

Derleme: Yaygın Gelişimsel Bozukluklarda Güncel Antipsikotik Kullanımı

Review:

Current Antipsychotic Use In Pervasive Developmental Disorders

Dr. Mehmet Gökşin Karaman*

42

ÖZET:

Amaç: Yaygın Gelişimsel Bozukluklar (YGB), çocukluk çağı başlangıçlı, kronik ve nörobiyolojik temelli bozukluklardır. Genellikle tedaviye başlangıç noktası, davranışçı ve eğitsel müdahalelerdir. Farmakolojik müdahaleler, bozukluğa eşlik eden güçlüklerin ortadan kaldırılarak gerek işlevselliğin arttırılmasında gerekse bu sayede diğer müdahalelerin daha etkin bir şekilde uygulanmasında kullanılmaktadırlar. Antipsikotik ilaçlar, YGB'de görülen saldırganlık, kendine zarar verici davranışlar, öfke nöbetleri, iritabilite, dürtüsellik, konuşma gecikmesi, sosyal çekilme ve duygudurum değişiklikleri semptomlarının tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadırlar. Bu yazıda YGB'li çocuklarla antipsikotik kullanılarak yapılmış araştırmalar gözden geçirilerek, kullanılan ajanların tolere edilebilirlik ve etkinliklerinin tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: yaygın gelişimsel bozukluk, otizm, antipsikotikler, psikofarmakoloji

SUMMARY:

Objective: Pervasive Developmental Disorders (PDD) are chronic and neurobiological-basis disorders that are childhood-onset. Generally, behavioural and educational interventions are starting points of the treatment. Pharmacological interventions are used to eliminate difficulties which are associated with the disorder, and thus to increase functionality as well as to facilitate the administration of other interventions more effectively. Antipsychotic medications are frequently used in the treatment of PDD symptoms like aggressive behaviours, tantrums, irritability, self-injury, impulsivity, speech-delay, social withdrawal and mood changes. In this article, studies of children with PDD who received antipsychotic treatment are reviewed and it is aimed to discuss tolerability and efficacy of the agents.

Key words: pervasive developmental disorders, autism, antipsychotics, psychopharmacology

GİRİŞ

Yaygın Gelişimsel Bozukluklar (YGB), çocukluk çağı başlangıçlı, kronik ve nörobiyolojik temelli bozukluklardır. Bu bozukluklar, tipik olarak yaşamın ilk aylarında başlayan, çeşitli gelişim alanlarında gecikme ve sapma şeklinde klinik görünümleri olan durumlardır (1,2). Güncel sınıflama sistemine göre, üç ana alanda işlev sorunu tanımlanmaktadır; iletişim, etkileşim ve tekrarlayıcı ve kısıtlayıcı davranışlar. YGB'de çeşitli müdahalelerin birlikte kullanılması gereklidir. Genellikle tedaviye başlangıç noktası, davranışçı ve eğitsel müdahalelerdir. YGB'li hastalarda asıl semptom olan sosyal yetersizliği doğrudan düzelteren herhangi bir farmakolojik ajan bulunmamaktadır. Farmakolojik müdahaleler, bozukluğa eşlik eden güçlüklerin ortadan kaldırılarak gerek işlevselliğin artırılmasında gerekse bu sayede diğer müdahalelerin daha etkin bir şekilde uygulanmasında kullanılmaktadır (3). Psikofarmakolojik ajanlar bozukluğa eşlik eden davranış veya semptomlar arasında başta tekrarlayıcı, stereotipik davranışlar ve sosyal çekilme olmak üzere saldırganlık, kendine zarar verme, iritabilite, dikkatsizlik, aşırı hareketlilik, dürtüsellik, öfke nöbetleri ve duygudurum/kaygı semptomları üzerinde etkili olabilmektedir (4–7). YGB'li hastalarda antipsikotikler, uyanıcılar, anti-depresanlar, anksiyolitikler, duygudurum düzenleyiciler ve antihipertansifler kullanılmaktadır (8–10).

