

Çok Erken Başlangıçlı Şizofreni ve Klozapin: Olgu Sunumu

Aynur Pekcanlar Akay¹, Özlem Doğan², F. Neslihan İnal Emiroğlu¹

ÖZET:

Çok erken başlangıçlı şizofreni ve klozapin: Olgu sunumu

Şizofreni, onlu yaşlar öncesinde çok nadir bir bozukluk olarak bilinmektedir ve 13 yaş öncesinde görüldüğünde çok erken başlangıçlı şizofreni olarak tanımlanmaktadır. Bu makalede 6 yaşında belirtileri başlayan ve izlemde çok erken başlangıçlı şizofreni tanısı kesinleşen 11 yaşında bir kız çocuğu sunulmuştur. Dezorganize davranışları ve negatif belirtileri baskın olan, izlem sürecinde pek çok antipsikotik ilaca dirençli olan olgu, sadece klozapin tedavisine kısmen iyi yanıt vermiştir. Olgu temelinde tanı, ayırıcı tanı ve tedavi ile ilgili bilgiler değerlendirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Çok erken başlangıçlı şizofreni, tanı, ayırıcı tanı, tedavi, klozapin

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2006;16:47-51

ABSTRACT:

Very early onset schizophrenia and clozapine: case report

Schizophrenia is known as a very rare illness prior to teen ages and when it is seen before 13 age, is defined as very early onset schizophrenia. In this article we reported a girl-child who was eleven years old and her symptoms had begun when she was 6 years old, her very early onset schizophrenia diagnosis became definite at follow-up period. The case had a severe very early onset schizophrenia with disorganized behaviors and dominant negative symptoms. The case was treatment resistant and only responded partially to clozapine treatment during follow-up period.

Key words: Very early onset schizophrenia, diagnosis, differential diagnosis, treatment, clozapine

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2006;16:47-51

GİRİŞ

On yaş altında çok nadir olan şizofreni 18 yaş altında başladığında erken, 13 yaş altında başladığında çok erken başlangıçlı şizofreni olarak tanımlanmaktadır (1).

İsviçre'de 1986'da yapılmış bir çalışmada tüm psikozlar için prevalans 13 yaş altında 0,9/10000; 18 yaş altında ise 17,6/10000 olarak bulunmuştur (2). Özellikle ilk tanıda ve 15 yaş altında erkek ve kızlarda eşit oranda rastlanmakta iken, ergenlik döneminde erkeklerde görülme oranı kızların 2 katına çıkmaktadır. Başlangıç yaşı erkeklerde kızlardan 5 yıl erkendir (3). Sosyal izolasyon ve kendi dünyasında yaşama, avolisyon (irade eksikliği) gibi belirtiler nedeniyle 1930'larda otistik bozukluk spektrumuyla ilişkilendirilen şizofreninin apayrı bir spektrum bozukluğu olduğu 1970'lerde kabullenilmeye başlanmıştır. Potter, çocuklarda şizofreni tanısı

için kullanılabilecek ölçütler çıkarmaya çalışmış ve şöyle sıralamıştır:

- 1- Genel olarak çevreye ilginin azalması
- 2- Dereistik düşünce, duygu ve hareketler
- 3- Düşünce bozukluğu; bloklar, sembolizasyon, yoğunlaşma, perseverasyon, enkoherans ve bazen mutizmeye varan düşünce azlığı
- 4- Uygunsuz duygulanım
- 5- Affektte sıklık, sınırlı ya da bozulmuş duygulanım
- 6- Davranışlarda ya artma ya da azalma şeklinde değişmeler. Davranışlarda sürekli etkinlik şeklinde artma ya da tümüyle hareketsizlik şeklinde azalma olması, perseverasyon ya da stereotipiye eğilim gösteren garip davranışlara neden olmasıdır (4). Sinsi başlangıç, dezorganize davranış ve hallüsinasyonlar ile perseküsyon sanrıları gibi klinik özelliklerin dikkati çektiği çocukluk çağı şizofrenisinde

¹Yard. Doç. Dr., ²Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD İnciraltı, 35240, İzmir-Turkey

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Yard. Doç. Dr. Aynur Pekcanlar Akay
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD
İnciraltı, 35240, İzmir -Turkey

Telefon / Phone: +90-232-412-3559

Elektronik posta adresi / E-mail address:
pekcanlara@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance:
29 Nisan 2005 / April 29, 2005

özellikle negatif belirtilerin ağırlıkta olması erişkin çağ şizofrenisinden en belirgin farkı oluşturmaktadır (5).

