



Organizzazione
sociopsichiatrica cantonale

oltre noi

autismo30
autismo svizzera italiana

CONVEGNO ORGANIZZAZIONE SOCIOPSICHIATRICA CANTONALE, UNIS E AUTISMO SVIZZERA ITALIANA

La psicofarmacologia dei disturbi del neurosviluppo

Giovedì 2 dicembre 2021

Mattina

7:45 - 8:15

Controllo Covid pass per i presenti

8:20 - 9:00

Saluti e introduzione alla giornata

**Consigliere di Stato Raffaele De Rosa,
Direttore OSC Daniele Intraina e
Direttore dei Settori OSC Dr. med. Rafael Traber
Prof. Dr. Med. Antonio M. Persico**

9:00 - 10:30

La psicofarmacologia del disturbo dello spettro dell'autismo

10:30 - 10:50

Pausa Caffè

10:50 - 12:30

La psicofarmacologia del disturbo dello spettro dell'autismo

12:30 - 13:45

Pausa pranzo, non disponibile la mensa OSC

Parte II

Dichiarazione di conflitto di interessi

Durante gli ultimi tre anni, il docente:

- Ha partecipato ad eventi formativi organizzati da Sanofi
- E' stato coinvolto in trial randomizzato controllato coordinato da Servier.
- Ha tenuto un corso sponsorizzazione dal Gruppo Pediatrica SrL (Livorno).

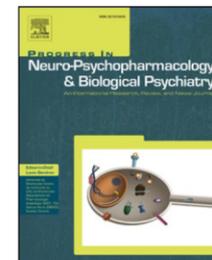
Le ricerche del docente sono state finanziate dal Ministero della Salute e dall'IMI (consorzio europeo EU-AIMS)



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pnp



The pediatric psychopharmacology of autism spectrum disorder: A systematic review - Part I: The past and the present

Antonio M. Persico^{a,*}, Arianna Ricciardello^a, Marco Lamberti^b, Laura Turriziani^a,
Francesca Cucinotta^a, Claudia Brogna^{c,d}, Benedetto Vitiello^e, Celso Arango^f

^a Interdepartmental Program "Autism 0-90", "G. Martino" University Hospital, University of Messina, Italy

^b Child & Adolescent Psychiatry Unit, "Franz Tappeiner" Hospital, Merano (BZ), Italy

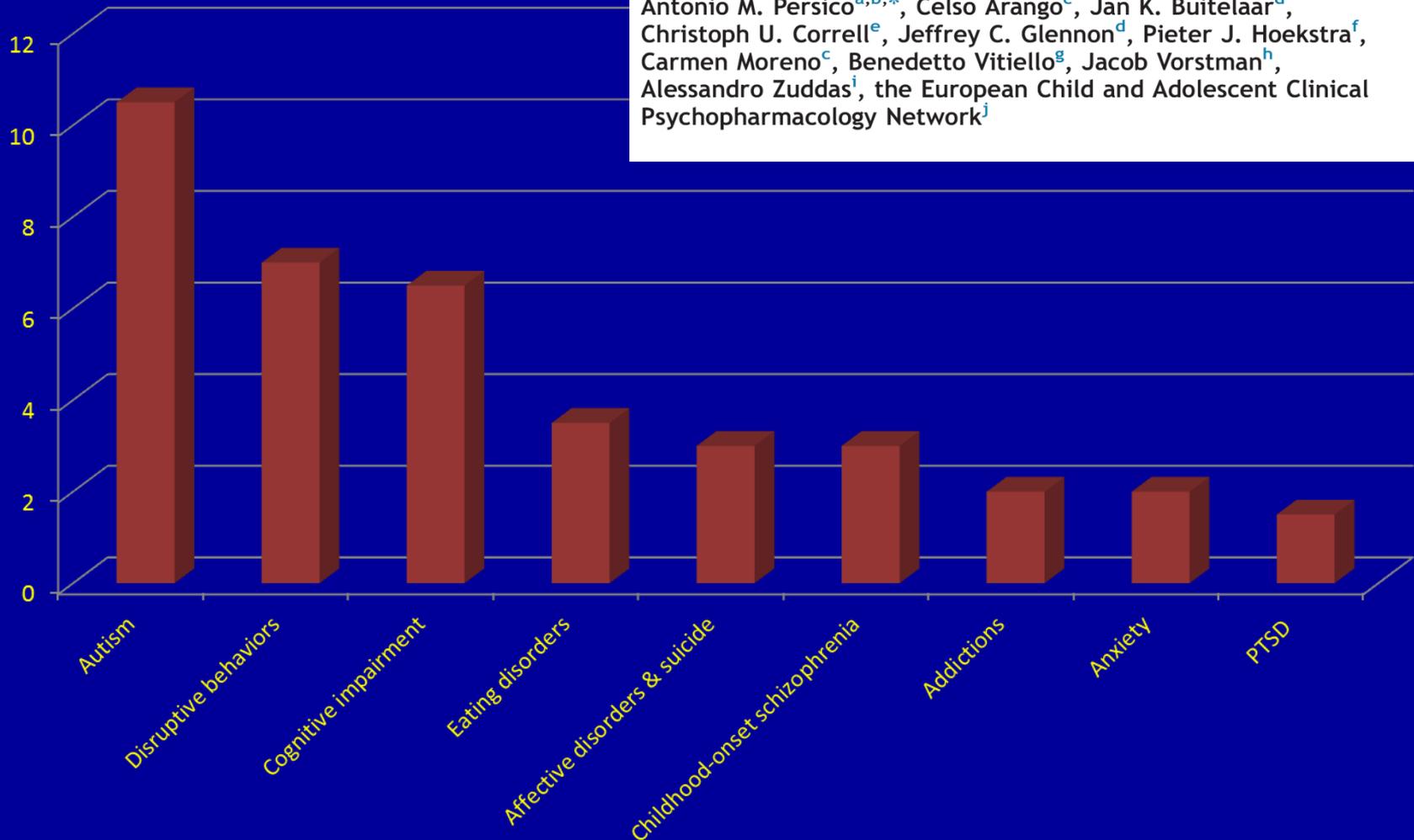
^c Pediatric Neurology, Catholic University of the Sacred Heart, Rome, Italy

In preparation:

- **The Pediatric Psychopharmacology of Autism Spectrum Disorder: a Systematic Review. Part II: the future.**
- **The Pediatric Psychopharmacology of Autism Spectrum Disorder. Part III: translating knowledge into clinical practice.**

Unmet needs in paediatric psychopharmacology: Present scenario and future perspectives

Antonio M. Persico^{a,b,*}, Celso Arango^c, Jan K. Buitelaar^d, Christoph U. Correll^e, Jeffrey C. Glennon^d, Pieter J. Hoekstra^f, Carmen Moreno^c, Benedetto Vitiello^g, Jacob Vorstman^h, Alessandro Zuddasⁱ, the European Child and Adolescent Clinical Psychopharmacology Networkⁱ



Trattamento farmacologico delle co-morbidità nell'autismo

Possibili sintomi bersaglio:

- Auto- ed etero-aggressività, irritabilità
- Iperattività/impulsività
- Crisi di agitazione psicomotoria
- Comportamenti stereotipati e ripetitivi
- Ossessioni e compulsioni
- Insonnia
- Epilessia

Unmet needs in paediatric psychopharmacology: Present scenario and future perspectives

Antonio M. Persico^{a,b,*}, Celso Arango^c, Jan K. Buitelaar^d, Christoph U. Correll^e, Jeffrey C. Glennon^d, Pieter J. Hoekstra^f, Carmen Moreno^c, Benedetto Vitiello^g, Jacob Vorstman^h, Alessandro Zuddasⁱ, the European Child and Adolescent Clinical Psychopharmacology Network^j

Table 2 Psychotropic medications approved in Europe for use in children and adolescents.

Medication	Indication	Age for prescription
Aripiprazole	Schizophrenia	≥ 15 years
	Bipolar disorder, manic or mixed episodes	≥ 13 years
Amphetamines (incl. Lisdexamphetamine)	Attention-Deficit Hyperactivity Disorder ^a	≥ 6 years
Atomoxetine	Attention-Deficit Hyperactivity Disorder	≥ 6 years
Fluoxetine	Major depressive episode	≥ 8 years
Fluvoxamine	Obsessive-compulsive disorder	≥ 8 years
Methylphenidate	Attention-Deficit Hyperactivity Disorder	≥ 6 years
Risperidone	Aggression ^b	≥ 5 years
Sertraline	Obsessive-compulsive disorder	≥ 6 years
Ziprasidone	Bipolar disorder, manic or mixed episode ^c	≥ 10 years

^aApproved only in some European countries for children and adolescents with ADHD.

^bApproved only in some European countries for children and adolescents with conduct disorder, in the presence of sub-average intellectual functioning or intellectual disability and when all non-pharmacological strategies have been found insufficient.

^cApproved only in some European countries based on one randomized controlled trial (Findling et al., 2013), found by the US Food and Drug Administration to have quality assurance issues, requiring the sponsor to repeat the trial.

Studi condotti su N_≥30 pazienti con autismo di età <18 anni selezionati con ADOS e/o ADI-R

Farmaci	Studi r. c.	Studi aperti prospettici	Studi retrospettivi	Totale Letteratura
Neurolettici/Antipsicotici	5/13	0/8	0/11	37
SSRIs /buspirone/triciclici	6/2/1	4/0/0	0/0/1	14
Stabilizzanti dell'umore e litio	2	0	2	4
Psicostimolanti e altri farmaci per l'iperattività	6	2	4	12
Naltrexone	1	0	0	1
Durata Trattamento				
1-3 mesi	28	5	5	38
3-6 mesi	8	7	1	16
6-12 mesi	0	1	2	3
>12 mesi	0	1	10	11

Psicofarmacologia pediatrica: pochi studi e non tutti equivalenti!

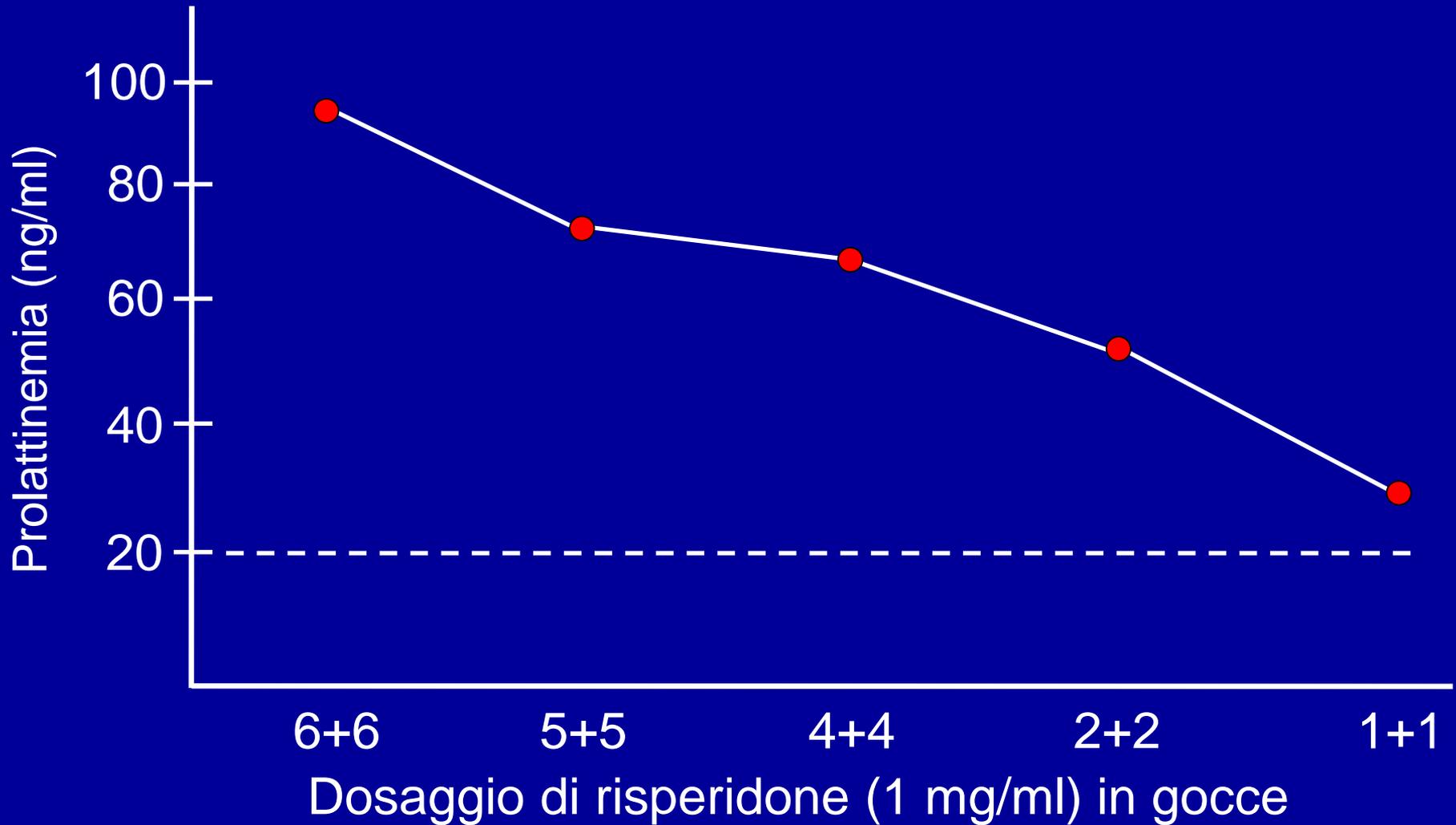
- **Gli studi randomizzati controllati, condotti su campioni di dimensione rappresentativa ($N \geq 30$, età < 13 anni) e diagnosticati con ADOS e/o ADI-R sono relativamente pochi.**
- **Uno studio “aperto” ha una funzione esplorativa, ossia può giustificare l’avvio di uno studio randomizzato controllato, ma da solo non giustifica la prescrizione di un farmaco in ambito clinico.**
- **Attenzione all’uso off-label!**
- **Ciò nonostante la polifarmacologia è la regola, specie nei pazienti a basso funzionamento.**

Ipersensibilità ai farmaci in molti pazienti autistici

1) Avviare il trattamento con un dosaggio iniziale pari a $\frac{1}{4}$ del dosaggio iniziale raccomandato per un soggetto di pari età con sviluppo tipico o con altre indicazioni.

2) Preferire sempre, laddove disponibile, la formulazione in gocce, che permette di definire più accuratamente il dosaggio e di evitare problemi connessi con la deglutizione delle compresse. Seconda scelta: compresse orodispersibili, specie per i soggetti con ipersensibilità olfattiva o alimentazione molto selettiva.

Ipersensibilità ai farmaci in molti pazienti autistici a basso funzionamento



(1) Aggressività o “comportamenti problema”: epidemiologia

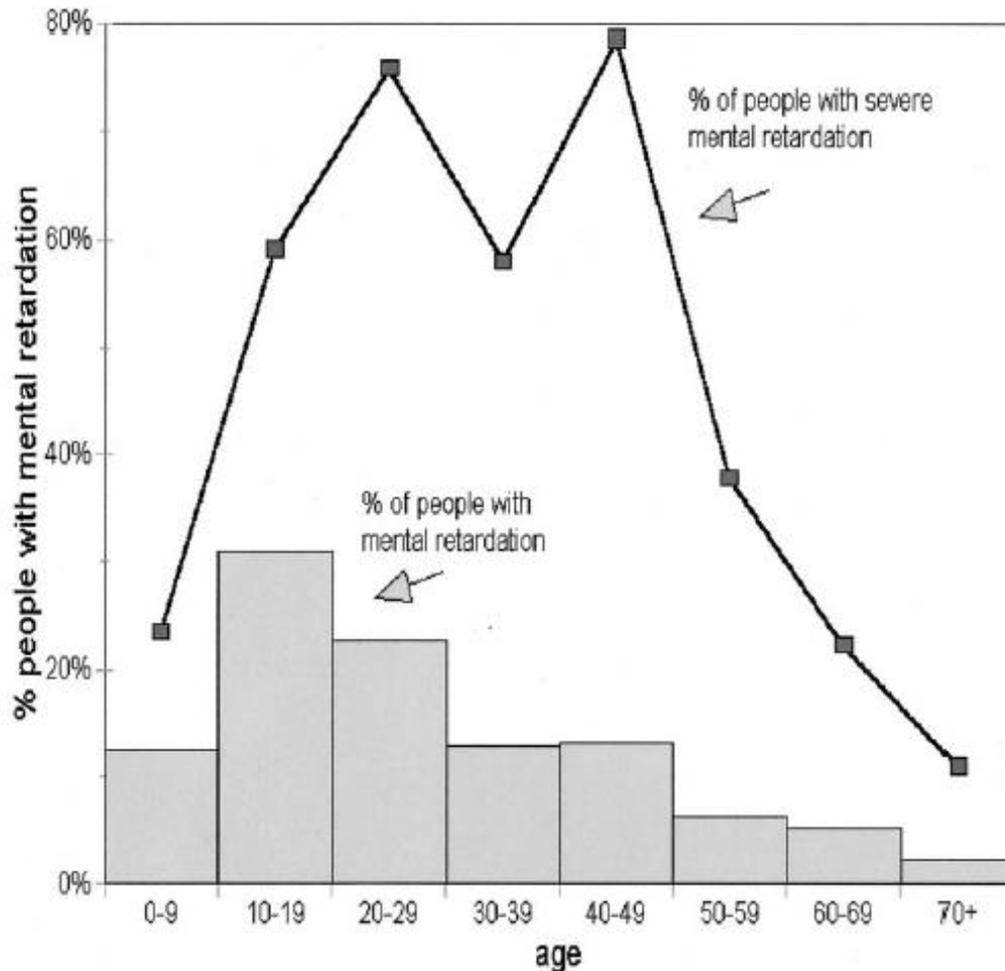


Fig. 2. Age-specific prevalence of challenging behaviors among people with mental retardation.

Presente nel 10-15% dei soggetti con disabilità cognitiva, ma aumenta molto durante l'adolescenza

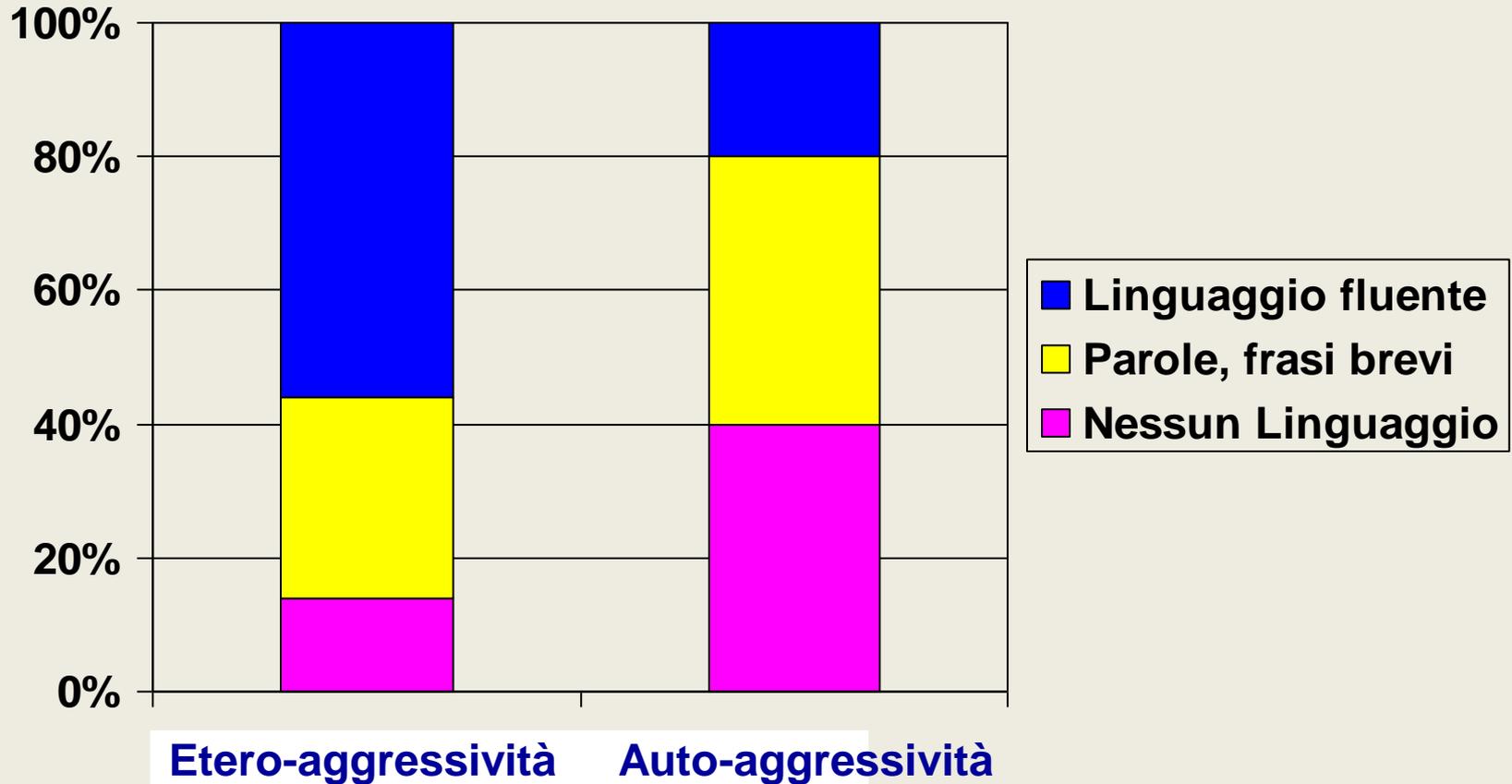
(2) Aggressività o “comportamenti problema” e “basso funzionamento”

Caratteristiche associate a maggiore aggressività o “comportamenti problema” nell'autismo:

- Scarsa o assente capacità di comunicazione
- Sesso maschile (O.R. circa 2,3)
- Disabilità cognitiva moderata o grave
- Maggiore disabilità fisica

**Autismo a “basso funzionamento”,
ossia
ad “alto quoziente di disabilità”**

(3) Aggressività o “comportamenti problema” e comunicazione



(4) Cause frequenti di aggressività, irritabilità e auto-aggressività

1. **Una causa organica genera dolore:** costipazione, mal di denti, cefalea....
2. **Ridotta capacità di comunicare:** difficoltà nel far comprendere i propri desideri e/o bisogni.
3. **Problemi di sensorialità:** eccessiva o carente sensibilità attraverso uno o più organi di senso.
4. **Comportamento appreso per ottenere benefici o per mantenere una rigida routine soprattutto nei confronti delle figure di riferimento.**
5. **Una dipendenza da video (smartphone, tablet, computer)**
6. **Disadattamento psicosociale legata ad una interpretazione «persecutoria» del mondo nei soggetti ad alto funzionamento.**
7. **Protesta contro una gestione troppo «infantile», cioè adatta ad un bambino piccolo ma non ad un adolescente o ad un giovane adulto.**

Co-morbidità psichiatrica: ADHD, d. oppositivo-provocatorio, psicosi, depressione, mania, ideazioni suicide/omicide.

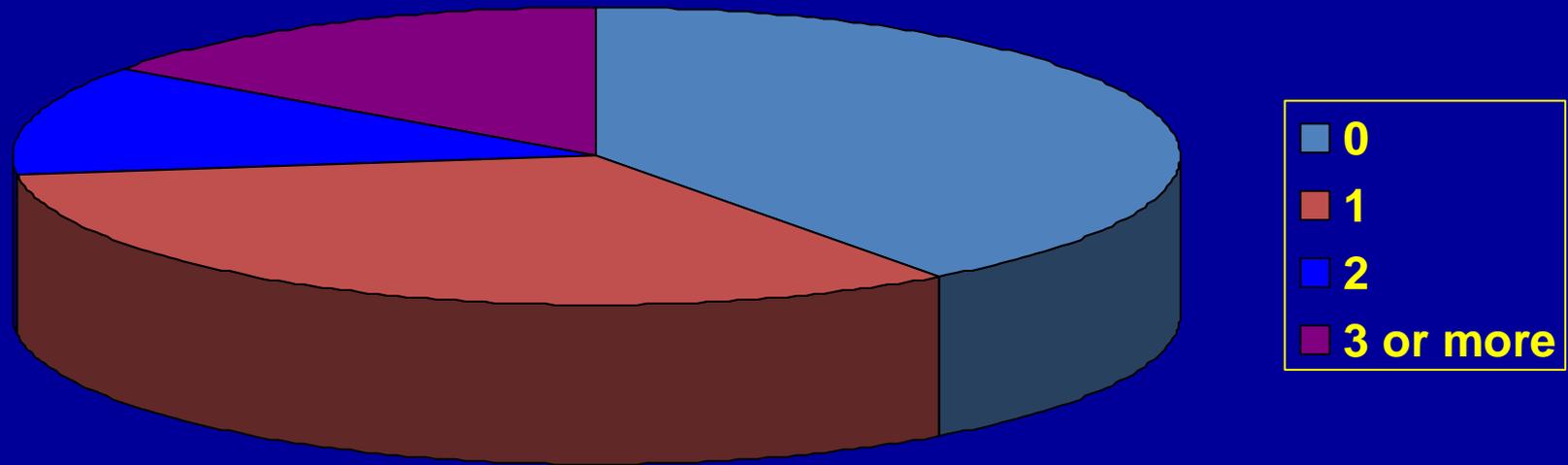
Una causa organica genera dolore: cause comuni e improvvise

- a) Stati infiammatori
- b) Infezioni delle vie urinarie, calcolosi
- c) Carie, afte, disodontiasi
- d) Otiti medie ricorrenti
- e) Gastriti e/o duodeniti.
- f) Attacchi di emicrania o di cefalea
- g) Candidosi vaginale
- h) Stitichezza cronica.
- i) Dermatite atopica, dermatite da contatto, orticaria.

Una causa organica genera dolore: che fare?

- a) **Prelievo ematochimico** per routine (soprattutto emocromo con formula, VES e PCR per verificare un eventuale stato flogistico)
- b) **Esame delle urine** completo (infezioni delle vie urinarie, calcolosi, ecc)
- c) **Visita odontoiatrica**, se necessario con sedazione (carie, afte, disodontiasi, ecc)
- d) **Visita otorinolaringoiatrica** periodica ed otoscopia per possibile otite media (osservare atteggiamenti quali tenere il capo piegato verso un lato, portarsi spesso una mano sull'orecchio, ecc).
- e) **Tenere un diario giornaliero** registrando gli orari di esordio e di attenuazione dell'agitazione, per notare eventuali correlazioni con i pasti che facciano propendere per una possibile gastrite e/o duodenite.
- f) **Osservazione di atteggiamenti** da parte del paziente non-verbale che possano suggerire la presenza di un attacco di emicrania o di cefalea
- g) **Visita ginecologica** ed eventuale tampone vaginale per candida, in caso di candidosi vaginale ricorrente
- h) **Visita pediatrica o gastroenterologica** per correggere la stitichezza cronica. Visita proctologica nel caso in cui si siano già formate ragadi o emorroidi.
- i) **Osservazione del mantello cutaneo e dermatografismo** per verificare l'eventuale presenza di dermatite atopica, dermatite da contatto oppure orticaria.
- j) **Esami di secondo livello**, solo su indicazione medica (Rx torace, ecografie, ecc).

