

SEZIONI SCIENTIFICHE SINPIA

Psichiatria dell'Età Evolutiva

Disturbo dello Spettro Autistico e Sindrome Psicotica Attenuata: caratteristiche cliniche, neurofisiologiche e rischio di conversione al follow-up

Autism spectrum disorder and attenuated psychosis syndrome: clinical and neurophysiological features and conversion risk at follow-up

M. Vasta, A. Riccioni, M. Siracusano, C. Scoppola, L. Arturi, L. Mazzone

UOSD di Neuropsichiatria Infantile, Policlinico Tor Vergata, Roma; Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Tor Vergata, Roma

Riassunto

Negli ultimi anni sono stati fatti importanti passi avanti nella comprensione della complessa relazione che intercorre tra Disturbo dello Spettro Autistico (ASD) e i Disturbi dello Spettro della Schizofrenia (SSDs). In particolare, vista la possibilità di co-occorrenza tra le due condizioni, nel corso degli ultimi anni sono aumentati gli studi volti ad esplorare le caratteristiche comuni e distintive tra la sintomatologia autistica e i sintomi psicotici, soprattutto nelle fasi precoci. Infatti, il riconoscimento di uno stato mentale a rischio per psicosi appare estremamente difficoltoso nella popolazione autistica a causa dei numerosi aspetti di sovrapposizione clinica delle due condizioni e alla ridotta disponibilità di strumenti diagnostici per il riconoscimento dei sintomi prodromici specificatamente disegnati per la popolazione ASD. Inoltre, rimane ancora poco chiaro se la presenza di sintomatologia autistica possa rappresentare un fattore di rischio per l'evoluzione verso una psicosi franca. Lo scopo di questa trattazione è dunque quello di fornire una panoramica delle evidenze attualmente disponibili nella letteratura scientifica in merito alla caratterizzazione clinica della sintomatologia psicotica prodromica nella popolazione con ASD, sul rischio di conversione in psicosi degli individui ASD che presentano uno stato mentale a rischio e sulle possibili caratteristiche neurofisiologiche comuni tra le due condizioni.

Parole chiave: Disturbo dello Spettro Autistico, Sindrome Psicotica Attenuata, stato mentale a rischio, scuzzi, conversione

Summary

During recent years, researches aimed to better explore the link between Autism Spectrum Disorder (ASD) and Schizophrenia Spectrum Disorders (SSDs) have been progressively growing. Indeed, it is known that psychosis can occur at high rates in individuals with autism spectrum disorder (ASD). Nonetheless, the detection of psychotic symptoms has proved to be particularly challenging in ASD, especially at early stages. Specifically, the detection of prodromal psychotic symptoms, including Attenuated Psychosis Syndrome (APS), conditions at high risk of converting to full psychosis, has not been extensively investigated in ASD. Furthermore, it still remains unclear whether the presence of autistic symptoms could represent a risk factor for the conversion to full psychosis in this population. Therefore, the purpose of the present manuscript is to briefly provide an overview of the available literature on the characterization of the prodromal psychotic symptomatology in ASD, on the risk of conversion into psychosis of ASD individuals presenting APS and on the possible detection of specific neurophysiological patterns that could help both, researches and clinicians, in the detection of APS in ASD.

Key words: Autism Spectrum Disorder, Attenuated Psychosis Syndrome, At-Risk Mental State, psychosis, conversion

INTRODUZIONE

Il Disturbo dello Spettro Autistico (*Autism Spectrum*

Disorder, ASD) è una condizione del neurosviluppo ad esordio precoce caratterizzata dalla presenza di difficoltà nelle abilità socio-comunicative e dalla presenza

CORRISPONDENZA

Luigi Mazzone, UOSD di Neuropsichiatria Infantile, Università di Roma Tor Vergata, E-mail: luigi.mazzone@uniroma2.it

di comportamenti ripetitivi ed interessi ristretti¹. L'ASD è caratterizzato da una estrema variabilità fenotipica, influenzata principalmente dal funzionamento cognitivo dell'individuo, nonché dalla possibilità di avere altre condizioni psicopatologiche associate. È infatti noto che circa il 70% delle persone con ASD soffre di almeno un disturbo psichiatrico in comorbidità² di cui il 4-67% è rappresentato dai disturbi dello Spettro Schizofrenico (SSDs)³.

