ετών. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, περίπου 1 στα 26 άτομα θα αναπτύξει επιληψία κάποια στιγμή σε τη διάρκεια της ζωής τους. Το ετήσιο κόστος της επιληψίας στις Ηνωμένες Πολιτείες είναι πάνω από 12,5 δισεκατομμύρια δολάρια. Μόνο το 44% των Αμερικανών ενηλίκων με επιληψία ανέφερε ότι οι κρίσεις τους ελέγχονται. Το υπόλοιπο 30% των ασθενών έχει επιληψία ανθεκτική στα φάρμακα, η οποία είναι η αποτυχία επαρκών δοκιμών με 2 ανεκτά, κατάλληλα επιλεγμένα και χρησιμοποιημένα προγράμματα αντιεπιληπτικών φαρμάκων για την επίτευξη διακοπής επιληπτικών κρίσεων (Milligan, 2021).

Η επιληψία ευθύνεται για ένα σημαντικό ποσοστό της παγκόσμιας επιβάρυνσης ασθενειών, επηρεάζοντας περίπου 50 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως. Το εκτιμώμενο ποσοστό του γενικού πληθυσμού με ενεργή επιληψία (δηλαδή συνεχιζόμενες κρίσεις ή με ανάγκη θεραπείας) σε μια δεδομένη χρονική στιγμή είναι μεταξύ 4 και 10 ανά 1000 άτομα. Παγκοσμίως, υπολογίζεται ότι 5 εκατομμύρια άνθρωποι διαγιγνώσκονται με επιληψία κάθε χρόνο. Στις χώρες υψηλού εισοδήματος, υπολογίζεται ότι 49 ανά 100.000 άτομα διαγιγνώσκονται με επιληψία κάθε χρόνο. Σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, ο αριθμός αυτός μπορεί να φτάσει τα 139 ανά 100.000. Αυτό πιθανότατα οφείλεται στον αυξημένο κίνδυνο ενδημικών καταστάσεων όπως η ελονοσία. Σχεδόν το 80% των ατόμων με επιληψία ζουν σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος (WHO, 2022b).

Επίσης, η επίπτωση και ο επιπολασμός της επιληψίας είναι ελαφρώς υψηλότερη στους άνδρες από ότι στις γυναίκες. Η διαφορά μπορεί να εξηγηθεί από τον διαφορετικό επιπολασμό των πιο κοινών παραγόντων κινδύνου και την απόκρυψη της πάθησης στις γυναίκες για κοινωνικοπολιτιστικούς λόγους σε ορισμένες περιοχές (Fiest et al., 2017).

Η συχνότητα της επιληψίας είναι υψηλότερη στις νεότερες και μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες, με εκτιμήσεις 86 ανά 100.000 ετησίως σε έναν καλά καθορισμένο πληθυσμό κατά το πρώτο έτος της ηλικίας, μια τάση μείωσης σε περίπου 23-31 ανά 100.000 σε άτομα ηλικίας 30-59 ετών και επακόλουθη αύξηση έως και 180 ανά 100.000 στην ηλικιακή ομάδα άνω των 85 ετών. Στα παιδιά, η συχνότητα της επιληψίας είναι

υψηλότερη κατά το πρώτο έτος της ζωής και μειώνεται στα επίπεδα των ενηλίκων μέχρι το τέλος της ηλικίας των 10 ετών. Οι εστιακές κρίσεις είναι ο κυρίαρχος τύπος κρίσεων τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες. Ο πιο συνηθισμένος τύπος εστιακής κρίσης είναι μια κρίση εστιακής μειωμένης επίγνωσης (που αντιπροσωπεύει περίπου το 36% όλων των ατόμων με επιληπτικές κρίσεις) (Beghi, 2020).



Εικόνα 7. Επιπολασμός ανά 100.000 άτομα της ιδιοπαθούς επιληψίας ανά χώρα το 2016

(Πηγή: Beghi, 2020)

## 2.3 Συμπτώματα

Τα χαρακτηριστικά των επιληπτικών κρίσεων ποικίλλουν και εξαρτώνται από το σημείο στον εγκέφαλο που ξεκινά για πρώτη φορά η διαταραχή και πόσο μακριά εξαπλώνεται. Παρουσιάζονται προσωρινά συμπτώματα, όπως απώλεια της επίγνωσης ή της συνείδησης, και διαταραχές της κίνησης, της αίσθησης (συμπεριλαμβανομένης της όρασης, της ακοής και της γεύσης), της διάθεσης ή άλλων γνωστικών λειτουργιών. Τα άτομα με επιληψία τείνουν να έχουν περισσότερα σωματικά προβλήματα (όπως κατάγματα και μώλωπες από τραυματισμούς που σχετίζονται με

επιληπτικές κρίσεις), καθώς και υψηλότερα ποσοστά ψυχολογικών καταστάσεων, συμπεριλαμβανομένου του άγχους και της κατάθλιψης. Ομοίως, ο κίνδυνος πρόωρου θανάτου σε άτομα με επιληψία είναι έως και τρεις φορές υψηλότερος από τον γενικό πληθυσμό, με τα υψηλότερα ποσοστά πρόωρης θνησιμότητας να εντοπίζονται σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος και σε αγροτικές περιοχές. Ένα μεγάλο ποσοστό των αιτιών θανάτου που σχετίζονται με την επιληψία, ειδικά σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, είναι δυνητικά αποτρέψιμες, όπως πτώσεις, πνιγμοί, εγκαύματα και παρατεταμένες κρίσεις (WHO, 2022b).

Ο πιο κοινός τύπος (60%) των κρίσεων είναι οι σπασμοί που περιλαμβάνουν ακούσιες μυϊκές συσπάσεις. Από αυτούς, το ένα τρίτο ξεκινούν ως γενικευμένες κρίσεις από την αρχή, επηρεάζοντας και τα δύο ημισφαίρια του εγκεφάλου και βλάπτοντας τη συνείδηση. Τα δύο τρίτα ξεκινούν ως εστιακές κρίσεις (που επηρεάζουν το ένα ημισφαίριο του εγκεφάλου) που μπορεί να εξελιχθούν σε γενικευμένες κρίσεις. Το υπόλοιπο 40% των κρίσεων είναι μη σπασμωδικές. Ένα παράδειγμα αυτού του τύπου είναι η κρίση απουσίας, η οποία εμφανίζεται ως μειωμένο επίπεδο συνείδησης και συνήθως διαρκεί περίπου 10 δευτερόλεπτα (National Clinical Guideline Centre, 2012).

Οι κρίσεις μπορεί να περιλαμβάνουν αισθητικά (οπτικά, ακοή ή όσφρηση), ψυχικά, αυτόνομα και κινητικά φαινόμενα ανάλογα με το τμήμα του εγκεφάλου που εμπλέκεται. Τα μυϊκά τραντάγματα μπορεί να ξεκινήσουν σε μια συγκεκριμένη μυϊκή ομάδα και να εξαπλωθούν στις γύρω μυϊκές ομάδες. Μπορεί να προκύψουν αυτοματισμοί, οι οποίοι είναι δραστηριότητες που δημιουργούνται ασυνείδητα και κυρίως απλές επαναλαμβανόμενες κινήσεις, όπως το χτύπημα των χειλιών ή πιο περίπλοκες δραστηριότητες, όπως οι προσπάθειες να πιάσεις κάτι (Engel, 2008).

### **Πίνακας 1. Σημειολογία επιληπτικών κρίσεων**

<b>Εντοπισμός</b>	<b>Σημεία και συμπτώματα</b>
Μεσαίος κροταφικός λοβός (αμυγδαλή, ιππόκαμπος)	Deja vu, jamais vu, αποπροσωποποίηση, οσφρητικές παραισθήσεις, στοματικοί και χειρωνακτικοί αυτοματισμοί, διακοπή συμπεριφοράς, εφίδρωση, ωχρότητα, επιγαστρικές αισθήσεις, άγχος, φόβος
Κροταφικός λοβός	Ακουστικές παραισθήσεις, αφασία
Μετωπιαίος λοβός	Ετερόπλευρη απόκλιση βλέμματος, ετερόπλευρη ανάστροφη κίνηση του κεφαλιού, παράξενες υπερκινητικές κινήσεις
Βρεγματικός λοβός	Αμφίπλευρο μυρμήγκιασμα και άλλα σωματοαισθητικά φαινόμενα
Ινιακός λοβός	Οπτικές ψευδαισθήσεις, απώλεια όρασης

(Πηγή: Milligan, 2021)

### **2.3.1 Κατηγορίες επιληπτικών κρίσεων**

Υπάρχουν διαφορετικοί τύποι επιληπτικών κρίσεων. Η ταξινόμηση του τύπου επιληπτικών κρίσεων έχει σημαντικές συνέπειες για τον προσδιορισμό της αιτιολογίας, της βέλτιστης θεραπείας και της συνολικής πρόγνωσης. Οι κρίσεις ταξινομούνται με βάση την εμφάνιση της κρίσης και τα μέρη του εγκεφαλικού φλοιού που εμπλέκονται στην κρίση. Το σύστημα ταξινόμησης του 2017 για τις κρίσεις και την επιληψία (International League Against Epilepsy) βασίζεται στο αρχικό σύστημα ταξινόμησης, αλλά δίνει έμφαση στους ενημερωμένους όρους με στόχο να είναι πιο κατανοητοί. Το πρώτο βήμα στην ταξινόμηση των επιληπτικών κρίσεων είναι να προσδιοριστεί εάν οι κρίσεις είναι εστιακές στην έναρξη (περιλαμβάνουν ένα εντοπισμένο δίκτυο νευρώνων) ή γενικευμένες στην έναρξη (ταχεία εμπλοκή ενός διμερώς κατανεμημένου νευρωνικού δικτύου). Οι εστιακές κρίσεις οφείλονται σε μια μικρή ομάδα νευρώνων που έχουν ενισχύσει τη διεγερσιμότητα και την ικανότητα περιστασιακής εξάπλωσης αυτής της δραστηριότητας σε γειτονικές περιοχές και ως εκ τούτου προκαλούν επιληπτικές κρίσεις. Μια κρίση μπορεί να ξεκινήσει σε οποιονδήποτε λοβό του εγκεφάλου, αλλά ο πιο κοινός λοβός είναι ο κροταφικός λοβός, ιδιαίτερα ο θεματικός κροταφικός

λοβός που περιέχει την αμυγδαλή και τον ιππόκαμπο. Οι κλινικές εκδηλώσεις μιας εστιακής κρίσης θα εξαρτηθούν από τη φυσιολογική λειτουργία της περιοχής της φλοιώδους που εμπλέκεται στην κρίση. Κατά τη διάρκεια μιας εστιακής κρίσης, μπορεί να υπάρχει διατήρηση της συνείδησης και πλήρης επίγνωση καθ' όλη τη διάρκεια της κρίσης. Στην παλαιότερη ονοματολογία, αυτός ο τύπος επιληπτικών κρίσεων αναφερόταν ως «απλή μερική κρίση» ή «αύρα». Στο σύστημα ταξινόμησης του 2017, αυτός ο τύπος επιληπτικών κρίσεων ονομάζεται ακριβέστερα «επιληπτική κρίση με επίγνωση της εστίας». Κατά τη διάρκεια μιας εστιακής επιληπτικής κρίσης, ο ασθενής είναι σε εγρήγορση και μπορεί να ανταποκριθεί και θυμάται την κρίση. Οι εστιακές κρίσεις μπορούν είτε να εξελιχθούν σε αλλοιωμένη επίγνωση είτε να ξεκινήσουν με αλλοιωμένη επίγνωση, κατά τη διάρκεια του οποίου ο ασθενής έχει αλλοιωμένη ανταπόκριση και μνήμη. Αυτός ο τύπος επιληπτικών κρίσεων ονομάζεται εστιακή κρίση με μειωμένη επίγνωση, και το παλαιότερο σύστημα ταξινόμησης ονομαζόταν σύνθετη μερική κρίση. Οι αυτοματισμοί είναι συνηθισμένοι κατά τη διάρκεια εστιακών κρίσεων με μειωμένη επίγνωση και μπορεί να περιλαμβάνουν τα μάτια (π.χ. ανοιγόκλεισμα), το στόμα (π.χ. χτύπημα χειλιών και μάσημα), τα χέρια (π.χ. κούνημα και μάζεμα), φωνές (π.χ. γρυλίσματα και επανάληψη λέξεων ή φράσεων), ή πιο σύνθετες πράξεις (π.χ. περπάτημα). Αυτός ο τύπος σπασμών διαρκεί γενικά από 30 δευτερόλεπτα έως 2 λεπτά και ακολουθείται από μια σύντομη περίοδο σύγχυσης και κόπωσης. Μια εστιακή επιληπτική κρίση μπορεί να εξαπλωθεί σε δίκτυα και στα δύο εγκεφαλικά ημισφαίρια που οδηγούν σε τονικοκλονικές κινήσεις. Αυτή η διαδικασία ονομάζεται εστιακή έως αμφοτερόπλευρη τονική-κλονική. Αυτός ο όρος διακρίνει τους σπασμούς που αρχίζουν εστιακά και εξαπλώνονται, εστιακές σε αμφοτερόπλευρες τονικοκλονικές, από πρωτογενείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις, οι οποίες έχουν διαφορετικό μηχανισμό και αιτιολογία. Οι πρωτογενείς γενικευμένες κρίσεις περιλαμβάνουν αμφοτερόπλευρα καταναμημένα δίκτυα κατά την έναρξη (Scheffer et al., 2017).

Υπάρχουν έξι κύριοι τύποι γενικευμένων κρίσεων: τονικοκλονική, τονική, κλονική, μυοκλονική, αφαίρεση και άτονη. Όλα περιλαμβάνουν απώλεια συνείδησης και συνήθως συμβαίνουν χωρίς προειδοποίηση. Οι τονικοκλονικές κρίσεις συμβαίνουν με μια σύσπαση των άκρων που ακολουθείται που διαρκεί 10-30 δευτερόλεπτα (η τονική φάση). Μπορεί να ακουστεί ένα κλάμα λόγω σύσπασης των μυών του στήθους, που ακολουθείται από ένα τίναγμα των άκρων ταυτόχρονα (κλονική φάση).

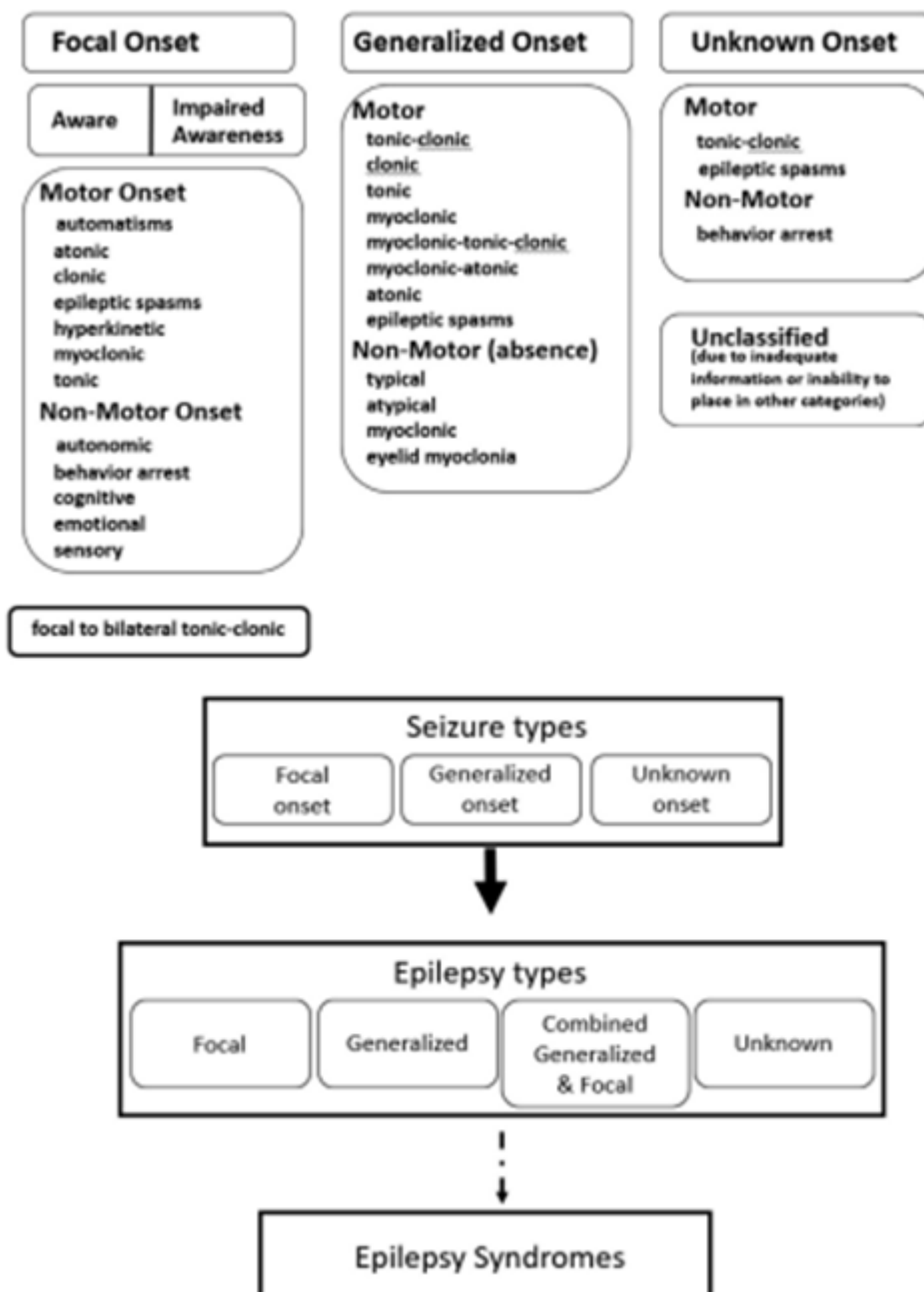
Οι τονικές κρίσεις προκαλούν συνεχείς συσπάσεις των μυών. Ένα άτομο συχνά γίνεται μπλε καθώς διακόπτεται η αναπνοή. Στις κλονικές κρίσεις υπάρχει τίναγμα των άκρων. Αφού σταματήσει το κούνημα, μπορεί να χρειαστούν 10–30 λεπτά για να επιστρέψει το άτομο στο φυσιολογικό. Απώλεια του ελέγχου του εντέρου ή της ουροδόχου κύστης μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια μιας κρίσης. Τα άτομα που παρουσιάζουν κρίση μπορεί να δαγκώσουν τη γλώσσα τους, είτε στην άκρη είτε στα πλάγια. Τα δαγκώματα της γλώσσας είναι επίσης σχετικά συχνά σε ψυχογενείς μη επιληπτικές κρίσεις. Οι μυοκλονικές κρίσεις περιλαμβάνουν πολύ σύντομους μυϊκούς σπασμούς είτε σε λίγες περιοχές είτε σε όλες τις περιοχές. Αυτές μερικές φορές προκαλούν πτώση του ατόμου, κάτι που μπορεί να προκαλέσει τραυματισμό. Οι κρίσεις αφάιρεσης μπορεί να είναι ανεπαίσθητες με μια μικρή μόνο στροφή του κεφαλιού ή του ματιού που αναβοσβήνει με μειωμένη συνείδηση. Τυπικά, το άτομο δεν πέφτει και επιστρέφει στο φυσιολογικό αμέσως μετά το τέλος. Οι ατονικές κρίσεις περιλαμβάνουν απώλεια μυϊκής δραστηριότητας για περισσότερο από ένα δευτερόλεπτο, που συνήθως συμβαίνουν και στις δύο πλευρές του σώματος. Οι σπανιότεροι τύποι επιληπτικών κρίσεων μπορεί να προκαλέσουν ακούσιο αφύσικο γέλιο, κλάμα ή πιο περίπλοκες εμπειρίες όπως déjà vu (Panayiotopoulos, 2010).

Περίπου το 6% των ατόμων με επιληψία έχουν επιληπτικές κρίσεις που συχνά πυροδοτούνται από συγκεκριμένα γεγονότα και είναι γνωστές ως αντανακλαστικές κρίσεις. Όσοι πάσχουν από αντανακλαστική επιληψία έχουν επιληπτικές κρίσεις που προκαλούνται μόνο από συγκεκριμένα ερεθίσματα. Οι συνήθεις παράγοντες ενεργοποίησης περιλαμβάνουν φώτα που αναβοσβήνουν και ξαφνικούς θορύβους. Σε ορισμένους τύπους επιληψίας, οι επιληπτικές κρίσεις συμβαίνουν συχνότερα κατά τη διάρκεια του ύπνου, και σε άλλους τύπους εμφανίζονται σχεδόν μόνο κατά τον ύπνο (Tinuper et al., 2007).