YGB'li hastalarda kendine zarar verici davranışlar, öfke nöbetleri ve saldırganlık sıklıkla görülebilmekte ve uygulanacak müdahaleleri olumsuz etkileyebilmektedir (3,11). Antipsikotik ilaçların YGB'de görülen saldırganlık, kendine zarar verici davranışlar, öfke nöbetleri, iritabilite, dürtüsellik, konuşma gecikmesi, sosyal çekilme ve duygudurum değişiklikleri semptomlarının tedavisinde etkili oldukları belirtilmektedir (12–14). Bu konuda en çok çalışılan atipik antipsikotik ajan risperidon olup çalışmalarda tutarlı olarak YGB semptomlarının bir çoğu üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (15–17). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration-FDA) tarafından şimdiye kadar otistik bozukluklu olan çocuk ve ergenlerde iritabilitenin tedavisinde kullanılan ilaçlar içinde sadece risperidon onay almıştır (18).

Diğer atipik antipsikotik ajanlarla ilgili veri sınırlıdır, ancak ziprasidon ve aripiprazol ümit veren tedavi seçeneği olarak değerlendirilmiştir. Klinik çalışmalar olanzapin ve ketiyapinin etkisinin sınırlı olduğunu ve metabolik sendrom gibi ciddi yan etkilerinin kullanımını sınırladığı bildirilmektedir (19). Tipik antipsikotik ajanlar

içinde haloperidolün özellikle yıkıcı davranışlar olmak üzere YGB'ye eşlik eden öfke nöbetleri, hiperaktivite, tekrarlayıcı davranışlar ve sosyal çekilme semptomlarının düzeltilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir, ancak diğer tipik antipsikotik ajanlarla ilgili veri sınırlıdır (10,13). Bunun yanında ekstrapiramidal semptomlar (EPS), hiperprolaktinemi gibi ciddi yan etkileri nedeniyle kullanımları sınırlı kalmaktadır (20). Bu yazıda YGB'li çocuk ve ergen hastaların tedavisinde kullanılan antipsikotik ajanlar ile yapılmış güncel araştırmalar ve sonuçları gözden geçirilecektir (Tablo 1).

Haloperidol

YGB'li çocuk ve ergenlerin tedavisinde en çok çalışılmış ve kullanılmış nöroleptiklerden birisi güçlü bir D2 reseptör antagonisti olan haloperidoldür (21,22). Erken dönem çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda haloperidolün uyumu bozan yıkıcı davranışları, stereotipik davranışları azaltmakta, öğrenmeyi kolaylaştırmakta plaseboya göre üstün olduğu gösterilmiştir (23,24). Bunun yanında aşırı hareketliliği, öfke nöbetlerini, sosyal çekilmeyi azaltmakta etkili olduğu ve sosyal ilişki kurma gelişimini arttırdığı bildirilmektedir. Haloperidol kullanımı sırasında en sık rastlanan yan etkilerin sedasyon, iritabilitede artma ve akut distoni olduğu saptanmıştır (20). Otistik bozukluğu olan çocuklarla yapılmış bir araştırmada haloperidol tedavisi sırasında olguların yaklaşık üçte birinde çoğu geriye dönebilen diskinezi geliştiği bildirilmektedir (25). Özet olarak, Haloperidol tedavisi ile sık EPS izlendiğinden günümüzde birinci basamak tedavide kullanılmamakta, tedaviye dirençli olgularda tercih edilmektedir. Yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda YGB semptomlarını düzeltmede haloperidol ile olanzapin ve risperidonun etkisi kıyaslanmıştır. Uzun dönem tedavide risperidonun semptomları düzeltmede haloperidole kıyasla daha etkili olduğu ve daha iyi tolere edildiği gözlenmiştir (13,26). Olanzapinle haloperidolün kıyaslandığı bir çalışmada olanzapin ve haloperidolün etkisinin benzer düzeyde olduğu bildirilmiştir (27).

Pimozid

Pimozid, haloperidol gibi YGB'li çocuklarda uyumu bozan davranışların ve saldırganlığın kontrolünde plaseboya göre daha etkili bulunmuştur (28). Daha sonra yapılmış bir diğer açık çalışmada da pimozidle semptomlarda düzelme olduğu gösterilmiştir (29).

