

медицински третман**ОПЦИИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ТРЕТМАН
НА АУТИСТИЧНИОТ СПЕКТАР НА
НАРУШУВАЊА – ПРЕГЛЕД**

Шефали ГУЛАТИ
Бисваруп ЧАКРАБАТИ

Индиски институт за медицински науки,
Њу Делхи, Индија

Примено: 29. 08. 2013
Прифатено: 25. 11. 2013
UDK: 616.896-053.2

Резиме

Цел: Да се стави акцент на неодамнешните препораки и на идните трендови во дијагностицирањето и справувањето со аутистичниот спектар на нарушување.

Методологија: Беше извршено сеопфатно пребарување на електронските бази на податоци, списанија, листа на референци и на дисертации поврзани со ова подрачје.

Резултати и заклучоци: Карактеристично за аутистичниот спектар на нарушување е што се забележува пред 3-годишна возраст, постои квалитативно нарушување во социјалните и комуникациските вештини проследено со репетитивни форми на однесување и со ограничени интереси. Во етиопатогенезата се инволвирани повеќе насоки што ги вклучуваат и структуралните и срединските фактори. Дијагнозата првенствено е клиничка, а се базира на интервју со негувателот и на опсервација на пациентот. Сепак, во релевантните сценарија се наведени одредени биохемиски, радиолошки и електрофизиолошки истражувања. Терапијата се потпира, пред сè, на интервенцијата во однесувањето со фармакотерапијата предвидена за одредени бихејвиорални прашања. Сè уште се истражуваат предностите на комплементарниот

Адреса за кореспонденција:

Шефали ГУЛАТИ

Отсек за детска неврологија, Оддел за педијатрија
Индиски институт за медицински науки, Њу Делхи,
110 029 Индија
тел: +91 9868397532
е-пошта: sheffaligulati@gmail.com

medical treatment**DIAGNOSTIC AND TREATMENT
OPTIONS IN AUTISTIC SPECTRUM
DISORDERS – AN OVERVIEW**

Sheffali GULATI
Biswaroop CHAKRABARTY

All India Institute of Medical Sciences,
New Delhi, India

Received: 29.08.2013
Accepted: 25.11.2013
Review article

Abstract

Goal: To highlight the recent recommendations and future trends in diagnosing and managing autistic spectrum disorder.

Methodology: Comprehensive search was done in the electronic database, journals, reference lists and dissertation related to the field.

Results and conclusion: Autistic spectrum disorder is characterized by onset before the age of 3 years, qualitative impairment in social and communication skills along with repetitive behavioural pattern and restricted interests. Multiple pathways involving genetic, structural and environmental factors have been implicated in the etiopathogenesis. Diagnosis is primarily clinical, based on caregiver interview and observing the patient. However, certain biochemical, radiological and electrophysiological investigations are indicated in relevant scenarios. The mainstay of therapy is behavioural intervention with pharmacotherapy indicated for certain behavioural issues. Complementary and alternate treatment, dietary and stem cell therapies

Corresponding Address:

Sheffali GULATI

Division of Pediatric Neurology, Department of Pediatrics
All India Institute of Medical Sciences, New Delhi
110 029 India
Phone: +91 9868397532
E-mail address: sheffaligulati@gmail.com

и алтернативниот третман, терапии со диета и матични клетки. Во моментот се испитуваат различни понови терапии што ја откриваат молекуларната и генетската основа на причините.

Клучни зборови: аутистичен спектар на нарушување, ДСМ-V, психосоцијална интервенција, фармакотерапија, комплементарен и алтернативен третман, mTOR-инхибитори

Вовед

Аутизмот се карактеризира со тријада од квалитативни нарушувања во социјалните вештини, стереотипни и рестриктивни модели на интереси и искривени јазични и комуникациски вештини што се појавуваат пред 36-месечна возраст (1). **Сегашната проценета преваленција на глобално ниво изнесува 1 до 2% (2).** До неодамна, според Прирачникот за дијагноза и статистика за менталното нарушување (ДСМ), беше потребно нарушување во сите три домена (социјален, комуникациски и бихевиорален) за да се дијагностицира аутизам. Сепак најновото петто издание ги спојува социјалните и комуникациските домени во еден. Исто така се препорачува под капата на терминот аутистичен спектар на нарушување да се вклучат и Аспергеров синдром, дезинтегративните растројства во детството и первазивните развојни нарушувања. **Иако ДСМ V се чини дека се одликува со висока специфичност, постојат контроверзии во сензитивноста за дијагностицирање аутистичен спектар на нарушување (3).**

До ден-денес точната етиопатогенеза им се провлекуваше на истражувачите. **Генетското наследство на детето е најјаката детерминанта за којашто се претпоставува дека влијае на различни фактори, како што се: нервните врски и миграција, дендричката и синаптичка морфологија и функционирањето на огледалските неврони (4).** Забележани се микроскопски нарушувања во сите четири регии, на церебралниот кортекс, инсулата, лимбичкиот систем и малиот мозок. Оштетената функција на огледалските (рефлектирачки) неврони е централна во дисфункционалниот склоп. Со функционална МНР се забележува нивното присуство на премоторниот кор-

are still investigational with some benefits. Various newer therapeutic options are currently being investigated, exploring the molecular and genetic basis of causation.

Keywords: Autistic spectrum disorder, DSM-V, Psychosocial interventions, Pharmacotherapy, Complementary and alternate treatment, mTOR inhibitors

Introduction

Autism is characterised by a triad of qualitative impairment of social skills, stereotypic and restrictive patterns of interests and defective language and communication skills with onset before 36 months of age (1). **The current estimated global prevalence rate is 1 to 2% (2).** Until recently the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) required impairment in all 3 domains (social, communication and behavioural) to diagnose autism; however, the most recent and 5th edition have merged the social and communication domains into one. It has also been recommended to include Asperger's syndrome, childhood disintegrative disorder and pervasive developmental disorder all under the umbrella term of autistic spectrum disorder. **Although DSM V seems to have high specificity, controversy exists with its sensitivity for diagnosing autistic spectrum disorder (3).**

Till date the exact etiopathogenic pathway has eluded the researchers. **The genetic endowment of a child is the strongest determinant which is presumed to influence various factors like neural connectivity and migration, dendritic and synaptic morphology and functioning of mirror neurons (4).** Microscopic impairments have been seen in all four lobes of cerebral cortex, insula, limbic system and cerebellum. Impaired mirror neuron functioning is central to the dysfunctional circuitry. Functional MRI have located them

текс, дополнителната моторна област, во примарното соматосензорно и инфериорно парентално подрачје на кортексот, коешто има главна улога во моделирањето на моторните активности, говорот, фацијалната експресија и на фокусираното внимание (5). Во помалку од 10% од случаите може да се идентификуваат синдроми (т.е. Фрагилен X, туберозна склероза, Ангелманов синдром) или метаболна фенилкетонурија, синдром на недостаток на креатин (6).