In particolare, un recente studio di meta-analisi ha evidenziato una prevalenza di sintomi psicotici in adulti con autismo pari al 9,4% (IC 95% = 7,52, 11,72)⁴. Allo stesso modo è noto che gli individui con SSDs possono presentare un livello di sintomi autistici maggiore rispetto alla popolazione generale⁵.

Infatti, nonostante ad oggi sia accertato che ASD e SSDs rappresentino due condizioni nosografiche differenti, è allo stesso modo noto quanto queste presentino numerosi punti di contatto, non solo in termini neurobiologici ed epidemiologici ma anche, e soprattutto, in termini di presentazione clinica. Nello specifico, la compromissione delle abilità socio-relazionali tipiche dell'ASD quali la ridotta motivazione sociale, la compromissione delle strategie di comunicazione non verbale (es. contatto oculare sfuggente, ridotto repertorio di gesti comunicativi), così come l'utilizzo di espressioni stereotipate o la presenza di manierismi, possono essere mis-diagnosticati come caratteristiche tipiche di un disturbo psicotico quali ritiro sociale, ridotta affettività o presenza di linguaggio disorganizzato⁶⁻⁸. Di conseguenza, la distinzione tra le due condizioni si è mostrata da sempre particolarmente spigolosa, e il riconoscimento dei sintomi psicotici in pazienti con ASD rappresenta una sfida complessa nella comune pratica clinica, soprattutto nella fase prodromica. Infatti, è importante sottolineare come la compromissione del funzionamento sociale sia ad oggi riconosciuta come un fattore cruciale predittivo di conversione in individui considerati come *Clinical High-Risk* (CHR) per psicosi^{9,10}. Il termine di *Clinical High-Risk* (CHR), infatti, descrive una condizione caratterizzata dalla presenza di sintomi psicotici "sottosoglia" ad aumentato rischio di conversione psicotica nell'arco dei successivi 3 anni^{11,12}. Tra le condizioni CHR, la Sindrome Psicotica Attenuata (APS) rappresenta senz'altro la più frequente, riconosciuta come il miglior predittore clinico di conversione psicotica nella popolazione generale¹³. L'APS è stata nel 2013 introdotta tra le "condizioni che necessitano di ulteriori studi" del DSM-5, definita dalla presenza di deliri, allucinazioni o eloquio disorganizzato in forma attenuata che sono presenti almeno una volta alla settimana nell'ultimo mese e che non sono mai stati abbastanza gravi da consentire all'individuo di soddisfare i criteri diagnostici per un disturbo psicotico¹.

Dunque, nonostante l'evidenza di un aumentato rischio di psicosi nei giovani individui con ASD e la progressiva crescita di ricerche volte a meglio indagare l'associazione tra ASD e APS, ad oggi non risultano ancora del tutto chiari l'incidenza di sintomi prodromici e i tassi di conversione della popolazione ASD rispetto a quella CHR/APS senza ASD^{14,15}. Difatti, l'identificazione di sintomi psicotici prodromici in ASD risulta ancora molto complessa⁸, anche per la mancanza di strumenti valutativi standardizzati specifici per la popolazione ASD. Per questo motivo, nel corso degli ultimi anni, sono stati esplorati con risultati promettenti possibili marker neurofisiologici distintivi tramite l'applicazione di indagini neurofisiologiche, con particolare riferimento alle tecniche di Potenziali Evento Correlati (ERPs)¹⁶.

Lo scopo di questo lavoro è dunque quello di effettuare una revisione narrativa della letteratura relativa alle caratteristiche cliniche comuni e distintive tra ASD e APS, ai limiti degli strumenti attualmente disponibili per l'identificazione dei sintomi prodromici nella popolazione ASD, all'impatto della sintomatologia autistica sul rischio di conversione in psicosi franca e al possibile utilizzo degli indici neurofisiologici come strumenti per la valutazione clinica e prognostica di APS in ASD.