Risperidon

YGB'li hastalarda en sık çalışılan atipik antipsikotik

Tablo 1: YGB'li çocuk ve ergenlerde antipsikotik kullanarak yapılmış seçme çalışmalar

İlaç	Çalışma	Hasta sayısı (n:)	Çalışma Dizayını	Sonuçlar
Haloperidol	Anderson ve ark.	40	Çift kör plasebo kontrollü	Uyumu bozan davranışlarda azalma
Haloperidol	Anderson ve ark.	45	Çift kör plasebo kontrollü	Uyumu bozan davranışlarda azalma
Pimozid	Ernst ve ark.	8	Açık	Genel düzelme
Risperidon	Mc Cracken ve ark.	101	Çift kör plasebo kontrollü	Saldırganlık, stereotipler ve hiperaktivitede azalma
Risperidon	Mc Dougle ve ark.	101	Çift kör plasebo kontrollü	Tekrarlayıcı davranışlar ve öfke nöbetlerinde azalma
Risperidon	Shea ve ark.	79	Randomize, çift kör plasebo kontrollü	Saldırganlık ve iritabilitede azalma
Risperidon	Troost ve ark.	36	Çift kör	Öfke nöbetleri, saldırganlık ve kendine zarar vermede azalma
Risperidon	Luby ve ark.	24	Randomize, çift kör plasebo kontrollü	Otizm semptomlarında düzelme
Risperidon	Nagaraj ve ark.	40	Randomize, çift kör plasebo kontrollü	Saldırganlık, sosyal karşılıklık ve sözel olmayan iletişim gibi semptomlarda düzelme

ajan risperidonudur (30). Aynı zamanda National Institute of Mental Health (NIMH)'de otistik bozuklukla ilişkili uyumu bozan semptom ve davranışların tedavisini araştırırken ilk ilaç olarak risperidonun güvenilirlik ve etkinliğini araştırmayı amaçlamıştır (31). Dört çift kör kontrollü araştırma, 3 reanaliz çalışması ve 12 açık çalışma risperidonun YGB'li çocuk ve ergenlerin tedavisinde etkili olduğunu bildirmiştir (32). Sekiz haftalık plasebo kontrollü ilk çalışmada, 101 otistik bozukluğu olan çocuk yer almıştır. Bu çalışmanın sonucunda klinik gözleme göre risperidona iyi veya çok iyi yanıt verdiği bildirilen çocukların oranı %69, plaseboya ise %12 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada risperidon grubunda plaseboya göre, iştahta artma, yorgunluk, sersemlik ve başdönmesi gibi yan etkilere daha sık rastlanmıştır (15). Ekstrapiramidal semptomlarda plaseboya göre daha fazla artış ise bildirilmemiştir. Shea ve ark. yaptıkları bir diğer rast gele çift kör plasebo kontrollü çalışmaya yaşları 5–12 arasında değişen 79 çocuk dahil edilmiştir

(33). Araştırmanın sonucunda risperidon alan çocukların %87'sinde saldırganlık, kendine zarar verme ve öfke nöbetlerini içeren davranışsal semptomlarda düzelme izlenirken, plasebo alanların %40'ında düzelme gözlenmiştir. Yan etki olarak ise risperidon alan grupta en sık sersemliğe rastlanmıştır. Bu iki araştırmanın sonucunda risperidon, otistik bozukluklu çocuk ve ergenlerde iritabilitenin tedavisinde FDA onayı almıştır (18). Ek olarak Malone, YGB'li çocuklarda risperidon tedavi kesilmesi sonrası relaps oluştuğunu bildirmiştir (34).

Risperidonla yapılmış diğer araştırmalarda ise daha küçük çocukların da çalışmalara dahil edildiği gözlenmektedir (35–37). Nagaraj ve ark. yaptıkları risperidon çalışmasında 40 çocuk alınmış ve araştırmanın sonucunda risperidon tedavisiyle saldırganlık, aşırı hareketlilik, sosyal karşılıklık ve sözel olmayan iletişim gibi semptomlarda düzelme olduğu bildirilmiştir (36). Luby ve ark., okul öncesi 24 YGB'li çocukla yaptıkları araştırmanın sonucunda ise otizmin şiddetinde risperidonla hafif

düzelme olduğu bildirilmiştir (37). Bu araştırmalarda ise en sık gözlenen yan etkiler sedasyon, kilo alımı ve hipersalivasyondur.

Miral ve ark., ve Gencer ve ark., yakın zamanlarda risperidon ve haloperidolün otistik bozukluğu olan çocuk ve ergenlerdeki semptomlar üzerine etkisini kıyaslayan randomize, kontrollü, çift kör çalışma yaptılar (13,26). Oniki hafta ve 36 hafta tedavi sonuçlarına göre risperidonun semptomları düzeltmede haloperidole kıyasla daha etkili olduğu ve daha iyi tolere edildiğini bildirdiler.

