

Geç Başlangıçlı Şizofreni: Bir Gözden Geçirme

Sermin Kesebir¹, Baybars Veznedaroğlu²

ÖZET:

Geç başlangıçlı şizofreni: Bir gözden geçirme

Kırk yaşın üzerinde başlayan şizofrenik bozukluklu olguları içeren "geç başlangıçlı şizofreni" tanısının geçerliliği, Uluslararası Geç Başlangıçlı Şizofreni Grubu'nun ortak görüşüdür. Aynı grup 60 yaşın üzerinde başlayan şizofrenik bozukluğa da "çok geç başlangıçlı şizofreni benzeri psikoz" adını vermektedir. Böyle bir sınıflamanın, yaşla birlikte göreceli olarak değişen risk etkenleri açısından yararlı olduğu savunulmaktadır. Avrupalı psikiyatristler geç başlangıçlı şizofreni tanısına destek vermekle birlikte, bunun erken başlangıçlı şizofreniden farkına ilişkin kanıtlar istemektedir. Amerikan bakış açısı ise, bu tanıların gerçekten şizofreninin bir formu olup olmadığı üzerinde durmaktadır. Bugüne kadar yapılmış çalışmaların ciddi yöntemsel güçlükleri vardır ve terminolojik karmaşa geç başlangıçlı olguları tanımlamakta yetersiz kalmaktadır. Bu yazının amacı "geç başlangıçlı şizofreni" tanısının geçerliliğine ilişkin bu güne dek yapılan çalışma ve tartışmaları gözden geçirmek ve bununla ilgili olarak şizofreni ile diğer psikotik bozukluklar ve özellikle de genel tıbbi duruma bağlı psikotik bozukluklar arasındaki sınırların çok iyi çizildiği klinik çalışmalara olan ihtiyacı dile getirmektir.

Anahtar sözcükler: geç başlangıç, şizofreni, parafreni

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2004;14:226-235

ABSTRACT:

Late onset schizophrenia: a review

A consensus was reached by International Late Onset Schizophrenia Group that cases in which onset occurs between 40 and 60 be called late onset schizophrenia and that cases in which onset occurs after age 60 should be called very late onset schizophrenia like psychosis. Inconsistencies in diagnostic systems and nomenclature, coupled with a tendency among most schizophrenia researchers to ascribe late onset psychoses to organic factors, have led to such cases occupying an ambiguous position in relation to schizophrenia. In terms of epidemiology, symptom profile and identified pathophysiologies, the diagnoses of late onset schizophrenia have face validity and clinical utility. General adoption of these categories will foster systematic investigation of such patients. Both developmental and degenerative processes that affect specific brain circuitry have been implicated and intensive study of late onset patients may ultimately shed light on etiology. The purpose of this nomenclature is to clarify the position of these patients and to stimulate more research.

Key words: late onset, schizophrenia, paraphrenia

Bull Clin Psychopharmacol 2004;14:226-235

GİRİŞ

Bugün ne ICD-10 ne de DSM-IV geç başlangıç kategorisini kullanmaktadır. Önerilen tanı kategorileri arasında 45-59 yaşları arasında başlayan şizofrenik bozukluk için "geç başlangıçlı şizofreni" bulunmaktadır. Uluslararası Geç Başlangıçlı Şizofreni Grubu bu konuyla ilgilenen ve çalışan dört araştırmacı (Robert Howard, Peter V. Rabins, Mary V. Seeman ve Dilip V. Jeste) tarafından 1999 yılında oluşturulmuştur. Bu grubun ortak görüşü, 40 yaşın üzerinde başlayan şizofreni olgularını içeren "geç başlangıçlı şizofreni" tanısının geçerliliğinin olduğudur. Böyle bir sınıflamanın yaşla birlikte göreceli ola-

rak değişen risk etkenleri açısından yararlı olduğu savunulmaktadır. Avrupalı psikiyatristler geç başlangıçlı şizofreni tanısına destek vermekle birlikte bunun erken başlangıçlı şizofreniden farkına ilişkin kanıtlar istemektedir. Amerikan bakış açısı ise bu tanıların gerçekten şizofreninin bir formu olup olmadığı üzerinde durmaktadır. Bugüne kadar yapılmış çalışmaların ciddi yöntemsel güçlükleri vardır ve terminolojik karmaşa, geç başlangıçlı olguları tanımlamakta yetersiz kalmaktadır. Geç başlangıçlı şizofreni tanısının geçerliliğine ilişkin, şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar ve özellikle de genel tıbbi duruma bağlı psikotik bozukluklar arasındaki sınırların çok iyi çizildiği klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

¹Uzm. Dr. Sermin Kesebir, Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Kırıkkale-Türkiye
²Doç. Dr. Baybars Veznedaroğlu, Ege Üniversitesi Psikiyatri AD, Kırıkkale-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Dr. Sermin Kesebir, Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Kırıkkale-Türkiye

Telefon / Phone: +90-532-592-2080

Elektronik posta adresi / E-mail address:
serminkesebir@hotmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance:
23 Kasım 2004 / November 23, 2004

Tarihçe

Parafreni kavramını ilk ortaya atan Krapelin'dir. Krapelin'in "demans prekoks" kavramı erken başlangıca ve kötü gidişe vurgu yapmaktadır. 1909'da 1000 hasta içinde hastalığın 60 yaşın üzerinde başladığı, tüm hastaların %0.2'sini oluşturan izole bir grupta parafreniyi tanımlamıştır. Parafrenik hastalarda affektif bozukluk minimaldir ve parafreni demansa ilerleme göstermemektedir. Paranoid ve grandiyöz içerikli sanrılar vardır ve varsanılar bulunabilmektedir, ancak kimlik göreceli olarak korunmuştur. Mayer 1921'de Krapelin'in parafreni olarak tanımladığı olgular arasında demans prekoks ilerleme gösteren olgular olduğunu bildirdikten sonra, Krapelin parafreni ve şizofreni kavramlarını birbirinden ayırmıştır. Parafreninin tanısız bir oluşum olmayacağını ancak, fenomenolojik bir oluşum olduğunu ileri sürmüştür (1). Yaşlı hastalarda demans prekoks tanısı için spesifik semptomlar tanımlamamıştır. Anglo-Saxon literatürü ise şizofreni benzeri bulguları olan yaşlı olgularda geç parafreni terimini kullanmaya devam etmiştir.