APS IN ASD: EPIDEMIOLOGIA E CARATTERISTICHE CLINICHE

Abbiamo già menzionato la particolare difficoltà nel rilevamento dei sintomi psicotici negli individui con ASD, soprattutto nelle fasi prodromiche⁸. In effetti, alcuni dei sintomi psicotici come il ritiro sociale, l'appiattimento affettivo e il linguaggio disorganizzato possono essere facilmente mascherati dai sintomi *core* del ASD come la scarsa modulazione del contatto oculare, la scarsa reciprocità comunicativa ed il ridotto utilizzo della mimica facciale e dei gesti⁶.

A causa del numero ridotto di studi presenti sull'argomento e dalla limitata numerosità dei campioni analizzati, i dati epidemiologici disponibili sulla sovrapposizione tra ASD e sintomi psicotici prodromici rimangono ancora estremamente eterogenei. Secondo una metanalisi del 2021 la presenza di ASD nella popolazione classificata come CHR varia dall'1,1% al 39,6%. Al contrario, la presenza di sintomi prodromici nella popolazione ASD varia dallo 0 al 78%¹⁷. Oltre che dal punto di vista epidemiologico, anche sul piano clinico e diagnostico rimangono ancora molto dubbi sull'esatta natura della relazione tra ASD e sintomi prodromici.

Con queste premesse, il nostro gruppo di ricerca ha recentemente condotto uno studio longitudinale volto a caratterizzare un gruppo di 37 soggetti ASD con o senza una condizione di APS associata (ASD n = 21,

ASD/APS n = 16, range età: 10-23 anni), attraverso una valutazione standardizzata dei sintomi autistici e psicotici oltre che delle abilità cognitive, sociali ed adattive ¹⁵. I risultati emersi dal nostro studio hanno dimostrato come il gruppo ASD/APS presentava al baseline una maggiore compromissione in termini di funzionamento adattivo, soprattutto nel dominio sociale.

Coerentemente, è emerso che il gruppo ASD/APS rispetto al gruppo ASD presentava una maggiore gravità della sintomatologia autistica misurata mediante scala ADOS-2, ma anche peggiori prestazioni di consapevolezza sociale (SA) e cognizione sociale (SC) misurata mediante scala SRS. Questi risultati supportano l'ipotesi che un deficit di abilità sociali possa essere più prominente nel gruppo ASD/APS di quanto ci si aspetterebbe singolarmente nell'ASD e nell'APS ^{14,18,19}.

Infine, rispetto alla valutazione dei sintomi psicotici in ASD, i nostri dati hanno dimostrato che le principali differenze tra ASD/APS e ASD venivano riscontrate nel dominio dei sintomi positivi (SIPS-P) e di disorganizzazione (SIPS-D), senza mostrare differenze statisticamente significative in termini di sintomi negativi (SIPS-N) e generali (SIPS-G). In linea con questo dato, un numero crescente di dati scientifici sta iniziando a supportare la consapevolezza che la sovrapposizione in termini clinici tra ASD e disturbi psicotici sia più prominente nel dominio dei sintomi negativi piuttosto che in quello dei sintomi positivi. Di conseguenza, differenziare i sintomi psicotici negativi negli individui autistici rappresenta ancora un compito impegnativo, anche per i clinici esperti ²⁰. In tal senso, i nostri dati suggeriscono una ridotta affidabilità degli strumenti disponibili (ad es. SIPS/SOPS) nel rilevamento della sintomatologia negativa nella popolazione autistica, mettendo in evidenza la necessità di strumenti diagnostici specifici per individui con ASD, con importanti ripercussioni in termini di diagnosi differenziale, prognosi clinica e strategie terapeutiche.

APS E TASSO DI CONVERSIONE IN PSICOSI NELLA POPOLAZIONE ASD

Nonostante numerose ricerche abbiano confermato l'importanza degli Stati Mentali a Rischio, ed in particolare della condizione di APS, come fattore predittivo di evoluzione psicopatologica, risulta meno descritta l'influenza della sintomatologia autistica sul tasso di conversione in psicosi franca. In base ai dati in nostro possesso, solo due studi hanno indagato in maniera longitudinale la percentuale di conversione in un campione di pazienti ASD/CHR.