Ekstrapiramidal semptomlar ve diskineziler risperidon kullanımı sırasında yan etki olarak ortaya çıkabilmektedir, ancak bu yan etkiler haloperidol gibi tipik antipsikotiklerle gözlenenden daha az oranda olmaktadır. Hiperprolaktinemiye neden olma oranları haloperidole kıyasla daha yüksek bulunmuştur (22). Hiperprolaktinemi yan etkisinin çocuk ve ergenlerde büyüme geriliğine yol açıp açmayacağı araştırılmış olup böyle bir etkinin olmadığı gözlenmiştir (38). Ayrıca son zamanlarda risperidon tedavisi ile hepatotoksitesite gelişmesi ilişkisini gösteren yayınlar bulunmaktadır (39,40). Son yıllarda risperidon tedavisi sonucu gelişen enürezis vakaları bildirilmeye başlamıştır. Hergüner ve Mukaddes iki otistik çocukta risperidon tedavisi sonucu enürezis gelişmesini rapor etmişlerdir (41).

Olanzapin

YGB'li çocuklarda olanzapinin kullanıldığı 4 açık ve bir plasebo kontrollü çalışma bulunmaktadır. Potenza ve ark. gerçekleştirdikleri 7 YGB'li çocuk, ergen ve erişkinin yer aldığı çalışmada, hastaların altısında olanzapin tedavisiyle saldırganlık, kaygınlık ve sosyal ilişkilenmenin yer aldığı semptomlarda düzelme bildirilmiştir (42). Stavrakı ve ark. yaptıkları YGB'li yedi hastadan oluşan çalışmalarında olanzapin alan tüm hastaların genel klinik gözlem puanlarında düzelme olduğunu göstermişlerdir (43). Bu çalışmada yan etki olarak sedasyona rastlanmıştır. Kemner ve ark. ise olanzapin çalışmalarına yalnızca çocukları dahil etmişlerdir (44). Üç ay süreli 25 YGB'li hastanın yer aldığı çalışmalarında olanzapinle, aşırı hareketlilik, irritabilite ve uygunsuz konuşma semptomlarında düzelme sağlandığı bildirilmiştir. Çalışmada en sık yan etki olarak iştah artışı ile birlikte kilo alımının olduğu saptanmıştır. YGB'li hastalarda olanzapin kullanılarak yapılmış tek çift kör plasebo kontrollü çalışmaya ise 11 hasta dahil edilmiş ve olanzapinin otistik semptomlarda genel bir iyileşme sağladığı saptanmıştır. Çalışmada, diğer araştırmalara

benzer şekilde yan etki olarak iştah artışı, kilo alımı ve sedasyon izlenmiştir (45). Bu çalışmalara ek olarak 12 hastanın olanzapin ve haloperidole randomize edildiği bir etkinlik çalışmasında olanzapin ve haloperidolün etkisinin benzer düzeyde olduğu bildirilmiştir (27). Özet olarak YGB'li çocuk ve ergenlerin tedavisinde olanzapin ile yapılmış çalışma sayısı, çalışılan hasta sayısı ve tedavi süreleri etkinlikle ilgili genel bir yargıya varmak için yetersizdir. İştah artışı ve kilo alımı gibi sık görülen yan etkiler bu hasta popülasyonunda olanzapinin uzun dönem kullanımını kısıtlamaktadır.

Klozapin

YGB'li hastalarda klozapin kullanımına ilişkin yayınların çoğu olgu bildirimlerinden oluşmaktadır. Tedaviye dirençli otistik bozukluklu üç çocuktan oluşan bir olgu serisinde, 200 mg/gün dozda klozapin uygulanmasıyla hiperaktivite, saldırganlık ve sosyal ilişkilenme semptomlarında düzelme sağlandığı, yan etki olarak ise sedasyon ve enürezisin görüldüğü bildirilmektedir (46). Klozapinin tedaviye dirençli olgularda etkili olduğu çeşitli olgu geri bildirimlerinde gösterilmiş olmakla birlikte nöbet eşliğini düşürmesi gibi yan etkileri ve agranülozitoz gibi ciddi yan etki sebebiyle hematolojik değerlerin izlenmesi gerekliliği pratikteki kullanımını zorlaştırmaktadır (47).