Μετά το ενεργό τμήμα μιας κρίσης υπάρχει τυπικά μια περίοδος ανάρρωσης κατά την οποία υπάρχει σύγχυση, πριν επιστρέψει ένα φυσιολογικό επίπεδο συνείδησης. Συνήθως διαρκεί 3 έως 15 λεπτά αλλά μπορεί να διαρκέσει για ώρες. Άλλα κοινά συμπτώματα περιλαμβάνουν αίσθημα κόπωσης, πονοκέφαλο, δυσκολία στην ομιλία και μη φυσιολογική συμπεριφορά. Η ψύχωση μετά από επιληπτική κρίση είναι σχετικά συχνή και εμφανίζεται στο 6-10% των ανθρώπων. Συχνά οι άνθρωποι δεν θυμούνται τι συνέβη κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Τοπική αδυναμία, γνωστή

ως παράλυση Todd, μπορεί επίσης να εμφανιστεί μετά από μια εστιακή κρίση. Συνήθως διαρκεί από δευτερόλεπτα έως λεπτά, αλλά σπάνια μπορεί να διαρκέσει μια ή δύο ημέρες (Holmes, 2008).

Ορισμένες μορφές επιληψίας μπορούν να ταξινομηθούν ως σύνδρομο επιληψίας. Στα παραδείγματα των συνδρόμων επιληψίας περιλαμβάνονται οι βρεφικοί σπασμοί (σύνδρομο West), το σύνδρομο Lennox-Gastaut, και η νεανική μυοκλονική επιληψία (Scheffer et al., 2017).



## Εικόνα 8. Κατηγοριοποίηση επιληπτικών κρίσεων

(Πηγή: Milligan, 2021)

### 2.4 Αιτιολογία

Η επιληψία μπορεί να έχει τόσο γενετικά όσο και επίκτητα αίτια, με την αλληλεπίδραση αυτών των παραγόντων σε πολλές περιπτώσεις. Οι εδραιωμένες επίκτητες αιτίες περιλαμβάνουν σοβαρό εγκεφαλικό τραύμα, εγκεφαλικό επεισόδιο, όγκους και εγκεφαλικά προβλήματα που προκύπτουν από προηγούμενη λοίμωξη. Στο 60% περίπου των περιπτώσεων, η αιτία είναι άγνωστη. Οι επιληψίες που προκαλούνται από γενετικά αίτια είναι πιο συχνές μεταξύ των νεότερων ατόμων, ενώ οι όγκοι του εγκεφάλου και τα εγκεφαλικά είναι πιο πιθανά σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας. Οι επιληπτικές κρίσεις μπορεί επίσης να εμφανιστούν ως συνέπεια άλλων προβλημάτων υγείας. ευρύτερη ταξινόμηση των διαταραχών που σχετίζονται με επιληπτικές κρίσεις και όχι της ίδιας της επιληψίας (Balestrini et al., 2021).

Η γενετική πιστεύεται ότι εμπλέκεται στην πλειονότητα των περιπτώσεων, είτε άμεσα είτε έμμεσα. Ορισμένες επιληψίες οφείλονται σε ένα μόνο γονιδιακό ελάττωμα (1–2%). Τα περισσότερα οφείλονται στην αλληλεπίδραση πολλαπλών γονιδίων και περιβαλλοντικών παραγόντων. Κάθε ένα από τα μεμονωμένα γονιδιακά ελαττώματα είναι σπάνια, με περισσότερα από 200 σε όλα περιγράφονται. Τα περισσότερα γονίδια που εμπλέκονται επηρεάζουν τους διαύλους ιόντων, είτε άμεσα είτε έμμεσα. Αυτά περιλαμβάνουν γονίδια για τους ίδιους τους διαύλους ιόντων, ένζυμα, GABA και υποδοχείς συζευγμένους με πρωτεΐνη G (Pandolfo, 2011).

Στα πανομοιότυπα δίδυμα, εάν το ένα προσβληθεί, υπάρχει 50-60% πιθανότητα να επηρεαστεί και το άλλο. Σε μη πανομοιότυπα δίδυμα, ο κίνδυνος είναι 15%. Αυτοί οι κίνδυνοι είναι μεγαλύτεροι σε άτομα με γενικευμένες και όχι εστιακές κρίσεις. Εάν



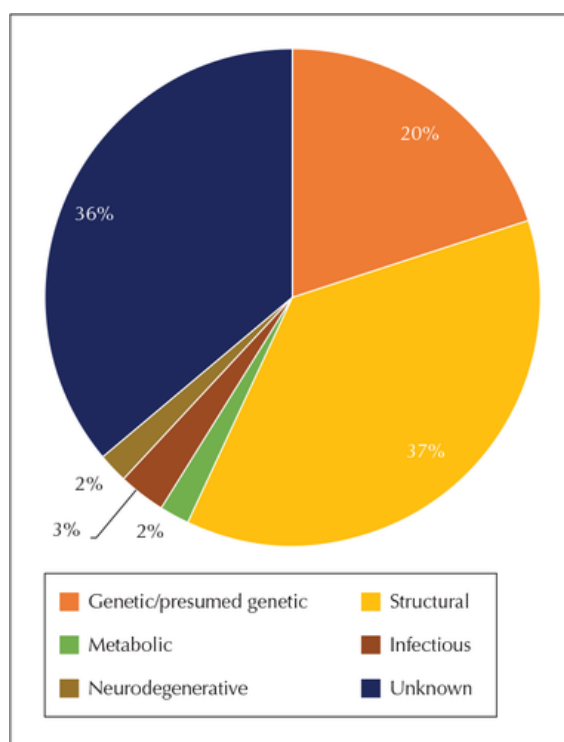
προσβληθούν και τα δύο δίδυμα, τις περισσότερες φορές έχουν το ίδιο επιληπτικό σύνδρομο (70-90%). Άλλοι στενοί συγγενείς ενός ατόμου με επιληψία έχουν πενταπλάσιο κίνδυνο από αυτόν του γενικού πληθυσμού. Μεταξύ 1 και 10% των ατόμων με σύνδρομο Down και 90% αυτών με σύνδρομο Angelman έχουν επιληψία (Bhalla et al., 2011).

Οι φακοματώσεις, γνωστές και ως νευροδερματικές διαταραχές, είναι μια ομάδα πολυσυστημικών ασθενειών που επηρεάζουν περισσότερο το δέρμα και το κεντρικό νευρικό σύστημα. Οφείλονται σε ελαττωματική ανάπτυξη του εμβρυϊκού εξωδερμικού ιστού που τις περισσότερες φορές οφείλεται σε μία μόνο γενετική μετάλλαξη. Ο εγκέφαλος, καθώς και άλλοι νευρικοί ιστοί και το δέρμα, προέρχονται όλα από το εξώδερμα και έτσι η ελαττωματική ανάπτυξη μπορεί να οδηγήσει σε επιληψία καθώς και σε άλλες εκδηλώσεις όπως αυτισμό και διανοητική αναπηρία. Ορισμένοι τύποι φακοματώσεων, όπως η οζώδης σκλήρυνση και το σύνδρομο Sturge-Weber έχουν υψηλότερο επιπολασμό επιληψίας σε σχέση με άλλους, όπως η νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (Stafstrom et al., 2017).

Η επιληψία μπορεί να εμφανιστεί ως αποτέλεσμα πολλών άλλων καταστάσεων, συμπεριλαμβανομένων όγκων, εγκεφαλικών επεισοδίων, τραύματος στο κεφάλι, προηγούμενων λοιμώξεων του κεντρικού νευρικού συστήματος, γενετικών ανωμαλιών και ως αποτέλεσμα εγκεφαλικής βλάβης κατά τη γέννηση. Από αυτούς με όγκους στον εγκέφαλο, σχεδόν το 30% έχει επιληψία, γεγονός που τους καθιστά την αιτία περίπου στο 4% των περιπτώσεων. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος για όγκους στον κροταφικό λοβό και για αυτούς που αναπτύσσονται αργά. Άλλες μαζικές βλάβες όπως οι δυσπλασίες αγγείων του εγκεφάλου και οι αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες έχουν κινδύνους τόσο υψηλούς όσο 40-60%. Από αυτούς που έχουν υποστεί εγκεφαλικό, το 2-4% αναπτύσσουν επιληψία. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, τα εγκεφαλικά αντιπροσωπεύουν το 15% των περιπτώσεων και πιστεύεται ότι είναι η αιτία στο 30% των ηλικιωμένων. Μεταξύ 6 και 20% της επιληψίας πιστεύεται ότι οφείλεται σε τραύμα στο κεφάλι. Η ήπια εγκεφαλική βλάβη αυξάνει τον κίνδυνο περίπου δύο φορές, ενώ η σοβαρή εγκεφαλική βλάβη επταπλασιάζει τον κίνδυνο. Σε όσους έχουν βιώσει ένα ισχυρό τραύμα από πυροβολισμό στο κεφάλι, ο κίνδυνος είναι περίπου 50% (Bhalla et al., 2011).

Ορισμένα στοιχεία συνδέουν την επιληψία και την κοιλιοκάκη και την ευαισθησία στη γλουτένη. Φαίνεται ότι υπάρχει ένα συγκεκριμένο σύνδρομο που περιλαμβάνει κοιλιοκάκη, επιληψία και ασβεστώσεις στον εγκέφαλο. Μια ανασκόπηση του 2012 εκτιμά ότι μεταξύ 1% και 6% των ατόμων με επιληψία έχουν κοιλιοκάκη, ενώ το 1% του γενικού πληθυσμού έχει την πάθηση (Jackson et al., 2012).

Ο κίνδυνος επιληψίας μετά από μηνιγγίτιδα είναι μικρότερος από 10%. Προκαλεί συχνότερα επιληπτικές κρίσεις κατά τη διάρκεια της ίδιας της μόλυνσης. Στην εγκεφαλίτιδα απλού έρπητα ο κίνδυνος επιληπτικών κρίσεων είναι περίπου 50% με υψηλό κίνδυνο επιληψίας μετά (έως 25%). Η επιληψία μπορεί επίσης να εμφανιστεί μετά από άλλες λοιμώξεις του εγκεφάλου όπως η εγκεφαλική ελονοσία, η τοξοπλάσμωση και η τοξοκαρίαση. Η χρόνια χρήση αλκοόλ αυξάνει τον κίνδυνο επιληψίας: όσοι πίνουν έξι μονάδες αλκοόλ την ημέρα έχουν 2,5 φορές αύξηση του κινδύνου. Ο εμβολιασμός δεν αυξάνει τον κίνδυνο επιληψίας. Ο υποσιτισμός είναι ένας παράγοντας κινδύνου που παρατηρείται κυρίως στον αναπτυσσόμενο κόσμο, αν και δεν είναι σαφές ωστόσο εάν είναι άμεση αιτία ή συσχέτιση. Τα άτομα με εγκεφαλική παράλυση έχουν αυξημένο κίνδυνο επιληψίας, με τα μισά άτομα με σπαστική τετραπληγία και σπαστική ημιπληγία να έχουν τη νόσο (Bhalla et al., 2011; Balestrini et al., 2021).



### Εικόνα 9. Αιτιολογία επιληψίας στην Ευρώπη

(Πηγή: Balestrini et al., 2021)

Πίνακας 2. Συνήθεις αιτίες επιληψίας

Ηλικιακή ομάδα	Κοινά αίτια
Βρέφη	Περιγεννητική υποξία, μεταβολικές διαταραχές, ενδοκρανιακή αιμορραγία, γενετικές διαταραχές, αναπτυξιακή και συγγενής κακή ανάπτυξη
Παιδιά	Περιγεννητική ανοξία, τραυματισμός, λοίμωξη, αγγειακές, μεταβολικές, φλοιώδεις δυσπλασίες, γενετικές διαταραχές
Έφηβοι και νέοι ενήλικες	Τραύμα, μόλυνση, γενετικές διαταραχές, όγκος εγκεφάλου
Ενήλικες	Εγκεφαλικό
Ηλικιωμένοι (άνω των 60 ετών)	Εγκεφαλικό επεισόδιο, άνοια, όγκος εγκεφάλου, μόλυνση, τραύμα

(Πηγή: Balestrini et al., 2021)

## 2.5 Διάγνωση

Η διάγνωση της επιληψίας απαιτεί την εμφάνιση τουλάχιστον 1 απρόκλητης κρίσης και πιθανότητα >60% ότι ο ασθενής θα έχει άλλη μια απρόκλητη κρίση. Η πιθανότητα εμφάνισης επακόλουθης κρίσης μπορεί να προσδιοριστεί από την αιτιολογία και το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. Ωστόσο, το αρχικό βήμα στη διάγνωση είναι να προσδιοριστεί εάν το συμβάν ήταν στην πραγματικότητα μια κρίση. Η σπασμωδική συγκοπή και οι ψυχογενείς μη επιληπτικές κρίσεις μπορεί να εμφανίζονται σαν επιληπτικές κρίσεις και συχνά συγχέονται με επιληπτικές κρίσεις (Milligan, 2021).

Το ιστορικό και η νευρολογική εξέταση αποτελούν τους ακρογωνιαίους λίθους της διάγνωσης των κρίσεων και της επιληψίας, ενώ οι εργαστηριακές αξιολογήσεις

χρησιμεύουν ως συμπληρωματικές εξετάσεις. Σημαντικά ιστορικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν το κλινικό πλαίσιο στο οποίο εκδηλώθηκε η κρίση, συμπεριλαμβανομένων των προκαταρκτικών σημείων, των λεπτομερειών της ίδιας της κρίσης, όπως η φαινομενολογία, η ανταπόκριση, και τα εστιακά χαρακτηριστικά. Περαιτέρω έρευνα επικεντρώνεται στο εάν υπάρχει ένα σύνδρομο επιληψίας, καθοδηγεί τη φύση και την έκταση της αξιολόγησης και καθορίζει τη θεραπεία και την πρόγνωση (Stafstrom & Carmant, 2015).

Η νευρολογική εξέταση αξιολογεί εστιακά σημεία που μπορεί να εμπλέκουν ή να εντοπίζουν εγκεφαλική παθολογία. Για παράδειγμα, ο αυξημένος τόνος στη μία πλευρά του σώματος θα μπορούσε να υποδηλώνει παθολογία στο ετερόπλευρο ημισφαίριο, όπως δυσπλασία του φλοιού. Η γενική φυσική εξέταση είναι επίσης σημαντική για να διαπιστωθεί εάν ο ασθενής έχει μια υποκείμενη πάθηση. Για παράδειγμα, τα μη φυσιολογικά σημάδια του δέρματος θα μπορούσαν να υποδεικνύουν μια νευροδερματική διαταραχή στην οποία είναι συχνή η επιληψία, όπως η κονδυλώδης σκλήρυνση ή η νευροϊνωμάτωση (National Clinical Guideline Centre, 2012).

Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα είναι μια καταγραφή της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου. Μπορεί να ανιχνεύσει μη φυσιολογική ηλεκτρική δραστηριότητα, όπως εστιακές αιχμές ή κύματα (εστιακή επιληψία) ή διάχυτα αμφίπλευρα κύματα αιχμής (γενικευμένη επιληψία). Ένα ηλεκτροεγκεφαλογράφημα ρουτίνας θα περιλαμβάνει, κατά προτίμηση, εγρήγορση, υπνηλία και ύπνο, επειδή ο επιπολασμός των επιληπτικών ανωμαλιών ποικίλλει σε αυτές τις διαφορετικές καταστάσεις συνείδησης. Η ταυτόχρονη παρακολούθηση βίντεο-ηλεκτροεγκεφαλογράφηματος για ώρες έως μέρες μπορεί να αυξήσει τη διαγνωστική απόδοση ή να διαφοροποιήσει μια επιληπτική κρίση από ένα μη επιληπτικό συμβάν. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα μπορεί να είναι επανειλημμένα φυσιολογικό σε κάποιον με επιληψία, ειδικά εάν οι κρίσεις ξεκινούν στον μετωπιαίο ή στον κροταφικό λοβό. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η ενδοκρανιακή παρακολούθηση, συνήθως στο πλαίσιο της προεγχειρητικής αξιολόγησης, μπορεί να είναι απαραίτητη για τον καθορισμό της εστίας της κρίσης (Verrotti et al., 2012).

Η αξονική τομογραφία και η μαγνητική τομογραφία είναι σημαντικά συμπληρωματικά στην κλινική εξέταση. Οι τεχνικές νευροαπεικόνισης είναι ιδιαίτερα

ευαίσθητες για δομικές βλάβες του κεντρικού νευρικού συστήματος. Εστιακά νευρολογικά ευρήματα στην εξέταση (π.χ. μονόπλευρη αδυναμία, ασύμμετρα αντανακλαστικά) επιβάλλουν νευροαπεικόνιση. Η μαγνητική τομογραφία είναι πιο πιθανό να δείξει μια ανωμαλία σε έναν ασθενή με εστιακές κρίσεις, μη φυσιολογικά νευρολογικά ευρήματα ή εστιακές εκφορτίσεις στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. Η μαγνητική τομογραφία είναι πιο ευαίσθητη από την αξονική τομογραφία και επομένως προτιμάται, ειδικά για την ανίχνευση δυσπλασίας του φλοιού, δυσγενεσίας ή σκλήρυνσης του υπόκαμπου. Η ποσοτική ανάλυση όγκου των κροταφικών λοβών με τη βοήθεια υπολογιστή μπορεί να ανιχνεύσει ασυμμετρίες που δεν είναι άμεσα εμφανείς στην οπτική ανάλυση της σάρωσης. Η αξονική τομογραφία είναι πολύτιμη στην οξεία κατάσταση για την ανίχνευση αιμορραγίας, ασβεστοποίησης ή όγκων (Stafstrom & Carmant, 2015).

Πολλές νέες τεχνικές απεικόνισης είναι διαθέσιμες για να βοηθήσουν στην αξιολόγηση της επιληψίας. Η νευροαπεικόνιση αποκαλύπτει την αιτία μιας πρώτης κρίσης περίπου στο 28% των περιπτώσεων. Η νευροαπεικόνιση μπορεί να αποκαλύψει κροταφική σκλήρυνση, εγκεφαλικούς όγκους και ορισμένες νευροαναπτυξιακές ανωμαλίες όπως φλοιώδη δυσπλασία και άλλες δομικές ανωμαλίες. Οι ανωμαλίες της μαγνητικής τομογραφίας μπορούν να συσχετιστούν άμεσα με τη δραστηριότητα του ηλεκτροεγκεφαλογράφηματος. Η λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI) εκμεταλλεύεται την εξάρτηση των επιπέδων οξυγόνου στο αίμα για να απεικονίσει την ενεργοποίηση των νευρώνων και να χαρτογραφήσει την επιληπτική δραστηριότητα. Η φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού μετρά τις συγκεντρώσεις μιας ποικιλίας νευροχημικών ουσιών σε διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου και μερικές φορές μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό μιας εστίας επιληπτικών κρίσεων. Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων απεικονίζει την τοπική χρήση γλυκόζης από τον εγκέφαλο με ασυμμετρίες που υποδηλώνουν περιοχές με ακτινικές ανωμαλίες. Η υπολογιστική τομογραφία εκπομπής ενός φωτονίου συγκρίνει τις τοπικές αποκλίσεις στη ροή του αίματος, πληροφορίες που είναι πιο χρήσιμες όταν καταγράφονται κατά τη διάρκεια μιας κρίσης. Η μαγνητοεγκεφαλογραφία αξιολογεί τα δυναμικά ηλεκτρομαγνητικά πεδία του εγκεφάλου και μπορεί να εντοπίσει καλύτερα τα επιληπτικά δίπολα, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που εφάπτονται στο τριχωτό της κεφαλής, τα οποία μπορεί να παραβλεφθούν από το συμβατικό ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. Αυτές οι προηγμένες μέθοδοι

χρησιμοποιούνται κυρίως σε κέντρα επιληψίας για προχειρουργικές αξιολογήσεις (Kay & Szaflarski, 2014; Caruso et al., 2013).

Καθώς η γενετική βάση των επιλησιών αποκαλύπτεται σταδιακά, οι κλινικές δοκιμές θα διαδραματίζουν ολοένα και πιο κεντρικό ρόλο στην κλινική (Michelucci et al., 2012). Σε αυτό το σημείο, είναι διαθέσιμος γενετικός έλεγχος για πολλά μεμονωμένα γονίδια, καθώς και περίπλοκες γενετικές διαταραχές (Vezzani et al., 2015). Ένας βασικός καρύοτυπος μπορεί να πραγματοποιηθεί για την αξιολόγηση μιας χρωμοσωμικής ανωμαλίας, ειδικά σε έναν ασθενή με δυσμορφικά χαρακτηριστικά. Εάν υπάρχει υποψία συγκεκριμένου συνδρόμου, μπορεί να παραγγελθεί μια ομάδα επιληψίας με επιλεγμένα γονίδια (π.χ. SCN1A για το σύνδρομο Dravet). Η μικροσυστοιχία συγκριτικής υβριδοποίησης γονιδιώματος αξιολογεί στοχευμένες χρωμοσωμικές περιοχές για παραλλαγές αριθμού αντιγράφων. Όταν υπάρχει μεγάλη υποψία για μια γενετική διάγνωση, αλλά άλλες εργασίες δεν είναι αποκαλυπτικές, ο κλινικός ιατρός μπορεί να εξετάσει την αλληλουχία ολόκληρου του εξώματος του ασθενούς και των γονέων, μια τεχνική με ραγδαία επεκτεινόμενη κλινική χρήση, ειδικά σε επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες άγνωστης αιτιολογίας (Olson et al., 2014).