Uno studio condotto dal gruppo di Foss-Feig et al. ¹⁴, condotto su un campione di individui CHR con o senza

ASD (CHR n = 764, CHR/ASD n = 26), non ha mostrato differenze statisticamente significative nel tasso di conversione nel gruppo ASD/CHR vs CHR (18,2% vs 14%) ¹⁴. Tuttavia, nello studio veniva esclusa una valutazione standardizzata della sintomatologia autistica con conseguente possibile errata diagnosi della condizione ASD nella popolazione CHR.

In tal senso, uno studio recentemente condotto dal nostro gruppo di ricerca ha riscontrato in un gruppo di pazienti con ASD e APS un tasso di conversione, a distanza di circa 3 anni, del 30,7% ¹⁵. Dalla valutazione clinica effettuata al *baseline*, è emerso che la gravità della sintomatologia autistica della popolazione ASD/APS valutata mediante scala ADOS-2 non è risultata associata ad un maggior rischio di conversione psicotica al *follow-up*. Inoltre, è stata riscontrata una correlazione inversa statisticamente significativa tra il funzionamento cognitivo al baseline e il rischio di successiva conversione psicotica ¹⁵. Sebbene non siano attualmente disponibili altri dati comparabili sulla popolazione ASD/APS, la correlazione tra funzionamento cognitivo e rischio psicotico è stata descritta in maniera controversa nella popolazione generale. Una recente meta-analisi in questo ambito ha rilevato che gli individui con CHR hanno mostrato un funzionamento cognitivo peggiore rispetto ai controlli sani ²¹; tuttavia, non è ancora chiaro se questa caratteristica sia associata o meno ad un maggior rischio di conversione psicotica.

Il limite principale degli studi finora effettuati è stato, come descritto dagli stessi autori, l'esiguità dei campioni presi in considerazione e i differenti tempi di *follow-up* utilizzati a causa delle differenti procedure metodologiche adottate. Inoltre, è probabile che la mancanza degli strumenti diagnostici standardizzati attualmente utilizzati per la valutazione della sintomatologia prodromica possano non essere abbastanza specifici per la popolazione autistica, con conseguente impatto sui risultati osservati.

INDAGARE APS IN ASD: QUALI SUPPORTI?

Il progressivo incremento delle conoscenze rispetto alla fenomenologia dei sintomi prodromici della **s chi-zofrenia** ha portato allo sviluppo di strumenti di intervista semi-strutturati per valutare i sintomi sottosoglia di psicosi in accordo con i criteri del DSM-5. Tali strumenti includono la *Structured Interview for Psychosis-Risk Syndromes* (SIPS) ⁹, la *Comprehensive Assessment of the At-Risk Mental State* (CAARMS) ²², la *Schizophrenia Proneness Instrument Adult Version* (SPI-A) ²³ e SPI-CY (versione per bambini e ragazzi) ²⁴. Nonostante questi strumenti, in particolare la scala SIPS, siano utilizzati nella comune pratica clinica e nella ricerca per valutare

la sintomatologia prodromica, non sono tuttavia ad oggi validati nella popolazione ASD²⁵. Allo stesso modo gli strumenti esistenti per la valutazione della sintomatologia autistica come l'*Autism Diagnostic Interview, Revised* (ADI-R)²⁶ e l'*Autism Diagnostic Observation Schedule, Second Edition* (ADOS-2)²⁷ si sono mostrati non sufficientemente sensibili nella distinzione tra sintomi ASD e sintomi psicotici. In particolare, il test ADOS-2 ha mostrato un alto tasso di "falsi positivi" nei pazienti con diagnosi conclamata di schizofrenia a causa dell'importante sovrapposizione fenomenologica tra i sintomi negativi e la sintomatologia autistica²⁸. In uno studio di Wilson et al.²⁵, è stata valutata l'affidabilità della scala SIPS per la valutazione dei sintomi positivi in un piccolo campione di pazienti ASD (n = 21). I risultati dello studio indicano che, nonostante gli adolescenti con autismo presenti no una coerenza ed un numero di errori nelle risposte simile a quella di un campione di soggetti a sviluppo tipico (n = 22), l'affidabilità del test risulta positivamente correlata con una minore compromissione in termini di abilità socio-pragmatiche del linguaggio in entrambi i gruppi²⁵, con conseguente possibile esclusione di individui caratterizzati da un livello di sintomi ASD più significativo.