Gaupp 1905'te demans prekoksun geç başlangıçlı bir formunu tanımlamayı denemiştir (2). Nadir, fakat kadınlarda daha çok görülen, perimenapozal dönemde ortaya çıkan, ajitasyonla karakterli depresif bulgular içeren, fakat bizar durumların ve çağrışım çözüklüğünün olmadığı, 45-60 yaş grubunda izlenen spesifik bir alt tipten söz etmiştir. Stransky (1906) bunun adına tardif demans demiştir. 1913 yılında Berger kronik paranoya, Kleist involusyonel paranoya terimlerini önermiş ancak bu isimler rağbet görmemiştir. Albrecht 1914'te bu kişilerde şizofreninin beyindeki yapısal değişikliklerinin izlenmediğini bildirmiştir (2). Bleuler 1943'te Gaupp ve Stransky'nin görüşlerinin geç başlangıçlı şizofreninin en önemli özellikleri olduğunu ileri sürmüş ve bu görüşü birçok kişi tarafından onaylanmıştır. Bleuler'in geç başlangıçlı şizofreni tanımı şöyledir (1908): psikoz 40 yaşın üzerinde başlamalı, şizofreninin temel semptomatolojisinden farklılık göstermemeli ve amnestik sendrom gibi fizik bulguları ya da bir beyin hastalığına bağlı bulguları taşımamalıdır. Geç başlangıçlı şizofreninin şizofrenik olgular arasındaki oranı %15 kadardır ve 60 yaşın üzerinde nadir görülmektedir. Gidişi ve sonlanımı daha iyi ve öngörülebilirdir. Olguların yarısı depresyon, anksiyete, katatoni gibi duygudurum

semptomlarını ön planda bulundurmaktadır (1,2).

Alman görüşünün önde gelenlerinden Leonard (1957) parafreniyi Krapelin'in orijinal tanımı ile kabul edip, paranoid şizofreni olarak sınıflandırmış ve psiko-patolojiyi yaştan bağımsız olarak tanımlamıştır (2).

Janzarik 1957'de 60 yaşın üzerinde başlayan olguları beş yıl izlemiş ve %85 olgunun psikiyatrik semptomlarının organik durumlardan kaynaklandığını göstermiştir. Bu olgular bugünkü sınıflamamızda şizofreni tanısı dışında kalmaktadırlar ve şizofreninin 60 yaşın üzerinde başlaması oldukça nadirdir (2).

Bunu izleyen çalışmalarda geç başlangıçlı şizofreninin belirti ve bulguları üzerinde durulmuş ve şizofreni bulgularından farklılık göstermediği bildirilmiştir (3). Angst 1973'te paranoid alt tipin, şizoaffektif özellikle de katatonik alt tipten daha geç başladığını göstermiştir. Huber 1979'da geç başlangıçlı olgularda çoğunlukla paranoid sanrılarının ve paranoid doğada varsanıların izlendiğini ve bulguların şiddetinin daha az olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmalarda Schnederian tanı kriterleri kullanılmıştır. DSM-III ile birlikte 45 yaşın üzerindeki olgular şizofreni tanısı dışında bırakılmış ve geç başlangıçlı şizofreni olgularının oranı azalmıştır. Mayer 1993'te erken ve geç başlangıçlı olguları karşılaştırmış ve sadece vegetatif belirtilerde geç başlangıçlı olgular lehine bir fark bulmuştur (1).

Sınıflandırma

Geç başlangıçlı şizofreninin tanımı ve sınıflandırılması bazı problemler taşımaktadır. Psikotik bozukluk yaşamın ileri dönemlerinde ortaya çıkıyorsa, bu farklı bir hastalık mıdır? Böyle olduğu kabul edildiğinde sorun çözümlenmiş olmamaktadır. Şizofreninin tanı ölçütlerinin yer aldığı tanı setlerinde yaş sınırları ile ilgili kesme noktası belirlenmesi konusunda görüş birliği yoktur. Roth 1955'te geç parafreniyi tanımlarken "60 yaşın üzerinde başlayan" diye tanımlamıştır (4). 1972'de Feighner "40 yaşın altında başlama" ölçütünün şizofreninin faktör yüklerinden biri olarak ileri sürmüştür. DSM-3'te ise şizofreni için "44 yaşın üzerinde başlamamalıdır" denmiştir.

İsmlendirme konusunda da bir karmaşa yaşanmıştır. Krapelin'in "parafreni" terimi Roth tarafından "geç parafreni" olarak adapte edilmiş (4), ICD-9 bunu "parafreni" olarak adlandırmış, ICD-10 sınıflamaya almamış-

tır. Bazı yazarlar 60-65 yaşın üzerinde başlayan hastalığa "çok geç başlangıçlı şizofreni" demişler, bazı yazarlar ise bunun demansif bir sürecin parçası olduğu konusunda ısrar etmişlerdir.

Epidemiyoloji

Bu karmaşa içerisinde geç başlangıçlı şizofreni ihmal edilmiş, sıklığı ve yaygınlığı diğer hastalıklar içinde yer almıştır. Blazer 1984'te 65 yaşın üzerindeki her on kişiden birinde paranoid düşüncelerin olduğunu ileri sürmüştür (5). MMPI (Minnessoto Multiple Personality Inventory) ile bu oran %4 olarak saptanmıştır. Bu kişiler diğerlerinden bekar olmaları ile ayrılmaktadır; yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi ve ekonomik düzeyleri ise diğerleri ile benzer bulunmuştur. Paranoid düşünce ile bilişsel bozulma ve duyusal defisit arasında doğrusal bir ilişki bulunmuştur. Henderson'un çalışmasında (1998) 70 yaşın üzerindeki bireylerde işitsel varsanılar ve/veya perseküsyon sanrıları %4.3 oranında saptanmıştır. 75 yaşın üzerinde perseküsyon sanrılarının bulunma oranı %6.3 olmaktadır. Bu kişiler çoğunlukla bir psikotrop ilaç kullanmakta ve bir bakım kurumuna bağlı olarak yaşamaktadırlar. Hastalığın risk etkenleri olarak bilişsel bozulma, kadın olma, boşanmış olma, yalnız yaşama ve depresif semptomlara sahip olma bildirilmiştir (13).

ECA (Epidemiological Catchment Area) çalışmasında DIS (Diagnostic Interview Schedule) ile saptanan varsanılıların yaş ve cinsiyete bağlı oranları bildirilmiştir (6). Görsel varsanılar 18-80 yaş arası erkeklerde 20/1000, kadınlarda 13/1000, 80 yaşın üzerinde erkeklerde 40/1000 olarak saptanmıştır. İşitsel varsanılar erkeklerde 25-30 yaşlarında erken bir pik ve kadınlarda 40-50 yaşlarında geç bir pik yapmaktadır. İlerleyen yaşla birlikte çoğunlukla görsel varsanılıların ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. Aynı zamanda görme bozuklukları, demans, merkezi sinir sistemi hastalıkları gibi heterojen etyoloji konusunada dikkat çekilmektedir.