Дијагнозата на аутизам е примарно клиничка. Третманот главно е психолошки и бихејвистички со некои јасни индикации за фармакотерапија. Во последните години, исто така се забележуваат напредни дополнителни и алтернативни модели на третман. **Практичните насоки претставуваат ОДЛИЧЕН водич за обезбедување стандарди за грижа втемелени на евиденција во услови на дијагноза и третман (7, 8).**

Дијагностицирање аутизам

Според критериумите на ДСМ V, потребно е исполнување на сите 3 симптоми во социјалната интеракција и најмалку два симптома во доменот на репетитивното однесување. **Сепак, се смета дека тоа се многу строги критериуми во споредба со ДСМ IV. Постои веројатност дека ПРН – НДН (первазивни развојни нарушувања, неспецифицирани на друг начин) се испуштаат, како и високо функционирачки аутизам, вклучувајќи го и Аспергеровиот синдром (3).** Медицинските евалуации се фокусираат на генетското тестирање, невровизуелизацијата, електроенцефалографијата и метаболниот скрининг (Слика 1). Лабораториските истражувања не се рутински индицирани и разгледувани на индивидуална основа (7)

to the premotor cortex, supplementary motor area, primary somatosensory and inferior parietal cortex areas which play crucial role in modulating motor activities, language, facial expression and joint attention (5). In less than 10% cases, a syndromic (viz., Fragile X, Tuberous Sclerosis, Angelman) or a metabolic (viz., phenylketonuria, creatine deficiency syndromes) cause can be identified (6).

The diagnosis of autism is primarily clinical. Treatment is mainly psychological and behavioural with some definite indications for pharmacotherapy. Recent years have also seen upsurge of complementary and alternative modalities of treatment. **Practice guidelines have appeared like NICE guidelines for providing evidence based standard of care in terms of diagnosis and treatment (7, 8).**

Diagnosis of autism

The DSM V criteria require fulfillment of all 3 symptoms in social interaction and communication domain and at least 2 symptoms in repetitive behavioural domain. **However, it comes across as very stringent diagnostic criteria compared to DSM IV. There is a high probability of missing out PDD-NOS (pervasive developmental disorders, not otherwise specified) and high functioning autistics including Asperger's Syndrome (3).** Medical evaluation focuses on genetic testing, neuroimaging, electroencephalography and metabolic screening (Figure 1). Laboratory investigations are not routinely indicated and considered on an individual basis (7)



Слика 1: Истражувачки пристап на аутизмот

Figure 1: Investigational approach to autism

Генетско тестирање

Американската академија за педијатрија (ААП) ја препорачува хромозомската анализа за сите аутистични деца. Сепак, за општите синдроми, (Фрагилен X и Ретов синдром), препорачани се посебни генетски студии. Кариотипот се препорачува доколку постои сомнеж за балансирана транслокација (≥ 2 спонтани абортуса). Индивидуите со голема глава треба да бидат изложени на ПТЕН-анализа за мутација (9).

Неуровизуализација

Магнетна резонанца се препорачува за пациенти со микроцефалија, акутно заостанување, неврмалигни маркери, аномалии на лице и абнормални невролошки испитувања (10).

Genetic testing

American Academy of Pediatrics (AAP) recommends chromosomal microarray analysis for all autistic children. However, for common syndromes (Fragile X and Rett) specific genetic studies are recommended. Karyotype is advocated if a balanced translocation (≥ 2 miscarriages) is suspected. Macrocephalic individuals should be subjected to PTEN mutation analysis (9).

Neuroimaging

A Brain MRI is indicated for patients with microcephaly, acute regression, neurocutaneous markers, midline facial anomalies and abnormal neurological examination (10).

Електроенцефалографија

Електроенцефалографија се препорачува за пациенти со акутно заостанување, необјаснета енцефалопатија или промени во однесувањето, клинички напади или сомнителни субклинички напади (9, 10).

Метаболни студии

Според ААП, треба да се провери нивото на артериските лактати, пирувати, нивоата на крвниот карнитин и ацилкарнитин, уринарните органски и аминокиселини, функцијата на црниот дроб и бубрезите доколку постои повраќање, хипотонија, апатија со болест што се јавува меѓувремено, абнормална миризба на телесните течности, мултиорганско вклучување, дисморфизам и нарушување на движењето. Оние што јадат земја, песок, треба да се подложат на тестирање на нивото на олово, додека тестирање на железото може да се направи кај сите (9, 10). Во студијата на Sehgal и сор. од Индија не била најдена поврзаност на нивото на тешки метали во серумот (олово и жива) и симптоми кај аутистичните деца (11).

Можности за третман

Најважни се бихејвиоралните интервенции (9, 12). Одредени карактеристики можат да се контролираат со фармакотерапија. Разни други начини на терапија, вклучувајќи ја и промената на начинот на исхрана, моментално се испитуваат (слика 2).