Co-morbidità tra autismo e altri disturbi



(5) Aggressività: psicofarmacologia

Farmaco	Efficacia	Evidenze scientifiche	Effetti collaterali comuni
antipsicotici			
Aloperidolo	Efficace	Miglioramento delle crisi di rabbia, dell'iperattività, del ritiro sociale, delle stereotipie, dell'apprendimento e delle competenze linguistiche.	Disturbi del movimento inclusa la discinesia tardiva, sindrome metabolica
Risperidone	Efficace	Miglioramento aggressività, irritabilità, stereotipie ed iperattività	Aumento dell'appetito, sedazione, sindrome metabolica
Aripiprazolo	Efficace	Miglioramento aggressività, irritabilità, stereotipie ed iperattività Mantenimento a lungo termine No efficacia prevenzione delle ricadute rispetto al placebo **	Aumento dell'appetito, sedazione, sindrome metabolica
Olanzapina	Indizi di efficacia	Un piccolo studio r.c., 5 studi aperti e vari case reports	Aumento dell'appetito, sedazione, sindrome metabolica

***Findling RL, Mankoski R, Timko K, et al. A randomized controlled trial investigating the safety and efficacy of aripiprazole in the long-term maintenance treatment of pediatric patients with irritability associated with autistic disorder. *J Clin Psychiatry* 2014; 75:22–30.

(5) Aggressività: psicofarmacologia

Antipsicotici di nuova generazione:

Quietapina, ziprasidone, paliperidone, iloperidone, acenapina, lurasidone



Nessun studio randomizzato doppio cieco con placebo

Farmaco	Efficacia	Evidenze scientifiche	Effetti collaterali comuni
Quietapina	Poco efficace	2 piccoli studi open-label Necessari ulteriori studi	Poco tollerata
Ziprasidone e paliperidone	Promettenti	studi open-label Necessari ulteriori studi	Aumento appetito, Minore sindrome metabolica
Lurasidone	Promettente	1 case report studio randomizzato doppio cieco con placebo in corso (fase 3)	Minor aumento di appetito e sindrome metabolica rispetto ad altri farmaci

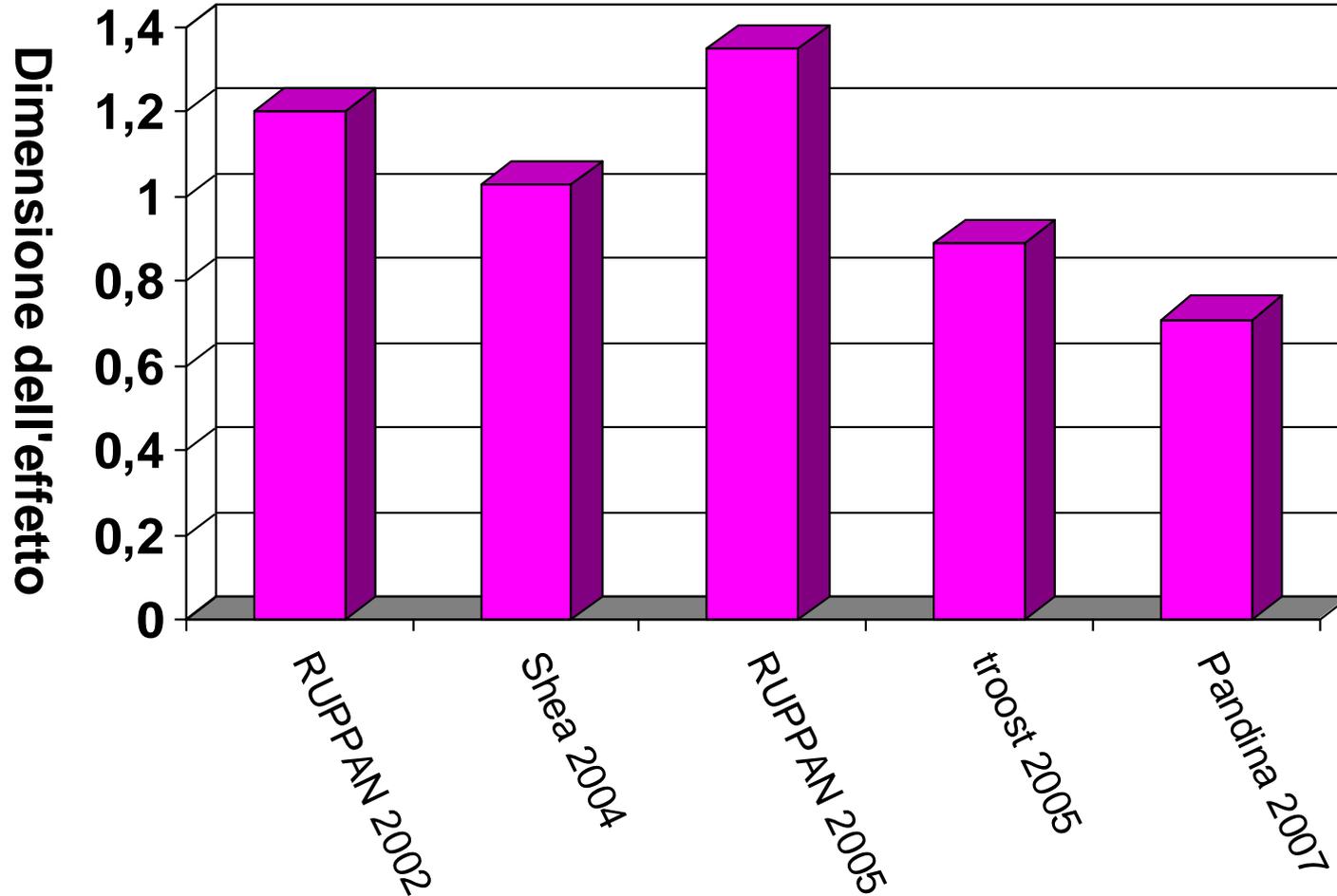
(5) Aggressività: psicofarmacologia

Farmaco	Efficacia	Evidenze scientifiche	Effetti collaterali comuni
Stabilizzanti dell'umore			
Sodio valproato, lamotrigina, topiramato	Indizi di efficacia	Risultati contrastanti	Aumento di peso, irritabilità, rash cutanei
Inibitori selettivi del reuptake della serotonina			
Fluoxetina ed altri SSRI	Nessuna	Nessuna evidenza di efficacia	Mal di testa, diarrea, aumento di peso
Inibitori selettivi del reuptake della serotonina, noradrenalina, dopamina			
Venlafaxina	Efficace	Studio randomizzato DC	Nausea, stipsi, insonnia
Psicostimolanti			
Metilfenidato	Efficace	Trattamento dell'aggressività in presenza di ADHD	Irritabilità, insonnia, anoressia, aggressività paradossa
α_2-Agonisti			
Clonidina	Indizi di efficacia	Un solo studio randomizzato controllato	Sedazione e ipotensione
Antagonisti dei recettori per gli oppioidi			
Naltrexone	Efficace	1 RCT pubblicato, trattamento di II scelta per l'autoaggressività.	Tensione (di solito lieve e transitoria)

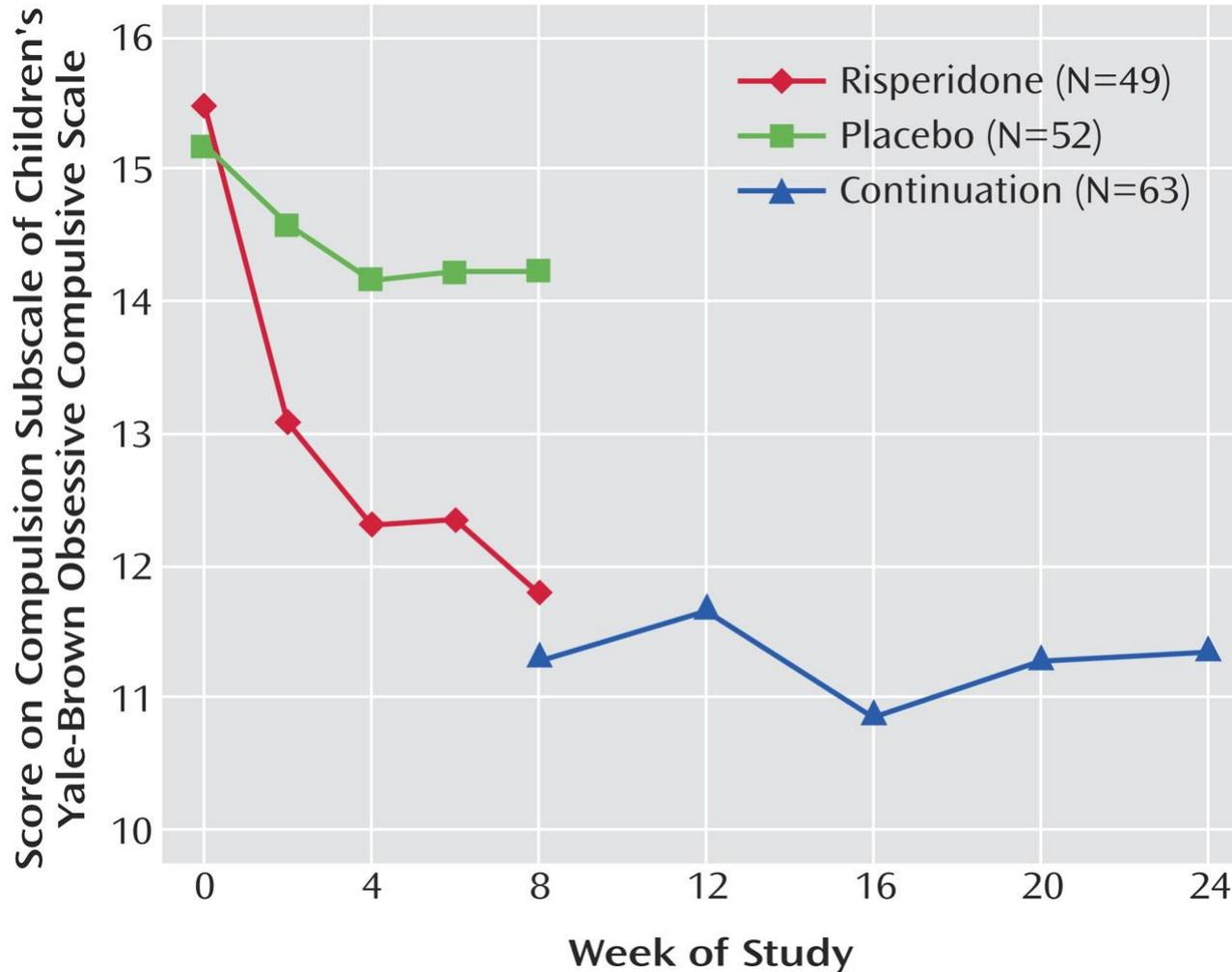
(5) Aggressività: psicofarmacologia

Farmaco	Efficacia	Evidenze scientifiche	Effetti collaterali comuni
Agenti glutammatergici e GABAergici			
N-acetilcisteina	Efficace	Studio randomizzato doppio cieco	Agitazione , irritabilità
Amantadina	Nessuna	Studio randomizzato doppio cieco	Insonnia
Memantina	Indizi di efficacia	Studi aperti e studio randomizzato doppio cieco	Sedazione e vomito

Efficacia del risperidone sull'irritabilità



Mantenimento della risposta terapeutica dopo sei mesi di terapia



Aripiprazolo

Approvato nel 2009 dalla FDA per il trattamento della irritabilità associata con autismo

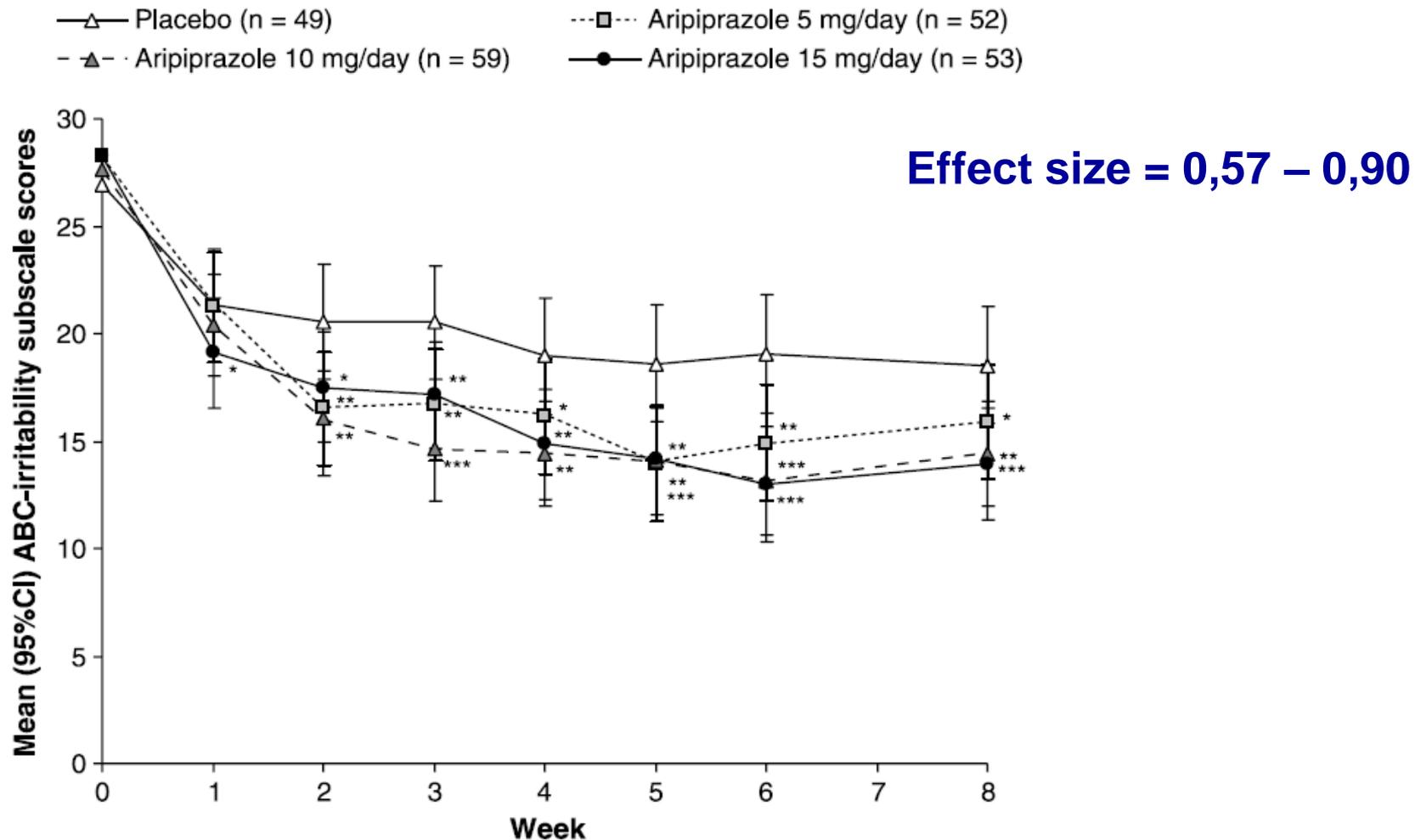
Ref.	Studio	N	Età (anni)	Dose media (mg/die)	Misure ed efficacia
Ichikawa et al (2017)	8 sett, RCT	92	6-17	1-15	ABC versione giapponese; ben tollerato, migliora l'irritabilità
Ghanizadeh et al (2014)	8 sett, RCT Ari vs Risper	59	6-17	5,5 ari. 1,12 risper.	ABC-I
Findling et al (2014)	8 sett , RCT	85	6-17	2-15 mg/d	ABC-I; CGI-S
Varni et al. (2012)	8 sett, RCT	166 (dose fissa) 47 (dose flessibile)	6-17	2-15	Migliore qualità della vita per i pazienti autistici con irritabilità (PedsQL).
Marcus et al. (2011)	52 sett, OL	199	6-17	2-15	Migliorata l'irritabilità (ABC,CGI); ben tollerato eccetto per aumento di peso
Owen et al. (2009)	8 sett, DC	98	6-17	5-15	Migliorata l'irritabilità (ABC,CGI); ben tollerato
Marcus et al. (2009)	8 sett, DC	218	6-17	5-15	Migliorata l'irritabilità (ABC,CGI); ben tollerato

Aripiprazolo

Approvato nel 2009 dalla FDA per il trattamento della irritabilità associata con autismo

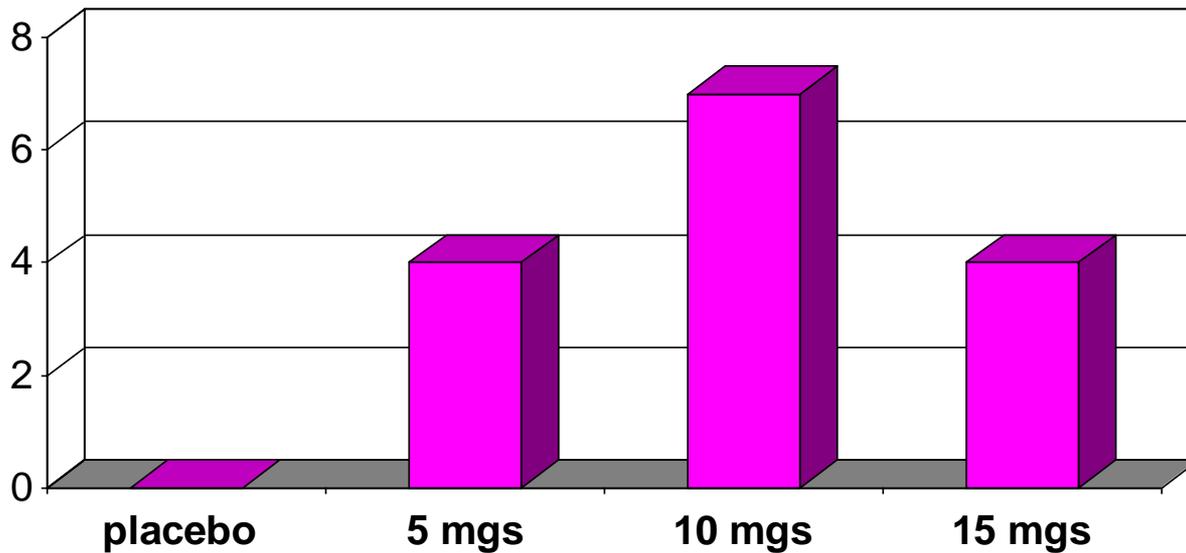
Ref.	Study	N	Age (y)	Dosage (mg/die)	Measures and efficacy
BAART study DeVane (2019)	10 sett RCT + 12 sett est. ARI vs RIS	61	6-17	ARI 2-15 RIS 0.5-3	RIS leggermente più efficace di ARI su irritabilità, ma da anche più effetti collaterali
Ichikawa et al (2017,2018)	8 sett RCT + ≥48 sett. est.	92	6-17	1-15	Riduce l'irritabilità, l'effetto si mantiene nel tempo (ABC)
Ghanizadeh et al (2014)	8 sett RCT ARI vs RIS	59	6-17	Media 5.5 ARI Media 1.12 RIS	ARI e RIS ugualmente efficaci sulla irritabilità (ABC-I)
Findling et al (2014)	13-26 sett OL + <16 sett RCT	85	6-17	2-15mg/d	Efficacia a lungo termine su irritabilità (ABC-I; CGI-S/I)
Aman et al. (2010) & altri	8 sett RCT	166 (fixed d.) 47 (flexible d.)	6-17	2-15	Migliora la qualità della vita dei pazienti ASD con irritabilità (PedsQL).
Marcus et al. (2009, 2011)	8 sett RCT + 52 sett. est.	218	6-17	5-15	Riduce irritabilità (ABC,CGI); ben tollerato eccetto per un aumento di peso.
Owen et al. (2009)	8 sett, RCT	98	6-17	2-15	Riduce irritabilità (ABC,CGI); ben tollerato

Efficacia dell'aripiprazolo sulla irritabilità



Aripiprazolo: effetti collaterali

Numero di partecipanti che hanno abbandonato lo studio per effetti collaterali frequenti



Effetti collaterali frequenti

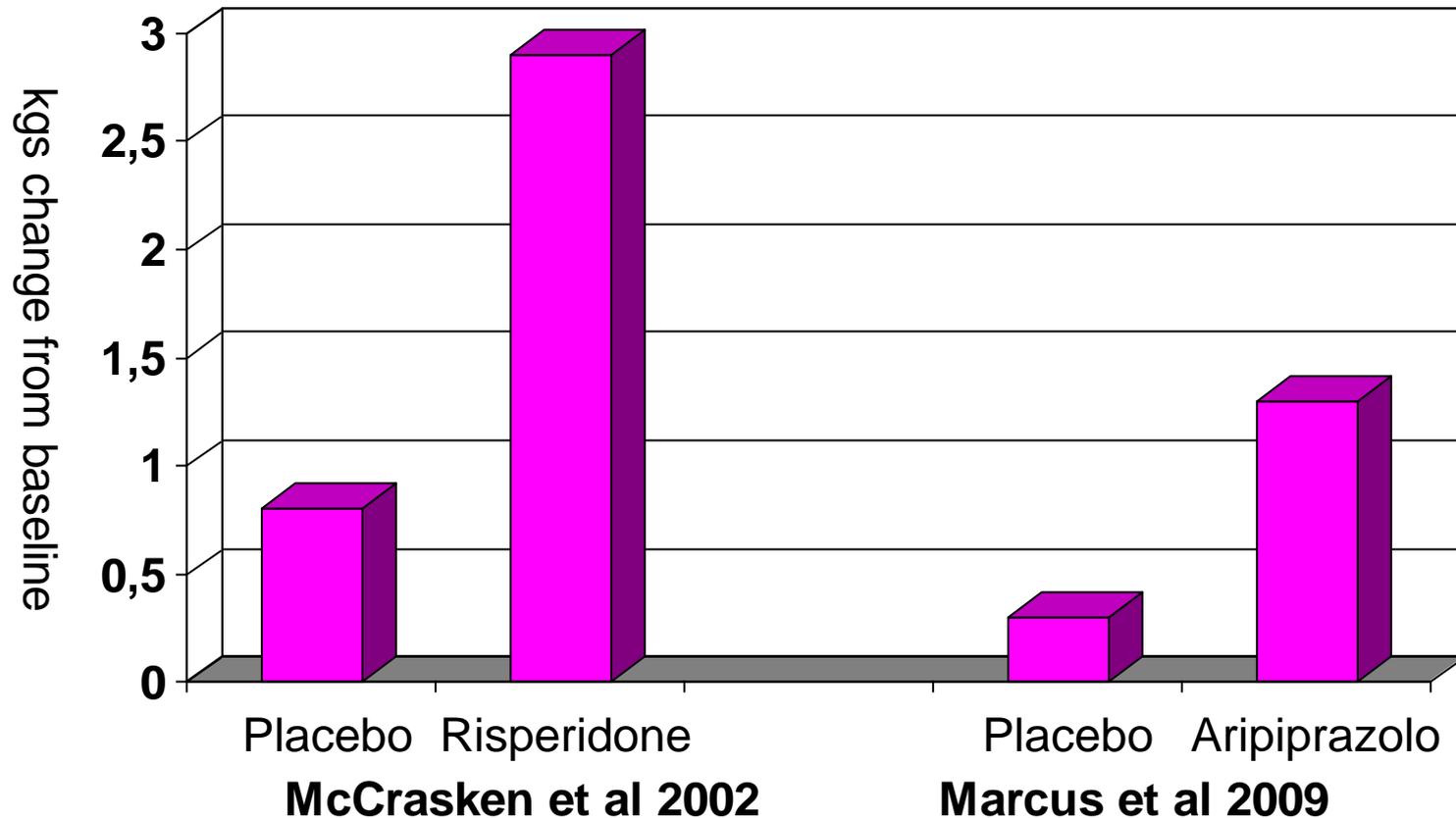
Sedazione

Scialorrea

Aumento della irritabilità

Sonnolenza/astenia

Aumento di peso con risperidone e aripiprazolo a 8 settimane



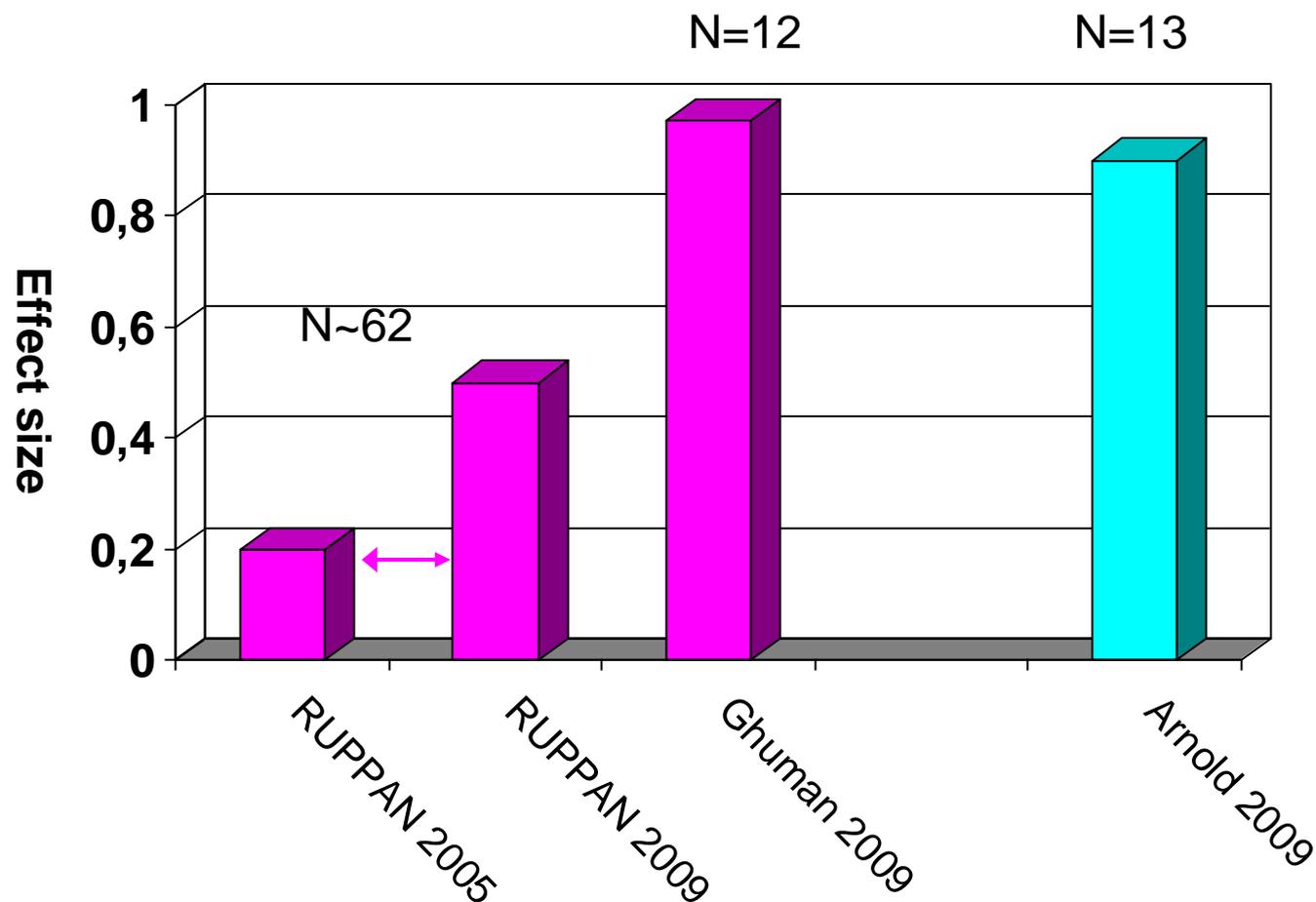
Iperattività e impulsività: psicofarmacologia

