



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA“ DIN BUCUREȘTI**



Str. Dionisie Lupu 37, sector 2, București, 020021, România, www.umfed.ro, email: rectorat@umfed.ro

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

***ASPECTE ELECTROENCEFALOGRAFICE LA COPII
DIAGNOSTICAȚI CU TULBURARE DE SPECTRU AUTIST***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. ZĂGREAN LEON

Student-doctorand:

CAPISIZU ALEXANDRU

ANUL 2025

Cuprins

Introducere	1
I.Partea generală	4
1.Tulburarea de spectru autist (TSA) la copii - stadiul actual al cunoașterii	4
1.1.Definiția și clasificarea Tulburării de spectru autist	4
1.2.Epidemiologia TSA	5
1.3.Factori de risc și diagnosticul în TSA	6
1.4.Evaluarea psihologică în TSA	11
2. Relația dintre autism, epilepsie și modificările EEG	13
2.1.Epilepsia: date epidemiologice, diagnostic și principii terapeutice	13
2.2.Prevalența epilepsiei la copiii cu autism	15
2.3.Mecanisme comune fizio-patologice	16
2.4.Electroencefalograma (EEG), metodă de elecție pentru diagnosticul epilepsiei ...	19
2.5.Modificări electroencefalografice în autism	22
II.Contribuții personale	26
3. Aspecte electroencefalografice la copii diagnosticați cu Tulburare de spectru autist	26
3.1.Ipoteze de cercetare	26
3.2.Scopul și obiectivele generale	26
3.3.Metodologia generală a cercetării	27
3.3.1. <i>Analiza statistică</i>	28
4. Substudiul A - Evaluarea electroencefalografică a copiilor cu tulburare de spectru autist și corelații clinico-paraclinice	31
4.1. Ipoteze de lucru și obiective specifice cercetării	31
4.1.1. <i>Ipoteze de lucru</i>	31
4.1.2. <i>Obiective specifice</i>	31
4.2. Materiale și metode de cercetare	32
4.2.1. <i>Proiectarea studiului și selectarea grupului de studiu</i>	32

4.2.2. Metodologie de lucru	33
4.2.2.1. Etape și tehnici de lucru	34
4.3. Rezultate	36
4.3.1. Caracterizarea lotului de studiu	36
4.3.2. Asocieri între elemente ale profilului fenotipic și grupurile de vârstă	45
4.3.3. Corelații între diagnosticele de autism și profilul fenotipic	46
4.3.4. Rezultatele înregistrărilor electroencefalografice	54
4.3.5. Corelații între modificările electroencefalografice și profilul fenotipic	74
4.4. Discuții și concluzii parțiale	75
5. Substudiul B - Evaluarea profilului adaptativ al copiilor cu tulburare de spectru autist și corelații clinico-paraclinice	81
5.1. Ipoteze de lucru și obiective specifice cercetării	81
5.1.1. Ipoteze de lucru	81
5.1.2. Obiective specifice	81
5.2. Materiale și metode de cercetare	82
5.2.1. Proiectarea studiului și selectarea grupului de studiu	82
5.2.2. Metodologie de lucru	83
5.2.2.1. Etape și tehnici de lucru	86
5.3 Rezultate	88
5.3.1. Caracterizarea lotului de studiu în funcție de testarea ABAS II	88
5.3.2. Corelații între profilul adaptativ și cel fenotipic	94
5.3.3. Corelații între profilul adaptativ și modificările electroencefalografice	99
5.4. Discuții și concluzii parțiale	100
6. Concluzii și contribuții personale	103
Bibliografie	108

Lista cu lucrări științifice publicate

1. **Capisizu A**, Sandu C, Caragea RM, Capisizu AS. A missense mutation in the MACF1 gene in a patient with autism spectrum disorder and epilepsy. *Journal of Medicine and Life*, 17(11), 1023-1029, 2024. <https://doi.org/10.25122/jml-2024-0312>. PMID:39781307; PMCID: PMC11705475.
Indexarea revistei: PubMed.
2. **Capisizu, A.**, Zăgrean L, Poenaru E, Tudorache E, Bulf MA., Capisizu AS. Investigation of Electroencephalographic Aspects, Adaptive Features, and Clinical Phenotypes in a Group of Children with Autism—A Pilot Study. *Clinics and Practice*, 15(3), 50, 2025. <https://doi.org/10.3390/clinpract15030050>.
Indexarea revistei: Scopus, ESCI (Web of Science), PubMed, PMC, Embase.
Factor de impact: 1.7.
3. **Capisizu A**, Zăgrean L, Capisizu AS. Electroencephalographic aspects and phenotypic characteristics in children with autism. *Journal of Medicine and Life*, 3(18), 246-256, 2025. doi: 10.25122/jml-2025-0053.
Indexarea revistei: PubMed.
4. Anghelescu, A, Onose G, Ciobanu V, Mihalache R, Spanu A, Popescu C, Oprea M, Firan CF, **Capisizu A**. Late-onset Epilepsy in the Elderly: Difficulties of Diagnosis and Personalized Pharmacological Management, with Particularities to Covid-19 Pandemic—Systematic Review of Literature. *FARMACIA*, 70, 184-197, 2022. <https://doi.org/10.31925/farmacia.2022.2.2>.
Indexarea revistei: Science Citation Index Expanded, SciVerse Scopus, Chemical Abstracts Service, EMBASE, SCImago Journal&Country Rank.
Factor de impact: 1.2.

INTRODUCERE

Tulburarea de Spectru Autist (TSA) reprezintă un grup heterogen de tulburări de neurodezvoltare, persistente și de severitate variabilă. Se caracterizează prin îndeplinirea triadei: deficite în interacțiunea socială, în comunicare și un comportament stereotip, restrictiv, simptomatologia fiind, în general, observată sub vârsta de trei ani.

Este o afecțiune care asociază o creștere spectaculoasă a prevalenței în ultimii ani, (aproximativ 0,6% global), având o diversitate de prezentări clinice ce afectează o varietate de indivizi fenotipic diferiți. Cu o etiologie încă dezbătută, considerată multifactorială, dintre care factorii genetici și cei de mediu sunt cel mai frecvent factori luați în calcul, cu o patologie asociată cu implicații sociale, autismul a devenit o veritabilă țintă a cercetării. În lipsa unui număr suficient de studii adresate autismului, și în România se observă necesitatea de conștientizare și de cercetare a acestei afecțiuni.

În acest context, o primă ipoteză de cercetare a lucrării de doctorat este legată de existența a diverse tipuri de anomalii ale înregistrărilor electroencefalografice (EEG) de veghe standard la copiii cu tulburare de spectru autist, și existența de asocieri între modificările electroencefalografice și antecedente personale, examenul clinic și neurologic, dar și de asocieri între fenotipurile clinice, particularitățile examinării neurologice și entitățile diagnostice ale TSA.