Η διάγνωση της επιληψίας μπορεί να είναι δύσκολη. Ορισμένες άλλες καταστάσεις μπορεί να παρουσιάζουν πολύ παρόμοια σημεία και συμπτώματα με τις επιληπτικές κρίσεις, όπως συγκοπή, υπεραερισμός, ημικρανίες, ναρκοληψία, κρίσεις πανικού και ψυχογενείς μη επιληπτικές κρίσεις. Ειδικότερα, μια συγκοπή μπορεί να συνοδεύεται από ένα σύντομο επεισόδιο σπασμών. Η νυχτερινή επιληψία μετωπιαίου λοβού, που συχνά διαγιγνώσκεται λανθασμένα ως εφιάλτες, θεωρήθηκε ότι ήταν παραυπνία, αλλά αργότερα αναγνωρίστηκε ως σύνδρομο επιληψίας. Οι κρίσεις της παροξυσμικής δυσκινησίας της κινητικής διαταραχής μπορεί να ληφθούν για επιληπτικές κρίσεις. Η λανθασμένη διάγνωση είναι συχνή (συμβαίνει σε περίπου 5 έως 30% των περιπτώσεων). Διαφορετικές μελέτες έδειξαν ότι σε πολλές περιπτώσεις οι επιληπτικές κρίσεις σε εμφανή επιληψία ανθεκτική στη θεραπεία έχουν καρδιαγγειακή αιτία. Περίπου το 20% των ατόμων που επισκέπτονται τις κλινικές επιληψίας έχουν ψυχογενείς μη επιληπτικές κρίσεις και όσοι έχουν ψυχογενείς μη επιληπτικές κρίσεις περίπου το 10% έχουν επίσης επιληψία (Brodtkorb, 2013).

Σε αντίθεση με την ταξινόμηση των επιληπτικών κρίσεων που επικεντρώνεται στο τι συμβαίνει κατά τη διάρκεια μιας κρίσης, η ταξινόμηση των επιλησιών

επικεντρώνεται στα υποκείμενα αίτια. Όταν ένα άτομο εισάγεται στο νοσοκομείο μετά από επιληπτική κρίση, η διαγνωστική εξέταση καταλήγει κατά προτίμηση στην ταξινόμηση της ίδιας της κρίσης (π.χ. τονική) και στον εντοπισμό της υποκείμενης νόσου (π.χ. σκλήρυνση του ιππόκαμπου). Το όνομα της διάγνωσης που τελικά τίθεται εξαρτάται από τα διαθέσιμα διαγνωστικά αποτελέσματα και τους εφαρμοσμένους ορισμούς και ταξινομήσεις (επιληπτικών κρίσεων και επιληψιών) και την αντίστοιχη ορολογία της. Το International League Against Epilepsy (ILAE) παρέχει την ταξινόμηση των επιληψιών και ως εξής (Scheffer et al., 2017):

1. Άγνωστη αιτία (κυρίως γενετική ή εικαζόμενη γενετική προέλευση)
  - Επιληψίες που οφείλονται σε μονογονιδιακές διαταραχές
  - Επιληψίες με σύνθετη κληρονομικότητα
2. Συμπτωματική (που σχετίζεται με σοβαρές ανατομικές ή παθολογικές ανωμαλίες)
  - Κυρίως γενετική ή αναπτυξιακή αιτιότητα
    - Επιληπτικά σύνδρομα
    - Προοδευτικές μυοκλονικές επιληψίες
    - Νευροδερματικά σύνδρομα
    - Άλλες νευρολογικές διαταραχές ενός γονιδίου
    - Διαταραχές της λειτουργίας των χρωμοσωμάτων
    - Αναπτυξιακές ανωμαλίες της εγκεφαλικής δομής
  - Κυρίως επίκτητες αιτίες
    - Σκλήρυνση του ιππόκαμπου
    - Περιγεννητικά και βρεφικά αίτια
    - Εγκεφαλικό τραύμα, όγκος ή μόλυνση
    - Εγκεφαλοαγγειακές διαταραχές
    - Εγκεφαλικές ανοσολογικές διαταραχές

➤ Εκφυλιστικές και άλλες νευρολογικές καταστάσεις

3. Προκαλούμενη (ένας συγκεκριμένος συστημικός ή περιβαλλοντικός παράγοντας είναι η κυρίαρχη αιτία των κρίσεων)
  - Προκλητικοί παράγοντες
  - Αντανακλαστικές επιληψίες
4. Κρυπτογενής (υποτιθέμενη συμπτωματική φύση στην οποία δεν έχει εντοπιστεί η αιτία)

### 2.5.1 Επιληπτικά σύνδρομα

Τα άτομα με επιληψία μπορούν να ταξινομηθούν σε διαφορετικά σύνδρομα με βάση συγκεκριμένα κλινικά χαρακτηριστικά. Αυτά τα χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων την ηλικία στην οποία ξεκινούν οι κρίσεις, τους τύπους κρίσεων και ευρήματα ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος. Ο εντοπισμός ενός συνδρόμου επιληψίας είναι χρήσιμος καθώς βοηθά στον προσδιορισμό των υποκείμενων αιτιών καθώς και στην απόφαση για το ποια αντισπασμωδική φαρμακευτική αγωγή πρέπει να δοκιμαστεί. Τα σύνδρομα επιληψίας διαγιγνώσκονται συχνότερα σε βρέφη και παιδιά. Μερικά παραδείγματα συνδρόμων επιληψίας περιλαμβάνουν την καλοήγη ρολάνδειο επιληψία (2,8 ανά 100.000), την παιδική επιληψία απουσίας (0,8 ανά 100.000) και τη νεανική μυοκλονική επιληψία (0,7 ανά 100.000). Τα σοβαρά σύνδρομα με διάχυτη εγκεφαλική δυσλειτουργία που προκαλούνται, τουλάχιστον εν μέρει, από κάποια πτυχή της επιληψίας, αναφέρονται επίσης ως επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες. Αυτές σχετίζονται με συχνούς κρίσεις που είναι ανθεκτικές στη θεραπεία και σοβαρή γνωστική δυσλειτουργία, για παράδειγμα το σύνδρομο Lennox-Gastaut και το σύνδρομο West (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2012; Neligan, Hauser & Sander, 2012).

Οι επιληψίες με έναρξη στην παιδική ηλικία είναι μια σύνθετη ομάδα ασθενειών με ποικίλα αίτια και χαρακτηριστικά. Μερικοί άνθρωποι δεν έχουν εμφανή υποκείμενα νευρολογικά προβλήματα ή μεταβολικές διαταραχές. Μπορεί να σχετίζονται με ποικίλους βαθμούς διανοητικής αναπηρίας, στοιχεία αυτισμού, άλλες ψυχικές διαταραχές και κινητικές δυσκολίες. Άλλοι έχουν υποκείμενες κληρονομικές



μεταβολικές ασθένειες, χρωμοσωμικές ανωμαλίες, συγκεκριμένα χαρακτηριστικά των ματιών, του δέρματος και του νευρικού συστήματος ή δυσπλασίες στην ανάπτυξη του φλοιού. Μερικές από αυτές τις επιληψίες μπορούν να κατηγοριοποιηθούν στα παραδοσιακά σύνδρομα επιληψίας. Επιπλέον, υπάρχει μια ποικιλία κλινικών συνδρόμων των οποίων το κύριο χαρακτηριστικό δεν είναι η επιληψία, αλλά τα οποία σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο επιληψίας. Για παράδειγμα, μεταξύ 1 και 10% των ατόμων με σύνδρομο Down και 90% αυτών με σύνδρομο Angelman έχουν επιληψία (Pandolfo, 2011).

Τα σύνδρομα στα οποία τα αίτια δεν προσδιορίζονται με σαφήνεια είναι δύσκολο να συνδυαστούν με κατηγορίες της τρέχουσας ταξινόμησης της επιληψίας. Η κατηγοριοποίηση για αυτές τις περιπτώσεις γίνεται κάπως αυθαίρετα. Η κατηγορία ιδιοπαθών (άγνωστη αιτία) της ταξινόμησης του 2011 περιλαμβάνει σύνδρομα στα οποία τα γενικά κλινικά χαρακτηριστικά ή/και η ειδικότητα της ηλικίας υποδηλώνουν έντονα μια υποτιθέμενη γενετική αιτία. Ορισμένα σύνδρομα παιδικής επιληψίας περιλαμβάνονται στην κατηγορία άγνωστης αιτίας στην οποία η αιτία θεωρείται γενετική, για παράδειγμα η καλοήθης ρολάνδειος επιληψία. Άλλοι περιλαμβάνονται στη συμπτωματική παρά την υποτιθέμενη γενετική αιτία (σε τουλάχιστον ορισμένες περιπτώσεις), για παράδειγμα το σύνδρομο Lennox-Gastaut. Τα κλινικά σύνδρομα στα οποία η επιληψία δεν είναι το κύριο χαρακτηριστικό (π.χ. σύνδρομο Angelman) κατηγοριοποιήθηκαν ως συμπτωματικά, αλλά υποστηρίχθηκε ότι περιλαμβάνονται στην κατηγορία των ιδιοπαθών. Η ταξινόμηση των επιληψιών και ιδιαίτερα των συνδρόμων επιληψίας θα αλλάξει με την πρόοδο της έρευνας (Bhalla et al., 2011).

## **2.6 Θεραπεία**

Η επιληψία αντιμετωπίζεται συνήθως με ημερήσια φαρμακευτική αγωγή μόλις εμφανιστεί δεύτερη κρίση, ενώ η φαρμακευτική αγωγή μπορεί να ξεκινήσει μετά την πρώτη κρίση σε άτομα υψηλού κινδύνου για επακόλουθες κρίσεις. Η υποστήριξη της αυτοδιαχείρισης των ανθρώπων της κατάστασής τους μπορεί να είναι χρήσιμη. Σε περιπτώσεις ανθεκτικές στα φάρμακα μπορεί να εξεταστούν διαφορετικές επιλογές διαχείρισης, συμπεριλαμβανομένης μιας ειδικής διαίτας, της εμφύτευσης ενός νευροδιεγέρτη ή της νευροχειρουργικής (Stafstrom & Carmant, 2015).

Η κύρια θεραπεία της επιληψίας είναι τα αντισπασμωδικά φάρμακα, πιθανώς για ολόκληρη τη ζωή του ατόμου. Η επιλογή του αντισπασμωδικού βασίζεται στον τύπο επιληπτικών κρίσεων, στο σύνδρομο επιληψίας, σε άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται, σε άλλα προβλήματα υγείας και στην ηλικία και τον τρόπο ζωής του ατόμου. Ένα μόνο φάρμακο συνιστάται αρχικά (μονοθεραπεία). Εάν αυτό δεν είναι αποτελεσματικό, συνιστάται η μετάβαση σε ένα μόνο άλλο φάρμακο. Συνιστώνται δύο φάρμακα ταυτόχρονα μόνο εάν ένα μόνο φάρμακο δεν έχει αποτέλεσμα. Περίπου το 30% των ανθρώπων συνεχίζουν να έχουν επιληπτικές κρίσεις παρά την αντισπασμωδική θεραπεία (National Clinical Guideline Centre, 2012).

Υπάρχει ένας αριθμός διαθέσιμων φαρμάκων, όπως η φαινυτοΐνη, η καρβαμαζεπίνη και το βαλπροϊκό. Τα στοιχεία δείχνουν ότι η φαινυτοΐνη, η καρβαμαζεπίνη και το βαλπροϊκό μπορεί να είναι εξίσου αποτελεσματικά τόσο σε εστιακούς όσο και σε γενικευμένες κρίσεις. Η καρβαμαζεπίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης φαίνεται να λειτουργεί όπως και η καρβαμαζεπίνη άμεσης αποδέσμευσης και μπορεί να έχει λιγότερες παρενέργειες. Πρόσφατα, το *Nux vomica* και το *Cicuta virosa* έχουν αποδειχθεί ότι παράγουν σημαντικά αντιεπιληπτικά αποτελέσματα και χωρίς παρενέργειες. Το βαλπροϊκό είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικό σε μυοκλονικές κρίσεις και τονικές ή άτονες κρίσεις (Ghosh et al., 2021).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τα φάρμακα αναφέρονται στο 10% των ατόμων, ανάλογα με το πώς και από ποιον συλλέγονται τα δεδομένα. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι δόσοεξαρτώμενες και ήπιες. Μερικά παραδείγματα περιλαμβάνουν αλλαγές διάθεσης, υπνηλία ή αστάθεια στο βάδισμα. Ορισμένα φάρμακα έχουν παρενέργειες που δεν σχετίζονται με τη δόση, όπως εξανθήματα, ηπατική τοξικότητα ή καταστολή του μυελού των οστών. Έως και το ένα τέταρτο των ανθρώπων σταματούν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Ορισμένα φάρμακα συνδέονται με γενετικές ανωμαλίες όταν χρησιμοποιούνται στην εγκυμοσύνη. Πολλά από τα κοινά χρησιμοποιούμενα φάρμακα, όπως το βαλπροϊκό, η φαινυτοΐνη, η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη και η γκαμπαπεντίνη έχουν αναφερθεί ότι προκαλούν αυξημένο κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών, ειδικά όταν χρησιμοποιούνται κατά το πρώτο τρίμηνο. Μεταξύ των αντιεπιληπτικών φαρμάκων,

η λεβητιρακετάμη φαίνεται να ενέχει τον χαμηλότερο κίνδυνο πρόκλησης γενετικών ανωμαλιών (Milligan, 2021).

Η αργή διακοπή των φαρμάκων μπορεί να είναι λογική σε ορισμένα άτομα που δεν παρουσιάζουν επιληπτικές κρίσεις για δύο έως τέσσερα χρόνια. Ωστόσο, περίπου το ένα τρίτο των ανθρώπων έχουν υποτροπή, πιο συχνά κατά τους πρώτους έξι μήνες. Η διακοπή είναι δυνατή σε περίπου 70% των παιδιών και στο 60% των ενηλίκων (National Clinical Guideline Centre, 2012).

Η χειρουργική της επιληψίας μπορεί να είναι μια επιλογή για άτομα με φαρμακοανθεκτική εστιακή επιληψία. Αυτές οι άλλες θεραπείες περιλαμβάνουν τουλάχιστον μια δοκιμή δύο ή τριών φαρμάκων. Ο στόχος της χειρουργικής επέμβασης είναι ο απόλυτος έλεγχος των επιληπτικών κρίσεων και αυτός μπορεί να επιτευχθεί στο 60-70% των περιπτώσεων. Οι συνήθεις διαδικασίες περιλαμβάνουν την αποκοπή του υπόκαμπου μέσω εκτομής του πρόσθιου κροταφικού λοβού, την αφαίρεση όγκων και την αφαίρεση τμημάτων του νεοφλοιού. Μετά τη χειρουργική επέμβαση, τα φάρμακα μπορεί να αποσυρθούν αργά σε πολλές περιπτώσεις (Krucoff et al., 2017).

Η νευροδιέγερση μπορεί να είναι μια άλλη επιλογή σε όσους δεν είναι υποψήφιοι για χειρουργική επέμβαση. Τρεις τύποι έχουν χρησιμοποιηθεί σε όσους δεν ανταποκρίνονται στα φάρμακα: διέγερση πνευμονογαστρικού νεύρου, διέγερση πρόσθιου θαλάμου και ανταποκρινόμενη διέγερση κλειστού βρόχου (National Clinical Guideline Centre, 2012).

Υπάρχουν πολλά υποσχόμενα στοιχεία ότι μια κετογονική δίαιτα (με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, χαμηλούς υδατάνθρακες, επαρκείς πρωτεΐνες) μειώνει τον αριθμό των επιληπτικών κρίσεων και εξαλείφει τις κρίσεις σε ορισμένους. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω έρευνα. Σε άτομα με κοιλιοκάκη ή ευαισθησία στη γλουτένη και ινιακές ασβεστοποιήσεις, μια δίαιτα χωρίς γλουτένη μπορεί να μειώσει τη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων (Milligan, 2021).

Επίσης, συνιστάται η χρήση ψυχολογικών παρεμβάσεων μαζί με άλλες θεραπείες στην επιληψία. Αυτό μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα ζωής, να βελτιώσει τη συναισθηματική ευεξία και να μειώσει την κόπωση σε ενήλικες και εφήβους. Οι ψυχολογικές παρεμβάσεις μπορεί επίσης να βελτιώσουν τον έλεγχο των επιληπτικών

κρίσεων για ορισμένα άτομα, προωθώντας την αυτοδιαχείριση και την συμμόρφωση (Ghosh et al., 2021).

Ως συμπληρωματική θεραπεία σε άτομα που δεν ελέγχονται καλά με άλλα φάρμακα, η κανναβιδιόλη φαίνεται να είναι χρήσιμη σε ορισμένα παιδιά. Το 2018 ο FDA ενέκρινε αυτό το προϊόν για το σύνδρομο Lennox–Gastaut και το σύνδρομο Dravet (Stockings et al., 2018).

Τέλος, πολλά συμπληρώματα έχουν αναφερθεί ότι είναι χρήσιμα για την ανθεκτική στα φάρμακα επιληψία. Αυτά είναι: ωμέγα-3, βερβερίνη, κουρκουμίνη, βιταμίνη E, συνένζυμο Q-10 και ρεσβερατρόλη. Ο λόγος που μπορούν να λειτουργήσουν (θεωρητικά) είναι ότι μειώνουν τη φλεγμονή ή το οξειδωτικό στρες, δύο από τους κύριους μηχανισμούς που συμβάλλουν στην επιληψία (He et al., 2021).

## Κεφάλαιο 3 - Συν-νοσηρότητα Αυτισμού και Επιληψίας

### 3.1 Παράγοντες κινδύνου

#### 3.1.1 Κίνδυνος εμφάνισης επιληψίας στον αυτισμό

Το ποσοστό επιληψίας σε άτομα με διάγνωση ΔΑΦ κυμαίνεται από 6% έως 27%, χωρίς να αναφέρεται με μεγαλύτερη συνέπεια κανέναν τύπο επιληψίας. Το εύρος των ποσοστών οφείλεται, σε μεγάλο βαθμό, στην ετερογένεια των ομάδων που μελετώνται, ιδιαίτερα όσον αφορά τη γνωστική λειτουργία και την ηλικία. Επιπλέον, οι μεθοδολογικές διαφορές στα μέτρα που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της ΔΑΦ, οδηγούν σε διαφορές στα ποσοστά επικράτησης. Αρκετοί παράγοντες έχουν συσχετιστεί με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης επιληψίας, συμπεριλαμβανομένης της παλινδρόμησης των δεξιοτήτων (γλωσσική και κοινωνική λειτουργία) και του γυναικείου φύλου. Ωστόσο, τα πιο αξιόπιστα δεδομένα δείχνουν ότι ο μοναδικός πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου είναι η συνολική γνωστική λειτουργία (Tuchman, Cuccaro & Alessandri, 2010; Amiet et al., 2013; Viscidi et al., 2013; Woolfenden et al., 2012).

Μια μετα-ανάλυση από τον Amiet και τους συνεργάτες του(2013) προσπάθησε να διαλευκάνει τη σχέση μεταξύ νοητικής υστέρησης, ΔΑΦ και επιληψίας. Συνέκριναν τα ποσοστά επιληψίας μεταξύ υποομάδων ατόμων με βάση το IQ και διαπίστωσαν ότι τα ποσοστά επιληψίας αυξάνονταν όσο μειώνονταν το IQ. Το υψηλότερο ποσοστό επιληψίας εμφανίστηκε στην ομάδα με IQ <40. Επιπλέον, διαπίστωσαν ότι η αναλογία ανδρών προς γυναίκες στη ΔΑΦ με επιληψία ήταν 2:1, σε σύγκριση με την αναλογία 3,5:1 στην μη επιληψική ΔΑΦ. Οι συγγραφείς δεν μπόρεσαν να προσδιορίσουν εάν το φύλο, το IQ ή η αλληλεπίδραση μεταξύ IQ και φύλου μεσολάβησαν στη σχέση ΔΑΦ-επιληψίας. Σε μια μεταγενέστερη μελέτη σε δείγμα 2644 παιδιών με απλή ΔΑΦ, οι ίδιοι ερευνητές δεν βρήκαν σημαντική αύξηση της επιληψίας που να σχετίζεται με το φύλο, αλλά επιβεβαίωσαν τη σχέση μεταξύ της σοβαρότητας της επιληψίας και της γνωστικής εξασθένησης. Ο Viscidi και οι συνεργάτες του(2013) σε δείγμα 5185 παιδιών με ΔΑΦ, όπου απέδειξαν ότι σε παιδιά

άνω των 10 ετών, για κάθε μία τυπική απόκλιση αύξηση του δείκτη νοημοσύνης, οι πιθανότητες εμφάνισης επιληψίας μειώθηκαν κατά 47%.

