

# סכיזופרניה בילדים ונוער: עדכונים והגדרות חדשות

תקציר:

סכיזופרניה של ילדים ונוער היא הסתמנות נדירה וחמורה של סכיזופרניה, אשר לה רציפות פנוטיפית ונירו-ביולוגית עם המחלה של הגיל המבוגר. מימצאים אפידמיולוגיים, גנטיים, קוגניטיביים ודימותיים תומכים במודל הנירו-התפתחותי כמרכזי באטיולוגיה של המחלה. הקריטריונים האבחוניים בסכיזופרניה של ילדים ונוער ובסכיזופרניה של מבוגרים, זהים. אולם לרבים מהילדים הלוקים בתסמונת יש תפקוד טרום-תחלואה (פרה-מורבידי) לקוי יותר ופרוגנוזה גרועה יותר מאשר למבוגרים הלוקים במחלה. בדומה לסכיזופרניה של הגיל המבוגר, קיימת תחלואה נלווית רבה המחמירה את הפרוגנוזה. הטיפול המוצע כיום כולל בעיקר תרופות נוגדות פסיכזה, לרבות קלזפיין, אך העדויות ליעילותן מעטות וקיימות השפעות לוואי השכיחות בגיל הצעיר.

מיה אמית<sup>1,2</sup>  
יונתן סבר<sup>1,2</sup>  
אברהם יוצמן<sup>1,2,3</sup>  
גיל זלצמן<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>חטיבת ילדים ונוער המרכז לבריאות הנפש גנה  
<sup>2</sup>הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב  
<sup>3</sup>המחלקה להדמיה מולקולארית, אוניברסיטת קולומביה, ניו יורק, ארה"ב

סכיזופרניה; ילדים; נוער; נירו-התפתחותי; גנטיקה; קלזפיין.  
:KEY WORDS

מילות מפתח:  
:KEY WORDS

קשים, כשהפסיכזזה לרוב נבדלת מזו המתפתחת בסשה"מ באופייה המתמשך והחמור, ובמהלך הקליני הרציף. רבים מילדים עם סשי"נ מראים תפקוד טרום-תחלואה (פרה-מורבידי) לקוי יותר בתחום החברתי, המוטורי והשפתי [4], וחלק ניכר מהילדים (30%-50% במחקרים שונים) ממלאים אחר קריטריונים של הפרעות התפתחות רחבות היקף (Pervasive Developmental Disorders, PDD), טרם פרוץ הפסיכזזה [5]. על אף הפנומנולוגיה המשותפת בין סשי"נ לסשה"מ, קיימים מספר הבדלים בין שתי המחלות. מחשבות שווא והזיות פחות מורכבות ומערכתיות בסשי"נ על אף שכוחן היחסית, והזיות ראייה נפוצות יותר בסשי"נ [2]. הזיות השמיעה שנצפות במבוגרים דומות לאלו שנחוו על ידי ילדים ונוער, ומתוארות בעיקר כהזיות בעלות תוכן רודפני או הערות על התנהגותו של הילד [1]. החוויות ההלוצינטוריות משקפות את שלב ההתפתחות של הילד, ועשויות לערב צעצועים, חיות או מפלצות. הסוג הפרנואידי פחות נפוץ בילדים בהשוואה לסוג הלא מאורגן [1].

## אפידמיולוגיה

השכיחות של סשה"מ מוערכת בשיעור שבין 0.5%-1% בכלל האוכלוסייה. ההערכה היא כי עד 5% מהמבוגרים חולי הסכיזופרניה חוו את האפיזודה הראשונה שלהם עד גיל 15 שנים וכ-1% מתחת לגיל 10 שנים [3]. פרוץ המחלה לפני גיל 15 שנים קטן פי 50 מאשר לאחר גיל זה. בסשה"מ ידוע, כי גיל פרוץ המחלה בגברים לרוב נמוך יותר מאשר בנשים - הבדל אשר לא נצפה בסשה"י [6]. במחקרים שונים הודגם, כי היארעות סשי"נ זהה בין בנים לבנות, אולם קיימים חילוקי דעות בנוגע לשאלה זו. קיים עיסוק ניכר במחקר בנוגע לשאלה מדוע מחלות נירו-פסיכיאטריות שונות, ובראשן סכיזופרניה, פורצות לרוב בגיל ההתבגרות המאוחר [7]. המחקר המדעי תומך בכך שגיל ההתבגרות מהווה תקופה קריטית בתהליכי התפתחות המוח, ולכן בתקופה זו הנער או הנערה רגישים במיוחד להתפרצות של פסיכופתולוגיה [8].

