

Marijuana dan Autisme: *Sebuah Literature Review*

Ellena Maggyvin, Rano K. Sinuraya

Program Studi Sarjana, Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Indonesia
Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran,
Indonesia

Abstrak

Autism spectrum disorder (ASD) merupakan kelainan perkembangan saraf yang ditandai dengan gangguan sosial berkelanjutan dalam komunikasi dan interaksi sosial juga dalam perilaku, minat ataupun aktivitas berulang. Umumnya autisme dideteksi pada anak usia dini dan terlihat dari perilaku maladaptif, seperti agresi, mudah marah, dan kecenderungan melukai diri. Gold standard dalam penanganan autisme adalah *Cognitive Behavior Therapy* dan pengobatan farmakologis bila diperlukan. Terapi farmakologi dalam penanganan agresi adalah dengan obat golongan penenang. Akan tetapi, dalam beberapa kasus, pengobatan farmakologi tidak lagi cukup untuk mengatasi masalah agresi terlebih efek samping yang cenderung merugikan membuat orang tua dengan anak autisme menggunakan marijuana medis sebagai alternatif. Marijuana mengandung senyawa cannabinoid dan delta-9-THC yang bekerja pada reseptor CB1 dan CB2 pada sistem saraf menghasilkan efek sedasi. Review ini bertujuan mengumpulkan literatur marijuana medis yang berkembang dan mengkaji risiko dan keuntungan terapeutik marijuana yang berpotensi dikembangkan. Selain itu, kompleksitas tanaman dan zat aktif cannabis ditelusuri terutama dalam pengobatan autisme.

Kata kunci: Marijuana, autisme, *cognitive behavior therapy*.

Abstract

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized by sustained social disorders in communication and social interaction as well as in behavior, interests or recurrent activities. Generally, autism is detected in early childhood and is seen from maladaptive behavior, such as aggression, irritability, and self-injury trends. Gold standard in the treatment of autism is *Cognitive Behavior Therapy* and pharmacological treatment when necessary. Pharmacological therapy in the treatment of aggression is with a sedative class. However, in some cases, pharmacological treatment is no longer sufficient to overcome aggression problems as well as adverse side effects that tend to be detrimental to parents with autistic children using medical marijuana as an alternative. Marijuana contains cannabinoid and delta-9-THC compounds acting on CB1 and CB2 receptors in the nervous system to produce sedation effects. This review aims to gather the growing medical marijuana literature and assess the potential therapeutic risks and benefits of potentially developed marijuana. In addition, the complexity of plants and cannabis active substances is traced primarily in the treatment of autism.

Keywords: Marijuana, autism, *cognitive behavior therapy*

Pendahuluan

Autisme atau *autism spectrum disorder* (ASD) merupakan kelainan neurodevelopmental yang dikarakterisasi dengan adanya gangguan sosial yang berkelanjutan pada kemampuan berkomunikasi dan berinteraksi secara sosial; dan dalam perilaku, minat, atau kegiatan yang berulang (American Psychiatric Association, 2013). Umumnya, penderita ASD menunjukkan perilaku maladaptif, seperti agresi, *self-injury* dan mudah mengamuk, yang kemudian dapat menyebabkan stress yang berlebih pada keluarga dan lingkungan sekitarnya (Hastings et al, 2005; Lecavalier et al, 2006).

Perilaku agresi dari penderita ASD dikarakterisasi dengan perlakuan yang dapat mencelakakan baik dirinya sendiri dan orang lain baik secara verbal maupun fisik (seperti mengigit, memukul, mencelakai diri sendiri). Perilaku agresif dapat terjadi dalam berbagai cara termasuk dalam frekuensi, intensitas dan durasi.

Kombinasi dari efek negatif dan tingkat kejadian berulang dari perilaku agresif individual dengan ASD merupakan faktor penting dalam pengembangan obat untuk iritabilitas ASD (termasuk penanganan agresi, amukan, dan perilaku *self-injury*) (Kaartinen et al, 2014).

Marijuana atau cannabis telah dikenal secara luas di dunia, dan sering diasosiasikan pada penyalahgunaan penggunaannya. Marijuana merupakan daun dan kuncup bunga kering yang berasal dari tanaman *Cannabis sativa* dan biasanya dikonsumsi dengan cara dihisap, vaporisasi dan diminum (Mehmedic et al, 2010). Onset fisiologis dari marijuana tergantung dari rute administrasi yang digunakan dengan puncak 30 menit setelah inhalasi dan 2-4 jam setelah diminum (Winstock et al, 2010). Penggunaan marijuana dalam pengobatan medis telah menjadi permasalahan kesehatan masyarakat yang disoroti. Akan tetapi, pada kenyataannya terdapat banyak keuntungan terapeutik yang dapat diperoleh dalam penggunaan cannabis dalam bahan baku obat-obatan.

Marijuana mengandung lebih dari 60 zat cannabinoids yang memiliki efek farmakologis (Izzo et al, 2009). Baik ligan eksogen seperti cannabinoids dari marijuana dan ligan endogen atau endocannabinoids seperti anandamida dan 2-arachidonylglycerol, berperan dalam reseptor cannabinoids yang tersebar di seluruh tubuh dan kebanyakan terletak pada otak dan sumsum tulang belakang (Borrelli et al, 2013).

