tom 7, nr 4, 161–167
© Copyright 2010 Via Medica
ISSN 1732–9841

Aleksandra Rajewska-Rager, Andrzej Rajewski
Katedra Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Schizofrenia u dzieci i młodzieży — biologiczne uwarunkowania diagnozy i leczenia

Child and adolescent schizophrenia — biological background for diagnosis and treatment

Abstract

Diagnosing and treatment of children's schizophrenia (COS) and early onset schizophrenia (EOS) is often challenging due to lack of diagnostical and therapeutical criteria and considerable comorbidity. The growing number of neuroimaging data indicate a presence of many structural brain abnormalities that may confirm neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. We still couldn't find any of biological markers which would allow to determine vulnerability for schizophrenia in child and adolescancy period. The markers that are considered, belong to the wide group of neuropsychological, neurophisiological and other functional brain disturbances. The treatment of COS and EOS is based on the same rules as these used in the adult schizophrenia treatment. Atypical neuroleptics are considered as the most safe treatment for children and adolescent suffering from schizophrenia.

Psychiatry 2010; 7, 4: 161–167

key words: *early and very early onset of schizophrenia, neuroimaging studies, pharmacotherapy*

Wstęp

Schizofrenia jest chorobą, której typowe objawy ujawniają się zazwyczaj na początku trzeciej dekady życia. Jednak w ostatnich latach coraz większą uwagę zwraca się na specyfikę obrazu psychopatologicznego schizofrenii w okresie dzieciństwa i adolescencji. Co więcej, uważa się, że badania neurobiologiczne oraz farmakogenetyczne w tej grupie wiekowej mogą pozwolić na lepsze zrozumienie czynników etiopatogenetycznych schizofrenii ze względu na możliwość wyodrębnienia bardziej homogennej grupy pacjentów (bez utrwalonych, przewlekłych objawów). W okresie dziecięcym i adolescencji wyodrębnia się: schizofrenię o początku w dzieciństwie (COS, *childhood onset of schizophrenia* lub VEOS, *very early onset of schizophrenia)*, występujące u osób poniżej 13. roku życia, oraz schizofrenię o wczesnym początku (EOS, *early onset of schizophrenia*), która dotyczy osób pomiędzy 13. a 18. rokiem życia. Jak dotąd zarówno w europejskiej klasyfikacji *The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, *10th Revision* (ICD-10), jak i amerykańskiej *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, *4th Edition* (DSM-IV) nie ma oddzielnych kryteriów diagnostycznych dla schizofrenii o początku w dzieciństwie. Jednak, mimo że objawy klinicznie są podobne do tych występujących u dorosłych osób, u dzieci i młodzieży podkreśla się ich bardziej niespecyficzny i zmienny charakter [1]. Najbardziej typowe różnice w klinicznych objawach pomiędzy schizofrenią występującą u dorosłych osób (AOS, *adult onset of schiozphrenia*) a EOS przedstawiono w tabeli 1. Należy również podkreślić, że im wcześniejszy wiek zachorowania, tym bardziej niespecyficzne objawy mogą towarzyszyć manifestacji klinicznej cho-

Adres do korespondencji:
dr n. med. Aleksandra Rajewska-Rager
Katedra Psychiatrii UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szpitalna 27/33, 60–572 Poznań,
tel.: (61) 849 15 31; faks: (61) 848 03 92
e-mail: rajrager@ump.edu.pl

Tabela 1. Częstość występowania objawów schizofrenii o wczesnym początku (EOS) i schizofrenii u dorosłych (AOS)
Table 1. *The symptoms of schizophrenia frequency in the patients with EOS and AOS*

Typowe objawy	EOS	AOS
Występowanie usystematyzowanych urojeń	Rzadsze	Częstsze
Występowanie omamów wzrokowych	Częstsze	Rzadsze
Występowanie omamów słuchowych	Rzadsze	Częstsze
Objawy katatoniczne	Częstsze	Rzadsze
Zachowania „błazeńskie"	Częstsze	Rzadsze
Uciekanie w świat fantazji	Częstsze	Rzadsze
Stereotypie ruchowe	Częstsze	Rzadsze
Występowanie objawów negatywnych poprzedzających objawy pozytywne	Częstsze	Rzadsze