A doua ipoteză a lucrării este legată de existența de asocieri între tulburările de adaptare identificate prin evaluarea comportamentului adaptativ, folosind testul Adaptive Behavior Assessment System II (ABAS II) și anomalii identificate la examenul neurologic.

Pentru o evaluare complexă, lucrarea a inclus două substudii, dintre care, în primul, am studiat corelațiile clinico-paraclinice la copii diagnosticați cu TSA evaluați electroencefalografic, iar în cel de al doilea substudiu am cercetat corelațiile dintre profilul adaptativ al copiilor cu TSA și modificările neurologice.

I. PARTEA GENERALĂ

1. Tulburarea de spectru autist la copii - stadiul actual al cunoașterii

1.1. Definiția și clasificarea Tulburării de spectru autist

Tulburarea de spectru autist (TSA) reprezintă un grup de tulburări de neuro-dezvoltare, severe și persistente, fiind definite de asocierea unor deficite în interacțiunea socială, în comunicare și un comportament stereotip, restrictiv, acestea fiind vizibile înaintea vârstei de 3 ani. Conform Clasificării Internaționale a Bolilor revizia 10 (ICD-10) a Tulburărilor mintale și de comportament, autismul este încadrat la capitolul "Tulburări pervazive de dezvoltare", care conține mai multe categorii [1].

1.2. Epidemiologia TSA

Datele epidemiologice recente arată că autismul nu mai este considerat o afecțiune relativ rară. O meta-analiză din 2022, care a urmărit 74 de studii apărute din 2008 până în 2021, a arătat o prevalență a TSA în lume de 0,6% [2,3].

1.3. Factori de risc și diagnosticul în TSA

TSA este o tulburare multifactorială care implică o mulțime de factori genetici fiind identificate numeroase variante genetice patologice, sindromice sau non-sindromice, asociate autismului în proporție de aproximativ 40%-80% [4]. Mutațiile genetice de la nivelul genei *MACF1* au fost asociate cu tulburări de neurodezvoltare, tulburări neurodegenerative, iar variante cu semnificație necunoscută (*variant of uncertain significance*, VUS) au fost asociate cu tulburarea de spectru autist [5,6]. Au fost descrise o serie de condiții frecvent asociate TSA: tulburările psihiatrice (63-96%), tulburările motorii (51%-38%), tulburările de somn (50-80%), dizabilitatea intelectuală (20-50%), epilepsia (12-26%) și tulburările gastro-intestinale (9-91%) [7].

1.4. Evaluarea psihologică în TSA

Procesul de diagnosticare a autismului implică observarea și interacțiunea cu copilul într-o manieră structurată, utilizând într-o primă etapă instrumente de screening - teste și formulare specifice. Ulterior, copiii astfel identificați sunt îndrumați către medicul specialist și sunt evaluați pentru diagnostic [8,9].

2. Relația dintre autism, epilepsie și modificările EEG

2.1. Epilepsia: date epidemiologice, diagnostic și principii terapeutice

Epilepsia afectează o populație de aproximativ 50 de milioane de indivizi din întreaga lume, de toate grupele de vârstă, fiind considerată cea mai frecventă tulburare neurologică. Definiția conceptuală a epilepsiei, alcătuită de Liga Internațională Împotriva Epilepsiei (ILAE) în anul 2005 și dezvoltată ulterior în 2013 și 2017 în definiții operaționale, cuprinde trei entități: 2 crize epileptice neprovocate (sau reflexe) apărute la un interval de mai mult de 24 ore între ele; 1 criză epileptică neprovocată (sau reflexă), asociată cu probabilitatea de a o repeta în următorii 10 ani; sau sindrom epileptic [10,11]. În funcție de status-ul economic și educațional, există diferențe regionale ale calității vieții persoanelor cu epilepsie, în special în ceea ce privește accesul la medicația anti-epileptică [12].

2.2. Prevalența epilepsiei la copiii cu autism

Există o variație a prevalenței epilepsiei la copiii cu TSA explicată prin diferențele dintre caracteristicile eșantionului studiat, dimensiunile eșantionului sau vârsta participanților. Sunt studii efectuate care au demonstrat că epilepsia este mai frecventă în rândul persoanelor cu tulburare de spectru autist (5–46%), comparativ cu populația generală (0,5–1%) [13,14]. Este demonstrat, de asemenea, că epilepsia este asociată cu o rată mai mare a deficiului cognitiv [15,16].

2.3. Mecanisme comune fizio-patologice

Asocierea dintre TSA și epilepsie, sau dintre TSA și anomalii electroencefalografice, sugerează mecanisme patologice sau cauze genetice comune [17]. Au fost identificați biomarkeri fenotipici ai susceptibilității la epilepsie sau la anomalii EEG a indivizilor cu TSA, caracterizând astfel „fenotipul Autism-Epilepsie” [17]. Alte studii au demonstrat existența de tulburări de conducere neuronală mediate de glutamat, datorate unor mutații genetice specifice [15,18,19]. La vârsta preșcolară și școlară, la pacienți cu TSA au fost identificate diverse dezechilibre între rețelele excitatorii și inhibitorii cerebrale care cresc sau scad eficiența comunicării între regiunile corticale, reprezentând baza apariției dizabilităților din autism și a epileptogenezei [20].

2.4. Electroencefalograma - metodă de elecție pentru diagnosticul epilepsiei

Electroencefalograma (EEG) este cea mai utilizată metodă de investigație care înregistrează activitatea bioelectrică cerebrală [3,21] și metoda paraclinică de elecție pentru diagnosticul epilepsiei, având rolul de a identifica și tipul de epilepsie [3,22]. EEG este utilizată într-o diversitate de situații clinice: urmărirea bolii, monitorizarea răspunsului la tratament, modificări în semiologia crizelor epileptice, managementul pacienților critici, în cadrul evaluării prechirurgicale [22], iar, pentru populația pediatrică, utilă în cazul sindroamelor genetice, a tulburărilor metabolice, regresului psiho-motor și a tulburărilor de dezvoltare [22]. Datorită caracteristicilor sale neinvazive și sigure, EEG este folosită în diverse domenii de cercetare, cum este și cel al neuroștiinței, fiind utilizată la captarea, amplificarea, înregistrarea de modificări epileptice, descărcări epileptice inter-ictale și ulterior analizarea semnalelor electrice cerebrale generate de grupuri de neuroni [22,23]. Există mai multe tipuri de înregistrări EEG, care diferă în funcție de durată, de starea de veghe / de somn, sau de privare de somn, de prezența sau nu a înregistrării video concomitente. Metodologia înregistrării EEG diferă în funcție de durata înregistrării, vârsta pacientului, de tipul de înregistrare și necesită în prealabil o anamneză corectă [22].

