

AUTISME

Litteraturstudie med hovedvekt på behandling.
Oppgave skrevet av Stud.med Mohsen Zangani
Veileder: Elli Sponheim

A U T I S M

Persons with autism may possess the following characteristics in various combinations and in varying degrees of severity.



Inappropriate laughing or giggling



No real fear of dangers



Apparent insensitivity to pain



May not want cuddling



Sustained unusual or repetitive play; Uneven physical or verbal skills



May avoid eye contact



May prefer to be alone



Difficulty in expressing needs; May use gestures



Inappropriate attachments to objects



Insistence on sameness



Echoes words or phrases



Inappropriate response or no response to sound



Spins objects or self



Difficulty in interacting with others

1-800-3AUTISM

Autism Society of America

7910 Woodmont Avenue, Suite 650 Bethesda, MD 20814-3015

January is National Autism Awareness Month.

Adapted from original by: Professor Rendle-Short, University of Queensland, Brisbane Children's Hospital, Australia

Innholdfortegnelse

| | |
|--|---------|
| Forside | Side 1 |
| Innholdsfortegnelse | Side 2 |
| Abstract | Side 3 |
| Introduksjon | Side 4 |
| Metode og mål | Side 6 |
| Resultat | Side 7 |
| Medikamentell behandling | Side 7 |
| Antidepressiva | Side 7 |
| Nevroleptika | Side 10 |
| Sekretin behandling | Side 13 |
| Kostholdsbehandling med gluten og casein fri diett | Side 15 |
| Konklusjon og diskusjon | Side 18 |
| Referanse liste | Side 20 |

ABSTRACT:

Our understanding and treatment of children with autism have changed dramatically since Leo Kanner first formally documented this disorder in 1943.

This paper looks at the treatment of autism in children. The main focus of the paper is Pharmacological treatment with anti-depressives (SSRI and TCA), anti-psycotics and the hormone secretin and dietary intervention with Gluten and/or Casein free diets. The conclusion of the paper is that we still need a lot more research in order to conclude whether or not we can use these types of treatment. Secretin treatment however has been the focus of many studies and does not show a significant result compared with placebo and should not be used.

INTRODUKSJON

Autisme har en lang fortid, men en kort historie. Leo Kanner var en av de første som beskrev autistisk atferd hos barn. Kanners artikkel i 1943 inneholdt detaljerte kasesbeskrivelser, og representerte også de første forsøk på å forklare denne tilstanden. Han var av den oppfatning at det helt fra fødselen av forelå en fundamental forstyrrelse som foranlediget de karakteristiske atferdstrekkene[1].

Autisme har tradisjonelt blitt sett på som en omfattende, men nokså sjelden tilstand, hvor lite kan bli gjort. Helt frem til 1980-tallet, var det dominerende synet på autisme, at årsaken var psykologisk og behandlingen hadde fokus på forholdet mellom barnet og foreldrene. Denne teorien er nå for lengst forkastet og fokus for behandlingen er endret [2].

Definisjon/diagnose kriterium: Autisme karakteriseres i dag som en gjennomgripende utviklingsforstyrrelse under kapittel F84 i diagnosemanualen ICD-10. Gjennomgripende utviklingsforstyrrelser er en samlebetegnelse for alvorlige utviklingsforstyrrelser med kvalitative avvik i gjensidige sosiale samspill, kommunikasjonsmønstre, og begrenset stereotyp, repetitiv atferd og interesser. Autisme omfatter i hovedsak diagnosene Barneautisme (F84.0), Aspergers syndrom (F84.5) og Atypisk autisme (F84.1)[3].

Ved hjelp av standardiserte diagnose verktøy som for eksempel ”Autism Diagnostic Interview(ADI)” og ”Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS)” kan erfarne klinikere diagnostisere autisme. [4].

Forekomst: Tallene for forekomsten av autisme varierer mye i de studiene som er publisert (ca 0.7 – 15.5 pr. 10 000)[5], men en studie fra 2006 konkluderte med 7.1 per 10 000 hos barn under 18år [6]. Men flere epidemiologiske studier fra USA tyder nå på at forekomsten har økt [7]. Forekomsten er hyppigere hos gutter enn hos jenter (ca 4:1) [8]. Autisme oppfattes ikke lenger som sjelden og flere intervensjoner har vist seg å være virksomme selv om det ikke eksisterer noen kurativ behandling.

Etiologi: Det er ikke en enkel teori som kan forklare etiologien til Autisme. Mange forsøk er blitt gjort for å komme frem til etiologien, uten at vi skal gå nærmere inn på det i denne oppgaven. Men MR studier av hjernen hos personer med autisme diagnose har vist økt total hjernevolum og abnormaliteter i cerebellum, frontal lappen og det limbiske system (Amygdala og hippocampus) [9, 10]. Studier hvor man har utført PET skanning indikerer at autisme skyldes unormal funksjon av temporal lappen og unormal interaksjon mellom frontal og parietallappen [11, 12]

Farmakologiske studier har vist at en serotonerg dysregulering kan spille en sentral rolle[13].

Familie studier har gitt sterke indikasjoner på at gener og arv spiller en sentral rolle i autisme. Tvilling studier viser en 60 % konkordans for autisme i monozygot tvillinger. En rekke studier viser at mer enn 10 gener er involvert i utviklingen av autisme. Studier har også vist, at nære slektninger av barn med autisme, kan ha autisme-

relaterte symptomer med milde sosiale og kommunikasjon vanskeligheter og stereotype atferd [14].

Komorbiditet: Autistiske barn plages av mange andre tilstander i tillegg til autisme. Nær 75% av alle barn med autisme er i en viss grad mentalt retardert. Mellom 20-35% av barn med autisme diagnose lider av epilepsi. I tillegg til de typiske symptomene, har barn med autisme alvorlig atferd avvik som for eksempel selv-skading, aggresjon, hyperaktivitet, repetitiv og ritualistisk atferd, angst og nervøsitet [15]. Det er ofte disse tilleggs symptomene som er målet for behandling.

Per i dag finnes det ingen kur for autisme. Det man ofte legger til grunn for behandling, er å behandle tilleggs symptomene som følger tilstanden [16]. Det finnes uttalige behandlings alternativer. Det er i denne oppgaven lagt mest vekt på medikamentell behandling og diett behandling med gluten og/eller casein fri kost. Jeg har valgt disse behandlings alternativene, fordi som lege mener jeg at dette er de to behandlingsformene som man kommer til å arbeide med i fremtiden. I tillegg tror jeg at det er disse behandlingsformene som foreldre vil ta opp under en samtale med legen.