roby. U chorych z EOS bądź COS, podobnie jak u dorosłych osób, można wyodrębnić okres prodromalny choroby. Często jednak występowanie takich wczesnych objawów choroby jest postrzegane przez rodzinę pacjenta jako „przemęczenie" lub reakcje na stres, rzadko będąc powodem konsultacji u psychiatry. Najczęstszymi objawami przedchorobowymi schizofrenii o wczesnym początku są: pogorszenie funkcji poznawczych (przejawiające się kłopotami w szkole), izolowanie się, kłopoty z relacjami w grupie rówieśniczej, problemy w relacjach rodzinnych, obecne objawy lęku bądź depresji, dziwaczne często irracjonalne zachowania, zaburzenie rytmów dobowych oraz drażliwość i/lub zachowania agresywne. Stosunkowo wcześnie mogą pojawić się również objawy obsesyjno-kompulsyjne, które nawet do kilku lat mogą poprzedzać wystąpienie epizodu psychozy [2]. Warto podkreślić, że do stwierdzenia objawów choroby niezbędne jest wyodrębnienie okresu uprzedniego dobrego funkcjonowania i rozwoju dziecka oraz spełnienie obowiązujących kryteriów diagnostycznych schizofrenii zgodnie z klasyfikacją ICD-10 bądź DSM-IV. W tej grupie wiekowej dodatkowo rozpoznanie mogą utrudniać takie czynniki, jak: trudności w werbalizacji i oceny swojego stanu psychicznego przez młodego pacjenta oraz duża emocjonalna zależność od interakcji rodzinnych.

Schizofrenia o początku w wieku dziecięcym występuje u około 0,01% dzieci, wykazując tendencje wzrastającą w kolejnych 10 latach, częściej dotykając chłopców niż dziewcząt. Na podstawie przeprowadzonych dotąd badań zaobserwowano również częstsze wstępowanie u pacjentów z COS i EOS: zaburzeń rozwojowych, urazów okołoporodowych, deficytów poznawczych oraz nieprawidłowości morfologicznych mózgu w porównaniu ze schizofrenią rozpoczynającą się w dorosłym wieku [3]. Wielu badaczy wykazało związek gorszego przebiegu klinicznego choroby z wczesnym zachorowaniem (zwłaszcza korelacji z występowaniem w przyszłości zwiększonego ryzyka samobójstw) [4]. Wiąże się to przede wszystkim z istotnym wpływem wczesnego wystąpienia choroby na rozwój intelektualny i wystąpienie zaburzeń funkcji poznawczych. Podkreśla się, że im wcześniejszy początek wystąpienia objawów schizofrenii tym bardziej wiąże się to z zahamowaniem rozwoju dziecka (np. wystąpienie zaburzeń ruchowych, mowy) oraz obniżeniem funkcjonowania społecznego (izolacja, ograniczenie zainteresowań, osłabienie więzi) [5].

Na podstawie przeprowadzonych do tej pory wyników badań klinicznych można zaobserwować również pewne różnice w obrazie klinicznym pomiędzy COS i EOS. Uważa się, że COS jest związana z gorszym rokowaniem dotyczącym funkcjonowania społecznego pacjenta w przyszłości (edukacja, praca, możliwość uzyskania niezależności) oraz z cięższym przebiegiem klinicznym niż u pacjentów z późniejszym początkiem objawów [6]. Dotyczy to zwłaszcza wpływu nasilenia objawów negatywnych typowych dla schizofrenii na obniżenie funkcjonowania społecznego [7]. Dodatkowo wyniki badań wykazują, że COS częściej występuje w rodzinach z obciążonym wywiadem w kierunku zaburzeń psychotycznych w porównaniu z AOS i grupą kontrolną [8].

Ponieważ okres adolescencji nierzadko wiąże się z podejmowaniem prób stosowania substancji psychoaktywnych, badacze zwrócili szczególną uwagę na wpływ tych substancji na wystąpienie i nasilenie objawów psychotycznych. Zaobserwowano istotny wpływ kanabinoli na ryzyko zachorowania na schizofrenię. Wyniki badań di Forty i wsp. wykazały ko-

relację między dawką stosowanych kanabinoli a pojawieniem się pierwszego epizodu schizofrenii. Szczególnie narażeni byli chorzy, którzy w sposób częsty i przez długi czas stosowali ten rodzaj narkotyków [9].