Farmaco	Efficacia	Evidenze scientifiche	Effetti collaterali comuni
Psicostimolanti			
Metilfenidato	Efficace	Numerosi studi r.c. e aperti; iperattività e impulsività migliorano nel 50-60% dei casi e in misura maggiore rispetto alla disattenzione	Irritabilità, insonnia, inappetenza, aggressività paradossa
Bloccanti del reuptake della noradrenalina			
Atomoxetina	Efficace	Efficace sulla iperattività e sulla impulsività più che sulla inattenzione, che richiede tempi più lunghi per migliorare.	Sedazione, irritabilità, costipazione, nausea,
α2-Agonisti			
Clonidina	Indizi di efficacia	Due piccoli studi r.c. mostrano un miglioramento di iperattività e irritabilità riferito dai genitori	Sedazione
Guanfacina	Indizi di efficacia	Due studi r.c. e vari studi aperti	Irritabilità e agitazione, disturbi del sonno

Psicostimolanti

Ref. e Farmaco	Studio	N	Età (anni)	Dose media (mg/Kg)	Misure	Efficacia su:
RUPPAN (2005) Metilfenidato	2sett DC 8sett OL	72	5–14	0.125–0.5	ABC (scala iperattività), CGI	Iperattività
RUPPAN (2009) Metilfenidato	Re-analisi 4 sett DC	33	5–13	0.125–0.5	JAMES	Iperattività, attenzione condivisa, stato affettivo
Ghuman et al. (2009) Metilfenidato	4 sett DC	12	3–5	0.8	CPRS-R-SMIV-ADHD	Iperattività
Arnold et al. (2006) Atomoxetina	DC	13	5–15	0.125–1.4	ABC (scala iperattività)	Iperattività
Harfterkamp et al. (2012) Atomoxetina	8 sett DC	97	6-17	1,2	ADHD-RS; CGI-ADHD-I; CTRS-R:S	Iperattività
Handen (2014) Atomoxetina	10 sett RPCT	128	5-14	0.3-1.8	SNAP-IV, HSQ and SSQ, SOAP	Iperattività

Autismo e ADHD: effetto di metilfenidato e atomoxetina



Psicostimolanti ed effetti collaterali

Metilfenidato

10-15% di sospensioni per:

- Irritabilità
- Letargia
- Abbassamento del tono dell'umore
- Abulia
- Esacerbazione del ritiro sociale
- Stereotipie
- Epigastralgie
- Insonnia
- Labilità emotiva

Atomoxetina

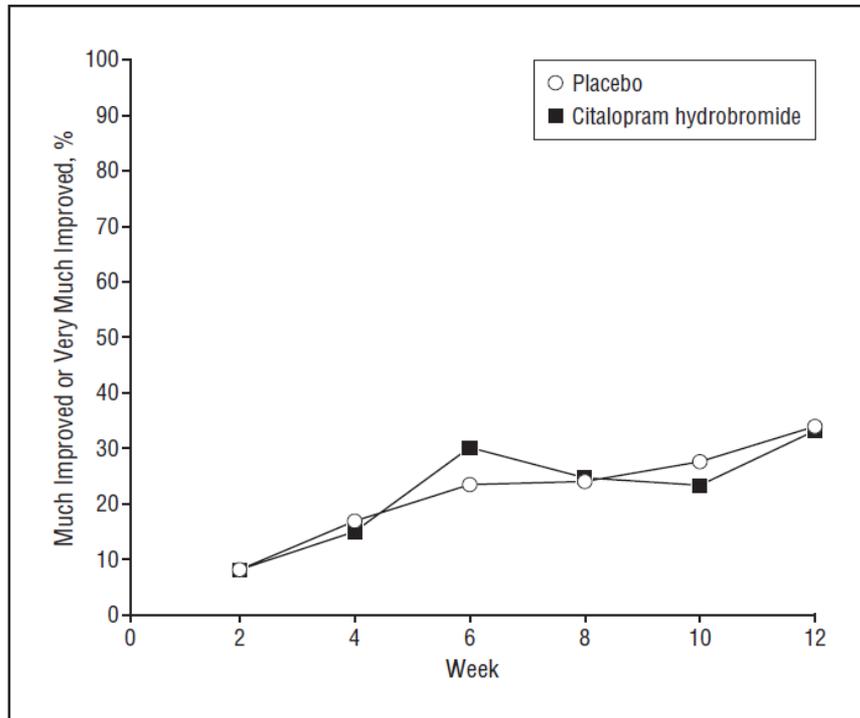
- Perdita di peso
- Astenia, affaticabilità
- Tachicardia
- Insonnia terminale

Comportamenti ripetitivi

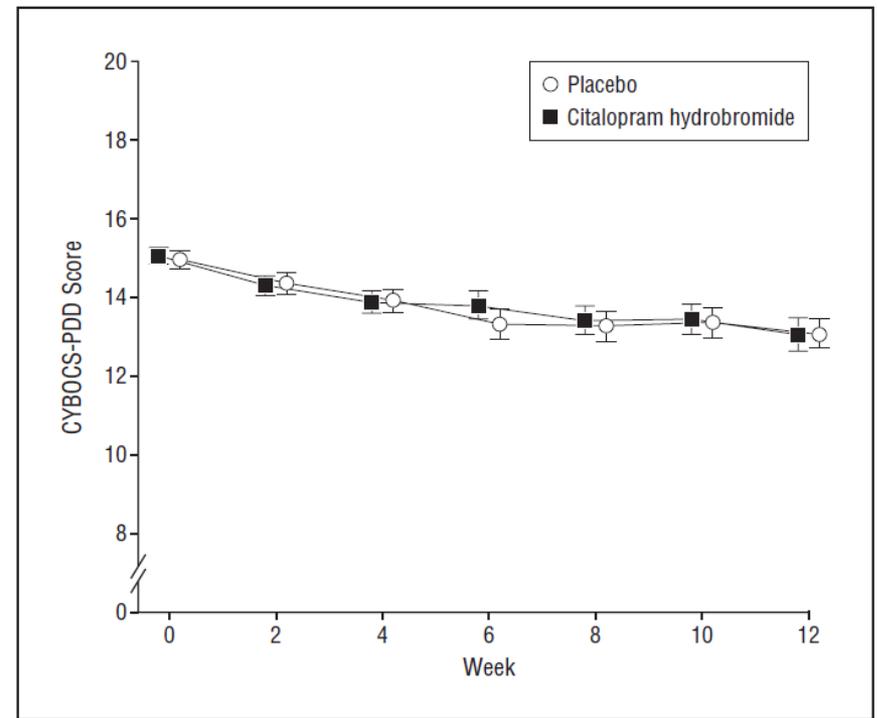
Farmaco	Efficacia	Evidenze scientifiche	Effetti collaterali comuni
SSRIs			
Fluoxetina	Indizi di efficacia	Risultati misti in 3 RCTs. Forse efficace a basse dosi con grande variabilità interindividuale	Sedazione, agitazione, mal di testa, bastrite, diarrea, aumento di peso
Citalopram	Non efficace	Sostanza attiva = placebo in 2 RCT	Ipereccitabilità, impulsività, diarrea, aumento delle stereotipie
Antipsicotici atipici			
Risperidone	Indizi di efficacia	Studio RUPP: Miglioramento nei comportamenti restrittivi e stereotipati (C-YBOCS)	Aumento di peso, sedazione, sindrome metabolica, iperprolattinemia
Stabilizzanti dell'umore			
Sodio valproato	Indizi di efficacia	Un RCT (8 wks)	Aumento di peso, irritabilità
Agenti glutammatergici e GABAergici			
Buspirone	Indizi di efficacia	A basso dosaggio (2,5 mg b.i.d.), insieme a terapia comportamentale (1 grande RCT)	Nessuno

Inefficacia dell'escitalopram (King et al 2009)

Percentuale di pazienti molto migliorati



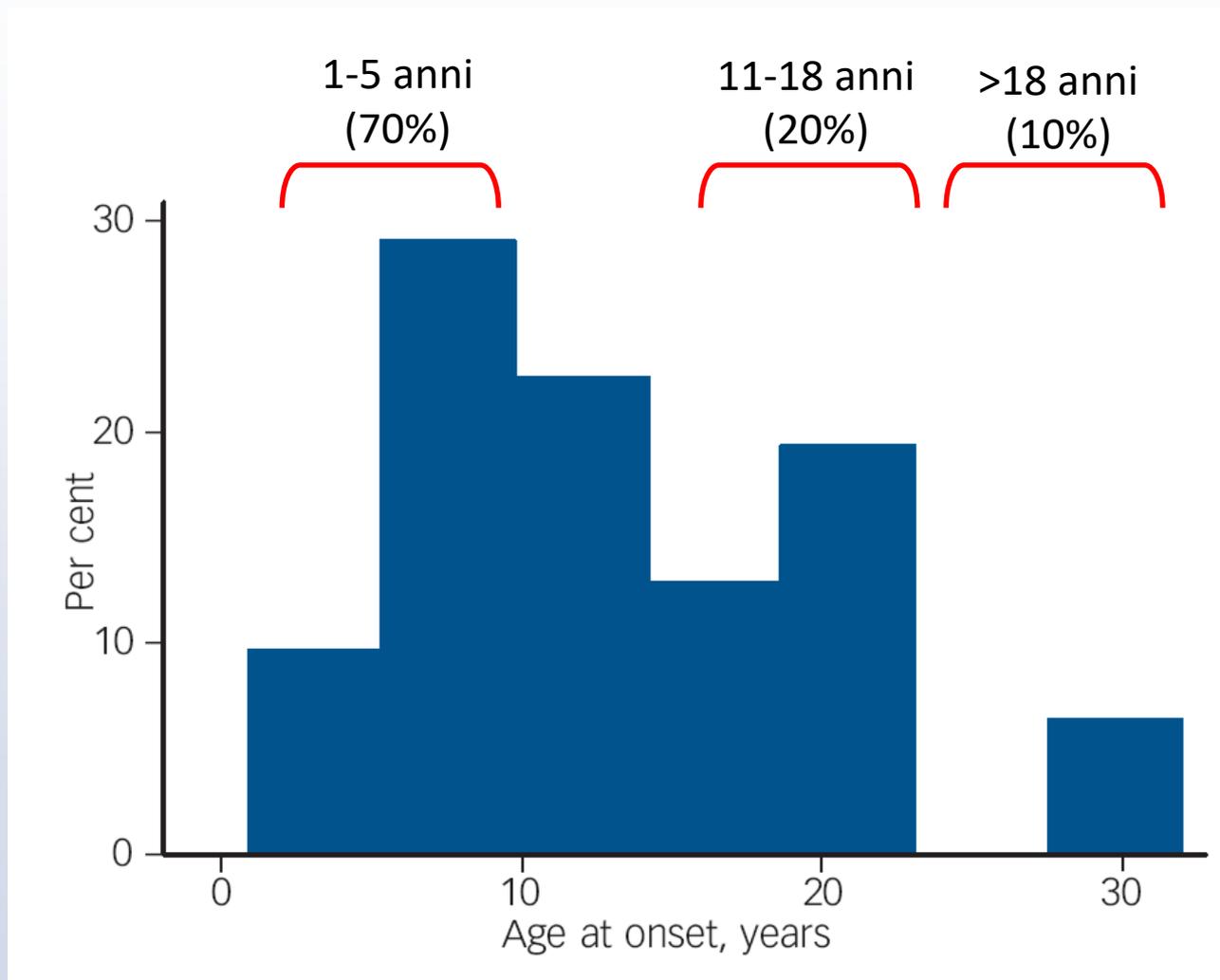
Punteggi CYBOCS-PDD sintomi ossessivo-compulsivi



Stabilizzanti dell'umore

Ref. e Farmaco	N	Età (anni)	Durata	Dose media	Misure	Efficacia
Belsito et al. (2001) <i>Lamotrigina</i>	27	3-11	8 sett, DC	5 mg/Kg	ABC-I	Nessuna su tutti i sintomi di autismo
Hellings et al. (2005) <i>Valproato</i>	30	6-20	8 sett, DC	20 mg/Kg	ABC-I (overt aggression scale)	Nessuna su aggressività
Hollander et al. (2006) <i>Valproato</i>	13		8 sett, DC	500–1500 mg	C-YBOCS	Stereotipie e compulsioni
Wasserman et al. (2006) <i>Levetiracetam</i>	20	5-17	10 sett, DC	862.50 mg	CGI-I, ABC-I, CY-BOCS, CRSR	Nessuna su impulsività, iperattività e stereotipie
Hollander et al. (2010) <i>Valproato</i>	27	9.4	12 sett, DC	125-500 mg BID adattata	ABC-I, CGI-I	Irritabilità

Autismo ed epilessia: età d'esordio



Autismo ed epilessia

- La prevalenza dell'epilessia nei bambini è pari al 2-3% .
- Convulsioni o assenze si verificano nel 30% circa dei pazienti autistici. L'incidenza è maggiore tra gli autistici a basso funzionamento, nelle femmine, in presenza di deficit del linguaggio espressivo e soprattutto recettivo, e/o di un basso livello di funzionamento adattativo (*cause o effetti?*)
- Anomalie EEG sono presenti in circa il 35-65% dei casi con una diagnosi di autismo.
- L'epilessia nell'autismo non si accompagna ad una semeiologia particolare e viene trattata come nelle forme idiopatiche non associate all'autismo.

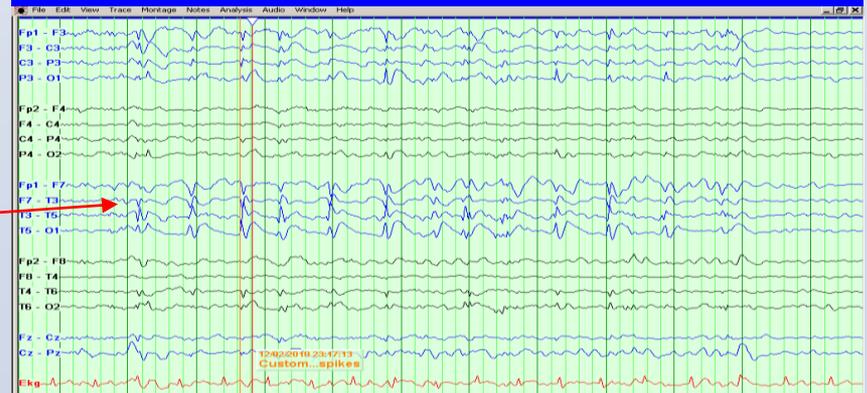
DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Disturbo di Spettro Autistico

- 1) regressione **prima** dei tre anni di età (30%)
- 2) regressione **comportamentale e sociale** severa, molto meno linguistica (perdono di solito poche parole singole, raramente frasi brevi)
- 3) **EEG** molto **variabile**, spesso negativo, non sempre P sulle regioni temporali o molto più attivo durante il sonno
- 4) Crisi epilettiche in una minoranza di casi.

Sindrome di Landau-Kleffner:

- 1) regressione **dopo** i tre anni di età nel 90% dei casi (picco a 5-7 anni)
- 2) regressione **linguistica** severa (AGNOSIA VERBALE UDITIVA), no importante regressione comportamentale, sociale, cognitiva
- 3) **EEG**: punte bilaterali temporo-parietali, onde, scariche di punte/onda, più attivo durante il sonno
- 4) Crisi epilettiche presenti nel 75% dei casi, solo dopo la regressione



Review

Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems

J. L. R. Rubenstein^{*,†} and M. M. Merzenich[‡]

[†]*Nina Ireland Laboratory of Developmental Neurobiology, Center for Neurobiology and Psychiatry, Department of Psychiatry and*

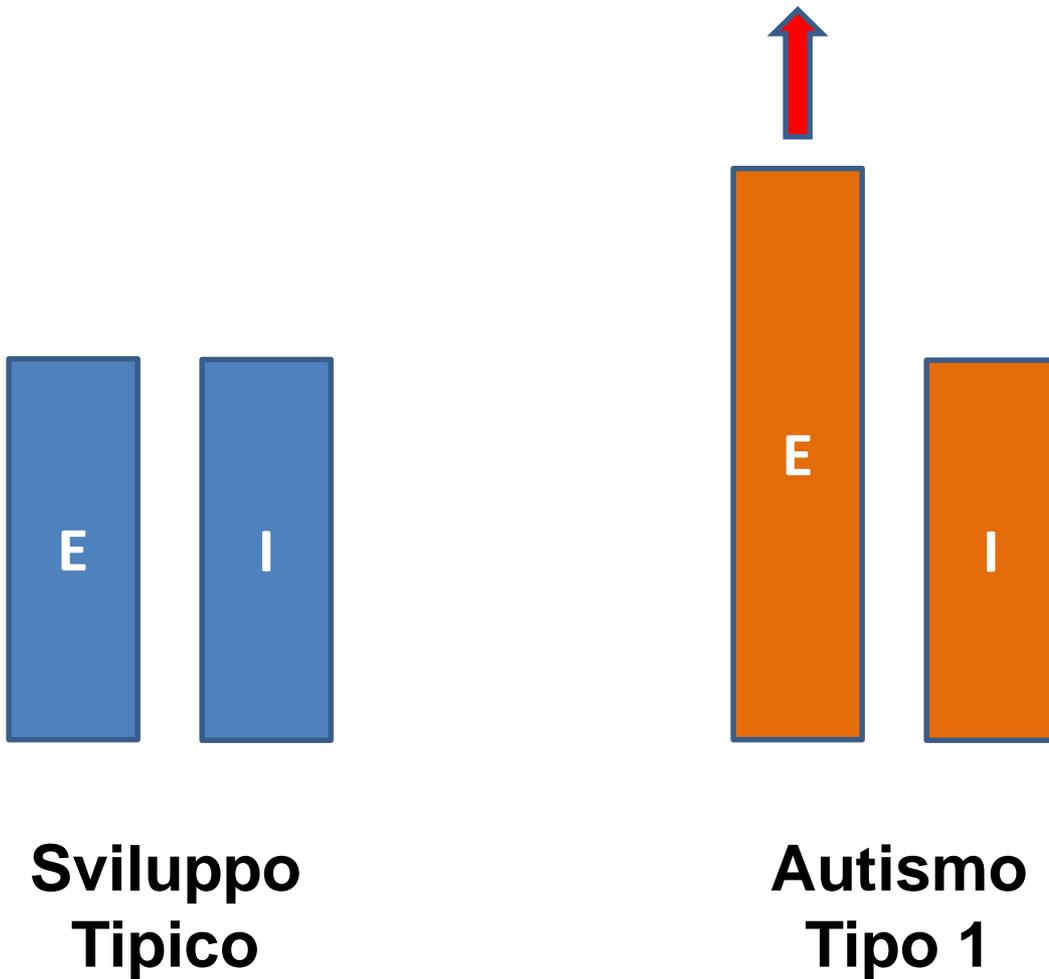
[‡]*Departments of Physiology and Otolaryngology University of California at San Francisco, San Francisco, CA, USA*

**Corresponding author: J. L. R. Rubenstein, Nina Ireland Laboratory of Developmental Neurobiology, Center for Neurobiology and Psychiatry, Department of Psychiatry, Box F-0984, 401 Parnassus, University of California at San Francisco, San Francisco, CA 94143–0984, USA. E-mail: jlrr@itsa.ucsf.edu*

is now evidence that the rate of occurrence is roughly 30/10000, and that its incidence is progressively increasing (Fombonne 2002; Yeargin-Allsopp *et al.* 2003). Autism affects boys about four times more often than girls, a fact that should aid in deciphering its etiologies.

While the autistic phenotype is heterogeneous, abnormalities in language and social skills are at its core (Klin *et al.* 2002; Tager-Flusberg 1993). Autism is often viewed as a type of mental retardation, as most autistics have IQs lower than 70. However, autism is distinguished from other

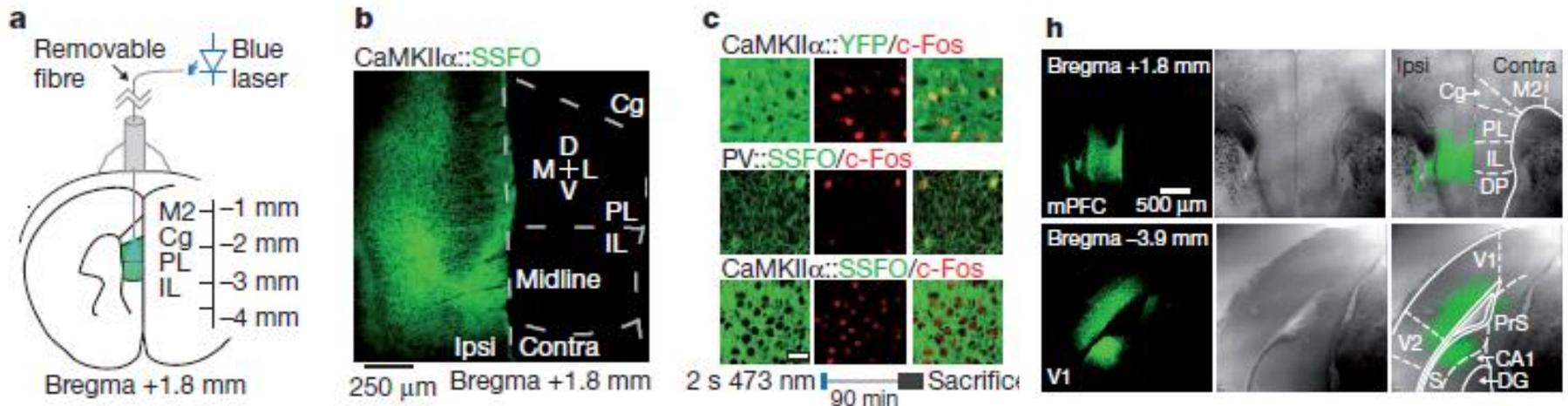
Un modello di squilibrio eccitazione > inibizione nell'autismo



Neocortical excitation/inhibition balance in information processing and social dysfunction

Nature 477:171-8, 2011

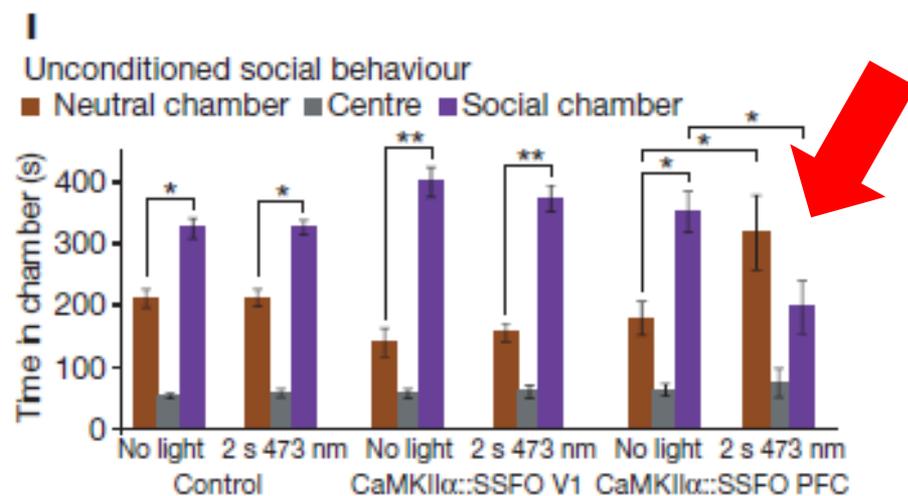
Ofer Yizhar^{1,2*}, Lief E. Fenno^{1,3*}, Matthias Prigge⁴, Franziska Schneider⁴, Thomas J. Davidson¹, Daniel J. O'Shea^{1,3}, Vikaas S. Sohal^{1,5}, Inbal Goshen¹, Joel Finkelstein¹, Jeanne T. Paz⁶, Katja Stehfest⁴, Roman Fudim⁴, Charu Ramakrishnan¹, John R. Huguenard⁶, Peter Hegemann⁴ & Karl Deisseroth^{1,7,8,9}

