

Shizofrenija s poznim začetkom

Anja Plemenitaš

Oddelek za psihiatrijo, UKC Maribor

Uvod

Prebivalstvo se stara (1) in s tem postaja shizofrenija v poznem obdobju vedno večji zdravstveni problem, saj pacienti s shizofrenijo dosegajo najvišje stroške v vseh starostnih skupinah ob primerjavi z depresijo ali demenco. (2) Že Kraepelin je opisoval shizofrenijo kot *dementio praecox*, ob tem pa je bila parafrenija kot posebna entiteta, ki je zajemala blodnje in halucinacije brez vpliva na razpoloženje. (3) Shizofrenijo v poznem starostnem obdobju je prvi opisoval Manfred Bleuler leta 1940, ko je preučeval 126 pacientov: začetek shizofrenije je ugotavljal pri 15% pacientov starejših od 40 let in pri 4% pacientov starejših od 60 let. (4) Koncept pozne parafrenije je bil vključen v ICD 9, a je ICD 10 to opustila. V ameriški klasifikaciji je sprva DSM III navajala, da se shizofrenija začne pred 45. letom, kar je DSM III R kasneje opustila. Leta 1998

so na mednarodni konferenci strokovnjaki iz 12 držav dosegli konsenz, ki je definiral shizofrenijo s poznim začetkom z nastankom po 40. letu in shizofrenijo z zelo poznim začetkom z nastankom po 60. letu starosti. (5) Aktualno ne ICD 10 ne DSM V ne vključujeta shizofrenije s poznim začetkom kot posebne entitete. (6-7) Parafrenija je bila dodana v končno verzijo ICD 10 pod blodnjavo motnjo. (6) V DSM V je shizofrenija s poznim začetkom (> 40 let) opredeljena, da je pogosteje izražena pri ženskah, ki so lahko poročene, da pogosto prevladujejo psihotični simptomi z ohranitvijo razpoloženja in socialnega funkcioniranja in da takšni primeri lahko ustrezajo kriterijem za shizofrenijo, vendar ni jasno, ali je enaka shizofreniji, diagnosticirani pred srednjim življenjskim obdobjem (< 55 let). (7)

Epidemiologija

Paranoidne ideje se pri splošni geriatrični populaciji pojavljajo v 4 – 6%, od tega jih večina ima demenco. Študija ECA na Nizozemskem je ugotavljala letno prevalenco shizofrenije s poznim začetkom pri 0.14% starejših od 40 let in pri 0.05% starejših od 60 let. (8) Druga študija je ugotavljala prevalenco 1,3% za shizofrenijo s poznim začetkom in 0,7% za shizofrenijo z zelo poznim začetkom, (9) tretja pa je shizofrenijo s poznim začetkom odkrila pri 23.5% pacientov po 40. letu starosti. (10) Za Slovenijo nimamo podatkov.

Dejavniki tveganja

Robustni dejavnik tveganja za shizofrenijo s poznim začetkom je ženski spol (tveganje pri ženskah je 3- do 20-krat višje kot pri moških), medtem ko so mehki dejavniki tveganja upokojeitev, finančne težave, žalovanje, umiranje vrstnikov in fizične omejitve. (5) Razlog za kasnejši začetek shizofrenije pri ženskah je sočasno nižanje koncentracije estrogena in relativno višja koncentracija receptorjev D2, kot tudi vpletenost psihosocialnih faktorjev, na primer boljše obvladovanje vedenjskih strategij in boljše izdelani sistemi socialne podpore. (5) V zadnjih letih je imunski sistem pogosto preučevan v povezavi s shizofrenijo. (11) Novejša študija, opravljena na splošni populaciji, je ugotovila, da so preiskovanci s poznim ali zelo poznim začetkom shizofrenije imeli 63% višjo raven CRP v primerjavi s pacienti brez shizofrenije. Ugotovili so, da je bazalno zvišana raven CRP povezana z 6- do 11-krat višjim tveganjem za nastanek shizofrenije s poznim ali zelo poznim začetkom v primerjavi s splošno populacijo. (12) Druga raziskava pa je potrdila povezanost stresa kot dejavnika tveganja in pojavom shizofrenije v poznem obdobju, saj je pri preučevanju preživelih otrok iz holokavsta ugotovila značilno povezavo med pojavom shizofrenije s poznim začetkom in najvišjo stopnjo preganjanja. (13)