Badania neuroobrazowe

Wyniki badań neuroobrazowych mózgu poprzez ocenę zaburzeń morfologicznych i czynnościowych u chorych na schizofrenię wykazały wiele strukturalnych nieprawidłowości, które potwierdzać mogą neurorozwojową koncepcję schizofrenii [10]. Warto podkreślić, że badania neuroobrazowe przeprowadzane u pacjentów z COS i EOS dają wyjątkową możliwość przeanalizowania neuropsychopatologii schizofrenii, ponieważ jest to grupa pacjentów wolna od potencjalnych wpływów długotrwałego okresu terapii lekami neuroleptycznymi oraz interakcji choroby z procesami neurodegeneracyjnymi powiązanymi z późniejszym wiekiem. Mimo że wśród tej grupy pacjentów przeprowadzono dotąd ograniczoną liczbę takich badań, uzyskane wyniki ukazują jednak nieprawidłowości neurobiologiczne podobne do tych stwierdzanych u osób z początkiem schizofrenii w wieku dorosłym. Może to świadczyć o istnieniu kontynuacji procesu chorobowego [9].

Badania neuroobrazowe z użyciem rezonansu magnetycznego

W badaniach neuroobrazowych z użyciem rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) u pacjentów z EOS wykazano zmniejszenie istoty szarej oraz wzrost objętości komór w porównaniu z grupą kontrolną. Różnice w objętości zaobserwowano również w jądrach podstawy strukturach płatów skroniowych (hipokamp), móżdżku oraz korze przedczołowej [12, 13]. Podobne zmiany zaobserwowano w schizofrenii z początkiem w wieku dorosłym. Zmniejszenie objętości hipokampa ma swoje odzwierciedlenie między innymi w zaburzeniach pamięci werbalnej i funkcji uwagi [14, 15]. Wyniki niektórych badań wykazały bardziej nasiloną redukcję istoty szarej oraz zwiększenie objętości komór u osób z COS w porównaniu z pacjentami z AOS [16]. Choć aktualnie wydaje się, że postępująca utrata istoty szarej w okresie dorosłości stabilizuje się, nie wykazując dalszej progresji, to jednak nadal (ze względu na często sprzeczne wyniki badań) nie ma co to tego faktu pełnej zgodności. Co więcej, wyniki badań rodzin wskazują, że zmiany morfologiczne mózgu u chorych na schizofrenię mogą być związane między innymi z czynnikami genetycznymi. Wyniki badań Bransa i wsp. przeprowadzone w grupie bliźniąt mono- i dizygotycznych wykazały istotne zmniejszenie objętości płatów skroniowych i czołowych u osób ze schizofrenią i ich zdrowego rodzeństwa, w porównaniu z grupą kontrolną [17]. U chorych z wczesnym początkiem schizofrenii stwierdzono również nieprawidłowości w istocie białej mózgu, której ocenę przeprowadza się przy użyciu obrazowania tensora dyfuzji (DTI, *diffuson tensor imaging*), która jest metodą MR używaną do analizy dyfuzyjnej anizotropii ośrodkowego układu nerwowego. U zdrowych osób istota biała wykazuje zwiększone wartości anizotropii wraz z wiekiem, zwłaszcza w okolicy przedczołowej oraz w torebce wewnętrznej włókien rozpostartych między zwojami podstawy oraz zwojami podstawy i wzgórzem [18]. W badaniach z użyciem frakcyjnej anizotropii u pacjentów z EOS wykazano zmniejszenie frakcyjnej anizotropii istoty białej w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniki najnowszych badań wykazały, że najbardziej prawdopodobne są zmiany w czołowej i skroniowej istocie białej [19–21]. Wyniki dwóch badań DTI u osób z EOS wykazały zmniejszoną anizotropię w czołowej i prawej potylicznej części istoty białej oraz w lewej tylnej części hipokampa [22, 23]. Sugeruje się, że zaburzenia w mielinizacji i nieprawidłowości oligodendrocytów mogą mieć znaczenie w początku ujawniania się objawów psychotycznych. Obserwowane nieprawidłowości w istocie białej potwierdzają klinicznie zaobserwowane deficyty kognitywne występujące u pacjentów z EOS, wzmacniając również teorie glutaminergiczną schizofrenii.

Spektroskopia MR

Wyniki spektroskopii MR (*magnetic spectroscopy resonance*) u dzieci i młodzieży wykazały zmniejszone stężenie N-acetylaspartatu (NAA) w przedczołowym regionie hipokampa w porównaniu z grupą kontrolną [24]. W badaniach przeprowadzonych u pacjentów z wcześniejszym początkiem wystąpienia schizofrenii wykazano bardziej nasilone zmiany niż w grupie osób z późniejszym początkiem [25]. Zmniejszenie stężenia NAA jest uważane za wykładnik dysfunkcji neuronów i aksonów.