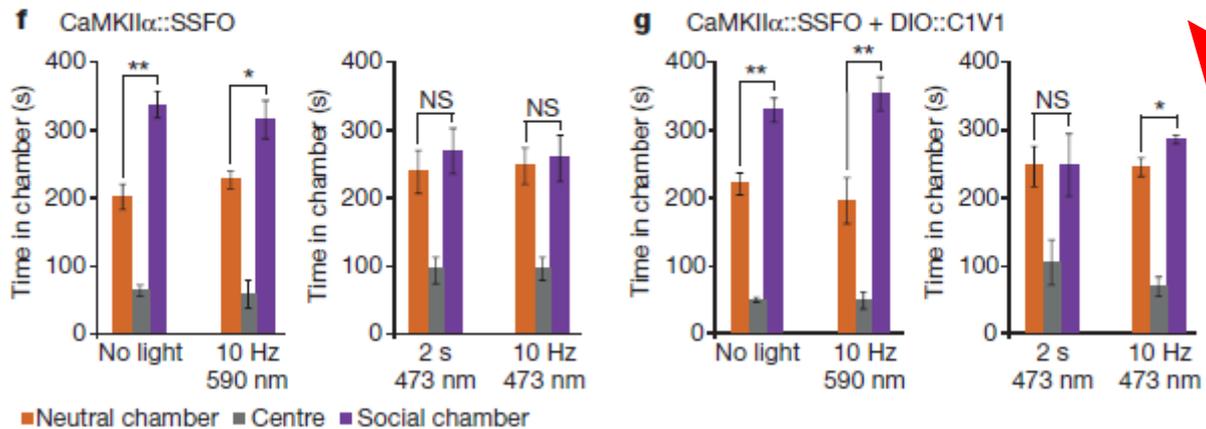
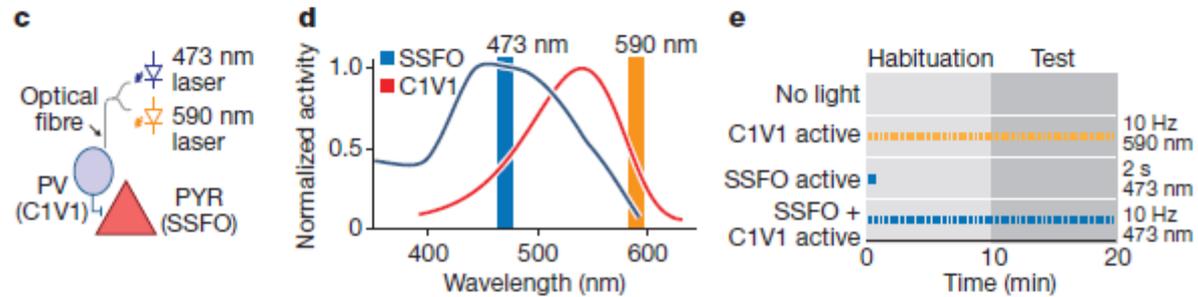
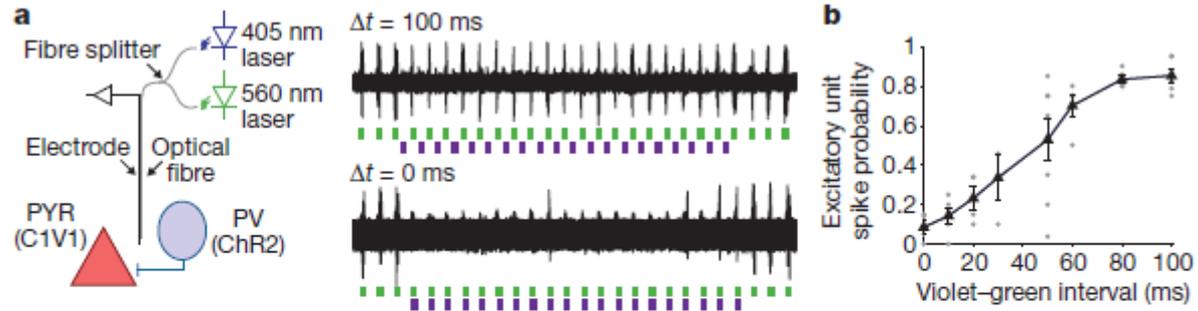


Effetti comportamentali dell'attivazione dei neuroni eccitatori nella corteccia mediale prefrontale

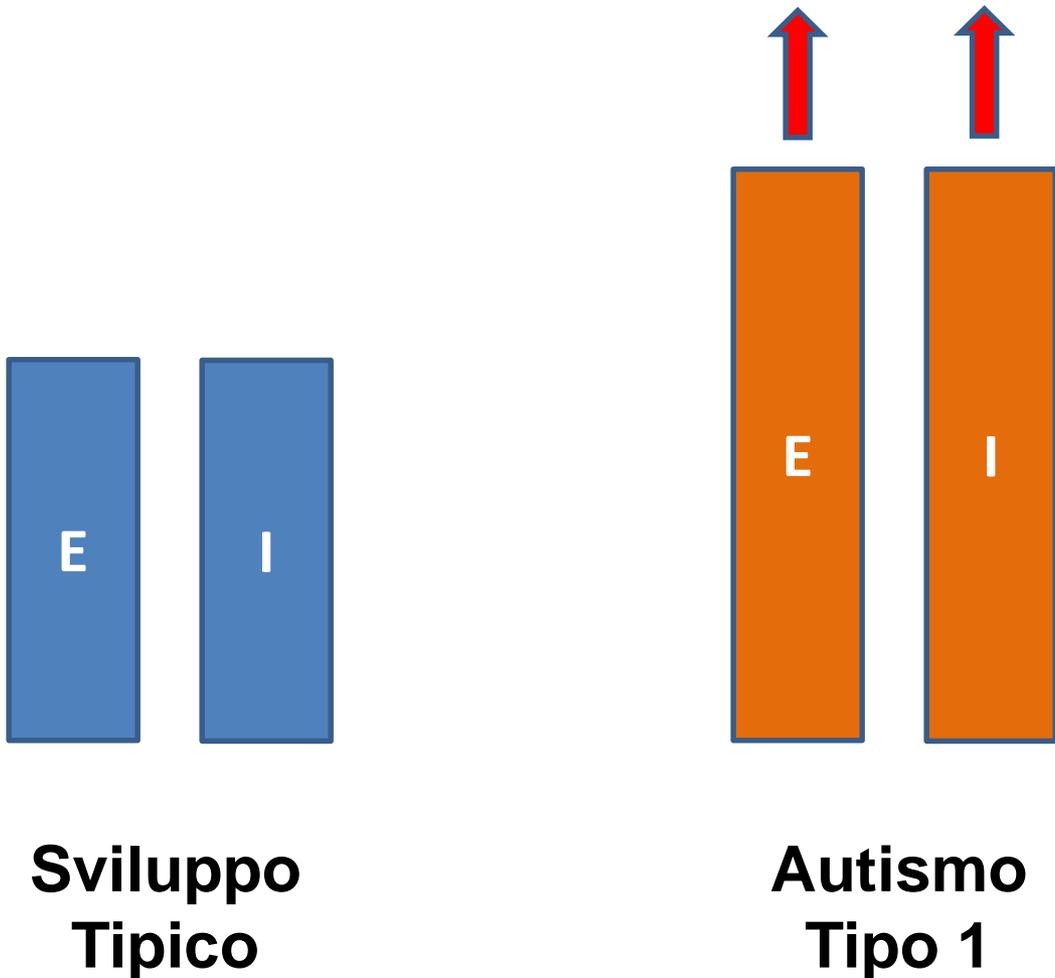


«Three chambers»
social test

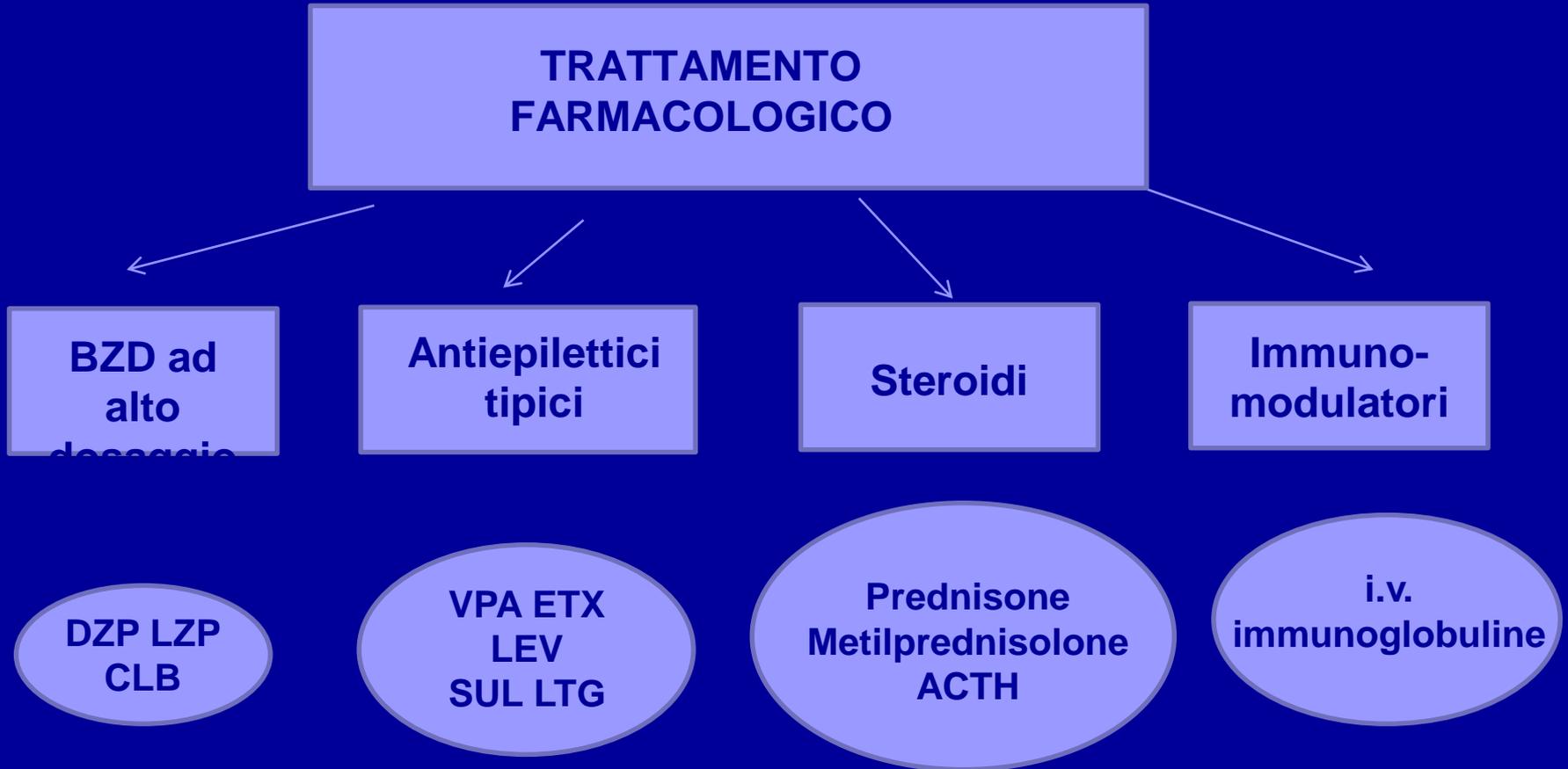




Un modello di riequilibrio eccitazione > inibizione nell'autismo

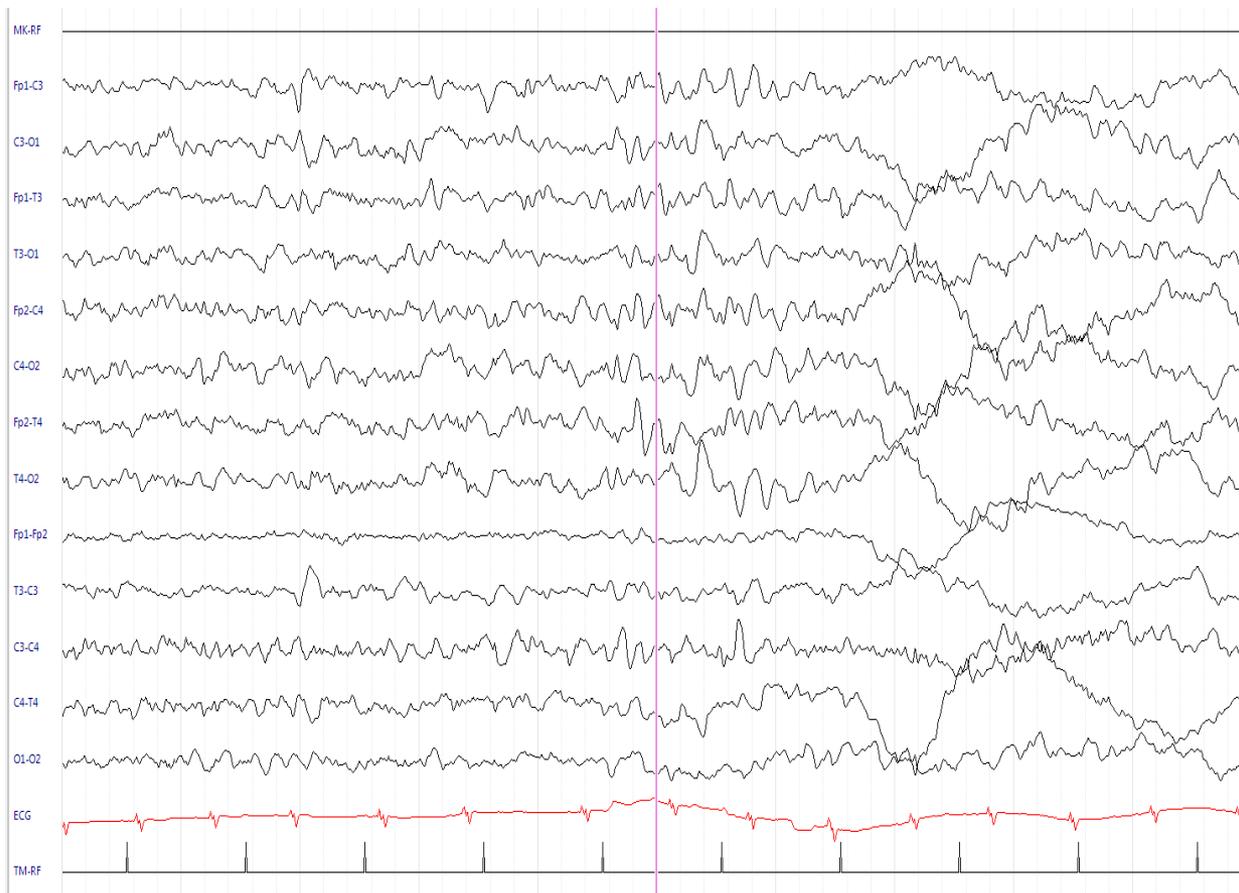


Autismo ed epilessia



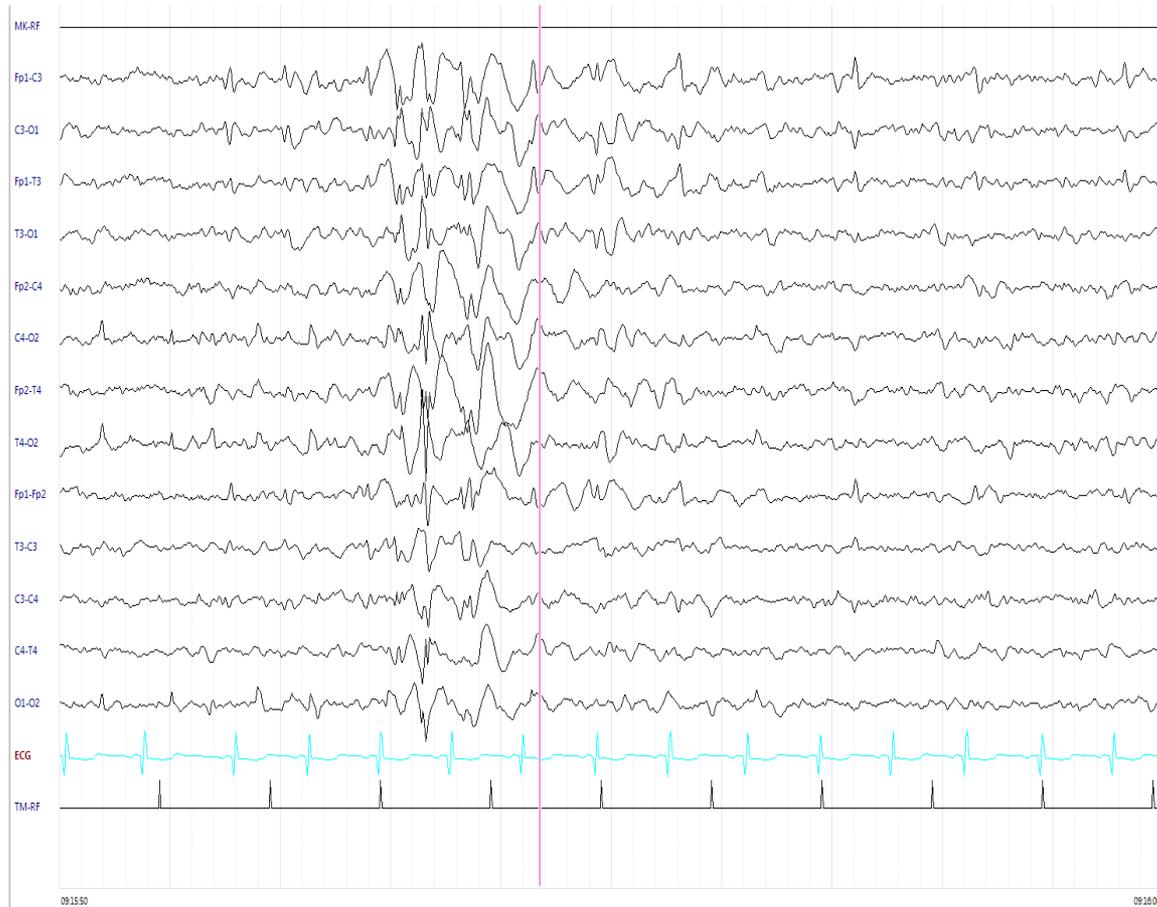
R.C., maschio, 3 anni e mezzo, sindrome di Phelan-McDermid per mutazione di stop presente nel gene SHANK3 (esone 21) c.3506C>T p.Arg1169X e variante di sequenza ereditata dal versante patrilineare c.476C>T p.Ala159Val presente nel gene dell'autismo GRIK2 (esone 3)

sonno n.1 (20/02/2018): sporadici potenziali aguzzi sulle regioni fronto-temporali bilateralmente, tracciato ai limiti della norma.



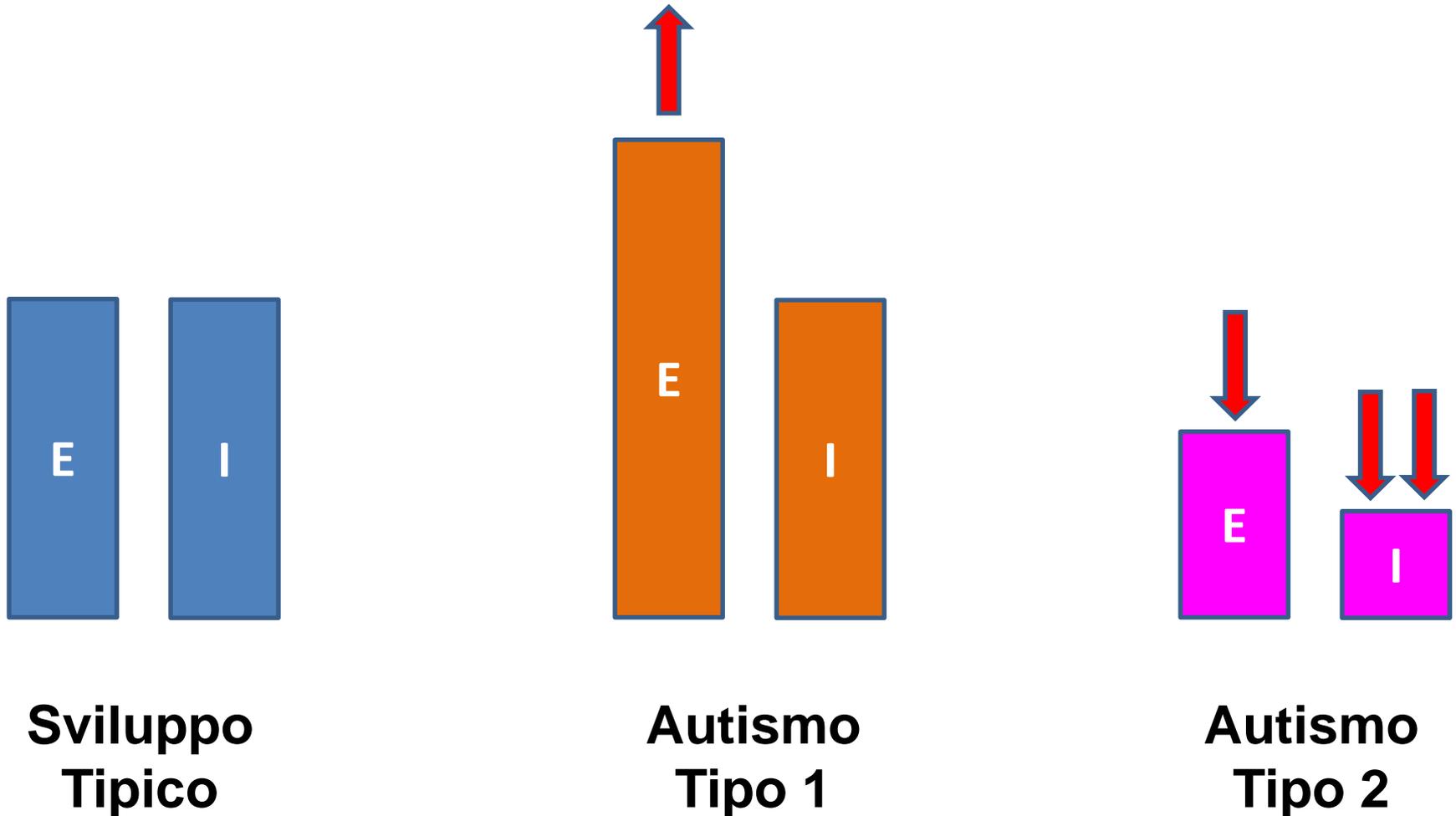
R.C., sonno n.2 (28/03/2019): anomalie diffuse dell'attività elettrica cerebrale a maggiore espressività sulle regioni fronto-centro-temporali di sinistra, presenti già in veglia e con netto aumento durante il sonno.

Si avvia Depakin 100 mg x 2



R.C. ha eseguito ricovero presso il Programma Interdipartimentale “Autismo 0-90” nel mese di Marzo 2019: in tale occasione, veniva avviata la seguente terapia farmacologica: Depakin soluzione: 0,5 ml (pari a 100 mg) mattina e 0,5 ml la sera, e Melamil Tripto sol: 1,5 ml/la sera (ore 21:30-22:00 circa), al fine di regolarizzare il ritmo sonno/veglia. Il bambino ha effettuato terapia con Depakin dal 29/03 fino al 21/04 successivamente sospeso per riduzione della conta piastrinica e per la **comparsa di stereotipie motorie** caratterizzate da rigidità all’arto superiore (prevalentemente il dx), emissione di urlo associato a lateroversione del capo, sfarfallio, aumento dell’**irritabilità**, dell’**aggressività** (agiti autoaggressivi ed eteroaggressivi) dell’**iperattività** (all’asilo non riusciva a stare seduto durante l’ora di pranzo) presenza di **pianti inconsolabili**, riduzione dei tempi di attenzione, incremento **dell’autostimolazione sensoriale** sia visiva (accendeva e spegneva le luci, e seguiva i riflessi della luce, quest’ultimo tutt’ora presente seppur in maniera più lieve), associati a **regressione dal punto di vista sia sociale**, con ridotta interazione con i pari, scarso interesse per l’ambiente circostante, per i giochi un tempo da lui prediletti, **che motorio**, con comparsa di un peggioramento del coordinamento motorio, acuite con la sospensione del farmaco (in data 02/05/19). Successivamente reintrodotta il Depakin dal 03/05/19 si è assistito ad una marcata riduzione delle piastrine (da 209.000 a 150.000 mmc) con **peggioramento delle stereotipie** (sia di intensità che di frequenza) pertanto sospeso nuovamente in data 12/05/19. Effettuato EEG in sonno in data 23/05 che documentava **“anomalie isolate a tipo Punta-Onda a prevalenza frontale destra con isolata diffusione controlaterale”**.

Due modelli diversi di squilibrio eccitazione > inibizione per due tipologie diverse di pazienti con autismo



Increased Excitation-Inhibition Ratio Stabilizes Synapse and Circuit Excitability in Four Autism Mouse Models

Highlights

- Four mouse models of autism share a common increase in E-I ratio in sensory cortex
- E-I ratio changes acted to stabilize synaptic depolarization and spiking
- Sensory-evoked firing rate *in vivo* was remarkably normal and sometimes decreased
- These findings suggest E-I ratio changes are compensatory in autism

Authors

Michelle W. Antoine, Tomer Langberg, Philipp Schnepel, Daniel E. Feldman

Correspondence

mwantoine@berkeley.edu (M.W.A.),
dfeldman@berkeley.edu (D.E.F.)

In Brief

This study tests the E-I ratio hypothesis of autism in four mouse models. All show increased E-I ratio, but E-I changes are precisely coordinated to stabilize synaptic depolarization and spiking, not increase them. E-I changes therefore appear compensatory in autism.