2.5. Modificările electroencefalografice în autism

În literatura de specialitate a fost demonstrată asocierea de anomalii electroencefalografice la pacienții cu autism, iar prevalența acestora variază considerabil, fiind raportată între 8%–80% [3,15,24]. Este cunoscut faptul că un procent de 25% dintre copiii cu TSA care prezintă anomalii epileptiforme ajung să dezvolte epilepsie [25]. Anomaliile EEG pot avea un impact negativ asupra dezvoltării cerebrale, asociindu-se cu deficit cognitiv și cu tulburare de comportament [15], iritabilitate și agresivitate la copiii cu TSA, asociată cu activitate epileptică persistentă pe EEG [26]. În ceea ce privește prevalența doar a anomaliilor EEG de tip epileptic la pacienții cu autism, aceasta variază între 28% [27] și 30% [15,28]. Uneori, electroencefalograma ne poate ajuta pentru a diferenția un sindrom epileptic de o posibilă trăsătură a tulburării de spectru autist. Aceste date sugerează faptul că EEG efectuată de rutină poate aduce beneficii semnificative pentru copiii diagnosticați cu TSA.

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

3. Aspecte electroencefalografice la copii diagnosticați cu tulburare de spectru autist

3.1. Ipoteze de cercetare

Ipoteza 1 : Există diferite tipuri de anomalii ale înregistrării electroencefalografice de veghe standard la copiii cu tulburare de spectru autist, și există asocieri între modificările electroencefalografice și antecedente personale, examenul clinic și neurologic.

Ipoteza 2 : Există asocieri între fenotipurile clinice, particularitățile examinării neurologice, și entitățile diagnostice de tulburare de dezvoltare de tip autism, conform clasificării internaționale ICD-10.

Ipoteza 3 : Tulburările de adaptare identificate prin evaluarea comportamentului adaptativ prin testarea ABAS II, se asociază cu anomalii ale examenului neurologic și cu tulburarea de dezvoltare de tip autism.

3.2. Scopul și obiectivele generale

Scopul acestei lucrări este de a stabili corelații între aspectele EEG de veghe la copiii cu TSA, aspecte ale profilului adaptativ identificat prin testarea cu scala de evaluare ABAS II, și elemente din antecedente și din examinarea clinică. Pentru realizarea cercetării am fixat următoarele **obiective generale**:

1. Determinarea aspectelor electroencefalogramei de veghe și a incidenței anomaliilor electroencefalografice la copiii cu tulburare de spectru autist.
2. Determinarea profilului fenotipic la copiii cu tulburare de spectru autist, pe baza antecedentelor, examinării clinice, și a tipului de autism, astfel :
 - a. Caracterizarea lotului în funcție de : date demografice (vârstă și sex), antecedente pre- și peri-natale, antecedente heredo-colaterale de tulburări psihiatrice, particularități constituționale, și tratament neuroleptic.
 - b. Examinarea neurologică a lotului de studiu, astfel : nervi cranieni, mers, tonus muscular, motricitate fină, coordonare, reflectivitate osteo-tendinoasă.
 - c. Identificarea diagnosticului de autism conform clasificării ICD-10.

3. Determinarea corelației dintre anomaliile electroencefalografice identificate și profilul fenotipic la copiii cu tulburare de spectru autist.
4. Determinarea profilului adaptativ la copiii cu tulburare de spectru autist, conform scalei ABAS II.
5. Determinarea relațiilor dintre profilul fenotipic și profilul adaptativ conform ABAS II, la copiii cu tulburare de spectru autist.
6. Determinarea corelațiilor dintre anomaliile electroencefalografice identificate și profilul adaptativ la copiii cu tulburare de spectru autist.

3.3. Metodologia generală a cercetării

Am realizat un studiu retrospectiv în care au fost incluși 101 pacienți care s-au prezentat în Clinica de Psihiatrie pediatrică a Spitalului de Psihiatrie Titan „Dr. Constantin Gorgos”, București, România, în perioada 02.2021–04.2023. Studiul a fost aprobat de Comisia de Etică a Spitalului de Psihiatrie Titan „Dr. Constantin Gorgos”, București, România, nr 4747/02.12.2020.

Pentru o organizare eficientă a studiului, am împărțit cercetarea în două substudii, astfel:
SUBSTUDIUL A- Evaluarea electroencefalografică a copiilor cu tulburare de spectru autist și corelații clinico-paraclinice,

SUBSTUDIUL B- Evaluarea profilului adaptativ al copiilor cu tulburare de spectru autist și corelații clinico-paraclinice.

3.3.1. Analiza statistică

Datele colectate au fost introduse într-o bază de date proiectată și realizată prin utilizarea programului IBM SPSS Statistics versiunea 23. Testele au avut semnificație statistică atunci când valoarea p raportată de testele de semnificație a fost mai mică de 0.05. Pentru date cantitative pentru care s-a putut aplica un test bazat pe distribuția normală, s-a folosit un test parametric și s-a calculat media $\pm$ deviația standard, pentru date cantitative pentru care nu s-a putut aplica un test bazat pe distribuția normală, s-a folosit un test neparametric, s-a calculat și s-a raportat mediana și amplitudinea intercuartilă IQR, pentru datele calitative s-a calculat frecvența și procentul, pentru testarea asocierilor dintre variabile s-a aplicat analiza de corelație liniară și regresia liniară multiplă, folosind testul Chi-square (X^2).

4. SUBSTUDIUL A - Evaluarea electroencefalografică a copiilor cu tulburare de spectru autist și corelații clinico-paraclinice

4.1. Ipoteze de lucru și obiectivele specifice cercetării

4.1.1. Ipoteze de lucru

În cadrul substudiului A, am abordat **Ipoteza 1** și **Ipoteza 2** din Ipotezele generale de cercetare.

4.1.2. Obiective specifice

1. Determinarea profilului fenotipic la copiii cu tulburare de spectru autist (TSA), s-a efectuat prin:
 - Caracterizarea lotului de pacienți în funcție de datele demografice
 - Caracterizarea lotului de pacienți în funcție de antecedentele personale
 - Caracterizarea lotului de pacienți în funcție de particularitățile constituționale
 - Stabilirea prezenței tulburărilor neurologice
 - Stabilirea prezenței tratamentului neuroleptic
 - Stabilirea diagnosticului de autism conform clasificării ICD-10, de către medicul psihiatru pediatru
2. Determinarea modificărilor EEG de veghe de către medicul neurolog pediatru, la copiii diagnosticați cu tulburare de spectru autist.
3. Determinarea corelației dintre anomaliile electroencefalografice identificate și profilul fenotipic la copiii cu tulburare de spectru autist.

4.2. Materiale și metode de cercetare

4.2.1. Proiectarea studiului și selectarea grupului de studiu

Criteriile de includere în studiu au fost : copii cu vârste între 2 ani - 18 ani, pacienți cu diagnostic de autism formulat de medicul psihiatru pediatru curant, pacienți cu evaluare clinică neurologică și evaluare EEG de veghe de către medicul neurolog pediatru.