Badania neurofizjologiczne

W badaniach neurofizjologicznych porównujących osoby z grupy kontrolnej z tymi z wczesnym początkiem schizofrenii zaobserwowano zaburzenia w generowaniu ruchów gałki ocznej, zarówno tak zwanych płynnych ruchów gałki ocznej (*smooth pursuit*), jak i sakadowych (*saccadic*). Podobne zmiany zaobserwowano u zdrowych biologicznych krewnych

osób dotkniętych schizofrenią, przy czym warto dodać, że obie grupy wykazują mniej więcej zbliżony poziom zaburzeń [26, 27]. Te rezultaty badań są zgodne z wynikami otrzymanymi w badaniu ruchów gałek ocznych u dorosłych osób.

Zaburzenia neurokognitywne

Pacjenci z EOS wykazują osłabienie funkcji poznawczych mające swoje odzwierciedlenie w zaburzeniach pamięci werbalnej, uwagi oraz zmniejszonej szybkości reakcji [28, 29]. Wyniki badań wykazują, że osłabienie funkcji kognitywnych nie jest procesem progresywnym i po ujawnieniu się pierwszego epizodu choroby stabilizuje się na określonym poziomie. Istnieją jednak również prace, w których badacze wykazują, że krótkotrwała pamięć werbalna oraz funkcja uwagi nie wykazują stabilności i ulegają dalszej progresji [30].

Badania genetyczne

Wyniki badań genetycznych potwierdzają rolę czynników genetycznych w ryzyku zachorowania na schizofrenię — wskazując szczególną rolę genów ulegających ekspresji w mózgu w okresie prenatalnym. Wyniki badań asocjacyjnych ostatnich kilku lat wskazywały, że najbardziej prawdopodobnymi genami związanymi z etiopatogenezą schizofrenii są: DRD1-4 (receptory dopaminowe 1–4), DISC1 (*disrupted in schizophrenia*), COMT (*katechol-O-metyl-transferase*). W badania polimorfizmu genu BDNF również wykazano asocjację z objętością kory czołowej u chorych na schizofrenię [31]. W ostatnim czasie w myśl neurorozwojowej koncepcji schizofrenii potwierdzono również asocjację ryzyka wystąpienia schizofrenii z polimorfizmami genów związanych z układem glutaminergicznym (G72, GAD1, neuregulina, dysbindyna). Wyniki badań Mata i wsp. wykazały związek genu neureguliny (NRG1) z rozwojem istoty białej mózgu [32] i choć wyglądają obiecująco, to należy podkreślić, że w wielu badaniach replikacyjnych uzyskiwano sprzeczne wyniki, co tłumaczy słabą mocą analiz statystycznych w badaniach asocjacyjnych spowodowaną stosunkowo nieliczną grupą badanych.

Aktualnie badacze wskazują na konieczność wyodrębniania określonych endofenotypów choroby. Taką funkcję mogłyby pełnić na przykład określone zaburzenia neurofizjologiczne czy neuropsychologiczne. Potkin i wsp. przeprowadzili badanie z uwzględnieniem fenotypu fMRI w trakcie wykonywania testu neuropsychologicznego oceniającego funkcje poznawcze. W tej pracy opisano związek polimorfizmów wielu genów związanych z rozwojem mózgu i odpowiedzią na stres (ROBO1-ROB2, CTXN3--SLC12A, POU3F2, TRAF, TNIK, GPC1) z aktywacją kory przedczołowej u chorych na schizofrenię [33].