Wragg ve Jeste 1989 yılında 21 çalışmanın sonuçlarını bir araya getirerek Alzheimer hastalığında psikotik bulguların yaygınlığını göstermişlerdir (5). Bu çalışmada sanrı yaygınlığı %10-73, varsanı yaygınlığı %21-49 arasında değişmektedir. Görsel varsanılar işitsel varsanılardan daha sık izlenmektedir (sırasıyla %22 ve %13). Diğer psikotik fenomenler %20-58 hastada ortaya çıkmıştır. Bu hastaların, geç başlangıçlı şizofreni yerine

demans tanısı alıp almadıkları sorulabilir. Geç başlangıçlı şizofreni olgularının on yıl süreyle ya da ölümlerine dek izlendiği bir çalışmada olguların %35'i üç yıl sonunda demans tanısı almıştır (7).

Başlangıç yaşı

Tüm şizofrenik bozukluklu olgular içinde hastalığın 40 yaşın üzerinde başlama oranı %13, 50 yaşın üzerinde başlama oranı %7, 60 yaşın üzerinde başlama oranı ise %3 olarak bildirilmiştir (8). 45-65 yaş arası şizofrenik bozukluğun bir yıllık yaygınlığı %0.6, 65 yaşın üzerinde ise %0.2 olarak bulunmuştur (6). DSM-III-R ölçütlerine göre 44 yaşın üzerinde başlayan şizofrenik bozukluğun sıklığı 100 binde 12.6 olarak bulunmuştur. Bu oran 25 yaşın altında başlayan şizofrenik bozukluk sıklığının yarısı kadardır (9).

Cinsiyet

Geç başlangıçlı psikotik bozukluklar ile kadın cinsiyeti arasında bir örtüşmeden söz edilmektedir (10,11). Ancak burada başka bazı değişkenlerin etkisi olabilir. Bunlar arasında yardım arama davranışı, hastalığın başlangıç yaşı, sosyodemografik özellikler, hastalık öncesi uyum ve kişilik bozukluğu, aile öyküsünün varlığı cinsiyetler arası fark yaratabilir denmektedir. Örneğin evli olmamak, hastalık öncesi kötü uyum ve aile öyküsünün varlığı risk etkenleridir ve erkeklerde evli olmama, hastalık öncesi kötü uyum ve aile öyküsünün varlığı daha sıktır. Bir çalışmada medeni durum ve kişilik bozukluğu aile öyküsü ile ilişkili, fakat cinsiyet ile ilişkisiz bulunmuştur (12). Bir başka çalışmada erken başlangıç ile evli olmamak, hastalık öncesi kötü uyum ve kişilik bozukluğunun varlığı, aile öyküsünün varlığı, gelişimsel problemler ve doğum sırasında karşılaşılan sorunların varlığı arasında ilişki bulunmuştur (9). Multiple regresyon analizinin sonuçlarına göre cinsiyet üzerine bağımsız olarak etki eden etkenler hastalık öncesi kötü uyumun olması ve evli olmamaktır (13). Hastalığın daha geç yaşlarda ortaya çıkmasıyla ilişkili en önemli yordayıcı (prediktör) etken ise kadın cinsiyette olmaktadır (13). Ancak kadınlarda geç başlangıçlı şizofreni sıklığının tüm bu bilgilerle de açıklanamayacağı düşünülmektedir.

Kadın/ Erkek oranları kullanılan tanı setlerine göre

değişmektedir. Ancak net olan noktalar vardır. Erken başlangıç erkeklerde şizofreninin bir özelliğidir, geç başlangıç ve çok geç başlangıç kadınlarda baskınlık kazanmaktadır (5).

Klinik görünümde de cinsiyet farklılıkları söz konusudur. Hastalık öncesi uyumun kötü oluşu ve herhangi bir gelişme geriliğinin varlığı, psikotik bulguların ortaya çıkışını erkek olgularda daha iyi yordamaktadır (14). Verdoux 1998 yılındaki bir çalışmada mistik sanrılar dışında yaşla sanrılar arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermiştir (14). Genç olgularda ilk sıra (first rank) belirtileri, daha yaşlı olgularda kötülük görme sanrıları daha sık izlenmiştir. Genç erkek olgularda büyüklük sanrılarının öne çıkması dışında cinsiyete ilişkin bir farklılık bulunmamıştır. 1978 yılında Asberg kadın cinsiyetle paranoid sanrılar arasında doğrusal bir ilişki göstermiştir (12). Görsel varsanılar 60 yaşın altında erkek olgularda, 60 yaşın üzerinde kadın olgularda daha sık izlenmektedir. İşitsel varsanılar erkek olgularda 25-30 yaşlarında, kadın olgularda 45-50 ve 65-70 yaşlarında pik yapmaktadır (6). Kadın olgularda baskın duygu durum bulguları daha sık ve daha uzun süreyle, negatif bulgular ise daha az sıklıkta izlenmektedir. Uzunlamasına gidişte erkek olgular daha fazla yıkım göstermektedir (14).

Lewine 1995'te yapısal beyin anomalilerinin erkek olgularda daha sık izlendiğini ileri sürmüştür, ancak bu konuyla ilgili yapılmış uygun desenli bir çalışma yoktur (15). Beyinde yaşa bağlı değişikliklerde, cinsiyete bağlı farklılıklar sağlıklı bireylerde araştırılmıştır. MRG (Manyetik rezonans görüntüleme) ile volüm kaybı erkeklerde kadınlardan daha sık olarak tüm beyin, frontal ve temporal loblarda; kadınlarda erkeklerden daha sık olarak pariyetal lob ve hipokampusta gösterilmiştir. Kadınlarda sol hemisfer daha sık etkilenmiştir. PET (Pozitron emisyon tomografi) ile talamus ve hipokampusta metabolizma azalmasının kadınlarda daha sık ortaya çıktığı izlenmiştir. Dopamin reseptör yoğunluğu frontal lob, kaudat ve de putaminal çekirdekte yaşla birlikte her iki cinsiyette azalmaktadır. Ancak bu azalma erkeklerde kare ve küp katları cinsinden olmakta iken, kadınlarda doğrusal bir hızla gerçekleşmektedir (15). Ayrıca erkeklerde bunun 20-30 yıl kadar daha erken başladığı ileri sürülmüştür. Pohjalainen dopamin reseptör yoğunluğundaki azalmanın erkeklerde sadece iki kat fazla olduğunu göstermiştir (16). D₂ reseptörlerinde yaşla ortaya

çıkan azalma, Wolkov tarafından frontal lob işlevlerini araştıran nöropsikolojik testlerle uyumlu bulunmuştur (16). Bu azalmanın şizofrenik bozukluklu olgularda yaşla birlikte hastalığın klinik görünümünde ortaya çıkan değişikliklerle de ilgili olduğu düşünülebilir.