Araştırmalarda erken başlangıçlı şizofreni olgularının kardeşlerinde hafif nörobilişsel bozukluklara rastlanırken (6); çok erken başlangıçlı şizofreni olgularının %24,74'ünün ebeveynlerinde bir şizofrenik spektrum bozukluğuna rastlanmıştır (7). Bir çalışmada çocukluk başlangıçlı şizofreni olgularının %20'sinde 1. derece akrabalarda şizofreni ve %50'sinde psikoz saptanmıştır (8).

Çocukluk çağı şizofrenisinde fonksiyonel görüntüleme yöntemleri ile bildirilen yapısal beyin anormallikleri, erişkin dönemi şizofreni olgularındakine çok benzerdir; bu da nörobiyolojik süreçleri destekler niteliktedir (9).

Çocuk ve ergen başlangıçlı şizofrenide takip çalışmaları kronik seyir ve işlevsellikte ağır bozukluk tanımlamaktadır (10). Premorbid sosyal ve bilişsel bozukluklar, tedavi edilmeden geçen sürenin uzaması, ilk psikotik döngünün uzaması ve negatif belirtilerin varlığı kötü gidiş belirtisidir.

Tedavide farmakoterapi, hastalık hakkında eğitim, aileye yönelik psikososyal ve hastaya yönelik destekleyici girişimler, sosyal ve eğitimsel ihtiyaçların karşılanması önemlidir.

Çocuklarda şizofreninin farmakolojik tedavisine ilişkin sonuçlar klinisyen deneyimleri ya da olgu sunumları ile sınırlı olup, sistemli çalışmalar ancak yakın zaman literatüründe yer almaktadır. Bunlardan biri 16 çocuk ile yapılan çift-kör plasebo kontrollü bir çalışmadır ve yazarlar izlemin sürdüğünü bildirmişlerdir. Sonuçta haloperidol pek çok pozitif belirtiyi azaltmada plaseboya üstünlük sağlamıştır (11). Günümüzde çocuk ve ergenlerde şizofreni tedavisinde seçilecek antipsikotik ilaç konusunda kesin bir görüş birliği yoktur. Bazı yazarlar tedaviye klasik antipsikotik ilaçlarla başlamasını, eğer hastada bu ilaçlara yanıt alınamazsa ya da bu ilaçlarla ciddi yan etkiler çıkıyorsa atipik antipsikotik ilaçlara geçilmesini önermektedir (12). Ancak son yıllardaki yayınlarda klozapin dışındaki antipsikotiklerin şizofreni tedavisinde ilk seçenek olarak seçilip seçilemeyeceği tartışılmaya başlanmıştır (13). Klozapin daha çok diğer ilaçlara dirençli olgularda tercih edilmektedir. Risperidon, olanzapin, ketiapin ve sülpirid, yeni atipik antipsikotik ilaçların bir kısmıdır ve erken başlangıçlı şizofreni tedavisinde etkinlikleri kanıtlanmıştır (14,15). Kumra ve arkadaşları çocuk ve ergenlerde ilk

çift kör ve kontrollü çalışmayı yapmışlardır. 12 yaş üzeri başlangıçlı, daha önce en az iki farklı nöroleptiğe yanıt vermemiş 21 hastaya klozapin verilmiş ve tedavi-deki yararı haloperidolle karşılaştırılmıştır. Etkinliği ve haloperidole üstünlüğü kesin olarak saptanmasına rağmen en önemli yan etkileri olan nötropeni ve nöbetler nedeniyle 10 hastanın 3'ü çalışmayı sürdürmemiştir (16). Son yıllarda, şizofreni ya da şizoaffektif bozukluk tanısı alan çocuk ve gençlerde klozapinin, diğer ilaçlara dirençli saldırgan davranışları tedavi edebileceğine dair yayınlar öne çıkmaktadır (17,18).

Başlangıç yaşı küçüldükçe ve negatif belirtiler ağırlıkta olduğunda erişkin dönemdeki gidişi daha da kötüleşmesi beklenen çocukluk çağı şizofrenisinin erken tanı ve tedavisi uzun dönemdeki gidişi olumlu etkilemektedir.

