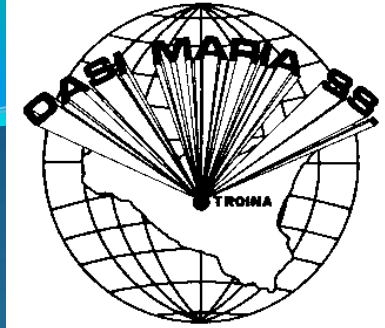




Il trattamento con taurina nella sindrome di Angelman: studio in aperto

Maurizio Elia, Serafino Buono, Grazia Trubia,
Antonio Nicotera, Raffaele Ferri
IRCCS “Associazione Oasi Maria SS”
Troina (EN)

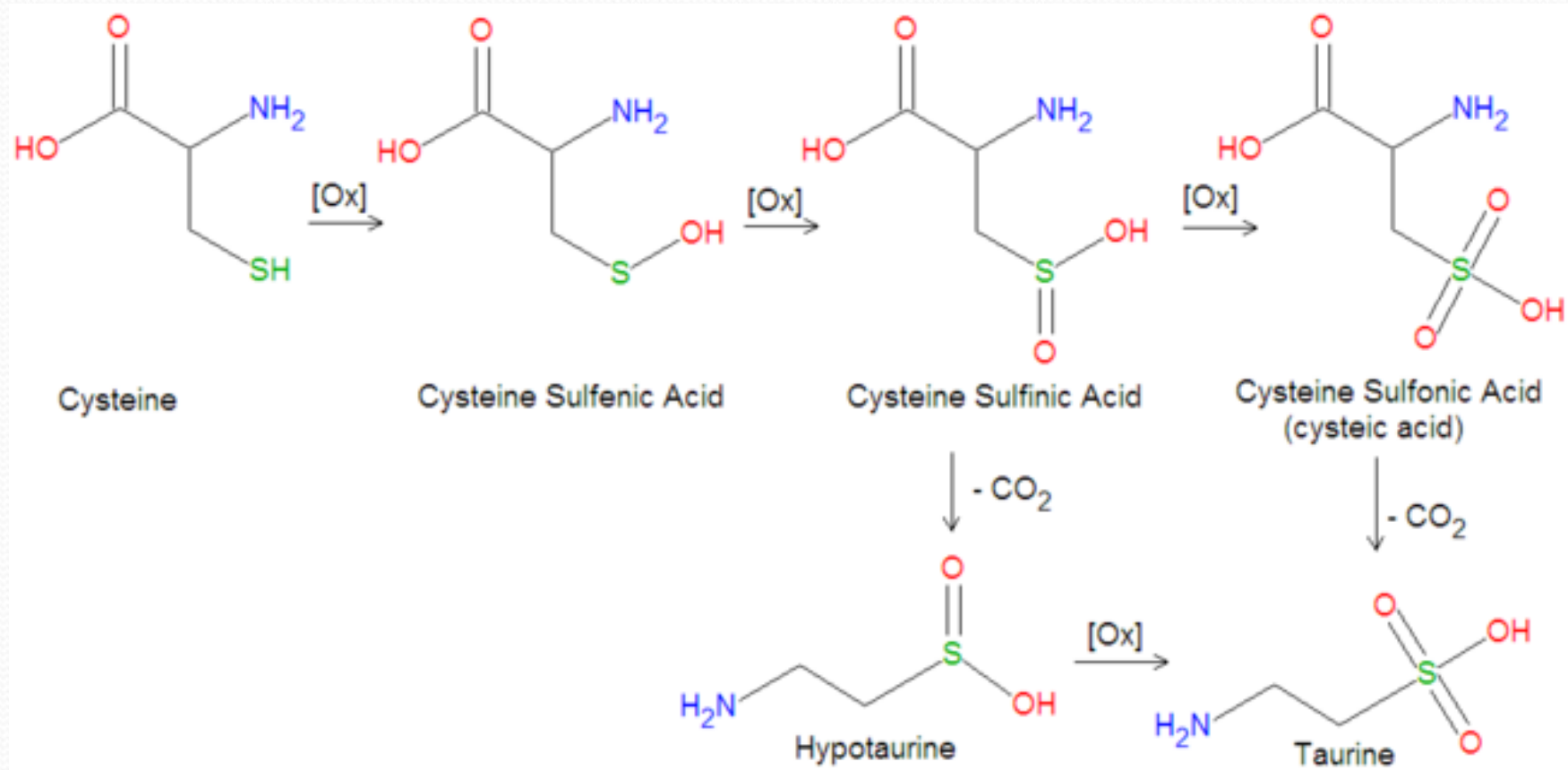


**XXIII
CONGRESSO**

5-6-7 OTTOBRE 2018

Hotel Domus Pacis Assisi

Biosintesi della taurina



Taurina: proprietà

- La **taurina** (dal latino *taurus*, toro, dato che originariamente è stata isolata dalla bile del toro da Friedrich Tiedemann e Leopold Gmelin) o **acido 2-amminoetanossolfonico**, è una sostanza chimica acida abbondante in molti tessuti di diversi animali, uomo incluso
- Non è incorporata nelle proteine, ma si ritrova libera nei tessuti; le più alte concentrazioni di taurina si riscontrano nei neutrofili e nella retina e i pool più abbondanti nel muscolo scheletrico e cardiaco
- L'escrezione della taurina avviene attraverso le urine o la bile (come sali biliari)
- La taurina è coinvolta in diversi processi fisiologici che includono la coniugazione degli acidi biliari, l'osmoregolazione, la detossificazione degli xenobiotici, la stabilizzazione della membrana cellulare, la modulazione del flusso di calcio cellulare, la modulazione dell'eccitabilità neuronale

Taurina ed epilessia: meccanismi d'azione

- la taurina riduce il rilascio di D-aspartato, l'analogo dell'L-glutammato, in fettine corticostriatali (Molchanova et al., 2006)
- la taurina protegge probabilmente i neuroni dall'eccitotossicità neuronale indotta dal glutammato, abbassando il livello intracellulare di Ca^{2+} libero (El Idrissi and Trenkner, 1999; Chen et al., 2001)