Farmakoterapia

Dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania leków psychotropowych u dzieci i młodzieży są ograniczone. Leczenie pacjentów z EOS opiera się głównie na zasadach poznanych i rozpowszechnionych u dorosłych osób, ale stosowane dawki są zazwyczaj mniejsze niż te w przypadku osób dorosłych. Skuteczność leków przeciwpsychotycznych będących antagonistami receptorów dopaminowych typu 2 potwierdza patogenetyczne znaczenie nadczynności dopaminergicznego układu mezolimbicznego w schizofrenii. Badacze podkreślają jednak potrzebę przeprowadzania randomizowanych badań uwzględniających zarówno specyfikę objawów schizofrenii u dzieci i młodzieży, jak i odmienną tolerancję leków w tej grupie wiekowej. Spośród randomizowanych badań przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby na uwagę zasługuje praca Kumry i wsp., którzy porównywali dwa podstawowe leki w leczeniu schizofrenii u dorosłych: klozapinę *v.* haloperidol. Wykazano znaczącą poprawę w zakresie występujących objawów psychotycznych ocenianą za pomocą skali BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) u pacjentów otrzymujących klozapinę (3,1 mg/kg/d.) w porównaniu z otrzymującymi haloperidol (0,29 mg/kg/d.). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w przypadku klozapiny były zawroty głowy oraz tachykardia. U osób otrzymujących haloperidol występowały podobne objawy uboczne, ale rzadziej i o mniejszym nasileniu [34]. Sikich i wsp. w 8-tygodniowym badaniu porównywał skuteczność działania trzech neuroleptyków u dzieci i młodzieży (n = 50) ze stwierdzoną schizofrenią bądź manią z objawami psychotycznymi, wykazując ich zbliżoną efektywność w redukcji objawów mierzonych skalą BPRS. Badacze zastosowali następujące średnie dobowe dawki leków: 12,3 mg dla olanzapiny, 4,0 mg dla risperidonu i 5,0 mg u osób otrzymujących haloperidol. Głównym objawem ubocznym leczenia był wzrost masy ciała — największy dla klozapiny (ok. 7 kg), a następnie 4,5 kg przy olanzapinie i 3,5 kg w przypadku stosowania haloperidolu [35]. Kolejne badanie przeprowadzone przez Kranzlera i wsp. dotyczyło 6-miesięcznej obserwacji skuteczności klozapiny. Wykazano dużą skuteczność klozapiny (476 mg/dzień) zwłaszcza w zakresie redukcji zachowań agresywnych w schizofrenii [36]. W większości przeprowadzanych badań otwartych u dzieci i młodzieży osoby

otrzymujące olanzapinę bądź risperidon miały znacząco mniejszą częstość występowania pozapiramidowych działań niepożądanych w porównaniu z otrzymującymi haloperidol. Haas i wsp. [37], oceniając risperidon w stosunku do placebo (badanie sponsorowane przez firmę farmaceutyczną), wykazali: lepszą skuteczność risperidonu w redukcji objawów ocenianych za pomocą *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) (33% *v.* 16%) oraz znacząco lepszą odpowiedź na lek (72% *v.* 35%). Shaw i wsp. porównywali efekt działania klozapiny (n = 12) *v.* olanzapiny (n = 13), wykazując lepszą skuteczność klozapiny w zakresie redukcji objawów negatywnych (48% *v.* 27%) i ogólnej odpowiedzi na leczenie, przy jednoczesnym wyższym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych [38]. W późniejszych badaniach Kumry i wsp. porównując klozapinę i olanzapinę stosowaną w wysokich dawkach (do 30 mg/d.), potwierdzili wyniki podkreślające lepszą skuteczność klozapiny. Autorzy zwrócili jednocześnie uwagę na silniej wyrażone objawy uboczne u pacjentów otrzymujących klozapinę: u 71% osób wystąpiła hipertriglicerydemia, a u 29% pacjentów wystąpił podwyższony poziom glukozy [39]. W swoim badaniu Hass i wsp. porównywali skuteczność risperidonu u pacjentów ze schizofrenią z występującymi ostrymi objawami psychozy w wieku 13–17 lat. Risperidon stosowano w badaniu w dwóch przedziałach dawek: 1,5–6,0 mg/d. (n = 125) oraz 0,15–0,6 mg/d. (n = 132). Wynik badania wykazał znaczącą redukcję objawów mierzoną w skali PANSS u osób z wyższą dawką risperidonu, natomiast w obu grupach zaobserwowano podobne występowanie działań niepożądanych: odpowiednio 74% osób otrzymujących wyższe dawki i 65% u otrzymujących niższe dawki. Średnia zmiana masy ciała stanowiła dla pierwszej grupy chorych: 3,2 kg oraz 1,7 kg dla osób z niższymi dawkami risperidonu [40]. Sikich i wsp. w ramach badania *Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders* (TEOSS) przeprowadzili porównanie molinodonu (n = 40) w dawce 10–140 mg/d., olanzapiny (n = 35) w dawce 2,5–20 mg/d. oraz risperidonu (n = 41) 0,5–6 mg/d. Wykazano brak istotnej różnicy w skuteczności ocenianej za pomocą redukcji objawów mierzonych skalą PANSS odpowiednio: molindon: 50%; olanzapina: 34%; risperidon: 46% [41]. Findling i wsp. w 2008 roku opublikowali wyniki 6-tygodniowego badania aripiprazolu z podwójnie ślepą próbą kontrolowanego placebo. W badaniu wzięło udział 302 pacjentów (w wieku 13–17 lat), z czego 85% osób je ukończyło. Zaobserwowano większą redukcję objawów wytwórczych w przypadku grupy otrzymującej aripiprazol względem placebo i lepszą jego tolerancję [42].