Ketiapin

Ketiapinin YGB'li hastalarda kullanımına ilişkin 4 açık çalışma bulunmaktadır. İlki, 6 YGB'li çocukla Martin ve ark. gerçekleştirdikleri 16 haftalık çalışmadır (48). Çalışmanın sonunda 6 hastadan 2'si tedaviye iyi yanıt verirken, kalan 4'ünde tedavi kesilmiştir. Bu dört hastanın üçünde ilaç, sedasyon veya yanıtızlık, birinde ise nöbetler sebebiyle kesilmiştir. Ek olarak hastalarda iştah ve kilo artışı da bildirilmektedir. Ketiapinle yapılmış ikinci açık çalışmaya YGB'li 9 ergen (12–17 yaş arası) alınmış, bunlardan iki hastanın tedaviye yanıt verdiğine karar verilmiştir (49). Hastalardan birinde ilaç tedavisi sedasyon, diğerinde ise saldırganlık sebebiyle sonlandırılmıştır. Genel olarak hastalarda yan etki olarak sedasyon, kilo artışı ve saldırganlık görüldüğü bildirilmiştir. Geriye dönük ketiapin kullanan 20 YGB'li hastanın alındığı bir çalışmada 8 hastanın ketiapine iyi yanıt verdiği bildirilmiştir (50). Hastaların %50'sinde yan etki görüldüğü, %15'inde ise ilacın kesilmesinin gerektiği bildirilmiştir. Bir diğer geriye dönük çalışmada, ketiapin kullanan YGB ve mental retardasyonlu 10 hasta araştırmaya dahil edilmiş ve 6 hastanın tedaviye iyi yanıt verdiği yan etki olarak sedasyon, siyalore ve kilo alımının bulunduğu

bildirilmiştir (51). YGB'li hastaların tedavisinde ketiapinin etkinliğinin sınırlı olması ve tolere edilmesinde yaşanan güçlükler kullanımını kısıtlamaktadır.

Ziprasidon

YGB'li hastalarda ziprasidon kullanımına ilişkin literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır. McDougale ve ark. yaptıkları 12 hastalık açık çalışmada, 6 hastanın tedaviye iyi yanıt verdiği ve en sık rastlanan yan etkinin sedasyon olduğu bildirilmektedir (52). Kardiyovasküler yan etkilere ise rastlanmamıştır. Geriye dönük yapılmış bir çalışmada ise, diğer antipsikotikleri kullanırken kilo artışı, kolesterol yüksekliği, depresyon gibi sebeplerle ziprasidona geçilmiş hastalar değerlendirilmiştir. Ziprasidona geçilmiş YGB'li 10 hastanın 7'sinde ziprasidonla semptomlarda iyileşme veya kötüleşme görülmemiş, 8 hastanın kilo kaybettiği bildirilmiştir (53). Malone ve ark., 12 otistik ergende 6 haftalık açık pilot çalışmada ziprasidonun etkinliğini değerlendirmiştir (54). Oniki hastanın dokuzunda Klinik Global İzlem-İyileşme ölçeği, Aberrant Behavior Checklist ve Children's Psychiatric Rating Skalası ile yapılan değerlendirmede tedavi etkili bulunmuştur. Tedavi sırasında gözlenen yan etkiler sersemlik ve iştah azalması, bir hastada da akut distonik reaksiyon bildirilmiştir. Duggal, bir grup YGB'li hastada ziprasidonun davranış problemleri ve dikkat eksikliği ve hiperaktivite semptomlarına etkinliğini araştırdıkları çalışmada, ziprasidonun bu semptomlar üzerine etkili olup, iyi tolere edildiğini belirtmişlerdir (55). Goforth ve Rao, bir otistik hastanın tedavisinde ziprasidonun davranış ve dikkatin düzelmesinde etkili olduğunu bildirmişlerdir (56). Her ne kadar bu çalışmalarda EKG'de ciddi QTc uzaması gözlenmemişse de FDA ziprasidon kullanımı sonucu EKG'de QTc uzaması konusunda dikkat edilmesi gerektiğine işaret etmektedir (57). Ziprasidon YGB'li hastaların tedavisinde ümit veren bir seçenek olarak görülmektedir, ancak etkinliği ve güvenliği ile ilgili ek araştırmalara gereksinim bulunmaktadır.