## הקדמה

סכיזופרניה היא הפרעה פסיכיאטרית קשה וחמורה הפורצת לרוב בעשור השני-שלישי לחיים [1]. לעיתים נדירות יחסית פורצת המחלה בשלב מוקדם יותר, ואז היא נחשבת צורה נדירה וחמורה של סכיזופרניה של הגיל המבוגר (סשה"מ, Adult-onset schizophrenia), כאשר, בהינתן התאמות התפתחותיות, ניתן להסיק מסשה"מ לגבי האטיולוגיה והנירו-ביולוגיה של סכיזופרניה של ילדים ונוער (Childhood and Adolescent-onset Schizophrenia, סשי"נ<sup>2</sup>) [2]. סשי"נ פורצת לפני גיל 18 שנים ומאובחנת על פי אותם קריטריונים אבחוניים של סשה"מ. יש הטוענים כי ראוי ליצור נזולוגיה נפרדת של חולים שמחלתם פרצה לפני גיל 13 שנים (Early Onset Schizophrenia, VEOS) (Very Early Onset Schizophrenia, EOS) (Early Onset Schizophrenia, EOS) בין גיל 13-18 שנים, שכן החולים שבהם פורצת המחלה לפני גיל 13 שנה מציגים את הפרוגנוזה הגרועה ביותר ברצף המחלה [2]. למרות שהסיווג של סכיזופרניה לקבוצות גיל חשוב לתכנון השירותים הפסיכיאטריים, ברור כיום שההתפרצות המוקדמת של תסמונות אלו קשורה למנגנונים נירו-ביולוגיים משותפים. בסקירה זו מוצג הידוע כיום אודות סכיזופרניה בילדים ונוער תחת הקטגוריה המשותפת (סשי"נ). עם זאת, בנקודות מסוימות מודגשים ההבדלים בין סכיזופרניה הפורצת בגיל מוקדם מאוד (סכיזופרניה של הילדות, סשה"י<sup>3</sup>) לבין סכיזופרניה הפורצת בין הגילים 13-18 שנים (סכיזופרניה של בני נוער, סשב"י<sup>4</sup>).

ההשערה היא, כי מחקרים על אוכלוסיית הילדים והנוער יספקו תובנות חשובות בנוגע למסלולים נירו-התפתחותיים, תהליכי הבשלה של המוח, גורמים סביבתיים ומנגנוני פעילות סינרגיסטיים של גנים בהתפתחות התסמונת.

## הגדרה קלינית ותסמינים אופייניים

סשי"נ מאופיינת בהופעת תסמינים פסיכויטיים לפני גיל 18 שנים [3]. התסמונת מאופיינת בהסתמנות קלינית הדומה לחולי סשה"מ

3 סשה"י - סכיזופרניה של גיל הילדות.  
4 סשב"י - סכיזופרניה של בני נוער.

1 סשה"מ - סכיזופרניה של הגיל המבוגר.  
2 סשי"נ - סכיזופרניה של ילדים ונוער.

## אטיולוגיה

התיאוריה הנירר-התפתחותית היא השלטת כיום להסברת האטיולוגיה של סכיזופרניה. במסגרת תיאוריה זו גורסים החוקרים, כי נזקים מוקדמים למוח משפיעים על התפתחות המוח טרום-לידה (Prenatal) ועל מנגנונים תפוזיולוגיים נלווים. על פי סברה זו, נזקים מוקדמים אלה גורמים לליקויים בתפקוד המוח הבוגר החושפים אותו להתפתחות סכיזופרניה [9].

ההשערה הקיימת כיום היא שכיוון ששי"נ מייצגת צורה חמורה יותר של סשה"מ, גורמי הסיכון שזוהו במחקרי מבוגרים כתורמים להתפתחות המחלה, ממלאים תפקיד מרכזי גם במחלה הפורצת בגיל הצעיר.