- la taurina protegge i neuroni dall'eccitotossicità da glutammato prevenendo la depolarizzazione della membrana indotta dal glutammato, probabilmente attraverso un meccanismo di apertura dei canali al cloro (Oja et al., 1990)
- la taurina può avere un ruolo nello stabilire un equilibrio tra i processi eccitatori ed inibitori nel cervello (Maciejak et al., 2009); preferenzialmente, interagisce con i recettori GABA A (Malminen and Kontro, 1986), attivandoli, ma meno efficacemente del GABA stesso (del Olmo et al., 2000; Frosini et al., 2003)
- la taurina agisce come più forte agonista per i recettori che contengono la subunità β_2 presente nel giro dentato, nella substantia nigra, nello strato molecolare del cervelletto, nei nuclei mediali del talamo e nel campo ippocampale CA₃ (Bureau and Olsen, 1991)
- durante lo sviluppo, il target recettoriale della taurina subisce uno shift dai recettori per la glicina a quelli per il GABA_A (Tang et al., 2008)
- il rilascio di taurina dai neuroni può anche ridurre il rigonfiamento cellulare e così aiutare i neuroni ad osmoregolare sotto condizioni eccitotossiche (Eppler et al., 1999)



Article

Taurine Administration Recovers Motor and Learning Deficits in an Angelman Syndrome Mouse Model

Sara Guzzetti ^{1,†}, Luciano Calzari ^{1,†}, Lucia Buccarello ¹, Valentina Cesari ², Ivan Toschi ² , Stefania Cattaldo ³, Alessandro Mauro ^{3,4,5}, Francesca Pregnolato ⁶, Silvia Michela Mazzola ⁷ and Silvia Russo ^{1,*}

¹ Cytogenetics and Molecular Genetics Laboratory, Istituto Auxologico Italiano, IRCCS, 20145 Milano, Italy; guzzettisara@virgilio.it (S.G.); luciano.calza@gmail.com (L.C.); lucia.buccarello@marionegri.it (L.B.)

² Department of Agricultural and Environmental Sciences, Università degli Studi di Milano, 20133 Milano, Italy; valentina.cesari@unimi.it (V.C.); ivan.toschi@unimi.it (I.T.)