METODE OG MÅL :

Kilder som er benyttet for å skrive denne oppgaven omfatter følgende:

- Fagbøker
- Legemiddelhåndboken 2004
- Felleskatalogen 2006
- Pubmed
- Cochrane database

Søke ordene som er benyttet er følgende:

- Autism
- Autism symptoms
- Autism diagnostics
- Autism treatment
- Autism and Pharmacological treatment/intervention
- Autism and secretin treatment/intervention
- Autism and dietary treatment/intervention
- Autism treatment evidence based

Inklusjon: Medikamentell behandling med hovedvekt på Anti-depressiva, Antipsykotika og hormonet sekretin. Diett behandling med hovedvekt på gluten og/eller casein fri diett. Det er lagt vekt på behandling av tilleggs symptomer som selv-skading, aggresjon, hyperaktivitet, repetitiv og ritualistisk atferd, angst og nervøsitet hos barn med autisme diagnose.

Eksklusjon: Behandling av de somatiske plagene som er vanlig hos autistiske barn. Atferdmodifiserende terapi er et omfattende tema og er utelukket i denne oppgaven da det for det meste er psykologer og ikke leger som driver med denne behandlingsformen.

Målet med denne oppgaven er å gi en kort oversikt over:

- Medikamentelle behandlingen med vekt på Antidepressiva, anti-psykotika og behandling med hormonet sekretin.
- Diett behandling med vekt på gluten og/eller casein fri diett.

RESULTAT

Medikamentell behandling av Autisme.

Psykofarmaka kan være effektiv i behandling av de ulike symptomene som dominerer ved autisme. Dette inkluderer hyperaktivitet, nedsatt oppmerksomhet, agitasjon, aggresjon, selv-skading, irritabilitet, stereotype og ritualistisk atferd. Disse medikamentene har også blitt brukt i forsøk på forbedre språk ferdigheter, impulsivitet, affekt labilitet og sosial tilbaketrekning. Det er viktig at man alltid veier opp fordeler Vs ulemper ved bruk av medikamenter, før man begynner en slik behandling [7].

ANTI-DEPRESIVA:

TCA:

Nortriptylyn: I en studie fra 1966 med nortriptylin hos 10 autistiske barn, fant man ut at enkelte responderte bra mht symptomer som hyperaktivitet, aggressivitet og anti-sosialoppførsel.

Imipramin: I studier hvor man har brukte imipramin hos førskole barn, har man funnet ut at dette ikke var egnet for behandling av autistiske barn. Man fant også ut at denne typen medikamenter ofte ble tolerert dårlig av barna.

En annen studie med imipraminbehandling av en pasient med Asperger syndrom, beskriver signifikant forbedring av barnets symptomer. Men det er uklart om imipramin hjalp for de symptomene som er assosiert med autisme eller om barnets forbedring skyldtes imipramins effekt av humør svingninger og angst hos samme pasient [16].

Klomipramin: En studie med 24 autistiske barn og ungdommer mellom 6 til 18 år viste at bruk av Klomipramin ga en signifikant forbedring i forhold til placebo. Man fant en positiv effekt på symptomer som sinne, kompulsive og repetitiv atferd. Klomipramin viste også en tydelig forbedring når det gjaldt hyperaktivitet hos disse barna sammenlignet med placebo [17].

En annen studie med autistiske barn i alderen 3 til 8 år viste at klomipramin ikke hadde noen terapeutisk virkning. Men medikamentet ga i stedet en forverring av autistiske symptomer som aggresjon, irritabilitet og hyperaktivitet.

Det viser seg at klomipramin tolereres dårligere og er mindre effektiv hos småbarn sammenlignet med effekt hos større barn (8år-9år), ungdommer og voksne [18]

Alle TCA har følgende svakheter:

- Terapeutisk effekt kommer sent, i motsetning til bivirkningene.
- De gir ofte plagsomme bivirkninger, og de er meget toksiske i overdose.
- Effekt oppnås bare hos ca 2/3 av de pasienter hvor TCA anses indisert, og en del av disse bedres omtrent like godt uten medikamentell behandling [19].

På grunn av det som er nevnt ovenfor, er ikke TCA vanlig i behandlingen av autisme. I dag er det SSRI-preparatene som er 1.valget, dersom man velger å behandle autistiske barn med et antidepressivum [7].

SSRI:

Studier med SSRI konkluderer med at serotonerg dysregulering kan spille en sentral rolle hos autistiske barn [13, 20].

Citalopram: I et retrospektiv "chart review" studie (foreløpig det eneste studie med preparatet i forbindelse med autisme.) deltok 15 barn og ungdommer (6-16år). Gjennomsnittlig dose var 16.9 ± 12.1 mg daglig, gjennomsnittlig varighet av behandlingen var 218.8 ± 167.2 dager. 11 av 15 deltakere dvs. 73 % viste en signifikant forbedring av autistiske symptomer som irritabilitet, aggresjon, nervøsitet osv. 33 % hadde milde bivirkninger som omfattet hodepine, agitasjon, aggressivitet og leppe dyskinesi. To personer måtte slutte med medikamentet pga bivirkninger [21]

Det som også var interessant med dette studiet, var det faktum at 9 av 10 som responderte godt på Citalopram, hadde tidligere ikke hatt noe effekt av SSRI behandling. Dette kan kanskje bety at citalopram har en fordel i behandlingen av autisme sammenlignet med andre SSRI-preparater. Studiet kan tyde på at citalopram er meget effektiv i behandlingen av en rekke autistiske symptomer, men problemet med studiet er at mange av barna fikk både psykofarmaka og psykoterapi under studiet. Så det er vanskelig å konkludere om det er citalopram alene eller en kombinasjon som gir den gode effekten [20].

Fluoxetin: I en placebo-kontrollert crossover studie ble effekten av løselig fluoxetin hos 45 barn og ungdommer (5-16år) med autisme studert. Den endelige dosen var 9.90 ± 4.35 mg daglig. Resultatet viste en signifikant reduksjon av repetitiv atferd hos de som fikk Fluoxetin sammenlignet med placebo gruppen. Det var ingen signifikant forskjell mellom disse gruppene når det gjaldt bivirkningsprofil [22].

I et annet studie med Fluoxetin hvor 129 barn mellom 2-8 år deltok, fant DeLong og kollegene at 69 % av deltagerne hadde en meget god/ god respons på medikamentet [23].

De fleste studier som er gjort med Fluoxetin fra 1992 til 2005, konkluderer med at det gir en signifikant forbedring av symptomer sammenlignet med placebo [20].