Η ηλικία είναι ο μόνος άλλος παράγοντας κινδύνου που σχετίζεται έντονα με την ανάπτυξη επιληπτικών κρίσεων σε άτομα με ΔΑΦ. Αρκετές μελέτες έχουν προτείνει ότι υπάρχουν 2 “κορυφές” επιληψίας, μία στην πρώιμη παιδική ηλικία και μία δεύτερη στην εφηβεία. Άλλες μεγάλες συγχρονικές μελέτες έχουν βρει ότι ο κίνδυνος επιληψίας αυξάνεται με την ηλικία, με κορύφωση στην πρώιμη εφηβεία. Σε έναν πληθυσμό παιδιών που διαγνώστηκε ότι είχαν ΔΑΦ την πρώτη δεκαετία, οι περισσότερες κρίσεις εμφανίστηκαν μετά την ηλικία των 10 ετών και ο κίνδυνος εμφάνισης επιληψίας συνέχισε να αυξάνεται στην τρίτη δεκαετία της ζωής (Hara, 2007; Parmeggiani et al., 2010). Στη συγχρονική μελέτη των Viscidi και συνεργατών του(2013), ο μέσος επιπολασμός της επιληψίας ήταν 12% σε παιδιά με ΔΑΦ, με το ποσοστό να φτάνει το 26% στην εφηβεία. Επιπλέον, σε μια μετα-ανάλυση του Woolfenden και συνεργατών του(2012), η συγκεντρωτική εκτίμηση της ανάπτυξης επιληψίας ήταν υψηλότερη, 23,7%, σε εκείνα με διανοητική αναπηρία και ηλικία >12 ετών.

Μια πληθυσμιακή μελέτη διαπίστωσε ότι το 44% των παιδιών με αυτισμό έλαβαν επακόλουθη διάγνωση επιληψίας και το 54% των παιδιών με επιληψία έλαβε επακόλουθη διάγνωση αυτισμού (Jokiranta et al., 2014). Η ψυχοκινητική καθυστέρηση είναι ένας παράγοντας κινδύνου για επακόλουθη εμφάνιση επιληψίας στον αυτισμό: το ποσοστό επιληψίας είναι περίπου τρεις φορές μεγαλύτερο σε άτομα που έχουν και αυτισμό (Amiet et al., 2008).

### **3.1.2 Κίνδυνος ανάπτυξης αυτισμού στην επιληψία**

Σε μελέτες παιδιών με διάγνωση επιληψίας, τα ποσοστά αυτισμού κυμαίνονταν από 5% έως 37%. Η ισχυρή συσχέτιση με την ψυχοκινητική καθυστέρηση υποστηρίζεται και σε αυτές τις μελέτες, με τα ποσοστά αυτισμού υψηλότερα στα παιδιά, τόσο με επιληψία όσο και με νοητική υστέρηση. Δεδομένα από διάφορες μελέτες υποστηρίζουν τη χρησιμότητα του αναπτυξιακού προσυμπτωματικού ελέγχου σε παιδιά με επιληψία, καθώς είναι πιθανό να υπάρχουν ήδη νευροαναπτυξιακές διαταραχές κατά την έναρξη της επιληψίας (Berg, Plioplys & Tuchman, 2011; Reilly

et al., 2014). Ο Fisher και οι συνεργάτες του(2012) διεξήγαγαν ένα ευρέως διαδεδομένο πρόγραμμα αναπτυξιακού προσυμπτωματικού ελέγχου ασθενών με επιληψία σε ένα τριτοβάθμιο ιατρικό κέντρο, με έμφαση στα συμπτώματα της διαταραχής της κοινωνικής επικοινωνίας (συμπτώματα που σχετίζονται με τη ΔΑΦ). Το 65% όσων είχαν μη φυσιολογική ανάπτυξη σημείωσαν επίσης θετική βαθμολογία για ΔΑΦ. Η σοβαρότητα της αναπτυξιακής καθυστέρησης συσχετίστηκε σε μεγάλο βαθμό με τον κίνδυνο αυτισμού. Στη συνέχεια, οι συγγραφείς προσπάθησαν να μελετήσουν την αναπτυξιακή καθυστέρηση από τη ΔΑΦ μέσω επίσημων κλινικών αξιολογήσεων και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι σε 20 από τα 24 παιδιά, τα θετικά αποτελέσματα του προσυμπτωματικού ελέγχου της ΔΑΦ θα μπορούσαν να εξηγηθούν από τις υποκείμενες αναπτυξιακές καθυστερήσεις. Σε μια επέκταση της προηγούμενης εργασίας τους, η ίδια ομάδα διαπίστωσε ότι σε 236 παιδιά με επιληψία που εξετάστηκαν με πολλαπλά όργανα για ΔΑΦ, περίπου το 7% είχε κλινική διάγνωση ΔΑΦ και 12 από αυτά τα 15 παιδιά είχαν άλλες αναπτυξιακές καθυστερήσεις ή διανοητική αναπηρία (Eom et al., 2014).

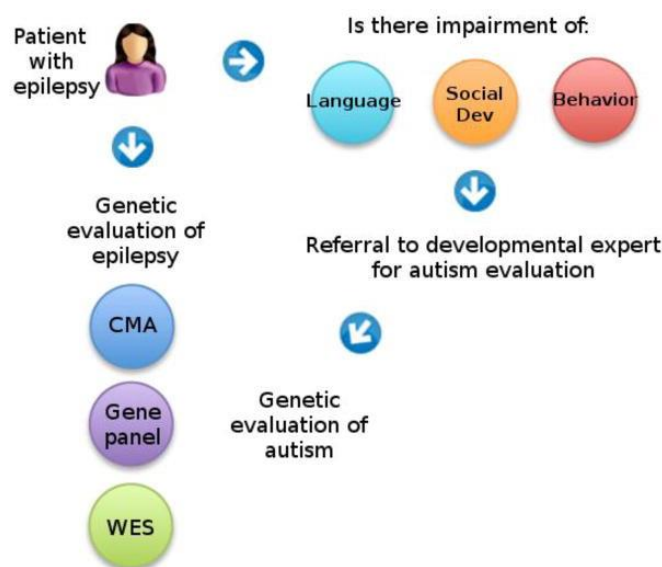
Τα στοιχεία δείχνουν ότι τα παιδιά με αυτισμό που έχουν επιληψία μπορεί να έχουν επιληπτικές κρίσεις που δεν πληρούν τα κριτήρια για συγκεκριμένα ονομαζόμενα ηλεκτροκλινικά σύνδρομα. Ωστόσο, αρκετά συγκεκριμένα επιληπικά σύνδρομα φαίνεται να αποτελούν παράγοντες κινδύνου για μεταγενέστερη διάγνωση του αυτισμού. Σε αυτά περιλαμβάνονται οι βρεφικοί σπασμοί και το σύνδρομο Lennox-Gastaut. Πιο πρόσφατα, έχει παρατηρηθεί κλινικά επικάλυψη με συνεχή αργά κύματα κατά τη διάρκεια του ύπνου (CSWS) και σύνδρομο Landau-Kleffner και αυτισμό (Lee, Smith & Paciorkowski, 2015).

Οι βρεφικοί σπασμοί είναι γενετικά ετερογενείς και σχετίζονται με ανωμαλίες σε διάφορα αναπτυξιακά μονοπάτια του εγκεφάλου. Ο επιπολασμός του αυτισμού σε παιδιά με ιστορικό βρεφικών σπασμών δεν έχει αναφερθεί με συνέπεια, αλλά η συσχέτιση μεταξύ των δύο είναι πιο ξεκάθαρη στην κονδυλώδη σκλήρυνση και στους διπλασιασμούς του FOXP1 (Paciorkowski, Thio & Dobyns, 2011).

Το σύνδρομο Lennox-Gastaut είναι ένα επιληπτικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από ηλεκτροκλινικά χαρακτηριστικά διάχυτων κυμάτων αργής ακίδας και γενικευμένης παροξυσμικής γρήγορης δραστηριότητας στον ύπνο. Υπάρχει λίγη βιβλιογραφία σχετικά με τον επιπολασμό του αυτισμού στο σύνδρομο αυτό, αν και

έχει αναφερθεί αυτισμός και σύνδρομο Lennox-Gastaut σε ασθενείς με διπλασιασμούς του μητρικού 15q11q13 (Orrico et al., 2009).

Το σύνδρομο Landau-Kleffner είναι ένα σύνδρομο επιληψίας-αφασίας άγνωστης αιτιολογίας που χαρακτηρίζεται από γλωσσική παλινδρόμηση. Καθώς το σύνδρομο έγινε ολοένα και περισσότερο αναγνωρισμένο, αρκετά παιδιά που είχαν διαγνωστεί με αυτισμό, σημειώθηκε ότι είχαν κυρίαρχο γλωσσικό έλλειμμα. Οι στερεοτυπικές κινήσεις και η απόσυρση είναι επίσης κοινά στο σύνδρομο Landau-Kleffner, αλλά δεν είναι σαφές ότι αυτά τα παιδιά έχουν επίσης ελλείμματα στην κοινωνική αμοιβαιότητα. Η συσχέτιση μπορεί να σχετίζεται περισσότερο με σοβαρό γλωσσικό έλλειμμα δεκτικότητας. Μελέτες έχουν εντοπίσει παραλλαγές αριθμού αντιγράφων σε ασθενείς με σύνδρομο Landau-Kleffner που έχουν επίσης συσχετιστεί με αυτισμό και πιο πρόσφατα μεταλλάξεις στο GRIN2A έχουν εντοπιστεί σε ασθενείς με φαινότυπους επιληψίας-αφασίας (Lee, Smith & Paciorkowski, 2015).



Εικόνα 10. Προτεινόμενη ροή εργασιών για την αξιολόγηση ασθενών με επιληψία που μπορεί να διατρέχουν κίνδυνο αυτισμού

(Πηγή: Lee, Smith & Paciorkowski, 2015)

### 3.2 Θεωρία νευρωνικού συντονισμού

Η συσχέτιση μεταξύ αυτισμού και επιληψίας υποδηλώνει την παρουσία μιας υποκείμενης εγκεφαλοπάθειας που εκδηλώνεται από μια ποικιλία νευρολογικών



διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης της παθολογικής επιληπτικής δραστηριότητας. Οι μελέτες των ανωμαλιών του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος και των επιληπτικών κρίσεων σε αυτιστικά παιδιά παρείχαν τα πρώτα καταγεγραμμένα στοιχεία της νευρολογικής αιτιολογίας του αυτισμού. Εκτεταμένη έρευνα σε 147 παιδιά με αυτισμό δείχνει ότι το 64% είχε ακανόνιστη δραστηριότητα εγκεφαλικών κυμάτων στα ηλεκτροεγκεφαλογραφήματα. Η επανειλημμένη παρατήρηση της επιληπτικής δραστηριότητας σε άτομα με αυτισμό, συχνά απουσία κλινικής επιληψίας, έχει αυξήσει την πιθανότητα αυτή η δραστηριότητα να είναι αιτιολογική και όχι συννοσηρή. Τα σύνδρομα Rett, Εύθραυστου Χ, Angelman και Prader-Willi, καθώς και άλλες επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες, έχουν συχνά συμπτώματα τόσο επιληπτικά όσο και αυτιστικά. Έχει προταθεί ότι τα ακανόνιστα πρότυπα ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος συμβάλλουν στις διαταραχές συμπεριφοράς που παρατηρούνται σε ασθενείς με αυτισμό. Τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι μεσόδερμες ανωμαλίες μπορεί να βλάψουν τις οπτικές, γνωστικές και ανώτερες εγκεφαλικές λειτουργίες, όπως οι γλωσσικές ικανότητες τόσο σε μοντέλα ανθρώπων όσο και σε ζωικά μοντέλα (Moreno-De-Luca & Martin, 2021).

Υπάρχει ανεπάρκεια δεδομένων σχετικά με τη σχέση μεταξύ των ενδιάμεσων επιληπτικών κρίσεων και του αυτισμού. Η πλειονότητα των μελετών έχει προτείνει ότι υπάρχει ένα σημαντικό ποσοστό συν-νοσηρότητας σε σχέση με την ενδιάμεση έκκριση και τον αυτισμό. Μια μελέτη σημείωσε ότι η πρώιμη επιληπτική δραστηριότητα προδιαθέτει έναν ασθενή σε συμπτώματα όπως μειωμένη πλαστικότητα και ανεπαρκή νευρωνικά δίκτυα, τα οποία έχουν ως αποτέλεσμα εξασθενημένες γνωστικές, κοινωνικές και στερεότυπες συμπεριφορές που σχετίζονται με τον αυτισμό. Τα ευρήματά της έδειξαν ότι η συχνότητα των συμπτωμάτων του αυτισμού θα μπορούσε να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιληπτικών ανωμαλιών, ωστόσο, το εάν η θεραπεία επηρεάζει τα αποτελέσματα ήταν αβέβαιο (Mulligan & Trauner, 2014).

Η ανάπτυξη της αυτιστικής συμπεριφοράς συνδέθηκε ουσιαστικά με μετωπιαίες ανωμαλίες στα ηλεκτροεγκεφαλογραφήματα που χαρακτηρίζονταν κυρίως ως αμφοτερόπλευρη και με χρόνια υσαρρυθμία. Οι ερευνητές υπέθεσαν ότι οι παροξυσμικές εκκρίσεις σε περιοχές του φλοιού που ωριμάζουν ταχέως μπορούν να συμβάλουν στην ανάπτυξη αυτιστικών χαρακτηριστικών. Αντίστοιχα, έχει αποδειχθεί

ότι η ύπαρξη μετωπιαίου παροξυσμού είναι ουσιαστικά πιο ενδεικτική της μελλοντικής εξέλιξης της επιληψίας από τους κεντροκροταφικούς παροξυσμούς (Kanemura et al., 2013).

Η μη φυσιολογική ή ανεπαρκής αναστολή έχει ως αποτέλεσμα την υπερδιέγερση του νευρικού συστήματος, ένα φαινόμενο που μπορεί να οδηγήσει σε επιληπτικές κρίσεις. Μέχρι στιγμής, αυτή η ιδέα ήταν ζωτικής σημασίας για να βοηθήσει τους ερευνητές να κατανοήσουν περισσότερα σχετικά με τις επιγενετικές αλλαγές, την εικονογένεση και τον σχεδιασμό της θεραπείας. Στην πραγματικότητα, οι επιληπτικές κρίσεις μπορούν να εξηγηθούν σε πολλά επιληπικά σύνδρομα είτε με απώλεια αναστολής, όπως στη δυσλειτουργία των GABAergic υποδοχέων ή ενδονευρώνων, είτε με αύξηση των διεγερτικών οδών. Σύμφωνα με τη θεωρία της ισορροπίας διέγερσης/αναστολής, οι GABAνεργικοί αγωνιστές και οι αποκλειστές διαύλων νατρίου ή ασβεστίου είναι εξαιρετικά αποτελεσματικές θεραπείες για επιληπτικές κρίσεις. Η έννοια της ισορροπίας διέγερσης/αναστολής είναι ζωτικής σημασίας, καθώς παρέχει ένα λειτουργικό παράδειγμα με σαφώς καθορισμένες συνέπειες, όπως η καταστολή των επιληπτικών κρίσεων (Sierra-Arregui et al., 2020).

Η διερεύνηση των νεογνικών κρίσεων υποδηλώνει ότι μια αλλοιωμένη ισορροπία διέγερσης/αναστολής οδηγεί σε συμπεριφορά παρόμοια με τον αυτισμό στα τρωκτικά. Πρόσφατα ανακαλύφθηκε ότι αρχικά οι επιληπτικές κρίσεις μπορούν να τροποποιήσουν τον ρόλο των νευροδιαβιβαστών και τις εγγενείς νευρωνικές ιδιότητες που οδηγούν σε γνωστική έκπτωση και μαθησιακές δυσκολίες (Holmes et al., 2015).

Υπάρχουν πολλές πιθανές επιπτώσεις της επιληψίας και της επιληπτογένεσης στη συναπτική πλαστικότητα στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο. Η μακροχρόνια ενίσχυση και η διαμόρφωση μνήμης διαταράσσονται από την ανάπτυξη υποδοχέων GABA-A. Είναι γνωστό ότι οι υπομονάδες  $\alpha$  του υποδοχέα GABA-A είναι ο κύριος ρυθμιστής σε μια κρίσιμη φάση της χωρικής μάθησης και της συναπτικής πλαστικότητας στον ιππόκαμπο. Συνιστάται η διέγερση των υπομονάδων του υποδοχέα GABA-A να εξαρτάται από την ηλικία και να επηρεάζεται από επιληπτικές κρίσεις, ενώ η αυξημένη αναστολή μπορεί να διευκολύνει τις γνωστικές βλάβες από την ενισχυμένη έκφραση του υποδοχέα GABA-A μετά από νεογνικές κρίσεις (Zahra et al., 2022).

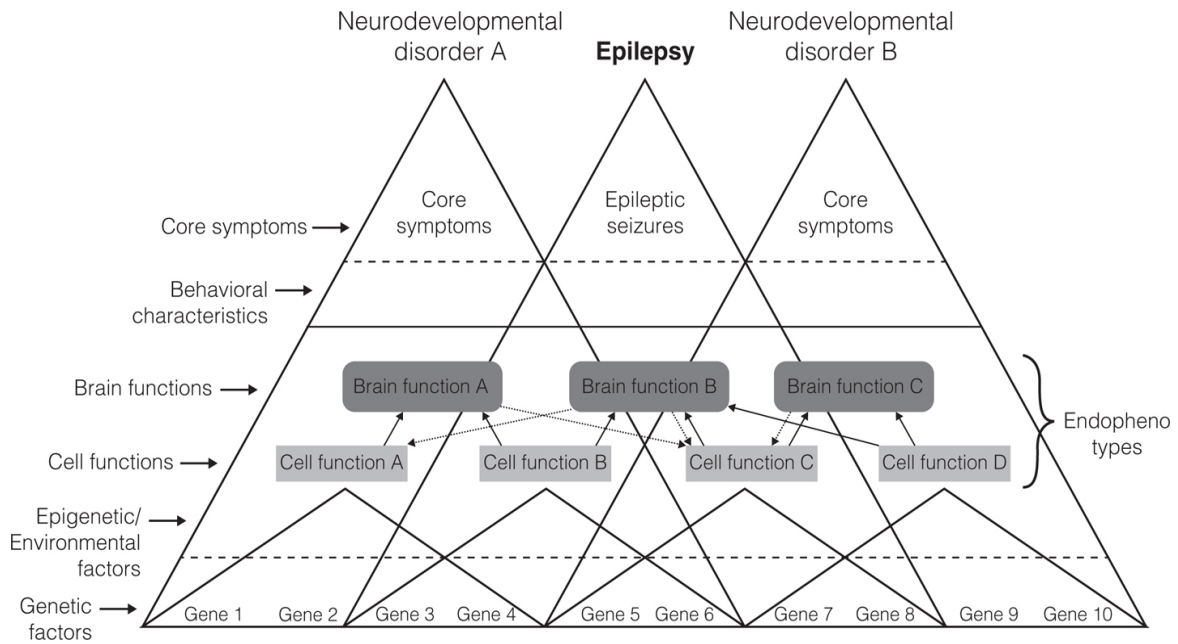
Τόσο η διεγερτική συναπτική πυκνότητα όσο και η ενεργοποίηση συμβαίνουν μετά από νεογνικές κρίσεις, με τη μεσολάβηση των υποδοχέων AMPA και NMDA. Η πυκνότητα της σπονδυλικής στήλης δενδρίτη στους νευρώνες CA3 μειώνεται κατά περίπου 30% μετά από επιληπτικές κρίσεις που προκαλούνται από την τοξίνη τετάνου κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής περιόδου και οι πρωτεΐνες υπομονάδας υπομονάδων NMDA NR1, NR2A και NR2B παρουσιάζουν μείωση 30-40% στον ιππόκαμπο. Μετά από προγεννητικές επιληπτικές κρίσεις που προκαλούνται από πιλοκαρπίνη λιθίου και υποξία, ανακαλύφθηκε ότι η έκφραση της υπομονάδας GluR2 του υποδοχέα AMPA ήταν μειωμένη. Στον έσω προμετωπιαίο φλοιό (mPFC), οι νεογνικές κρίσεις έχει αποδειχθεί ότι ενισχύουν τη βραχυπρόθεσμη πλαστικότητα και η αλλαγή στον συγχρονισμό ιππόκαμπου-PFC συσχετίζεται επίσης με τροποποιημένη βραχυπρόθεσμη πλαστικότητα. Αυτό δείχνει ότι το mPFC εμφανίζει μακροπρόθεσμη ενίσχυση του λόγου διέγερσης/αναστολής μαζί με τις νεογνικές κρίσεις. Έτσι, τα μοντέλα τρωκτικών εμφανίζουν ακανόνιστες κοινωνικές τάσεις και συμπεριφορικές ελλείψεις παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται σε παιδιά με αυτισμό (Hernan et al., 2013).

Ομοίως, η αναλογία ανισοροπίας διέγερσης/αναστολής προκαλεί ανώμαλη οργάνωση της μικροστήλης, μεταβολή στις μεταβολικές οδούς, ομοιοστατική πλαστικότητα ή μεταβολές της νευρογλοιακής λειτουργίας και πολλά άλλα ευρήματα χαρακτηριστικά των συνδρόμων ΔΑΦ. Σε οικογένειες που περιλαμβάνουν SCN1A, μεταλλάξεις GRIN2A, PTEN και άλλες, έχουν εντοπιστεί πολυάριθμες γενετικές καταστάσεις για την τροποποίηση της ισοροπίας διέγερσης/αναστολής (Zahra et al., 2022).