Risulta pertanto necessario prendere in considerazione un adattamento degli strumenti attualmente a disposizione alla popolazione ASD, per poter includere il più ampio numero di individui ASD possibile, a prescindere dal livello di sintomi e dal grado di compromissione funzionale, con conseguente possibile importante impatto in termini di definizione diagnostica, intervento terapeutico e outcome a lungo termine.

IL POTENZIALE RUOLO DELLE TECNICHE ERPS

Negli ultimi anni uno dei principali obiettivi della ricerca nel campo dell'ASD e delle condizioni prodromiche della schizofrenia è stato quello di individuare possibili marker neurofisiologici a supporto della caratterizzazione dei quadri clinici e della distinzione tra le due condizioni.

In tal senso, gli ERPs, sono ad oggi tra le tecniche maggiormente utilizzate sia nel campo clinico che di ricerca. Gli ERPs rappresentano un metodo non invasivo, ampiamente utilizzato per valutare i processi neurocognitivi ed attentivi. Tra gli ERPs, la *Mismatch Negativity* (MMN) e la P300 sono le componenti maggiormente studiate nelle patologie neuropsichiatriche e psichiatriche. Nello specifico, una riduzione della MMN è stata proposta sia come affidabile indicatore predittivo di conversione in psicosi in soggetti CHR²⁹, sia come potenziale *neuromarker* specifico per l'ASD³⁰. Tuttavia, non è chiaro se ad una sovrapposizione clinica delle due condizioni

possa corrispondere un profilo specifico sul piano neurofisiologico. Il nostro gruppo di ricerca ha quindi condotto nel 2020 uno studio volto ad indagare le caratteristiche della MMN in un gruppo di pazienti ASD con e senza APS. Dall'analisi dei dati non sono emerse differenze significative in termini di indici MMN nei soggetti ASD/APS rispetto ai soggetti ASD, portando alla conclusione che, negli individui ASD, la presenza di una condizione concomitante di APS non pregiudichi significativamente il processo uditivo temporale preattentivo misurato dalla MMN. Tuttavia, è emersa una correlazione significativa tra le latenze MMN e la gravità dei sintomi autistici misurata mediante scala ADOS-2. Al contrario, non sono emerse correlazioni significative tra i sintomi psicotici attenuati misurati mediante la scala SIPS e gli indici neurofisiologici indagati¹⁶.

Un'altra componente ERPs ampiamente studiata è la P300. La P300 può essere suddivisa in due sottocomponenti: P3a e P3b. La P3a è massima nell'area fronto-centrale dello scalpo e riflette l'attenzione orientata verso nuovi stimoli che non sono rilevanti dal punto di vista comportamentale. La P3b, d'altra parte, è massima nell'area centro-parietale e riflette lo shift attentivo verso stimoli rari che richiedono una risposta comportamentale³¹. Un numero importante di studi ha dimostrato una riduzione dell'ampiezza della p300 ed un aumento della latenza nei soggetti che hanno presentato un *First-Episode of Psychosis* (FEP)^{32,33}. Inoltre, la riduzione dell'ampiezza della P300 è stata riscontrata anche negli individui con CHR ed è stata utilizzata come predittore di evoluzione verso una psicosi franca³⁴. Al contrario, i dati in letteratura sulla P300 in ASD sono meno chiari che in SSDs e CHR. Una recente meta-analisi delle caratteristiche della P3a e P3b nei soggetti ASD ha mostrato una riduzione dell'ampiezza di P3b nei soggetti ASD, mentre sia la latenza di P3b, sia l'ampiezza e le latenze di P3a erano generalmente simili ai soggetti con sviluppo tipico³⁵. Da quanto attualmente disponibile in letteratura, un solo studio ha analizzato in modo longitudinale le caratteristiche della P300 e la sua efficacia come predittore di conversione psicotica nei pazienti CHR/ASD. Foss-Feig nel 2021 ha evidenziato come, nonostante una riduzione dell'ampiezza della P300 sia caratteristica dei soggetti CHR ed è predittiva di conversione psicotica, la presenza di sintomatologia autistica riduce questa relazione nei soggetti CHR/ASD tanto che un incremento, invece che una riduzione, dell'ampiezza della P300 è stato associato nello studio ad un maggior rischio di conversione psicotica³¹. In conclusione, sebbene nei soggetti ASD sia ancora difficile associare gli indici neurofisiologici a caratteristiche diagnostiche e prognostiche specifiche, comprendere il ruolo delle componenti ERPs come possibili *neuromarker* della progressione dei sintomi psicotici, potrebbe

aiutare nell'individuazione di specifici sottogruppi di pazienti ASD a maggior rischio di sviluppare una psicosi franca.