Criteriile de excludere din studiu au fost : pacienți care nu prezentau diagnostic sau criterii de diagnostic de autism, pacienții diagnosticați cu autism conform clasificării ICD-10, care

întruneau criteriile diagnostice de epilepsie, pacienți cu date insuficiente pentru studiu în fișele medicale, pacienții care nu au putut colabora și nu au efectuat examinarea neurologică, pacienții care nu au putut colabora pentru efectuarea EEG, sau la care nu au putut fi obținute înregistrări EEG și pacienții fără consimțământ informat semnat.

4.2.2. Metodologia de lucru

Variabilele care au fost colectate și analizate au fost următoarele :

- I. Date demografice și clinice :** vârsta și sexul pacienților, prezența antecedentelor personale, prezența particularităților constituționale, prezența de modificări ale examinării neurologice, diagnosticul de autism, administrarea de tratament neuroleptic;
- II. Date paraclinice:** prezența de modificări ale înregistrării EEG de veghe.

Definirea variabilelor :

- grupele de **vârstă:** „copii mici” pentru copiii sub vârsta de 2 ani; „copilăria timpurie” pentru vârstele 2-5 ani; „copilăria mijlocie” pentru vârstele 6-11 ani; „adolescență” pentru vârstele 12-18 ani [29].
- **antecedentele personale :** antecedentele pre- și perinatale și antecedentele heredo-colaterale [15].
- **tulburări neurologice** la examinarea neurologică: tulburările de nervi cranieni, tulburările de motilitate precum mișcări involuntare, posturi anormale, tulburare de motricitate fină, tulburările de tonus muscular precum hipo- sau hipertonia musculară, spasticitate, sau orice alte tulburări de mișcare ce se pot constitui în tablou de mono-, hemi-, di- sau tetrapareze, tulburările de coordonare, hiperreflectivitate osteo-tendinoasă, reflexe cutanate patologice [15].
- **Modificări ale traseului EEG:** modificări non-epileptice de tipul activitate paroxistică sau salve de unde lente, activitate paroxistică sau salve de unde rapide, activitate paroxistică generalizată sau traseu asimetric, și modificări epileptice precum descărcări epileptice de tipul vârfuri, complexe vârf-undă sau complexe poli-vârf-undă, focale sau generalizate [15].

4.2.2.1. Etape și tehnici de lucru

Tuturor pacienților incluși în studiu le-a fost efectuat examenul neurologic [15]. Toți pacienții incluși în studiu au efectuat EEG de veghe standard. Traseele EEG au fost interpretate de medic specialist neurolog pediatru cu competență în interpretarea EEG [15,30]. Au fost culese datele demografice, clinice și paraclinice ale pacienților din lotul de cercetare. După colectarea datelor într-o bază de date pentru cercetare, rezultatele obținute au fost analizate și interpretate statistic.

Tehnica de lucru : Electroencefalografie de veghe

Electroencefalogramele efectuate au fost înregistrări de veghe cu 19 electrozi cefalici dispuși pe o cască de tip bridge, folosind un montaj bipolar, în sistemul internațional 10-20, cu sistem de referință și linie ECG. Înregistrările au avut următoarele etape: traseu cu ochi deschiși, traseu cu ochii închiși, trasee cu procedurile de stimulare Hiperventilație și Stimulare luminoasă intermitentă, având durata de 15 minute.

4.3. Rezultate

4.3.1. Caracterizarea lotului de pacienți - Distribuția pacienților :

- Distribuția pe sexe : 76.2% (77) sex masculin, 23.8% (24) sex feminin.
- Distribuția pe grupe de vârstă: „copilărie mijlocie” - 39.6% (40), „adolescență” - 33.7% (34) și „copilărie timpurie” - 26.7% (27).
- 28.7% (29) au prezentat antecedente pre- sau perinatale pozitive, 69.3% (70) nu au prezentat antecedente pre- sau perinatale, iar 1.9% (2) au avut antecedente necunoscute. 37.6 % (38) au prezentat particularități constituționale. 30.7% (31) urmau tratament neuroleptic.
- În ceea ce privește tulburările identificate la examenul neurologic : 6.9% (7) au prezentat anomalii la examinarea nervilor cranieni, 25.7% (26) au prezentat tulburare de mers, 12.8% (13) au prezentat tulburare de tonus muscular, 6.9% (7) au prezentat anomalii de motricitate fină, 2.9% (3) au prezentat tulburare de coordonare și 3.9% (4) au prezentat tulburare a reflectivității osteo-tendinoase.
- 11.9% (12) au fost diagnosticați cu Autism infantil, 72.2% (73) au fost diagnosticați cu Autism atipic, 15.9% (16) au fost diagnosticați cu Alte tulburări pervazive de dezvoltare.

4.3.2. Asocieri între elemente ale profilului fenotipic și grupurile de vârstă

- Pentru *grupul de vârstă „adolescenți”* au fost identificate asocieri semnificative statistic pentru prezența de particularități constituționale ($X^2=10.23$, $p=0.006$), pentru tulburarea de mers ($X^2=6.65$, $p=0.03$), pentru tulburarea reflectivității osteo-tendinoase ($X^2=8.20$, $p=0.01$) și pentru tratamentul neuroleptic ($X^2=9.15$, $p=0.01$).
- De asemenea, a fost identificată o asociere semnificativă statistic între grupele de vârstă și diagnosticul de Autism atipic ($X^2=23.23$, $p=0.001$).

4.3.3. Corelații între diagnosticile de autism și profilul fenotipic

- A fost identificată o diferență semnificativă statistic a vârstei (exprimată în luni) între grupurile Autism infantil, Autism atipic și Alte tulburări pervazive de dezvoltare.
- A fost identificată o diferență semnificativă statistic ($p=0.002690$) pentru *antecedentele pre- și peri-natale* negative între grupurile Autism infantil (41.7%) și Alte tulburări pervazive de dezvoltare (93.8%).
- Au fost identificate diferențe semnificative statistic pentru *particularități constituționale*, pentru tulburarea de *motricitate fină*, pentru tulburarea de *mers*, pentru tulburarea de *tonus muscular* și pentru *tratamentul neuroleptic* între grupurile Autism infantil, Autism atipic și Alte tulburări pervazive de dezvoltare.

4.3.4. Rezultatele înregistrărilor EEG

- Distribuția pacienților în funcție de prezența sau nu a *modificărilor* EEG de veghe: 89.1% (90) pacienți au avut un EEG normal, în timp ce 10.9% (11) pacienți au prezentat modificări. Dintre pacienții care au prezentat modificări ale înregistrării EEG, 9 (8.91%) pacienți au prezentat modificări **non-epileptice**, dintre care 5 (4.95%) pacienți au prezentat salve bilaterale de unde lente, unul (0.99%) a prezentat salve unilaterale de unde lente, doi (1.98%) au prezentat salve generalizate, iar unul (0.99%) a prezentat salve de unde rapide. Doi (1.98%) pacienți au prezentat modificări **epileptice**, de tipul vârful și complexe vârf-undă. Dintre anomaliile **epileptice** și **non-epileptice** identificate: 18.1% (2) au avut localizare la nivelul derivațiilor *frontale*, 72.7% (8) la nivelul derivațiilor

centrale, 18.1% (2) la nivelul derivațiilor *temporale*, 36.3% (4) la nivelul derivațiilor *parietale*, iar 27.2% (3) au fost *generalizate* [15].