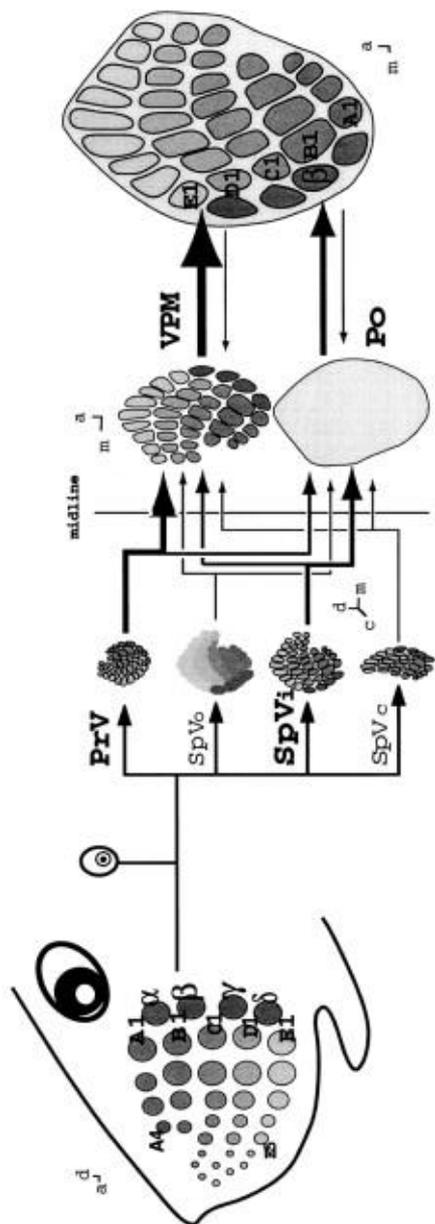
Cortex

Thalamus

Brain Stem

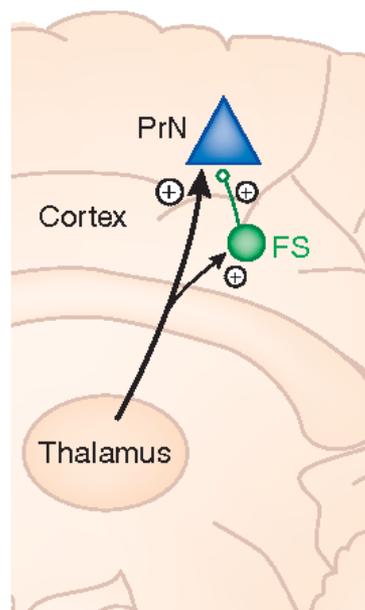
Ganglion V

Face



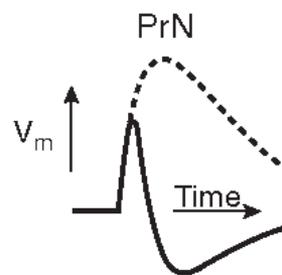
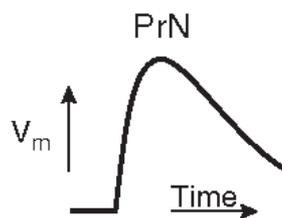
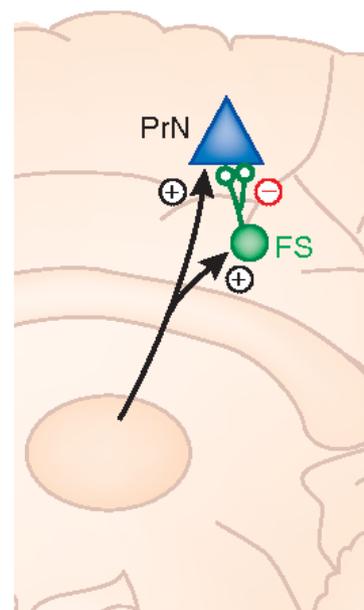
a

Before P6

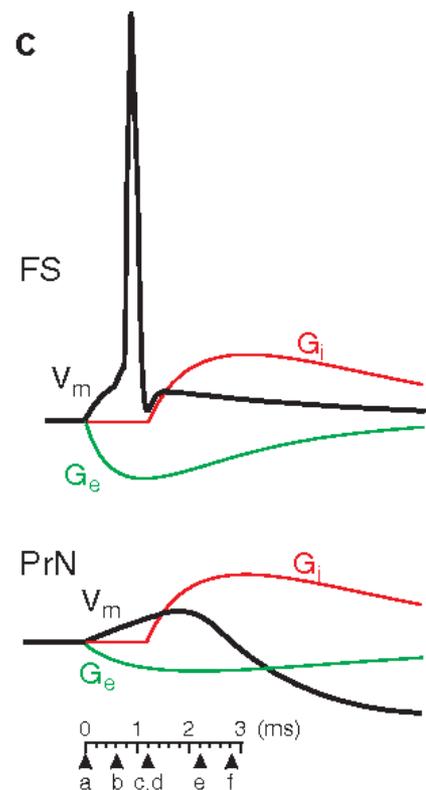


b

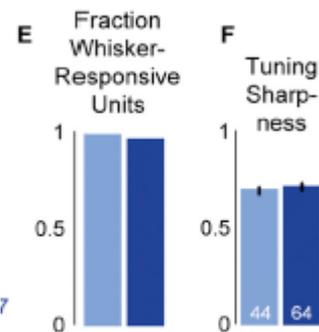
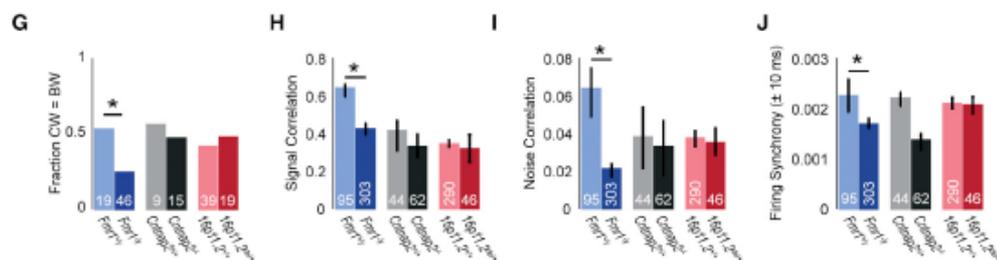
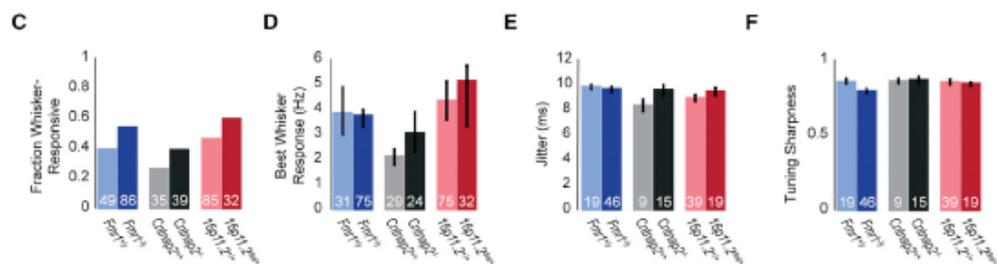
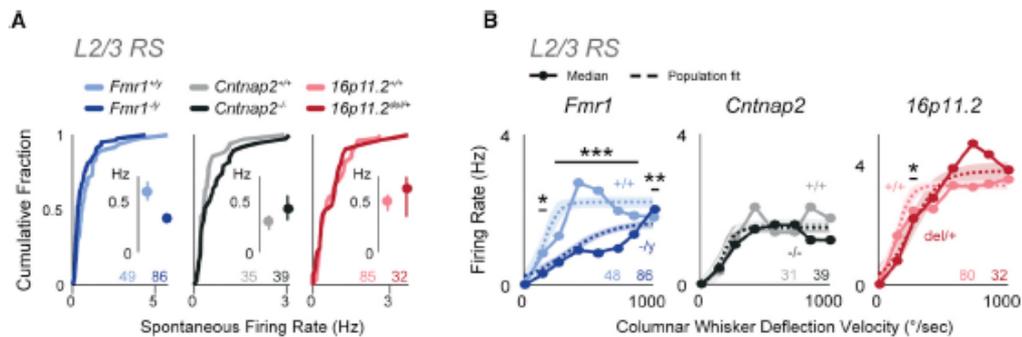
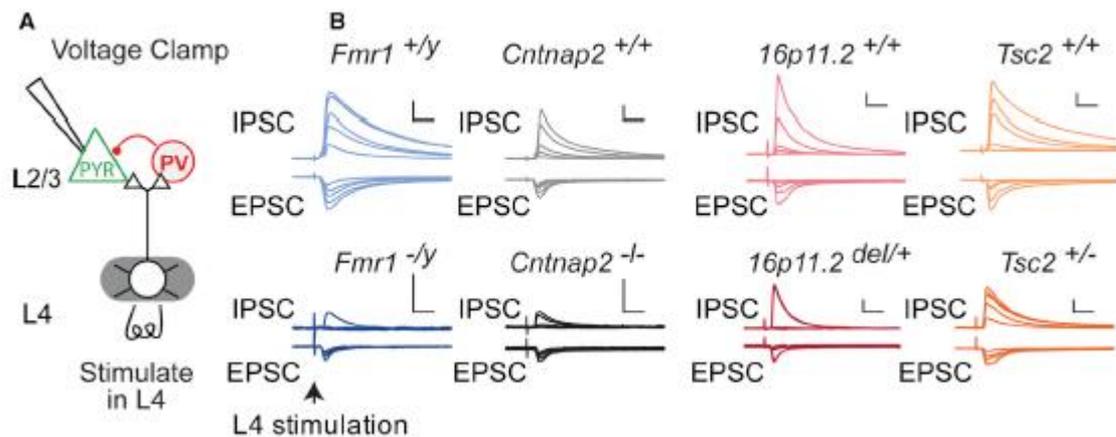
After P7



c



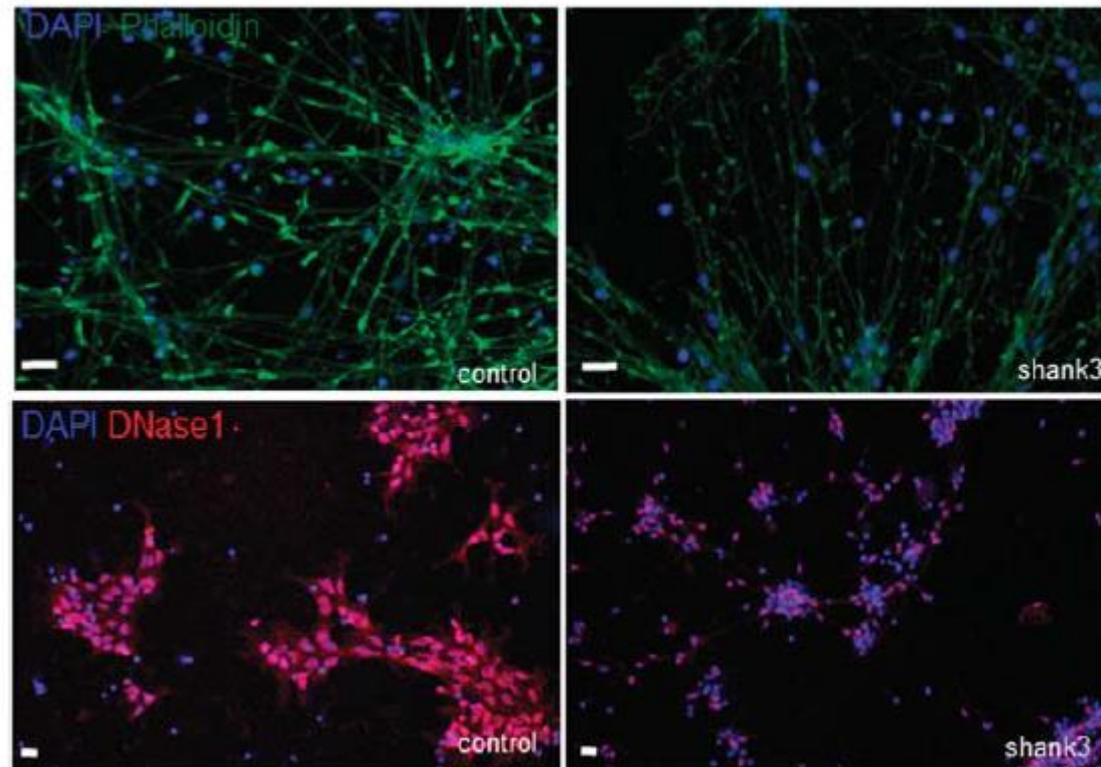
- Onset of TC excitatory conductance (G_e)
- Spike in FS
- Onset of feed-forward inhibition (G_i)
- Peak of G_e in FS
- Peak of G_e in PrN
- Peak of G_i



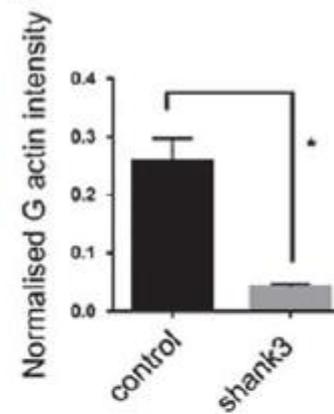
Stem cell-derived neurons from autistic individuals with SHANK3 mutation show morphogenetic abnormalities during early development

A Kathuria¹, P Nowosiad¹, R Jagasia², S Aigner³, RD Taylor^{4,5}, LC Andreae^{4,5}, NJF Gatford¹, W Lucchesi⁶, DP Srivastava^{1,5} and J Price^{1,5,7}

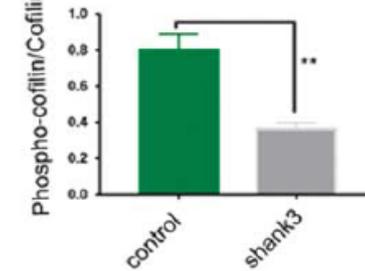
a



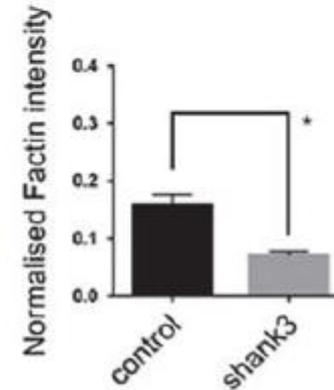
b



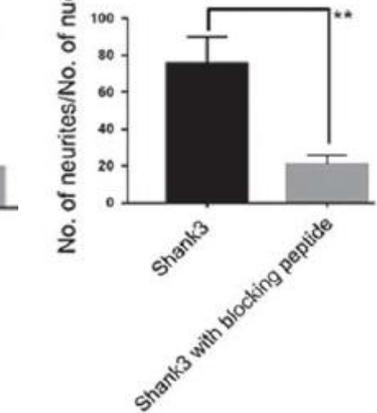
e



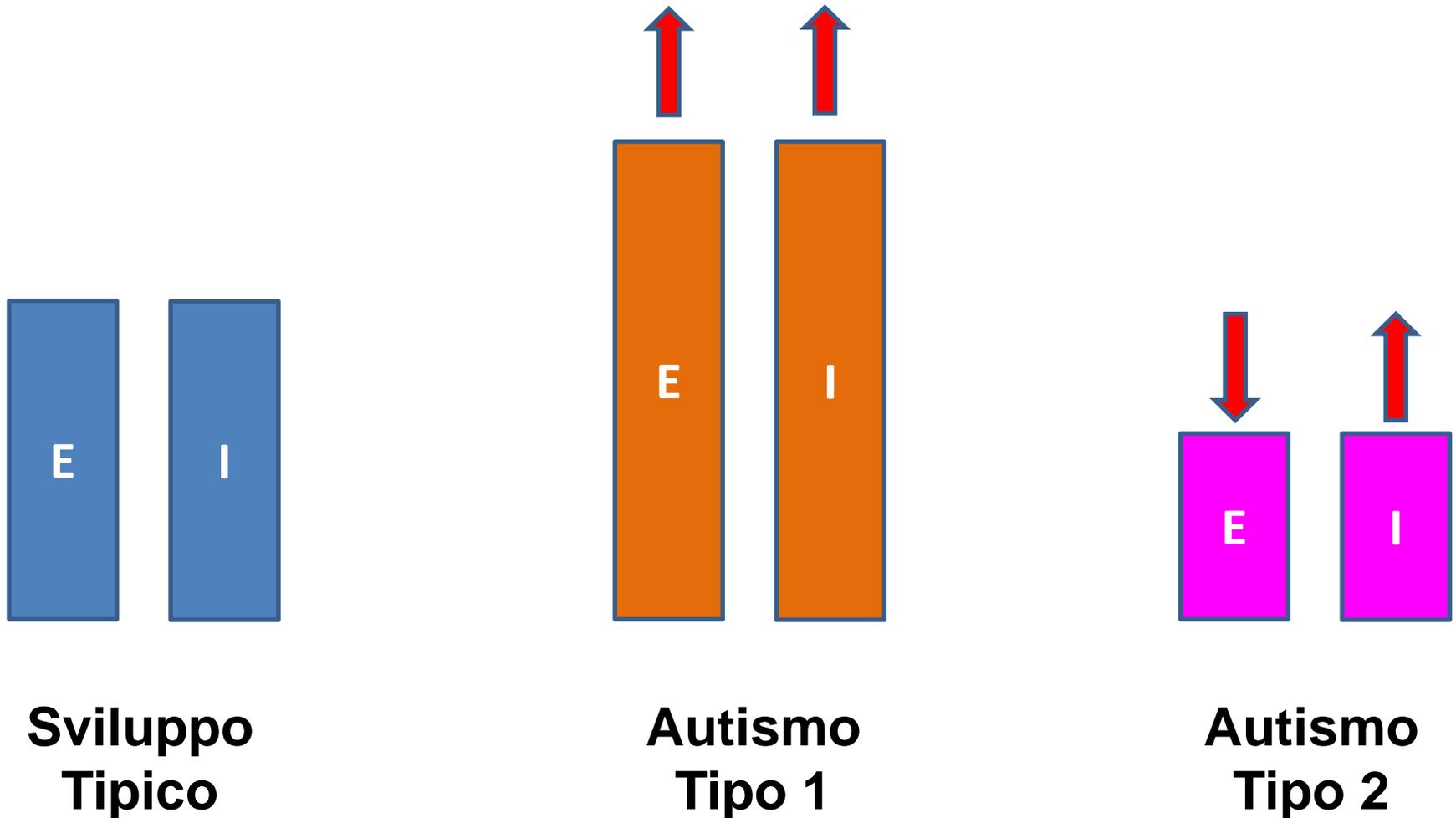
c

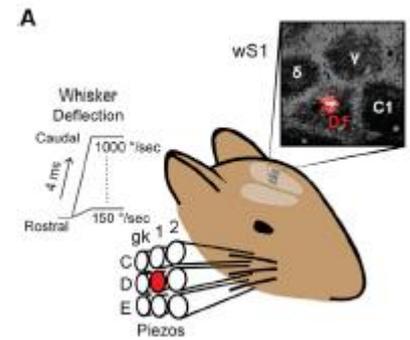
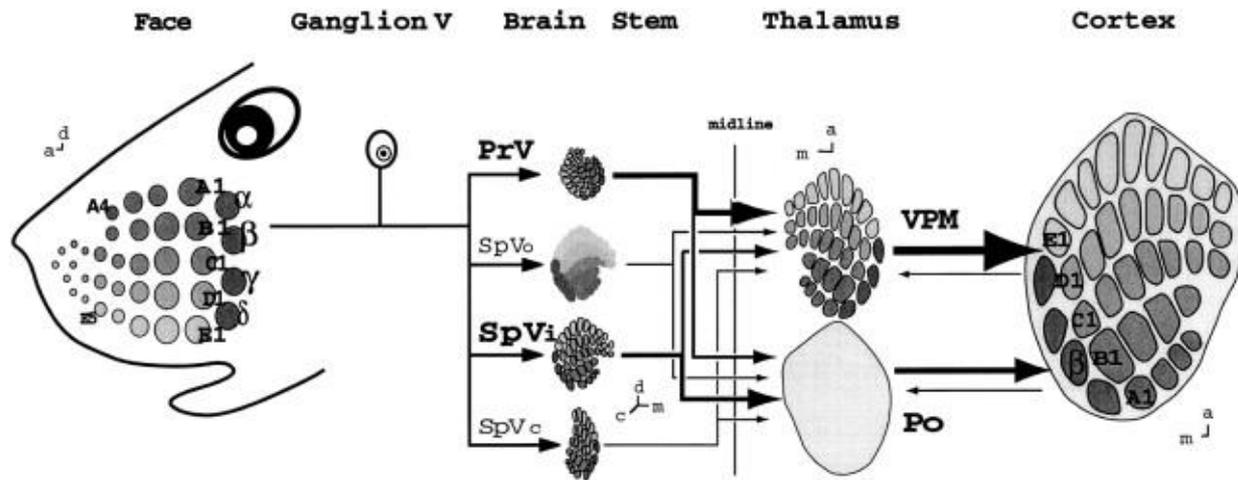


h



Due modelli diversi di squilibrio eccitazione > inibizione per due tipologie diverse di pazienti con autismo





- Un aumento cronico della inibizione potrebbe avere un impatto negativo soprattutto sulla sensorialità, che è caratterizzata da:**
- (1) scarsa precisione discriminativa (campi recettivi mal definiti) e/o un'anomala rappresentazione somatotopica a livello delle aree sensoriali;**
 - (2) incostanza dei campi recettivi, della temporalità e dell'intensità del percepito a parità di stimolo.**

Cosa ci dicono i soggetti autistici della propria sensorialità

Si può osservare la persona autistica sfregare carta vetrata sul suo braccio nudo, o battere le nocche bruscamente in una credenza in legno massello, poi guardarsi, come a dire, 'Oh, ciao, mano. Quindi mi appartieni.... '. A volte, il corpo si sente frammentato, in modo che sembra di essere sospesi o galleggianti in pezzi.” Jasmine O’Neill

“Gli autistici possono avere una "propriocezione", cioè una percezione dei segnali interni al proprio corpo, alterata. C'è chi non sente lo stimolo della fame o della sete, chi non prova dolore, chi non ha lo stimolo a urinare: non ha regolatori interni, deve aiutarsi con tabelle o suonerie che gli ricordano cosa deve fare per non morire di inedia o trovarsi in situazioni imbarazzanti...” Olga Bogdashina

"Non avevo idea del mio corpo ... e non l'ho mai sperimentato... Il mio corpo era un mero riflesso di fronte allo specchio ... non ho mai sentito alcun dolore" Tito Mukhopadhyay

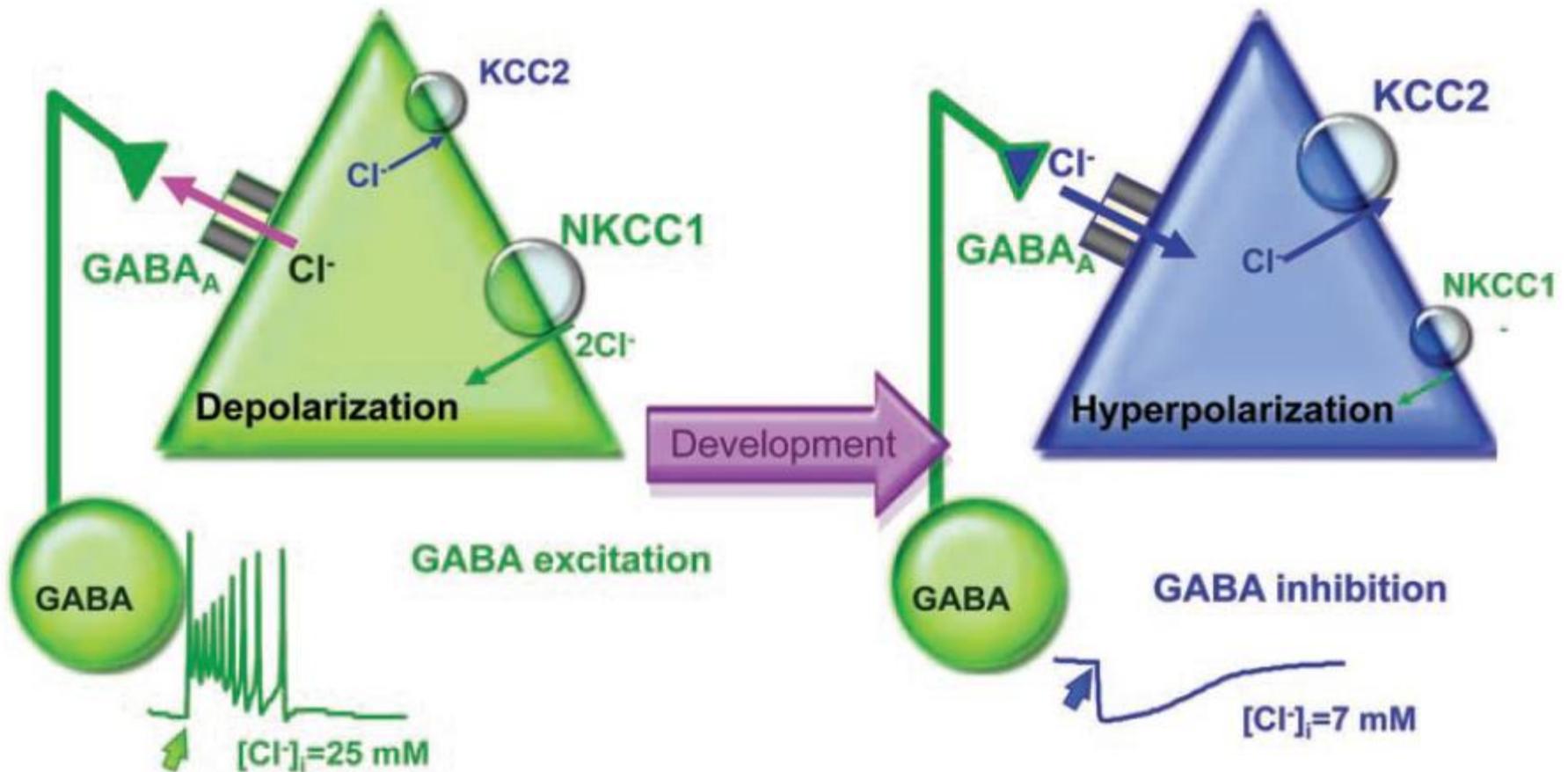
Benzodiazepine ed effetto paradosso

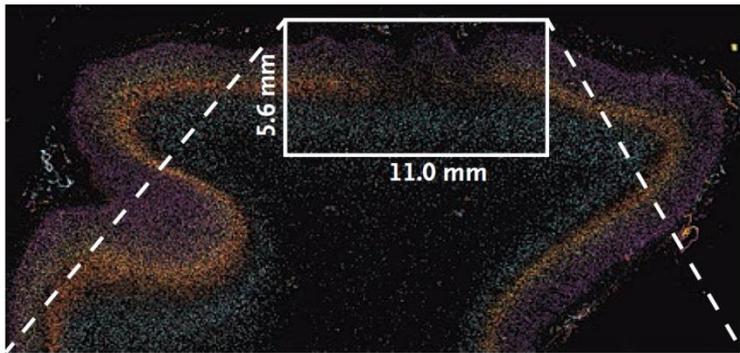
Effetto paradosso:

- Crisi di agitazione psicomotoria
- Iperattività/impulsività
- Aggressività, irritabilità, crisi di rabbia
- Ansia

Inversione del gradiente transmembrana del Cl^- che causa una depolarizzazione, e non una iperpolarizzazione, all'apertura dei recettori GABA-A.