Οι επιληπτικές κρίσεις θεωρούνται σημαντικός παράγοντας για την επιδείνωση του φαινοτύπου στην επιληψία, ιδιαίτερα στις επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες, στις οποίες η επιληπτική δραστηριότητα θεωρείται ότι συμβάλλει σε μεγάλο βαθμό σε γνωστικές και συμπεριφορικές βλάβες. Οι μεταλλάξεις SCN1A αναπτύσσουν το σύνδρομο Dravet. Έχει προταθεί ότι οι δυσλειτουργίες του καναλιού νατρίου SCN1A (NaV1.1) που προκαλούνται από μετάλλαξη μπορεί να είναι η άμεση πηγή συμπεριφορικών και γνωστικών ανωμαλιών στα ποντίκια, υποστηρίζοντας την ιδέα ότι το σύνδρομο Dravet είναι μια καθαρή καναλοπάθεια και μια αναπτυξιακή εγκεφαλοπάθεια, αντί για μια επιληπτική εγκεφαλοπάθεια. Μια άλλη μελέτη διαπίστωσε ότι σύντομες

επαναλαμβανόμενες υπερθερμικές κρίσεις μπορούν να προκαλέσουν αναδιαμόρφωση νευρωνικής διεγερσιμότητας σε ποντίκια SCN1A RH/+, αλλάζοντας τον φαινότυπο τους από ήπιο/ασυμπτωματικό σε σοβαρό σύνδρομο Dravet. Επιπλέον, η υπερδιέγερση των διεγερτικών νευρώνων ανιχνεύεται αποκλειστικά σε μοντέλα ποντικών SCN1A που έχουν υποστεί επιληπτικές κρίσεις, που αντιστοιχεί σε παθολογική αλλοίωση που προκαλείται από επιληπτικές κρίσεις συγκεκριμένης ηλικίας και υποτύπων νευρώνων. Αυτά τα αποτελέσματα δεν υποστηρίζουν την έννοια του DRS (Duane Retraction Syndrome) ως καθαρής καναλοπάθειας ή αναπτυξιακής εγκεφαλοπάθειας, αλλά υποδηλώνουν ότι οι επιληπτικές κρίσεις συμβάλλουν σημαντικά στην ανάπτυξη σοβαρών φαινοτύπων σε φορείς παραλλαγών SCN1A και ότι οι μεταλλάξεις/παραλλαγές μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο που προκαλούν οι κρίσεις βλαβερές επιπτώσεις στον εγκέφαλο (Salgueiro-Pereira et al., 2019).

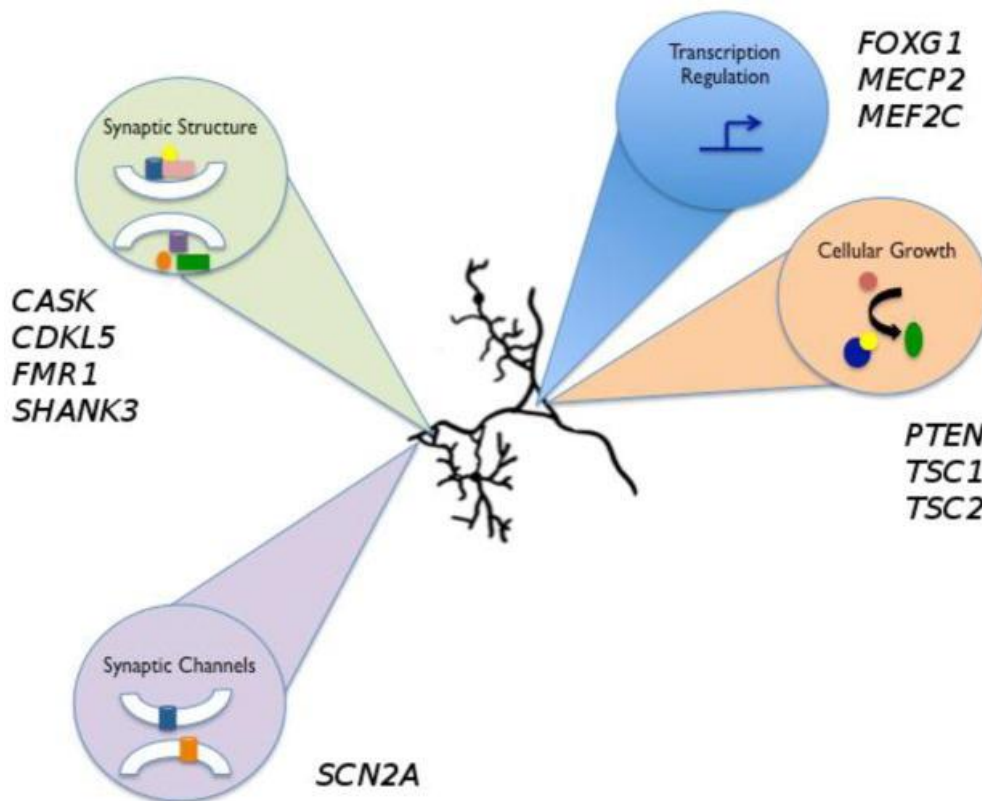
Πρόσφατα, αρκετές μελέτες έχουν αποκλίνει από το τρέχον παράδειγμα της κοινής παθογένειας μεταξύ της επιληψίας, του αυτισμού και της διανοητικής αναπηρίας. Η συνέπεια των σχετικών γενετικών παραλλαγών που παρατηρούνται στη διανοητική αναπηρία, τον αυτισμό και την επιληψία μπορεί να βοηθήσει στην εξήγηση της αμοιβαίας παθογένειας αυτών των φαινοτύπων. Μια πρόσφατη δοκιμή βρήκε μια φυσιολογική σύνδεση μεταξύ μετωπιαίων κυκλωμάτων μεγάλης εμβέλειας και γονότυπους του CNTNAP2, χρησιμοποιώντας φυσιολογική νευροανατομία σε συνδυασμό με γονιδιακή έκφραση. Το CNTNAP2 επηρεάζει τον αυτισμό αλλάζοντας τη συνδεσιμότητα του μετωπιαίου λοβού. Αυτό το μοντέλο χρήσης γονιδιακής έκφρασης και φυσιολογικής νευροανατομίας μπορεί να διευρύνει την κατανόηση των γενετικών επιδράσεων στη νευρική ανάπτυξη και να διευκρινίσει γιατί διαφορετικές νευροαναπτυξιακές παθολογίες όπως η διανοητική αναπηρία, η επιληψία και ο αυτισμός μοιράζονται τα ίδια φαινοτυπικά χαρακτηριστικά (Zahra et al., 2022).



**Εικόνα 11. Η νευροβιολογική βάση των νευροαναπτυξιακών διαταραχών και της επιληψίας**  
 (Πηγή: Shimizu et al., 2022)

### 3.3 Ο ρόλος των γονιδίων και των γενετικών συνδρόμων

Η γνώση του αριθμού αντιγράφων του γονιδιώματος και των αιτιών μεμονωμένων γονιδίων τόσο του αυτισμού όσο και της επιληψίας επιτρέπει την αναγνώριση των βιολογικών διεργασιών που διαταράσσονται σε αυτές τις αναπτυξιακές διαταραχές. Οι διαδικασίες με κοινή συμμετοχή σε αυτισμό και επιληψίες περιλαμβάνουν μεταγραφική ρύθμιση γονιδίων, κυτταρική ανάπτυξη και πολλαπλασιασμό και ανάπτυξη, σταθερότητα και λειτουργία συνάψεων (Lee, Smith & Paciorkowski, 2015).



**Εικόνα 12. Επισκόπηση των κοινών βιολογικών οδών στον αυτισμό και την επιληψία**

(Πηγή: Lee, Smith & Paciorkowski, 2015)

Όσον αφορά τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της ΔΑΦ και της επιληψίας, υπάρχουν στη βιβλιογραφία 2 κύριες υποθέσεις που, στην πραγματικότητα, μπορεί να μην αλληλοαποκλείονται. Πρώτον, και τα δύο μπορεί να αντικατοπτρίζουν αποτελέσματα από κοινές διεργασίες, όπως η απορρύθμιση της ανισορροπίας διέγερσης/αναστολής, είτε λόγω ελαττωμάτων στις GABA ίνες είτε στη λειτουργία του υποδοχέα γ-αμινοβουτυρικού οξέος. Αρκετά γενετικά σύνδρομα και παραλλαγές που προκαλούν τέτοια απορρύθμιση οδηγούν σε επιληψία και σε ΔΑΦ. Δεύτερον, η πρωτοπαθής επιληψία μπορεί να επηρεάσει τη συναπτική πλαστικότητα και τη συνδεσιμότητα του φλοιού, η οποία, με τη σειρά της, μπορεί να προδιαθέτει έναν αναπτυσσόμενο εγκέφαλο σε γνωστικές καθυστερήσεις και διαταραχές συμπεριφοράς (Brooks-Kayal, 2010).

Η ΔΑΦ είναι μια κληρονομική διαταραχή, και περισσότερα από το 30% των ατόμων με ΔΑΦ έχουν αναγνωρίσιμους γενετικούς συσχετισμούς. Οι γενετικές αιτίες της ΔΑΦ περιλαμβάνουν ευρέως αναγνωρισμένες διαταραχές ενός μόνο γονιδίου, όπως

το σύμπλεγμα κονδυλώδους σκλήρυνσης, καθώς και de novo παραλλαγές αριθμού αντιγράφων και μονογονιδιακές μεταλλάξεις. Πολλές από αυτές τις μεμονωμένες γονιδιακές διαταραχές και τις de novo παραλλαγές είναι ιδιαίτερα διεισδυτικές για τη συννοσηρή επιληψία και τη διανοητική αναπηρία (Jeste & Tuchman, 2015).

**Πίνακας 3. Γενετικές παραλλαγές και σύνδρομα που σχετίζονται με ΔΑΦ και επιληψία**

<b>Γενετική παραλλαγή ή σύνδρομο</b>	<b>Σχετικά γονίδια</b>	<b>Χαρακτηριστικά επιληψίας</b>	<b>Αναπτυξιακά χαρακτηριστικά</b>	<b>Πιθανές θεραπείες</b>
2p16.3 διαγραφή	NRXN1	Πρώιμη έναρξη, γενικευμένη, σοβαρή	Σοβαρή διανοητική αναπηρία, ΔΕΠΥ	-
7q35 διαγραφή (δυσπλασία φλοιού- εστιακή επιληψία)	CNTNAP2	Τόσο εστιακή όσο και γενικευμένη επιληψία	Σοβαρή διανοητική αναπηρία και γλωσσική διαταραχή	Οκυτοκίνη
15q11.2– 13.1 διπλασιασμός	Υποδοχείς UBE3A, GABAA	Γενικευμένη και μερική, πολυεστιακή, βρεφικοί σπασμοί	Υποτονία, συν- νοσηρότητα διανοητικής αναπηρίας και ΔΑΦ, σοβαρή γλωσσική διαταραχή	Οι βενζοδιαζεπίν ες μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματι κές
18q12.1 αντιγραφή ή διαγραφή	DTNA, γονίδ ια οικογένειας καντερίνης	Εστιακή και γενικευμένη	Διανοητική αναπηρία, καθυστέρηση ομιλίας	-
22q13.3 διαγραφή	SHANK3	Γενικευμένη, εστιακή, απουσία	Υποτονία, συν- νοσηρότητα διανοητικής αναπηρίας και ΔΑΦ, σοβαρή γλωσσική εξασθένηση	IGF-1
Σύνδρομο εύθραυστου	FMR1	Εστιακή επιληψία, συχνά	Συν-νοσηρότητα, με σοβαρότητα	Ανταγωνιστές MGluR5,

X		με κεντροκροταφικές αιχμές	ΔΑΦ που σχετίζεται με IQ, άγχος, διαταραχή ύπνου	ανταγωνιστές NMDA (μεμαντίνη), ρυθμιστές GABA (ριλουζόλη, ακαμπροσικό)
Διαταραχές που σχετίζονται με το MECP2 (σύνδρομο Rett)	MECP2	Γενικευμένη και πολυεστιακή	Μικροκεφαλία, παλινδρόμηση, σοβαρή διανοητική αναπηρία, στερεοτυπικές κινήσεις χεριών, δυσπραξία βάδισης, υποτονία	IGF-1, Βαλπροϊκό
Διαταραχές που σχετίζονται με PTEN	PTEN	Τόσο εστιακή όσο και γενικευμένη	Μακροκεφαλία, συν-νοσηρότητα σοβαρής διανοητικής αναπηρίας	IGF-1, αναστολείς mTORc
Σύμπλεγμα Οζώδους Σκλήρυνσης	TSC 1/2	Βρεφικοί σπασμοί, γενικευμένη και πολυεστιακή επιληψία	Συν-νοσηρότητα σοβαρής διανοητικής αναπηρίας, μη λεκτική μείωση IQ στην πρώιμη βρεφική ηλικία, άγχος και ΔΕΠΥ	Αναστολείς mTORc, βιγαμπατρίνη

(Πηγή: Jeste & Tuchman, 2015)

Δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι τα γονίδια που εμπλέκονται σε πολλά από αυτά τα σύνδρομα και παραλλαγές προκαλούν βλάβες στο επίπεδο της σύναψης, τόσο δομικά όσο και λειτουργικά, επομένως πιθανότατα χρησιμεύουν ως αιτιολογικός μηχανισμός για την επιληψία και για την άτυπη ανάπτυξη. Σε γονιδιωματικές περιοχές ή σχετιζόμενα γονίδια αναφέρθηκαν πρόσφατα σε παιδιά με συνεχή ακίδα και κυματισμό κατά τη διάρκεια του συνδρόμου βραδέως κυμάτων ύπνου και του συνδρόμου Landau-Kleffner, υποδηλώνοντας ότι μπορεί να υπάρχουν επικαλύψεις



γενετικής οδού μεταξύ της ΔΑΦ και αυτής της ομάδας επιληψιών. Ειδικές μεταλλάξεις στο γονίδιο GRIN2A έχουν συσχετιστεί με το σύνδρομο Landau-Kleffner και σχετίζονται επίσης με νευροαναπτυξιακές διαταραχές, όπως ΔΑΦ (Jeste & Tuchman, 2015).

Από κλινική άποψη, αυτές οι γενετικές παραλλαγές και τα σύνδρομα μπορούν να μελετηθούν ως υποομάδα βιολογικής βάσης, με στόχο τον εντοπισμό κλινικών προτύπων που μπορούν να βοηθήσουν τους κλινικούς ιατρούς να παρέχουν συγκεκριμένες πληροφορίες σχετικά με την πρόγνωση και τη θεραπεία. Ένα επίκαιρο παράδειγμα αυτής της ευκαιρίας προκύπτει από τους μητρικούς διπλασιασμούς στο χρωμόσωμα 15q11.2-q13.1 (σύνδρομο Dup15q), καθώς αυτό το σύνδρομο ενέχει υψηλό κίνδυνο για πρόωμη έναρξη επιληψίας, ΔΑΦ, υποτονία και διανοητική αναπηρία. Στην πραγματικότητα, το σύνδρομο Dup15q θεωρείται μια από τις πιο διεισδυτικές παραλλαγές για διανοητική αναπηρία και ΔΑΦ. Ο διπλασιασμός αυτής της περιοχής οδηγεί στην υπερέκφραση πολλών γονιδίων, με πιο αξιοσημείωτο το UBE3A (γονίδιο λιγάσης της ουβικιτίνης E3) και ένα σύμπλεγμα υπομονάδων άλφα-υποδοχέα για τον νευροδιαβιβαστή GABA (Al Ageeli et al., 2014).

Μια πρόσφατη μεγάλη μελέτη κοόρτης 95 παιδιών με σύνδρομο Dup15q προσπάθησε να εντοπίσει κοινά χαρακτηριστικά και πιθανές θεραπείες για την επιληψία σε αυτόν τον πληθυσμό. Οι ερευνητές εντόπισαν πολλαπλούς τύπους κρίσεων, γενικευμένους και εστιακούς, με βρεφικούς σπασμούς παρόντες στο 42% των περιπτώσεων. Τόσο τα ευρέως φάσματος όσο και τα εστιακά αντιεπιληπτικά φάρμακα (όπως η καρβαμαζεπίνη) έδειξαν αποτελεσματικότητα στη μείωση των επιληπτικών κρίσεων, υποδηλώνοντας πολυεστιακή αιτιολογία της επιληψίας. Ωστόσο, τα GABAνεργικά φάρμακα, όπως οι βενζοδιαζεπίνες, ήταν σχετικά αναποτελεσματικά, πιθανώς λόγω ανωμαλιών στη μετάδοση του GABA σε περίπτωση διπλασιασμού στα γονίδια των υποδοχέων GABAA στην διπλασιασμένη περιοχή 15q. Αυτή η τάση οδήγησε στη σύσταση ότι οι παραδοσιακές βενζοδιαζεπίνες δεν πρέπει να θεωρούνται ως παράγοντες πρώτης γραμμής για αυτούς τους ασθενείς (Conant et al., 2014).

Συνεπώς, αρκετές καταστάσεις που προκαλούνται από παραλλαγή αριθμού αντιγράφων γονιδιώματος ή μεταλλάξεις σε μεμονωμένα γονίδια έχουν συσχετιστεί

τόσο με αυτισμό όσο και με επιληψία, πολλές από τις οποίες συνοψίζονται εν συντομία παρακάτω:

- Διπλασιασμός του μητρικού κληρονομικού συνδρόμου χρωμοσώματος 15q11-q13: Οι αμοιβαίοι διπλασιασμοί του μητρικά κληρονομούμενου αντιγράφου της περιοχής του χρωμοσώματος 15q11-q13 είναι η πιο συχνά αναφερόμενη χρωμοσωμική ανωμαλία σε άτομα με αυτισμό (0,5 – 3%). Οι διαγραφές που καλύπτουν αυτήν την περιοχή αντιπροσωπεύουν τον πιο κοινό μηχανισμό για τα σύνδρομα Prader-Willi και Angelman. Οι περιγραφές του νευροσυμπεριφορικού φαινοτύπου που σχετίζεται με τους διπλασιασμούς του μητρικού 15q11q13 έχουν τονίσει τη μεταβλητότητα στην παρουσίαση και τη συχνή συν-εμφάνιση της διανοητικής αναπηρίας. Οι ασθενείς με διπλασιασμούς του μητρικού 15q11q13 έχουν υψηλή συχνότητα βρεφικών σπασμών. Το σύνδρομο Lennox-Gastaut έχει επίσης αναφερθεί. Η θέση αρκετών γονιδίων που κωδικοποιούν υπομονάδες υποδοχέα GABA εντός της διπλής περιοχής 15q11q13 (GABRA5, GABRB3, GABRG3) οδήγησε στην υπόθεση ότι η απορύθμιση των ανασταλτικών συνάψεων μεσολαβεί στην παθογένεση της επιληψίας και των φαινοτύπων αυτισμού που εμφανίζονται σε αυτή τη διαταραχή (Orriico et al., 2009; Depienne et al., 2009; Levy et al., 2010).
- Τρισωμία 21 (Σύνδρομο Down): Το σύνδρομο Down προκύπτει από ένα επιπλέον αντίγραφο του χρωμοσώματος 21. Ενώ τα άτομα με σύνδρομο Down γενικά περιγράφονταν ως φιλικά και κοινωνικά, έχει υπολογιστεί ότι το 5-9% των ατόμων πληρούν τα κριτήρια για αυτισμό. Η διάγνωση του αυτισμού σε παιδιά με σύνδρομο Down παραμένει μια πρόκληση λόγω της συννοσηρής διανοητικής αναπηρίας. Σε μια σύγκριση μεταξύ είκοσι παιδιών με τρισωμία 21 με και χωρίς ΔΑΦ, εκείνα με ΔΑΦ βρέθηκε να έχουν σημαντικά περισσότερες μειωμένες γλωσσικές ικανότητες, προσαρμοστική συμπεριφορά και γνωστικές ικανότητες. Τα παιδιά με συνυπάρχοντα σύνδρομο Down και αυτισμό μπορεί να έχουν συνολική μείωση της εγκεφαλικής λειτουργίας καθώς και αυξημένο κίνδυνο για επιληπτικές κρίσεις. Ο επιπολασμός της επιληψίας σε ασθενείς με σύνδρομο Down είναι περίπου 8–13%. Πολλαπλοί τύποι επιληπτικών κρίσεων έχουν αναφερθεί σε

ασθενείς με σύνδρομο Down ΣΣ, συμπεριλαμβανομένης της προοδευτικής μυοκλονικής επιληψίας που σχετίζεται με άνοια, των βρεφικών σπασμών και του συνδρόμου Lennox-Gastaut με αντανακλαστικές κρίσεις. Οι αναφορές της αναπτυξιακής έκβασης παιδιών με ιστορικό βρεφικών σπασμών και σύνδρομο Down ήταν μικτές, με ορισμένα να αναφέρουν καλύτερη από την αναμενόμενη έκβαση και άλλα να σημειώνουν υψηλό επιπολασμό αυτισμού και λιγότερο ευνοϊκή έκβαση. Ο λόγος για μια τέτοια μεταβλητότητα στην επιληψία και στην αναπτυξιακή έκβαση σε παιδιά με τρισωμία 21 είναι ασαφής (Rasmussen et al., 2001; Molloy et al., 2009; Arya, Kabra & Gulati, 2011).