4.3.5. Corelații între modificările EEG și profilul fenotipic

- Procentul de pacienți cu particularități constituționale a fost diferit ($p = 0.096144$) între grupul cu EEG normal (34.4%) și cel cu modificări (63.6%).
- Procentul de pacienți cu tratament neuroleptic a fost diferit ($p = 0.087894$) între grupul cu EEG normal (27.8%) și cel cu modificări (54.5%).

4.4. Discuții și concluzii parțiale

În studiile din literatura științifică, a fost demonstrată asocierea de anomalii electroencefalografice la pacienții cu autism. Prevalența anomaliilor EEG în autism variază, fiind raportată a fi de aproximativ 42% în studii care au utilizat înregistrări de veghe și de aproximativ 78% în studiile care au utilizat înregistrări de somn [15,27,31]. În studiul de față, anomaliile EEG au fost identificate la 10.89% dintre toți pacienții, 8.9% dintre pacienții din studiu prezentând anomalii EEG non-epileptice și 1.9% din pacienții din studiu prezentând anomalii epileptice. Santarone și colab. au raportat o prevalență și mai mare a anomaliilor EEG (78%) la un grup de copii preșcolari cu autism, însă aceștia au folosit EEG de somn în studiu [27]. Studiul actual a considerat anomalii EEG non-epileptice modificările de tipul activitate paroxistică sau salve de unde lente, activitate paroxistică sau salve de unde rapide, activitate paroxistică generalizată sau traseu asimetric. În mod similar, Santarone și colab. au raportat anomalii non-epileptice constând în activitate paroxistică de unde lente la 58% dintre subiecți, activitate paroxistică de unde rapide la 23% din subiecți și traseu asimetric la 21% din subiecți [15,27].

Deficitele neurologice și în principal tulburările motorii în autism, sunt la fel de frecvente și cu un impact funcțional la fel de important ca și alte probleme considerate drept specifice autismului [32]. De Jong și colab. au raportat deficite în sfera nervilor cranieni la 39% dintre pacienți, anomalii ale tonusului muscular la 87%, anomalii ale abilităților motorii fine la 75%, tulburare de coordonare la 58% și reflexe osteo-tendinoase anormale la 23% [15,33]. În prezentul studiu, au fost identificate tulburări la examenul neurologic - 6.9% (7) cu anomalii la examinarea nervilor cranieni, 25.7% (26) cu tulburare de mers, 12.8% (13) cu tulburare de tonus muscular, 6.9% (7) cu anomalii de motricitate fină, 2.9% (3) cu tulburare de coordonare și 3.9% (4) cu tulburare a reflectivității osteo-tendinoase [15].

În ceea ce privește relațiile autismului în raport cu EEG și cu examinarea neurologică aduse în perspectivă de acest studiu, a fost evidențiat modul în care diagnosticul de Autism infantil a fost diferențiat de celelalte diagnostice în ceea ce privește particularitățile constituționale, anomaliile de motricitate fină, tulburarea de mers și anomaliile de tonus muscular. Pe lângă acestea, anomaliile EEG identificate au fost similare cu cele ale altor studii care au folosit EEG de veghe [15]. Literatura științifică despre copiii cu autism din România este limitată, în special în legătură cu date despre examenul neurologic și epilepsie la copiii cu autism. Budișteanu și colaboratorii, investigând tabloul clinic al copilului cu autism, au identificat semne și simptome precoce ale autismului [3,15,34].

În concluzie, ținând cont de diversitatea fenotipică din TSA, abordarea unui pacient cu tulburare autistă ar trebui să se axeze pe identificarea unui profil clinic fenotipic cât mai complet, asociat cu un screening EEG [5], instrument de evaluare non-invaziv, alături de examenul neurologic. Prin urmare, copiii cu autism ar trebui să fie examinați neurologic cu atenție, iar cei cu fenotipuri clinice speciale trebuie identificați, pentru a îmbunătăți diagnosticul și managementul cazului. Astfel, instrumentele de evaluare non-invazive oferă un sprijin valoros pentru înțelegerea caracteristicilor clinice și a deficiențelor pacientului cu autism [15].

5. SUBSTUDIUL B. Evaluarea profilului adaptativ al copiilor cu tulburare de spectru autist și corelații clinico-paraclinice

5.1. Ipoteze de lucru și obiective specifice cercetării

5.1.1. Ipoteze de lucru

În cadrul substudiului B am abordat **Ipoteza 1** și **Ipoteza 3** din Ipotezele generale de cercetare.

5.1.2. Obiective specifice

1. Determinarea profilului fenotipic la copiii cu tulburare de spectru autist.
2. Determinarea profilului adaptativ la copiii cu tulburare de spectru autist, evaluând nivelurile de deprinderi și comportamente adaptative prin aplicarea scalei ABAS II.
3. Determinarea corelațiilor dintre profilul adaptativ și profilul fenotipic.

5.2. Materiale și Metode de cercetare

5.2.1. Proiectarea studiului și selectarea grupului de studiu

Grupul de studiu a fost selectat pe baza acelorași criterii de includere și de excludere folosite la Substudiul A.

5.2.2. Metodologie de lucru

Variabilele care au fost colectate și analizate au fost următoarele :

- I. Date demografice și clinice** : similare cu substudiul A.
- II. Date paraclinice:** prezența de modificări ale înregistrării EEG de veghe, prezența de modificări adaptative prin testarea ABAS II.

Definirea variabilelor :

- Prin testarea **ABAS II** se obțin scoruri individuale pentru ariile de abilități individuale sau arii de deprinderi adaptative, pentru trei domenii comportamentale (conceptual, social și practic), și scorul compozit general adaptativ, GAC (General Adaptive Composite) [9].

În ceea ce privește colectarea datelor, examenul neurologic, EEG, analiza și interpretarea statistică a rezultatelor, etapele și tehnicile de lucru au fost similare cu Substudiul A. În plus, pacienții din lotul de cercetare au fost evaluați prin scala ABAS II de către psiholog autorizat.