Electroencephalography

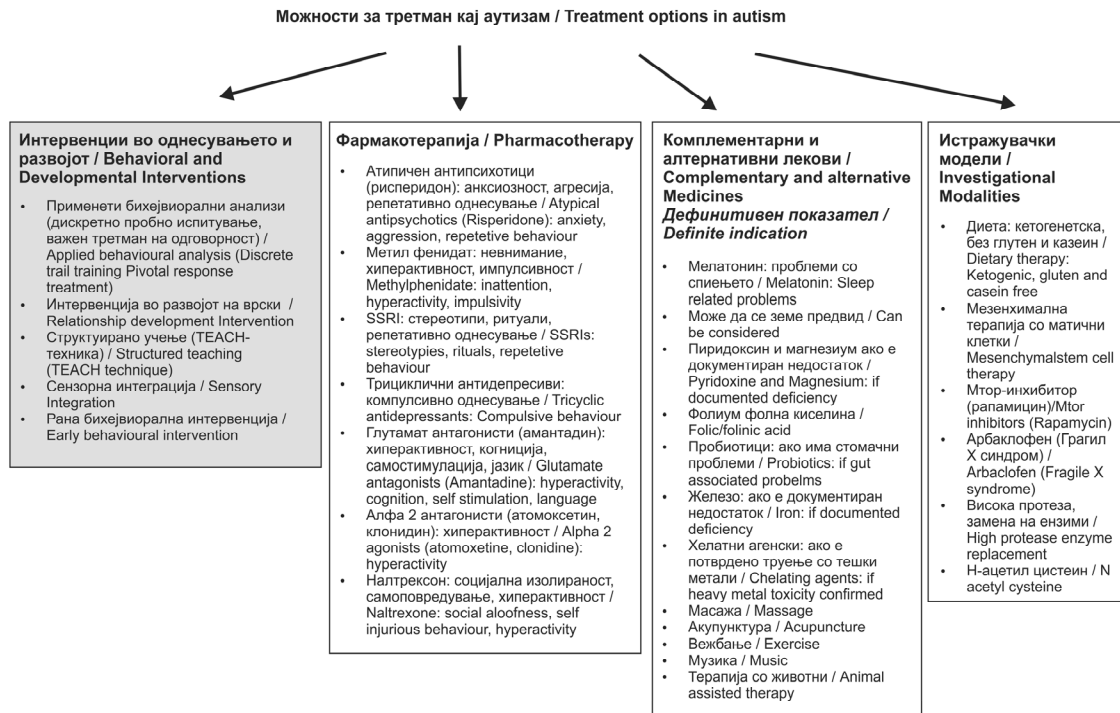
Electroencephalography is recommended in patients with acute regression, unexplained encephalopathy or behavioural changes, clinical seizures or suspected subclinical seizures (9, 10).

Metabolic studies

According to AAP, arterial lactate, pyruvate, blood carnitine and acylcarnitine levels, urine organic and aminoacids, liver and renal function tests should be done in cases with cyclical vomiting, hypotonia, letharginess with intercurrent illnesses, abnormal odour of body fluids, multiorgan involvement, dysmorphism and movement disorder. Those with associated pica should undergo lead level testing, whereas iron studies can be done in all (9, 10). In a study by Sehgal et al. from India, no correlation was found between serum levels of heavy metals (lead and mercury) and symptoms in autistic children (11).

Treatment options

The mainstay is behavioural intervention (9, 12). Certain features are amenable to control by pharmacotherapy. Various other modes of therapies, including dietary modifications, are currently under investigation (figure 2).



Слика 2: Можности за третман на аутизам

Figure 2: Treatment options in autism

Психосоцијални интервенции

Psychosocial interventions

Разни начини на бихејвиорална и развојна интервенција се развиени за главните проблеми на аутизмот. Сепак, моментално не постои ниту еден алгоритам базиран на докази. Примената зависи од самиот пациент (9, 12).

Various behavioural and developmental intervention models have been developed for the core issues of autism. However currently there is no single evidence based algorithm. Application is individual patient based (9, 12).

Применета бихејвиорална анализа (ПБА)

Applied behavioural analysis (ABA)

Ова е спроведено во структурирана средина преку зајакната техника на учење. Дискретно пробно испитување (ДПИ, популарно како техника на Ловас, развиена на Универзитетот во Калифорнија) е најчесто употребувана форма од овој метод. Акцентот е на основните вештини, како внимание, усогласување, имитација и постапно учење на мали индивидуални задачи. Документирани се значителни подобрувања во когнитивното однесување, јазичните и социјалните вештини (9, 13, 14). Раната интензивна интервенција на однесувањето (РИИО) е посебна форма на интервенција што се применува 20 до 40 часа неделно. Cochrane ја прикажува како ефективен модел, но сепак се препорачуваат рандомизирани испитувања за подефинитивни заклучоци (15).

This is conducted in a structured environment through reinforcement learning technique. Discrete trial training (DTT, popularly known as Lovaas technique, developed at the University of California) is the most practised form of this method. The stress is on basic skills like attention, compliance, imitation and breaking down learning into small individual tasks. Significant improvements in cognition, adaptive behaviour, language and social skills have been documented (9, 13, 14). Early Intensive Behavioural Intervention (EIBI) is a specific form of this intervention given for 20 to 40 hours per week. Cochrane has shown it as an effective modality; however, further randomized trials are recommended for more

Се појавил уникатен модел на бихејвиоралната интервенција базирана на бихејвиорална анализа преку активности на игра, наречени ран Денверов модел, кој покажал ефикасност кај деца од 12 до 18 месеци кај рандомизирани клинички испитувања (16).

Друга гранка на АБА е третманот за централна реакција (ТЦР), при што родителите се тренираат да ги учат нивните деца на главни развојни однесувања, како внимание, иницирање, издржливост, интерес, заедничко внимание, соработка и влијание (17, 18). Cochrane вели дека раните интервенции со посредство на родителите се ефективни, но дека сепак се потребни повеќе студии за да се донесат конечни заклучоци (19).

Развојни пристапи

Истражуван е модел базиран на развојните индивидуални разлики во односите интегриран со игра на под. Возрасните се вклучуваат во игра со децата на под и го стимулираат учењето во социјални и емоционални сфери. Рандомизирани испитувања покажуваат значително подобрување на социјалните вештини при интервенција (20, 21). Интервенцијата за развој на врските (ИРВ) се базира на концептот на динамична интелигенција или флексибилно размислување (22, 23). **ТЦР ги комбинира и бихејвиоралниот и развојниот пристап.**

Структурирано учење

Популарно познатиот ТЕАСНН-модел (тренинг и подучување на аутистични деца и деца со тешкотии во комуникацијата) истакнува модифицирање на средината на детето според неговиот недостаток и неговите потреби. **Ова е еkleктичен пристап на тренинг што се спроведува во организирана физичка средина преку визуелно структурирана активност и распореди што истакнуваат неколку можности на кои може да се заврши одредена задача (17, 24).**

Сензорна интеграција

Се претпоставува дека аутистичните деца се хипо или хиперсензитивни на сензорни инфор-

definite conclusions (15). **A unique model of behavioural intervention based on applied behavioural analysis through play activities called Early Denver Model has emerged, which has shown effectiveness in children aged 12 to 18 months in randomised controlled trials (16).**

Another offshoot of ABA is pivotal response treatment (PRT) in which parents are trained to teach their children pivotal developmental behaviours like attention, initiation, persistence, interest, joint attention, cooperation and affect (17, 18). Cochrane has suggested that early parent mediated interventions are effective; however, more studies are required for definite conclusions (19).