- Παραλλαγές αριθμού αντιγράφων (CNV): Ορισμένες παθογόνες παραλλαγές αριθμού αντιγράφων συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με τον αυτισμό και την επιληψία. Τα πιο πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ένα μοντέλο στο οποίο η σοβαρότητα της νευροαναπτυξιακής νόσου αυξάνεται με την αύξηση της γονιδιωματικής περιοχής που επηρεάζεται. Διαγραφές 15q11.2, 16p11.2 και διπλασιασμός 16p13.11 έχουν εντοπιστεί με υψηλή συχνότητα σε άτομα με αυτισμό. Ωστόσο, η διεπίδωση αυτών των περιοχών γονιδιωματικής παραλλαγής ποικίλλει και ο χαρακτηρισμός της παθογένειας αυτών των γεγονότων αποτελεί, κατά καιρούς, πρόκληση. Δεν είναι ασυνήθιστο μια διαγραφή σε μία από αυτές τις περιοχές να κληρονομείται από φυσιολογικούς γονείς ή να υπάρχει σε ένα μη επηρεασμένο ή ελαφρά προσβεβλημένο αδερφό. Ένας πιθανός μηχανισμός για αυτισμό/επιληψία που σχετίζεται με αυτά τα CNVs είναι μια δεύτερη μετάλλαξη στο μη διαγραμμένο αλληλόμορφο (Kumar et al., 2008; Mefford et al., 2011).
- Σύνδρομο Phelan-McDermid / διαγραφή SHANK3: Η διαγραφή του 22q13.3 που περιέχει το γονίδιο SHANK3 έχει συσχετιστεί με πρώιμη υποτονία, καθυστέρηση ανάπτυξης και ομιλίας, συμπεριφορές που μοιάζουν με αυτισμό, λεμφοίδημα και δυσμορφικά χαρακτηριστικά. Ο επιπολασμός της επιληψίας σε ασθενείς με διαγραφή 22q13.3 δεν είναι γνωστός. Μερικοί έχουν αναφέρει μια καλοήγη πορεία γενικευμένων τονικοκλονικών ή μυοκλονικών κρίσεων. Μια μεγαλύτερη έρευνα βρήκε ότι οι επιληπτικές κρίσεις ήταν τρεις φορές πιο συχνές όταν η de novo διαγραφή συνέβη στο μητρικά παρά στο πατρικά

κληρονομικό χρωμόσωμα 22. Διαγραφές του SHANK1 και μεταλλάξεις στο SHANK2 έχουν επίσης αναφερθεί σε ασθενείς με αυτισμό (Manning et al., 2004; Sarasua et al., 2014).

- Σύνδρομο εύθραυστου X: Το σύνδρομο εύθραυστου X (FRX) είναι η πιο κοινή κληρονομική μορφή διανοητικής αναπηρίας με εκτιμώμενο επιπολασμό 1 στους 4000 άνδρες. Το FRX έχει θεωρηθεί η κύρια μονογονιδιακή διαταραχή που σχετίζεται με αυτισμό. Η αμοιβαία κοινωνική αλληλεπίδραση και η προσαρμοστική κοινωνικοποίηση αναγνωρίστηκαν ως οι βασικές αυτιστικές συμπεριφορές μεταξύ μιας κοόρτης μελέτης ατόμων FRX, ανεξάρτητα από τη διανοητική αναπηρία. Η επιληψία αναφέρεται σε περίπου 10-20% των ατόμων με FRX. Τα σχήματα επιληπτικών κρίσεων στο FRX τυπικά μοιάζουν με την καλοήγη εστιακή επιληψία της παιδικής ηλικίας. Έχει προταθεί ότι το ImGluR(V), μεσολαβεί στην επιληπτογένεση με την ενεργοποίηση του υποδοχέα mGluR5. Η επαγωγή του ImGluR(V) μπορεί να οδηγήσει σε νευρωνικές αλλαγές, παρά σε συμβάντα ειδικά για τις συνάψεις (Lee, Smith & Paciorowski, 2015).
- Οζώδη σκλήρυνση: Το σύνδρομο οζώδους σκλήρυνσης (TSC) είναι μια πολυσυστηματική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από αμαρτώματα του εγκεφάλου, της καρδιάς, των πνευμόνων, των νεφρών και του δέρματος και προκύπτει από μεταλλάξεις στα TSC1 και TSC2. Οι νευρολογικές εκδηλώσεις του TSC περιλαμβάνουν επιληψία, διανοητική αναπηρία και αυτισμό, καθώς και συγκεκριμένες δυσπλασίες του εγκεφάλου, υποεπενδυματικά οζίδια και υποεπενδυματικά γιγαντοκυτταρικά αστροκυτώματα. Η επιληψία εμφανίζεται σε περισσότερο από 80-90% των ασθενών με TSC. Ο τύπος των κρίσεων ποικίλλει, αλλά είναι συχνά προοδευτικός και ανθεκτικός στη φαρμακολογική θεραπεία. Οι βρεφικοί σπασμοί εμφανίζονται σε περίπου 20-38% των ασθενών με TSC και γενικά συνδέονται με χειρότερη πρόγνωση. Οι ασθενείς με ανίατη επιληψία συχνά αντιμετωπίζονται με εκτομή, ειδικά εάν ένας μόνο κόνδυλος θεωρείται ότι είναι η επιληπτογόνος εστία. Υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για τη χρήση ενώσεων για τη διακοπή της οδού mTOR στην επιληπτογένεση και προτείνονται αναστολείς mTOR ως αντιεπιληπτική θεραπεία. Η ΔΑΦ εκτιμάται ότι είναι παρούσα στο 20-60% των ατόμων με

TSC και είναι περίπου εξίσου συχνή σε άνδρες και γυναίκες σε αυτόν τον πληθυσμό. Η διανοητική αναπηρία, οι βρεφικοί σπασμοί και η παρουσία αλλοιώσεων του κροταφικού λοβού αναφέρθηκαν αρχικά ως παράγοντες κινδύνου για αυτισμό σε άτομα με TSC, αλλά δεν έχουν υποστηριχθεί με συνέπεια (Kotulska et al., 2014; Numis et al., 2011).

- **PTEN:** Το PTEN είναι ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο που κωδικοποιεί μια φωσφατάση που επηρεάζει τη διακοπή του κυτταρικού κύκλου G1 και αναστέλλει την οδό PI3K/AKT/mTOR. Μακροκεφαλία και αυτισμός έχουν αναφερθεί σε παιδιά με μεταλλάξεις PTEN βλαστικής σειράς. Ο σχετιζόμενος με το PTEN αυτισμός αναδύεται επομένως ως μία από μια ομάδα διαταραχών μεγαλεγκεφαλίας που σχετίζονται με δυσρύθμιση της οδού PI3K-AKT-mTOR. Επιληπτικές κρίσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με μεταλλάξεις PTEN, συμπεριλαμβανομένου ενός αριθμού με εστιακή δυσπλασία του φλοιού. Η επιληψία φαίνεται να αποτελεί μέρος του φαινότυπου για πολλές από τις διαταραχές της μακροκεφαλίας που σχετίζονται με τη δυσρύθμιση της οδού PI3K-AKT-mTOR, αλλά ο ακριβής ρόλος των μεταλλάξεων σε συγκεκριμένα γονίδια σε αυτό το μονοπάτι που σχετίζεται με επιληπτικές κρίσεις και αυτισμό παραμένει άγνωστος (Marchese et al., 2014).
- **Διαταραχή που σχετίζεται με το MECP2 (σύνδρομο Rett):** Η διαταραχή που σχετίζεται με το MECP2 επηρεάζει κυρίως γυναίκες και χαρακτηρίζεται από διανοητική αναπηρία, μεταγεννητική μικροκεφαλία, απώλεια προφορικής γλώσσας και στερεότυπες κινήσεις των χεριών. Τα άτομα με διαταραχή που σχετίζεται με MECP2 εμφανίζουν αυτιστικά συμπτώματα καθώς και διακριτά χαρακτηριστικά που περιλαμβάνουν ανωμαλίες του αναπνευστικού, διαταραχή στη βάδιση και καρδιακές επιπλοκές. Μεταξύ των ατόμων με ανεπάρκεια MECP2, το 50-90% αναφέρεται ότι έχει επιληπτικές κρίσεις. Ο τύπος των κρίσεων είναι μεταβλητός, η ηλικία έναρξης σπάνια είναι πριν από την ηλικία των 2 ετών και η σοβαρότητα των κρίσεων φαίνεται να μειώνεται μετά την εφηβεία. Συγκεκριμένες μεταλλάξεις MECP2 (p.T158M και p.R106W) συσχετίστηκαν περισσότερο με την επιληψία (Dolce et al., 2013).
- **Διαταραχή που σχετίζεται με το CDKL5:** Η διαταραχή που σχετίζεται με το CDKL5 χαρακτηρίζεται από πρόωμη έναρξη επιληψίας, βρεφικούς σπασμούς

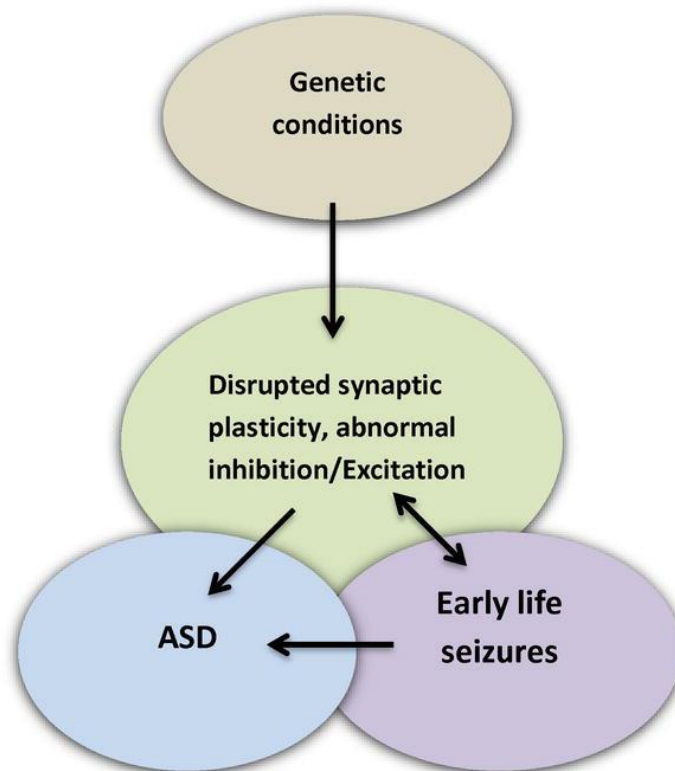
και σοβαρή νευροαναπτυξιακή έκβαση με μεταγεννητική μικροκεφαλία, απουσία προφορικού λόγου και κινήσεις χεριών που θυμίζουν διαταραχή που σχετίζεται με το MECP2. Αν και τα κορίτσια με μεταλλάξεις CDKL5 μοιράζονται ορισμένα χαρακτηριστικά αυτισμού (μη φυσιολογικές κοινωνικές αλληλεπιδράσεις, επαναλαμβανόμενες κινήσεις και απουσία ομιλίας), η συνοδός αναπτυξιακή αναπηρία και ο φαινότυπος της επιληψίας είναι πολύ μεγαλύτερη από αυτή που παρατηρείται συνήθως σε παιδιά με κλασικές μορφές αυτισμού (Bahi-Buisson et al., 2008).

- Διαταραχές που σχετίζονται με το FOXP1: Τα παιδιά με διπλασιασμούς του FOXP1 στο χρωμόσωμα 14q12 παρουσιάζουν συχνά βρεφικούς σπασμούς. Οι ασθενείς συνήθως ανταποκρίνονται στη θεραπεία με αδρενοκορτικοτροπίνη με ύφεση των επιληπτικών σπασμών, αλλά έχουν μακροχρόνια αναπτυξιακή αναπηρία που περιλαμβάνει αυτιστικά χαρακτηριστικά. Αντίθετα, παιδιά με διαγραφές 14q12 που περιλαμβάνουν FOXP1 ή ενδογονιδιακές μεταλλάξεις απώλειας λειτουργικότητας έχουν διαταραχή μεταγεννητικής μικροκεφαλίας, υποπλασία του πρόσθιου κάλους του σώματος, σοβαρή γλωσσική και κινητική διαταραχή και χοριοειδείς κινητικές διαταραχές. Η μέση ηλικία έναρξης επιληψίας για παιδιά με διαγραφές/μεταλλάξεις απώλειας λειτουργίας του FOXP1 είναι 22 μήνες, σε σύγκριση με την έναρξη της επιληψίας στους 7 μήνες σε παιδιά με διπλασιασμούς (Lee, Smith & Paciorowski, 2015).
- Διαταραχή που σχετίζεται με το MEF2C: Ασθενείς με μεταλλάξεις απώλειας λειτουργίας και διαγραφές του MEF2C στο χρωμόσωμα 5q14.3 σχετίστηκαν με σοβαρή διανοητική αναπηρία, επιληψία και στερεοτυπικές κινήσεις. Περαιτέρω χαρακτηρισμός του φαινοτύπου περιλαμβάνει παιδιά με αυτιστικά χαρακτηριστικά με κάποια επικάλυψη που σημειώνεται με χαρακτηριστικά που βρίσκονται στη διαταραχή που σχετίζεται με το MECP2. Η επιληψία που βρίσκεται σε άτομα με διαταραχή που σχετίζεται με το MEF2C μπορεί να είναι μεταβλητή, με 20% να παρουσιάζουν βρεφικούς σπασμούς, 33% με μυοκλονική επιληψία βρεφικής έναρξης, 24% με γενικευμένη επιληψία παιδικής ηλικίας και 23% χωρίς επιληψία. Ο λόγος για αυτήν την παρατηρούμενη κλινική μεταβλητότητα στον τύπο και τη σοβαρότητα της

επιληψίας είναι ασαφής, αλλά φαίνεται να είναι ανεξάρτητος από την κατηγορία μετάλλαξης, αν και τα άτομα με μερικές διαγραφές MEF2C ήταν λιγότερο πιθανό να έχουν επιληψία (Paciorkowski et al., 2013).

- Διαταραχές που σχετίζονται με το CASK: Οι μεταλλάξεις που επηρεάζουν το CASK σχετίζονται με απουσία προφορικού λόγου και αυτιστικές συμπεριφορές, ιδιαίτερα σε κορίτσια στο ηπιότερο φάσμα μικροκεφαλίας. Το CASK παίζει ρόλο στο σχηματισμό συνάψεων, στη λειτουργία των συνάψεων και στην ανάπτυξη του φλοιού. Τα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά σε γυναίκες με μεταλλάξεις CASK περιλαμβάνουν έναν ευδιάκριτο φαινότυπο δυσπλασίας που περιλαμβάνει μεταγεννητική μικροκεφαλία και υποπλασία παρεγκεφαλίδας, αναπτυξιακή καθυστέρηση, καθυστέρηση της ανάπτυξης, ανωμαλίες των ματιών και ένα πρότυπο δυσμορφισμών του προσώπου. Τα υπομορφικά αλληλόμορφα CASK σε άνδρες ασθενείς φαίνεται να προκαλούν έναν ηπιότερο φαινότυπο, πιθανώς λόγω μικρότερης διαταραχής της δομής και της λειτουργίας των πρωτεϊνών. Ωστόσο, ανωμαλίες CASK έχουν αναφερθεί σε άνδρες ασθενείς με σύνδρομο Ohtahara και σοβαρά φαινοτυπικά χαρακτηριστικά που συνάδουν με προηγουμένως αναφερθείσες μεταλλάξεις CASK. Σχεδόν όλες οι γυναίκες ασθενείς έχουν μέτρια ή σοβαρή έκπτωση στη διανοητική ανάπτυξη. Η γλώσσα είναι γενικά εξασθενημένη ή απουσιάζει επίσης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον επιπολασμό του αυτισμού σε αυτόν τον πληθυσμό. Η διάγνωση του αυτισμού πιθανότατα συγγέεται από τη σοβαρότητα της βλάβης και της διανοητικής αναπηρίας. Η επιληψία αναφέρεται σε περισσότερες από τις μισές γυναίκες ασθενείς με ποικίλη ηλικία έναρξης και τύπο κρίσεων (Lee, Smith & Paciorkowski, 2015).
- Διαταραχές που σχετίζονται με το SCN2A: Η διαγραφή του χρωμοσώματος 2q24.2q24.3 που περιέχει SCN2A αναφέρθηκε για πρώτη φορά σε ένα παιδί με αυτιστικά χαρακτηριστικά και διανοητική αναπηρία. Στη συνέχεια, ανακαλύφθηκαν ανόητες μεταλλάξεις στο SCN2A σε δύο παιδιά με ΔΑΦ χρησιμοποιώντας αλληλουχία ολόκληρου του εξώματος. Ταυτόχρονα, αρκετά παιδιά ταυτοποιήθηκαν με ένα φάσμα σοβαρών επιληψιών πρώιμης ζωής, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Ohtahara, κακοήθων επιληπτικών

κρίσεων της βρεφικής ηλικίας και βρεφικών σπασμών με μεταλλάξεις στο SCN2A. Άλλα παιδιά με μεταλλάξεις SCN2A έχουν αναφερθεί με καλοήγη νεογνική-βρεφική επιληψία και γενικευμένη επιληψία με εμπύρετους κρίσεις συν, και είναι μια σπάνια αιτία του συνδρόμου Dravet. Το SCN2A κωδικοποιεί το κανάλι νατρίου Na(v)1.2 που περικλείεται από την τάση που εκφράζεται κυρίως σε διεγερτικούς νευρώνες και δεν είναι σαφές πώς οι μεταλλάξεις απώλειας λειτουργίας μπορούν να οδηγήσουν σε υπερδιέγερση. Λιγότερο σαφής είναι ο μηχανισμός με τον οποίο προκύπτουν τα συμπτώματα ΔΑΦ (Lee, Smith & Paciorkowski, 2015).



**Εικόνα 13. Αυτισμός και επιληψία ως αποτέλεσμα μη φυσιολογικής διεγερσιμότητας και διαταραγμένης συναπτικής πλαστικότητας στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο**

(Πηγή: Akhter, 2020)

### **3.4 Θεραπεία**



Καθώς η επιληψία μπορεί να συμβάλει σε αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας στον αυτισμό, η κατάλληλη ανίχνευση και θεραπεία της αυξημένης επιληπτικής δραστηριότητας σε άτομα με αυτισμό αποτελεί σαφή και επείγουσα ανάγκη θεραπείας. Η θεραπεία παιδιών με επιληψία και αυτισμό βασίζεται σε κατευθυντήριες γραμμές που στοχεύουν στη θεραπεία της παιδικής επιληψίας με αντιεπιληπτικά φάρμακα, που επιλέγονται με βάση τον τύπο της κρίσης και την ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή. Η έρευνα για τις θεραπείες που ελέγχουν καλύτερα τις επιληπτικές κρίσεις σε παιδιά με αυτισμό είναι κρίσιμη, καθώς ορισμένα παιδιά με αυτισμό φαίνεται να είναι πιο ευαίσθητα στις παρενέργειες των αντιεπιληπτικών φαρμάκων. Όταν υπάρχει επιληπτική δραστηριότητα, οι θεραπευτικές παρεμβάσεις για τη μείωση της δραστηριότητας των επιληπτικών κρίσεων μπορεί επίσης να βελτιώσουν τα γλωσσικά αποτελέσματα και τα συμπτώματα αυτισμού. Το βαλπροϊκό οξύ, η λαμοτριγίνη και η λεβετιακετάμη είναι τα αντιεπιληπτικά με υψηλή βαθμολογία όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ανεκτικότητα στον αυτισμό, ενώ το βαλπροϊκό οξύ βρέθηκε επίσης ότι βελτιώνει τα βασικά συμπτώματα αυτισμού. Ενώ εναλλακτικές θεραπείες, όπως δίαιτες (π.χ., κετογονικές, χωρίς γλουτένη και καζεΐνη), έχουν δείξει κάποια αποτελεσματικότητα για τη θεραπεία της επιληψίας, η καταλληλότητα και η ασφάλειά τους για άτομα με αυτισμό απαιτούν περαιτέρω μελέτη. Οι πρόσφατες θεραπευτικές πρόοδοι για τον συνοσηρό αυτισμό μπορεί να έχουν ιδιαίτερη σημασία για τη βελτίωση ενός ή και των δύο επιληπτικών κρίσεων και των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τον αυτισμό. Για παράδειγμα, η θεραπεία με αναστολέα mTOR (Everolimus), που σχετίζεται με τη μείωση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της αγγειογένεσης και της πρόσληψης γλυκόζης, έχει δείξει αποτελεσματικότητα για ορισμένες από τις κλινικές εκδηλώσεις της οζώδους σκλήρυνσης. Σε μια μελέτη, η θεραπεία με Everolimus συσχετίστηκε με μείωση της σοβαρότητας και της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων, καθώς και με βελτιώσεις στην επαναλαμβανόμενη συμπεριφορά και την κοινωνική επαφή, αν και μια πρόσφατη μελέτη έδειξε περιορισμένη επίδραση του everolimus στα νευροψυχιατρικά χαρακτηριστικά στα παιδιά. Επιπλέον, η βιγκαμπατρίνη συνιστάται για παιδιά με βρεφικούς σπασμούς και σύμπλεγμα κονδυλώδους σκλήρυνσης, που συνδέονται με βελτιωμένα μεταγενέστερα αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης των δυσμενών γνωστικών και συμπεριφορικών εκβάσεων όπως ο αυτισμός. Τέτοια θεραπευτικά αποτελέσματα μπορεί να βοηθήσουν στην εξήγηση της

υποκείμενης παθοφυσιολογίας και της αλληλεπίδρασης μεταξύ γενετικών μεταλλάξεων, επιληψίας και αυτισμού, για παράδειγμα, μέσω της ομαλοποίησης της αλλοιωμένης εγκεφαλικής δραστηριότητας και της διεγερτικής/ανασταλτικής ισορροπίας (Tye et al., 2019). Μεταξύ των ατόμων με διανοητική αναπηρία, αυτισμό και δυσμορφικά χαρακτηριστικά, η CMA (χρωμοσωμική ανάλυση μικροσυστοιχίας) έχει δείξει τη μεγαλύτερη διαγνωστική απόδοση (66,7%), υποδηλώνοντας την αξία του ως πρώτου επιπέδου διαγνωστικό γενετικό τεστ σε αυτόν τον πληθυσμό (Zahra et al., 2022).