*Tehnica de lucru : **Scala Adaptive Behavior Assessment System II (ABAS II)***

Testarea ABAS II efectuată a constatat în completarea unui chestionar compus dintr-o serie de itemi. S-au obținut scoruri individuale pentru ariile de abilități individuale sau *ariile de deprinderi adaptative* și pentru *scorul GAC*. Scorurile compozite scalate, pentru fiecare din ariile de deprinderi, pot fi caracterizate ca aflându-se pe niveluri de performanță corespunzătoare a 7 niveluri, de la „Foarte ridicat” până la „Foarte scăzut”. Pentru ușurința analizei statistice, deoarece scorurile majorității pacienților au fost situate la nivelurile „Inferior” și „Foarte scăzut”, am regrupat nivelurile pentru domeniile adaptative și GAC, după cum urmează: scorurile „Inferior” și „Foarte scăzut” au intrat în categoria „*Scor Minim*”, iar restul scorurilor compozite în categoria „*Scor peste Minim*” [9,15].

5.3. Rezultate

5.3.1. Caracterizarea lotului de pacienți în funcție de testarea ABAS II

Distribuția pacienților în funcție de scorurile testării ABAS II : În ceea ce privește scorul GAC, în lotul de pacienți: cei mai numeroși 91.09% (92) au fost cei cu nivelul „Foarte scăzut” urmați în mod egal 2.97% (3) de nivelul „Mediu”, nivelul „Sub medie”, și nivelul „Inferior” [15].

5.3.2. Corelații între profilul adaptativ și cel fenotipic

1. *Corelațiile între profilul adaptativ și antecedentele heredo-colaterale :* a fost identificată o asociere semnificativă statistic între nivelul „Scor Minim” al GAC și antecedentele heredo-colaterale ($X^2=4.04$, $p=0.04$) [15].
2. *Corelațiile între profilul adaptativ și elemente ale examenului neurologic :* Au fost identificate o serie de asocieri semnificative statistic: între **tulburarea de coordonare** și nivelul „Foarte scăzut” al GAC ($X^2=9.98$, $p=0.01$), nivelul „Scor Minim” al GAC ($X^2=4.15$, $p=0.04$), nivelul „Scor Minim” al domeniului conceptual ($X^2=5.29$, $p=0.02$), și nivelul „Scor Minim” al domeniului social ($X^2=7.01$, $p=0.008$) [15].
3. *Corelații între profilul adaptativ și diagnosticul de autism :* Au fost identificate diferențe semnificative statistic pentru scorurile GAC, conceptual, social și practic, între grupurile Autism infantil, Autism atipic și Alte tulburări pervazive de dezvoltare [15].

5.3.3. Corelații între profilul adaptativ și modificările EEG

Între domeniile profilului adaptativ, în ceea ce privește grupul cu EEG normal și grupul cu EEG cu modificări, nu au fost identificate diferențe semnificative statistic.

5.4. Discuții și concluzii parțiale

Autismul reprezintă o tulburare de neurodezvoltare, cu o importantă heterogenitate fenotipică, care asociază diferite grade de tulburare de adaptabilitate, rezultând astfel necesitatea de investigare prin utilizarea de instrumente de evaluare specifice. Studiile au arătat că epilepsia în autism a fost frecvent asociată cu un nivel adaptativ mai slab [35,36]. În contextul în care literatura științifică a demonstrat o mai mare incidență a epilepsiei și a anomaliilor EEG în autism [24,27,28,30], iar atât autismul cât și epilepsia au fost frecvent asociate cu un grad de adaptabilitate mai scăzut [35], putem presupune că anomaliile EEG independent pot indica o

funcționare adaptativă mai slabă. S-a dovedit că există o corelație între niveluri mai scăzute ale abilităților adaptative evaluate și un grad mai mare de afectare în autism [37].

Rezultatele cercetării personale au demonstrat o serie de corelații între profilul adaptativ și cel fenotipic. Astfel, au fost identificate o serie de asocieri semnificative statistic : între nivelul „*Scor Minim*” al GAC și antecedentele heredo-colaterale, și între un deficit identificat prin examenul neurologic, **tulburarea de coordonare**, și niveluri scăzute ale GAC și ale domeniilor adaptative conceptul și social. Pe lângă acestea, au fost identificate diferențe semnificative statistic între grupurile de autism, în funcție de elemente ale profilului adaptativ. Lopata și colaboratorii [38], care investigau funcționarea adaptativă la copii cu vârstă școlară cu autism înalt funcțional au raportat deficite semnificative ale GAC și ale domeniilor adaptative. În studii anterioare care au investigat relația dintre autism, anomalii EEG și comportament adaptativ, Romero-González și colab. au identificat rezultate mai scăzute, similar studiului prezent, la evaluarea funcționării adaptative la copiii cu TSA care asociau și modificări epileptice [30].

6. Concluzii și contribuții personale

Concluzii :

1. În ceea ce privește examenul neurologic - procentul cel mai mare (25.7%) a fost reprezentat de subiecții cei care au prezentat tulburare de mers, iar 12.8% au prezentat tulburare de tonus muscular. Majoritatea subiecților (72.2%) au fost diagnosticați cu Autism atipic.
2. Au fost identificate asocieri semnificative statistic între vârstă și profilul fenotipic, între grupul de vârstă „adolescenți” și prezența de particularități constituționale, tulburarea de mers, tulburarea reflectivității osteo-tendinoase și administrarea de tratament neuroleptic.
3. Au fost identificate corelații între subtipurile de autism și profilul fenotipic, astfel:
 - au fost identificate diferențe semnificative statistic pentru vârstă, antecedentele pre- și peri-natale negative, pentru particularități constituționale, pentru tulburarea de motricitate fină, pentru tulburarea de mers, pentru tulburarea de tonus muscular și pentru tratamentul neuroleptic, între grupurile Autism infantil, Autism atipic și Alte tulburări pervazive de dezvoltare.

- Diagnosticul Alte tulburări pervazive de dezvoltare s-a asociat cu antecedentele pre- și peri-natale negative.
 - Autismul infantil a fost mai frecvent asociat cu prezența de particularități constituționale, cu tulburarea de motricitate fină, cu tulburarea de mers, cu tulburarea de tonus muscular și cu administrarea de tratament neuroleptic.
4. În ceea ce privește rezultatele înregistrărilor EEG, din lotul de cercetare, majoritatea (89.1%) au prezentat EEG normal, iar 10.9% au prezentat anomalii EEG. Dintre pacienții care au prezentat modificări ale înregistrărilor EEG de veghe, majoritatea (81.8%) au prezentat modificări non-epileptice.
 5. Au fost determinate corelații între modificările EEG și profilul fenotipic, astfel: au fost identificate diferențe apropiate de limite de semnificație statistică, între grupurile de EEG normal și EEG cu modificări, în ceea ce privește procentul de pacienți cu particularități constituționale și în ceea ce privește procentul de pacienți cu tratament neuroleptic.
 6. Au fost determinate o serie de corelații între profilul adaptativ și cel fenotipic.
 - A fost identificată o asociere semnificativă statistic între nivelul „*Scor Minim*” al GAC și antecedentele heredo-colaterale.
 - Au fost identificate asocieri semnificative statistic între **tulburarea de coordonare** și unele elemente ale **profilului adaptativ**: nivelul „Foarte scăzut” al GAC, nivelul „*Scor Minim*” al GAC, nivelul „*Scor Minim*” al domeniului conceptual și nivelul „*Scor Minim*” al domeniului social.
 - Au fost identificate diferențe semnificative statistic pentru scorul GAC și pentru domeniile adaptative, între grupurile Autism infantil, Autism atipic și Alte tulburări pervazive de dezvoltare.
 - Diagnosticul Alte tulburări pervazive de dezvoltare a fost asociat cu **scoruri mai crescute** pentru indicele GAC, și pentru domeniile adaptative.
 7. A fost cercetată de asemenea și relația dintre profilul adaptativ și modificările EEG, însă nu au fost identificate diferențe semnificative statistic.