Venlafaxin: En retrospektiv kasus serie, hvor man brukte venlafaxin hos 10 barn med gjennomsnittsalder på 10år, ble det observert en signifikant forbedring i symptomer som tvangshandlinger, sosiale vanskeligheter, kommunikasjon og språk problemer og hyperaktivitet. Med en gjennomsnittlig dose på 24mg/dag, hadde man en positiv respons hos 6 av 10 barn. Selv om medikamentet ble godt tolerert var hyperaktivitet og agitasjon en meget vanlig bivirkning hos de fleste barna [24].

I en annen studie hvor man så på effekten av Venlafaxin hos to ungdommer med autisme (17år), med en gjennomsnittlig dose på 18.75mg/dag fant man signifikant forbedring i symptomer som selvskading og hyperaktivitet [25].

Mange av de andre SSRI'ene som for eksempel Sertralin, paroxetin og escitalopram har også blitt brukt i forbindelse med behandling med autisme. Det viser seg at de har tilnærmet de samme virkninger og bivirkninger som fluoxetin. Men flere studier må gjennomføres før man kan trekke en konklusjon om preparatenes virkning [16].

Oppsummering: Per i dag ser det ut som antidepressiva med SSRI preparatene i spissen, er mest hjelpsomme i forhold til symptomer som nervøsitet, angst, repetitivoppførsel og sosial tilbaketrekking. Det økte forbruket av SSRI har gjort at man nå er noe bekymret for bivirkninger som disse barna kan få. Mange klinikere har beskrevet symptomer som kan tyde på en mani eller hyperaktivitet hos barn som de har hatt til behandling. DeLong observerte at 5 av 129 pasienter med autisme som fikk behandling med fluoxetin utviklet mani. Alle disse hadde respondert godt på fluoxetin og mani utviklingen kom ikke før de hadde brukt preparatet i ca 3år med god effekt [7]. Det som også er et stort problem, er at de fleste SSRI-preparater ikke er prøvet på barn og i følge felleskatalogen 2006 er de ikke anbefalt for bruk hos barn [19]. Så man skal være meget forsiktig når man starter en slik behandling hos barn. Det man heller ikke vet, er hva langtidseffekten av slike preparater er for barn.. Det er fremdeles i dag for få gode, randomiserte, dobbel-blinde placebo-kontrollerte studier med SSRI preparater, slik at det per i dag er meget vanskelig å trekke en konklusjon for hvorvidt slike preparater skal tas i bruk i behandlingen av autistiske barn [7].

Tabell 1: Studier med ulike SSRI preparater. Hentet fra referanse nr [20]. Tabellen slik den fremstår her er noe modifisert fra original versjon.

| Forfatter | Studie-modell | Antall | SSRI-Benyttet | Utfall |
|-----------------------------|-------------------------------|--------|---------------|--|
| Owely et al, 2005 [26]. | Open label | N=28 | Escitalopram | Signifikant forbedring av symptomer |
| Hollander et al, 2004 [22]. | Placebo kontrollert crossover | N=45 | Fluoxetin | Signifikant forbedring av repetitive atferd |
| Namerow et al, 2003 [21] | Open label | N=15 | Citalopram | Signifikant symptom forbedring |
| Martin et al, 2003 [27] | Open label | N=18 | Fluvoxamin | Ikke signifikant forbedring |
| De Long et al, 2002 [23] | Open label | N=129 | Fluoxetin | 77% viste en meget bra/bra eller god forbedring |
| De Long et al, 1998 [28] | Open label | N=37 | Fluoxetin | 59% med forbedring i språk ferdigheter og sosial interaksjon |

NEVROLEPTIKA

De typisk antipsykotikaene har vært studert lenge og blitt benyttet i behandlingen av autisme i lang tid. Men i dag bruker man stadig mer de atypisk antipsykotika dersom man skal starte med nevroleptika behandling.

Typisk Antipsykotikum

Av de typiske antipsykotikaene, er haloperidol den som er best studert.

HALOPERIDOL: Selv om haloperidol har vist god effekt ved en rekke av de autistiske symptomene (irritabilitet, aggresjon og hyperaktivitet) har det også vært en god del bekymringer mht haloperidol nevrologiske bivirkninger som omfatter unormale ufrivillige bevegelser og ekstra pyramidale bivirkninger. Andre antipsykotika innenfor denne gruppen som klorpromazin, flufenazin, pimozid har vært studert og man har kommet til nokså lik konklusjon som for haloperidol.

På grunn av de ekstra-pyramidale bivirkningene til de typiske antipsykotikum, har man nå fokus på de atypiske antipsykotikaene, som man mener gir mindre bivirkninger [16].

Atypiske antipsykotikum

CLOZAPIN: beskrives i studier å ha god symptomlindrende virkning hos barn og ungdommer med autisme som ikke har respondert godt eller hatt dårlig virkning av annen medikamentell behandling. Det har dempende effekt på aggresjon og hyperaktivitet. Til tross for de positive virkninger, har dette preparatet et begrenset bruksområde fordi den krever tett hematologisk oppfølging for monitorering av preparatet. I tillegg gir det økt frekvens av epileptisk anfall, noe som er uheldig, i det mange pasienter med autisme lider av epilepsi[29]. I følge felleskatalogen 2006 er sikkerhet og effekt hos barn <16 år ikke dokumentert og preparatet skal derfor ikke brukes.

RISPERIDON: Behandling av autistiske symptomer som hyperaktivitet, aggresjon, irritabilitet og stereotyp atferd med Risperidon har vært mye i fokus.

En litteratur studie av fra 2006 hvor man studerte alle dobbel-blind, placebo kontrollerte studier hvor risperidon hadde vært benyttet i behandlingen av autisme, i perioden 1992- feb. 2006, konkluderte med at risperidon ga en signifikant forbedring av symptomer som hyperaktivitet, aggresjon, stereotyp atferd og irritabilitet [30].

I et randomisert, placebo-kontrollert, dobbel-blind studie av Nagaraj R, Singhi P, Malhi P fra 2006, ble 40 barn delt i to grupper. Barna var i alderen 2-9år. Gjennomsnittlig dose risperidon var 1mg/dag i 6 måneder. 39 personer fullførte studie. Av disse fikk 19 risperidon, mens 20 fikk placebo. Studiet viste en signifikant forbedring i symptomer som irritabilitet, aggresjon og hyperaktivitet. Samt en signifikant forbedring av sosial atferd og nonverbal kommunikasjon sammenlignet med placebo. Den vanligste bivirkningen var økt appetitt og vektøkning [31].