Obok leczenia farmakologicznego warto podkreślić również istotną rolę oddziaływań psychoterapeutycznych u dzieci i młodzieży chorujących na schizofrenię. Do najważniejszych z nich można zaliczyć terapię poznawczo-behawioralną oraz psychoedukację pacjenta oraz rodziny. Bardzo istotne jest również stosowanie treningu umiejętności społecznych, co w przyszłości może ułatwić pacjentom usamodzielnienie się. Ważne są inne formy rehabilitacji dostępne w lecznictwie otwartym (np. kluby pacjentów, grupy wsparcia itp.)

Podsumowanie

Obserwowane u pacjentów z EOS bądź COS nieprawidłowości we wczesnym i późniejszym okresie rozwoju takie zaburzenia funkcjonowania, jak: deficyty neuromotoryczne, językowe i poznawcze oraz często stwierdzane komplikacje w okresie prenatalnym i okołoporodowym (niedotlenienie, infekcje wirusowe i bakteryjne) wspierają neurorozwojową koncepcję patogenezy schizofrenii. Istotne znaczenie może mieć też ekspozycja w okresie prenatalnym na czynniki stresowe. Mogą one zakłócać poprzez stymulację osi stresowej i wzrost glikokortykoidów genetycznie zakodowany plan rozwoju układu nerwowego w zakresie apoptozy i specjalizacji neursonów. Aktualnie nie ma wyznaczonych określonych markerów podatności zachorowania na schizofrenię wieku dziecięcego i adolescencji. Typowane przez badaczy czynniki należą do szerokiej grupy zaburzeń: a) neurofizjologicznych (np. zaburzenia ruchów gałek ocznych), b) neuropsychologicznych (np. zaburzenia funkcji poznawczych) czy też c) zmian morfologicznych i biochemicznych dotyczących głównie zaburzeń w układzie limbicznym i korze przedczołowej mózgu. Stosowanie nowej generacji tak zwanych atypowych neuroleptyków umożliwia bardziej kompleksowe oddziaływanie na wszystkie objawy schizofrenii wieku rozwojowego zarówno psychotyczne, jak i deficytowe, a także zmniejsza ryzyko wystąpienia objawów depresyjnych i poznawczych. W związku z tym leki te powodują lepsze warunki powrotu do normalnego środowiska i umożliwiają kontynuację nauki i realizację celów życiowych. Bardzo istotne dla akceptacji konieczności długotrwałego leczenia jest też zmniejszenie częstości występowania działań niepożądanych, szczególnie pozapiramidowych. Można mieć nadzieje, że dalszy rozwój neuroleptyków nowej generacji pozwoli na jeszcze skuteczniejsze leczenie schizofrenii wieku rozwojowego.

Streszczenie

Rozpoznawanie i leczenie schizofrenii o wczesnym początku (EOS) oraz o początku w wieku dziecięcym (COS) są trudne ze względu na brak jednorodnych kryteriów diagnostycznych i terapeutycznych oraz występującą w tym okresie dużą współchorobowość. Rosnąca liczba przeprowadzanych badań neuroobrazowych w tej grupie chorych wykazuje wiele strukturalnych nieprawidłowości, które mogą potwierdzać neurorozwojową koncepcję schizofrenii. Nadal nie ma ściśle określonych markerów pozwalających określić podatność zachorowania na schizofrenię w wieku dziecięcym i adolescencji, a wskazywane czynniki należą do szerokiej grupy zaburzeń neurofizjologicznych, neuropsychologicznych neurochemicznych oraz funkcjonalnych mózgu. Dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania leków psychotropowych u dzieci i młodzieży są również ograniczone. Leczenie pacjentów z EOS opiera się głównie na zasadach poznanych i stosowanych u osób dorosłych, a za najbezpieczniejsze leki uważa się atypowe neuroleptyki.