Aktivasi dari 2 reseptor tipe *G-protein-coupled*, CB1 dan CB2, memiliki beberapa fungsi ganda yang dapat secara langsung menghambat terbentuknya respon pada beberapa neurotransmitter seperti asetilkolin, dopamin, dan glutamat secara tidak langsung mempengaruhi pula reseptor *γ-aminobutyric acid*, *N-metil-D-aspartate*, opioid, dan serotonin (Pagano et al, 2015). Reseptor CB1 terletak pada basal ganglia (kontrol motorik), cerebellum (kognisi dan koordinasi), hippocampus (belajar dan memori), korteks (fungsi kognitif, integrasi sensorik), hipotalamus (nafsu makan, hormon dan aktivitas seksual), amygdala

(ansietas, emosi, rasa takut), sumsum tulang belakang dan saraf perifer (muntah dan rasa sakit) (Matsuda et al, 1990; Herkenham et al, 1991; Pazos et al, 2005; Pertwee, 2015). Sedangkan, reseptor CB2 kebanyakan ditemukan pada sel sistem imun, yang berperan dalam efek sakit dan inflamasi, sistem hematopoetik dan daerah lokal lain. Respon fisiologis yang dapat menyebabkan aktivasi reseptor cannabinoid adalah rasa euforia, psikosis, terganggunya fungsi memori dan kognitif, reduksi fungsi lokomotor, meningkatnya nafsu makan dan antiemetik, menghilangkan rasa sakit, *anti-spasticity* dan efek menginduksi tidur (Radwan et al, 2014). Reseptor CB2 sangat diminati karena semua efek psikoaktif THC pada manusia dapat dihilangkan dengan selektif antagonis dari reseptor CB1, artinya aktivasi CB2 tidak akan menghasilkan efek psikoaktif (Huestis et al, 2001).

Secara umum kandungan utama cannabinoid pada marijuana adalah Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) dan cannabidiol. THC memproduksi rasa euforia saat mengonsumsi marijuana, akan

tetapi juga dapat menyebabkan terjadinya psikosis. Cannabidiol bukan merupakan zat psikoaktif dan memiliki efek anti-ansietas juga kemungkinan efek psikotik (Bhattacharyya et al, 2010; Leweke et al, 2012). Efek terapeutik marijuana tergantung pada konsentrasi THC yang diberikan pada formulasi juga pada rasio THC dan cannabidiol karena kemampuan cannabidiol dalam mengurangi efek psikoaktif THC. Maka dari itu, penyesuaian rasio THC dan cannabidiol sering dilakukan untuk mendapatkan efek terapeutik yang diharapkan.

Review ini bertujuan untuk mengumpulkan literatur marijuana medis yang berkembang dan mengkaji risiko dan keuntungan terapeutik marijuana yang berpotensi dikembangkan. Selain itu, kompleksitas tanaman dan zat aktif cannabis ditelusuri terutama dalam pengobatan autisme.

Metode

Metode yang digunakan dalam review ini adalah penelusuran data penelitian-

penelitian baik klinik maupun pra-klinik yang dilakukan terhadap penggunaan marijuana dalam penanganan autisme atau *autism spectrum disorder* (ASD) berbasis Pubmed, Scopus dan Google Scholar dengan kata kunci “*medical marijuana*”, “*autism spectrum disorder*”, “*medical marijuana*”. Penelusuran dilakukan tanpa membatasi *index factor*.

Hasil

Autisme atau *autistic disorder* merupakan gangguan perkembangan pervasif yang ditunjukkan dengan gangguan dan kekurangan dalam interaksi sosial, sulit berkomunikasi dan terbatasnya rasa ingin tahu juga aktivitas (Dover and Couteur, 2007; Pardo and Eberhart, 2007). Selain itu, anak-anak penderita autisme sering menunjukkan agresi terhadap orang lain dan perilaku mencelakai diri, penyakit tidur juga gangguan makan. Autisme pada anak menyerang 1 dari 2000 anak, dengan persentase anak laki-laki berisiko 3 kali lebih tinggi dibanding anak perempuan. Autisme tidak dapat disamakan dengan keterbelakangan mental, akan tetapi tingkat

kecerdasan biasanya terbatas (IQ dibawah 70). Akan tetapi dalam beberapa kasus, 25% dari anak-anak dengan autisme memperoleh IQ yang tinggi, dinamakan sebagai '*high functional autism*'. Penyebab utama autisme belum dapat diketahui secara pasti, akan tetapi dapat disebabkan oleh beberapa faktor (termasuk genetik, lingkungan dan gangguan *neurobiochemical*) (Trottier et al, 2006).

Gold standard dalam terapi penanganan autisme pada anak adalah *Cognitive Behavioural Therapy*, dan dapat

diberikan pula terapi pendukung dengan *occupational therapy*, terapi fisik dan intervensi farmakologi (dengan obat-obatan anti-psikotik) (Trottier et al, 2006; Campbell, 2003; Eikeseth et al, 2007; Kurz et al, 2010; Myers and Johnson, 2008; Remington et al, 2007; Sallows and Graupner, 2005). Obat-obatan anti-psikotik, *inhibitor reuptake* serotonin, dan stimulan sering digunakan dalam menangani agresi dan kecendrungan melukai diri yang diderita pasien autisme (McPheeters et al, 2011).