³ Laboratory of Clinical Neurobiology, Istituto Auxologico Italiano, IRCCS, 28824 Piacavallo-Verbania, Italy; s.cattaldo@auxologico.it (S.C.); mauro@auxologico.it (A.M.)

⁴ Division of Neurology and Neurorehabilitation, Istituto Auxologico Italiano, IRCCS, 28824 Piacavallo-Verbania, Italy

⁵ Department of Neurosciences, Università di Torino, 10126 Torino, Italy

⁶ Experimental Laboratory of Immunological and Rheumatologic Researches, Istituto Auxologico Italiano, IRCCS, 20145 Milano, Italy; francesca.pregnolato@gmail.com

⁷ Department of Veterinary Medicine, Università degli Studi di Milano, 20133 Milano, Italy; silvia.mazzola@unimi.it

* Correspondence: s.russo@auxologico.it; Tel.: +39-02-619113036; Fax: +39-02-619113033

† These authors contributed equally to this work.

Received: 1 March 2018; Accepted: 30 March 2018; Published: 5 April 2018



Abstract: Angelman syndrome (AS, MIM 105830) is a rare neurodevelopmental disorder affecting 1:10–20,000 children. Patients show moderate to severe intellectual disability, ataxia and absence of speech. Studies on both post-mortem AS human brains and mouse models revealed dysfunctions in the extra synaptic gamma-aminobutyric acid (GABA) receptors implicated in the pathogenesis. Taurine is a free intracellular sulfur-containing amino acid, abundant in brain, considered an inhibiting neurotransmitter with neuroprotective properties. As **taurine acts as an agonist of GABA-A receptors**, we aimed at investigating whether it might ameliorate AS symptoms. Since mice weaning, we orally administered **1 g/kg/day taurine** in water to **Ube3a-deficient mice**. To test the improvement of motor and cognitive skills, Rotarod, Novel Object Recognition and Open Field tests were assayed **at 7, 14, 21 and 30 weeks**, while biochemical tests and amino acid dosages were carried out, respectively, by Western-blot and high-performance liquid chromatography (HPLC) on frozen whole brains. **Treatment of Ube3a^{m-/p+} mice with taurine significantly improved motor and learning skills and restored the levels of the post-synaptic PSD-95 and pERK1/2-ERK1/2 ratio to wild type values. No side effects of taurine were observed.** Our study indicates taurine administration as a potential therapy to ameliorate motor deficits and learning difficulties in AS.

Taurina: dosi terapeutiche

- adulti: per os, 500 mg-3 g/die, in dosi refratte
- bambini: per os, 250 mg-1 g/die, in dosi refratte
- epilessia: 100-500 mg/die (fino a 1,5 g/die)

Taurina: effetti avversi

- prurito, intenso, transitorio (pazienti con psoriasi, trattati con 2 g/die)
- nausea, cefalea, vertigini, disturbi della marcia (pazienti con epilessia trattati con 1,5 g/die)
- ipotermia e iperkalemia (pazienti con insufficienza surrenalica scompensata)

Disegno del trial - 1

- Studio in aperto
- Centro coordinatore: IRCCS “Associazione Oasi Maria SS”, Troina (EN)
- Soggetti di sesso maschile e femminile dai 2 anni in su in grado di completare lo studio
- Consenso informato scritto firmato dai genitori o dai legali rappresentanti
- Obiettivo primario: valutare l’impatto della taurina sull’adattamento, sui disturbi motori e comportamentali, sull’epilessia nella sindrome di Angelman
- Obiettivo secondario: valutare la tollerabilità della taurina

Disegno del trial - 2

- *Criteri di inclusione:* 1) soggetti con sindrome di Angelman geneticamente confermata di età superiore a 2 anni; 2) consenso informato firmato dai genitori o dai legali rappresentanti
- *Criteri di esclusione:* 1) soggetti con sindrome di Angelman non confermata geneticamente; 2) età inferiore ai 2 anni; 3) assenza di consenso informato firmato; 4) presenza di insufficienza renale o di iperkaliemia; 5) assunzione nelle 4 settimane precedenti di taurina; 6) allergia accertata alla taurina; 7) presenza di patologie internistiche gravi o di altre condizioni in grado di inficiare lo svolgimento dello studio