En annen studie gjort av RUPPAN (Research Units on Pediatrics Psychopharmacology) inkluderte 101 autistiske barn med en gjennomsnittlig alder på 8,8år. Disse ble behandlet i 8 uker i parallelle grupper, med en risperidon dose på 1,8mg/dag. De som fikk risperidon viste en signifikant symptom forbedring sammenlignet med placebo gruppen. 34 av 49 som fikk risperidon hadde en symptom bedring mot 6 av 52 i placebo gruppen. På den andre siden hadde risperidon gruppen en gjennomsnittlig vekt økning på 2,7kg mot 0,8kg i placebo gruppen. Andre bivirkninger oppdaget i Risperidon gruppen var økt appetitt, tretthet, svimmelhet og økt spyttproduksjon [32].

En randomisert, dobbel-blind placebo-kontrollert studie gjort av Shea et al har gitt nesten tilsvarende resultater som RUPPANstudiet [33].

Tabell 2: Viser dobbel blinde, placebo kontrollerte studier med risperidon. Tabellen er hentet fra tabell 2 referanse [30]. Tabellen slik den fremstår her er noe modifisert fra tabell 2 fra referanse nr [30].

| Forfatter/Studie | Studie-modell | Antall | Gjennomsnittlig dose | Utfall |
|-----------------------------|---|--------|----------------------|--|
| Nagaraj R et al, 2006 [31]. | Dobbel blind, placebo kontrollert | N=40 | 1mg/dag | Signifikant symptomforbedring i forhold til placebo |
| RUPPAN, 2005 [34] | 4 mnd open-label, deretter 8uker dobbel blind, placebokontrollert | N=63 | 2,08 mg/dag | Signifikant symptomforbedring i forhold til placebo |
| Shea et al, 2004 [33]. | 8 uker, placebokontrollert, dobbel blind. | N=79 | 1,48mg/dag | Signifikant symptomforbedring i forhold til placebo |
| RUPPAN, 2002 [32]. | Dobbel blind, placebo kontrollert | N=101 | 1,8mg/dag | Signifikant symptomforbedring i forhold til placebo. |

Olanzapin: Er nok en atypisk antipsykotikum som man lenge har lurt på om har noe effekt hos autistiske barn. Men dessverre har det ikke vært gjort gode nok studier, slik at det er vanskelig å konkludere om dette preparatet egner seg til bruk hos autistiske barn. De fleste studier som er gjort er ikke placebo kontrollerte. Samtidig er antall barn i de ulike studiene meget lav [7,30].

Tabell 3 : viser studier gjort med Olanzapin. Hentet fra referanse [30]. Tabellen slik den fremstår her er noe modifisert fra tabell 3 fra referanse nr [30].

| Forfatter | Studie-modell | Antall | Gjennomsnittlig dose | Utfall |
|---------------------|---|--------|----------------------|-----------------------------------|
| Kemmer, 2002. [35] | Open-Label | N=25 | 10.7 mg/dag | Bare 3 av 25 med positiv effekt. |
| Malone, 2001. [36] | Open-Label, Sammenligning med haloperidol | N=12 | 7.9±2.5 mg/dag | Signifikant bedre enn haloperidol |
| Potenza, 1999. [37] | Open-Label | N=8 | 7.8 ±4.7mg/dag | 6 av 8 med positiv effekt |

Oppsummering: Det viser seg at nevroleptika har best virkningen på symptomer som irritabilitet, hyperaktivitet og aggresjon [7]. Det er Risperidon som er best studert i denne gruppen. De studier som har vært gjort konkluderer med at risperidon har en positiv effekt på ulike symptomer ved autisme og flere studier er på vei. Dette preparatet kan bli et av de første preparatene som får autisme som en del av sin indikasjon. Men fremdeles har man ventet med å gi det en slik indikasjon i påvente av flere positive studier. Det positive med dette preparatet er at det ser ut til å tolereres godt av barn, og det viser seg at små doser gir en ønsket klinisk effekt. Det som er det store problemet med disse preparatene (atypiske antipsykotika) er at de ofte fører til økt appetitt og vektøkning [7,30].

Sekretin behandling

En behandlingsmåte for autisme som har vært i enorm fokus de siste årene, er behandling med hormonet Sekretin. Sekretin er et hormon som skilles ut i duodenum. Det stimulerer til utskillelse av bikarbonat og enzymer fra pankreas. I USA og en rekke andre land bruker man sekretin i behandling av GI plager (spesielt svekket pankreas funksjon) eller for å oppdage en del patologiske tilstander i pankreas.

Horvath et al beskrev i 1998 om et tilfelle hvor 3 autistiske barn fikk en infusjon av Sekretin i forbindelse med endoskopi for diagnostisering av kronisk diaré. Innen 5 uker opplevde alle de 3 at diareen var borte og ikke nok med det, foreldrene rapporterte om markant forbedring av autistiske symptomer hos disse barna. Samme år ble det Horvath et al hadde funnet, gjenstand for tv-innslag i et av USAs største tv-kanaler, NBC. Dette førte til at foreldrene til autistiske barn gikk man av huse for å skaffe deres barn sekretin behandling. Den enorme populariteten til Sekretin behandling gjorde at man så seg nødt til å se nærmere på effekten av dette hormonet i forbindelse med autisme behandling [38]. Det ble gjort en rekke studier fra 1998-2005.

Sandler et al (1999) studerte 56 barn med diagnosen autisme. Dette var en dobbel-blind, placebo kontrollert studie hvor man brukte en enkelt dose human Sekretin. Typiske autisme symptomer ble rapportert av foreldre ved hjelp av ulike atferd skjema. Til tross for noen små endringer i symptomer, fant man ikke signifikante forskjeller mellom de ulike gruppene. Man konkluderte med at Sekretin ikke påvirket autisme symptomene [39].

Carey et al gjorde et lignende studie i 2002. Her ble 8 barn med autisme først gitt Sekretin eller placebo i 4 uker for så å bytte. Her ble altså barna sin egen kontroll (Crossover studie). Heller ikke ved dette studiet fant man signifikant symptom forbedring hos de som fikk Sekretin behandling [40].

De samme personene gjorde et dobbel-blind placebo kontrollert crossover studie i 2005, hvor 15 autistiske barn var inkludert. Heller ikke ved dette studie fant man signifikante endringer mellom sekretin og placebogruppen [41]

Molloy et al gjorde et lignende studie hvor 42 barn inngikk. Heller ikke de greide å finne signifikante forskjeller mellom de som fikk Sekretin og placebo gruppen [42].