Tabel 1. Manajemen farmakologi agresi pada pasien ASD

Obat	Rentang Umur (tahun)	Efek Samping	Referensi
Anti-Psikotik			
Haloperidol	2,6 -7,8	Sedasi, Distonik akut	Campbell et al, 1978
	2,3-7,9	Sedasi, meningkatkan iritabilitas	Anderson et al, 1989
Risperidone	18-43	Abnormal gait, sedasi	McDougle et al, 1998
	5-17	Berat badan naik,	McCracken et al, 2002

		meningkatkan	
		nafsu makan,	
		kelelahan	
	5-12	Berat badan	Shea et al, 2004
		naik,	
		menyebabkan	
		kantuk	
	5-17	Meningkatkan	Aman et al,
		berat badan,	2015
		nafsu makan	
		berlebihan,	
		enuresis	
Olanzapine	6-14	Meningkatkan	Hollander et al,
		berat badan,	2006
		sedasi	
Aripiprazole	6-17	Meningkatkan	Marcus et al,
		berat badan,	2009
		sedasi, EPS,	
		muntah,	
		insomnia	
	6-17	Meningkatkan	Owen et al,
		berat badan	2009
Lurasidone	6-17	Muntah,	Loebel et al,
		menyebabkan	2016
		rasa kantuk	

Pengobatan			
anti-epilepsi			
Asam valporic	6-20	Ruam kulit, meningkatkan berat badan, naiknya kadar amonias darah	Hellings et al, 2005
Pengobatan lain			
N-asetilsistein (NAC)	3,2-10,7	Gejala gastrointestinal	Harden et al, 2012
Naltroxone	2,9-7,8	Ditoleransi baik oleh tubuh	Campbell et al, 1992

Walaupun pengobatan secara farmakologis banyak digunakan untuk mengobati anak-anak dengan ASD, akan tetapi hasil efektivitas terapi yang dihasilkan sangatlah kecil (McPheeters, 2011). Obat-obatan yang menunjukkan efek baik dalam menghambat dan melawan perilaku kasar dan mencelakai diri, memiliki efek samping yang sangat besar, sehingga memberikan limitasi penggunaan pada pasien dengan gangguan parah atau risiko celaka yang sangat tinggi.

Senyawa cannabinoid merupakan kelompok senyawa kimia dengan afinitas berbeda pada reseptor *G-protein coupled membrane-bound*. Menurut penelitian Jung et al, 2012 dan Kurz dan Blaas, 2010 uji pra-klinis dan klinis atas cannabinoids sebagai terapi pengobatan untuk autisme telah dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui apakah dronabinol dapat digunakan secara aman pada autisme. Dan penelitian Jung et al, 2012 cannabinoid berpotensi untuk digunakan dalam terapi autisme karena aktivitas cannabinoid dapat meredakan

agresi pada reseptor CB1 dan CB2 pada otak.

Pembahasan

Cannabinoid diklasifikasikan berdasarkan sumber dan asalnya. *Phytocannabinoids* merupakan senyawa derivat dari cannabis dan tanaman lain, termasuk delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), dan cannabinol (CBN). Terdapat lebih dari 80 tipe cannabinoids yang telah diidentifikasi dan diisolasi dari tanaman marijuana (El-Alfy et al, 2010). Endocannabinoids merupakan bagian endogenus dari *phytocannabinoids* dan disintesis di tubuh menjadi anandamide (AEA) (Devane et al, 1992) dan 2-arachidonoylglycerol (2-AG) (Mechoilam et al, 1995). Sistem endocannabinoid (ECS)

terdiri atas (i) cannabinoid, (ii) endocannabinoid, (iii) enzim yang mensintesis dan mendegradasi senyawa tersebut.(Maccarrone et al, 2015)

Dronabinol atau tetrahydrocannabinol/ Δ -9-THC merupakan cannabinoid hasil purifikasi. THC banyak digunakan dalam bidang onkologi untuk mengurangi rasa mual dan pada terapi AIDS untuk meningkatkan nafsu makan, mengurangi rasa sakit kronik, *Inflammatory bowel diseases (Crohn's disease*, kolitis ulseratif) dan beberapa sklerosis untuk relaksasi otot dan sakit neuropati (Eikeseth et al, 2007). THC dapat juga digunakan dalam pengobatan depresi mayor dan sindrom *Tourette's* (Bisogno and Marzo, 2010; Crippa et al, 2010; Hasan et al, 2010).