Aripiprazol

YGB'li hastalarda aripiprazol kullanımı ile ilgili literatürde iki açık çalışma bulunmaktadır. Beş otizmlili hastayla yapılmış bir çalışmada, hastaların tümünde saldırganlık, kendine zarar verme ve iritabilite semptomlarında anlamlı düzelmeler olduğu bildirilmiştir (58). Tedavi süresince iki hastada hafif geçici uyku hali gözlenmiştir. Valicenti-McDermott ve Demb ise geriye dönük çalışmalarında, aripiprazol kullanan 24 YGB'li ve 18 mental retardasyonlu hastada ilaç yanıtını

değerlendirmişlerdir (59). YGB'li hastalardan 9'unda aripiprazolün etkili olduğu bulunmuştur. En sık bildirilen yan etki ise uyku halidir. Rugino ve Janvier, 11 hastanın retrospektif, 6 hastanın ise prospektif olarak değerlendirdiği çalışmada otistik hastaların %25'inde yan etki gözlenmeden saldırganlığının azaldığını rapor ettiler (60). Shastri, Alla ve Sabaratnam davranış problemleri, zihinsel bozukluğu ve psikotik bozukluğu olan bir grup hastada (bir YGB'li hasta) aripiprazolün etkisini ve emniyetini değerlendirdikleri bir çalışmada aripiprazolün hastaların hepsinde iyi tolere edildiğini ve etkili olduğunu saptadılar (61). Aripiprazol çocuk ve ergenlerde iyi tolere edildiği için YGB'li hastaların tedavisinde ümit veren bir seçenek olarak görülmektedir, ancak etkinliği ile ilgili ek araştırmalara gereksinim bulunmaktadır.

SONUÇ

YGB hastalarını tam tedavi edebilecek herhangi bir ilaç henüz olmadığı için şimdiki süreçte hem hasta çocuk ve ergenin hem de ailenin yaşam kalitesini artırmak hedeflenmektedir. Psikofarmakolojik ajanlar uygun şekilde kullanıldığında bozukluğa eşlik eden davranış veya semptomlar arasında başta tekrarlayıcı davranışlar ve sosyal çekilme olmak üzere saldırganlık, kendine zarar verme, iritabilite, dikkatsizlik, aşırı hareketlilik, dürtüsellik, öfke nöbetleri ve duygudurum/kaygı semptomları üzerinde etkili olabilmektedir (4–7). Semptomların düzeltilmesi gerek çocuğun gerekse ailenin yaşam kalitesini artırmaya katkıda bulunur.