**1. גנטיקה:** הפרעות מטווח הסכיזופרניה (Schizophrenia Spectrum Disorders) נפוצות יותר בקרב קרובי משפחה מדרגה ראשונה של ילדים עם ששי"נ מאשר בקרובים מדרגה ראשונה של חולים בסשה"מ. עוד ידוע, כי קרובי משפחה מדרגה ראשונה של חולים בסשי"נ, בדומה לקרובים של חולים בסשה"מ, מציגים ליקויים קוגניטיביים קלים בתחומים שונים בהשוואה לנבדקים מהאוכלוסייה הכללית.

בנוסף ידוע, כי כמו בחולי סשה"מ, גם קרובי המשפחה מדרגה ראשונה של חולי ששי"נ מציגים ליקוי בתנועות עיניים (Smooth Pursuit eye movement, SPEM) – לעיתים בשיעור גבוה יותר מקרובי משפחה של חולי סשה"מ.

כל הנתונים הללו תומכים בהשערת הרצף שבין שתי המחלות, עם מרכיב גנטי משמעותי יותר בסשי"נ [10]. במהלך 20 השנים האחרונות מגייס ה-National Institute of Mental Health חולי סכיזופרניה שמחלתם פרצה לפני גיל 13 שנים [3]. בדיקה של העברה משפחתית של גנים הידועים כגורמי סיכון למחלת הסכיזופרניה (Candidate genes) העלתה 10% של פתולוגיות ציטוגנטיות [4]. בנוסף, התגלתה שכיחות גבוהה מהמצופה של ציטוגנטיות CNV's (Copy Number Variations) נדירים; מימצא זה מלמד, כי וריאציות אלו קורות בשכיחות גבוהה יותר בסשה"מ. עם זאת, כיום ידוע כי CNV's זהים יכולים לחשוף את הפרט למגוון פנוטיפים, ולהתבטא במגוון תסמונות קליניות.

**2. גורמי סיכון מבניים ותפקודיים במוח:** מחקרי הדימות בילדים חשובים במיוחד, כיוון שהם מאפשרים לצפות בשינויים במוח קרוב יותר לשורשיהם ההתפתחותיים, כשהם עדיין פחות מושפעים (Contaminated) מגורמים סביבתיים [7]. הפרעות מבניות במוח הן מרכיב ידוע בסשה"מ, המאופיינת בהפחתת נפח החומר האפור בקורטקס, בהיפוקמפוס ובאמיגדלה. עוד ידוע, כי אובדן החומר האפור מתקדם והולך במהלך המחלה. במחקרים מוקדמים שנערכו בדימות של המוח בסשי"נ הודגמו מספר מימצאים: חדרים צדדיים (לטרליים) מוגדלים, נפחים מוקטנים בחומר האפור באופן גלובלי ואזורי, וכן נפחים מוגדלים של גרעיני הבסיס, שהתקדמו לאורך גיל ההתבגרות [11].

ההשערה היא, כי השינויים המבניים הנצפים בסכיזופרניה משקפים האצה של תהליכי הבשלה נורמאליים באזורים מסוימים במוח ש"מתוכנתים" להבשיל בתקופת גיל הילדות וההתבגרות. האצה זו מפריעה להבשלת התפקודים הרלוונטיים שעליהם אחראים אותם אזורים. תהליכים אלו, בין היתר גזימה סינפטית (Pruning), מיאליניזציה שינויים התפתחותיים בניורטרנסמיטורים דוגמת גלוטמט ושינויים בביטוי גנים באזורים שונים במוח, הם אנדופנוטיפיים בטבעם ומושפעים מגנים אינדיבדואליים באופן תלוי-גיל [7].

Structural MRI: במחקרי דימות מסוג Structural MRI שנבדקה בהם התפתחות המוח בסשי"נ, נמצאו נפחים מוגדלים

של החדרים ונפחים מוקטנים בנפחי החומר האפור. במחקרים פרוספקטיביים התגלה אובדן רמת חומר לבן במבנה ייחודי של "גל" שמתקדם מאחורה לקדימה; מימצא זה הוביל להשערה כי אובדן החומר האפור בסשי"נ משקף הגזמה בתהליכי הבשלה הנורמאליים של "הגיזום" (Pruning) של סינפסות ודנדריטים שמתרחשים בגיל ההתבגרות.