Tabel 2. Tabel kandungan cannabinoids dan aplikasi potensial (Latorre et al, 2015)

Cannabinoid	Reseptor/ Mekanisme aksi	Aplikasi Potensial
Endogenous		
Anandamide (AEA)	CB1=CB2 agonis vaniloid reseptor	Cannabinoid pertama yang teridentifikasi
2-arachidonoyl glycerol (2-AG)	CB1 = CB2 agonis	Senyawa paling banyak ditemukan

Phytocannabinoid

Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC)	CB1=CB2 agonis parsial	Senyawa psikoaktif dari cannabis
Cannabinol (CBN)	CB2>CB1 agonis	Efek psikoaktif rendah, produk hasil degradasi THC
Cannabidiol (CBD) Epidiolex	Antagonis tidak langsung dari agonis CB1/CB2	Tidak memiliki efek psikotropik, digunakan dalam pengobatan Dravet syndrome (epilepsi)

Cannabinoid Sintetis

Hu-210	CB1=CB2 agonis parsial	Analog sintetik delta-9-THC, 100x lebih poten dalam mencegah inflamasi karena protein beta amyloid
Nabilone (Cesamet)	CB1=CB2 agonis parsial	Analog sintetik delta-9-THC Digunakan dalam mual induksi kemoterapi. Dapat digunakan sebagai analgesik pada nyeri neuropati
Dronabinol (Marinol)	CB1=CB2 agonis parsial	Analog sintetik delta-9-THC Digunakan dalam mual induksi kemoterapi, anoreksia akibat AIDS
Nabixomols (Sativex)	CB1=CB2 agonis parsial	Kombinasi THC dan CBD Trial Fase 3 untuk MS-spasticity dan nyeri kanker

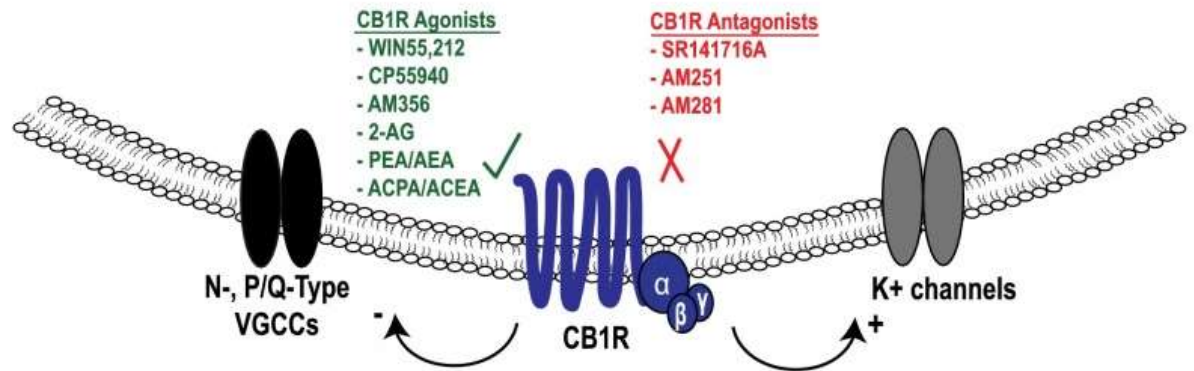
sistem endocannabinoid menjadi dasar dalam mengetahui mekanisme neuronal yang mendasari efek psikoaktif delta-9 THC pada marijuana. Studi awal menunjukkan bahwa depolarisasi post-sinaptik singkat akan mengurangi pelepasan neurotransmitter dari terminal rangsang ke sel purkinje di terminal cerebellum dan penghambat ke neuron pyramidal pada hippocampus (Llano et al, 1991; Pitler and Alger, 1992). Fenomena ini disebut “penekanan depolarisasi eksitasi/inhibisi” (DSE dan DSI, berurut). Depolarisasi post-sinaptik dipostulasikan untuk memicu pelepasan zat sehingga pelepasan neurotransmitter presinaptik terbatas. Aplikasi dari reseptor CB1 agonis (atau antagonis) akan meningkatkan (atau mencegah) DSE dan DSI, menunjukkan bahwa mediasi oleh ligan endogenus cannabinoid (Kreitzer et al, 2001; Kreitzer and Regehr, 2001; Pitler and Alger, 1992; Wilson et al, 2001). Endocannabinoids ini diidentifikasi sebagai ligan hidrofobik N-arachidonoyl etanolamida (anandamida) (Devane et al, 1992) dan 2-arachidonoyl

glycerol (2-AG) (Mechoulam et al, 1995; Sugiura et al, 1995).

Endocannabinoid akan bergerak menuju sel presinaptik dan mengikat reseptor CB1. Reseptor CB1 berpasangan dengan protein G terikat pada subunit Gi/o alfa pertussis. Aktivasi subunit alfa memicu disosiasi kompleks beta yang mengurangi produksi adenilat siklase dari adenosin monofosfat siklik (Glass and Felder, 1997), kemudian menghambat kanal kalsium tipe N- dan P/Q-voltage-gated (Mackie and Hille, 1992; Caulfield and Brown, 1992; Twitchell et al, 1997; Szabo et al, 2014), menstimulasi kanal kalium tipe A (Henry et al, 1995; Mackie et al, 1995; McAllister et al, 1999), dan menghambat pelepasan vesikular (Photowala et al, 2006). Mekanisme multipel ini mengurangi rangsangan sel prasinaptik dan ion kalsium, sehingga menurunkan pelepasan neurotransmitter. Reseptor CB1 juga dapat mengatur pelepasan neuromodulator presinaptik seperti asetilkolin, dopamin dan norepinefrin (Schlicker and Kathmann, 2001). Sinyal endocannabinoid dapat

memodulasi plastisitas sinapsis spesifik jangka panjang, termasuk potensiasi dan

depresi jangka panjang (Piomelli, 2003; Chevaleyre et al, 2006).