Etyoloji

Etyolojik etkenlerle ilgili cinsiyet farklılığını araştıran çalışmalarda en sık tekrar edilen bulgu kadın olgularda aile öyküsünün daha sık bulunmasıdır (15). Doğum sırasında karşılaşılan sorunlar ve erken kafa travmaları ile şizofrenik bozukluk arasındaki ilişki (korelasyon) erkek olgularda daha iyi gösterilmiştir (13). İntrauterin ve maternal influenza enfeksiyonu ile şizofrenik bozukluk arasındaki ilişki kadın olgularda daha iyi gösterilmiştir (9).

Cinsiyet hormonlarının rolü

Şizofrenide cinsiyet hormonlarının hastalıkla nasıl bir ilişkide olduklarına dair ortaya atılan en önemli hipotezlerden biri "zamanlama (timing) etkisi"dir (17). Erkeklerde hastalığın başlangıç yaşını erkene alan ve/veya kadınlarda geciktiren hormonal bir etkiden söz edilmiştir. Bu etkinin kimlik oluşumu ile ilgili süreçler ve yardım arama davranışı gibi psikososyal yönleri olduğu da vurgulanmıştır (18). Kültürel ve psikososyal etkenleri kontrol etmek çok zorsa da üreme hormonlarının buradaki etkisi inkar edilemez gibi durmaktadır. Erkeklerde ergenlikteki yüksek testosteron düzeyi, psikozun bu yaşlarda başlamasının tetiğini çeken etken olarak ileri sürülmüşse de testosteron düzeyi ile şizofreni başlangıcı arasında bir ilişki gösterilememiştir (19). Daha çok üzerinde durulan ise kadınlarda üreme dönemi boyunca östrojenin potansiyel koruyucu etkisi olmuştur. Östrojenin antidopaminerjik etkisi hayvan deneyleri ile gösterilmiştir (20). Klinik olarak şizofrenik kadınlarda menstrüel siklusun östrojen düzeyinin azaldığı dönemlerinde psikotik semptomların arttığı ve ardından östrojen düzeyinin yükselmesi ile birlikte azaldığı bildirilmiştir (21). Şizofreni ikinci pikini 40 yaş civarında yapmaktadır. Bu dönemde menapoz ile birlikte kadınlarda östrojen düzeyi düşmektedir. Bu erkeklerdeki hastalık pikini açıklamaya da erkek olgularda bu pik kadınlardan çok daha düşüktür. Ancak erken baş-

langıçlı olgulardaki erkek cinsiyette olma eğilimi ve geç başlangıçlı olgularda kadın cinsiyette olma eğilimi (22) bununla açıklanamaz. Zamanlama etkisi ile ilişkili olarak cinsiyet farklılığına dair ailesel yüklülük araştırılmış ve etkilenebilirliği belirleyen genin X kromozomu üzerinde bulunduğu ileri sürülmüştür. Ancak genetik bağlama çalışmalarında böyle bir lokus bulunamamıştır (23).

Tipolojik yaklaşım. Hastalığın erkekte ve kadında ortaya çıkma eğilimi farklı olan alttıplerinin olduğu ileri sürülmüştür (9,15). İlk alt tip erkek cinsiyet baskın, erken başlangıçlı, nörogelişimsel etiyojijye sahip, ailesel yüklülüğü olan, doğum sırasında karşılaşılan sorunların sık olduğu, hastalık öncesi kötü uyum gösteren ve negatif bulgularla karakterli bir formdur. Kadınlar bu formu daha az gösterme eğilimindedir. Geç başlangıçlı alt tip kadın cinsiyetin baskın olduğu, etiyojijde çevresel etkenlerin ağır bastığı, duygudurum belirtilerinin ve paranoyanın daha ağırlık kazandığı, hastalık öncesi iyi uyum gösteren ve daha iyi gidişli bir formdur.

Çok geç başlangıçlı psikoz. Tipolojik yaklaşım kadın cinsiyetin baskın olduğu çok geç başlangıçlı olguları açıklayamaz. Menapoz yaşının çok ilerisindeki bu olguları açıklamakta östrojenin maskeleyici etkisi de yetersiz kalmaktadır. Buradaki etiyojij faktörlerin beyinin dejeneratif süreçleri ile ilgili ve oldukça heterojen olduğu ileri sürülmektedir. Ailesel yüklülük, hastalık öncesi paranoid kişilik özellikleri, duyu kaybı gibi risk etkenleri tanımlanmıştır. Olgular arasındaki kadın cinsiyette olma eğilimi, erkek ve kadında merkezi sinir sisteminde yaşla birlikte ortaya çıkan dejeneratif değişikliklerin farklı olması ile açıklanmaktadır. Bu olgularda klinik özellikler de heterojendir. Bir grup olgu demansiyel süreçlerle ilişkili görülse de bir grup oldukça iyi işlev görmektedir ve bellek bozukluğu göstermemektedir. Bir grup olguda ise sanrılar şiddetli olarak izlenmekte, daha az negatif semptom ve daha az nörolojik bozukluk gözlenmektedir. Çok geç başlangıçlı psikoz olgularının demanstan daha iyi bir gidiş gösterdikleri bildirilmiştir (5,17).

Klinik görünüm

Geç başlangıçlı olgularda yapısal düşünce bozukluğu ve duygudurumda küntlük sıklığı daha az, görsel varsanı sıklığı daha yüksek bulunmaktadır (4-6,13). Bi-

zim yaptığımız bir çalışmada görsel hallusasyonlar erken ve geç başlangıçlı olgularda benzerken, geç başlangıçlı olgularda paranoid alt tip daha çok sıklıkta, birincil sıra belirtiler ve negatif belirtiler daha az sıklıkta bulunmuştur (23). Geç başlangıçlı şizofreniye sıklıkla duygudurum bozukluğu eşlik etmektedir (4-6,23). Geç başlangıçlı olgularda tam ve kısmi iyileşme oranları daha yüksektir (24).

Ailesel yüklülük erken başlangıçlı olgularda daha sık bulunmuştur (3,23). Geç başlangıçlı olgularda bazı yazarlar duygudurum bozukluğu için ailesel yüklülüğün söz ederken, demans için ailesel yüklülüğün olmadığını vurgulamaktadır (17).

Nöropsikoloji

Şizofrenik bozukluklu olgular bir çok bilişsel testte kontrollere göre daha fazla bilişsel bozukluk sergilemektedir. En sık tekrar edilen bulgu bellek, dikkat ya da yönetici işlevlerdeki bozulmadır. Bunlara ek olarak psikomotor yanıt hızı, yeni şeyleri öğrenme, motor ve duysal algılama yeteneği; bozulduğu bildirilen bilişsel işlevler arasındadır (20,21). Bu çalışmaların bazı kısıtlılıkları vardır. Küçük ve heterojen gruplarla yapılmıştır, göreceli olarak genç olgularla yapılmış olup sonuçlar tüm yaş gruplarına genelleştirilmiştir, bilişsel bozuklukların gidişi hakkında bilgi vermemektedir.