חשיבות ההפחתה במספר הסינפסות בפתופיזיולוגיה של סכיזופרניה הוצעה לראשונה על ידי Feinberg [12] כהשערת ה"גיזום המוגזם" (Excessive pruning). על בסיס השערה זו, הוצע בהמשך המודל של "קישוריות סינפטית מופחתת התפתחותית" (Developmentally Reduced Synaptic Connectivity); על פי מודל זה, סכיזופרניה מתרחשת כתוצאה מרמות מופחתות באופן קריטי של קישוריות סינפטית, בשל גזימה מוגזמת ו/או סינפטוגנזה פגומה בתקופת העובר או בילדות המוקדמת [13]. עוד נמצא, כי ככל שחולי ששי"נ מתבגרים, מוגבל אובדן החומר האפור לאזורים ספציפיים (הקורטקס הפרה-פרונטלי והטמפורלי-סופריורי)

עד שבשלב מסוים; ההסתמנות המתקבלת מחקה את התבנית הנצפית בסשה"מ – עובדה המחזקת את ההשערה של רצף נירו-ביולוגי בין שתי הפרעות. נראה כי ההשפעה אינה כתוצאה מטיפול תרופתי, אלא מהמחלה עצמה [14]. עוד הוכח, כי הצורה של אובדן החומר האפור שתוארה בסשי"נ, ייחודית למחלה זו ואינה דומה לשינויים הנצפים במוח במחלות אחרות [15].

**3. גורמי סיכון סביבתיים:**

במחקרים שנערכו בנושא סשה"מ נמצא קשר בין המחלה ובין גיל

אב מתקדם, ככל הנראה לנוכח מוטציות דה-נובו בתאי הנבט (Germ-cells) של האב ורגולציה אפיגנטית פגומה [16]. בנוסף, התגלתה בסשה"מ שכיחות מוגברת של סיבוכים מילדותיים, מה שהוביל להשערה כי מימצאים אלו יתגלו גם בסשי"נ. אולם במחקר של ה-NIMH לא נתגלה קשר בין המחלה לגיל האב או גיל האם, ובמחקרים נוספים שנערכו בשנים האחרונות גם לא נמצאה שכיחות מוגברת של סיבוכים מילדותיים בילדים אלו [17].

## אבחנה מובדלת ותחלואה נלווית

סשי"נ היא הפרעה נדירה. לכן, חשובה אבחנה מובדלת בין מחלה זו למצבי חולי אחרים בילדות העשויים להופיע בליווי תסמינים פסיכויטיים, התנהגות לא מאורגנת והפרעות במהלך החשיבה. ניתן לכלול באבחנה מובדלת זו הפרעות אפקטיביות, פסיכזזה בשל מצבים רפואיים או חומרים ממכרים, הפרעת התפתחות רחבת היקף והפרעות התנהגות שעשויות להיות קשורות עם הזיות. גם הפרעה הלוצינטורית בילדות עשויה להיות שכיחה, והיא אינה נושאת עימה בהכרח פרוגנוזה גרועה.

סשי"נ לרוב זחלנית יותר, ועובדה זו מקשה על האבחנה המובדלת בין ליקויים אישיותיים או קוגניטיביים טרום-תחלואה (פרה-מורבידיים) ובין אבחנה של סשי"נ [1]. למרות ההבדלים האבחוניים בין הפרעה דר-קוטבית לסכיזופרניה, קיימות עדויות גוברות והולכות לכך שלתסמונות אלו מאפיינים משותפים, בייחוד לנוכח מימצאים גנטיים בנוגע לאתרים כרומוזומאליים וגנים פגועים המשותפים

■ **סכיזופרניה בקרב ילדים ונוער היא מחלה נדירה וחמורה, אשר לה רציפות פנוטיפית ונירו-ביולוגית עם המחלה של הגיל המבוגר.**

■ **מימצאים חדשניים תומכים במודל הנירו-התפתחותי כגורם מרכזי באטיולוגיה של המחלה.**

■ **הטיפול המוצע כיום כולל בעיקר תרופות נוגדות פסיכזזה, לרבות קלזופיין, אך העדויות לייעילותן מעטות.**

[25]. עם זאת, התפקוד האינטלקטואלי הכללי נשאר יציב בשנים שלאחר מכן [1]. בנוסף, קיימת פגיעה באתרי קוגניציה סגוליים בסשי"נ שבולטת על רקע החסרים הקוגניטיביים הכלליים, דוגמת פגיעה בזיכרון מילולי וזיכרון לימודי, בקשב וריכוז ובתפקודים ביצועיים [1]. פגיעה זו משמעותית עוד יותר כשמובאת בחשבון העובדה שגם הטיפולים הנירולפטיים עשויים לפגוע בתפקודים קוגניטיביים של חולי סכיזופרניה.