**Πίνακας 4. Επισκόπηση διαφορετικών θεραπευτικών προσεγγίσεων για τη θεραπεία των επιληπτικών συμπτωμάτων στον αυτισμό**

<b>Θεραπεία</b>	<b>Πλεονεκτήματα θεραπείας</b>	<b>Μειονεκτήματα θεραπείας</b>
Αντιεπιληπτικά φάρμακα (π.χ. βαλπροϊκό οξύ, λαμοτριγίνη, λεβετιακετάμη, αιθοσουξιμίδη)	Βελτίωση των επιληπτικών κρίσεων και μειωμένο αντίκτυπο σε άλλους κλινικούς παράγοντες	Αρκετές παρενέργειες των αντιεπιληπτικών φαρμάκων
Κετογονική δίαιτα	Βελτίωση των επιληπτικών κρίσεων, καλά αποτελέσματα στον ύπνο, την επικοινωνία, τη συμπεριφορά, την προσοχή και τη διάθεση	Μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή οξέωση (αλκαλική ύφεση αίματος)
Αναστολέας mTOR (Everolimus)	Μείωση της σοβαρότητας και της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων, βελτιώσεις στην επαναλαμβανόμενη συμπεριφορά και την κοινωνική επαφή	Μειωμένο αντίκτυπο σε νευροψυχιατρικά χαρακτηριστικά
Βιγκαμπατρίνη	Μείωση δυσμενών γνωστικών και συμπεριφορικών εκβάσεων	Ενδείκνυται μόνο σε ασθενείς με βρεφικούς σπασμούς και σύμπλεγμα κονδυλώδους σκλήρυνσης

(Πηγή: Tye et al., 2019)

## Επίλογος

Η ταυτόχρονη εμφάνιση αυτισμού και επιληψίας είναι καλά αναγνωρισμένη, αλλά οι μηχανισμοί πίσω από αυτή τη συσχέτιση παραμένουν ασαφείς. Πολλές από τις υπάρχουσες έρευνες έχουν μικρό αριθμό ασθενών και έχουν ασυνεπή και διαφορετικά συμπεράσματα. Το χαμηλό IQ είναι ένας καλά εδραιωμένος παράγοντας κινδύνου για αυτισμό σε παιδιά με επιληψία. Οι εξελίξεις στην ικανότητα αντίληψης παθογόνων γονιδιωματικών παραλλαγών και οι συσχετίσεις μεμονωμένων γονιδίων με αυτισμό και επιληπτικά σύνδρομα έχουν οδηγήσει σε καλύτερη κατανόηση των κοινών βιολογικών διεργασιών και μηχανισμών τους. Αυτές οι οδοί περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε, τη γονιδιακή μεταγραφική ρύθμιση, την κυτταρική ανάπτυξη και την ανάπτυξη των συνάψεων, τη σταθερότητα και τη λειτουργία.

Ο αυτισμός και τα επιληπτικά σύνδρομα είναι συχνά συννοσηρά με διάφορους βαθμούς αναπτυξιακής καθυστέρησης, μαθησιακές δυσκολίες, διανοητική αναπηρία και προβλήματα συμπεριφοράς που συγχέουν τη διάγνωση του αυτισμού και πιθανότατα θα παραμείνουν μια σημαντική κλινική πρόκληση. Είναι σημαντικό να διατηρείται υψηλός δείκτης υποψίας για το ένα όταν υπάρχει το άλλο. Ο προσυμπτωματικός έλεγχος για τον αυτισμό είναι δικαιολογημένος σε άτομα με επιληψία. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται προσεκτική λήψη ιστορικού για τη διαφοροποίηση των πιθανών κρίσεων από άλλες επαναλαμβανόμενες ή στερεότυπες συμπεριφορές. Οι προσεκτικές διαγνωστικές αξιολογήσεις μπορούν να βελτιώσουν τη διαγνωστική ακρίβεια και τη θεραπεία και των δύο καταστάσεων όταν συνυπάρχουν.

Παρόλα αυτά, υπάρχει περιορισμένος αριθμός στοιχείων που διερευνούν κοινές περιβαλλοντικές ή/και νευροφλεγμονώδεις οδούς που οδηγούν σε συννοσηρή επιληψία και αυτισμό, για παράδειγμα προχωρημένη ηλικία μητέρας/πατρότητας ή αυξημένη ενεργοποίηση αστρογλοίας/μικρογλοίας σε παιδιά με αυτισμό ή επιληψία. Η έρευνα μέχρι σήμερα δεν έχει ακόμη καταφέρει να προσδιορίσει πλήρως τα ανατομικά ή μοριακά αίτια γιατί αυτές οι καταστάσεις συγκλίνουν, καθώς είναι δύσκολο να διακριθούν τα αποτελέσματα της υποκείμενης παθολογίας από τα νευρολογικά αποτελέσματα των ίδιων των επιληπτικών κρίσεων. Επίσης, έχει προταθεί ότι αρκετές πρωτεΐνες εμπλέκονται στη συναπτική πλαστικότητα του

αυτισμού και της επιληψίας και ότι τα γονίδια τους διαταράσσονται ως αποτέλεσμα γενετικών μεταλλάξεων. Είναι σημαντικό να προσδιοριστεί εάν αυτά τα δύο φαινόμενα συνδέονται: εάν συνδέονται, απαιτούνται νέες φαρμακολογικές θεραπείες για την προστασία της γνώσης και της συμπεριφοράς του ασθενούς. Εναλλακτικά, εάν δεν υπάρχει σύνδεση, οι ασθενείς δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αντισπασμωδικά λόγω της αναλογίας οφέλους χαμηλού κινδύνου. Αυτή η ιδέα μπορεί να οδηγήσει σε μια νέα οδό για την καλύτερη κατανόηση της γνωστής συσχέτισης μεταξύ αυτισμού και επιληψίας, συμπεριλαμβανομένης, ενδεικτικά, της μεταγραφικής ρύθμισης των γονιδίων, της κυτταρικής ανάπτυξης και της ανάπτυξης των συνάψεων, της σταθερότητας και της λειτουργίας.

## Βιβλιογραφία

- Akhter, S. (2020). *Epilepsy: A Common Co-Morbidity in ASD* [online]. Retrieved from <https://www.intechopen.com/chapters/75612> [accessed 11/8/2022].
- Al Ageeli, E., Drunat, S., Delanoë, C., Perrin, L., Baumann, C., Capri, Y., Fabre-Teste, J., Aboura, A., Dupont, C., Auvin, S., El Khattabi, L., Chantreau, D., Moncla, A., Tabet, A. C., & Verloes, A. (2014). Duplication of the 15q11-q13 region: clinical and genetic study of 30 new cases. *European Journal of Medical Genetics*, 57(1), 5–14.
- Allen, A. S., Berkovic, S. F., Cossette, P., Delanty, N., Dlugos, D., Eichler, E. E., et al. (2013). De novo mutations in epileptic encephalopathies. *Nature*, 501 (7466), 217–221.
- Almandil, N. B., Alkuroud, D. N., AbdulAzeez, S., ALSulaiman, A., Elaissari, A., & Borgio, J. F. (2019). Environmental and Genetic Factors in Autism Spectrum Disorders: Special Emphasis on Data from Arabian Studies. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(4), 658.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Arlington: American Psychiatric Publishing.
- Amiet, C., Gourfinkel-An, I., Bouzamondo, A., Tordjman, S., Baulac, M., Lechat, P., Mottron, L., & Cohen, D. (2008). Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis. *Biological Psychiatry*, 64(7), 577–582.
- Amiet, C., Gourfinkel-An, I., Laurent, C., Carayol, J., Génin, B., Leguern, E., Tordjman, S., & Cohen, D. (2013). Epilepsy in simplex autism pedigrees is much lower than the rate in multiplex autism pedigrees. *Biological Psychiatry*, 74(3), 3–4.
- Anwar, A., Saleem, S., Patel, U. K., Arumaithurai, K., & Malik, P. (2019). Dravet Syndrome: An Overview. *Cureus*, 11(6), e5006.
- Arya, R., Kabra, M., & Gulati, S. (2011). Epilepsy in children with Down syndrome. *Epileptic disorders*, 13(1), 1–7.

Axios (2018). *Most countries with highest childhood autism rates lack resources* [online]. Retrieved from <https://www.axios.com/2018/09/27/most-of-the-worlds-autistic-children-live-in-countries-with-few-resources> [accessed 11/8/2022].

Bahi-Buisson, N., Kaminska, A., Boddaert, N., Rio, M., Afenjar, A., Gérard, M., Giuliano, F., Motte, J., Héron, D., Morel, M. A., Plouin, P., Richelme, C., des Portes, V., Dulac, O., Philippe, C., Chiron, C., Nabbout, R., & Bienvenu, T. (2008). The three stages of epilepsy in patients with CDKL5 mutations. *Epilepsia*, 49(6), 1027–1037.

Baio, J., Wiggins, L., Christensen, D. L., Maenner, M. J., Daniels, J., Warren, Z., Kurzius-Spencer, M., Zahorodny, W., Robinson Rosenberg, C., White, T., Durkin, M. S., Imm, P., Nikolaou, L., Yeargin-Allsopp, M., Lee, L. C., Harrington, R., Lopez, M., Fitzgerald, R. T., Hewitt, A., Pettygrove, S., & Dowling, N. F. (2018). Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. Morbidity and mortality weekly report. *Surveillance Summaries*, 67(6), 1–23.

Baird, G., Cass, H., & Slonims, V. (2003). Diagnosis of autism. *BMJ*, 327 (7413), 488–493.

Balestrini, S., Arzimanoglou, A., Blümcke, I., Scheffer, I. E., Wiebe, S., Zelano, J., & Walker, M. C. (2021). The aetiologies of epilepsy. *Epileptic Disorders*, 23(1), 1–16.

Baxter, A. J., Brugha, T. S., Erskine, H. E., Scheurer, R. W., Vos, T., & Scott, J. G. (2015). The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. *Psychological Medicine*, 45(3), 601–613.

Beghi, E. (2020). The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*, 54(2), 185–191.

Bellosta, P., & Soldano, A. (2019). Dissecting the Genetics of Autism Spectrum Disorders: A Drosophila Perspective. *Frontiers in Physiology*, 10, 987.

Benevides, T. W., Shore, S. M., Andresen, M. L., Caplan, R., Cook, B., Gassner, D. L., Erves, J. M., Hazlewood, T. M., King, M. C., Morgan, L., Murphy, L. E., Purkis, Y., Rankowski, B., Rutledge, S. M., Welch, S. P., & Wittig, K. (2020). Interventions to address health outcomes among autistic adults: A systematic review. *Autism*, 24(6), 1345–1359.

- Berg, A. T., Plioplys, S., & Tuchman, R. (2011). Risk and correlates of autism spectrum disorder in children with epilepsy: a community-based study. *Journal of Child Neurology*, 26(5), 540–547.
- Bhalla, D., Godet, B., Druet-Cabanac, M., & Preux, P.M. (2011). Etiologies of epilepsy: a comprehensive review. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 11 (6), 861–876.
- Blair, R. D. (2012). Temporal lobe epilepsy semiology. *Epilepsy Research and Treatment*, 2012, 751510.
- Brodtkorb, E. (2013). Common imitators of epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 127 (196), 5–10.
- Brooks-Kayal, A. (2010). Epilepsy and autism spectrum disorders: are there common developmental mechanisms? *Brain & development*, 32(9), 731–738.
- Caruso, P. A., Johnson, J., Thibert, R., Rapalino, O., Rincon, S., & Ratai, E. M. (2013). The use of magnetic resonance spectroscopy in the evaluation of epilepsy. *Neuroimaging Clinics of North America*, 23(3), 407–424.
- CDC (2022). *What is Autism Spectrum Disorder?* [online]. Retrieved from <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/facts.html> [accessed 11/8/2022].
- Chary, P., & Rajendran, B. (2013). Benign occipital lobe seizures: Natural progression and atypical evolution. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 16(4), 556–560.
- Conant, K. D., Finucane, B., Cleary, N., Martin, A., Muss, C., Delany, M., Murphy, E. K., Rabe, O., Luchsinger, K., Spence, S. J., Schanen, C., Devinsky, O., Cook, E. H., LaSalle, J., Reiter, L. T., & Thibert, R. L. (2014). A survey of seizures and current treatments in 15q duplication syndrome. *Epilepsia*, 55(3), 396–402.
- Constantino, J.N., & Charman, T. (2016). Diagnosis of autism spectrum disorder: reconciling the syndrome, its diverse origins, and variation in expression. *The Lancet Neurology*, 15 (3), 279–291.
- Cotney, J., Muhle, R.A., Sanders, S.J., Liu, L., Willsey, A.J., Niu, W., Liu, W., Klei, L., Lei, J., Yin, J., & Reilly, S.K. (2015). The autism-associated chromatin modifier



CHD8 regulates other autism risk genes during human neurodevelopment. *Nature Communications*, 6 (1), 6404.

Curatolo, P. (2015). Mechanistic target of rapamycin (mTOR) in tuberous sclerosis complex-associated epilepsy. *Pediatric Neurology*, 52 (3), 281–289.

Depienne, C., Moreno-De-Luca, D., Heron, D., et al. (2009). Screening for genomic rearrangements and methylation abnormalities of the 15q11-q13 region in autism spectrum disorders. *Biological psychiatry*, 66(4), 349–359.

Dolce, A., Ben-Zeev, B., Naidu, S., & Kossoff, E. H. (2013). Rett syndrome and epilepsy: an update for child neurologists. *Pediatric neurology*, 48(5), 337–345.

Eapen, V. (2016). Early identification of autism spectrum disorder: Do we need a paradigm shift? *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 50(8), 718–720.

Eldevik, S., Hastings, R.P., Hughes, J.C., Jahr, E., Eikeseth, S., & Cross, S. (2009). Meta-analysis of Early Intensive Behavioral Intervention for children with autism. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 38 (3), 439–450.

Engel, J. (2008). *Epilepsy : a comprehensive textbook*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.

Eom, S., Fisher, B., Dezort, C., & Berg, A. T. (2014). Routine developmental, autism, behavioral, and psychological screening in epilepsy care settings. *Developmental medicine and child neurology*, 56(11), 1100–1105.

Fiest, K. M., Sauro, K. M., Wiebe, S., Patten, S. B., Kwon, C. S., Dykeman, J., Pringsheim, T., Lorenzetti, D. L., & Jetté, N. (2017). Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*, 88(3), 296–303.

Fisher, B., Dezort, C., Nordli, D. R., & Berg, A. T. (2012). Routine developmental and autism screening in an epilepsy care setting. *Epilepsy & Behavior*, 24(4), 488–492.

Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., Engel, J., Jr, Forsgren, L., French, J. A., Glynn, M., Hesdorffer, D. C., Lee, B. I., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Perucca, E., Scheffer, I. E., Tomson, T., Watanabe, M.,

& Wiebe, S. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475–482.

Franceschetti, S., Michelucci, R., Canafoglia, L., Striano, P., Gambardella, A., Magaudda, A., Tinuper, P., La Neve, A., Ferlazzo, E., Gobbi, G., Giallonardo, A. T., Capovilla, G., Visani, E., Panzica, F., Avanzini, G., Tassinari, C. A., Bianchi, A., Zara, F., & Collaborative LICE study group on PMEs (2014). Progressive myoclonic epilepsies: definitive and still undetermined causes. *Neurology*, 82(5), 405–411.

Frye, R. E., Slattery, J., Delhey, L., Furgerson, B., Strickland, T., Tippett, M., Sailey, A., Wynne, R., Rose, S., Melnyk, S., Jill James, S., Sequeira, J. M., & Quadros, E. V. (2018). Folinic acid improves verbal communication in children with autism and language impairment: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Molecular Psychiatry*, 23(2), 247–256.

Gardener, H., Spiegelman, D., & Buka, S.L. (2009). Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 195 (1), 7–14.

Geretsegger, M., Fusar-Poli, L., Elefant, C., Mössler, K., Vitale, G., & Gold, C. (2022). Music therapy for autistic people. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2022 (5), CD004381.

Ghosh, S., Sinha, J.K., Khan, T., Devaraju, K.S., Singh, P., Vaibhav, K., & Gaur, P. (2021). Pharmacological and Therapeutic Approaches in the Treatment of Epilepsy. *Biomedicines*, 9 (5), 470.

Gogou, M., & Kolios, G. (2018). Are therapeutic diets an emerging additional choice in autism spectrum disorder management? *World Journal of Pediatrics*, 14 (3), 215–223.

Gowda, V. K., Bhat, A., Bhat, M., & Ramaswamy, P. (2015). Ohtahara syndrome associated with hemimegalencephaly and intracranial lipoma. *Journal of Pediatric Neurosciences*, 10(2), 185–187.

Hara, H. (2007). Autism and epilepsy: a retrospective follow-up study. *Brain & Development*, 29(8), 486–490.

He, L.Y., Hu, M.B., Li, R.L., Zhao, R., Fan, L.H., He, L., Lu, F., Ye, X., Huang, Y.L., & Wu, C.J. (2021). Natural Medicines for the Treatment of Epilepsy: Bioactive

Components, Pharmacology and Mechanism. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 604040.

Herman, A.E., Holmes, G.L., Isaev, D., Scott, C., & Isaeva, E. (2013). Altered short-term plasticity in the prefrontal cortex after early life seizures. *Neurobiology of Disease*, 50, 120–126.

Hodges, H., Fealko, C., & Soares, N. (2020). Autism spectrum disorder: definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. *Translational Pediatrics*, 9(1), 55–65.

Höfer, J., Hoffmann, F., & Bachmann, C. (2017). Use of complementary and alternative medicine in children and adolescents with autism spectrum disorder: A systematic review. *Autism: The International Journal of Research and Practice*, 21(4), 387–402.

Holmes, G.L., Tian, C., Herman, A.E., Flynn, D., Camp, D., & Barry, J. (2015). Alterations in sociability and functional brain connectivity caused by early- life seizures are prevented by bumetanide. *Neurobiology of Disease*, 77, 204–219.

Holmes, T.R. (2008). *Handbook of epilepsy*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Hviid, A., Hansen, J. V., Frisch, M., & Melbye, M. (2019). Measles, Mumps, Rubella Vaccination and Autism: A Nationwide Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*, 170(8), 513–520.

Hwang, S. K., Makita, Y., Kurahashi, H., Cho, Y. W., & Hirose, S. (2011). Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: a genotypic comparative study of Japanese and Korean families carrying the CHRNA4 Ser284Leu mutation. *Journal of Human Genetics*, 56(8), 609–612.

Jackson, J.R., Eaton, W.W., Cascella, N.G., Fasano, A., & Kelly, D.L. (2012). Neurologic and psychiatric manifestations of celiac disease and gluten sensitivity. *The Psychiatric Quarterly*, 83 (1), 91–102.

Jahngir, M. U., Ahmad, M. Q., & Jahangir, M. (2018). Lennox-Gastaut Syndrome: In a Nutshell. *Cureus*, 10(8), e3134.

Jeste, S. S., & Tuchman, R. (2015). Autism Spectrum Disorder and Epilepsy: Two Sides of the Same Coin? *Journal of child neurology*, 30(14), 1963–1971.

Ji, N., & Findling, R.L. (2015). An update on pharmacotherapy for autism spectrum disorder in children and adolescents. *Current Opinion in Psychiatry*, 28 (2), 91–101.