Gambar 1. Biosintesis, degradasi dan *signaling* endocannabinoids. *Signaling* presinaptik reseptor cannabinoid tipe 1 (CB1R) (Rosenberg et al, 2015)

Hingga saat ini, belum ada pernyataan atau penelitian resmi yang menyatakan penggunaan cannabinoids pada autisme dapat dilakukan. Akan tetapi, penelitian pra-klinis dan klinis atas cannabinoids sebagai terapi pengobatan untuk autisme telah dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui apakah dronabinol dapat digunakan secara aman pada autisme.

Belum terdapat literatur yang cukup memadai dalam penegasan keamanan penggunaan marijuana sebagai *treatment* terapi autisme. Akan tetapi, penelitian yang dilakukan hingga saat ini, termasuk diantaranya studi pra-klinik pada hewan

percobaan tikus dan studi klinis terhadap anak-anak penderita autisme di Austria menunjukkan hasil yang potensial dikembangkan lebih lanjut. Dalam penelitian pra-klinis, penelitian Jung et al, 2012 menunjukkan bahwa endocannabinoids (turunan dari senyawa cannabinoids) dapat digunakan dalam terapi pengobatan *Fragile X Syndrome*. *Fragile x syndrome* merupakan penyebab utama terjadinya autisme akibat genetik, dikarenakan hilangnya protein *fragile X retardation* yang meregulasi transduksi signal pada reseptor-5 metabotropik glutamat di otak. Hilangnya protein *fragile X retardation* memicu terjadinya depresi

jangka panjang dependen pada hippocampus dan cerebellum yang erat kaitannya dengan perilaku agresif. Selanjutnya, endocannabinoid 2-arachidonoyl-sn-glycerol akan membentuk kompleks makromolekul yang menyambung pada reseptor-5 metabotropik glutamat akan terhambat. Perubahan ini menyebabkan terganggunya depresi jangka panjang. Efek farmakologi dari *signalling* 2-arachidonoyl-sn-glycerol akan membenarkan kerusakan sinaptik dan memperbaiki abnormalitas defisiensi protein *fragile X mental retardation*. Hasil penelitian menunjukkan endocannabinoid signalosome dapat digunakan sebagai substrat molekular dalam sindroma *fragile X* dan berpotensi dijadikan target terapi.

Selanjutnya dalam penelitian Kurz dan Blaas, 2010, dilakukan uji klinis *prosepective single-case-study* terhadap pasien anak dengan autisme. Penggunaan dronabinol (delta-9-THC) diuji sebagai terapi tambahan dalam penanganan autisme pada anak. Hasilnya menunjukkan bahwa penggunaan dronabinol tanpa tambahan

atau penggunaan obat lain secara konsisten menunjukkan perkembangan konsisten terhadap beberapa faktor yang diobservasi, termasuk hiperaktivitas, *lethargy*, iritabilitas, *stereotypy* dan perlakuan kasar/agresi diukur dengan skala *Aberrant Behavior Checklist* (ABC). Dosis terapi selama periode uji adalah pasien mendapatkan tetes THC setiap pagi (0,62 mg THC) setiap pagi hari dan dosis ditingkatkan setiap hari dengan maksimum dosis yang dapat ditoleransi adalah 3,62 mg THC per harinya (2 tetes pagi hari, 1 tetes siang hari dan 3 tetes di malam hari). Selanjutnya, penelitian Kruger, 2006 dengan serangkaian uji klinis menunjukkan peningkatan dan perbaikan dalam perilaku mencelakai diri sendiri setelah pemberian terapi dronabinol (delta-9-THC).

Dari penelitian-penelitian yang telah dilakukan, data yang ditampilkan masih kurang kuat untuk memastikan bahwa penggunaan marijuana dapat digunakan dalam terapi ASD. Kurangnya penelitian yang mendukung, terlebih dengan tingginya efek samping dari

marijuana, tidak adanya data efikasi, keamanan atau dosis yang digunakan menyebabkan perkembangan marijuana medis dalam diagnosis kondisi *developmental* dan perilaku sulit berkembang. Selain itu, formulasi dari dronabinol oral atau cannabidiol dengan dosis yang jelas belum dapat diketahui, terlebih marijuana medis yang saat ini dijual masih dalam bentuk ruahan atau tanaman, sehingga kandungan cannabinoids tidak diketahui secara pasti yang akan berefek pada onset kerja obat yang tidak terprediksi.

Selain itu, kontroversi penggunaan marijuana dalam medis dan penelitian masih menjadi pertimbangan dalam penetapan undang-undang yang berlaku dalam penggunaan napza sebagai terapi pengobatan. Sehingga penelitian marijuana dalam terapi autisme sulit berkembang.

Simpulan

Belum ada pengujian data pengujian klinis yang merekomendasikan marijuana dapat digunakan secara aman untuk pengobatan agresi dan perilaku *self-injury* pada

penderita ASD. Namun berdasarkan mekanisme aksi dari cannabinoids dengan menghambat respetor CB1 dan CB2 pada otak sehingga menghasilkan efek sedasi, maka marijuana dapat digunakan sebagai kandidat terapi dalam penanganan ASD.