Developmental approaches

A developmental individual difference relationship based (DIR) model integrated with floor play is being evaluated. Adults engage in floor play with children and stimulate learning in social and emotional spheres. Randomised trials have documented significant improvement in social skills in the intervention arm (20, 21). Relationship development intervention (RDI) is based on the concept of dynamic intelligence or flexible thinking (22, 23). **PRT combines both behavioural and developmental approaches.**

Structured teaching

Popularly known as the TEACHH (training and education of autistic and related communication handicapped children) model, it emphasizes modifying the child's environment according to his deficits and needs. **This is an eclectic approach of training done in an organized physical environment through visually structured activity and schedules, emphasising several options by which a particular work can be done (17, 24).**

Sensory Integration

Autistic children are presumed to be hypo or hypersensitive to sensory input which manifests

мации, што се манифестира како нарушена способност да се интерпретираат вестибуларни, проприоцептивни и тактилни стимулуси. Идеална сензорна интеграција се овозможува преку активности како тресење, скокање, клацкање и лулање. Се користат различни техники, виз., силен притисок, заедничка компресија, триење на тело, орално-моторни вежби и говор на тело (25). **Сепак, ова е концепт што се развива и потребни се повеќе студии за да се потврди неговата полза.**

Рани бихејвиорални интервенции

Одредени знаци кај новороденчиња и мали деца можат да го предвидат појавувањето на аутизам, сепак потребно е понатамошно истражување за целосно објаснување. Ова опфаќа намалено гугање и нарушено социјално реагирање со тешкотии во гестикуларната комуникација, нарушено внимание и имитирање и слаба реакција на името, коишто се од поран датум (26). Во моментот, се евалуира раниот Денверов модел кај новороденчиња на возраст од 6 месеци кај кои постојат знаци за појава на ран аутизам (9).

Фармакотерапија

Не постои одобрена фармакотерапија за главните симптоми за аутизам, сепак можат да се користат лекови за да се намалат бихејвиоралните проблеми, како хиперактивност, невнимание, агесија, несоница, самоповредување и вознемиреност. Одлуката да се започне со фармакотерапија што ќе се базира на индивидуални случаи и ќе се одреди по бихејвиорална интервенција по одреден период, не покажа значајно подобрување. Со постојаната терапија со лекови треба да продолжат и бихејвиоралните интервенции.

Нетипични антипсихотици

Рисперидон и арипипразол се единствените два лека што се одобрени од FDA за третирање раздрозливост кај аутистични деца. Откриено е дека рисперидонот ја намалува возбудата, агесијата и репетитивното однесување. Забележани се повремени поспаност и зголемување на телесната тежина. Рисперидонот има и антиоксидативни и неврозаштитни ефекти (27, 28).

as impaired ability to interpret and act on vestibular, proprioceptive or tactile stimuli. Ideally sensory integration is provided in activities like rocking, jumping, swinging and rolling. Various techniques are used, viz., deep pressure, joint compression, body brushing, weighted vests, oral-motor exercises and body massage (25). **However this is an evolving concept and more studies are required to validate its utility.**

Early behavioural intervention

Certain clinical pointers in infants and early toddler group can predict future occurrence of autism; however, further research is needed for complete delineation. These include reduced babbling and impaired social responsiveness predated by difficulty in gestural communication, impaired joint attention and imitation and poor response to name (26). Currently, Early Denver model is being evaluated in infants as young as 6 months with features of suspected early autism (9).

Pharmacotherapy

There is no FDA approved pharmacotherapy for core symptoms of autism; however, drugs may be used to ameliorate behavioural problems like hyperactivity, inattention, aggression, insomnia, self injury and anxiety. Decision to initiate pharmacotherapy that should be based on the individual case and done only after behavioural intervention over a significant period of time, has not shown much improvement. With ongoing drug therapy behavioural interventions should continue.

Atypical antipsychotics

Risperidone and aripiprazole are the only two FDA approved drugs for treating irritability in autistic children. Risperidone has been found to reduce anxiety, aggression and repetitive behaviour. Occasionally sedation and weight gain has been reported. Risperidone also possesses antioxidant and neuroprotective effects (27, 28).

Метилфенидат

Ефикасен е за невнимание, хиперактивност и импулсивност. **Сепак, треба да се внимава на несаканите ефекти, како несоница, анорексија и промени на расположението. Исто така забележан е и забавен раст при долготрајна употреба (29).**

Селективни серотонински повратни инхибитори

Флуоксетинот и сличните лекови се корисни за намалување на стереотипното, ритуалното и репетитивното однесување. Сепак, треба да се внимава на несаканите ефекти, како дезинхибиција, хипоманија и хиперактивност (28).

Трициклични антидепресиви

Во споредба со плацебо во рандомизирано клиничко испитување, кломипраминот и десипраминот покажале значително подобрување на компулсивното однесување. Сепак, забележани се несакани ефекти како агресија и хиперактивност (28, 30).

Антиепилептици

Леветирецетам и валпроат покажуваат ефикасност за намалување на симптомите како хиперактивност, агресија, нарушени социјални вештини, афективна нестабилност кај неепилептични аутистични деца (28, 31).

Глутамат антагонисти

Еден од постулираните механизми на аутистичната патогенеза е глутамат ексцитотоксичност. Истражувањата покажаа подобрување кај хиперактивноста, когницијата, јазичните проблеми и самостимулацијата со глутаматните антагонисти амантадин и мемантин (32, 33).