Disegno del trial - 3

- Numero di soggetti previsti: 10-20
- Durata: 12 mesi
- Schema di trattamento: *3-17 anni*: 500-1.000 mg/die, in due dosi (a giudizio dell'esaminatore);
> 18 anni: 1.000-2.000 mg/die, in due dosi (a giudizio dell'esaminatore)
- Durata della titolazione: secondo andamento clinico

Disegno del trial - 4

- Procedure*:
 - ✓ *t₀* (prima dell'inizio del trattamento): esami ematici di routine, CGI, ABAS, ABC
 - ✓ *t₆* (a sei mesi dall'inizio del trattamento): esami ematici di routine, CGI, ABAS, ABC
 - ✓ *t₁₂* (a 12 mesi dall'inizio del trattamento): esami ematici di routine, questionario generale, CGI, ABAS, ABC
- * (questionario e scale sono stati compilati dai genitori o dai caregiver)

Amino Taurina 500

Taurina

Integratore alimentare contenente l'aminoacido Taurina in forma libera. La taurina è l'aminoacido più abbondante nella retina ed è coinvolto in numerosi processi fisiologici metabolici.

La taurina è coinvolta nella sintesi di acidi biliari, composti prodotti nel fegato ed essenziali per la digestione dei grassi poiché permettono l'emulsione ed eliminazione dei lipidi. Gli acidi biliari sono inoltre coinvolti nell'assorbimento delle vitamine liposolubili.

Certificato KOF-K di Solgar n.K-1250.

CLINICAL GLOBAL IMPRESSIONS

CGI - # 028

Cognome e Nome..... Data di nascita.....

Codice Paziente..... Valutatore..... Data valutazione.....

1 - GRAVITÀ DELLA MALATTIA

IN BASE ALLA VOSTRA ESPERIENZA CON QUESTO TIPO DI PAZIENTI, QUANTO È AMMALATO, DAL PUNTO DI VISTA PSICHICO, IL PAZIENTE IN QUESTO MOMENTO?

- | | |
|--|--------------------------------|
| 0 = Non è stato valutato | 4 = Moderatamente ammalato |
| 1 = Normale (assenza di malattia psichica) | 5 = Notevolmente ammalato |
| 2 = Solo marginalmente ammalato | 6 = Gravemente ammalato |
| 3 = Lievemente ammalato | 7 = È tra i pazienti più gravi |

*Alla valutazione iniziale i due item che seguono non devono essere valutati
e verrà segnato per entrambi «Non valutato»*

2 - MIGLIORAMENTO GLOBALE

IN CHE MISURA SONO CAMBIATE LE CONDIZIONI DEL PAZIENTE RISPETTO ALL'INIZIO DEL TRATTAMENTO?

- | | |
|------------------------------|------------------------------|
| 0 = Non è stato valutato | 4 = Nessun cambiamento |
| 1 = Molto migliorate | 5 = Lievemente peggiorate |
| 2 = Moderatamente migliorate | 6 = Moderatamente peggiorate |
| 3 = Lievemente migliorate | 7 = Molto peggiorate |

3 - INDICE DI EFFICACIA

VALUTARE QUESTO ITEM SOLO IN BASE ALL'EFFICACIA DEL TRATTAMENTO. SCEGLIERE LE VOCI CHE MEGLIO DESCRIVONO L'EFFETTO TERAPEUTICO E GLI EFFETTI COLLATERALI: SEGNARE LA CASELLA CHE SI TROVA NEL PUNTO DI INTERSEZIONE DELLE DUE VOCI.

ESEMPIO: Se l'effetto terapeutico è valutato come «moderato» e gli effetti collaterali sono giudicati come «non interferiscono in maniera significativa con le prestazioni del paziente», segnare la casella '06'.