Kern et al gjorde i 2002 et studie med 19 autistiske barn. Med ved dette studiet antok man at kanskje autistiske barn med GI-symptomer responderer bedre på Sekretin behandling enn autistiske barn uten GI-symptomer. Så her ble det delt i to grupper avhengig om barnet hadde GI-symptomer eller ikke. Det ble rapportert om signifikante endringer i GI-gruppen når de fikk sekretin i forhold til symptomer som irritabilitet, agitasjon, gråting, hyperaktivitet og en rekke andre symptomer. Men andre studier med GI-grupper har ikke vist samme resultat [38].

I perioden 1998-2005 ble det gjort en rekke studier hvor man så på Sekretins effekt ved behandling av autisme. Per dags dato, finnes det ingen studier som viser at sekretin behandling gir signifikant forbedring av autistiske symptomer og derfor skal man ikke anvende denne typen behandling[43].

Tabell 4: Utvalgte sekretin studier fra 2000-2005. Tabellen er hentet fra referanse nr [38], men er noe modifisert slik den fremstår her.

| Forfatter | Studie-modell | Antall | Dose og type | Utfall |
|----------------------------|--|--------|--|---|
| Carey et al, 2005 [41]. | Dobbel-blind placebo kontrollert crossover | N=15 | Enkel dose, syntetisk sekretin | Ikke signifikant |
| Carey et al, 2002 [40]. | Dobbel-blind placebo kontrollert crossover | N=8 | Enkel dose, syntetisk sekretin | Ikke signifikant |
| Kern et al, 2002 [44]. | Dobbel-blind placebo kontrollert crossover | N=19 | Enkel dose, grise sekretin | Signifikans kun i GI subgruppen. |
| Molloy et al, 2002 [42]. | Dobbel-blind placebo kontrollert crossover | N=42 | Enkel dose, grise sekretin | Ikke signifikant |
| Sponheim et al, 2002 [45]. | Dobbel-blind placebo kontrollert crossover | N=6 | Multipel dose, syntetisk human sekretin | Liten forskjell, men ikke klinisk signifikans |
| Unis et al, 2002 [46]. | Dobbel-blind placebo kontrollert crossover | N=85 | Enkel dose, grise eller syntetisk sekretin | Ikke signifikant |
| Coniglio et al, 2001 [47]. | Dobbel-blind placebo kontrollert crossover | N=60 | Enkel dose, grise sekretin | Ikke signifikant |
| Corbett et al, 2001 [48]. | Dobbel-blind placebo kontrollert crossover | N=12 | Enkel dose, grise sekretin | Ikke signifikant |
| Owely et al, 2001 [49]. | Dobbel-blind placebo kontrollert crossover | N=56 | Enkel dose, grise sekretin | Ikke signifikant |

Kostholdsbehandling med gluten og casein fri diett

Et økende antall foreldre tar i dag i bruk alternative behandlingsmåter for behandlingen av autisme hos deres barn. Den mest populære av disse alternative behandlingsmetodene er diett behandling med en diett som er fri for gluten eller casein eller begge deler [50]. I en undersøkelse av 284 barn med autisme, fant Levy og co at mer enn 1 av 7 hadde blitt satt på en slik diett [51].

Gluten finnes blant annet i hvete og andre korn typer og casein finner vi i melk og melkeprodukter. Det er stilt spørsmål om gluten og casein-fri kost kan forbedre autistiske symptomer. Hypotesen er at disse peptidene kan gi opphav til morfin-lignende stoffer (Caseomorfin og gliadinmorfin), som dermed kan affisere transmittersystemet i kroppen. Slike opioid-lignende peptider mente man var hyppigere både i urin, serum og spinal væske hos autistiske barn sammenlignet med friske kontroll personer [52], men i en ny studie av barn med autisme uten tilleggshandikap og en kontrollgruppe av friske barn, ble det ikke på vist signifikante forskjeller mellom gruppene [53].

Peptid abnormaliteter som skyldes nedsatt nedbrytning av proteinene gluten, gliadin og casein ble først rapportert for ca 25år siden [52]. Siden den tid har det blitt gjort flere studier hvor man har undersøkt effekten av en gluten og/eller casein fri diett (se tabell 5 nedenfor). Norge har faktisk vært i front når det gjelder forskning på dette området. Den eneste av studiene som inneholder en kontroll gruppe er Knivesberg et al sin studie fra 2002 [52], hvor de undersøkte om en gluten og casein fri diett ville føre til en reduksjon av typiske autistiske symptomer hos barn med autisme diagnose. Spesielt gjaldt det symptomer som gikk på barnas oppmerksomhet og sosiale evner. For man mente at dersom man kunne endre barnas konsentrasjonsevne (oppmerksomhet) ville det ha en meget positiv innvirkning på deres læringsevne. Dersom man greier å påvirke deres sosiale evner vil det påvirke barnas trivsel. Så ved å kunne påvirke de to nevnte faktorene ville man kunne påvirke mange av de typiske autisme symptomene.

20 barn ble delt inn i to grupper (Diett og kontroll gruppe). Gjennomsnittsalderen for de 10 barna som var i diett-gruppen var 91 måneder, mens gjennomsnitts alder for barna i kontroll gruppen var 86 måneder. I begge gruppene hadde de barn med autisme diagnose. Atferden til disse barna ble registrert ved hjelp av ulike observasjonsskjemaer og tilbakemeldinger fra foreldre og andre voksne som var i kontakt med barnet.

Det ble observert endringer i begge grupper, men mest signifikante endringer fikk man i ”diett-gruppen”. Det ble funnet signifikante endringer i favør av diett-gruppen i forhold til følgende symptomer:

- Fjernhet (aloofness)
- Rutiner og ritualer
- Læringsevne

Men det området hvor man fant størst forskjell mellom de to ulike gruppene, var sosiale og emosjonelle ferdigheter. I starten av studiet fant man i begge gruppene atferd som for eksempel ignorering av andre barn, unormal temperament, ekstrem angst for lyden av skoleklokken eller når de hørte lyden av gressklipperen osv. Disse unormale reaksjonene

ble sterkt redusert i ”diett-gruppen”. Det ble gjort store fremskritt i forhold til følgende symptomer:

- Nervøsitet/angst
- Empati
- Kontakt med andre personer/barn

Det er typisk at barn med autistiske symptomer mangler eller har få ansikts uttrykk. De unngår ofte øyekontakt eller stirrer så lenge at det blir nokså ubehagelig for personene som de stirrer på. Dette studiet viste at barn i ”diett-gruppen” hadde en signifikant forbedring av non verbale kommunikasjons måter sammenlignet med kontroll gruppen.