Ucapan Terimakasih

Terimakasih kepada Rizky Abdullah, Ph.D., Apt selaku dosen mata kuliah Metodologi Penelitian dan Statistika yang telah memfasilitasi dan memwadhahi penulisan review ini.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

Aman M, Rettiganti M, Nagaraja HN, et al. 2015. Tolerability, safety, and benefits of risperidone in children and adolescents with autism: 21-month follow-up after 8-week placebo-controlled trial. *J Child Adolesc*

- Psychopharmacol. 2015;25(6):482–493. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
- American Psychiatric Association. 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Anderson LT, Campbell M, Adams P, Small AM, Perry R, Shell J. 1989. The effects of haloperidol on discrimination learning and behavioral symptoms in autistic children. *J Autism Dev Disord.* 1989;19(2):227–239. [[PubMed](#)]
- Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, et al. 2010. Opposite effects of delta-9- tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(3):764-774
- Bisogno T, Di Marzo V. 2010. Cannabinoid Receptors and Endocannabinoids: Role in Neuroinflammatory and Neurodegenerative Disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets.*[in press]
- Borrelli F, Fasolino I, Romano B, Capasso R, Maiello F, Coppola D, Orlando P, Battista G, Pagano E, Di Marzo V, Izzo AA. 2013. Beneficial effect of the non-psychotropic plant cannabinoid cannabigerol on experimental inflammatory bowel disease. *Biochem Pharmacol.* 2013 May 1; 85(9): 1306-16.
- Campbell JM. 2003. Efficacy of behavioral interventions for reducing problem behavior in persons with autism: a quantitative synthesis of single-subject research. *Res Dev Disabil* 2003;24(2): 120-38.
- Campbell M, Anderson LT, Meier M, et al. 1978. A comparison of haloperidol and behavior therapy and their interaction in autistic children. *J Am Acad Child Psychiatry.* 1978;17(4):640–655.[[PubMed](#)]
- Campbell M, Anderson LT, Small AM, et al. 1993. Naltrexone in autistic

- children: behavioral symptoms and attentional learning. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1993;32(6):1283–1291. [[PubMed](#)]
- Caulfield MP, Brown DA. 1992. Cannabinoid receptor agonists inhibit Ca current in NG108-15 neuroblastoma cells via a pertussis toxin-sensitive mechanism. *Br J Pharmacol*. 1992;106:231–232. doi: 10.1111/j.1476-5381.1992.tb14321.x. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
- Chevalleyre V, Takahashi KA, Castillo PE. 2006. Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity in the CNS. *Annu Rev Neurosci*. 2006;29:37–76. doi: 10.1146/annurev.neuro.29.051605.112834. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
- Crippa JA, Zuardi AW, Hallak JE. 2010. Therapeutical use of the cannabinoids in psychiatry. *Rev Bras Psiquiatr* 2010;32 Suppl 1:S56-66.
- Devane WA et al. 1992. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 1992;258(5090):1946–9
- Devane WA, et al. 1992. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 1992;258:1946–1949. doi: 10.1126/science.1470919. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
- Dover CJ, Le Couteur A. 2007. How to diagnose autism. *Arch Dis Child* 2007;92(6):540-5.
- Eikeseth S, Smith T, Jahr E, Eldevik S. 2007. Outcome for children with autism who began intensive behavioral treatment between ages 4 and 7: a comparison controlled study. *Behav Modif* 2007; 31(3):264-78.
- Eikeseth S, Smith T, Jahr E, Eldevik S. 2007. Outcome for children with autism who began intensive behavioral treatment between ages 4 and 7: a comparison controlled

- study. *Behav Modif* 2007; 31(3):264-78.
- El-Alfy AT et al. 2010. Antidepressant-like effect of delta9-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids isolated from *Cannabis sativa* L. *Pharmacol Biochem Behav.* 2010;95(4):434–42
- Glass M, Felder CC. 1997. Concurrent stimulation of cannabinoid CB1 and dopamine D2 receptors augments cAMP accumulation in striatal neurons: evidence for a Gs linkage to the CB1 receptor. *J Neurosci.* 1997;17:5327–5333. [[PubMed](#)]
- Hardan AY, Fung LK, Libove RA, et al. 2012. A randomized controlled pilot trial of oral N-acetylcysteine in children with autism. *Biol Psychiatry.* 2012;71(11):956–961. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Hasan A, Rothenberger A, Münchau A, Wobrock T, Falkai P, Roessner V. 2010. Oral Delta 9-tetrahydrocannabinol improved refractory Gilles de la Tourette syndrome in an adolescent by increasing intracortical inhibition: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30(2):190-2.
- Hastings RP, Kovshoff H, Ward NJ, degli Espinosa F, Brown T, Remington B. 2005. Systems analysis of stress and positive perceptions in mothers and fathers of pre-school children with autism. *J Autism Dev Disord.* 2005;35(5):635–644. [[PubMed](#)]
- Hellings JA, Weckbaugh M, Nickel EJ, et al. 2005. A double-blind, placebo-controlled study of valproate for aggression in youth with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2005;15(4):682–692. [[PubMed](#)]
- Henry DJ, Chavkin C. 1995. Activation of inwardly rectifying potassium channels (GIRK1) by co-