EFFETTI COLLATERALI

NON VALUTATO = 00					
EFFETTO TERAPEUTICO	NESSUNO	NON INTERFERISC. in misura significat. con le prestaz. del p.	INTERFERISC. in misura significativa con le prestaz. del paziente	PREVALGONO sull'effetto terapeutico	
NOTEVOLE - Netto miglioramento Remissione completa o quasi di tutti i sintomi	01	02	03	04	
MODERATO - Sensibile miglioramento Remissione parziale dei sintomi	05	06	07	08	
LIEVE - Scarso miglioramento, che non implica modificazioni delle modalità di assistenza	09	10	11	12	
IMMODIFICATO O PEGGIORATO	13	14	15	16	



Patti L. Harrison e Thomas Oakland

Adattamento italiano a cura di
Rosa Ferri, Arturo Orsini e Monica Rea

Scheda di valutazione per genitore/caregiver

0-5 anni

INFORMAZIONI SUL BAMBINO

Nome e cognome: _____

Scuola e classe: _____ Città: _____

Sesso: ☐ Femmina ☐ Maschio

Il bambino ha qualche difficoltà? ☐ Sì ☐ No

Se sì, specificare: _____

	Anno	Mese	Giorno
Data di compilazione			
Data di nascita			
Età			

INFORMAZIONI SUL GENITORE/CAREGIVER

La sua relazione con il bambino che sta valutando:

☐ Genitore ☐ Nonno ☐ Tutore ☐ Altro, specificare: _____

☐ Madre: Nome e cognome: _____

Età: _____ Tipo di lavoro: _____

Titolo di studio: _____

☐ Padre: Nome e cognome: _____

Età: _____ Tipo di lavoro: _____

Titolo di studio: _____

Numero di fratelli che il bambino ha:

☐ nessuno ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 o più

Copyright © 2003 by Western Psychological Services. Translated and reprinted by permission of the publisher, Western Psychological Services. Not to be reproduced in any form without written permission of Western Psychological Services, 12031 Wilshire Boulevard, Los Angeles, California 90025, USA. All rights reserved.

Copyright © 2003 Western Psychological Services. Tradotto e stampato su autorizzazione dell'editore, Western Psychological Services. Non può essere riprodotto in alcuna forma senza autorizzazione scritta dell'editore, Western Psychological Services, 12031 Wilshire Boulevard, Los Angeles, California 90025, USA. Tutti i diritti riservati.



Patti L. Harrison e Thomas Oakland

Adattamento italiano a cura di
Rosa Ferri, Arturo Orsini e Monica Rea

Scheda di valutazione per genitore

5-21 anni

INFORMAZIONI SUL BAMBINO/RAGAZZO

Nome e cognome: _____

Scuola e classe: _____ Città: _____

Sesso: ☐ Femmina ☐ Maschio

Il bambino/ragazzo ha qualche difficoltà? ☐ Sì ☐ No

Se sì, specificare: _____

	Anno	Mese	Giorno
Data di completamento			
Data di nascita			
Età			

Occupazione: ☐ Lavoro part-time ☐ Lavoro a tempo pieno ☐ Nessuna occupazione

INFORMAZIONI SUL GENITORE

La sua relazione con il bambino/ragazzo che sta valutando:

☐ Genitore ☐ Nonno ☐ Tutoro ☐ Altro, specificare: _____

☐ Madre: Nome e cognome: _____

Età: _____ Tipo di lavoro: _____

Titolo di studio: _____

☐ Padre: Nome e cognome: _____

Età: _____ Tipo di lavoro: _____

Titolo di studio: _____

Numero di fratelli che il bambino/ragazzo ha:

☐ Nessuno ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 o più

Copyright © 2000, 2003 by Western Psychological Services. Translated and reprinted by permission of the publisher, Western Psychological Services. Not to be reproduced in any form without written permission of Western Psychological Services, 12031 Wilshire Boulevard, Los Angeles, California 90025, USA. All rights reserved.

Copyright © 2000, 2003 Western Psychological Services. Tradotto e stampato su autorizzazione dell'editore, Western Psychological Services. Non può essere riprodotto in alcuna forma senza autorizzazione scritta dell'editore, Western Psychological Services, 12031 Wilshire Boulevard, Los Angeles, California 90025, USA. Tutti i diritti riservati.