Nörodejenerasyonu değerlendiren nöropatoloji çalışmalarını bilişsel bozulmanın nicelik ve niteliksel farkını ortaya koymaya çalışmaktadır. Şizofreni, şizofreni dışında psikiyatrik hastalıklar ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada senil plaklar ve nörofibriler yumaklar benzer olarak izlenmiştir (17,26). Bilişsel işlevler arasında ise fark gösterilmemiştir. Diğer bir çalışmada nörodejeneratif değişiklikler şizofrenik olgular ve sağlıklı kontroller arasında benzer olup her iki grupta da Alzheimer hastalığındakinden daha az sıklıkta gösterilmiştir (5).

Almeida 1995 yılında diğer nöropsikiyatrik bozuklukları dışlayarak ve zeka ve eğitim düzeyi açısından eşleştirilmiş bir kontrol grubu ile karşılaştırarak, geç başlangıçlı psikotik semptomlar çerçevesindeki bilişsel profili tanımlamaya çalışmıştır. Bu olgularda sözel akıcılık (verbal fluency), çağırma belleği (recall memory), işleyen bellek (working memory), dikkati kaydırabilme yetisi (attention shift ability), planlama yetisinde azal-

ma saptanmıştır. Bu olgulardaki bilişsel bozulma nitelik ve nicelik yönünden Alzheimer hastalığı ya da Lewy cisimcikli demans gibi demanslarda gözlenen öğrenme kapasitesindeki azalmadan farklıdır. Erken ve geç başlangıçlı olgular arasında bilişsel işlevlerdeki bozulma yönünden fark izlenmemiştir, iki grupta da aynı oranda işlev kaybı bulunmuştur (17).

Şizofrenik bozukluk entelektüel bozulma ile birliktedir. Ancak nöropsikolojik ve nöropatolojik çalışmalar, şizofrenik bozuklukta bilişsel işlevlerde özgün bir bozulma ya da nörodejenerasyona işaret etmemektedir. Buna ek olarak erken ve geç başlangıçlı olgular arasında nöropsikolojik testlerde bir farklılık gösterilememiştir (17).

Beyin görüntüleme

Geç başlangıçlı şizofreni ile çalışmaya başlarken iki model ortaya konmuştur (5). İlk görüş geç başlangıçlı şizofrenide izlenen değişikliklerin yaşa bağlı değişikliklerin yansıması olduğunu ileri sürmektedir. İkinci görüşe göre geç başlangıçlı olgular erken başlangıçlı olguların organik fenokopileridir. Beyin görüntüleme, bu modelleri test etmeye uygun bir çalışma alanıdır. Ancak yapılan çalışmalar farklı içleme ve dışlama ölçütleri taşımaktadır, hastalığın başlangıç yaşları değişkendir, organik patolojiyi ne oranda dışladıkları farklılık göstermektedir. Bunun yerine az sayıda fakat homojen olarak seçilmiş, eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubu içeren, çok merkezli çalışmalar gereklidir. Beyin görüntüleme çalışmaları gelişimsel ve dejeneratif süreçlerle ayırımı ortaya koyabilecek nöropatolojik çalışmalarla desteklenmeli ve olgular bilişsel işlevler yönünden izlenmelidir. Erken başlangıçlı şizofreni olguları ya da affektif bozukluklu olgular ile yapılacak kontrollerle spesifite artırılmalıdır. Bu alanda yapılmış çalışmaların sonuçlarına göre geç başlangıçlı şizofreniye spesifik bir beyin lezyonu ya da etiyolojik anlamı olabilecek, klinikle uyumlu gösterilmiş bir patoloji bulunmamaktadır (13). Erken ve geç başlangıçlı şizofrenide yapısal beyin anormallikleri bulunmaktadır. Her iki durumda gösterilen değişiklikler aynı hastalığa aittir ve ortak bir etiyopatogeneze işaret etmektedir. Erken başlangıçlı olgularda nörogelişimsel sürece ilişkin anormallikler, geç başlangıçlı olgularda nörodejeneratif sürece ilişkin anormalliklere karşılık gelmektedir.

Reseptör çalışmaları

Yaşlı olguların niye daha düşük doz antipsikotik gerektirdikleri, fakat aynı zamanda niye daha sık yan etki geliştirdikleri yeterince net değildir. Yaşlılarda ilaçların emilimi, dağılımı, karaciğer metabolizmaları, renal atımları, yarı ömürleri ve kararlı durum konsantrasyonları değişim göstermektedir. Bu farmakokinetik ve farmakodinamik değişiklikler yan etkileri açıklayabilirse de daha düşük dozlarda antipsikotik etkinlik için reseptör düzeyinde de bazı değişiklikler olmalıdır (17).

Roberts ve Tumer 1988'de artan yaşla birlikte dopamin reseptörlerinin işlevinin değiştiğini ve reseptör sayısının azaldığını ileri sürmüşlerdir (27). Postmortem çalışmalarda yaşla birlikte reseptör sayısında bir azalma olduğu bildirilmiş, fakat reseptör afinitesinin değiştiğine ilişkin bir kanıt sağlanamamıştır (13). PET ve SPECT ile yapılan nöroreseptör bağlantı çalışmalarının hiçbirinde 50 yaşın üzerinde olgu bulunmamaktadır ve yaş ortalaması 24.2 gibidir. Bu kısıtlılıkla birlikte yönetsel farklılıkları olan, D₂ reseptör sayısının yaşla azaldığını gösteren PET ve SPECT çalışmalarında bu azalmanın her dekat için %4-8 oranında olduğu bildirilmiştir (14). Volkow dopamin reseptörlerinin kaybının 40 yaşın altında başladığını ve ilerleyici olduğunu ileri sürmüştür (1996). D₂ reseptör kaybının tüm yaş gruplarında motor ve bilişsel işlevlerdeki kayıpla doğrusal bir ilişki içinde olduğu gösterilmiştir (17).