Contribuții personale

-Evaluarea unui grup de copii cu autism prin identificarea de corelații între aspectele electroencefalografice, profilul fenotipic și profilul adaptativ al acestora.

-Completarea datelor din literatura de specialitate în ceea ce privește studiul electroencefalografic al autismului la copii - *capitol 4 pagini 36-73*.

-Includerea în cercetare a **subtipurilor de autism** - *capitol 4 pagini 30-44* și a **particularităților constituționale**, *capitol 4 pagini 30-44*, astfel îmbunătățind profilul fenotipic de cercetat al pacientului.

-**Asocierea testării adaptabilității copiilor cu autism**, prin utilizarea scalei ABAS II. Testarea profilului adaptativ al copiilor cu autism, și identificarea de corelații între rezultatele obținute și aspectele electroencefalografice sau profilul fenotipic, reprezintă un alt aport personal a lucrării - *capitol 5 pagini 81-99*.

- Autismul infantil a fost mai frecvent asociat cu prezența de particularități constituționale, cu tulburarea de motricitate fină, cu tulburarea de mers, cu tulburarea de tonus muscular și cu administrarea de tratament neuroleptic – *capitol 4 pagini 45-53*.

- Au fost identificate asocieri între profilul adaptativ și un element al examenului neurologic, **tulburarea de coordonare** – *capitol 5 pagina 94*.

- Subtipul *Alte tulburări pervazive de dezvoltare* a fost asociat scoruri mai crescute pentru indicele GAC, și pentru domeniile adaptative – *capitol 5 pagini 95-99*.

Limitele cercetării , Direcții viitoare de cercetare

Una dintre limitările cercetării a fost faptul că studiul efectuat a fost unul unicentric. Alte limitări ale studiului țin de criteriile de excludere, numărul pacienților incluși fiind limitat de datele clinice insuficiente sau de dificultățile de colaborare pentru investigații. Pe lângă acestea, studiul a utilizat doar înregistrări electroencefalografice de veghe, lipsind înregistrări EEG de lungă durată, de veghe sau de somn.

În contextul în care prevalența autismului este în creștere, este necesară continuarea cercetării autismului într-o manieră prospectivă, prin includerea unui număr cât mai mare de pacienți, într-un mod multicentric, național. De asemenea, investigarea EEG a copiilor cu autism ar putea fi îmbunătățită prin asocierea înregistrărilor de lungă durată, inclusiv de somn.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- [1] World Health Organization. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders*. World Health Organization, Genève, Switzerland, 1993.
- [2] Salari N, Rasoulpoor S, Rasoulpoor S, Shohaimi S, Jafarpour S, Abdoli N, Paveh BK, Mohammadi M. The global prevalence of autism spectrum disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Italian Journal of Pediatrics*, 48:112, 2022; <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01310-w>.
- [3] **Capisizu A**, Zăgrean L, Capisizu AS. Electroencephalographic aspects and phenotypic characteristics in children with autism. *Journal of Medicine and Life*, 3(18), 246-256, 2025. doi: 10.25122/jml-2025-0053.
- [4] Wang L , Wang B, Wu C, Wang J, Sun M. Autism Spectrum Disorder: Neurodevelopmental Risk Factors, Biological Mechanism, and Precision Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 24, 1819, 2023; <https://doi.org/10.3390/ijms24031819>.
- [5] **Capisizu A**, Sandu C, Caragea RM, Capisizu AS. A missense mutation in the MACF1 gene in a patient with autism spectrum disorder and epilepsy. *Journal of Medicine and Life*, 17(11), 1023-1029, 2024. <https://doi.org/10.25122/jml-2024-0312>. PMID: 39781307; PMCID: PMC11705475.
- [6] Moffat JJ, Ka M, Jung EM, Smith AL, Kim WY. The role of MACF1 in nervous system development and maintenance. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 69:9-17, 2017; doi:10.1016/j.semcdb.2017.05.020.
- [7] Belardinelli C, Raza M, Taneli T. Comorbid Behavioral Problems and Psychiatric Disorders in Autism Spectrum Disorders. *Journal of Childhood & Developmental Disorders*, 2:11, 2016; doi: 10.4172/2472-1786.100019.
- [8] Oakland T, Harrison PL. *ABAS-II Clinical use and interpretation*. Academic Press, Cambridge, Mass, 2008.
- [9] Harrison PL, Oakland T. *ABAS-II: Sistemul de evaluare a comportamentului adaptativ, 2nd ed.*; Testcentral, București, O.S. Romania, 2012; ISBN 978-606-93139-1-6.
- [10] Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 55(4):475-82, 2014; doi: 10.1111/epi.12550.
- [11] Pack AM. Epilepsy Overview and Revised Classification of Seizures and Epilepsies. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*. 25(2):306-321,2019; doi: 10.1212/CON.0000000000000707.