Patti L. Harrison e Thomas Oakland

Adattamento italiano a cura di
Rosa Ferri, Arturo Orsini e Monica Rea

Scheda di valutazione per adulto

16-89 anni

INFORMAZIONI SULL'ADULTO

Nome e cognome: _____

Sesso: ☐ Femmina ☐ Maschio

Istruzione (in anni): _____

Occupazione: _____

L'adulto ha qualche condizione di difficoltà

o disabilità? ☐ Sì ☐ No

	Area	Nota	Score
Data di compilazione			
Data di nascita			
Sex			

Se sì, specificare: _____

Occupazione: ☐ Lavoro part-time ☐ Lavoro a tempo pieno ☐ Nessuna occupazione

☐ Altro: _____

INFORMAZIONI SUL VALUTATORE

Nome e cognome: _____

Età: _____ Occupazione: _____

La sua relazione con la persona che sta valutando:

☐ Autovalutazione ☐ Genitore ☐ Coniuge ☐ Partner

☐ Fratello/sorella ☐ Figlio ☐ Altro parente: _____

☐ Compagno di stanza/casa ☐ Amico ☐ Insegnante ☐ Supervisore ☐ Tutore

☐ Altro: _____

Copyright © 2000, 2003 by Western Psychological Services. Translated and reprinted by permission of the publisher, Western Psychological Services. Not to be reproduced in any form without written permission of Western Psychological Services, 12001 Wilshire Boulevard, Los Angeles, California 90025, USA. All right reserved.

Copyright © 2000, 2003 Western Psychological Services. Tradotto e stampato su autorizzazione dell'editore, Western Psychological Services. Non può essere riprodotto in alcuna forma senza autorizzazione scritta dell'editore, Western Psychological Services, 12001 Wilshire Boulevard, Los Angeles, California 90025, USA. Tutti i diritti riservati.

Aberrant Behavior Checklist (A.B.C. – Italian Version)

Nome paziente _____

data di nascita _____

data di somministrazione _____

Esaminatore _____

Translated (2015)

Inserire il punteggio nella relativa casella in "neretto"

0= problema non presente

1= il problema si presenta in modo lieve/poco frequente

2= Problema presente in modo moderato

3= Problema presente in modo grave

N°		Irrita.	Socia.	Ipera.	Ling.	Stere.
1	E' eccessivamente attivo a casa ed a scuola					
2	Si fa male da solo					
3	Sembra svogliato, pigro, inattivo					
4	E' aggressivo con altre persone od oggetti					
5	Piange isolato dagli altri					
6	Compie movimenti del corpo senza senso					
7	Spesso è chiassoso, rumoroso					
8	Urla senza apparente motivo					
9	Parla troppo					
10	Presenta improvvisi scatti d'ira					
11	Ha movimenti stereotipati o ripetitivi					
12	Fissa gli spazi "vuoti", sembra preoccupato					
13	E' impulsivo					
14	Si irrita facilmente					
15	Non riesce a stare seduto e tranquillo per molto tempo					
16	Preferisce le attività solitarie					
17	Talvolta ha un comportamento bizzarro					
18	E' disobbediente e difficile da controllare					
19	A volte urla inappropriatamente					
20	Non cambia espressioni facciali (assenza di reattività emotiva)					

21	Disturba gli altri					
22	Dice le stesse cose continuamente					
23	Guarda gli altri ma non interagisce con loro					
24	Non collabora					
25	Sembra depresso					
26	Non gradisce il contatto fisico					
27	Muove la testa avanti e indietro					
28	Non presta attenzione a ciò che fa					
29	Richiede le cose immediatamente					
30	Si isola dagli altri					
31	Disturba durante le attività di gruppo					
32	Rimane fermo in piedi o seduto per lungo tempo					
33	Parla da solo					
34	Piange per piccole cose					
35	Ha movimenti ripetitivi alle mani, alla testa o al corpo					
36	Cambia umore facilmente					
37	A volte sembra non reagire agli stimoli esterni					
38	Non sta seduto in classe					
39	Non riesce a rimanere seduto per molto tempo					
40	Non si fa prendere in braccio, evita il contatto con gli altri					