Klinične značilnosti

Klinični sliki shizofrenije z zgodnjim in poznim začetkom imata kar nekaj podobnih značilnosti, kljub temu pa je tudi nekaj razlik. Pri shizofreniji s poznim začetkom navajajo manj zbledeli afekt, boljšo prognozo, več vidnih, taktilnih in olfaktornih halucinacij. Zanj so značilne pogostejše paranoidne in »partition« blodnje, za katere je značilno prepričanje, da lahko osebe, predmeti ali sevanje prehajajo skozi bariere, ki bi običajno predstavljale oviro za tak prehod. Pogostejše so slušne halucinacije, kjer pogosteje (3) oseba komentira in obtožuje pacienta, ob tem pa je manj formalnih

motenj mišljenja, še posebej pri začetku po 60. letu so formalne motnje in negativni simptomi zelo redki. (5) Novejša študija, ki je preučevala 34 pacientov s poznim in 235 z zgodnjim začetkom shizofrenije, je pri shizofreniji s poznim začetkom ugotavljala več paranoidnosti/sumničavosti in kratkih prepričanij ter manj uvida in halucinacij, med tem ko so bili anksioznost, depresivnost in slabša prilagojenost na stres zastopani v enaki meri. (14) Druga študija je preučevala psihopatologijo, kognicijo in funkcioniranje ter ugotovila, da je shizofrenija s poznim začetkom pogostejša pri ženskah in poročenih pacientih. Za paciente s poznim začetkom shizofrenije je značilno, da izražajo manj pozitivnih simptomov in splošne psihopatologije, da imajo hitrejše procesiranje informacij, abstrakcijo in verbalni spomin ter boljše vsakodnevno funkcioniranje. Odgovorijo praviloma na nižje odmerke antipsihotikov. V primerjavi s pacienti z zgodnjim začetkom shizofrenije pa imajo podobno izobrazbo in izraženost depresivnih ter negativnih simptomov, kot tudi enako dober auditorni delovni spomin in enako mero kristalizirane inteligentnosti, ki raste z leti. (15) Študija, ki je zajemala paciente s shizofrenijo z zgodnjim, poznim in zelo poznim začetkom iz Belgije in Nizozemske in ki je preučevala pozitivne in negativne simptome, kakovost življenja in kognicijo, je ugotavljala več pozitivnih simptomov pri pacientih z zelo poznim začetkom, ne pa drugih pomembnih razlik ob upoštevanju korekcije let. (15) Kanadska retrospektivna študija je preučevala skupini pacientov s poznim in zelo poznim začetkom shizofrenije in je pri pacientih z zelo poznim začetkom ugotavljala več apatičnosti in nenormalne psihomotorične aktivnosti, sicer pa so pacienti iz obeh skupin izražali pogoste preganjalne blodnje, slušne halucinacije, neprimerno socialno vedenje, formalne motnje mišljenja in anhedonijo. (9)

Kognicija

V metaanalizi, ki je preučevala kognitivne funkcije pri pacientih z zelo zgodnjim začetkom, z začetkom v odraslosti in s poznim začetkom, so ugotovili, da imajo pacienti s poznim začetkom shizofrenije relativno ohranjene kognitivne funkcije. Pri njih se minimalen upad kaže na aritmetičnem, številčno-simbolnem kodiranju in besedišču, večji upad pa na pozornosti, fluentnosti, globalni kogniciji, IQ in vidno-prostorski konstrukciji. (16) Študija, ki je primerjala paciente z zgodnjim in poznim začetkom shizofrenije s kontrolami, je ugotavljala pri pacientih s poznim začetkom boljši delovni spomin, izvršilne funkcije in verbalno fluentnost glede na tiste z zgodnjim

začetkom, a slabši delovni spomin in verbalno fluentnost od kontrol. Tako so pacienti s poznim začetkom imeli intermediarni izid glede na kontrole in tiste s zgodnjim začetkom. (17) Danska študija je ugotovila, da so pacienti s poznim ali zelo poznim prvim stikom z bolnišnico podvrženi 2- do 3-krat večjemu tveganju, da dobijo diagnozo demenca v primerjavi z osteoartritičnimi pacienti ali tistimi iz splošne populacije. (18) Starejši pacienti s shizofrenijo v primerjavi z evtimnimi pacienti z bipolarno motnjo tipa I so izkazovali fenotipsko podoben kognitivni upad v primerjavi s kontrolami. (19)