Ацетилхолинестеразни инхибитори

Лековите како донепезил и галантамин го намалуваат аутистичното однесување, раздрозливоста и хиперактивноста, но сепак треба да се биде внимателен за холинергичните несакани ефекти (28, 34)

Methylphenidate

It is effective for inattention, hyperactivity and impulsivity. **However, one has to be cautious about side effects like sleeplessness, anorexia and mood swings. Growth failure has also been documented with prolonged use (29).**

Selective Serotonin Reuptake inhibitors

Flixetine and its congeners are beneficial in reducing stereotypies, rituals and repetitive behavior. However, side effects like disinhibition, hypomania and hyperactivity are to be watched for (28).

Tricyclic Antidepressants

Compared to placebo in a randomized controlled trial, clomipramine and desipramine have shown significant improvement in compulsive behaviours. However side effects like aggression and hyperactivity have been described (28, 30).

Antiepileptics

Levetirecetam and valproate have shown effectiveness in reducing symptoms like hyperactivity, aggression, impaired social skills and affective instability in non-epileptic autistic children (28, 31).

Glutamate antagonists

One of the postulated mechanisms of autism pathogenesis is glutamate excitotoxicity. Studies have shown improvement in hyperactivity, cognition, language problems and self stimulation with glutamate antagonists amantadine and memantine (32, 33).

Acetylcholinesterase inhibitors

Drugs like Donepezil and Galantamine reduce overall autistic behavior, irritability and hyper activity; however, one has to be vigilant for the cholinergic side effects (28, 34).

Алфа – 2 агонисти

Атомоксетин и клонидин се добро толерантни селективни антагонисти, кои ја подобруваат хиперактивноста, промените на расположението, агесијата и спиењето кај пациенти со аутистичен спектар на нарушувања (9, 35)

Опиодни антагонисти

Ендогените опиоди како ендорфините и енкефалините го регулираат социјалното однесување. Неколку студии покажале дека опиодните антагонисти, како налтрексон, можат да доведат до намалување на самоповредувањето, хиперактивноста и социјалното повлекување (36).

Комплементарни и алтернативни третмани

Ова е група на разни алтернативни медицински и здравствени системи, практики и производи што генерално не се земаат како дел од конвенционалната медицина. Тие се дополнителни кога се применуваат заедно со конвенционалната медицина и алтернативни кога се користат сами. До $\frac{3}{4}$ од пациентите со аутизам се изложени на алтернативни или комплементарни третмани. Досега не постојат дефинитивни можности за лекување; со користење на овие методи се очекува плацебо ефект бидејќи тие се достапни, помалку галопирачки и психолошки поутиешителни за родителите. Сепак, детето со здравствени ризици не треба да се изложува на други ефективни терапии, а семејството да се изложува на дополнителен финансиски трошок (9, 37).

Мелатонин

Една студија од Индија покажа дека околу $\frac{3}{4}$ од децата со аутизам имаат проблеми со спиењето, бихејвиоралните проблеми се почести, што значи дека бихејвиоралните проблеми може да ги намали добар сон во одреден степен (38). Доколку постојат проблеми со спиењето и доколку спиењето е кратко, се препорачува терапија со мелатонин, 2 – 10 мг/дневно, пред спиење. Сепак, не се забележани значителни ефекти за ноќното будење и главните бихејвиорални проблеми на аутизмот (39).

Alpha- 2 agonists

Atomoxetine and Clonidine are well tolerated selective α -2 agonists, which improve hyperactivity, mood swings, aggression and sleep architecture in patients with autistic spectrum disorder (9, 35).

Opioid antagonist

Endogenous opioids like endorphins and enkephalins regulate social behaviour. Few studies have shown that opioid antagonists like Naltrexone can lead to improvement in self-injurious behaviour, hyperactivity and social aloofness (36).

Complementary and alternate treatments

These are group of diverse medical and health care systems, practices and products that are generally not considered part of conventional medicine. They are complementary when used along with conventional medicines and alternate when they are used alone. Upto $\frac{3}{4}$ of the patients with autism undergo some form of alternate or complementary treatment. As of currently, there are no definite curative options available, a placebo effect is expected with these modalities as they are accessible, less invasive and psychologically more comforting for the parents. However, it should not present the child with health risks, be detrimental towards other effective therapies and cause undue financial burden to the family (9, 37).

Melatonin

A study from India has shown that around $\frac{3}{4}$ of the children with autism have sleep related problems, behavioural issues are more frequent in them, implying that better sleep may ameliorate behavioural issues to some extent (38). A trial of melatonin (2-10 mg/day) at bed time is recommended if there are sleep onset problems and decreased overall sleep duration. However, significant effect is not seen for nighttime awakenings and core behavioural issues of autism (39).

Витамин Б6 и магнезиум

Давањето пиридоксин и магнезиум е прифатено кај индивидуи со недостаток, бидејќи студиите покажале подобрување на аутистичното однесување. Сепак, рандомизираните клинички испитувања се потребни за да се одреди дефинитивен доказ (40).

Фолна киселина

Метилен тетраhydrofolat редуктаза генскиот полиморфизам упатува на зголемен ризик за аутизам. Истражувањата во кои се дава фолат покажуваат подобрување и на рецептивната и на експресивната комуникација. Сепак, постои контроверзност во однос на тоа што да се дава (фолна киселина) и за потребата од витамин Б12 (41).

Омега 3 масни киселини

Омега 3 масните киселини се неопходни за развој на мозокот, вклучени се во стабилизацијата на невронската мембрана, продукцијата на еикосаноид, комуникацијата на невроните и регулацијата на имунитетот. Прелиминарните податоци во однос на нивното давање на аутистични деца, се охрабрувачки (40).

Пробиотици

Пробиотиците со дигестивен ензим помагаат во дигестијата на сите ексорфин пептиди и дисахариди. Тие им помагаат на пациенти со придружни гастроинтестинални проблеми. Потребни се повеќе истражувања за да се утврди нивната дефинитивна улога (42).

Железо

Во моментот, железото се дава на оние пациенти кај кои е забележано ниско ниво на феритин. Се препорачува на сите деца со аутизам да им се направи скрининг за недостаток на железо (40).