Bu yazıda belirtileri oldukça erken başlayan olgumuzu ayrıntılı sunmayı ve böylece olgumuzla birlikte nadir görülen bu bozuklukta tanı, ayırıcı tanı ve tedavi bilgilerini, deneyimimizle harmanlayarak gözden geçirmeyi amaçladık.

OLGU

11 yaşında kız olgu, ilk kez pediatri servisinde yatışının 6. gününde 1999 yılında konsültasyon istemiyle görülmüştür. Yirmi beş gün önce başlayan içe kapanma, konuşmama şeklinde yakınmaları olduğu öğrenilmiş, bazen sadece teyze ile konuşup öcülerin kendine taş attıklarını ve anne baba ile konuşmayacaksınız dediklerini söylüyormuş. Yaklaşık bir hafta gibi bir sürenin sonunda ailenin aşırı ilgisiyle, tekrar konuşmaya başlamış. Ancak bu konuşma bebeksi, kendi kendine konuşup gülme, konuşulanı tekrarlama tarzındaymış. Aynı zamanda aynı hareketleri tekrarlama (bebeğini sürekli sallama gibi), amaçsız koşma sürekli kendisi ile konuşan öcülerden bahsetme, uygunsuz gülme ve ağlamalar, günde iki üç kez idrar ve kaka kaçırma ortaya çıkmış. Bu tablo öncesinde de arkadaşları olmayan, diğer çocuklarla uyumsuz bir çocukmuş.

İlk ruhsal muayenesinde, regrese olduğu izlenen hasta bebeksi bir ses tonu ile konuşuyor, çok fazla ilişki kurmuyordu. Görüşme sırasında bebekleri ile konuşuyor, oyuncakları sürekli değiştiriyor ve kendi kendine konuşuyordu. Duygudurumu künt, bazen de uygunsuzdu. İlk görüşmede düşünce ve algı bozukluğu

saptanmadı. İlerleyen görüşmelerde, babasının cinsel organına zarar vereceği şeklinde perseküsyon sanrıları, işitsel ve görsel hallüsinasyonlar (kedi ve diğer hayvan görüntü ve sesleri, ailesi ile konuşmamasını söyleyen sesler), çöp toplama ve yerdeki yiyecek artıklarını yeme, uygunsuz sarılma ve öpme, tutturuculuk ve ısrarcılık gibi dezorganize davranışlar var olan duruma eklendi. Dışa vuran davranışlarında hiperaktivite ve distraktibilite belirgindi. Bu dönemde uygulanan Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)'nde 152 puan aldı.

Kişisel özgeçmişinde, normal, spontan vajinal yolla dünyaya geldiği, gelişim basamaklarını gecikmeden atladığı, epileptik nöbet, travma yada önemli bir enfeksiyon geçirmediği belirtilmektedir. Yapılan rutin elektroensefalografi (EEG) ve bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) sonuçları fizyolojik sınırlar içinde değerlendirilmiş ve nörolojik muayenesinde ve laboratuvar testlerinde bir bozukluk saptanmamıştır. Hastaya o esnada ve daha sonra zeka testi yapılamamıştır.

Aile öyküsü: Baba 39 yaşında lise mezunu sağlık görevlisi, anne 29 yaşında yüksekokul mezunu sağlık görevlisidir. Annenin ailesinin istememesine rağmen evlenen çift, evliliklerinin ilk yılında babanın ailesiyle birlikte yaşamışlar. Eşinin ailesinin evinde fazla söz hakkı olmayan anne, kayınvalidesinin baskısı ile çocuk sahibi olmuş. Hamilelik sonrası 3 ay boyunca depresif bir dönem geçiren anne, bu sürede tedavi görmemiş ve evde eşinin ailesi ile sorunlar sürmüştür. Ardından kendi evlerine çıkan çift olguyu babaanne ve dedenin yanında bırakmışlar ve babaanne, dede tarafından her istediği yapılmış. Çoğunlukla dede ile yatan olgu, anne baba ile bu dönemde hafta sonları görüşmüştür. Sınırlı bir yapısı olan anne evde çocuğun yanında sürekli tartışmış. Babanın ise zaman zaman alkol alımı ve olguya ve eşine fiziksel istismarı olurmuş. Olgu, anne baba ile 5 yaşından itibaren sürekli kalmaya başladığı dönemde kreşe gönderilmiş; ancak ilişkilerinde uyum sorununu fazlaca yaşamış. Zaman zaman yine babaanne ve dedenin eve gelip baktığı ve yanlarında götürdüğü dönemler nedeniyle uyum sorununun baş gösterdiği dönemler olmuş. Annenin babasının kronik şizofreni tanısı ile izlemi halen sürmektedir. Ayrıca olgunun bakımını üstlenen babasının babası ise paranoid kişilik bozukluğu özellikleri taşımaktadır.