Et annet problem som ofte kommer til syne hos autistiske barn, er deres motoriske ferdigheter. Ofte kan de virke noe ”klønete”. Også på dette området viste studiet en klar forbedring i diett-gruppen.

Det er ennå alt for få studier med gluten og/eller casein fri diett til at man kan trekke en konklusjon. Det finnes altså kun en studie fra 2002 [52], som har en kontroll gruppe. De øvrige studiene har ingen kontroll gruppe. I tillegg er det et lite antall barn som har deltatt i de ulike studiene. Det er derfor per i dag ingenting som tyder på at man skal anvende en slik behandling ved autisme. Vi trenger flere studier med positive resultater før vi kan anbefale en slik behandling.

Tabell 5: Studier med eliminering av Gluten og/eller Casein hos autistiske barn. Tabellen er hentet fra referanse nr [50]. Tabellen slik den fremstår her er oversatt til norsk.

| Studie | Studie design og varighet | Antall-Diagnose-Diagnose kriterier | Diett intervensjoner | Kontroll grupper | Måling av atferd. | Resultat | Anmerknin ger |
|--|--|---|--|---|--|---|--|
| Reichelt et al, 1990 [54] | Ukontrollert. 1år. | N=15, PDD eller infantil autisme, DSM-3 | 3 forskjellig diett typer benyttet: 8 fikk gluten fri og ingen vanlig melk. 3 fikk melk fri og gluten redusert diett. 4 fikk melk fri og gluten fri diett. | Ingen | Spørreskemaer Fylt ut av Foreldre og lærere. | Signifikant endring når de fikk diett behandling | Resultatet for de ulike gruppene ble ikke rapportert separat. |
| Knivsberg et al, 1990 [55] og 1995 [56]. | Ukontrollert. 1år varighet, med 4 års oppfølging | ” | 3 forskjellige diett benyttet. (som ovenfor) Antall i de ulike gruppene ble ikke rapportert | Ingen | Diverse standardiserte spørre skjemaer. | Signifikant endringer i de fleste symptomene som dekke av skjemaer benyttet. | Resultatet for de ulike diett gruppene ikke rapportert separat. |
| Lucarelli et al 1995. [57] | Ukontrollert. 8uker | N=36, autisme DSM-3-R | Eliminering av ku melk proteiner, i tillegg fjerning av andre matvarer hvor man allergener ved hustesting. | Ingen | BSE skala | Signifikante endringer i 5 av 7 punkter på BSE skalaen. | 13 av deltagerene hadde andre matvarer (uspesifisert) fjernet fra kosten |
| Whiteley et al, 1999. [58] | Ukontrollert. 5mnd | 31 initialt. 22 fullførte. DSM-4, ICD-10. | Gluten eliminering. | | BSE utført av lærer og foreldre. K-ABC. PASS | Signifikant endring i foreldre BSE, men ikke hos lærere. Signifikant endring i 3 av 6 punkter på K-ABC. | Dårlig foreldre og lærer enighet. |
| Cade et al, 2000. [59] | Ukontrollert. 1år. | 70 barn med autisme. DSM-3 | Eliminering av gluten og Casein. | ingen | Lege og foreldre ranket 9 ulike manifestasjoner for autisme. | Signifikant endring i alle 9 punkter. | Benyttet et nonvalidert skjema. |
| Knivsberg et al, 2002. [36] | Enkel-blind, 10 matched pairs, en av hver randomisert til diett eller kontroll gruppe. 1år | 20 barn med ”autisme og unormal urin peptid mønstre”. | Eliminering av gluten og casein. | 10 barn med autisme ”matched” for alder, kognitiv nivå, symptom | Ulike standardiserte skjemaer. | Signifikante endringer i diett gruppen sammenlignet med kontroll gruppen for en rekke autistiske symptomer. | |

Konklusjon og Diskusjon

I denne oppgaven har vi sett på medikamentell behandling med hovedvekt på Antidepressiva, anti-psykotika og hormonet sekretin. Vi har også sett på diett behandling med en gluten og/eller casein fri diett.

Denne oppgaven har vist at den medikamentelle behandlingen med Risperidon i spissen har gitt oss noen oppløftende resultater, men fremdeles trenger vi flere studier før vi kan ta i bruk slike preparater. Per i dag ser det ut som antidepressiva med SSRI preparatene i spissen, er mest hjelpsomme i forhold til symptomer som nervøsitet, angst, repetitivoppførsel og sosial tilbaketrekking. Mens det viser seg at nevroleptika har best virkningen på symptomer som irritabilitet, hyperaktivitet og aggresjon. Når det gjelder hormonet sekretin, er det helt klart at dette ikke har noe gunstig effekt i behandlingen av autisme og skal ikke brukes. Diett behandling med gluten eller casein fri diett er ikke blitt studert like grundig. Det er kun en studie med kontroll gruppe. Derfor er det per i dag ikke noe som tilsier at barn burde settes på en slik kost som en del av behandlingen.

Alle studier og oppgaver har sine svakheter og styrker. Denne oppgaven er intet unntak. Svakheten med denne oppgaven er at en del av studiene som det refereres til i denne oppgaven er små studier. Den minste med N=1. Dette gjør resultatet helt klart meget sårbart. En annen svakhet er at noen av studiene det refereres til er noe eldre.

En styrke med denne oppgaven er at det er mange studier som er studert under de ulike behandlings alternativene. Dette gir en mer helhetlig bilde av de ulike behandlings alternativene.

Det som helt klart er slående for de behandlings alternativer som er studert i denne oppgavene (med unntak av sekretin) er at man trenger mer forskning på alle områder. Per i dag er det vanskelig å trekke en konklusjon fordi det er for få studier. Et annet problem er at mange av studiene er basert på et lite antall barn.

Man kan diskutere hvorfor det er så lite forskning på autisme. Min personlige mening er at økonomi og penger spiller en sentral rolle. For det er nemlig slik i dag at de store legemiddelselskapene bruker milliarder av kroner på forskning. Dette er meget bra, men problemet blir at forskningen ofte rettes mot sykdommer hvor du har en stor og kjøpekraftig pasient gruppe. Syke barn utgjør en liten gruppe i samfunnet. Det er på mange måter ikke lønnsomt å utvikle medisiner og annen behandling som kun er tilegnet for barn. For alle de store legemiddel selskapene er jo nødt til å tjene mest mulig penger. Da velger man heller å rette forskningen mot noe som gir de god avkastning. Man ser det samme i forbindelse med HIV. Den største gruppen av pasienter som er smittet med HIV bor i den fattige delen av verden. Derfor er det ikke lønnsomt for de store legemiddel selskapene å videre utvikle nye hiv medisiner. Dette er meget synd. For fremdeles den dag i dag har vi ingen kur for autisme. Behandlingen er først og fremst basert på tilleggs symptomer som følger tilstanden.