Jokiranta, E., Sourander, A., Suominen, A., Timonen-Soivio, L., Brown, A. S., & Sillanpää, M. (2014). Epilepsy among children and adolescents with autism spectrum disorders: a population-based study. *Journal of autism and developmental disorders*, 44(10), 2547–2557.

Kanemura, H., Sano, F., Tando, T., Sugita, K., & Aihara, M. (2013). Can EEG characteristics predict development of epilepsy in autistic children? *European Journal of Paediatric Neurology*, 17(3), 232–237.

Kay, B., & Szaflarski, J. P. (2014). EEG/fMRI contributions to our understanding of genetic generalized epilepsies. *Epilepsy & Behavior*, 34, 129–135.

Kotulska, K., Jurkiewicz, E., Domańska-Pakieła, D., Grajkowska, W., Mandera, M., Borkowska, J., & Jóźwiak, S. (2014). Epilepsy in newborns with tuberous sclerosis complex. *European Journal of Paediatric Neurology*, 18(6), 714–721.

Koutroumanidis, M. (2002). Panayiotopoulos syndrome. *BMJ*, 324(7348), 1228–1229.

Krucoff, M.O., Chan, A.Y., Harward, S.C., Rahimpour, S., Rolston, J.D., Muh, C., & Englot, D.J. (2017). Rates and predictors of success and failure in repeat epilepsy surgery: A meta-analysis and systematic review. *Epilepsia*, 58 (12), 2133–2142.

Kumar, R. A., KaraMohamed, S., Sudi, J., Conrad, D. F., Brune, C., Badner, J. A., Gilliam, T. C., Nowak, N. J., Cook, E. H., Jr, Dobyns, W. B., & Christian, S. L. (2008). Recurrent 16p11.2 microdeletions in autism. *Human molecular genetics*, 17(4), 628–638.

Lee, B. H., Smith, T., & Paciorkowski, A. R. (2015). Autism spectrum disorder and epilepsy: Disorders with a shared biology. *Epilepsy & Behavior*, 47, 191–201.

Levy, S. E., Giarelli, E., Lee, L. C., Schieve, L. A., Kirby, R. S., Cunniff, C., Nicholas, J., Reaven, J., & Rice, C. E. (2010). Autism spectrum disorder and co-

occurring developmental, psychiatric, and medical conditions among children in multiple populations of the United States. *Journal of developmental and behavioral pediatrics*, 31(4), 267–275.

Loomes, R., Hull, L., & Mandy, W. (2017). What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 56(6), 466–474.

Lukmanji, S., Manji, S. A., Kadhim, S., Sauro, K. M., Wirrell, E. C., Kwon, C. S., & Jetté, N. (2019). The co-occurrence of epilepsy and autism: A systematic review. *Epilepsy & Behavior*, 98(1), 238–248.

Malkova, N. V., Yu, C. Z., Hsiao, E. Y., Moore, M. J., & Patterson, P. H. (2012). Maternal immune activation yields offspring displaying mouse versions of the three core symptoms of autism. *Brain, Behavior, and Immunity*, 26(4), 607–616.

Manning, M. A., Cassidy, S. B., Clericuzio, C., Cherry, A. M., Schwartz, S., Hudgins, L., Enns, G. M., & Hoyme, H. E. (2004). Terminal 22q deletion syndrome: a newly recognized cause of speech and language disability in the autism spectrum. *Pediatrics*, 114(2), 451–457.

Marchese, M., Conti, V., Valvo, G., Moro, F., Muratori, F., Tancredi, R., Santorelli, F. M., Guerrini, R., & Sicca, F. (2014). Autism-epilepsy phenotype with macrocephaly suggests PTEN, but not GLIALCAM, genetic screening. *BMC medical genetics*, 15, 26.

McDougle, C. J., Erickson, C. A., Stigler, K. A., & Posey, D. J. (2005). Neurochemistry in the pathophysiology of autism. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66 (10), 9–18.

Mefford, H. C., Yendle, S. C., Hsu, C., Cook, J., Geraghty, E., McMahon, J. M., Eeg-Olofsson, O., Sadleir, L. G., Gill, D., Ben-Zeev, B., Lerman-Sagie, T., Mackay, M., Freeman, J. L., Andermann, E., Pelakanos, J. T., Andrews, I., Wallace, G., Eichler, E. E., Berkovic, S. F., & Scheffer, I. E. (2011). Rare copy number variants are an important cause of epileptic encephalopathies. *Annals of neurology*, 70(6), 974–985.

- Michelucci, R., Pasini, E., Riguzzi, P., Volpi, L., Dazzo, E., & Nobile, C. (2012). Genetics of epilepsy and relevance to current practice. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 12(4), 445–455.
- Milligan, T. A. (2021). Epilepsy: A Clinical Overview. *The American Journal of Medicine*, 134(7), 840–847.
- Molloy, C. A., Murray, D. S., Kinsman, A., Castillo, H., Mitchell, T., Hickey, F. J., & Patterson, B. (2009). Differences in the clinical presentation of Trisomy 21 with and without autism. *Journal of intellectual disability research*, 53(2), 143–151.
- Moreno-De-Luca, D., & Martin, C.L. (2021). All for one and one for all: heterogeneity of genetic etiologies in neurodevelopmental psychiatric disorders. *Current Opinion in Genetics & Development*, 68, 71–78.
- Mulligan, C.K., & Trauner, D.A. (2014). Incidence and behavioral correlates of epileptiform abnormalities in autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44(2), 452–458.
- Myers, S.M., & Johnson, C.P. (2007). Management of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 120 (5), 1162–1182.
- National Clinical Guideline Centre (2012). *The Epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care*. USA: National Institute for Health and Clinical Excellence.
- National Institute of Mental Health (2022). *Autism Spectrum Disorder* [online]. Retrieved from [https://www.nimh.nih.gov/health/topics/autism-spectrum-disorders-asd#part\\_2282](https://www.nimh.nih.gov/health/topics/autism-spectrum-disorders-asd#part_2282) [accessed 12/8/2022].
- Neligan, A., Hauser, W.A., & Sander, J.W. (2012). The epidemiology of the epilepsies. *Handbook of Clinical Neurology*, 107, 113–133.
- Nishiyama, M., Oshikawa, K., Tsukada, Y., Nakagawa, T., Iemura, S., Natsume, T., Fan, Y., Kikuchi, A., Skoultschi, A.I., & Nakayama, K.I. (2009). CHD8 suppresses p53-mediated apoptosis through histone H1 recruitment during early embryogenesis. *Nature Cell Biology*, 11 (2), 172–182.

- Numis, A. L., Major, P., Montenegro, M. A., Muzykewicz, D. A., Pulsifer, M. B., & Thiele, E. A. (2011). Identification of risk factors for autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Neurology*, 76(11), 981–987.
- Okudan, Z. V., & Özkara, Ç. (2018). Reflex epilepsy: triggers and management strategies. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 14, 327–337.
- Olson, H., Shen, Y., Avallone, J., et al. (2014). Copy number variation plays an important role in clinical epilepsy. *Annals of Neurology*, 75(6), 943–958.
- Orrico, A., Zollino, M., Galli, L., Buoni, S., Marangi, G., & Sorrentino, V. (2009). Late-onset Lennox-Gastaut syndrome in a patient with 15q11.2-q13.1 duplication. *American journal of medical genetics*, 149(5), 1033–1035.
- Ospina, M.B., Krebs Seida, J., Clark, B., Karkhaneh, M., Hartling, L., Tjosvold, L., et al. (2008). Behavioural and developmental interventions for autism spectrum disorder: a clinical systematic review. *PLOS ONE*, 3 (11), e3755.
- Ostendorf, A.P., Gutmann, D.H., & Weisenberg, J.L.Z. (2013). Epilepsy in individuals with neurofibromatosis type 1. *Epilepsia*, 54 (10), 1810–1814.
- Paciorkowski, A. R., Traylor, R. N., Rosenfeld, J. A., et al. (2013). MEF2C Haploinsufficiency features consistent hyperkinesia, variable epilepsy, and has a role in dorsal and ventral neuronal developmental pathways. *Neurogenetics*, 14(2), 99–111.
- Panayiotopoulos, C.P. (2010). *A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment based on the ILAE classifications and practice parameter guidelines*. London: Springer.
- Pandolfo, M. (2011). Genetics of epilepsy. *Seminars in Neurology*, 31 (5), 506–518.
- Parmeggiani, A., Barcia, G., Posar, A., Raimondi, E., Santucci, M., & Scaduto, M. C. (2010). Epilepsy and EEG paroxysmal abnormalities in autism spectrum disorders. *Brain & Development*, 32(9), 783–789.
- Pavone, P., Polizzi, A., Marino, S. D., Corsello, G., Falsaperla, R., Marino, S., & Ruggieri, M. (2020). West syndrome: a comprehensive review. *Neurological Sciences*, 41(12), 3547–3562.

- Pearl, P. L., Taylor, J. L., Trzcinski, S., & Sokohl, A. (2007). The pediatric neurotransmitter disorders. *Journal of Child Neurology*, 22(5), 606–616.
- Pearson, T. S., Akman, C., Hinton, V. J., Engelstad, K., & De Vivo, D. C. (2013). Phenotypic spectrum of glucose transporter type 1 deficiency syndrome (Glut1 DS). *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 13(4), 342.
- Rasmussen, P., Börjesson, O., Wentz, E., & Gillberg, C. (2001). Autistic disorders in Down syndrome: background factors and clinical correlates. *Developmental medicine and child neurology*, 43(11), 750–754.
- Reilly, C., Atkinson, P., Das, K. B., Chin, R. F., Aylett, S. E., Burch, V., Gillberg, C., Scott, R. C., & Neville, B. G. (2014). Screening for mental health disorders in active childhood epilepsy: population-based data. *Epilepsy research*, 108(10), 1917–1926.
- Risch, N., Hoffmann, T. J., Anderson, M., Croen, L. A., Grether, J. K., & Windham, G. C. (2014). Familial recurrence of autism spectrum disorder: evaluating genetic and environmental contributions. *The American Journal of Psychiatry*, 171(11), 1206–1213.
- Rumayor, C.B., & Thrasher, A.M. (2017). Reflections on Recent Research Into Animal-Assisted Interventions in the Military and Beyond. *Current Psychiatry Reports*, 19 (12), 110.
- Ruzzo, E. K., Pérez-Cano, L., Jung, J. Y., Wang, L. K., Kashef-Haghighi, D., Hartl, C., Singh, C., Xu, J., Hoekstra, J. N., Leventhal, O., Leppä, V. M., Gandal, M. J., Paskov, K., Stockham, N., Polioudakis, D., Lowe, J. K., Prober, D. A., Geschwind, D. H., & Wall, D. P. (2019). Inherited and De Novo Genetic Risk for Autism Impacts Shared Networks. *Cell*, 178(4), 850–866.
- Rylaarsdam, L., & Guemez-Gamboa, A. (2019). Genetic Causes and Modifiers of Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13, 385.
- Sable, S., Sable, R., Tamhankar, P., & Tamhankar, V. (2021). Clinical profile of patients with rolandic epilepsy at a clinic in rural Maharashtra. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 10(3), 1263–1266.



Salgueiro-Pereira, A.R., Duprat, F., Pousinha, P.A., et al. (2019). A two-hit story: Seizures and genetic mutation interaction sets phenotype severity in *\_SCN1A\_* epilepsies. *Neurobiology of Disease*, 125, 31–44.

Sarasua, S. M., Boccuto, L., Sharp, J. L., Dwivedi, A., Chen, C. F., Rollins, J. D., Rogers, R. C., Phelan, K., & DuPont, B. R. (2014). Clinical and genomic evaluation of 201 patients with Phelan-McDermid syndrome. *Human genetics*, 133(7), 847–859.

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., & Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 512–521.

Serino, D., Santarone, M. E., Caputo, D., & Fusco, L. (2019). Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): prevalence, impact and management strategies. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 15, 1897–1903.

Shen, M. D., Kim, S. H., McKinstry, R. C., Gu, H., Hazlett, H. C., Nordahl, C. W., Emerson, R. W., Shaw, D., Elison, J. T., Swanson, M. R., Fonov, V. S., Gerig, G., Dager, S. R., Botteron, K. N., Paterson, S., Schultz, R. T., Evans, A. C., Estes, A. M., Zwaigenbaum, L., et al. (2017). Increased Extra-axial Cerebrospinal Fluid in High-Risk Infants Who Later Develop Autism. *Biological Psychiatry*, 82(3), 186–193.

Shimizu, H., Morimoto, Y., Yamamoto, N., Tayama, T., Ozawa, H., & Imamura, A. (2022). *Overlap Between Epilepsy and Neurodevelopmental Disorders: Insights from Clinical and Genetic Studies* [online]. Retrieved from <https://exonpublications.com/index.php/exon/article/view/epilepsy-neurodevelopmental-disorders/903#toc> [accessed 11/8/2022].

Shorvon, S.D., Andermann, F., & Guerrini, R. (2011). *The causes of epilepsy*. Cambridge: Cambridge University Press.

Siafis, S., Çıray, O., Wu, H., Schneider-Thoma, J., Bighelli, I., Krause, M., Rodolico, A., Ceraso, A., Deste, G., Huhn, M., Fraguas, D., San José Cáceres, A., Mavridis, D., Charman, T., Murphy, D. G., Parellada, M., Arango, C., & Leucht, S. (2022).

Pharmacological and dietary-supplement treatments for autism spectrum disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Molecular Autism*, 13(1), 10.

Sierra-Arregui, T., Llorente, J., Minguez, G., Tønnesen, J., & Peñagarikano, O. (2020). Neurobiological mechanisms of autism spectrum disorder and epilepsy, insights from animal models. *Neuroscience*, 445, 69–82.

Skefos, J., Cummings, C., Enzer, K., Holiday, J., Weed, K., Levy, E., Yuce, T., Kemper, T., & Bauman, M. (2014). Regional alterations in purkinje cell density in patients with autism. *PloS One*, 9(2), e81255.

Stafstrom, C. E., & Carmant, L. (2015). Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5(6), a022426.

Stafstrom, C.E., Staedtke, V., & Comi, A.M. (2017). Epilepsy Mechanisms in Neurocutaneous Disorders: Tuberous Sclerosis Complex, Neurofibromatosis Type 1, and Sturge-Weber Syndrome. *Frontiers in Neurology*, 8, 87.

Stockings, E., Zagic, D., Campbell, G., Weier, M., Hall, W.D., Nielsen, S., Herkes, G.K., Farrell, M., & Degenhardt, L. (2018). Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 89 (7), 741–753.

Stockler, S., Plecko, B., Gospe, S. M., Jr, Coulter-Mackie, M., Connolly, M., van Karnebeek, C., Mercimek-Mahmutoglu, S., Hartmann, H., Scharer, G., Struijs, E., Tein, I., Jakobs, C., Clayton, P., & Van Hove, J. L. (2011). Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency: clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Molecular Genetics and Metabolism*, 104(1-2), 48–60.

Stoodley, C. J., D'Mello, A. M., Ellegood, J., Jakkamsetti, V., Liu, P., Nebel, M. B., Gibson, J. M., Kelly, E., Meng, F., Cano, C. A., Pascual, J. M., Mostofsky, S. H., Lerch, J. P., & Tsai, P. T. (2017). Altered cerebellar connectivity in autism and cerebellar-mediated rescue of autism-related behaviors in mice. *Nature Neuroscience*, 20(12), 1744–1751.

Sudarsanam, A., & Ardern-Holmes, S.L. (2014). Sturge-Weber syndrome: from the past to the present. *European Journal of Paediatric Neurology*, 18 (3), 257–266.

- Sugathan, A., Biagioli, M., Golzio, C., Erdin, S., Blumenthal, I., Manavalan, P., Ragavendran, A., Brand, H., Lucente, D., Miles, J., & Sheridan, S.D. (2014). CHD8 regulates neurodevelopmental pathways associated with autism spectrum disorder in neural progenitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111 (42), 4468-4477.
- Tang, C., Luan, G., & Li, T. (2020). Rasmussen's encephalitis: mechanisms update and potential therapy target. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 11, 2040622320971413.
- Taylor, L. E., Swerdfeger, A. L., & Eslick, G. D. (2014). Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine*, 32(29), 3623–3629.
- Thomaidis, L., Mavroeidi, N., Richardson, C., Choleva, A., Damianos, G., Boliias, K., & Tsolia, M. (2020). Autism Spectrum Disorders in Greece: Nationwide Prevalence in 10-11 Year-Old Children and Regional Disparities. *Journal of Clinical Medicine*, 9(7), 2163.
- Tinuper, P., Provini, F., Bisulli, F., Vignatelli, L., Plazzi, G., Vetrugno, R., Montagna, P., & Lugaresi, E. (2007). Movement disorders in sleep: guidelines for differentiating epileptic from non-epileptic motor phenomena arising from sleep. *Sleep Medicine Reviews*, 11 (4), 255–267.
- Tuchman, R., Cuccaro, M., & Alessandri, M. (2010). Autism and epilepsy: historical perspective. *Brain & Development*, 32(9), 709–718.
- Tye, C., Runicles, A. K., Whitehouse, A., & Alvares, G. A. (2019). Characterizing the Interplay Between Autism Spectrum Disorder and Comorbid Medical Conditions: An Integrative Review. *Frontiers in psychiatry*, 9, 751.
- Verrotti, A., Beccaria, F., Fiori, F., Montagnini, A., & Capovilla, G. (2012). Photosensitivity: epidemiology, genetics, clinical manifestations, assessment, and management. *Epileptic Disorders*, 14(4), 349–362.
- Verrotti, A., D'Alonzo, R., Rinaldi, V. E., Casciato, S., D'Aniello, A., & Di Gennaro, G. (2017). Childhood absence epilepsy and benign epilepsy with centro-temporal spikes: a narrative review analysis. *World Journal of Pediatrics*, 13(2), 106–111.

- Vezzani, A., Lang, B., & Aronica, E. (2015). Immunity and Inflammation in Epilepsy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(2), a022699.
- Viscidi, E. W., Triche, E. W., Pescosolido, M. F., McLean, R. L., Joseph, R. M., Spence, S. J., & Morrow, E. M. (2013). Clinical characteristics of children with autism spectrum disorder and co-occurring epilepsy. *PloS one*, 8(7), e67797.
- Voineagu, I., Wang, X., Johnston, P., Lowe, J. K., Tian, Y., Horvath, S., Mill, J., Cantor, R. M., Blencowe, B. J., & Geschwind, D. H. (2011). Transcriptomic analysis of autistic brain reveals convergent molecular pathology. *Nature*, 474(7351), 380–384.
- Volkmar, F., Siegel, M., Woodbury-Smith, M., King, B., McCracken, J., State, M., & American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI) (2014). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 53(2), 237–257.
- Wang, C., Geng, H., Liu, W., & Zhang, G. (2017). Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. *Medicine*, 96(18), e6696.
- Wang, S., Pan, J., Zhao, M., Wang, X., Zhang, C., Li, T., Wang, M., Wang, J., Zhou, J., Liu, C., Sun, Y., Zhu, M., Qi, X., Luan, G., & Guan, Y. (2021). Characteristics, surgical outcomes, and influential factors of epilepsy in Sturge-Weber syndrome. *Brain*, <https://doi.org/10.1093/brain/awab470>
- WHO (2022a). *Autism* [online]. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders> [accessed 11/8/2022].
- WHO (2022b). *Epilepsy* [online]. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy> [accessed 12/8/2022].
- Wiggins, L. D., Levy, S. E., Daniels, J., Schieve, L., Croen, L. A., DiGuseppi, C., Blaskey, L., Giarelli, E., Lee, L. C., Pinto-Martin, J., Reynolds, A., Rice, C., Rosenberg, C. R., Thompson, P., Yeargin-Allsopp, M., Young, L., & Schendel, D. (2015). Autism spectrum disorder symptoms among children enrolled in the Study to Explore Early Development (SEED). *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(10), 3183–3194.

Woodward, K. E., Gaxiola-Valdez, I., Goodyear, B. G., & Federico, P. (2014). Frontal lobe epilepsy alters functional connections within the brain's motor network: a resting-state fMRI study. *Brain Connectivity*, 4(2), 91–99.

Woolfenden, S., Sarkozy, V., Ridley, G., Coory, M., & Williams, K. (2012). A systematic review of two outcomes in autism spectrum disorder - epilepsy and mortality. *Developmental medicine and child neurology*, 54(4), 306–312.

Xie, Y., Zhang, X., Liu, F., Qin, W., Fu, J., Xue, F., & Yu, C. (2020). Brain mRNA Expression Associated with Cortical Volume Alterations in Autism Spectrum Disorder. *Cell Reports*, 32(11), 108137.

Zahra, A., Wang, Y.F., Wang, Q., & Wu, J. (2022). Shared Etiology in Autism Spectrum Disorder and Epilepsy with Functional Disability. *Behavioral Neurology*, <https://doi.org/10.1155/2022/5893519>.

Zeidan, J., Fombonne, E., Scolah, J., Ibrahim, A., Durkin, M. S., Saxena, S., Yusuf, A., Shih, A., & Elsabbagh, M. (2022). Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Research*, 15(5), 778–790.