Hastaya ilk olarak risperidon (0.25 mg/gün) başlanmıştır. Risperidon aşamalı olarak 7 ay sürecinde 4

mg/güne kadar artırılmıştır. Süreçte dezorganize davranışları artan olgunun tedavisinin 11. ayında olanzapin tedavisine geçilmesine karar verilmiştir. Olanzapin 2,5 mg/gün başlanılmış ve 1 ay süresince 20 mg/gün dozuna çıkmıştır. Olanzapinin 3 ay süresince kullanılmasına rağmen belirtilerde düzelme olmaması nedeniyle haloperidol 1,5 mg/gün başlanılarak 1 ay sonunda 4mg/güne ulaşılmıştır. Ancak 4 aylık kullanım sonrasında belirtilerin (özellikle saldırganlık) daha da artması nedeniyle Mart 2001'de 25mg/gün dozunda klozapine geçilmiş ve tedavinin 5. ayında günlük 200 mg doz ile olgunun belirtilerinde belirgin değişiklik sağlanmıştır. Klozapin dozu çok yavaş yapılan haftalık artışlarla bir yıl içinde 300 mg/güne kadar çıkmıştır. On yaşında 300 mg klozapin ile göz ilişkisi artmış, kendi kendine konuşma azalmış, sosyal karşılıklık ve etkileşimi artmış, kavramlar ve neden sonuç ilişkisi kurabilme becerisi artmış, idrar ve gaita kaçırmalar sonlanmış, sanrı ve varsanıları kaybolmuştur. Yinelenen EEG'lerinde 300 mg ile disritmi oluşmuştur. Çocuk nörolojisiye danışılarak aynı dozda tedaviye devam edilmiştir. Salya artışı, kabızlık, idrar kaçırmada artış ve 10 kg kilo artışı dışında yan etki olmamıştır. Klozapin tedavisi öncesi 42 kg olan hasta son görüşme yapıldığında 52 kg olarak saptanmıştır. Tedavi süresince düzenli kan sayımı yapılmış ve biyokimyasal parametrelere bakılmış, herhangi bir bozulma ortaya çıkmamıştır. Son dönemde yapılan PANSS puanı 96'dır. Hasta özel bir eğitim kurumunda tam gün eğitimini sürdürebilmektedir.

TARTIŞMA

Olgunun premorbid özellikleri ve işlevselliğinin çok iyi olmaması ve izlem sürecinde şizofreninin pozitif belirtileri (hayvan özellikle kedi hallüsinasyonları, öcülerin ona emir vermesi, kendi kendine sürekli konuşma, vücut parçalarıyla konuşma, hayali arkadaşlar ve havaya sürekli harfler ve şekiller çizme), negatif belirtileri (içe çekilme, uygunsuz, sığ ve künt duygulanım, akranları ile oyun oynayamama, anne baba dahil kimse ile konuşmama, okula devam edememe ve distraktibilite) ve dezorganize konuşma (yeni kelimeler türetme, aynı ısrarcı cümleleri sürekli kullanma) ve davranışlarının (idrar ve gaita kaçırmaya, yerlerden kağıt ve çöp toplayıp ağzına sokma, yerdeki yiyecek artıklarını yeme, okulda iken ders esnasında sıraya uzanıp yat-

ma, kendi kendine kelimeler türetme, saldırganlık, tutturuculuk, inatlaşma ve hiperaktivite) süreklilik kaydetmesi ve annesinin babasının kronik şizofreni tanısının olması erken başlangıçlı şizofreni tanısını düşündürmektedir.