- expressed rat brain cannabinoid receptors in *Xenopus* oocytes. *Neurosci Lett*. 1995;186:91–94. doi: 10.1016/0304-3940(95)11289-9. [[PubMed](#)][[Cross Ref](#)]
- Herkenham M, Lynn AB, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, Rice KC. 1991. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. *J Neurosci*. 1991 Feb; 11(2): 563-83.
- Hollander E, Wasserman S, Swanson EN, et al. 2006. A double-blind placebo-controlled pilot study of olanzapine in childhood/adolescent pervasive developmental disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006;16(5):541–548. [[PubMed](#)]
- Huestis MA, Gorelick DA, Heishman SJ, Preston KL, Nelson RA, Moolchan ET, Frank RA. 2001. Blockade of effects of smoked marijuana by the CB1-selective cannabinoid receptor antagonist SR141716. *Arch Gen Psychiatry*. 2001 Apr; 58(4): 322-8.
- Izzo AA, Borrelli F, Capasso R, Di Marzo V, Mechoulam R. 2009. Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends Pharmacol Sci*. 2009 Oct; 30(10): 515-27.
- Jung KM, Sepers M, Henstridge, Lassalle, et al. 2012. Uncoupling of the endocannabinoid signaling complex in a mouse model of fragile X syndrome. *Nature Communications* 2012;3:1080 doi: 10.1038/ncomms2045.
- Kaartinen M, Puura K, Helminen M, Salmelin R, Pelkonen E, Juujärvi P. 2014. Reactive aggression among children with and without autism spectrum disorder. *J Autism Dev*

- Disord. 2014;44(10):2383–2391. [[PubMed](#)]
- Kreitzer AC, Regehr WG. 2001. Cerebellar depolarization-induced suppression of inhibition is mediated by endogenous cannabinoids. *J Neurosci.* 2001;21:RC174.[[PubMed](#)]
- Kreitzer AC, Regehr WG. 2001. Retrograde inhibition of presynaptic calcium influx by endogenous cannabinoids at excitatory synapses onto Purkinje cells. *Neuron.* 2001;29:717–727. doi: 10.1016/S0896-6273(01)00246-X. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
- Kruger T, Christophersen E. 2006. An open label study of the use of dronabinol (Marinol) in the management of treatment-resistant self-injurious behavior in 10 retarded adolescent patients. *J Dev Behav Pediatr.* 2006;27(5):433
- Kurz R, Blaas K. 2010. Use of dronabinol (delta-9-THC) in autism: a prospective single-case-study with an early infantile autistic child. *Cannabinoids* 2010;5:4-6.
- Kurz R, Muchitsch E, Feucht M. 2010. Cognitive Behavioral Therapy in Children with Autistic Disorder A Prospective Long-time Observational Study. 2010, [in press]
- Latorre Julius GS, Schmidt EB. 2015. Cannabis, Cannabinoids, and Cerebral Metabolism: Potential Applications in Stroke and Disorders of the Central Nerveous System. *Curr Cardiol Rep* (2015) 17:72. DOI 10.1007/s11886-015-0627-3
- Lecavalier L, Leone S, Wiltz J. 2006. The impact of behaviour problems on caregiver stress in young people with autism spectrum disorders. *J Intellect Disabil Res.* 2006;50(3):172–183. [[PubMed](#)]

- Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, et al. 2012. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2012;2:e94.
- Llano I, et al. 1991. Synaptic- and agonist-induced excitatory currents of Purkinje cells in rat cerebellar slices. *J Physiol*. 1991;434:183–213. doi: 10.1113/jphysiol.1991.sp018465. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
- Loebel A, Brams M, Goldman RS, et al. 2016. Lurasidone for the treatment of irritability associated with autistic disorder. *J Autism Dev Disord*. 2016;46(4):1153–1163. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Maccarrone M et al. 2015. Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends Pharmacol Sci*. 2015;36(5):277–96.
- Mackie K, et al. 1995. Cannabinoids activate an inwardly rectifying potassium conductance and inhibit Q-type calcium currents in AtT20 cells transfected with rat brain cannabinoid receptor. *J Neurosci*. 1995;15:6552–6561. [[PubMed](#)]
- Mackie K, Hille B. 1992. Cannabinoids inhibit N-type calcium channels in neuroblastoma-glioma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89:3825–3829. doi: 10.1073/pnas.89.9.3825. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
- Marcus RN, Owen R, Kamen L, et al. 2009. A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(11):1110–1119. [[PubMed](#)]
- Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. 1990. Structure of a cannabinoid receptor

- and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*. 1990 Aug 9; 346(6284): 561-4.
- McAllister SD, et al. 1999. Cannabinoid receptors can activate and inhibit G protein-coupled inwardly rectifying potassium channels in a xenopus oocyte expression system. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;291:618–626. [[PubMed](#)]
- McCracken JT, McGough J, Shah B, et al. 2002. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med*. 2002;347(5):314–321. [[PubMed](#)]
- McDougle CJ, Holmes JP, Carlson DC, Pelton GH, Cohen DJ, Price LH. 1998. 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. [[PubMed](#)]
- McPheeters ML, Warren Z, Sathe N, Bruzek JL, Krishnaswami S, Jerome RN, VeenstraVanderWeele J. 2011. A systematic review of medical treatments for children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2011;127:e1312-e1321.
- Mechoulam R et al. 1995. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol*. 1995;50(1):83–90
- Mechoulam R, et al. 1995. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol*. 1995;50:83–90. doi: 10.1016/0006-2952(95)00109-D. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
- Mehmedic Z, Chandra S, Slade D, et al. 2010. Potency trends of Delta9-THC and other cannabinoids in confiscated cannabis preparations from 1993 to 2008. *J Forensic*