Transmembrane Cl^- gradient: prenatal vs postnatal





Nissl



CALB1



RORB



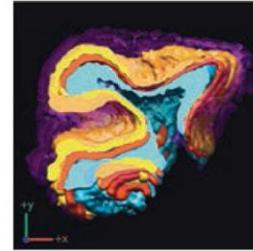
PCP4



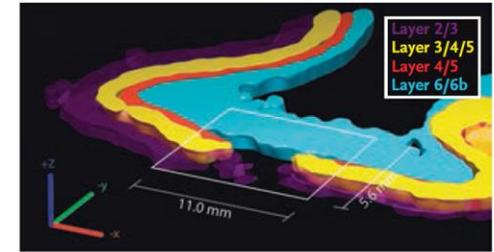
CTGF



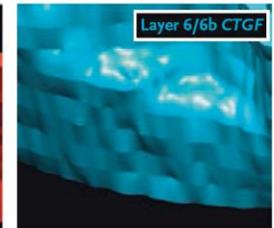
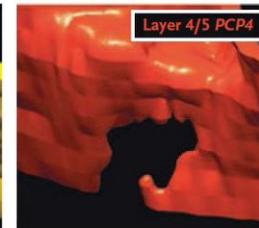
A



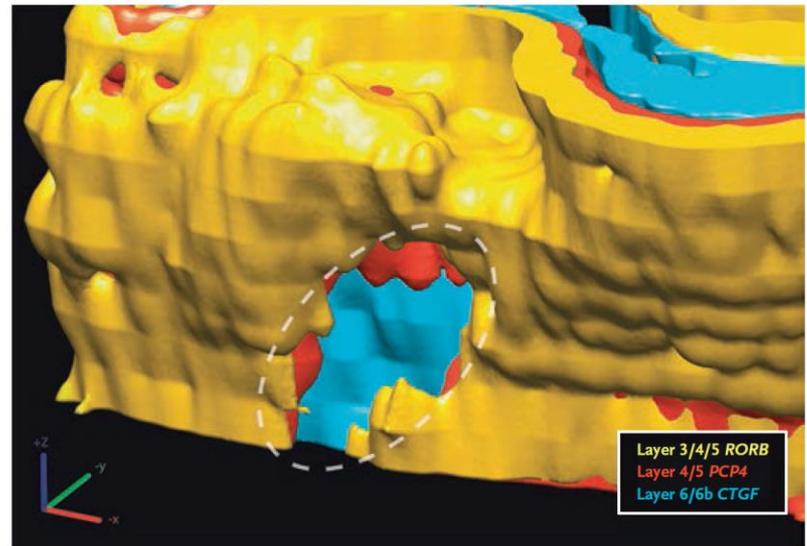
B



C



D



Somatic mutations in disorders with disrupted brain connectivity

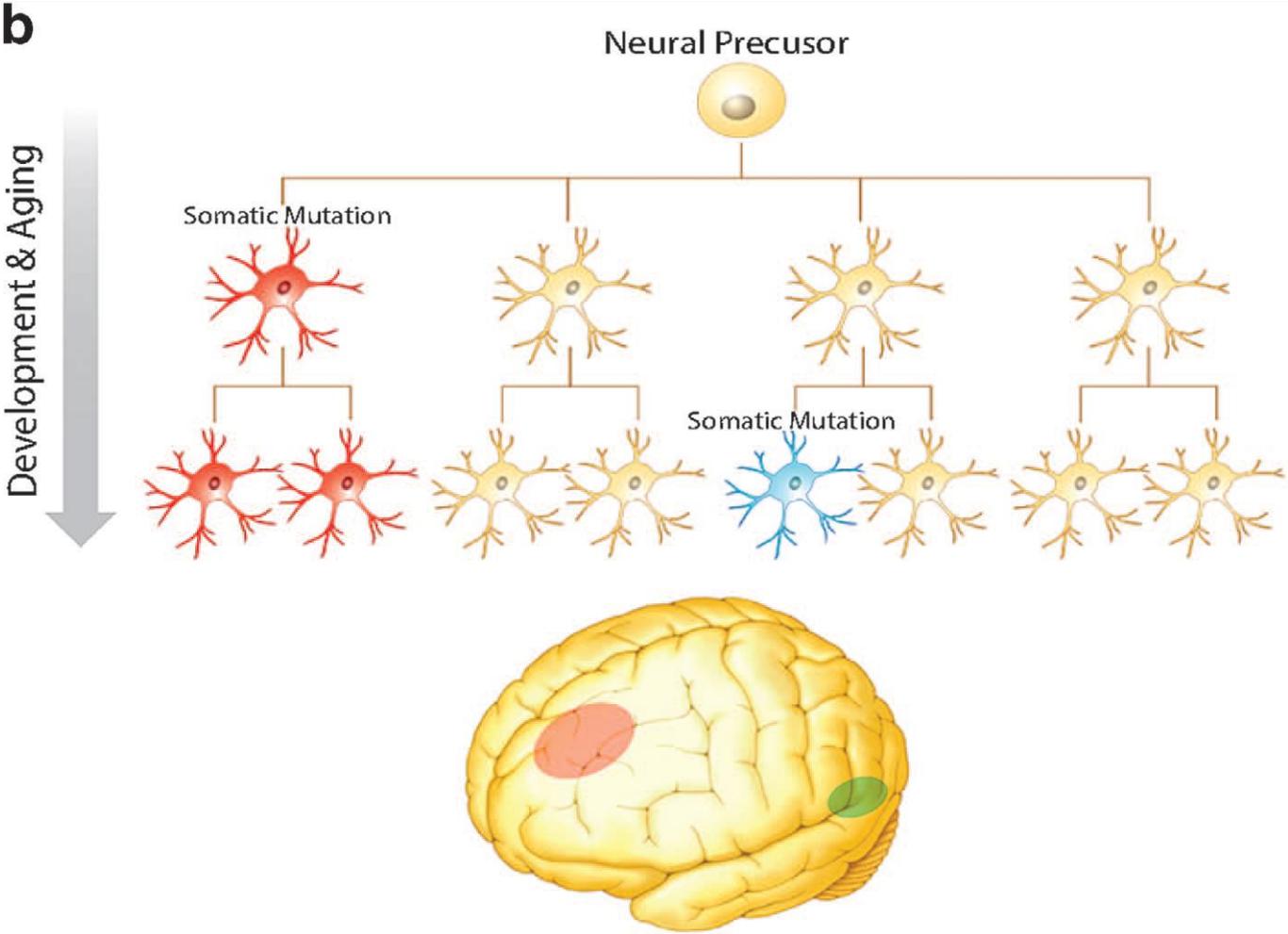
Experimental & Molecular Medicine (2016) 48, e239; doi:10.1038/emm.2016.53

© 2016 KSBMB. All rights reserved 2092-6413/16

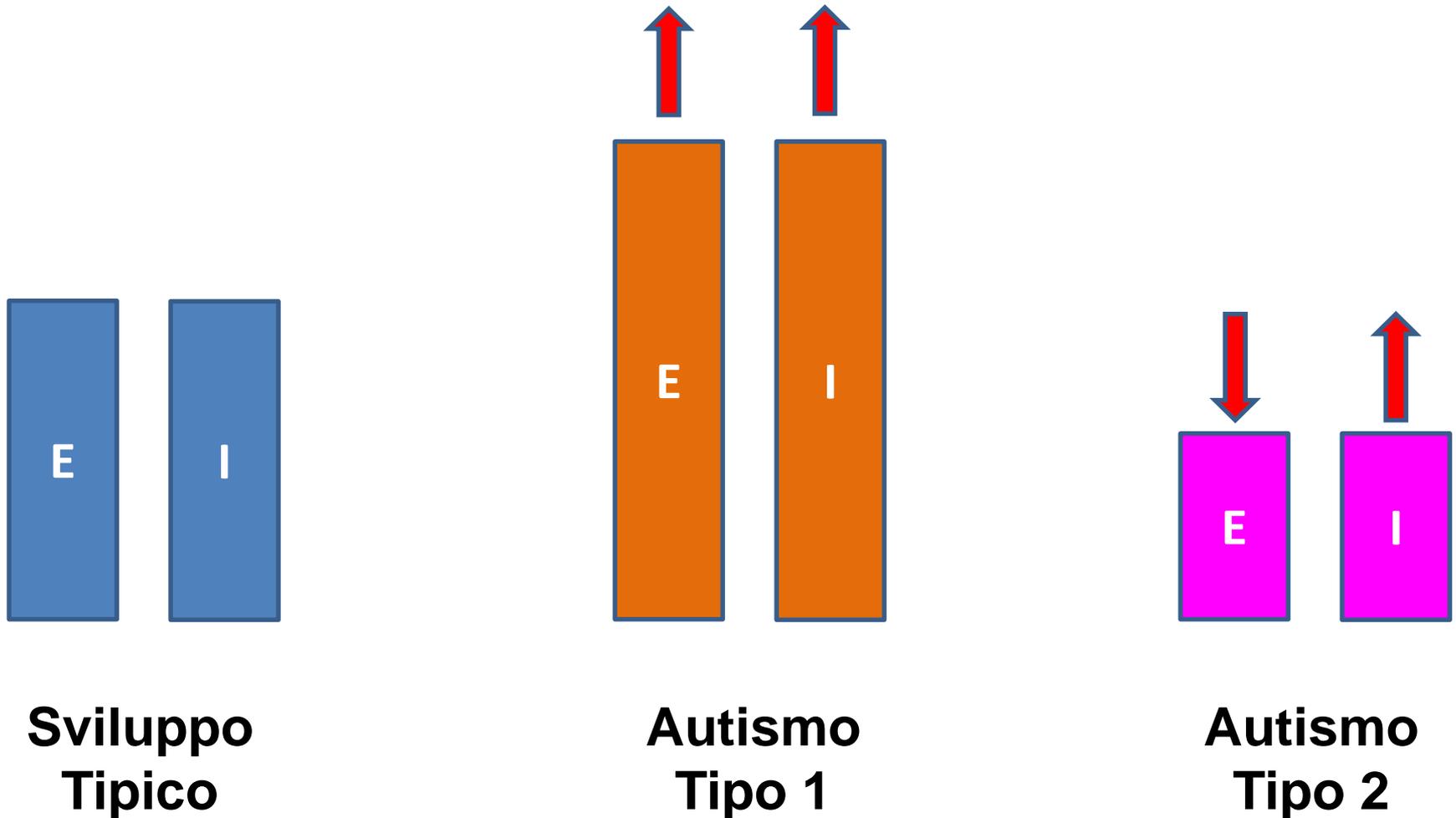
www.nature.com/emm



Jeong Ho Lee



Due modelli diversi di squilibrio eccitazione > inibizione per due tipologie diverse di pazienti con autismo



E.D., 25 anni, autismo idiopatico.

Effetto paradossoso con il delorazepam (EN) riferito dai genitori e presente nelle relazioni cliniche pregresse.

Avendo una severa ansia sociale ed ossessiva, si prescrive TAVOR 5 gtt al bisogno con ottima risposta.

Il TAVOR viene quindi somministrato giornalmente per due volte al giorno e dopo alcuni giorni peggiorano le stereotipie, l'ossessività, l'autismo, l'autoaggressività e l'autostimolazione.

E' un vero «effetto paradossoso»? Probabilmente no, potrebbe essere il risultato di una ulteriore riduzione di connettività eccitatoria, con peggioramento dell'autismo.

Conclusioni su squilibrio eccitazione/inibizione e sensorialità nell'autismo

Lo squilibrio E/I appare generato, nella maggior parte dei casi, dalla diminuzione delle sinapsi eccitatorie, che il sistema nervoso cerca di compensare con una riduzione anche maggiore dell'input inibitorio (interneuroni PV+), per cui il risultato finale è $E > I$.

Questo fenomeno ha un impatto negativo soprattutto sulla sensorialità, che è caratterizzata da (1) scarsa precisione discriminativa (campi recettivi mal definiti), (2) incostanza dei campi recettivi e quindi percepito, (3) un'anomala rappresentazione somatotopica a livello delle aree sensoriali.

L'equilibrio tra eccitazione ed inibizione che si viene a creare è probabilmente il migliore possibile, in quanto consente ai segnali sensoriali di pervenire, seppure con i limiti descritti. Aumentare I dovrebbe migliorare la capacità discriminativa sensoriale in acuto, ma in cronico potrebbe peggiorare l'autismo in quanto ridurrebbe ulteriormente la connettività eccitatoria e quindi l'integrazione delle informazioni che già di per sé è carente.

I disturbi del sonno

Nell'autismo sono state dimostrate:

- (1) anomalie del ritmo circadiano
- (2) bassi livelli di melatonina e/o di derivati della melatonina
- (3) correlazione tra livelli di melatonina e comportamenti autistici
- (4) anomalie genetiche che possono contribuire al deficit di produzione di melatonina o che possono alterare la funzionalità dei recettori

Dal punto di vista farmacologico, l'assunzione di melatonina provoca:

- un miglioramento della latenza di addormentamento e della durata complessiva del sonno, meno efficace sui risvegli notturni (18 studi di cui 5 RCT).
- un miglioramento del comportamento durante il giorno (6 studi)

Indicazione clinica:

(a) per addormentamento - melatonina 1-2 mg

(b) per durata del sonno/risvegli notturni - melatonina + 5-idrossi-triptofano

- Il scelta:**
- Melatonina retard 1-3 mg
 - Periciazina
 - Antistaminici
 - Mirtazapina

Il metabolismo del triptofano

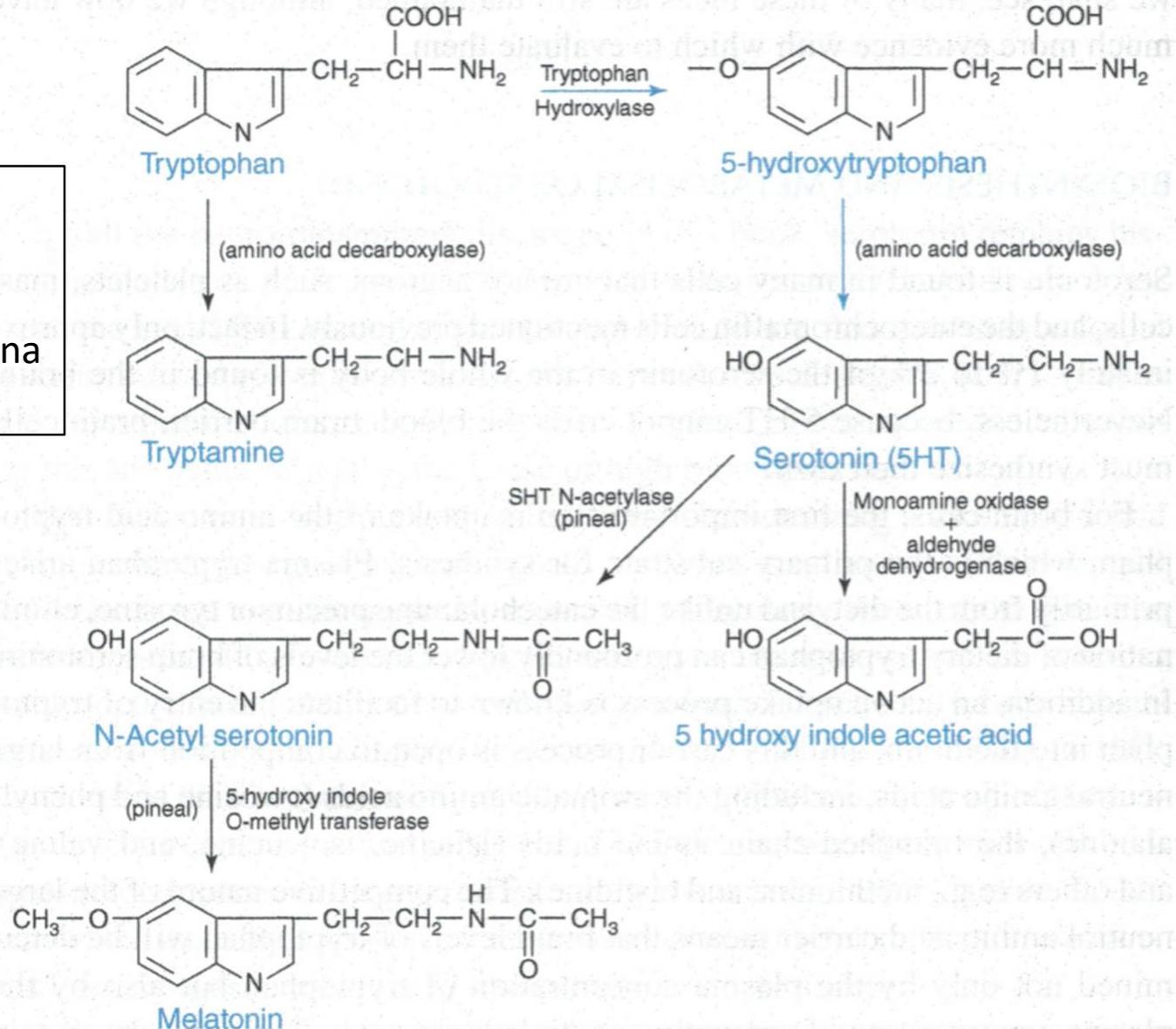
Cap. 8
Fig. 8.2

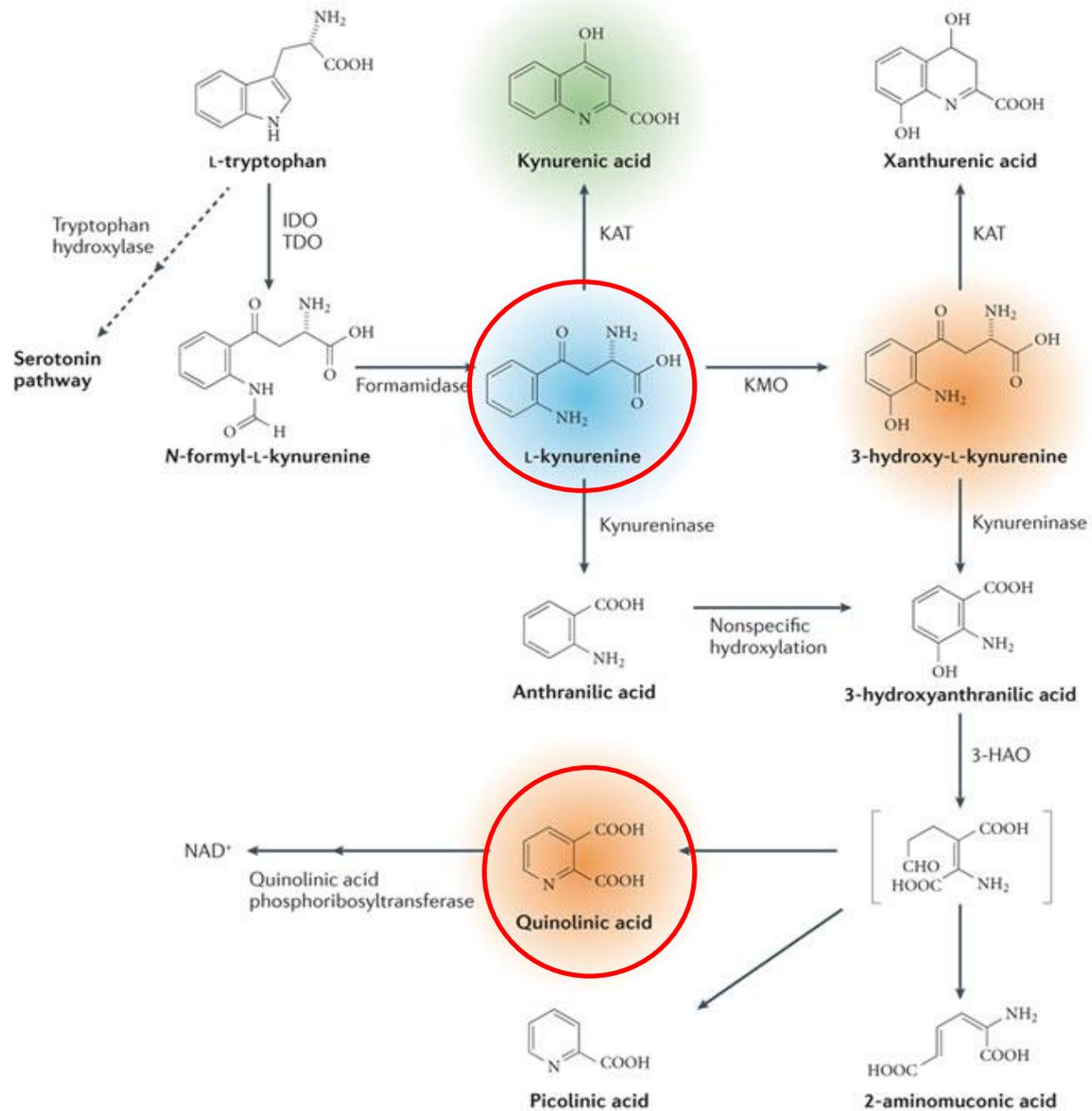
Triptofano:

2% - via della 5-HT

6-8% - via della chinurenina

90-92% - sintesi proteica





Il recettore NMDA per il glutammato

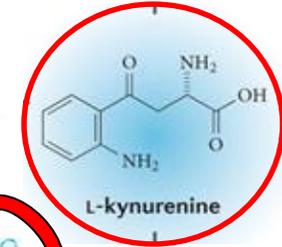


Microglia
Macrofagi

Glutamate
recognition
site

Polyamine
site

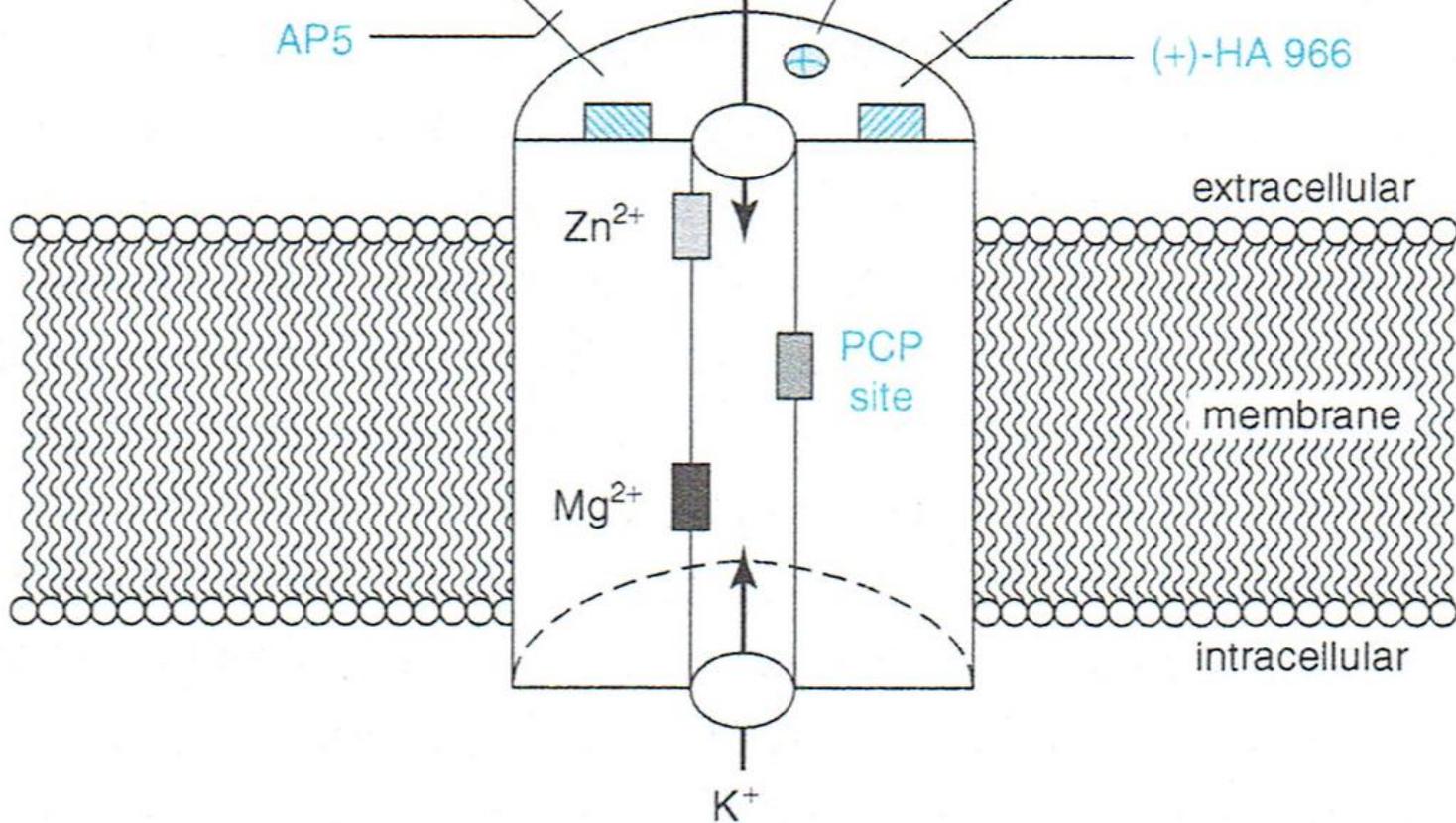
Glycine
site



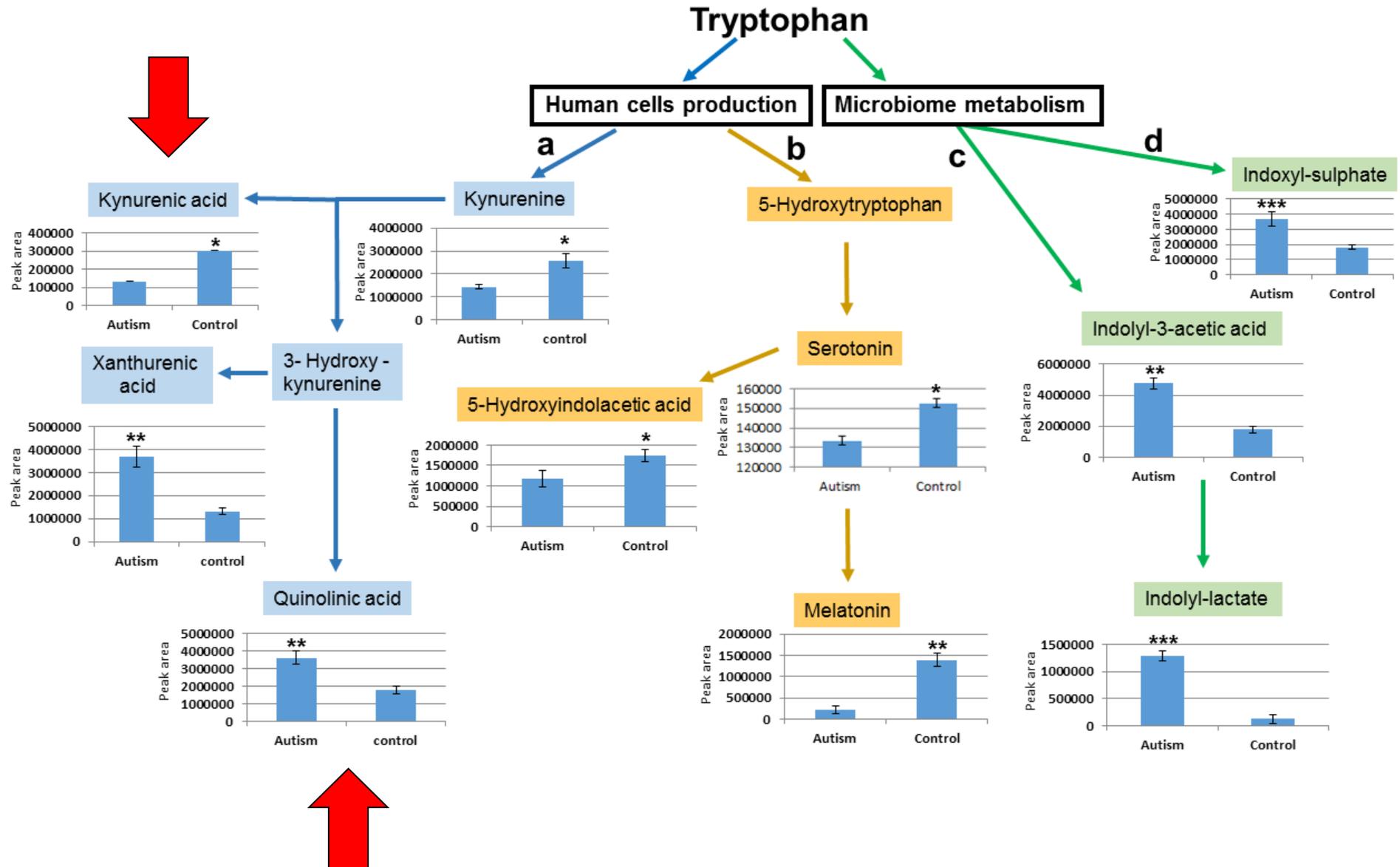
AP5

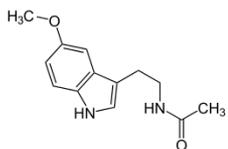
Na^+
 Ca^{2+}

(+)-HA 966

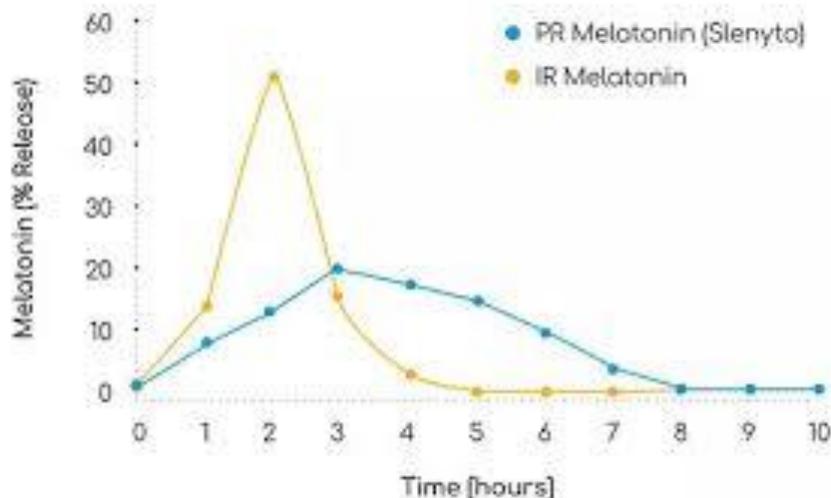


Metabolomica urinaria nel Disturbo Autistico

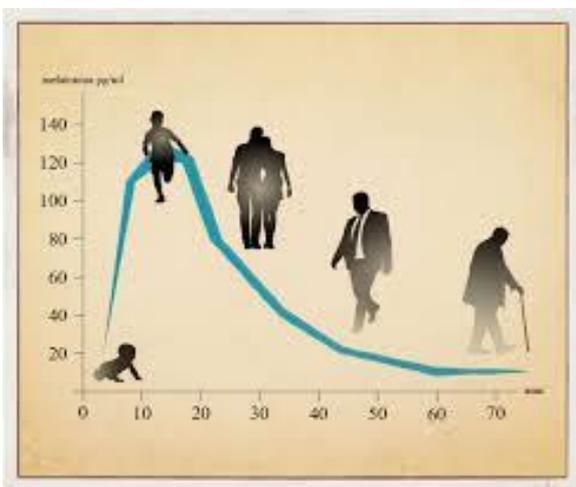




Corretto uso della melatonina



- 1) L'effetto della melatonina a rilascio immediato dura 2 ore: serve per l'addormentamento.
- 2) La melatonina a rilascio immediato è un segnale che deve coincidere con la pressione metabolica al sonno, quindi non deve essere somministrata prima delle 21 (meglio ancora 22) perché non funziona.
- 3) Solo se vuole indurre un anticipo del ritmo circadiano, si somministrerà la melatonina nel tardo pomeriggio.
- 4) L'effetto della melatonina a rilascio prolungato inizia dopo 2 ore e ne dura 7 (a volte di più): serve per i risvegli notturni ed il risveglio precoce.
- 5) Molto efficace sui risvegli notturni, il risveglio precoce e il bruxismo è anche il 5-OH-Triptofano in circa il 50% dei casi.
- 6) La necessità di prescrivere melatonina spesso c'è già nei bambini con ASD, ma tende ad aumentare con l'età del paziente.



Il metabolismo del triptofano

1) La deplezione di triptofano tramite dieta priva di triptofano e carico di amino acidi per stimolare la sintesi proteica, riduce drasticamente la biodisponibilità di triptofano e la sintesi della 5-HT.

Tryptophan Depletion/Loading

(Tanaka et al., 2007)



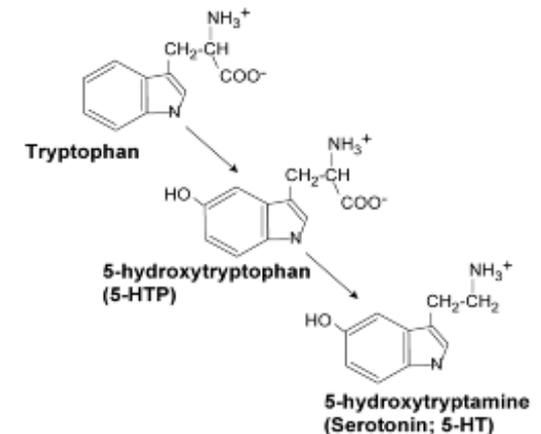
■ Tryptophan: precursor of serotonin

- depletion/loading affect central serotonin levels

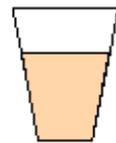
(e.g. Bjork et al. 2001, Luciana et al. 2001)

■ 100 g of amino acid mixture

- experiments after 6 hours

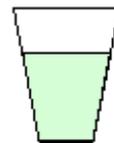


Day1: Tr-



No tryptophan
(Depletion)

Day2: Tr0



2.3g of tryptophan
(Control)

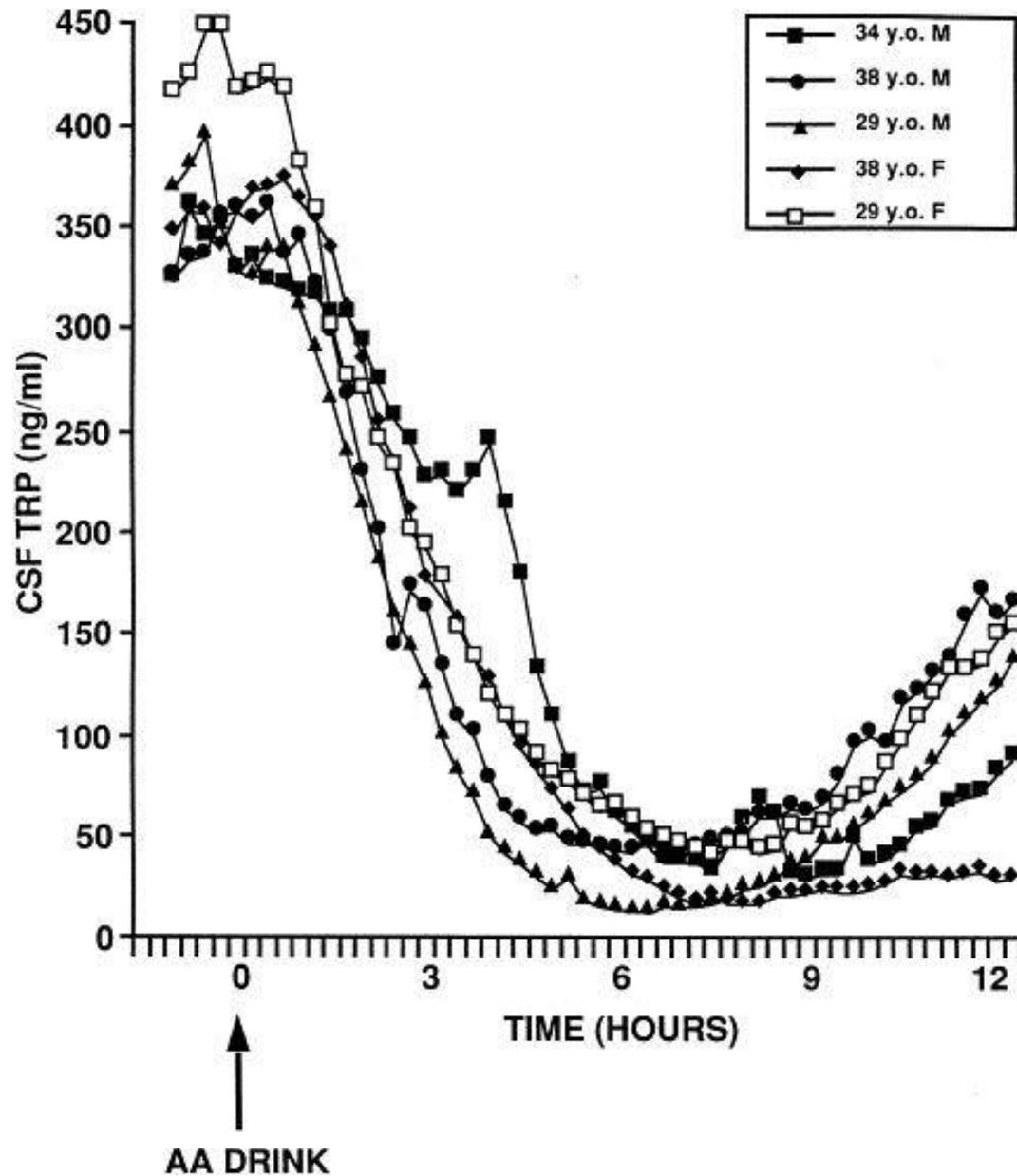
Day3: Tr+



10.3g of tryptophan
(Loading)



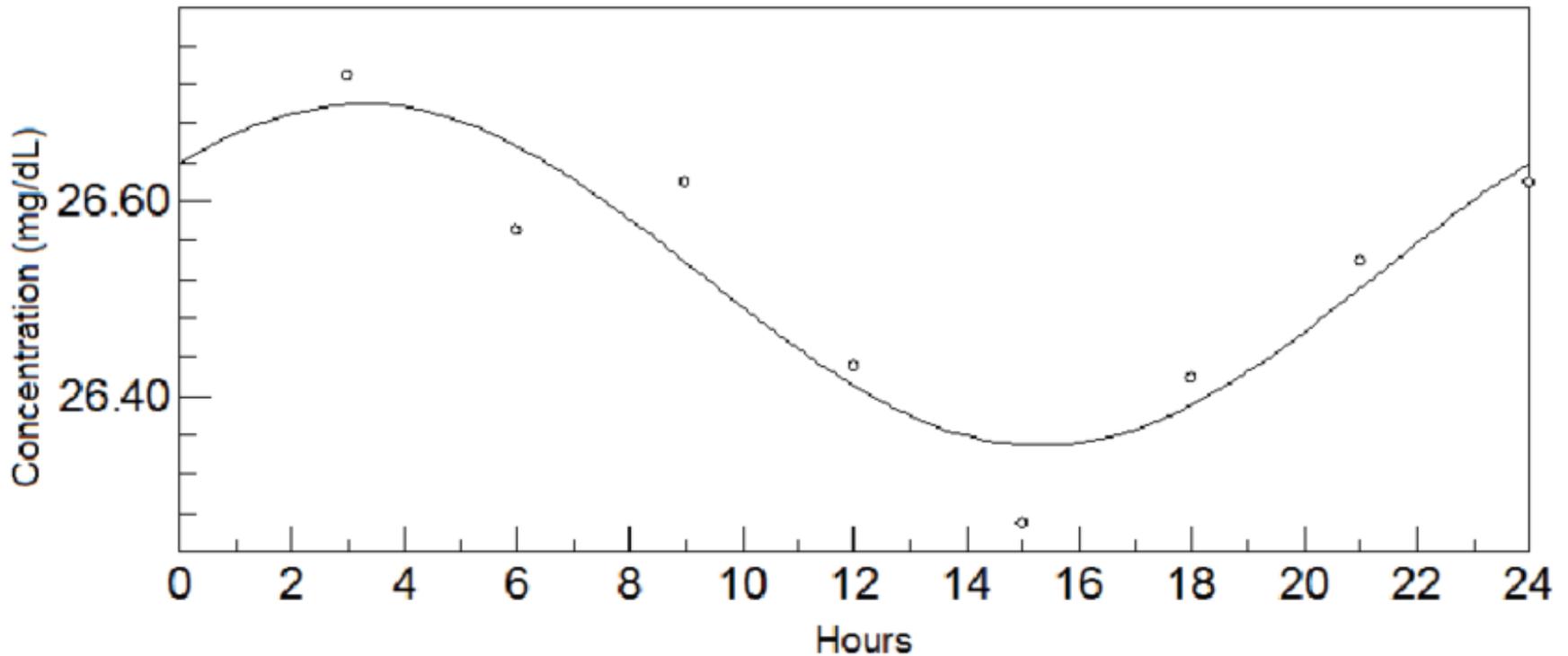
Carpenter L. e al., Tryptophan Depletion During Continuous CSF Sampling in Healthy Human Subjects. *Neuropsychopharmacology* 19:26–35, 1998.



Il metabolismo del triptofano

- 1) La deplezione di triptofano tramite dieta priva di triptofano e carico di amino acidi per stimolare la sintesi proteica, riduce drasticamente la biodisponibilità di triptofano e la sintesi della 5-HT.
- 2) Il superamento della barriera ematoencefalica è consentito tramite un trasportatore per aminoacidi neutri, nel quale il triptofano compete con aa aromatici (tirosina e fenilalanina), aa ramificati (leucina, isoleucina e valina), e altri (metionina e istidina).

24-hours oscillations of tryptophan in transitional milk



Il metabolismo del triptofano

- 1) La deplezione di triptofano tramite dieta priva di triptofano e carico di amino acidi per stimolare la sintesi proteica, riduce drasticamente la biodisponibilità di triptofano e la sintesi della 5-HT.
- 2) Il superamento della barriera ematoencefalica è consentito tramite un trasportatore per aminoacidi neutri, nel quale il triptofano compete con aa aromatici (tirosina e fenilalanina), aa ramificati (leucina, isoleucina e valina), e altri (metionina e istidina).
- 3) Solo il 2% della 5-HT si trova nel SNC, mentre il 98% viene sintetizzato dalle cellule enterocromaffini dell'apparato digerente. La 5-HT presente nel plasma proviene dall'apparato digerente. Di questa, l'1% viaggia libera nel plasma mentre il 99% sequestrato nelle piastrine.

Legend:



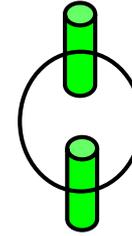
5-HT



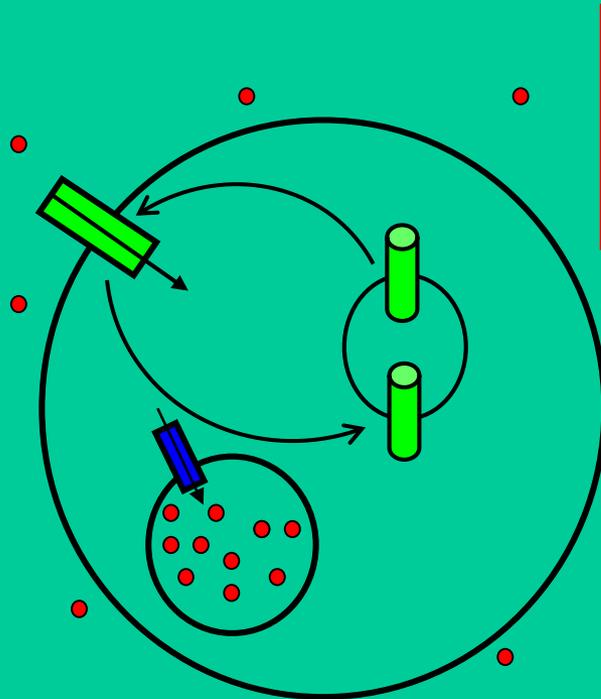
SERT



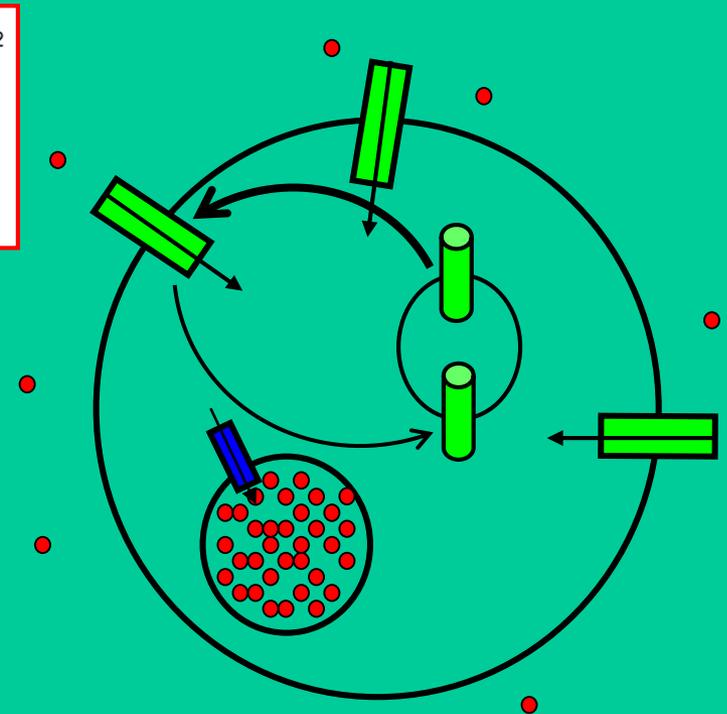
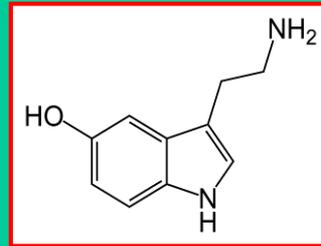
VMAT2



SERT TRAFFICKING



Platelet in typically developing subject



Platelet in autistic subject

Il metabolismo del triptofano

- 1) La deplezione di triptofano tramite dieta priva di triptofano e carico di amino acidi per stimolare la sintesi proteica, riduce drasticamente la biodisponibilità di triptofano e la sintesi della 5-HT.
- 2) Il superamento della barriera ematoencefalica è consentito tramite un trasportatore per aminoacidi neutri, nel quale il triptofano compete con aa aromatici (tirosina e fenilalanina), aa ramificati (leucina, isoleucina e valina), e altri (metionina e istidina).
- 3) Solo il 2% della 5-HT si trova nel SNC, mentre il 98% viene sintetizzato dalle cellule enterocromaffini dell'apparato digerente. La 5-HT presente nel plasma proviene dall'apparato digerente. Di questa, l'1% viaggia libera nel plasma mentre il 99% sequestrato nelle piastrine.
- 4) Esistono due isoforme di triptofano idrossilasi, codificate dal gene TPH1 (cr. 11p15.1) e TPH2 (cr. 12q21.1). Il primo viene espresso perifericamente, il secondo nel SNC. La triptofano idrossilasi è inibita dalla p-clorofenilalanina.

Il metabolismo del triptofano

- 1) La deplezione di triptofano tramite dieta priva di triptofano e carico di amino acidi per stimolare la sintesi proteica, riduce drasticamente la biodisponibilità di triptofano e la sintesi della 5-HT.
- 2) Il superamento della barriera ematoencefalica è consentito tramite un trasportatore per aminoacidi neutri, nel quale il triptofano compete con aa aromatici (tirosina e fenilalanina), aa ramificati (leucina, isoleucina e valina), e altri (metionina e istidina).
- 3) Solo il 2% della 5-HT si trova nel SNC, mentre il 98% viene sintetizzato dalle cellule enterocromaffini dell'apparato digerente. La 5-HT presente nel plasma proviene dall'apparato digerente. Di questa, l'1% viaggia libera nel plasma mentre il 99% sequestrato nelle piastrine.
- 4) Esistono due isoforme di triptofano idrossilasi, codificate dal gene TPH1 (cr. 11p15.1) e TPH2 (cr. 12q21.1). Il primo viene espresso perifericamente, il secondo nel SNC. La triptofano idrossilasi è inibita dalla p-clorofenilalanina.
- 5) La scarica dei neuroni serotoninergici si svolge tipicamente come un pacemaker. La frequenza aumenta sotto l'azione della noradrenalina e si riduce per autoinibizione mediata dai recettori 5-HT_{1A}.

Studi randomizzati controllati di terapie inefficaci

- **Secretina:**

Nessuno di 7 studi randomizzati e controllati attesta miglioramenti statisticamente significativi nelle competenze linguistiche, cognitive o nei sintomi nucleari del disturbo autistico



NON FUNZIONA!

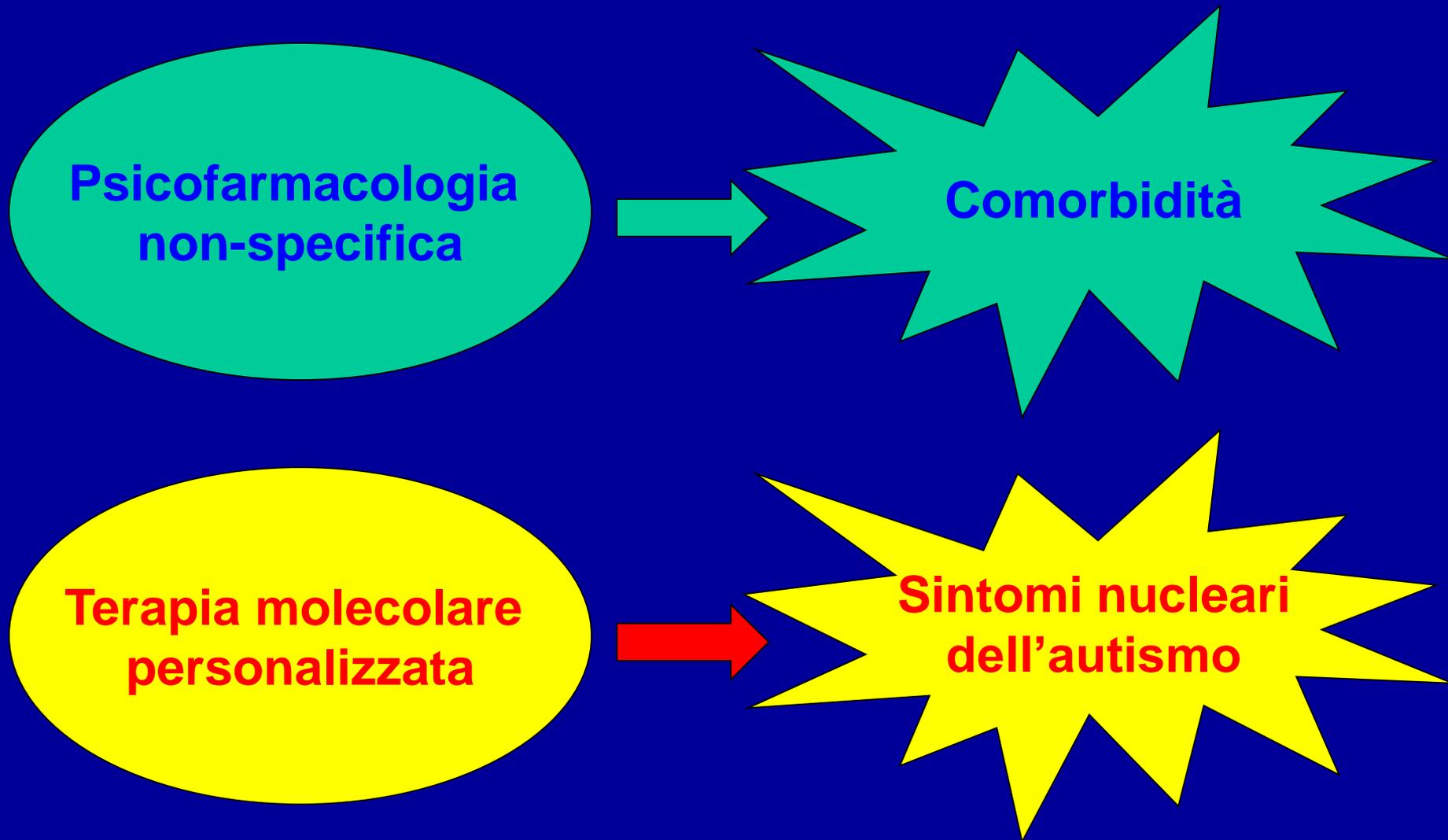
Studi randomizzati controllati di terapie inefficaci

Studi	N	Farmaco	Età	Misure	Risultati
Bent et al (2014)	57	Acidi grassi ω 3	5-8	ABC	Nessun miglioramento
Munasinghe et al. (2010)	43	Enzimi digestivi	3-8	GBRS, ARS, Rescorla Language Dev. Survey	Nessun miglioramento
Rossignol et al. (2009)	62	Ossigeno iperbarico	2-7	CGI, ABC, ATEC	Nessun miglioramento
King et al. (2001)	39	Amantadina	5-19	ABC, CGI	Nessun miglioramento
Kern et al. (2001)	37	N,N-dimetilglicina	3-11	Vineland, ABC	Nessun miglioramento

Alcune considerazioni conclusive

- L'efficacia della terapia psicofarmacologica nell'autismo è comprovata, ma al tempo stesso limitata.
- L'intervento farmacologico deve sempre essere inserito all'interno di un progetto terapeutico multidisciplinare personalizzato.
- La valutazione di eventuali co-morbidità organiche e psichiatriche rappresenta un punto di partenza imprescindibile.
- Bisogna monitorare nel tempo sia il miglioramento sintomatologici, sia eventuali effetti collaterali.
- Bisogna essere sempre pronti a riconsiderare la propria prescrizione farmacologica sulla base della risposta del singolo paziente.