Psychiatria 2010; 7, 4: 161–167

słowa kluczowe: *schizofrenia o wczesnym początku, schizofrenia o początku w wieku dziecięcym, badania neuroobrazowe, farmakoterapia*

Piśmiennictwo

1. Masi G., Mucci M., Pari C. Children with schizophrenia: clinical picture and pharmacological treatment. CNS Drugs 2006; 20 (10): 841–866.
2. Shioiri T., Shinada K., Kuwabara H., Someya T. Early prodromal symptoms and diagnoses before first psychotic episode in 219 inpatients with schizophrenia. Psychiatry Clin. Neurosci. 2007; 61 (4): 348–354.
3. Remschmidt H. Early-onset schizophrenia as a progressive--deteriorating developmental disorder: evidence from child psychiatry. J. Neural. Transm. 2002; 109 (1): 101–17.
4. Selten J.P., Veen N.D., Hoek H.W. i wsp. Early course of schizophrenia in a representative Dutch incidence cohort. Schizophr. Res. 2007; 97 (1–3): 79–87.
5. Nicolson R., Lenane M., Singaracharlu S. i wsp. Premorbid speech and language impairments in childhood-onset schizophrenia: association with risk factors. Am. J. Psychiatry 2000; 157 (5): 794–800.
6. Rabinowitz J., Levine S.Z., Häfner H. A population based elaboration of the role of age of onset on the course of schizophrenia. Schizophr. Res. 2006; 88: 96–101.
7. Fraguas D., de Castro M.J., Medina O. i wsp. Does diagnostic classification of early-onset psychosis change over follow-up? Child Psychiatry Hum. Dev. 2008; 39 (2): 137–145.
8. Nicolson R., Brookner F.B., Lenane M. i wsp. Parental schizophrenia spectrum disorders in childhood-onset and adult-onset schizophrenia. Am. J. Psychiatry 2003; 160 (3): 490–495.
9. Di Forti M., Morgan C., Dazzan P. i wsp. High-potency cannabis and the risk of psychosis. Br. J. Psych. 2009; 195 (6): 488–491.
10. Shenton M.E., Dickey C.C., Frumin M., McCarley R.W. A review of MRI findings in schizophrenia. Schizophr. Res. 2001; 49 (1–2): 1–52.
11. Douaud G., Mackay C., Andersson J. i wsp. Schizophrenia delays and alters maturation of the brain in adolescence. Brain 2009; 132: 2437–2448.
12. Sowell E.R., Levitt J., Thompson P.M. i wsp. Brain abnormalities in early-onset schizophrenia spectrum disorder observed with statistical parametric mapping of structural magnetic resonance images. Am. J. Psychiatry 2000; 157 (9): 1475–1484.
13. Janssen J., Reig S., Parellada M. i wsp. Regional gray matter volume deficits in adolescents with first-episode psychosis. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 2008; 47 (11): 1311–1320.
14. Pagsberg A.K., Baaré W.F., Raabjerg Christensen A.M. i wsp. Structural brain abnormalities in early onset first-episode psychosis. J. Neural. Transm. 2007; 114: 489–498.
15. Nugent T.F., Herman D.H., Ordonez A. i wsp. Dynamic mapping of hippocampal development in childhood onset schizophrenia. Schizophr. Res. 2007; 90 (1–3): 62–70.
16. Arango C., Moreno C., Martínez S. i wsp. Longitudinal brain changes in early-onset psychosis. Schizophr. Bull. 2008; 34 (2): 341–353.
17. Brans R.G., van Haren N.E., van Baal G.C. Heritability of changes in brain volume over time in twin pairs discordant for schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry 2008; 11: 1259–1268.
18. Ashtari M., Cervellione K.L., Hasan K.M., Wu J., McIlree C., Kester H. White matter development during late adolescence in healthy males: a cross-sectional diffusion tensor imaging study. Neuroimage 2007; 35: 501–510.
19. White T., Cullen K., Rohrer L.M. i wsp. Limbic structures and networks in children and adolescents with schizophrenia. Schizophr. Bull. 2008; 34 (1): 18–29.
20. Douaud G., Smith S., Jenkinson M. i wsp. Anatomically related grey and white matter abnormalities in adolescent-onset schizophrenia. Brain 2007; 130: 2375–2386.
21. Kyriakopoulos M., Vyas N.S., Barker G.J., Chitnis X.A., Frangou S. A diffusion tensor imaging study of white matter in early-onset schizophrenia. Biol. Psychiatry 2008; 63 (5): 519–523.
22. Kumra S., Ashtari M., McMeniman M., Vogel J., Augustin R., Becker D.E. Reduced frontal white matter integrity in early-onset schizophrenia: a preliminary study. Biol. Psychiatry 2004; 55: 1138–1145.
23. White T., Kendi A.T., Lehericy S., Kendi M., Karatekin C., Guimaraes A. Disruption of hippocampal connectivity in children and adolescents with schizophrenia — a voxel-based diffusion tensor imaging study. Schizophr. Res. 2007; 90: 302–307.
24. O'Neill J, Levitt J., Caplan R. i wsp. 1H MRSI evidence of metabolic abnormalities in childhood–onset schizophrenia. Neuroimage 2004; 21 (4): 1781–1789.
25. Stanley J.A., Vemulapalli M., Nutche J. i wsp. Reduced N-acetyl-aspartate levels in schizophrenia patients with a younger onset age: a single-voxel 1H spectroscopy study. Schizophr. Res. 2007; 93 (1–3): 23–32.
26. Kumra S., Sporn A., Hommer D.W. i wsp. Smooth pursuit eye-tracking impairment in childhood–onset psychotic disorders. Am. J. Psychiatry 2001; 158 (8): 1291–1298.
27. Sporn A., Greenstein D., Gogtay N. i wsp. Childhood-onset schizophrenia: smooth pursuit eye–tracking dysfunction in family members. Schizophr. Res. 2005; 73 (2–3): 243–252.
28. Bilder R.M., Goldman R.S., Robinson D. i wsp. Neuropsychology of first–episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. Am. J. Psychiatry. 2000; 157 (4): 549–559.
29. Gochman P.A., Greenstein D., Sporn A. i wsp. IQ stabilization in childhood-onset schizophrenia. Schizophr. Res. 2005; 77 (2–3): 271–277.