Erken başlangıçlı şizofrenide temel ayırıcı tanının diğer psikotik durumlar (duygulanım bozuklukları, şizoaffektif bozukluk ve atipik psikoz), otistik spektrum gibi gelişimsel bozukluklar ve organik durumlar (ilaca bağlı psikotik durumlar, kompleks parsiyel nöbetler, Wilson hastalığı ve metakromatik lökodistrofi) ile yapılması gerektiği vurgulanmaktadır (19). Yaygın gelişimsel bozukluklar genellikle 3 yaşından önce belirti verdikleri için genellikle bebeklik döneminde ve erken çocuklukta tanınırlar. Ayrıca sanrı ve varsanılar yoktur.

Erken başlangıçlı şizofrenilerin gidişinin ilk atağı erişkin başlangıçlı olanlara göre oldukça kötü olduğu bilinmektedir (20). Bu olguda da gidiş oldukça kötüdür. Olgunun işlevselliği ancak kendinden küçük çocuklarla kısıtlı oyun oynayabilme ve özel eğitim okuluna devamla kısıtlı okuma yazma şeklindedir.

Çocuklukta başlayan şizofrenide antipsikotik ilaçlar ergen ya da erişkinlerdeki kadar etkili olamamaktadır (21). Bazı yazarlar tedaviye klasik antipsikotik ilaçlarla başlanmasını, yeterli etkinlik görülmezse atipik antipsikotik ilaçlara geçilmesini önermektedirler (22). Ancak klinik deneyimler atipik antipsikotiklerin sadece tedaviye dirençli vakalarda değil, özellikle negatif belirtilerin belirgin olduğu, bilişsel bozukluk ya da ekstrapiramidal yan etkilere hassasiyeti olan vakalarda da etkili

olduklarını göstermektedir (23). Klasik bir antipsikotiğin uzun süre kullanımının tardiv diskneziye yol açabileceği göz önüne alındığında genç şizofreni hastaları için negatif belirtilerin tedavisinde klozapin uygun bir seçenek olarak düşünülmektedir (23). Ayrıca klozapin çocuk ve genç şizofrenlerde hem pozitif hem de negatif belirtiler üzerine haloperidolden daha etkili bulunmuştur (16). Bu bulgular erişkinlerdeki kontrollü çalışmalar ve gençlerdeki açık uçlu ve geriye dönük araştırmalarla da uyumludur (24-26). Klozapin D1 reseptörlerini tercihli bloke eder ve serotonerjik etkinliği vardır (14). Tam etkinlik için süre 6-9 ay kadar uzundur. Bizim hastamızda da 200 mg/gün dozunda klozapin tedavisinin 5. ayında belirtilerde azalma saptanabilmiştir. Volavka tarafından özetlendiği gibi klozapin, şizofrenik hastalardaki saldırgan davranışlar üzerinde güçlü bir tedavi edici etkinliğe sahiptir (27). Bu etki genellikle ilk 6 ay içinde gerçekleşir, ancak bazı hastalarda ilk birkaç hafta içinde bile ortaya çıkabilir (17). Klozapin tedavisinde lökopeni ve epileptiform nöbetler, ilacın kesilmesini gerektirecek başlıca yan etkilerdir (16). Olgumuzda lökopeni veya EEG'de bozulma olmasına rağmen epileptiform bir nöbet ortaya çıkmamıştır.

Sonuç olarak çok erken başlangıçlı şizofrenide klozapin, hem pozitif hem de negatif belirtiler üzerine oldukça etkili bir ilaçtır. EEG'de bozulma ve kilo artışı dışında önemli bir yan etkisi görülmemiştir. Ayrıca, çok erken başlangıçlı şizofreni olgularında ilaç tedavisinin yanı sıra psikososyal tedavileri de içeren çok yönlü bir tedavi programının uygulanması gerekmektedir.