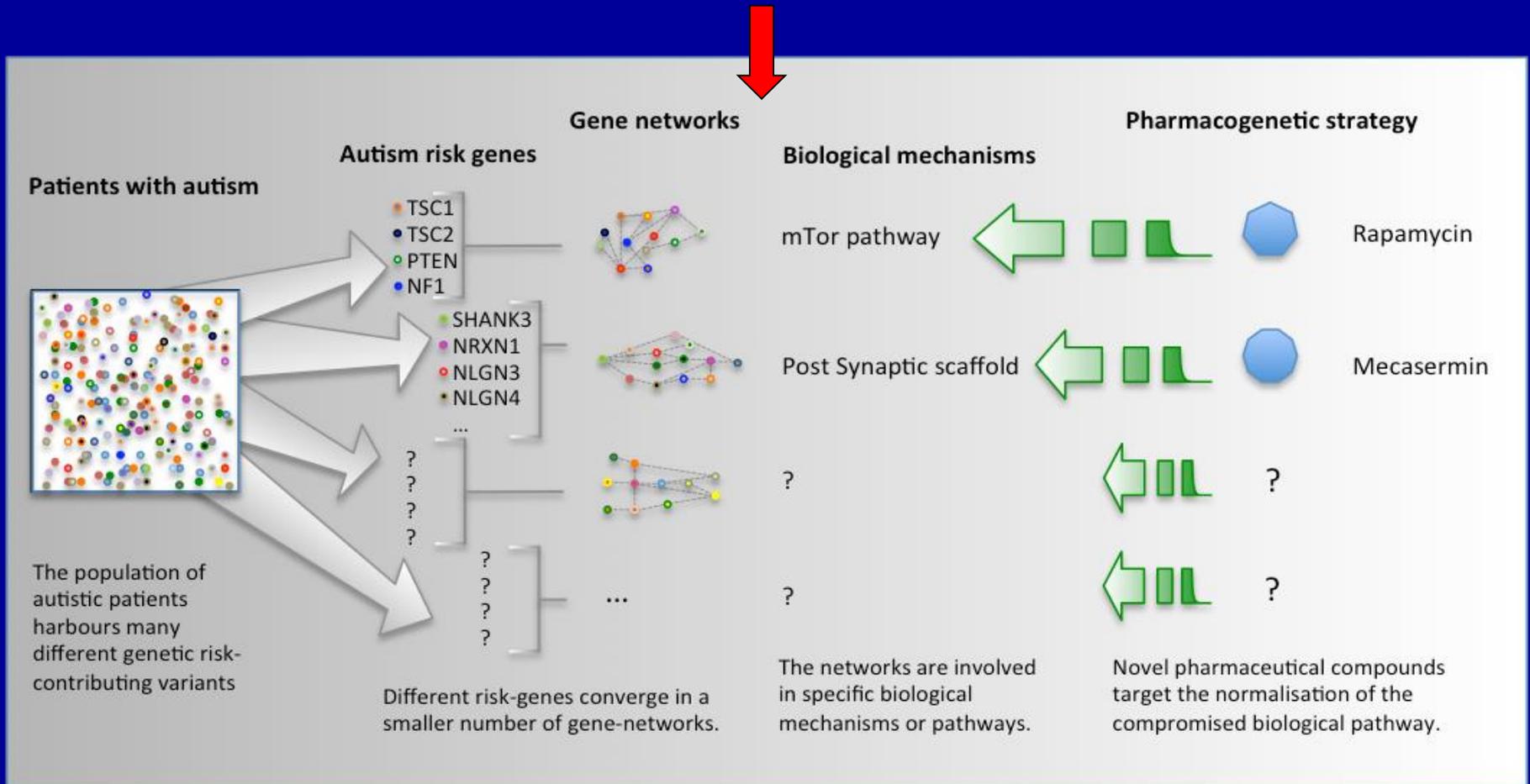
Psicofarmacologia molecolare personalizzata: una rivoluzione "silenziosa" in atto



Syndrome	Pathophysiology	Drug	Therapeutic target	Clinical trials by NCT n.
Rett syndrome [MeCP2]	Abnormal regulation of gene expression, impairing neuritic sprouting and synaptogenesis	(1-3) IGF1 [Mecasermin, Increlex]	Enhance neuritic sprouting and synaptogenesis	01253317, 01777542
22q13 deletion/Phelan-McDermid Syndrome [SHANK3]	Disrupted scaffolding of the post-synaptic elements, leading to reduced dendritic spines and synaptogenesis			01525901
Fragile X syndrome [FMR1]	Increased translation in dendritic spines	MPEP	mGLUR5 antagonism	None
		Fenobam		01806415
		STX107		01325740, 00965432
		AFQ056 [Mavoglurant]		01357239, 01253629, 01482143, 01348087, 01433354, 00718341
		RO4917523		01750957, 01015430, 01517698
		STX209 [Arbaclofen]	GABA-B receptor agonism	00788073, 01282268, 01555333 (terminated), 01325220
		CX516 [Ampalex]	Positive allosteric modulation of AMPA receptors	00054730
Fragile X syndrome and idiopathic autism [neuroinflammation].	Microglial activation	Minocycline	Microglial inhibition	00409747
	Increased expression and activity of MMP9		MMP9 inhibition	01053156, 0858689
Tuberous Sclerosis [TSC1/TSC2]	Disinhibition of the mTOR pathway	Rapamycin [Sirolimus]	mTOR inhibition	00457808
		Everolimus [RAD001, Afinitor]		01289912, 01070316, 01730209, 01713946
Autism with macrocephaly (PTEN)				None
Neurofibromatosis (NF1)	Disinhibition of RAS activity & mTOR pathway	Lovastatin	Ras activity inhibition	00352599

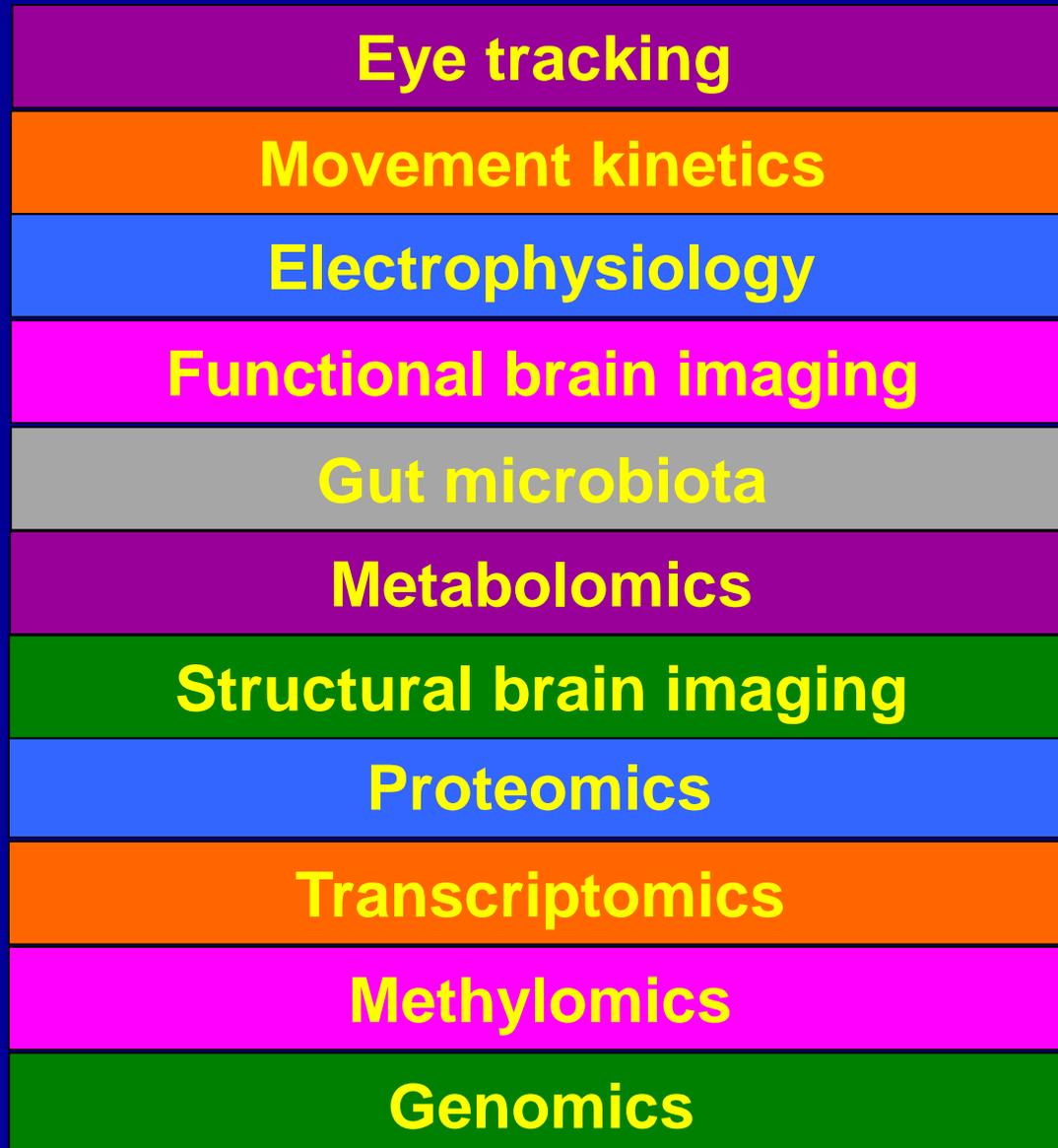
Biomarkers and molecular psychopharmacology in Autism Spectrum Disorder

Biomarker panel

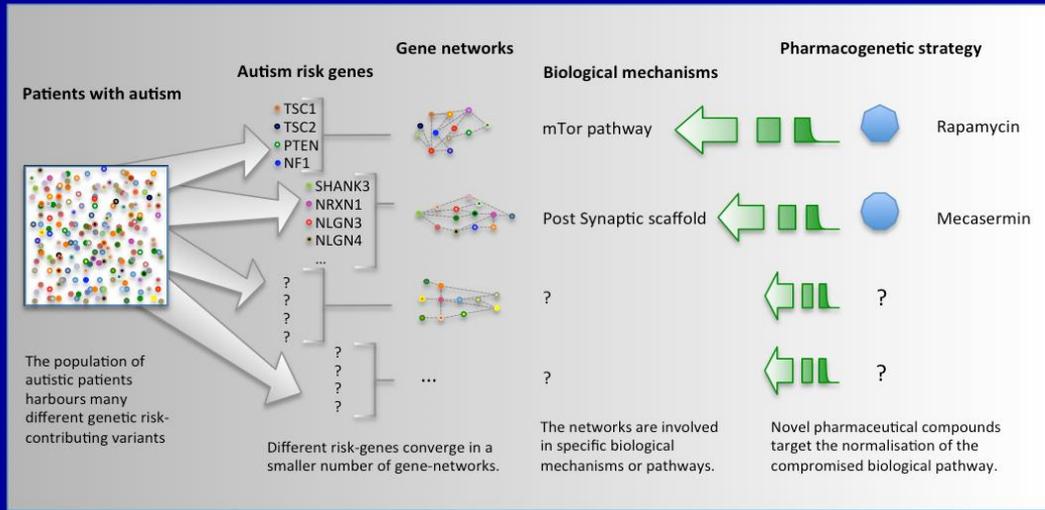


Multimarker panels for ASD

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36

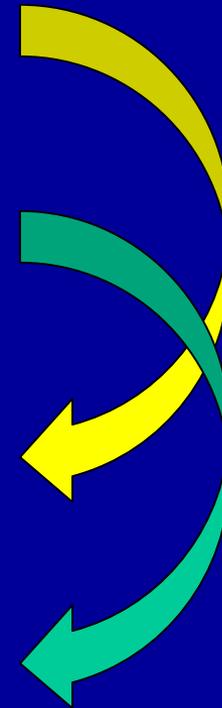


Due approcci alla psicofarmacologia personalizzata dei disturbi del neurosviluppo



Correggere il danno molecolare a valle

Potenziare i meccanismi compensatori



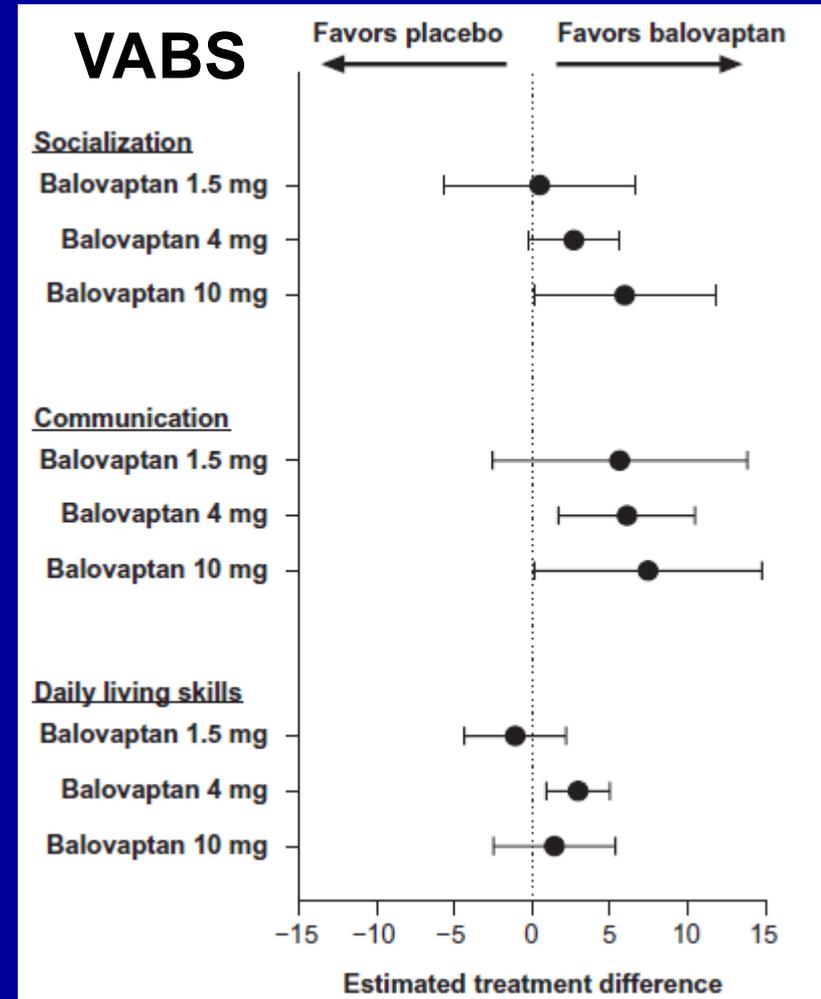
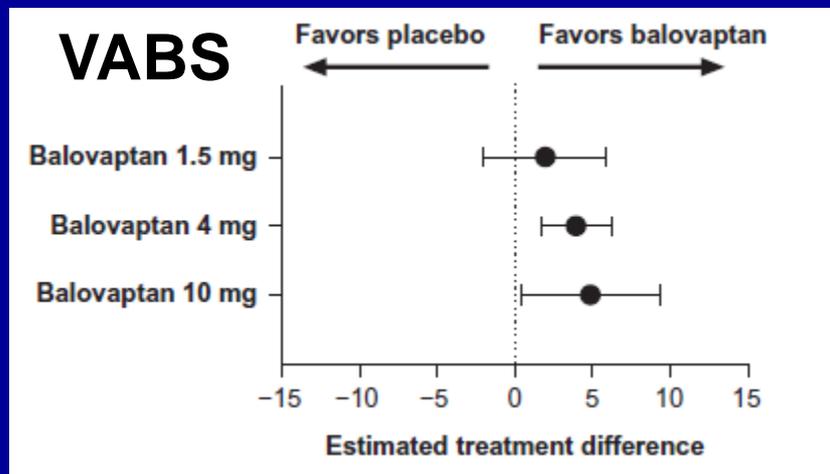
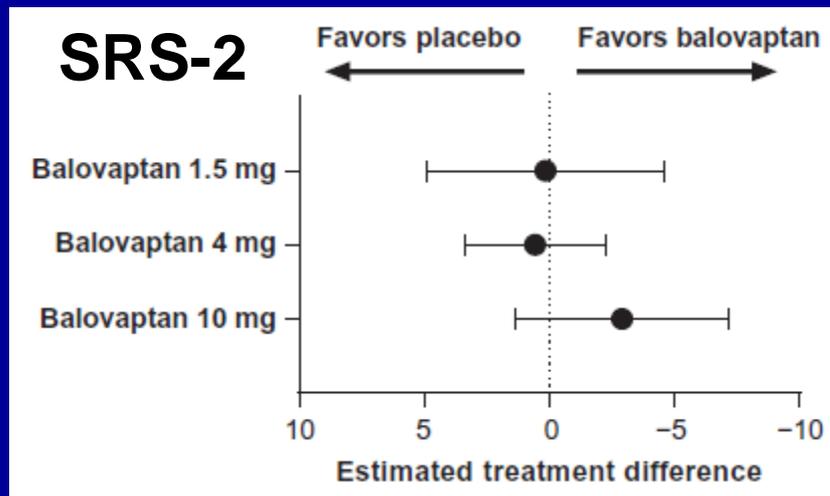
Approccio diretto

Approccio indiretto

Drug	Company	Mode of action	Age, Gender	ASD indication	Study design, phase, trial n.	Results
CM-AT	Curemark LLC	Protease stimulant	3-8, M/F	Behavior	RCT, III, NCT00881452	Completed
			9- 12, M/F	Behavior	Open Label Ext., III, NCT00912691	Ongoing
Lurasidone	Sunovion	5-HT2A, 5-HT7, D2 antag.	6–17, M/F	Irritability	RCT, III, NCT01911442	Completed, no effect
			6–17, M/F	Safety, Irritability	Open-label ext., III, NCT01914393	Recruiting
Balovaptan (RG7314)	Hoffmann-La Roche	V1A Vasopressin rec. antag.	18-45, M	Social deficits	RCT, I-IV, NCT01793441	Recruiting
Vincerinone (EPI-743)	Edison	NADPH quinone oxidoreductase 1 modulator	3-14, M/F	Behavior	Open Label, II, NCT02226458	Halted prior to enrolling
Bumetanide	Univ. Hosp. Brest (FR)	Chloride diuretic	3-10, M/F	Behavioral and Social responses	RCT, III, NCT01078714	Significant improvement
	NeuroClin02		2-18, M/F	Safety	Dose ranging study, II, 2013-003259-39	Completed
Trichuris Suis Ova (CNDO-201)	Hadassah Medical Org.	Immunomodulator	6-17, M/F	Behavior, safety	RCT, II, NCT01734941	Well tolerated but no efficacy
	Coronado Biosciences, Inc.				RCT, II, NCT02140112	
Dextro-methorphan (Nuedexta)	Sutter Health	Non-competitive NMDA rec. antag., sigma-1 agonist, NA- and 5-HT-reuptake inhibitor	18-60, M/F	Irritability	RCT, II, NCT01630811	Ongoing
UC-MSC	Translational Biosciences	IV infusion of Umbilical Cord Tissue Mesenchymal Stem Cells (UC-MSC)	6-16, M/F	Safety	Open Label, I-II, NCT02192749	Ongoing
Intranasal oxytocin	OptiNose AS	Oxytocin rec. agonist	18-35, M	brain activity, eye tracking, heart rate, social cognition test.	RCT, I, NCT01983514	Completed
Sulforaphane	Rutgers Univ.	Antioxidant, immunomodulator, antiinflammatory	13-30, M	ASD symptoms	RCT, II, NCT02677051	Recruiting
Memantine	Evdokia Anagnostou	NMDA Antag.	6-23, M/F	Memory, motor, expressive language	RCT, II, NCT01372449	Ongoing, not recruiting
	Forest Laboratories		6-12, M/F	Unspecified	RCT, II, NCT01592747	Completed
Docosa Hexanoic Acid	Rutgers Univ	Production of natural antioxidants	5-17, M/F	ASD behaviors	12 wk RCT, X, NCT01260961	Ongoing, not recruiting

Balovaptan (Roche): V1A rec antagonist

N=223 maschi, età media 25 anni (18-45), QI ≥ 70 , 12-sett RCT



Bumetanide (Servier): Cl⁻ diuretic

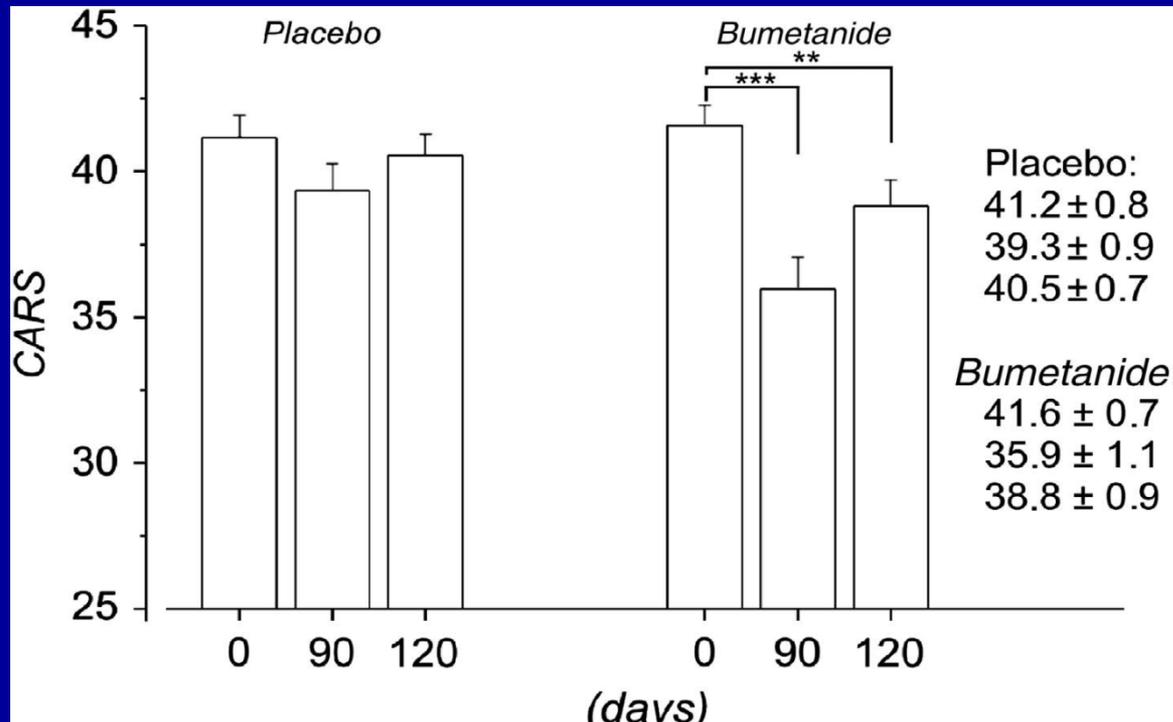


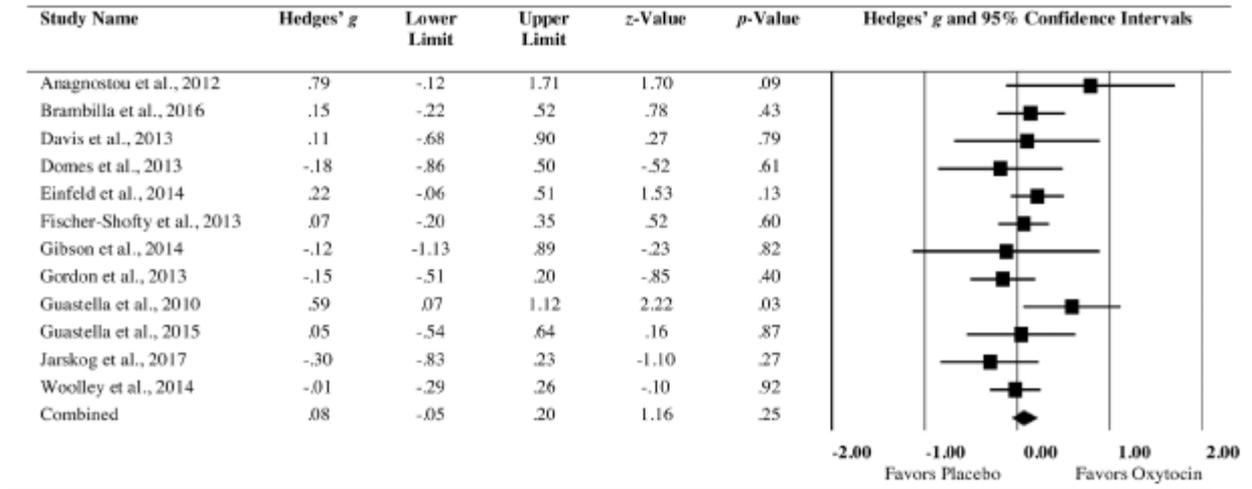
Table 2 Amelioration in CGI produced by bumetanide

Score CGI	Bumetanide (n/%)		Placebo (n/%)	
2: significant amelioration	14/51.8%	77.7%	6/22.2%	33.3%
3: small amelioration	7/25.9%		3/11.1%	
4: no amelioration	6/22.2%		18/66.6%	

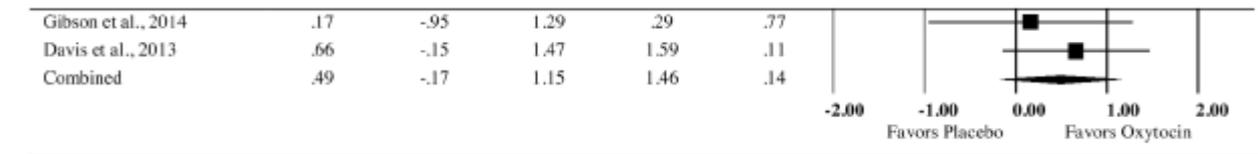
Ossitocina intranasale

Metanalisi di 17 RCT che raccolgono 466 individui:

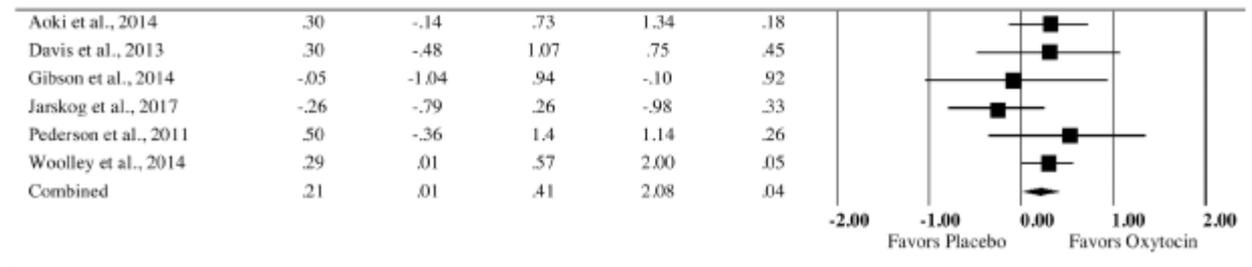
**Riconoscimento
delle emozioni
P=0.25**



**Empatia
P=0.14**



**Teoria della Mente
P<0.05**





Email: antonio.persico@unimore.it