Posebnosti slikovne diagnostike

Dolga leta so raziskave s CT ali MRI kazale na nespecifične strukturne spremembe pri pacientih s poznim začetkom shizofrenije glede na kontrole, in sicer večje razmerje ventriklov glede na možganovino in večji volumen tretjega ventrikla. (5) To je podprla tudi raziskava z diagnostiko z MRI pri pacientih z zelo poznim začetkom shizofrenije v primerjavi s kontrolami. (20) Druga študija prav tako z diagnostiko z MRI je ugotavljala večji volumen sive možganovine v levih pre-kuneusih (posteromedialni parietalni reženi) pri pacientih s poznim začetkom, pri pacientih z zgodnjim in poznim začetkom shizofrenije pa manjši volumen desne inzule, levega zgornjega temporalnega in levega orbitofrontalnega girusa v primerjavi s kontrolami. (21)

Posebnosti medikamentozne terapije

Po smernicah za shizofrenijo so terapija prvega izbora atipični antipsihotiki, ob slabi komplianci so indicirani tudi depojski antipsihotiki. (22) Starejši pacienti imajo spremenjeno farmakodinamiko in farmakokinetiko antipsihotične terapije, upoštevati je potrebno še pogosto polifarmacijo in posledično interakcijo med zdravili ter večjo verjetnost za komorbidnost. Zaradi tega so starejši pacienti bolj dovzetni za stran-

ske učinke antipsihotikov. (5) Po ocenah naj bi bilo pri starejših 148 mg klorpomazinskih ekvivalentov ekvivalentnih 300 mg pri mlajši populaciji. (23) Pacienti s poznim začetkom shizofrenije odgovorijo na 40 do 50% odmerka antipsihotika, pacienti z zelo poznim začetkom shizofrenije pa zgolj na 10% odmerka antipsihotika v primerjavi z zgodnjim začetkom. (5) Še dodatno pozornost zahtevajo metabolični in kardiovaskularni stranski učinki atipičnih antipsihotikov, saj je pri pacientih s shizofrenijo najpogostejši vzrok smrti srčna odpoved (24); pacienti s shizofrenijo umirajo v povprečju 10 let prej. (25) Uporaba klasičnih antipsihotikov pri starejših pacientih je lahko zelo problematična, saj se pogosteje pojavlja tardivna diskinezija. (26)

Zaključek

Shizofrenija ostaja duševna bolezen z misterioznim vzrokom, ki se pogosteje začne v adolescenci ali v zgodnji odrasli dobi, lahko pa se pojavi tudi v srednjem ali poznem življenjskem obdobju. Čeprav je veliko podobnosti med kliničnimi slikami shizofrenije z nastankom v različnih starostnih obdobjih, je pa tudi kar dovolj razlik, kar zavrača to fenotipsko homogenost in utemeljuje posebnosti v kliničnem poteku, zdravljenju in prognozi pri shizofreniji s poznim začetkom. Raziskave pri shizofreniji s poznim začetkom kažejo na razlike v spolu, vsakodnevnem funkcioniranju, jakosti izraženih simptomov, upadu izvršilnih funkcij in druge prognostične faktorje, ki utemeljujejo, da bi lahko te klinične značilnosti strnili v posebno klinično entiteto. Že dolga desetletja je prav klinična podlaga glavni kriterij za ločevanje različnih podtipov shizofrenije. Na podlagi tega bi morda v prihodnje lahko pričakovali shizofrenijo s poznim začetkom kot poseben podtip. Glede na razvoj mednarodnih klasifikacij pa je to v bližnji prihodnosti težko pričakovati.