Агенси за хелација

Терапија за хелација се дава само во случај на труење со тешки метали (особено жива, олово). Плацебо рандомизираните испитувања покажале дека оваа терапија кај аутистични деца со екскреција на голема количина тешки метали доведува до подобрување на аутистичните симптоми и нормализација на статусот на глутатион во црвените крвни зрнца (43).

Л-карнозин

Досега има само една студија што ја покажува

Vitamin B6 and Magnesium

Supplementation of pyridoxine and magnesium is acceptable in deficient individuals as studies have documented improvement in autistic behavior. However randomized controlled trials are required for definite conclusive evidence (40).

Folic acid

Methylene tetrahydrofolate reductase gene polymorphism is associated with increased risk of autism. Studies with folate supplementation have documented improvement in both receptive and expressive communication. However, controversy exists regarding preferred supplement (folic/folinic acid) and need for vitamin B12 (41).

Omega3 fatty acids

Omega 3 fatty acids are essential for brain development, being involved in neuronal membrane stabilisation, eicosanoid production, neural cell communication and immune regulation. Preliminary data regarding supplementation in autistic children is encouraging (40).

Probiotics

Probiotics with comprehensive digestive enzyme aid in digestion of all exorphin peptides and disaccharides. This is particularly helpful in patients with concomitant gastrointestinal problems. More research is required for delineating a definite role (42).

Iron

Currently, iron is supplemented to those with documented low serum ferritin. It is recommended that all children with autism should be screened for iron deficiency (40).

Chelating agents

Only if heavy metal (particularly mercury, lead) toxicity is confirmed, chelation therapy is indicated. Placebo controlled randomized trials have shown that chelation therapy in autistic children with high urinary excretion of heavy metals led to improvement in autistic symptoms and normalisation of red blood cell glutathione status (43).

L-Carnosine

There is only one study till date demonstrating

ефикасноста на л-карнозинот за симптомите на аутизам, сепак непосредно набљудување предупредува на несакани ефекти како што е хиперактивноста (44).

Во моментот не постојат доволно докази за да се препорача витамин Ц, ципрохептадин и имунотерапија кај аутистични деца како можност за третман (40).

Физички мерки, како масажи, акупунктура и вежби, се прифатлива можност за справување со аутистични деца. Тие го релаксираат умот и телото со соодветна канализација на енергијата. Откриено е дека антеседентни, кратки, енергични, аеробични вежби се ефикасни за намалување на самостимулирачкото однесување и за когнитивното подобрување. **Терапиите со музика или животни се структурирани и набљудувани техники што можат да се применуваат за подобрување на комуникацијата, социјалната и животната интеракција и заедничкото внимание.** Неврофидбекот е метод со кој саморегулацијата на мозокот може да се подобри со реални аудио и видеоинформации од квалитативна електроенцефалографија. Иако природот ветува многу, не се препорачува поради трошоците и поради комплексноста. Во моментот, доказите препорачуваат метод на хипербаричен кислород како можен третман на аутизам (40, 45).

Терапија со исхрана

Се проценува дека исхраната без глутен и казеин, како и кетоисхраната, во мал степен помагаат на аутистичните деца. Се претпоставува дека глутенски и казеински поврзаните пептиди можат да придонесат за патогенезата на аутизмот, предизвикувајќи зголемена опиоидна активност. Сепак, не постојат докази кои ја фаворизираат нивната примена и препорачани се подобро дизајнирани студии (46). Среден синџир на триглицеридна кетоисхрана покажува значително подобрување на бихејвиоралните проблеми поврзани со аутизмот. Се претпоставува дека невромодулацијата посредувана од аденозин е основен механизам. Сепак, резултатите треба да се проверат во поголеми лонгитудални студии (47).

the efficacy of L-Carnosine for autistic symptoms, however close monitoring is warranted in view of side effects like hyperactivity (44).

Currently, there is insufficient evidence to recommend vitamin C, Cyproheptadine and immune therapy in autistic children as a treatment option (40).

Physical measures like massage, acupuncture and exercise are acceptable options for management of autistic children. They lead to relaxation of body and mind with proper channelization of energy. Antecedent, brief, vigorous, aerobic exercise prior to a learning task has been found to be effective in reduction of self stimulatory behavior and cognitive improvement. **Music and animal assisted therapy are structured and supervised techniques which can be practiced for improving communication, social and environmental interaction and joint attention.** Neurofeedback is a method by which self regulation of brain can be improved by real time audio and video information from a qualitative electroencephalography. Although a promising approach, currently it is not recommended in view of the cost involved and its complexity. Currently, evidence is also lacking to recommend hyperbaric oxygen therapy as a treatment option in autism (40, 45).

Dietary therapies

Both gluten and casein free and ketogenic diet have been evaluated in a small scale for autistic children. It has been hypothesized that gluten and casein related peptides may contribute to the pathogenesis of autism by stimulating excessive opioid activity. However, currently there is no definite evidence favouring their use and well designed studies are recommended (46). A medium chain triglyceride based ketogenic diet has shown significant improvement in the behavioural issues associated with autism. Adenosine mediated neuromodulation has been postulated to be the underlying mechanism. However, the results need to be replicated in larger longitudinal studies (47).

Терапија со матични клетки

Аутистичниот мозок се карактеризира со церебеларни промени, како намалени Пуркиниевии клетки, дефектна организација на мозочната кора, абнормална пластичност на морфологијата на рбетниот мозок. Се претпоставува дека мезенхималните матични клетки можат да ги обноват церебеларните Пуркиниевии клетки, да ја зајакнат и да ја закрепнат кортикалната и синаптикаката пластичност. Како и да е, многу прашања се неодговорени, како, на пример, контроверзијата за употребата на егзогените или ендогените матични клетки, недостатокот во чување на долготрајна меморија и претклиничките испитувања (48).

Модели на третман при испитување на mTOR (mammalian target of rapamycin) инхибитори

Дезинхибиција на mTOR сигнализирањето е забележано во различни генетски модели на аутизам (туберозна склероза, неврофиброматоза и Фрагилен X-синдром). mTOR-инхибиторите како рапамицин се вреднуваат особено во туберозната склероза во однос на подобрување на разбирањето, однесувањето и невролошките симптоми (49).