Kaynaklar:

1. Werry JS, McClellan JM. Predicting outcome in child and adolescent schizophrenia and bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31:147-150
2. Gillberg C, Wahlstrom J, Forsman A, Hellgren L, Gillberg IC. Teenage psychosis: epidemiology, classification and reduced optimality in the pre-, peri- and neonatal periods. *J Child Psychol Psychiatry* 1986;27:87-98
3. Loranger AW. Sex difference in age at onset of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:157-161
4. Potter HW. Schizophrenia in children. *Am J Psychiatry* 1993;89:1253-1270
5. Beitchman JH. Childhood schizophrenia: a review and comparison with adult-onset schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 1985;8:793-814
6. Niendam M, Bearden C, Rosso IM, Sanchez LE, Hadley T, Nuechterlein KH, Cannon TD. A prospective study of childhood neurocognitive functioning in schizophrenic patients and their siblings. *Am J Psychiatry* 2003;160:2060-2062
7. Nicholson R, Brookner F, Lenane M, Gochman P, Ingraham LJ, Egan MF, Kendler KS, Pickar D, Weinberger DR, Rapoport JL. Parental schizophrenia spectrum disorders in childhood-onset and adult-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:490-495
8. Hollis C. Adult outcomes of child- and adolescent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:1652-1659
9. Peterson BS. Neuroimaging in child and adolescent neuropsychiatric disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:1560-1576

10. Schmidt M, Blanz B, Dippe A, Koppe T, Lay B. Course of patients diagnosed as having schizophrenia during first episode occurring under age 18 years. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1995;245:93-100
11. Spencer EK, Kafantaris V, Pardon-Gayol M, Rosenberg CR, Campbell M. Haloperidol in schizophrenic children: Early findings from a study in progress. *Psychopharmacol Bull* 1992;28:183-186
12. Green WH. *Child and Adolescent Clinical Psychopharmacology*. 2nd ed. Baltimore, Maryland : Williams and Wilkins, 1995:111-113
13. Lieberman JA. Atypical antipsychotic drugs as a first-line treatment of schizophrenia: a rationale and hypothesis. *J Clin Psychiatry* 1996;57 (Suppl 11):68-71
14. Toren P, Laor N, Weizman A. Use of atypical neuroleptics in child and adolescent psychiatry. *J Clin Psychiatry* 1998;59:644-656
15. Malone RP, Sheikh R, Zito JM. Novel antipsychotic medications in the treatment of children and adolescents. *Psychiatr Serv* 1999;50:171-174
16. Kumra S, Frazier JA, Jakobsen LK, McKenna K, Gordon CT, Lenane CM, Hamburger SD, Smith KA, Albus EK, Rad-Alagliband J, Rapoport LJ. Childhood-onset schizophrenia: A double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:1090-1097
17. Chalasani L, Kant R, Chengappa KN. Clozapine impact on clinical outcomes and aggression in severely ill adolescents with childhood-onset schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2001;46:965-968
18. Kranzler H, Roofeh BA, Gerbino-Rosen G, Dombrowski C, McMeniman M, DeThomas C, Frederickson A, Nusser L, Bienstock MD, Fisch GS, Kurma S. Clozapine: Its impact on aggressive behavior among children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:55-63
19. McClellan JM, Werry JS. Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;5:616-663
20. Lay B, Blanz B, Hartman M, Schmidt MH. The psychosocial outcome of adolescent onset schizophrenia: a 12- year followup. *Schizophr Bull* 2000; 26:801-816
21. Dulcan MK, Bregman J, Weller E. Treatment of childhood and adolescent disorders. In *Textbook of Psychopharmacology*, Schatzberg AF, Nemeroff CB (editors). 2nd ed., Washington, DC: American Psychiatric Press 1998;806-814
22. Findling RL, Grcevich SJ, Lopez I, Schulz SC. Antipsychotic medications in children and adolescents. *J Clin Psychiatry* 1996;57 (Suppl. 9):19-23
23. Lieberman JA. Atypical antipsychotic drugs as a first-line treatment of schizophrenia: a rationale and hypothesis. *J Clin Psychiatry* 1996;57 (Suppl. 11):68-71.
24. Remschmidt H, Schulz E, Martin PDM. An open trial of clozapine in thirty-six adolescents with schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1994;4:31-41
25. Frazier JA, Gordon CT, McKenna K, Giedd J, Zametkin A, Zahn T, Hommer D, Hong W, Kayser D, Albus KE. An open trial of clozapine in 11 adolescents with childhood-onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:658-663
26. Meltzer HY. Treatment of the neuroleptic nonresponsive schizophrenic patient. *Schizophr Bull* 1992;18:515-542
27. Volavka J. The effects of clozapine on aggression and substance abuse in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1999;60 (Suppl 12):43-46