41	Piange e urla senza motivo	☐	☐	☐	☐	☐
42	Preferisce stare solo	☐	☐	☐	☐	☐
43	Tende a non comunicare (ne con gesti ne parole)	☐	☐	☐	☐	☐
44	E' facilmente distraibile	☐	☐	☐	☐	☐
45	Agita o sbatte le mani ripetutamente	☐	☐	☐	☐	☐
46	Ripete le frasi più e più volte.	☐	☐	☐	☐	☐
47	Batte i piedi, sbatte oggetti	☐	☐	☐	☐	☐
48	Spesso corre e/o salta nella stanza	☐	☐	☐	☐	☐
49	Si dondola col corpo avanti e indietro	☐	☐	☐	☐	☐
50	Fa male agl'altri o a se stesso	☐	☐	☐	☐	☐
51	Non presta attenzione quando gli si parla	☐	☐	☐	☐	☐
52	Pratica violenza su se stesso	☐	☐	☐	☐	☐
53	Sembra poco attivo	☐	☐	☐	☐	☐
54	Presta poco attenzione quando gli si parla	☐	☐	☐	☐	☐
55	Risponde "negativamente" a carezze o abbracci	☐	☐	☐	☐	☐
56	Sembra troppo attivo	☐	☐	☐	☐	☐
57	Urla o ha scatti d'ira fin quando non ottiene le cose	☐	☐	☐	☐	☐
58	Non cambia espressioni facciali quando altri si relazionano con lui	☐	☐	☐	☐	☐
/	Totale	☐	☐	☐	☐	☐

Punteggio totale :

Commenti :

- Dimostrazioni di interesse a partecipare allo studio (Assisi, ottobre 2016) : **33 famiglie**
 - Invio email con materiale per valutazioni: **dicembre 2016-giugno 2017**
 - Famiglie che hanno risposto inviando le valutazioni basali (complete o parziali): **18/33 (54,5%)**
 - Famiglie che hanno inviato le valutazioni complete relative al baseline, ai 6 mesi e ai 12 mesi di trattamento (agosto 2018): **9/33 (27,3%) ***
- * (2 soggetti con epilessia non controllata hanno sospeso la taurina nei primi 6 mesi per aumento delle crisi epilettiche)**

Soggetto	Sesso	Età (aa)	Provenienza	Genetica	Farmaci	Dose taurina
G.M.	M	37	Emilia Romagna	UPD	CLB, LEV, VPA	500 mg
M.P.E.	F	38	Sicilia	DEL	VPA, niaprazina	1.000 mg
D.E.	F	12	Puglia	DEL	VPA, ESM, risperidone	500 mg
M.M.	M	4	Sicilia	DEL	VPA, ESM, niaprazina	1.000 mg
P.F.	M	12	Lazio	UPD	melatonina, niaprazina	1.500 mg
V.S.	F	6	Abruzzo	UPD	L-tiroxina	1.000 mg
S.A.	M	18	Sicilia	mut. UBE ₃ A	---	1.500 mg
O.G.	F	6	Trentino-Alto Adige	UPD	omeprazolo	500 mg
L.L.	F	17	Liguria	DEL	ESM, CNZ, melatonina	1.500 mg

- 
- Età dei soggetti trattati: 4-38 aa
(16,7 ± 12,8)
 - Dose di taurina finale: 500-1.500
mg/die (1.000 ± 433)

CGI

Soggetto	Gravità iniziale	Miglioramento a 6 mesi	Miglioramento a 12 mesi
G.M.	Notevole (5)	Moderato	Moderato
M.P.E.	Tra i più gravi (7)	Moderato	Moderato
D.E.	Notevole (5)	Moderato	Moderato
M.M.	Grave (6)	Lieve	Moderato
P.F.	Moderata (4)	Moderato	Moderato
V.S.	Moderata (4)	Lieve	Nessuno
S.A.	Notevole (5)	Lieve	Peggiorato
O.G.	Notevole (5)	Lieve	Lieve
L.L.	Grave (6)	Lieve	Lieve