Арбаклофен кај Фрагилен X-синдромот

Арбаклофенот (ГАБАБ агонист) се вреднува во пилот студија што вклучува пациенти со Фрагилен X-синдром кои покажуваат подобрување на невробихејвиоралното функционирање (9).

Како причинители за аутизмот се имплицираат понови механизми, а тие вклучуваат нарушен синџир на протеински и аминокиселински метаболизам. Моментално се проценува формулата за замена на високопротеастичниот ензим кај деца со аутизам со биомаркери што претпоставуваат недостаток на ензими. Исто така се проценува и N-ацетил цистеин (9).

С□ уште постои голема мистерија за аутизмот, сепак во последно време е очигледно дека причинителите се епигенетски, придружени и со генетски и со надворешни фактори. Раната идентификација

Stem cell therapy

An autistic brain is characterized by cerebellar alterations like decreased purkinje cells, defective cortical organization and aberrant plasticity of dendritic spine morphology. It has been hypothesized that mesenchymal stem cells may restore cerebellar purkinje cells, reinforce and promote cortical and synaptic plasticity. However there are various unanswered questions, like, controversy regarding use of exogenous or endogenous stem cells, lack of long term safety data and preclinical studies (48).

Treatment modalities under investigation mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitors

Disinhibited mTOR signaling has been documented in various genetic models of autism (tuberous sclerosis, neurofibromatosis and fragile X syndrome). mTOR inhibitors like rapamycin are being evaluated particularly in tuberous sclerosis in terms of improvement in cognition, behaviour and neurological symptoms (49).

Arbaclofen in Fragile X syndrome

Arbaclofen (GABA_B agonist) has been evaluated in a pilot study involving fragile X syndrome patients showing improvement in neurobehavioural functioning (9).

Newer mechanisms are being implicated in the causation of autism, which include deranged protein and branched chain amino acid metabolism. A high-protease enzyme replacement formulation is being currently evaluated for autistic children with biomarkers suggesting enzyme deficiencies. N acetyl cysteine, an antioxidant and glutamatergic modulator, is also being evaluated (9).

Lots of mystery still remains to be unrevealed in autism; however, currently it is apparent that the causation is epigenetic, contributed by both genetic and environmental factors. Early identification and appropriate interventions are

и соодветната интервенција се најважни за поволен третман и резултат. Студиите покажаа дека разбирањето останува статично и дека јазичните вештини се подобруваат кај деца со аутизам кога тие ќе созреат, имплицирајќи дека оние со коефициент на интелигенција >70 можат да живеат независно. Според тоа, раната интервенција која се фокусира на подобрување на јазичните вештини и бихејвиоралните проблеми е задолжителна за поволено когнитивно функционирање во зрелите години (50).

Конфликт на интереси

Авторите изјавуваат дека немаат конфликт на интереси.

Литература/ References

1. The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems ICD-10, Tokyo. 10th Rev. 2nd ed. U.K: World Health Organisation, 2005.
2. CDC (Centre for Disease control and Prevention) resource page. Prevalence of Autism Spectrum Disorders-Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network (Online). Issued March 30, 2012. Available from URL: www.cdc.gov/mmwr/pdf/ss/ss6103.pdf
3. Young RL, Rodi ML. Redefining Autistic Spectrum Disorder using DSM V: The implications of the proposed DSM V criteria for Autism Spectrum Disorders. J Autism Dev Disord (published online 22nd September 2013, DOI: 10.1007/s10803-013-1927-3)
4. Cassanova MF, Mott M. The neuropathology of autism: a selective review. Journal of Special Education and Rehabilitation 2006;7(3-4):21-35.
5. Silver WG, Rapin I. Neurobiological basis of autism. Pediatr Clin N Am 2012;59(1): 45-61.
6. Benvenuto A, Moavero R, Alessandrelli R, Manzi B, Curatolo P. Syndromic autism: causes and pathogenetic pathways. World J Pediatr. 2009;5(3):169-176.
7. NHS (National Institute for Health and Care Excellence) resource page. NICE clinical guideline 128 (Online). Issued September 2011. Available from URL: guidance.nic.org.uk/cg128

central to optimal management and outcome. **Studies have shown that cognition remains static and language skills improve in children with autism when they grow up into adults implying that those with intelligent quotient >70 are able to live independently. Therefore, an early intervention focusing on improving language skills and behavioural issues is imperative for optimal cognitive functioning in adulthood (50).**

Conflict of interests

Authors declare no conflict of interests.

8. NHS (National Institute for Health and Care Excellence) resource page. NICE clinical guideline 170 (Online). Issued August 2013. Available from URL: guidance.nic.org.uk/cg170
9. Tchaconas A, Adesman A. Autism spectrum disorders: a pediatric overview and update. Curr Opin Pediatr 2013;25(1):130-143.
10. American Academy of Pediatrics. Autism toolkit, physician fact sheet. 2012.
11. Sehgal R, Gulati S. Blood heavy metals in children with autism and ADHD: a cross sectional study. Dissertation. All India Institute of Medical Sciences: New Delhi: India, 2012.
12. Ospina MB, Krebs Seida J, Clark B et al. Behavioural and Developmental Interventions for Autism Spectrum Disorder: A Clinical Systematic Review. PLoS ONE 2008;3(11): e3755.
13. Bassett K, Green CJ, Kazanjian A. Autism and Lovaas treatment: a systematic review of effectiveness evidence. Annu Meet Int Soc Technol Assess Health Care Int Soc Technol Assess Health Care Meet. 2001;17(20).
14. Warren Z, McPheeters ML, Sathe N, Foss-Feig JH, Glasser A, Veenstra-Vanderweele J. A systematic review of early intensive intervention for autism spectrum disorders. Pediatrics 2011;127:e1303-11.
15. Reichow B, Barton EE, Boyd BA, Hume K. Early intensive behavioral intervention