Literatura

1. Jeste D, Lebowitz B. Coming of age. The Leifer Report. 1997(Special Edition): 39-40.
2. Bartels SJ, Clark RE, Peacock WJ, Dums AR, Pratt SI. Medicare and medicaid costs for schizophrenia patients by age cohort compared with costs for depression, dementia, and medically ill patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2003; 11(6): 648-57.
3. Kraepelin E. *Dementia Praecox and Paraphrenia* (1919). New York: Robert E Krieger; 1971.
4. Bleuler M. Die spätschizophrenen Krankheitsbilder. *Fortschritte Neurologie Psychiatrie*. 1943; 15: 259-290.
5. Howard R, Rabins PV, Seeman MV, Jeste DV. Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: an international consensus. The International Late-Onset Schizophrenia Group. *Am J Psychiatry*. 2000; 157(2): 172-8.
6. World Health Organisation. *ICD-10 Classifications of Mental and Behavioural Disorder: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. Geneva: World Health Organisation; 1992.
7. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
8. Meesters PD, de Haan L, Comijs HC, Stek ML, Smeets-Janssen MM, Weeda MR, et al. Schizophrenia spectrum disorders in later life: prevalence and distribution of age at onset and sex in a dutch catchment area. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012; 20(1): 18-28.
9. Girard C, Simard M. Clinical characterization of late- and very late-onset first psychotic episode in psychiatric inpatients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008; 16(6): 478-87.
10. Harris MJ, Jeste DV. Late-onset schizophrenia: an overview. *Schizophr Bull*. 1988; 14(1): 39-55.
11. Mueller N, Schwartz MJ. Immune sistem and schizophrenia. *Curr Immunol Rev*. 2010; 6(3): 213-220.
12. Wium-Andersen MK, Orsted DD, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein associated with late- and very-late-onset schizophrenia in the general population: a prospective study. *Schizophr Bull*. 2014; 40(5): 1117-27.
13. Reulbach U, Bleich S, Biermann T, Pfahlberg A, Sperling W. Late-onset schizophrenia in child survivors of the holocaust. *J Nerv Ment Dis*. 2007; 195(4): 315-9.
14. Mason O, Stott J, Sweeting R. Dimensions of positive symptoms in late versus early onset psychosis. *Int Psychogeriatr*. 2013; 25(2): 320-7.
15. Vahia IV, Palmer BW, Depp C, Fellows I, Golshan S, Kraemer HC, et al. Is late-onset schizophrenia a subtype of schizophrenia? *Acta Psychiatr Scand*. 2010; 122(5): 414-26.
16. Rajji TK, Ismail Z, Mulsant BH. Age at onset and cognition in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2009; 195(4): 286-93.
17. Brichant-Petitjean C, Legauffre C, Ramoz N, Ades J, Gorwood P, Dubertret C. Memory deficits in late-onset schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013; 151(1-3): 85-90.
18. Korner A, Lopez AG, Lauritzen L, Andersen PK, Kessing LV. Late and very-late first-contact schizophrenia and the risk of dementia--a nationwide register based study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009; 24(1): 61-7.
19. Meesters PD, Schouws S, Stek M, de Haan L, Smit J, Eikelenboom P, et al. Cognitive impairment in late life schizophrenia and bipolar I disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013; 28(1): 82-90.
20. Jones DK, Catani M, Pierpaoli C, Reeves SJ, Shergill SS, O'Sullivan M, et al. A diffusion tensor magnetic resonance imaging study of frontal cortex connections in very-late-onset schizophrenia-like psychosis. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005; 13(12): 1092-9.
21. Egashira K, Matsuo K, Mihara T, Nakano M, Nakashima M, Watanuki T, et al. Different and shared brain volume abnormalities in late- and early-onset schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 2014; 70(3): 142-51.
22. Kores Plesničar B. *Osnove psihofarmakoterapije*. Maribor: Medicinska fakulteta; 2008.
23. Sweet RA, Pollock BG. New atypical antipsychotics. Experience and utility in the elderly. *Drugs Aging*. 1998; 12(2): 115-27.
24. Mortensen PB, Juel K. Mortality and causes of death in schizophrenic patients in Denmark. *Acta Psychiatr Scand*. 1990; 81(4): 372-7.
25. Allebeck P. Schizophrenia: a life-shortening disease. *Schizophr Bull*. 1989; 15(1): 81-9.
26. Jeste DV, Lacro JP, Palmer B, Rockwell E, Harris MJ, Caligiuri MP. Incidence of tardive dyskinesia in early stages of low-dose treatment with typical neuroleptics in older patients. *Am J Psychiatry*. 1999; 156(2): 309-11.