### טיפול

המידע המצוי בידינו כיום אינו מאפשר להתוות טיפולים פרמקולוגיים בסשי"נ קיים מעט מידע להתוות מידע בנוגע לטיפולים פרמקולוגיים בסשי"נ [26]. בילדים חולי סכיזופרניה נבדקו מספר תרופות נירולפטיות, בין היתר קלזופין ואולנזפין.

בשנת 1997 נערך מחקר בישראל על ידי Turetz וחב' [27], שהודגמה בו יעילות יחסית של טיפול בקלזופין ב-11 ילדים עמידים לטיפולים נירולפטיים. במחקר נוסף שנערך בישראל, על ידי Mozes וחב' [28], הוכחה יעילותה של התרופה אולנזפין ב-9 ילדים עם עמידות לשתיה תרופות נוגדות-פסיכוזה אחרות [28].

בשנת 2007 התפרסמה סקירה ב-Cochrane שנבדקה בה יעילות של תרופות נוגדות-פסיכוזה בסשי"נ [29]. סקירה זו הצביעה על יעילותה של קלזופין (לפונקס) בטיפול בילדים עם מחלה עמידה לטיפול. עם זאת, רבים מהילדים שטופלו בקלזופין פיתחו השפעות לוואי דוגמת ישנוניות והשמנה, ומספר חולים אף פיתחו ניטרופניה.

במחקר נוסף שנבדקה בו יעילותה של קלזופין בהשוואה לאולנזפין (זיפרקסה), הודגמה יעילות יחסית של קלזופין בתוצאות הקליניות, אם כי גם במחקר זה פיתחו הילדים השפעות לוואי רבות [30]. החיסרון העיקרי של המחקרים בנושא הוא המספר הקטן של הנכללים במחקרים.

במחקר שהתפרסם לאחרונה נבדקה יעילות של חמש תרופות נוגדות-פסיכוזה א-טיפיות בילדים ובני נוער עם סשי"נ שאינם מאושפזים [26]. במחקר זה נמצא שיעור גבוה של הפסקת הטיפול התרופתי (בסביבות ה-70%) ואשפוזים בקרב ילדים אלו. עם זאת, לא נמצאו הבדלים משמעותיים בשיעור הפסקת הטיפול התרופתי או בשיעור השפעות הלוואי מהטיפולים השונים שנבדקו.

### לסיכום

כאשר ילד מתאר חוויות ואמונות או חשיבה מאגית, או מפגין הפרעות במהלך חשיבה, עומד בפני הרופא אתגר קליני: האם ליחס זאת לאי בשלות נורמאלית בהתפתחות הילד, או שמא ליחס זאת להתפתחות המבשרת פתולוגיה בעתיד.

לנוכח ההשלכות הקשות והאתגר האבחוני שמייצגת סשי"נ, קל להבין את ההיסוס של הרופאים לבסס את האבחנה עד שמהלכה לאורך זמן יאפשר בהירות אבחונית. דרושים מחקרים נוספים על מנת לבסס את האטיולוגיה של המחלה והקשר בינה לבין הפרעות פסיכיאטריות אחרות, ולהציע הנחיות קליניות מונחות ידע לטיפול. ●

מחברת מכתבת: מיה אמיתי

המרכז לבריאות הנפש גהה, ת.ד. 102 פ"ת

טלפון: 03-9258490

פקס: 03-9241041

דוא"ל: maya47@zahav.net.il

בשתי התסמונות [18]. הדמיון בפרופיל הנירו-פסיכולוגי בין שתי קבוצות חולים אלו מהווה לטענת החוקרים אישוש לטענת הרצף בין שתי המחלות, ואף עשוי לשקף חפיפה ביולוגית-גנטית [19].