- (EIBI) for young children with autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD009260.
16. Rogers SJ, Dawson G, Vismara L. *An early start for your child with autism*. New York: Guilford Press; 2012.
 17. Myers SM, Johnson CP. *Management of children with autism spectrum disorders*. *Pediatrics* 2007; 120(5):1162-1175.
 18. Green G, Ricciardi JN, Boyd BA et al. *The National Standards Project – addressing the need for evidence-based practice guidelines for autism spectrum disorders*. National Autism Center. Massachusetts. National Standards Report 2009.
 19. Oono IP, Honey EJ, McConachie H. *Parent-mediated early intervention for young children with autism spectrum disorders (ASD)*. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4: CD009774.
 20. Pajareya K, Nopmaneejumrulers K. *A pilot randomized controlled trial of DIR/Floortime parent training intervention for preschool children with autistic spectrum disorders*. *Autism* 2011; 15(5):563-577.
 21. Casenhiser DM, Shanker SG, Stieben J. *Learning through interaction in children with autism: preliminary data from a social-communication-based intervention*. *Autism* 2013; 17(2):220-241
 22. Gutstein SE, Sheely RK. *Relationship developmental intervention with children, adolescents, and adults*. New York, NY: Jessica Kingsley; 2002.
 23. Gutstein SE, Burgess AF, Montfort K. *Evaluation of the relationship development intervention program*. *Autism* 2007; 11(5):397-411.
 24. Mesibov GB, Shea V, Schopler E. *The TEACCH approach to autism spectrum disorders*. New York, NY: Kluwer Academic/Plenum; 2005.
 25. Devlin S, Healy O, Leader G, Hughes BM. *Comparison of Behavioral Intervention and Sensory-Integration Therapy in the Treatment of Challenging Behavior*. *J Autism Dev Disord* 2011;41(10):1303-1320.
 26. O'hare A. *Autism spectrum disorder: diagnosis and management*. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2009; 94(6):161-168.
 27. McDougle CJ, Holmes JP, Carlson DC, Pelton GH, Cohen DJ, Price LH. *A double-blind, placebo controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders*. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55(7): 633–641.
 28. Kumar B, Prakash A, Sewal RK, Medhi B, Modi M. *Drug therapy in autism: a present and future perspective*. *Pharmacol Rep* 2012; 64(6): 1291-1304.
 29. Di Martino A, Melis G, Cianchetti C, Zuddas A. *Methylphenidate for pervasive developmental disorders: safety and efficacy of acute single dose test and ongoing therapy: an open-pilot study*. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14(2):207-218.
 30. Gordon CT, State RC, Nelson JE. *A double-blind comparison of clomipramine, desipramine, and placebo in the treatment of autistic disorder*. *Arch Gen Psychiatry*.1993; 50(6):441-447.
 31. Hollander E, Chaplin W, Soorya L et al. *Divalproex sodium vs placebo for the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorders*. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35(4):990-998.
 32. Chez MG, Burton Q, Dowling T, Chang M, Khanna P, Kramer C. *Memantine as adjunctive therapy in children diagnosed with autistic spectrum disorders: an observation of initial clinical response and maintenance tolerability*. *J Child Neurol* 2007; 22(5):574-579.
 33. King BH, Wright DM, Handen BL et al. *Double-blind, placebo-controlled study of amantadine hydrochloride in the treatment of children with autistic disorder*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40(6): 658-665.
 34. Nicolson R, Craven-Thuss B, Smith J. *A prospective, open-label trial of galantamine in autistic disorder*. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16(5):621-629.
 35. Ming X, Gordon E, Kang N, Wagner GC. *Use of clonidine in children with autism spectrum disorders*. *Brain Dev* 2008;30(7):454-460

36. Elchaar GM, Maisch NM, Augusto LM, Wehring HJ. Efficacy and safety of naltrexone use in pediatric patients with autistic disorder. *Ann Pharmacother* 2006;40(6):1086-1095.
37. Wong HH, Smith RG. Patterns of complementary and alternative medical therapy use in children diagnosed with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2006;36(7):901-909.
38. Ravindranath A, Gulati S. Estimation of prevalence of sleep problems in Autistic children in comparison to typically developing children. Dissertation. All India Institute of Medical Sciences: New Delhi:India, 2013.
39. Wirojanan J, Jacquemont S, Diaz R et al. The efficacy of melatonin for sleep problems in children with autism, fragile X syndrome, or autism and fragile X syndrome. *J Clin Sleep Med* 2009;5(2):145-150.
40. Lofthouse N, Hendren R, Hurt E, Arnold LE, Butter E. A Review of Complementary and Alternative Treatments for Autism Spectrum Disorders. *Autism Res Treat* 2012; 1-21.
41. James SJ, Melnyk S, Fuchs G et al. Efficacy of methylcobalamin and folic acid treatment on glutathione redox status in children with autism. *Am J Clin Nutr* 2009;89(1):425-430.
42. Adams JB, Audhya T, McDonough-Means S et al. Effect of a vitamin/mineral supplement on children and adults with autism. *BMC Pediatric* 2011;11:111.
43. Adams JB, Baral M, Geis E et al. Safety and efficacy of oral DMSA therapy for children with autism spectrum disorders: part B-behavioral results. *BMC Clinical Pharmacol* 2009; 9:17.
44. Chez MG, Buchanan CP, Aimonovitch MC et al. Double-blind, placebo-controlled study of L-carnosine supplementation in children with autistic spectrum disorders. *J Child Neurol* 2002; 17(11):833-837.
45. Lang R, Koegel LK, Ashbaugh K, Register A, Ence W, Smith W. Physical exercise and individuals with autism spectrum disorders: a systematic review. *Research in Autism Spectrum Disorders*.2010;4: 565-576.
46. Millward C, Ferriter M, Calver S, Connell-Jones G. Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev*.2008; 2:CD003498.
47. Stafstrom CE, Rho JM. The ketogenic diet as a treatment paradigm for diverse neurological disorders. *Front Pharmacol* 2012; 3:59.
48. Siniscalco D, Sapone A, Cirillo A, Giordano C, Maione S, Antonucci N. Autism Spectrum Disorders: Is Mesenchymal Stem Cell Personalized Therapy the Future? *J Biomed Biotechnol* 2012;2012:480289.
49. Ehninger D, Siva AJ. Rapamycin for treating Tuberous Sclerosis and Autism Spectrum Disorders. *Trends Mol Med* 2011;17(2):78-87.
50. Howlin P, Savage S, Moss P, Tempier A, Rutter M. Cognitive and language skills in adults with autism: a 40 year old follow up. *J Child Psychol Psychiatry* (published online 15th July 2013, DOI 10.1111/jcpp.12115.)