30. Frangou S., Hadjulis M., Vourdas A. The Maudsley early onset schizophrenia study: cognitive function over a 4-year follow-up period. Schizophr. Bull. 2008; 34: 52–59.
31. Varnas K., Lawyer G., Jönsson E.G. i wsp. Brain-derived neurotrophic factor polymorphisms and frontal cortex morphology in schizophrenia. Psychiatr. Genet. 2008; 4: 177–183.
32. Mata I., Perez-Iglesias R., Roiz-Santian R. A neuregulin 1 variant is associated with increased lateral ventricle volume in patients with first-episode schizophrenia. Biol. Psychiatry 2009; 65: 535–540.
33. Potkin S.G., Turner J.A., Guffanti G. i wsp. Genome-wide strategies for discovering genetic influences on cognition and cognitive disorders: methodological considerations. Cogn. Neuropsychiatry 2009; 14 (4–5): 391–418.
34. Kumra S., Frazier J.A., Jacobsen L.K., McKenna K., Gordon C.T., Lenane M.C. Childhood-onset schizophrenia: a double-blind clozapine-haloperidol comparison. Arch. Gen. Psychiatry 1996; 53: 1090–1097.
35. Sikich L., Hamer R.M., Bashford R.A., Sheitman B.B., Lieberman J.A. A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: a double-blind, randomized, 8-week trial. Neuropsychopharmacology 2004; 29: 133–145.
36. Kranzler H., Roofeh D., Gerbino-Rosen G. i wsp. Clozapine: its impact on aggressive behavior among children and adolescents with schizophrenia. J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry 2005; 44: 55–63.
37. Haas M., Unis A.S., Armenteros J., Copenhaver M.D., Quiroz J.A., Kushner S.F. A 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of risperidone in adolescents with schizophrenia. J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2009; 19 (6): 611–621.
38. Shaw P., Sporn A., Gogtay N. i wsp. Childhood-onset schizophrenia: A double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. Arch. Gen. Psychiatry 2006; 63 (7): 721–730.
39. Kumra S., Kranzler H., Gerbino-Rosen G. i wsp. Clozapine versus „high-dose" olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: an open-label extension study. J. Child. Adolesc. Psychopharmacol. 2008; 18 (4): 307–316.
40. Haas M., Eerdekens M., Kushner S. i wsp. Efficacy, safety and tolerability of two dosing regimens in adolescent schizophrenia: double-blind study. Br. J. Psychiatry 2009; 194 (2): 158–164.
41. Sikich L., Frazier J.A., McClellan J. i wsp. Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. Am. J. Psychiatry 2008; 165 (11): 1420–1431.
42. Findling R.L., Robb A., Nyilas M. i wsp. A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. Am. J. Psychiatry 2008; 165 (11): 1432–1441.