בדומה לסשה"מ, גם בסשי"נ שיעורי התחלואה הנלווית גבוהים מאוד (עד 99% בחלק מהמחקרים), ופעמים רבות הם עשויים לשנות את ההסתמנות, המהלך הקליני והפרוגנוזה [20]. ההפרעות השכיחות המופיעות כתחלואה נלווית בסשי"נ כוללות דיכאון וחרדה, הפרעה אובססיבית-קומפולסיבית, והפרעות קשב וריכוז. כמו כן, קיימים שיעורים גבוהים של צריכת סמים בקרב ילדים ובני נוער המאושפזים עקב סכיזופרניה. צריכת סמים מגבירה את הסיכון לאובדנות, בייחוד חומרים נדיפים, LSD, אלכוהול ו-MDMA [21].

### מהלך המחלה

המהלך הטבעי של סכיזופרניה מסווג לשלושה שלבים: שלב הטרום-תחלואה (פרה-מורבידי), השלב המבשר (הפרודרומלי) והשלב הפסיכוטי. שלב הטרום-תחלואה הוא שלב סטטי, אשר נמשך למעשה ממועד הלידה ומורכב מחסרים שונים ללא הסתמנות קלינית. כיום ניתן לזהות שלב זה רק בדיעבד [2].

השלב המבשר נמשך לרוב כשנה וכולל תסמינים לא סגוליים דוגמת חרדה, דיכאון, הפרעות קוגניטיביות קלות והסתגרות חברתית. בהדרגה מתגבשים התסמינים והופכים ברורים יותר עד שפורצת הפסיכוזה. כאמור, לפני פרוץ הפסיכוזה הראשונה, רבים מהילדים מתוארים כביישנים, אינטרוברטיים ונמנעים ורבים מהם מציגים תפקוד טרום-תחלואה לקוי. עיכוב בהתפתחות קיים בסשה"מ, אך בשיעורים נמוכים בהרבה [1].

קיימים דיווחים שונים לגבי מנבאי הפרוגנוזה הטובים ביותר בין היתר האישיות טרום-תחלואה, גיל ההתחלה או התפקוד הטרום-תחלואה, וחומרת התסמינים החיוביים והשליליים בעת אירועים חדים (Acute episodes). במחקרים אחרים מצביעים החוקרים מנבאי פרוגנוזה נוספים: משך הפסיכוזה הלא-מטופלת (Duration of DUP - Untreated Psychosis), הצורך באשפוז, הגיל באשפוז הראשון ומשכו, מספר גבוה של תסמינים ומסוגלות חברתית נמוכה [22].

קיים ויכוח ממושך בקרב החוקרים באשר ליעילות הטיפול בשלב מבשר המחלה, בחירת הטיפול המתאים והזמן המדויק לתחילת הטיפול. שאלה זו מורכבת אף יותר בסשי"נ, לנוכח גילם הצעיר של הילדים המציגים את השלב המבשר והקושי האבחוני הניכר. קיימות מעט עדויות לכך שטיפול בשלב הפרודרומלי עשוי לספר את התסמינים ולעכב את ההתקדמות למחלה, אולם דרוש מחקר נוסף על מנת לבסס טענה זו [2].

### חסרים קוגניטיביים בסשי"נ

רמות אינטליגנציה בסשי"נ לרוב נעות בין 80-90 איי קיו, כלומר רמות נמוכות מהממוצע באוכלוסייה הבריאה ובסשה"מ [1, 23]. כמעט שליש מהחולים מציגים רמת אינטליגנציה נמוכה מ-70 איי קיו [1]. במחקר שנערך בצבא הישראלי על ידי Davidson וחב' [24], התגלה קשר ליניארי בין רמת אינטליגנציה טרום-תחלואה וסיכון לפתח סכיזופרניה, עם סיכון מוגבר ככל שרמות האינטליגנציה צונחות. מימצא זה של Davidson וחב' [24] אושש ושוחרז במחקרים נוספים.