Şimdiye kadar bu konuda en çok çalışılmış ajanlar haloperidol ve risperidon olmuştur. Her iki ilaçta bozukluğa eşlik eden davranış veya semptomları düzeltmede etkili oldukları çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir. Ancak haloperidolün EPS gibi çocuk ve ergenler tarafından tolere edilmesini güçleştiren yan etkileri nedeniyle kullanımları sınırlı kalmaktadır. Risperidon tedavisinde ise EPS yan etkisi haloperidolden düşük olmakla birlikte uzun dönem tedavide kilo alımı önemli bir yan etki olarak dikkat çekmektedir. Atipik antipsikotik ilaçlar YGB'li hastaların tedavisinde ümit vermektedir, ancak etkinlikleri ve güvenilirlikleri ile ilgili çok sayıda hasta ile yapılmış, uzun dönem izlem çalışmalarını da içeren ek araştırmalara gereksinim bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed., text rev. Washington, DC:APA, 2000:66-78.
2. Klin A, Volkmar FR. Asperger syndrome: diagnosis and external validity. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2003;12:1-13.
3. Volkmar F, Cook EH Jr, Pomeroy J, et al. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with autism and other pervasive developmental disorders. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Working Group on Quality Issues. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38 suppl 12:32-54.
4. Scahill L, Koenig K, Carroll DH, et al. Risperidone approved for the treatment of serious behavioral problems in children with autism. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs*. 2007;20:188-190.
5. Scott LJ, Dhillon S. Risperidone: a review of its use in the treatment of irritability associated with autistic disorder in children and adolescents. *Paediatr Drugs*. 2007;9:343-354.
6. Soorya L, Kiarashi J, Hollander E. Psychopharmacologic interventions for repetitive behaviors in autism spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2008;17:753-771.
7. Posey DJ, Erickson CA, McDougle CJ. Developing drugs for core social and communication impairment in autism. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2008;17:787-801
8. Nickels K, Katusic SK, Colligan RC, et al. Stimulant medication treatment of target behaviors in children with autism: a population-based study. *J Dev Behav Pediatr*. 2008;29:75-81.
9. Mandell DS, Morales KH, Marcus SC, et al. Psychotropic medication use among Medicaid-enrolled children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2008;121:441-448.
10. Leskovec TJ, Rowles BM, Findling RL. Pharmacological treatment options for autism spectrum disorders in children and adolescents. *Harv Rev Psychiatry*. 2008;16:97-112.
11. Dover CJ, Le Couteur A. How to diagnose autism. *Arch Dis Child*. 2007;92:540-545.
12. Chavez B, Chavez-Brown M, Sopko MA Jr, et al. Atypical antipsychotics in children with pervasive developmental disorders. *Paediatr Drugs*. 2007;9:249-266.
13. Miral S, Gencer O, Inal-Emiroglu FN, et al. Risperidone versus haloperidol in children and adolescents with AD : a randomized, controlled, double-blind trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2008;17:1-8.
14. Aman MG, Farmer CA, Hollway J, Arnold LE. Treatment of inattention, overactivity, and impulsiveness in autism spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2008 ;17:713-738.
15. McCracken JT, McGough J, Shah B, et al; Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *University of N Engl J Med*. 2002;347:314-321..
16. McDougle CJ, Scahill L, Aman MG. Risperidone for the core symptom domains of autism: results from the study by the autism network of the research units on pediatric psychopharmacology. *Am J Psychiatry* 2005;162:1142-1148.
17. Chavez B, Chavez-Brown M, Rey JA. Role of risperidone in children with autism spectrum disorder. *Ann Pharmacother*. 2006;40:909-916.
18. Parikh MS, Kolevzon A, Hollander E. Psychopharmacology of aggression in children and adolescents with autism: a critical review of efficacy and tolerability. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008;18:157-178.
19. Newcomer JW. Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: a review of recent evidence *J Clin Psychiatry*. 2007;68 Suppl 1:20-27.
20. Anderson LT, Campbell M, learning and behavioral symptoms in autistic children. *J Autism Dev Disord*. 1989;19:227-239.
21. Perry R, Campbell M, Adams P, et al. Long-term efficacy of haloperidol in autistic children: continuous versus discontinuous drug administration. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1989;28:87-92.
22. Malone RP, Gratz SS, Delaney MA, et al. Advances in drug treatments for children and adolescents with autism and other pervasive developmental disorders. *CNS Drugs* 2005;19:923-934.
23. Cohen IL, Campbell M, Posner D. Behavioral

effects of haloperidol in young autistic children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1980;19: 665-677.

24. Anderson LT, Campbell M, Grega DM. Haloperidol in the treatment of infantile autism: effects on learning and behavioral symptoms. *Am J Psychiatry* 1984; 141:1195-1202.

25. Campbell, M.. Neuroleptic-related dyskinesias in autistic children: a prospective, longitudinal study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 1997;36:835-843.

26. Gencer O, Emiroglu FN, Miral S, et al. Comparison of long-term efficacy and safety of risperidone and haloperidol in children and adolescents with autistic disorder. An open label maintenance study. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2008;17:217-225.

27. Malone RP, Cater J, Sheikh RM, et al. Olanzapine versus haloperidol in children with autistic disorder: an open pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001;40:887-894.

28. Naruse H, Nagahata M, Nakana Y. A multicenter double-blind trial of pimozide, haloperidol and placebo in children with behavioral disorders, using crossover design. *Acta Paedopsychiatr* 1982;48:173-184.

29. Ernst M, Magee HJ, Gonzalez NM, et al. Pimozide in autistic children. *Psychopharmacol Bull* 1992;28:187-191.

30. Pandina GJ, Bossie CA, Youssef E, et al. Risperidone improves behavioral symptoms in children with autism in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Autism Dev Disord.* 2007;37:367-373.

31. McDougle CJ, Scahill L, McCracken JT. Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) autism network. Background and rationale for an initial controlled study of risperidone. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 9: 201-224.

32. Canitano R, Scandurra V. Risperidone in the treatment of behavioral disorders associated with autism in children and adolescents. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008;4:723-730.

33. Shea S, Turgay A, Carroll A. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics* 2004; 114:634-641.

34. Malone RP. Discontinuing risperidone results in relapse in children with autism spectrum disorders.

Evid Based Ment Health. 2006;9:56.

35. Troost PW, Lohuis BE, Steenhuis MP. Long-term effects of risperidone in children with autism spectrum disorders: a placebo discontinuation study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:1137-1144.