Et annet problem er at mange av studiene er gjort på en liten gruppe av barn. Dette gjør resultatet svært sårbart for ytre påvirkninger. Jeg tror at man kanskje hadde tjent på å samarbeid mer internasjonalt. Det ville gjort at gruppene ble mye større og resultatet man fikk ville blitt mye mer pålitelig.

Et tredje problem er spesielt knyttet til den medikamentelle behandlingen. Mange av SSRI preparatene som er skrevet om i den oppgaven er ikke anbefalt for barn i følge felleskatalogen. Man har lite kunnskap om hvilke doser en burde benytte og man vet

heller ikke hva den langsiktige bruken av slike medikamenter kan føre til hos barn. Det hadde vært en stor fordel om studiene kunne fulgt barn med medikamentell behandling i flere år slik at man fikk et bedre bilde av hva som skjedde etter for eksempel 5 eller 10 års behandling.

Vi har per i dag ingen kur for autisme. All behandling er basert på symptomatisk behandling. Jeg tror at man må bruke mer penger og ressurser på forskning hvis målet er å finne en kur for denne tilstanden. Jeg håper legemiddelindustrien i fremtiden blir litt mer opptatt av å bruke penger på forskning av barnesykdommer, selv om det kanskje betyr at de tjener litt mindre penger. Jeg håper også at man på det nasjonale planet bruker litt mer penger og ressurser på forskning innenfor psykiatri enn det som har blitt gjort tidligere.

Referanse Liste.

1. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child* 1943;2:217-50.
2. Filipek PA, Steinberg-Epstein R, Book TM. Intervention for autistic spectrum disorders. *NeuroRx*. 2006 Apr;3(2):207-16. Review.
3. ICD-10. Den Internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer og beslektede helseproblemer. ISBN 82-07-02071-7, fagbokforlaget Vigmostad og Bjørke AS, Oslo 2005.
4. Ventola PE, Kleinman J, Pandey J, Barton M, Allen S, Green J, Robins D, Fein D. Agreement among four diagnostic instruments for autism spectrum disorders in toddlers. *J Autism Dev Disord*. 2006 Oct;36(7):839-47.
5. Practitioner review: psychological and educational treatments for autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 1998 Mar;39(3):307-22. Review.
6. Williams JG, Higgins JP, Brayne CE. Systematic review of prevalence studies of autism spectrum disorders. *Arch Dis Child* 2006;91:8-15.
7. King BH, Bostic JQ. An update on pharmacologic treatments for autism spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2006 Jan;15(1):161-75.
8. Karande S. Autism: A review for family physicians. *Indian J Med Sci*. 2006 May;60(5):205-15. Review.
9. Cody H, Pelphrey K, Piven J. Structural and functional magnetic resonance imaging of autism. *Int J Dev Neurosci* 2002;20:421-38
10. Acosta MT, Pearl PL. Imaging data in autism: from structure to malfunction. *Semin Pediatr Neurol* 2004;11:205-13.
11. Boddaert N, Zilbovicius M. Functional neuroimaging and childhood autism. *Pediatr Radiol* 2002;32:1-7.
12. Schultz RT. Developmental deficits in social perception in autism: the role of the amygdala and fusiform face area. *Int J Dev Neurosci* 2005;23:125-41.
13. McDougle CJ, Erickson CA, Stigler KA, Posey DJ. Neurochemistry in the pathophysiology of autism. *J Clin Psychiatry* 2005;66:9-18.
14. Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism. *Pediatrics* 2004;113:472- 86.
15. Matson JL, Nebel-Schwalm MS. Comorbid psychopathology with autism spectrum disorder in children: An overview. *Res Dev Disabil*. 2006 Jun: 1-12.
16. Findling RL. Pharmacologic treatment of behavioral symptoms in autism and pdd. *J Clin Psychiatry* 2005;66: 26-31.
17. Gordon CT, State RC, Nelson JE, Hamburger SD, Rapoport JL. A double-blind comparison of clomipramine, desipramine, and placebo in the treatment of autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1993 Jun;50(6):441-7.
18. Sanchez LE, Campbell M, Small AM, Cueva JE, Armenteros JL, Adams PB. A pilot study of clomipramine in young autistic children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996 Apr;35(4):537-44.
19. Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell 2004. ISBN 82-90732-08-2. Pharma marketing AS, Oslo, 2004.
20. Kolevzon A, Mathewson KA, Hollander E. Selective serotonin reuptake inhibitors in autism: a review of efficacy and tolerability. *J Clin Psychiatry*. 2006 Mar;67(3):407-14.

21. Namerow LB, Thomas P, Bostic JQ, Prince J, Monuteaux MC. Use of citalopram in pervasive developmental disorders. *J Dev Behav Pediatr*. 2003 Apr;24(2):104-8.
22. Hollander E, Phillips A, Chaplin W, Zagursky K, Novotny S, Wasserman S, Iyengar R. A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology*. 2005 Mar;30(3):582-9.
23. DeLong GR, Ritch CR, Burch S. Fluoxetine response in children with autistic spectrum disorders: correlation with familial major affective disorder and intellectual achievement. *Dev Med Child Neurol*. 2002 Oct;44(10):652-9.
24. Hollander E, Kaplan A, Cartwright C, Reichman D. Venlafaxine in children, adolescents, and young adults with autism spectrum disorders: an open retrospective clinical report. *J Child Neurol*. 2000 Feb;15(2):132-5.
25. Carminati GG, Deriaz N, Bertschy G. Low-dose venlafaxine in three adolescents and young adults with autistic disorder improves self-injurious behavior and attention deficit/hyperactivity disorders (ADHD)-like symptoms. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006 Mar;30(2):312-5.
26. Owley T, Walton L, Salt J, Guter SJ Jr, Winnega M, Leventhal BL, Cook EH Jr. An open-label trial of escitalopram in pervasive developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005 Apr;44(4):343-8.
27. Martin A, Koenig K, Anderson GM, Scahill L. Low-dose fluvoxamine treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders: a prospective, open-label study. *J Autism Dev Disord*. 2003 Feb;33(1):77-85.
28. DeLong GR, Teague LA, Kamran MM. Effects of fluoxetine treatment in young children with idiopathic autism. *Dev Med Child Neurol* 1998;40:551-562.
29. Chen NC, Bedair HS, McKay B, Bowers MB Jr, Mazure C. Clozapine in the treatment of aggression in an adolescent with autistic disorder. *J Clin Psychiatry*. 2001 Jun;62(6):479-80.
30. Chavez B, Chavez-Brown M, Rey JA. Role of risperidone in children with autism spectrum disorder. *Ann Pharmacother*. 2006 May;40(5):909-16.
31. Nagaraj R, Singhi P, Malhi P. Risperidone in children with autism: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Child Neurol*. 2006 Jun;21(6):450-5.
32. Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med* 2002;347:314-21.
33. Shea S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I, Dunbar F. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics*. 2004 Nov;114(5):634-41.
34. Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Risperidone treatment of autistic disorder: longer-term benefits and blinded discontinuation after 6 months. *Am J Psychiatry* 2005;162:1361-9.
35. Kemner C, Willemsen-Swinkels SH, De Jonge M, Tuynman-Qua H, Van Engeland H. Open-label study of olanzapine in children with pervasive developmental disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:455-60.