CONCLUSIONI

Questo articolo ha l'obiettivo di riassumere le attuali evidenze scientifiche riguardo gli elementi comuni e specifici di ASD e APS in termini di sintomatologia, caratteristiche neurofisiologiche e tasso di conversione a franca psicosi. Le maggiori informazioni oggi disponibili sulle caratteristiche sintomatologiche ed eziologiche delle sindromi prodromiche hanno sollevato diversi quesiti riguardo la sovrapposizione tra queste condizioni e la sintomatologia autistica. Un elemento da tenere in considerazione è che gli strumenti valutativi attualmente utilizzati per quantificare la sintomatologia prodromica non sono tarati sulla popolazione ASD con un conseguente alto rischio di confusione diagnostica. Nonostante la ricerca scientifica negli ultimi dieci anni abbia messo in campo diversi strumenti per indagare la complessa relazione tra le due condizioni, ci sono ancora molti aspetti su cui ancora è necessario fare chiarezza. Ad esempio, i dati sulla prevalenza dei sintomi prodromici nella popolazione ASD ed il peso della sintomatologia autistica sul tasso di conversione psicotica non sono sufficienti per arrivare a delle conclusioni definitive. Inoltre, mancano allo stato attuale studi di neuroimaging su popolazioni ASD/APS che possano fornire dati rilevanti sulle caratteristiche neurobiologiche comuni alle due condizioni. Pertanto, riteniamo che gli studi longitudinali multicentrici su ampie popolazioni e gli studi di *neuroimaging* siano strumenti efficaci e necessari per lo studio più approfondito di queste condizioni.

Bibliografia

- 1 American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. (DSM-5). APA, 2013.
- 2 DeFilippis M. Depression in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *Children (Basel)* 2018;5:112.
- 3 Hossain MM, Khan N, Sultana A, et al. Prevalence of comorbid psychiatric disorders among people with autism spectrum disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Psychiatry Res* 2020;287:112922.
- 4 Varcin KJ, Herniman SE, Lin A, et al. Occurrence of psychosis and bipolar disorder in adults with autism: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;134:104543.
- 5 De Crescenzo F, Postorino V, Siracusano et al. Autistic symptoms in schizophrenia spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry* 2019;10:78.
- 6 Cochran DM, Dvir Y, Frazier JA. "Autism-plus" spectrum disorders: intersection with psychosis and the schizophrenia spectrum. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2013;22:609-27.
- 7 Maat A, Therman S, Swaab H, et al. The attenuated psychosis syndrome and facial affect processing in adolescents with and without autism. *Front Psychiatry* 2020;11:759.
- 8 Jutla A, Donohue MR, Veenstra-VanderWeele J, et al. Reported autism diagnosis is associated with psychotic-like symptoms in the Adolescent Brain Cognitive Development cohort. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2022;31:1-10.
- 9 Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, et al. Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophr Bull* 2002;29:703-715.
- 10 Carrión RE, Auther AM, McLaughlin et al. Social decline in the psychosis prodrome: predictor potential and heterogeneity of outcome. *Schizophr Res* 2021;227:44-51.
- 11 Yung AR, Fusar-Poli P, Nelson B. The ultra high risk approach to define psychosis risk. *Curr Pharm Des* 2012;18:346-350.
- 12 Schmidt SJ, Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG et al. EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry* 2015;30:388-404.
- 13 Salazar de Pablo G, Catalan A, Fusar-Poli P. Clinical validity of DSM-5 attenuated psychosis syndrome: advances in diagnosis, prognosis, and treatment. *JAMA Psychiatry* 2020;77:311-320.
- 14 Foss-Feig JH, Velthorst E, Smith L, et al. Clinical Profiles and Conversion Rates Among Young Individuals With Autism Spectrum Disorder Who Present to Clinical High Risk for Psychosis Services. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2019;58:582-588.
- 15 Riccioni A, Siracusano M, Vasta et al. Clinical profile and conversion rate to full psychosis in a prospective cohort study of youth affected by autism spectrum disorder and attenuated psychosis syndrome: A preliminary report. *Front Psychiatry* 2022;13:950888.
- 16 Di Lorenzo G, Riccioni A, Ribolsi M, et al. Auditory Mismatch Negativity in Youth Affected by Autism Spectrum Disorder With and Without Attenuated Psychosis Syndrome. *Front Psychiatry* 2020;11:555340.
- 17 Vaquerizo-Serrano J, Salazar de Pablo G, Singh J, et al. Autism Spectrum Disorder and Clinical High Risk for Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Autism Dev Disord* 2022;52:1568-1586.
- 18 Pinkham AE, Morrison KE, Penn DL, et al. Comprehensive comparison of social cognitive performance in autism spectrum disorder and schizophrenia. *Psychol Med* 2020;50:2557-2565.
- 19 Couture SM, Penn DL, Losh M, et al. Comparison of social cognitive functioning in schizophrenia and high functioning autism: more convergence than divergence. *Psychol Med* 2010;40:569-579.
- 20 Ribolsi M, Fiori Nastro F, Pelle M, et al. Recognizing