- Sci. 2010 Sep;55(5):1209–1217. [[PubMed](#)]
- Myers SM, Johnson CP. 2008. American Academy of Pediatrics Council on Children With Disabilities. Management of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2008;121(4):828-30.
- Owen R, Sikich L, Marcus RN, et al. 2009. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics*. 2009;124(6): 1533–1540. [[PubMed](#)]
- Pagano E, Montanaro V, Di Girolamo A, Pistone A, Altieri V, Zjawiony JK, Izzo AA, Capasso R. 2015. Effect of non-psychotropic plant-derived cannabinoids on bladder contractility: focus on cannabigerol. *Nat Prod Commun*. 2015 Jun; 10(6): 1009-12.
- Pardo CA, Eberhart CG. 2007. The neurobiology of autism. *Brain Pathol* 2007;17(4):434-47.
- Pazos MR, Núñez E, Benito C, Tolón RM, Romero J. 2005. Functional neuroanatomy of the endocannabinoid system. *Pharmacol Biochem Behav*. 2005 Jun; 81(2): 239-47.
- Pertwee RG. 2015. Endocannabinoids and Their Pharmacological Actions. *Handb Exp Pharmacol*. 2015; 231: 1-37
- Photowala H, et al. 2006. G protein betagamma-subunits activated by serotonin mediate presynaptic inhibition by regulating vesicle fusion properties. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:4281–4286. doi: 10.1073/pnas.0600509103. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
- Piomelli D. 2003. The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4:873–884. doi: 10.1038/nrn1247. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]

- Pitler TA, Alger BE. 1992. Postsynaptic spike firing reduces synaptic GABA_A responses in hippocampal pyramidal cells. *J Neurosci*. 1992;12:4122–4132. [[PubMed](#)]
- Radwan MM, ElSohly MA, El-Alfy AT, Ahmed SA, Slade D, Husni AS, Manly SP, Wilson L, Seale S, Cutler SJ, Ross SA. 2015. Isolation and Pharmacological Evaluation of Minor Cannabinoids from High-Potency Cannabis sativa. *J Nat Prod*. 2015 Jun 26; 78(6): 1271-6.
- Remington B, Hastings RP, Kovshoff H, degli Espinosa F, Jahr E, Brown T, Alsford P, Lemaic M, Ward N. 2007. Early intensive behavioral intervention: outcomes for children with autism and their parents after two years. *Am J Ment Retard* 2007;112(6):418-38.
- Rosenberg EC, Tsien RW, Whalley BJ, Devinsky O. 2015. Cannabinoids and Epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2015 Oct; 12(4): 747-768. doi: [10.1007/s13311-015-0375-5](#).
- Sallows GO, Graupner TD. 2005. Intensive behavioral treatment for children with autism: four-year outcome and predictors. *Am J Ment Retard* 2005; 110(6):417-38.
- Schlicker E, Kathmann M. 2001. Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. *Trends Pharmacol Sci*. 2001;22:565–572. doi: [10.1016/S0165-6147\(00\)01805-8](#). [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
- Shea S, Turgay A, Carroll A, et al. 2004. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics*. 2004;114(5): e634–e641. [[PubMed](#)]
- Sugiura T, et al. 1995. 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;215:89–97.

- doi:
10.1006/bbrc.1995.2437. [[PubMed](#)]
[d](#)] [[Cross Ref](#)]
- Szabo GG, et al. 2014. Presynaptic calcium channel inhibition underlies CB(1) cannabinoid receptor-mediated suppression of GABA release. *J Neurosci*. 2014;34:7958–7963. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0247-14.2014. [[PubMed](#)][[Cross Ref](#)]
- Trottier G, Srivastava L, Walker CD. 2006. Etiology of infantile autism: a review of recent advances in genetic and neurobiological research. *J Psychiatry Neurosci* 1999;24(2):103-15. Di Marzo V, De Petrocellis L. Plant, synthetic, and endogenous cannabinoids in medicine. *Annu Rev Med* 2006; 57:553-74.
- Twitchell W, Brown S, Mackie K. 1997. Cannabinoids inhibit N- and P/Q-type calcium channels in cultured rat hippocampal neurons. *J Neurophysiol*. 1997;78:43–50. [[PubMed](#)]
- Wilson RI, Kunos G, Nicoll RA. 2001. Presynaptic specificity of endocannabinoid signaling in the hippocampus. *Neuron*. 2001;31:453–462. doi: 10.1016/S0896-6273(01)00372-5. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
- Winstock AR, Ford C, Witton J. 2010. Assessment and management of cannabis use disorders in primary care. *BMJ*. 2010;340:c1571. [[PubMed](#)]