36. Malone RP, Cater J, Sheikh RM, Choudhury MS, Delaney MA. Olanzapine versus haloperidol in children with autistic disorder: an open-pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:887-94.
37. Potenza MN, Holmes JP, Kanesh S, McDougle CJ. Olanzapine treatment of children, adolescents, and adults with pervasive developmental disorders: an open-label pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:37-44.
38. Esch BE, Carr JE. Secretin as a treatment for autism: a review of the evidence. *J Autism Dev Disord*. 2004 Oct;34(5):543-56.
39. Sandler AD, Sutton KA, DeWeese J, Girardi MA, Sheppard V, Bodfish JW. Lack of benefit of a single dose of synthetic human secretin in the treatment of autism and pervasive developmental disorder. *N Engl J Med*. 1999 Dec 9;341(24):1801-6.
40. Carey T, Ratliff-Schaub K, Funk J, Weinle C, Myers M, Jenks J. Double-blind placebo-controlled trial of secretin: effects on aberrant behavior in children with autism. *J Autism Dev Disord*. 2002 Jun;32(3):161-7.
41. Ratliff-Schaub K, Carey T, Reeves GD, Rogers MA. Randomized controlled trial of transdermal secretin on behavior of children with autism. *Autism*. 2005 Jul;9(3):256-65.
42. Molloy CA, Manning-Courtney P, Swayne S, Bean J, Brown JM, Murray DS, Kinsman AM, Brasington M, Ulrich CD 2nd. Lack of benefit of intravenous synthetic human secretin in the treatment of autism. *J Autism Dev Disord*. 2002 Dec;32(6):545-51.
43. Williams KW, Wray JJ, Wheeler DM. Intravenous secretin for autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005, Issue 3. Art. No: CD003495. DOI: 10.1002/14651858.CD003495.pub2.
44. Kern JK, Van Miller S, Evans PA, Trivedi MH. Efficacy of porcine secretin in children with autism and pervasive developmental disorder. *J Autism Dev Disord*. 2002 Jun;32(3):153-60.
45. Sponheim E, Oftedal G, Helverschou SB. Multiple doses of secretin in the treatment of autism: a controlled study. *Acta Paediatr*. 2002;91(5):540-5.
46. Unis AS, Munson JA, Rogers SJ, Goldson E, Osterling J, Gabriels R, Abbott RD, Dawson G. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of porcine versus synthetic secretin for reducing symptoms of autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002 Nov;41(11):1315-21.
47. Coniglio SJ, Lewis JD, Lang C, Burns TG, Subhani-Siddique R, Weintraub A, Schub H, Holden EW. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of single-dose intravenous secretin as treatment for children with autism. *J Pediatr*. 2001 May;138(5):649-55.
48. Corbett B, Khan K, Czupansky-Beilman D, Brady N, Dropik P, Goldman DZ, Delaney K, Sharp H, Mueller I, Shapiro E, Ziegler R. A double-blind, placebo-controlled crossover study investigating the effect of porcine secretin in children with autism. *Clin Pediatr (Phila)*. 2001 Jun;40(6):327-31.
49. Owley T, McMahon W, Cook EH, Laulhere T, South M, Mays LZ, Shernoff ES, Lainhart J, Modahl CB, Corsello C, Ozonoff S, Risi S, Lord C, Leventhal BL, Filipek PA. Multisite, double-blind, placebo-controlled trial of porcine secretin in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001 Nov;40(11):1293-9.

50. Christison GW, Ivany K. Elimination diets in ASD: Any wheat amidst the chaff?. *J Dev Behav Pediatr.* 2006 Apr;27(2 Suppl):162-71.
51. Levy SE, Mandell DS, Merhar S, et al. Use of complementary and alternative medicine among children recently diagnosed with autistic spectrum disorder. *J Dev Behav Pediatr.* 2003;24;418-423.
52. Knivsberg AM, Reichelt KL, Hoiem T et al. A randomised,controlled study of dietary intervention in autistic syndromes. *Nutr Neurosci* 2002; 5: 251–61.
53. Sponheim E, Myhre AM, Reichelt KL, Aalen OO. Urine peptide patterns in children with milder types of autism. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2006 May 25;126(11):1475-7.
54. Reichelt KL, Ekrem J, Scott H. Gluten, milk proteins and autism: dietary intervention effects on behavior and peptide secretion. *J Appl Nutr.* 1990;42;1-11.
55. Knivsberg A, Wiig K, Lind G et al. Dietary intervention in autistic syndromes. *Brain Dysfunct.* 1990;3;315-327.
56. Knivsberg A, Reichelt KL, Nodland M, et al. Autstic syndromes and diett: a follow-up study. *Scand J Educ Res.* 1995;39:223-226.
57. Lucarelli S, Frediani T, Zingoni AM et al. Food Allergy and infantil autism. *Panminerva Med.* 1995;37:137-141.
58. Whitley P, Rodgers J, Savery D, et al. A gluten-free diet as an intervention for autism and associated spectrum disorders: preliminary findings. *Autism.* 1999;3:45-65.
59. Cade R, Privette M, Fregly M, et al. Autism and Schizofrenia: intestinal disorders. *Nutr Neurosci.* 2000;3:57-72.