Bu çalışmaların sonuçlarına göre bireysel farklılıklar bulunmasına rağmen yaşlılarda genç ve sağlıklı bireylerin yarısı ya da üçte ikisi kadar dopamin reseptörü bulunmaktadır. Böyle bir nöronal işlev kaybı fizyolojik ve farmakolojik önem taşımaktadır. Aynı zamanda yaşlı ve şizofrenik bozukluklu olgularda bu durumun nasıl olduğu sorusunu akla getirmektedir. Öyle ki hem genç olgularda hem de geç başlangıçlı şizofrenide dopamin reseptör sayısının arttığı bilinmektedir (17). Ancak D₂ reseptörlerini dışarıda bırakan radyoaktif ajanlarla yapılan çalışmalarda böyle bir artış gösterilememiştir (13). D₂ reseptörlerinde bazaldeki görece artışa rağmen şizofrenili olgulardaki reseptör kaybı da sağlıklı bireylerde olduğu gibidir (16). Buna göre yaşlı şizofreni bozukluklu olgular eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerinden daha çok sayıda, fakat genç şizofrenik bozukluklu olgulardan daha az sayıda dopamin reseptörüne sahiptir. Bu durumun birincil sonucu yaşlı olgularda antipsi-

kotik etkiye artmış duyarlılıktır. Antipsikotik etkinlik için %50'nin üzerinde dopamin reseptör doygunluğu gerekmektedir. Yaşlı olgularda azalmış reseptör sayısına karşılık ilacın etkili ekivalan plazma düzeyi gençlerde olduğu gibidir. Dolayısıyla yaşlı olgularda ya işgal edilen reseptör sayısı daha fazladır, ya reseptör kapasitesi daha azalmıştır ya da her iki durum birlikte bulunmaktadır. Bunu yeni çalışmalar gösterecektir (17).

Çok geç başlangıçlı şizofreni benzeri psikoz

Bu hastalar, şizofreninin çekirdek semptomlarını bulunduran ve bu semptomları ilk kez 60 yaşın üzerinde ortaya çıkan olgulardır (5,13). Çok geç başlangıçlı şizofreni benzeri psikozlar fenotipik olarak erken başlangıçlı olgularla benzerlikler göstermekte, Alzheimer hastalığı gibi organik psikozların özelliklerini göstermektedir. Ancak bu hastalıklarla benzer risk etkenlerini ve nörodejeneratif etiyolojii paylaşmaktadır. Nöropsikolojik testler ve beyin görüntüleme yöntemleri ilerleyici bilişsel bozulmayı ya da fokal beyin lezyonlarını gösterememiş, aksine erken başlangıçlı şizofreni-dekine benzer bir bilişsel bozulma ve yapısal değişiklikler gösterilmiştir. Geç Başlangıçlı Şizofreni Grubu bu bozukluğun nörogelişimsel bir etiyolojisi olan erken başlangıçlı şizofreninin organik bir fenokopisi olduğunu ileri sürmektedir (1999) ve "şizofreni benzeri" terimini önermektedir. Beyaz cevherdeki lokalize vasküler değişikliklerin gösterilmesi ve uzunlamasına nöropsikolojik izleme ayrıştınlacak olgular patofizyolojik ve etiyolojik etkenleri anlamaya yardımcı olacaktır. Yazarlar buna ek olarak geç başlangıçlı olgularda şizofrenik fenokopinin gelişimsel nöral substratını tanımlamanın, erken başlangıçlı olgularda nörogelişimsel bozukluğun doğasını ve anatomisini anlamak için önemli bir model olacağı görüşünü savunmaktadırlar (13).

Klinik görünüm. Bu olgularla ilgili ilk bildirimler kötü- lük görme sanrıları ve işitsel varsanılar üzerinde yoğunlaşmıştır (1,2,12). Daha sonraki çalışmalarda çekirdek belirtilerin ilk sıra belirtileri olduğu fikri ve algı bozuklukları ile yapısal düşünce bozuklukları üzerinde durulmuştur. 1991 yılında Howard bu olgularda en sık kötülük görme sanrılarının (%84.2) ve işitsel varsanıların (%70) gözlendiğini, işitsel varsanıların olguların yarısında üçüncü kişi ve emir veren sesler niteliğinde oldu-

ğunu, diğer sanrı tiplerinin de görüldüğünü, ancak ilk sıra belirtilerinin sadece %20 oranında ve yapısal düşünce bozukluğunun ise çok ender görüldüğünü bildirmiştir (5). Bu noktadaki anlaşmazlık, yaş sınırı ile ilgili kesme noktasının çalışmalarda farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Yapısal düşünce bozukluğu yaşla ters orantılı olarak gözlenen bir bulgudur. Bizar sanrıların sıklığının ise göreceli olarak arttığı belirtilmektedir. Görsel varsanıların sıklığı konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Howard ve Lewy bu grupta görsel varsanıların %40 oranında görüldüğünü, bunların organik psikozlardakinden daha az organize, daha dirençli ve daha stabil (bilinç düzeyindeki dalgalanmalardan daha az etkilenen) olduğunu belirtmişlerdir. En sık tekrar edilen bulgu ise negatif belirtilerin gelişiminin çok ender olmasıdır (5,17).

Sıklık. Yaygınlık %0.1-1.6 olarak bildirilmiştir (21). Bazı çalışmalarda %4 gibi yüksek oranlar da bulunmuştur (18). Daha yeni çalışmalarda yaygınlık 100 binde 10-25 olarak bildirilmektedir (13).

Risk etkenleri. Genetik etkenler erken erişkinlikte başlayan olgular için en önemli risk etkeni iken, az sayıda kontrollü çalışmada yaşla birlikte, ailesel yük- lüğün azaldığına dikkat çekilmiştir (5). 60 yaşın üzerinde başlayan psikozlar için kadın olmak en önemli risk etkenidir (9). Bu gruptaki olguların %86'sı kadındır. İleri yaş ise hem kadın hem erkek olgularda organik olmayan ve duygudurum bileşeni olmayan psikozlar için risk etkenidir (17). Ayrıca yaşa bağlı olarak dejeneratif süreçler gibi başka risk etkenleri de söz konusudur. Ancak bu olguların organik beyin hastalığı olduğuna dair çok az kanıt vardır.

Organik beyin hastalığı mı? Psikotik bozukluk organik etkenlerle ilgili olduğunda, ilk atakta bunu saptamanın zor olduğu düşünülmektedir. Ancak uzun süreli izlemde böyle olgular ender olarak görülmektedir. Kay ve Roth, 1961 yılında geç parafrenili olgularda etiyolojide genel tıbbi durumu %21 oranında göstermişlerdir (2). Post 1966'da bu oranı %5 olarak bildirirken, %2 oranında olguda genel tıbbi durumun Alzheimer hastalığı ya da serebrovasküler hastalık olduğunu belirtmiştir (11). Aynı yıl Blasted, senil plakların geç parafrenili olgularda yaşlı ve depresif bozukluklu ve sağlıklı kontrollerden fazla olmadığını bildirmiştir. Bu olgularda üç yıllık izlemde işlevsel demans tanısı alan olguların oranı %27 olarak bulunmuştur (8). Miller, 45 yaşın üze-

rinde başlayan demans tanısının dışlandığı geç başlangıçlı şizofreni olgularında beyaz cevherde hiperintensiteler göstermiştir. Bu oran hasta grubunda %42, sağlıklı kontrol grubunda %8 olarak bildirilmiştir. Geniş yama tarzındaki bu lezyonlar frontal ve temporal lobta dört ve altı kat daha fazla izlenmiştir. Fokal beyin lezyonları sağlıklı kontrollerdeki gibi bulunmuştur (24). Beyinde fokal lezyonlar erken başlangıçlı olgular için daha karakteristiktir.