- [12] Anghelescu A, Onose G, Ciobanu V, Mihalache R, Spanu A, Popescu C, Oprea M, Firan CF, **Capisizu A**. Late-onset Epilepsy in the Elderly: Difficulties of Diagnosis and Personalized Pharmacological Management, with Particularities to Covid-19 Pandemic—Systematic Review of Literature. *FARMACIA*, 70. 184-197, 2022; <https://doi.org/10.31925/farmacia.2022.2.2>.
- [13] Tuchman R, Rapin I. Epilepsy in autism. *Lancet Neurology*, 1(6):352-8, 2002; doi: 10.1016/s1474-4422(02)00160-6.
- [14] Canitano R. Epilepsy in autism spectrum disorders. *European Society of Child and Adolescent Psychiatry*, 16(1):61-6, 2007; doi: 10.1007/s00787-006-0563-2.
- [15] **Capisizu A**, Zăgrean L, Poenaru E, Tudorache E, Bulf MA, Capisizu AS. Investigation of Electroencephalographic Aspects, Adaptive Features, and Clinical Phenotypes in a Group of Children with Autism—A Pilot Study. *Clinics and Practice*, 15(3), 50, 2025; <https://doi.org/10.3390/clinpract15030050>.
- [16] Matsuo M, Maeda T, Ishii K, Tajima D, Koga M, Hamasaki Y. Characterization of childhood-onset complex partial seizures associated with autism spectrum disorder. *Epilepsy and Behavior*, 20(3):524-7, 2011; doi: 10.1016/j.yebeh.2011.01.009.
- [17] Valvo G, Baldini S, Brachini F, Apicella F, Cosenza A, Ferrari AR, Guerrini R, Muratori F, Romano MF, Santorelli FM, Tancredi R, Sicca F. Somatic overgrowth predisposes to seizures in autism spectrum disorders. *PLoS One*. 23;8(9):e75015, 2013; doi: 10.1371/journal.pone.0075015.
- [18] Stafstrom CE, Hagerman PJ, Pessah IN. Epilepsy in autism spectrum disorders. *Epilepsia*. 51(Suppl 5):78-84. 2010; doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02864.x.
- [19] Chakraborty S, Parayil R, Mishra S, Nongthomba U, Clement JP. Epilepsy Characteristics in Neurodevelopmental Disorders: Research from Patient Cohorts and Animal Models Focusing on Autism Spectrum Disorder. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(18):10807, 2022; doi: 10.3390/ijms231810807.
- [20] Núñez-Contreras P. Aspects of neurodevelopment between autism spectrum disorders and epilepsy. *Revista Mexicana de Neurociencia*, Vol.23, no.5, 2022; doi: <https://doi.org/10.24875/rmn.20000055>.
- [21] Ein Shoka AA, Dessouky MM, El-Sayed A, Hemdan EE. EEG seizure detection: concepts, techniques, challenges, and future trends. *Multimedia Tools and Applications*, 4:1-31, 2023; doi: 10.1007/s11042-023-15052-2.
- [22] Benbadis SR, Beniczky S, Bertram E, MacIver S, Moshé SL. The role of EEG in patients with suspected epilepsy. *Epileptic Disorders*, 22(2):143-155, 2020; doi: 10.1684/epd.2020.1151.

- [23] Chaddad A, Wu Y, Kateb R, Bouridane A. Electroencephalography Signal Processing: A Comprehensive Review and Analysis of Methods and Techniques. *Sensors*, 23(14):6434, 2023; doi: 10.3390/s23146434.
- [24] Bosetti C, Ferrini L, Ferrari A.R, Bartolini E, Calderoni S. Children with autism spectrum disorder and abnormalities of clinical EEG: A qualitative review. *Journal of Clinical Medicine*, 13:279, 2024; 10.3390/jcm13010279.
- [25] Hara H. Autism and epilepsy: a retrospective follow-up study. *Brain and Development*, 29(8):486–490, 2007; doi: 10.1016/j.braindev.2006.12.012.
- [26] Mulligan CK, Trauner DA. Incidence and behavioral correlates of epileptiform abnormalities in autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44(2):452–458, 2014; doi: 10.1007/s10803-013-1888-6.
- [27] Santarone ME, Zambrano S, Zanutta N, Mani E, Minghetti S, Pozzi M, Villa L, Molteni M, Zucca C. EEG Features in Autism Spectrum Disorder: A Retrospective Analysis in a Cohort of Preschool Children. *Brain Sciences*, 13(2):345, 2023; doi: 10.3390/brainsci13020345.
- [28] Precenzano F, Parisi L, Lanzara V, Vetri L, Operto FF, Pastorino GMG, Ruberto M, Messina G, Risoleo MC, Santoro C, Bitetti I, Marotta R. Electroencephalographic abnormalities in autism spectrum disorder: Characteristics and therapeutic implications. *Medicina (Lithuania)*, 56:419, 2020; 10.3390/medicina56090419.
- [29] Williams K, Thomson D, Seto I, Contopoulos-Ioannidis DG, Ioannidis JP, Curtis S, Constantin E, Batmanabane G, Hartling L, Klassen T. Standard 6: age groups for pediatric trials. *Pediatrics*. 129 Suppl 3:S153-60, 2012; doi: 10.1542/peds.2012-0055I.
- [30] Peltola ME, Leitingner M, Halford JJ, Vinayan KP, Kobayashi K, Pressler RM, Mîndruță IR, Mayor LC, Lauronen LM, Beniczky S. Routine and sleep EEG: Minimum recording standards of the International Federation of Clinical Neurophysiology and the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 64:602-18, 2023; 10.1111/epi.17448.
- [31] Romero-González M, Navas-Sánchez P, Marín-Gámez E, Barbancho-Fernández MA, Fernández-Sánchez VE, Lara-Muñoz JP, Guzmán-Parra J. EEG abnormalities and clinical phenotypes in pre-school children with autism spectrum disorder. *Epilepsy and Behavior*, 129:108619, 2022; 10.1016/j.yebeh.2022.108619.
- [32] Licari MK, Alvares GA, Varcin K, Evans KL, Cleary DB, Reid SL, Glasson EJ, Bebbington K, Reynolds JE, Wray JA, Whitehouse A. Prevalence of motor difficulties in autism spectrum disorder: Analysis of a population-based cohort. *Autism Research*, 13:298-306, 2020; 10.1002/aur.223.

- [33] De Jong M, Punt M, De Groot E, Minderaa RB, Hadders-Algra M. Minor neurological dysfunction in children with autism spectrum disorder. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 53:641-6, 2011; 10.1111/j.1469-8749.2011.03971.x.
- [34] Budişteanu M, Linca F, Andrei LE, Mateescu L, Glangher A, Ioana D, Severin EM, Riga S, Rad F. Recognition of early warning signs and symptoms-the first steps on the road to autism spectrum disorder diagnosis. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanita*, 58:183-91, 2022; 10.4415/ANN_22_03_07.
- [35] Viscidi EW, Triche EW, Pescosolido MF, McLean RL, Joseph RM, Spence SJ, Morrow EM. Clinical characteristics of children with autism spectrum disorder and co-occurring epilepsy. *PLoS One*, 8(7):e67797, 2013; doi:10.1371/journal.pone.0067797.
- [36] Jokiranta E, Sourander A, Suominen A, Timonen-Soivio L, Brown A, Sillanpää M. Epilepsy among children and adolescents with autism spectrum disorders: a population-based study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44(10):2547–57, 2014; <https://doi:10.1007/s10803-014-2126-66>.
- [37] Alvares GA, Bebbington K, Cleary D, Evans KL, Glasson EJ, Maybery MT, Pillar SV, Uljarević M, Varcin KJ, Wray JA, Whitehouse A. The misnomer of ‘high functioning autism’: Intelligence is an imprecise predictor of functional abilities at diagnosis. *Autism*. 24:221-32, 2020; 10.1177/1362361319852831.
- [38] Lopata C, Fox JD, Thomeer ML, Smith RA, Volker MA, Kessel CM., McDonald CA, Lee GKL. ABAS-II ratings and correlates of adaptive behavior in children with HFASDs. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, 24:391-402, 2012; 10.1007/s10882-012-9277-1.