במחקרים אורכיים שונים הודגמה יציבות של שיעורי האינטליגנציה לאורך מהלך המחלה. הסברה המקובלת כיום היא, כי תחילת הפסיכוזה קשורה עם ירידה ברמת האינטליגנציה, אשר בולטת בעיקר בשנתיים שלפני פרוץ המחלה ובשנתיים לאחר מכן

1. Vyas NS, Patel NH & Puri BK, Neurobiology and phenotypic expression in early onset schizophrenia. *Early Intervention in Psychiatry*, 2011;5:3-14.
2. Thomas LE & Woods SW, The Schizophrenia Prodrome: A Developmentally Informed Review and Update for Psychopharmacologic Treatment. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 2006;15:109-133.
3. Rapoport JL & Gogtay N, Childhood onset schizophrenia: support for a progressive neurodevelopmental disorder. *Int J Dev Neurosci*, 2010.
4. Addington AM & Rapoport JL, The genetics of childhood-onset schizophrenia: when madness strikes the prepubescent. *Curr Psychiatry Rep*, 2009; 11:156-61.
5. Rapoport J & al, Autism spectrum disorders and childhood-onset schizophrenia: clinical and biological contributions to a relation revisited. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2009; 48:10-8.
6. Thompson JL Pogue-Geile MF & Grace AA, Developmental Pathology, Dopamine, and Stress: A Model for the Age of Onset of Schizophrenia Symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, 2004; 30:875-900.
7. Gogtay N & al, Age of onset of schizophrenia: perspectives from structural neuroimaging studies. *Schizophr Bull*, 2011; 37:504-13.
8. Giedd JN & Rapoport JL, Structural MRI of pediatric brain development: what have we learned and where are we going? *Neuron*, 2010; 67:728-34.
9. Owen MJ & al, Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 2011; 198:173-175.
10. Nicolson R & al, Parental schizophrenia spectrum disorders in childhood-onset and adult-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2003; 160:490-5.
11. Gogtay N & Rapoport JL, Childhood-onset schizophrenia: insights from neuroimaging studies. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2008;47: 1120-4.
12. Feinberg I, Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res*, 1982;17:319-34.
13. McGlashan TH & Hoffman RE, Schizophrenia as a Disorder of Developmentally Reduced Synaptic Connectivity. *Arch Gen Psychiatry*, 2000; 57:637-648.
14. Mattai A & al, Effects of clozapine and olanzapine on cortical thickness in childhood-onset schizophrenia. *Schizophr Res*, 2010; 116:44-8.
15. Gogtay N & al, Dynamic mapping of cortical development before and after the onset of pediatric bipolar illness. *J Child Psychol Psychiatry*, 2007;48:852-62.
16. Brown AS, The environment and susceptibility to schizophrenia. *Prog Neurobiol*, 2011; 93:23-58.
17. Margari F & al, Familial liability, obstetric complications and childhood development abnormalities in early onset schizophrenia: a case control study. *BMC Psychiatry*, 2011; 11:60.
18. Craddock N, O'Donovan MC & Owen MJ, Genes for schizophrenia and bipolar disorder? Implications for psychiatric nosology. *Schizophr Bull*, 2006; 32:9-16.
19. Nieto RG & Castellanos FX, A meta-analysis of neuropsychological functioning in patients with early onset schizophrenia and pediatric bipolar disorder. *J Clin Child Adolesc Psychol*, 2011; 4:266-80.
20. Ross RG, Heinlein S & Tregellas H, High rates of comorbidity are found in childhood-onset schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2006;88:90-95.
21. Shoval G & al, Substance use, suicidality, and adolescent-onset schizophrenia: an Israeli 10-year retrospective study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2006; 16:767-75.
22. Fleischhaker C & al, Long-Term Course of Adolescent Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 2005; 31:769-780.
23. Hollis C, Developmental precursors of child- and adolescent-onset schizophrenia and affective psychoses: diagnostic specificity and continuity with symptom dimensions. *Br J Psychiatry*, 2003; 182:37-44.
24. Davidson M & al, Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *Am J Psychiatry*, 1999; 156: 1328-35.
25. Gochman PA & al, IQ stabilization in childhood-onset schizophrenia. *Schizophr Res*, 2005; 77:271-7.
26. Olfson M & al, Comparative Effectiveness of Second-Generation Antipsychotic Medications in Early-Onset Schizophrenia. *Schizophr Bull*, 2011.
27. Turetz M & al, An open trial of clozapine in neuroleptic-resistant childhood-onset schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 1997; 170:507-10.
28. Mozes T & al, Olanzapine treatment in chronic drug-resistant childhood-onset schizophrenia: an open-label study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2003; 13: 311-7.
29. Kennedy E, Kumar A & Datta SS, Antipsychotic medication for childhood-onset schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007:CD004027.
30. Shaw P & al, Childhood-onset schizophrenia: A double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. *Arch Gen Psychiatry*, 2006;63:721-30.