Tanı. Roth ve Morrisey (1952), şizofreni terimi yerleşene dek 55-60 yaşlarında başlayan, varsanı ve sanırlarla karekterli, ancak dezoryantasyon ya da duygudurum bozukluklarının eşlik etmediği psikoz olgularına "geç parafreni" demişlerdir (10). Avrupalı psikiyatristler ICD sınıflaması yayınlanana kadar bu terimi kullanmaya devam etmişlerdir. Bugün ne ICD-10 ne de DSM-IV, geç başlangıç kategorisini kullanmamaktadır. Önerilen tanı kategorileri arasında 60 yaşın üzerinde başlayan şizofrenik bozukluk için "çok geç başlangıçlı şizofreni benzeri psikoz" bulunmaktadır.

Tedavi

Öncelikle bu olguların buldukları ortamda tedavi edilmelerinin çok uygun olacağı üzerinde durulmaktadır (13). Bu yerler gündüz hastaneleri ya da uğraş evleri olabilir. Bunun sosyal desteğin ve ilaç tedavisinin başarı şansını artıracağı söylenmektedir. Diğer günlerde bir psikiyatri hemşiresinin ziyareti yeterli olabilir denmektedir. Ancak bazı durumlarda bu kişilerin evlerinde kalması, zaman zaman stresli, üzgün, eksite ya da hostile tavırları nedeniyle çevrelerinde istenmeyebilir. Antipsikotik tedavi açık uçlu çalışmaların sonuçlarına göre çok düşük dozda, genç erişkinlerde kullanılan dozun %10-25' i kadar önerilmektedir (5,13). Depo formlar tedavi sürekliliği ve yapılacak ziyaretlerin sıklığını azaltmak açısından avantaj sağlasa da yan etkiler açısından risk getireceğinden, uyum sorunu yoksa önerilmemektedir. EPS (ekstrapiramidal sistem) ve ortostatik hipotansiyon gibi yan etkiler atipik antipsikotik ilaçları tipik antipsikotik ilaçların önüne geçirmektedir. Bu hastalarda oldukça yoğun olan kötülük görme sanrıları, istenmeyen etkileri daha önemli hale getirmektedir. 0.5 mg/gün başlanıp, gün aşırı 0.5 mg artırılarak, maksimum 1.5-2 mg/gün kullanılan risperidon bu olgularda iyi tolere edilmektedir. Klinik deneyimler istenmeyen

sedasyonun, olanzapinle risperidondan daha fazla ortaya çıktığını göstermektedir (26). Parkinson hastalığı gibi dopaminomimetiklerle tedavi edilen olgularda 2.5 mg/gün ile başlanıp, maksimum 7.5-10 mg/gün kullanılan olanzapin Parkinson hastalığı semptomlarına ve EPS semptomlarına yararlı bulunmuştur. Atipik ilaçların depo formları bu olgular için en iyi seçenek olacaktır (13). Son olarak bu olgular geri dönüşümsüz yan etkiler için risk taşımaktadırlar ve sık izlenmelidirler. Süre olarak 6 haftalık kontroller önerilmektedir. Bu bazı semptomların ortaya çıkması, kontrol altına alınması ve yan etkilerin değerlendirilmesi için uygun bir zaman aralığıdır.

TARTIŞMA

Uluslararası Geç Başlangıçlı Şizofreni Grubu bu konuyla ilgilenen ve çalışan dört araştırmacı tarafından (Robert Howard, Peter V. Rabins, Mary V. Seeman ve Dilip V. Jeste, 1999) oluşturulmuştur. Bu grubun ortak görüşü, 40 yaşın üzerinde başlayan şizofreni olgularını içeren "geç başlangıçlı şizofreni" ve 60 yaşın üzerinde başlayan şizofreni olgularını içeren "çok geç başlangıçlı şizofreni benzeri psikoz" tanılarının geçerliliği olduğudur (13).

Şizofreninin erken erişkinlik, orta yaş ve ileri yaş pikleri farklı kadın/erkek oranları göstermektedir. Kadının cinsiyeti geç başlangıçta daha sıktır (17,23). Erken ve geç başlangıçlı olgular klinik görünümüyle yönüyle farklı olmaktan çok benzerdir, ancak geç başlangıçlı olgularda yapısal düşünce bozukluğu ve duygudurumda küntlük yaygınlığı daha düşük, görsel varsanı yaygınlığı daha yüksektir (6,7,14,17,23). Erken ve geç başlangıçlı olgular arasında bilişsel bozulmanın tipi ve şiddeti yönünden fark bulunmamıştır (17). Beyin görüntüleme çalışmaları başlangıç yaşından bağımsız sonuçlar vermiştir (13). Ailesel yüklülük erken başlangıçlı olgularda daha sıktır (5).

Avrupalı psikiyatristler geç başlangıçlı şizofreni tanısına destek vermekle birlikte bunun erken başlangıçlı şizofreniden farkına ilişkin kanıtlar istemektedir. Amerikan bakış açısı ise bu tanıların gerçekten şizofreninin bir formu olup olmadığı üzerinde durmaktadır. Çok geç başlangıçlı şizofreni benzeri psikozlarda ilerleyen yaşla doğrusal bir ilişki içinde, olgular arasındaki heterojenitenin arttığı belirtilmektedir (5).

Şizofreni erken ya da geç başlangıçlı olsun, karakter-

rolojik olarak heterojen bir bozukluktur. Bu nedenle tanılandırılıp sınıflandırılmasında olduğu gibi, etiyojisi ve patofizyolojisinin aydınlatılması da bazı güçlükler taşımaktadır. Aynı nedenle özgün ve yeni tanımlar ve sınıflamalar sunmanın yararına inanılmaktadır. Etiyojisi ve patofizyolojiye ilişkin bilinmeyenler, epidemiyolojik, semptomatolojik ve tedaviye yanıt değişkenlerindeki farklılıklarda gizli olabilir. Başlangıç yaşı, bu anlamda nedensel risk etkenleri yönünden en önemli değişken gibi durmaktadır.