- Psychosis in Autism Spectrum Disorder. *Front Psychiatry* 2022;13:768586.
- 21 Millman ZB, Roemer C, Vargas T, et al. Neuropsychological performance among individuals at clinical high-risk for psychosis vs putatively low-risk peers with other psychopathology: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2022;48:sbac031.
 - 22 Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, et al. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; 39(11-12):964-71.
 - 23 Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Pickler H, et al. Basic symptoms in early psychotic and depressive disorders. *Br J Psychiatry Suppl* 2007;51:s31-37.
 - 24 Schultze-Lutter F, Resch F, Koch, et al. Early detection of psychosis in children and adolescents - have developmental particularities been sufficiently considered? *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 2011;39:301-11; quiz 311-2. German.
 - 25 Wilson CS, Anthony L, Kenworthy L, et al. Feasibility of psychosis risk assessment for adolescents diagnosed with autism. *Autism* 2020;24:834-850.
 - 26 Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 1994;24:659-685.
 - 27 Lord C, Rutter M, DiLavore P et al. Autism diagnostic observation schedule—2nd edition (ADOS-2). Los Angeles, CA: Western Psychological Services 2012.
 - 28 Trevisan DA, Foss-Feig JH, Naples AJ, et al. Autism Spectrum Disorder and Schizophrenia Are Better Differentiated by Positive Symptoms Than Negative Symptoms. *Front Psychiatry* 2020;11:548.
 - 29 Hamilton HK, Roach BJ, Bachman PM, et al. Mismatch Negativity in Response to Auditory Deviance and Risk for Future Psychosis in Youth at Clinical High Risk for Psychosis. *JAMA Psychiatry* 2022;79:780-789.
 - 30 Chen TC, Hsieh MH, Lin YT, et al. Mismatch negativity to different deviant changes in autism spectrum disorders: A meta-analysis. *Clin Neurophysiol* 2020;131:766-777.
 - 31 Foss-Feig JH, Guillory SB, Roach BJ, et al. Abnormally Large Baseline P300 Amplitude Is Associated With Conversion to Psychosis in Clinical High Risk Individuals With a History of Autism: A Pilot Study. *Front Psychiatry* 2021;12:591127.
 - 32 Qiu YQ, Tang YX, Chan RC, et al. P300 aberration in first-episode schizophrenia patients: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(6):e97794.
 - 33 Kim M, Lee TH, Kim JH, et al. Decomposing P300 into correlates of genetic risk and current symptoms in schizophrenia: An inter-trial variability analysis. *Schizophr Res* 2018;192:232-239.
 - 34 Tang Y, Wang J, Zhang T, et al. P300 as an index of transition to psychosis and of remission: Data from a clinical high risk for psychosis study and review of literature. *Schizophr Res* 2020;226:74-83.
 - 35 Cui T, Wang PP, Liu S, et al. P300 amplitude and latency in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2017;26:177-690.