36. Nagaraj R, Singhi P, Malhi P. Risperidone in children with autism randomized, placebo controlled, double-blind study. *J. Child Neurol.* 2006; 21:450-455.

37. Luby J, Mrakotsky C, Stalets MM, et al. Risperidone in preschool children with autistic spectrum disorders: an investigation of safety and efficacy. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2006;16:575-587.

38. Dunbar F, Kusumakar V, Daneman D, et al. Growth and sexual maturation during long-term treatment with risperidone. *Am J Psychiatry.* 2004;161:918-920.

39. Kumra S, Herion D, Jacobsen LK, et al. Case study: risperidone-induced hepatotoxicity in pediatric patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36:701-705.

40. Erdogan A, Atasoy N, Akkurt H, et al. Risperidone and liver function tests in children and adolescents: a short-term prospective study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32:849-857.

41. Hergüner S, Mukaddes NM. Risperidone-Induced Enuresis in Two Children with Autistic Disorder.. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2008; No:13.

42. Potenza MN, Holmes JP, Kaner SJ, et al. Olanzapine treatment of children, adolescents, and adults with pervasive developmental disorders: an open-label pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:37-44.

43. Staviraki C, Antochi R, Emery PC. Olanzapine in the treatment of pervasive developmental disorders: a case series analysis. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 2004;29:57-60.

44. Kemner, C., Willemsen-Swinkels, S.H., de Jonge, et al. Open-label study of olanzapine in children with pervasive developmental disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2002;22:455-460.

45. Hollander E, Wasserman S, Swanson EN. A double-blind placebo-controlled pilot study of olanzapine in childhood/adolescent pervasive developmental disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16:541-548.

46. Zuddas A, Ledda MG, Fratta A, et al. Clinical effects of clozapine on autistic disorder. *Am J Psychiatry* 1996;15: 37-38.

- 47.** Gogtay N, Rapoport J. Clozapine use in children and adolescents. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9:459-465. Review.
- 48.** Martin A, Koenig K, Scahill L, et al. Open-label quetiapine in the treatment of children and adolescents with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 1999;9:99-107.
- 49.** Findling RL, McNamara NK, Gracious BL, et al. Quetiapine in nine youths with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2004;14:287-294.
- 50.** Corson AH, Barkenbus JE, Posey DJ, et al. A retrospective analysis of quetiapine in the treatment of pervasive developmental disorders. *J Clin Psychiatry.* 2004;65:1531-1536.
- 51.** Hardan AY, Jou RJ, Handen BL. Retrospective study of quetiapine in children and adolescents with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord.* 2005;35:387-391.
- 52.** McDougle CJ, Kem DL, Posey DJ. Case series: use of ziprasidone for maladaptive symptoms in youths with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002;41:921-927.
- 53.** Cohen, S.A., Fitzgerald, B.J., Khan, S.R., et al. The effect of a switch to ziprasidone in an adult population with autistic disorder: chart review of naturalistic, open-label treatment. *J. Clin.Psychiatry.* 2004; 65:110-113.
- 54.** Malone RP, Delaney MA, Hyman SB, et al. Ziprasidone in adolescents with autism: an open-label pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2007;17:779-790.
- 55.** Duggal HS. Ziprasidone for maladaptive behavior and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2007;17:261-263.
- 56.** Goforth HW, Rao MS. Improvement in behaviour and attention in an autistic patient treated with ziprasidone. *Aust N Z J Psychiatry.* 2003;37:775-776.
- 57.** Kelly DL, Love RC. Ziprasidone and the QTc interval: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Psychopharmacol Bull.* 2001;35:66-79.
- 58.** Stigler KA, Posey DJ, McDougle CJ. Aripiprazole for maladaptive behavior in pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2004;14:455-463.
- 59.** Valicenti-McDermott MR, Demb H. Clinical effects and adverse reactions of off-label use of aripiprazole in children and adolescents with developmental disabilities. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2006;16:549-560.
- 60.** Rugino TA, Janvier YM. Aripiprazole in children and adolescents: clinical experience. *J Child Neurol.* 2005;20:603-610.
- 61.** Shastri M, Alla L, Sabaratnam M. Aripiprazole use in individuals with intellectual disability and psychotic or behavioural disorders: a case series. *J Psychopharmacol.* 2006;20:863-867.