Etiyolojik ve patofizyolojik süreçler merkezi sinir sisteminin yaşa bağlı değişiklikleri ile farklılaşabilir ya da benzer semptomlar farklı etiopatolojik süreçlerin sonunda ortaya çıkıyor olabilir. Hem gelişimsel hem de dejeneratif süreçler, spesifik beyin bölgelerinde etki ediyor olabilir. Bu etiyojijiyi aydınlatmada önemli bir nokta olabilir.

Diğer taraftan şizofreni nörogelişimsel bir bozukluktur. Nöral ağda hatalı kurulan bağlantılar, aberasyonlar ya da sinyallerin iletisini bozan oluşumlar şizofreni semptomlarının ortaya çıkışına neden olmaktadır. Hatalı bağlantılar algıların ya da affektlerin yanlış yorumlanmasına neden olur, bu sanırlar için öne sürülen varsayımdır. İçsel ve dışsal uyaranların ayrıştırılmasındaki güçlükler olasılıkla varsanılarla sonlanmaktadır. Sis-

temde bir yavaşlama ya da duraksamanın sonucu blok, konuşmada fakirleşme, içe kapanma gibi negatif belirtileri doğuruyor olabilir. Ancak psikoz geç olarak ortaya çıktığında beyinde nöral dokular kaybedilmeye başlamış, gelişimin proliferatif fazı sona ermiştir. Nöral ağda bağlantıların hatalı kurulması (misconnection) ile bağlantıların bozulması (disconnection) aynı şey değildir. İkincisi nörodejeneratif süreçlerle ilişkilidir. Ruhsal hastalığın etiyojisi ve patofizyolojisi farklı iki tipi klinik olarak benzer belirti ve bulgulara karşılık gelebilir. Bu bakış açısıyla etiyojisi ve patofizyolojisi farklı olan geç başlangıçlı psikotik bozukluk ile şizofreninin iki ayrı durum olduğu ve geç başlangıçlı psikoza şizofreni denmemesi gerektiği de düşünülebilir.

Geç başlangıçlı şizofreninin etiyojisi ve patofizyolojisi gerçekten farklı mıdır, geç başlangıçlı psikotik bozukluk ile şizofreni iki ayrı durum mudur ve geç başlangıçlı psikoza şizofreni denmeli midir? Sonuç olarak epidemiyolojik açıdan çok merkezli, semptomatolojik açıdan ilk atakların karşılaştırıldığı, patofizyolojik açıdan özgün bilişsel modellerin test edildiği, beyin görüntülemenin "disconnection" ve "misconnection" üzerine yoğunlaştığı, uzunlamasına gidişte farmakolojik ve psikolojik tedavilerin etkinliğini araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar:

1. Mayer C, Kelterborn G, Naber D. Age of onset in schizophrenia: relations to psychopathology and gender. *Br J Psychiatry* 1993; 162: 665-671
2. Kraepelin E. *Dementia praecox and paraphrenia* (1919). Translated by Barclay RM; edited by Robertson GM. New York, Robert E Krieger, 1971
3. Jeste DV, Haris MJ, Pearlson GD, Rabins PV. Late onset schizophrenia: studying clinical validity. *Psychiatr Clin North Am* 1988; 11: 1-13
4. Roth M, Morrisey JD. Problems in the diagnosis and classification of mental disorders in old age. *J Ment Sci* 1952; 98: 66-80
5. Howard R, Castle D, Wessely S, Murray RM. A comparative study of 470 cases of early and late onset schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1993; 163: 352-357
6. Pearlson GD, Kreger L, Rabins PV, Chase GA, Cohen B. A chart review study of late onset and early onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 1568-1574
7. Rabins PV, Pauker S, Thomas J. Can schizophrenia begin after age 44? *Compr Psychiatry* 1984; 25: 290-293
8. Haris MJ, Jeste DV. Late onset schizophrenia: an overview. *Schizophr Bull* 1988; 14: 39-45
9. Castle DJ, Howard R. What do we know about the etiology of late onset schizophrenia? *Eur Psychiatry* 1992; 7:99-108
10. Riecher-Rossler A. Late onset schizophrenia: The German concept and literature. Edited by Howard R, Rabins PV, Castle DJ. Hampshire, UK, Wrightson Biomedikal, 1999, s 3-16
11. Hafner H, Hambrecht M, Löffler W. Is a schizophrenia a disorder of all ages? A comparison of first episodes and early course across the life cycle. *Psychol Med* 1998; 28: 351-365
12. Kay DWK, Roth M. Environmental and hereditary factors in schizophrenias of old ages. *J Ment Sci* 1961; 107: 649-686
13. Howard R, Rabins PV, Seman MV, Jeste DV. Late onset schizophrenia and very late onset schizophrenia like psychosis: An International Consensus. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 2172-2178
14. Jeste DV, Haris MJ, Krull A. Clinical and neuropsychological characteristics of patients with late onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1995; 152:722-730

15. Jeste DV, Symonds LL, Haris MJ. Nondementia nonpraecox dementia praecox? Late onset schizophrenia. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997; 5: 302-317
16. Van Os J, Howard R, Takei N, Murray RM. Increasing age is a risk factor for psychosis in the elderly. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1995; 30: 161-164
17. Almeida O, Howard R, Levy R, David S. Psychotic states arising in late life: psychopathology and nosology. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 205-214
18. Bridge TP, Wyatt RJ. Paraphrenia: a paranoid state of late life. *J Am Geriatr Soc* 1980; 28: 201-205
19. Cooper AF. Deafness and psychiatric illness. *Br J Psychiatry* 1976; 129: 216-226
20. Rabins P, Pearlson G, Tune L. Increased ventricle to brain ratio in late onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1216-1218
21. Keith SJ, Reiger DA, Rae DS. Schizophrenic disorders in *Psychiatric disorders in America: ECA*. Edited by Robins LN, Regier DA. New York, Free Press, 1991, s 33-52
22. Herbert ME, Jacobson S. Late paraphrenia. *Br J Psychiatry* 1967; 113: 461-467
23. Kesebir S, Veznedaroğlu B. Geç başlangıçlı şizofreni. *Düşünen Adam* 2004; 17(1): 66-68
24. Cooper AF, Curry AR. The pathology of deafness in the paranoid and affective psychosis of later life. *J Psychosom Res* 1976; 20: 107-114
25. Grahame PS. Schizophrenia in old age. *Br J Psychiatry* 1984; 145:493-495
26. Copeland JRM, Dewey ME, Scott A, Gilmore C. Schizophrenia and delusional disorder in older age: community prevalence, incidence, comorbidity and outcome. *Schizophr Bull* 1998; 19: 691-700
27. Roberts J, Tumer N. Pharmacodynamic basis for altered drug action in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1998; 4: 127-149