Soggetto	Modificazioni dopo trattamento con taurina
G.M.	lieve miglioramento del mioclono, lieve miglioramento neuropsicologico, lieve miglioramento della stipsi, aumento di peso
M.P.E.	lieve miglioramento del reflusso gastro-esofageo
D.E.	lieve miglioramento del mioclono, grande miglioramento neuropsicologico
M.M.	lieve miglioramento dei disturbi del sonno, lieve miglioramento neuropsicologico, aumento della produzione di parole, sviluppo psicomotorio progredito
P.F.	grande miglioramento neuropsicologico, sviluppo psicomotorio progredito
V.S.	lieve miglioramento neuropsicologico
S.A.	lieve miglioramento neuropsicologico, aumento dell'appetito e del peso, irritabilità, risvegli notturni e insonnia
O.G.	lieve miglioramento dei disturbi del sonno, grande miglioramento dei disturbi motori, grande miglioramento del mioclono, lieve miglioramento neuropsicologico, sviluppo psicomotorio progredito, lieve miglioramento del reflusso gastro-esofageo
L.L.	===

	BASELINE			6 MESI			12 MESI			Friedman ANOVA	
	Median	Lower Quartile	Upper Quartile	Median	Lower Quartile	Upper Quartile	Median	Lower Quartile	Upper Quartile	p	
ETA' IN ANNI	12,3	6,0	18,7								
CAG-ABAS	40,0	40,0	42,0	41,0	40,0	45,0	41,0	40,0	42,0	NS	
DAC-ABAS	49,0	41,0	57,0	57,0	49,0	57,0	57,0	49,0	57,0	NS	
DAS-ABAS	50,0	50,0	55,0	53,0	50,0	54,0	50,0	50,0	54,0	NS	
DAP-ABAS	44,0	44,0	44,0	44,0	44,0	45,0	44,0	44,0	45,0	NS	
IRR.GR.	11,0	9,0	15,0	12,0	7,0	15,0	16,0	12,0	17,0	NS	
SOC.GR.	6,0	5,0	10,0	5,0	4,0	9,0	7,0	6,0	7,0	NS	
IPER.GR.	25,0	21,0	30,0	21,0	18,0	25,0	22,0	20,0	30,0	NS	
LING.GR.	0,0	0,0	5,0	1,0	0,0	4,0	1,0	0,0	4,0	NS	
STER.GR.	6,0	3,0	10,0	4,0	3,0	7,0	4,0	2,0	9,0	NS	
<u>TOT</u>	54,0	42,0	62,0	49,0	43,0	53,0	56,0	51,0	58,0	0,054	

GAC = General Adaptive Composite score (summarizes performance across all skill areas excluding Work)

DAC = Conceptual Composite score (summarizes performance across the Communication, Functional Academics, and Self-Direction skill areas)

DAS = Social Composite score (summarizes performance across the Leisure and Social skill areas)

DAP = Practical Composite score (summarizes performance across the Community Use, Home Living, Health and Safety, and Self-Care skill areas)

Eventi avversi

- 2/9 (22,2%): aumento di peso e/o dell'appetito
- 1/9 (11,1%): peggioramento dei disturbi del sonno
- 1/9 (11,1%): aumento dell'irritabilità
- nessun soggetto ha presentato alterazioni degli esami ematici
- nessun soggetto ha presentato aumento in frequenza delle crisi

Conclusioni

- alla valutazione CGI a 12 mesi di trattamento con taurina 7/9 (77,8%) soggetti sono stati giudicati moderatamente o lievemente migliorati
- i miglioramenti riportati hanno riguardato: i disturbi motori (1/9), **il mioclono (3/9)**, i disturbi del sonno (2/9), **le performance neuropsicologiche (7/9)**, **lo sviluppo psicomotorio (3/9)**, il linguaggio (1/9), la stipsi (1/9), il reflusso gastro-esofageo (2/9)
- non si sono evidenziate significative variazioni nelle abilità della vita quotidiana (ABAS-II) e nel comportamento (ABC)
- i risultati di questo trial in aperto sull'efficacia della taurina in soggetti con SA, seppure su un campione limitato, confermano quelli osservati nel modello animale, ossia l'efficacia sui disturbi motori e sulle performance neuropsicologiche (a dosi più basse: 500-1.500 mg/die)
- la supplementazione con taurina si è dimostrata abbastanza sicura
- il drop-out in 2 soggetti con epilessia non controllata dalla terapia antiepilettica suggerisce cautela nell'utilizzo della taurina nei pazienti farmacoresistenti