

Shizofrenija z začetkom v poznem življenjskem obdobju

Late-onset schizophrenia

Lea Žmuc Veranič,¹ Veronika Grilj,² Gaber Bergant²

¹ Enota za gerontopsihiatrijo, Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Ljubljana

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Lea Žmuc Veranič,
e: lea.zmuc@gmail.com

Ključne besede:

psihoza; starostnik;
psihične motnje

Key words:

psychosis; the elderly;
mental disorders

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn. 2017;
86:516–22.

Prispelo: 9. 8. 2016
Sprejeto: 10. 9. 2017

DOI 10.6016/
ZdravVestn.1952

Izvleček

Pozno nastala shizofrenija je v zadnjih letih predmet kontroverzne razprave v medicinski stroki predvsem zaradi težave pri doseganju konsenza glede postavitve same diagnoze. V članku skušamo na enem mestu pregledno povzeti znanstvene vire, nastale v preteklih desetletjih, in podati celostni pregled od diagnoze do zdravljenja te dokaj pogoste bolezni. Od zgodaj nastale shizofrenije se pozno nastala razlikuje po simptomih, zdravljenju, napovedi izida ter patogenezi, v kateri naj bi pri zgodaj nastali prevladovala motnja v razvoju, medtem ko gre pri pozno nastali po vsej verjetnosti za degenerativen proces znotraj centralnega živčnega sistema. Posebna pozornost pa je potrebna pri diferencialnodiagnostični obravnavi bolnikov, pri katerih sumimo, da gre za to bolezen. Izključiti je namreč potrebno degenerativne bolezni, ekspanzivne procese, nevrološke in psihiatrične motnje ter nazadnje tudi zlorabo psihoaktivnih snovi. V zadnjem času je veliko raziskav tudi s področja vloge genetike v patogenezi bolezni, vendar pa je poznavanje genetskega vpliva za klinično diagnostiko v tem trenutku še nezadostno. Zlati standard pri diagnosticiranju pozno nastale shizofrenije tako še naprej ostaja klinični pregled bolnika. Za konec pa smo poudarili tudi posebnosti farmakoterapije ter povzeli aktualne smernice zdravljenja pozno nastale shizofrenije.

Abstract

In recent years, late-onset schizophrenia is a subject of controversial debate in the medical profession largely due to difficulties in reaching a consensus on the diagnosis of the disorder. In the present article we try to summarize in one place the scientific resources that were studying this disorder in the past decades and present a comprehensive overview from diagnosis to treatment of this relatively common disorder. Late-onset schizophrenia differs from early-onset schizophrenia in terms of symptoms, treatment, prognosis and pathogenesis, which is in early-onset schizophrenia based mainly on the developmental causes, whereas late-onset schizophrenia is most likely the result of a degenerative process within the central nervous system. Differential diagnosis of this disorder can be especially challenging and therefore demands additional attention. It is necessary to exclude degenerative diseases, expansive processes, neurological and psychiatric disorders, and ultimately, the abuse of psychoactive substances. Lately, there has been a lot of research done on genetic causes that could explain pathogenesis of the disorder, however, knowledge of the genetic influence for the establishment of clinical diagnosis is at this moment still inadequate. Thus, a clinical examination of the patient still remains the gold standard for the diagnosis of late-onset schizophrenia. Finally, we highlight the particularities of pharmacotherapy and summarize the current treatment guidelines for late-onset schizophrenia.

1. Uvod

Psihoza, ki jo najpreprosteje definiramo s prisotnostjo halucinacij in/ali blodenj, je pri starejših ljudeh pogosta (1). Kljub sorazmerni pogostosti pa je še vedno veliko dilem, povezanih z diagnosticiranjem in zdravljenjem. Vzroki za nastanek psihoze v poznem življenjskem obdobju so številni: delirij, zdravila, alkohol in različne prepovedane psihoaktivne substance, različna telesna bolezenska stanja, depresija, blodnjava motnja, demenca, shizoafektivna motnja in shizofrenija (2). Slednja je bolezen, ki se najpogosteje pojavi v mlajšem življenjskem obdobju. Prva pojavnost znakov in simptomov shizofrenije v poznejšem življenjskem obdobju je redka, prav tako so redke raziskave na tem področju. Definicije in metodološki pristopi so neenotni in vnašajo v to področje še dodatne nejasnosti. Namen članka je podati pregled podatkov iz literature in povzeti glavne značilnosti obravnavanja shizofrenije, ki se prvič pojavi v kasnejšem življenjskem obdobju.

2. Definicije

Shizofrenija v poznejšem življenjskem obdobju (*angl.* late-life schizophrenia) se nanaša na shizofrenijo v starosti 50 ali več let, ne glede na to, kdaj so se simptomi pojavili prvič (1,3). Zgodaj nastala shizofrenija (*angl.* early-onset schizophrenia, EOS) je shizofrenija z začetkom v ali pred 40. letom starosti. Nekateri avtorji uporabljajo tudi starostno mejo 45 ali 50 let (1,4-7). Pozno nastala shizofrenija (*angl.* late-onset schizophrenia, LOS) je shizofrenija z začetkom po 40. letu starosti. Kot pri EOS nekatere publikacije uporabljajo starostno mejo 45 ali 50 let (1,3-9). V literaturi se pojavljajo še druga imena: pozna parafrenija ali senilna shizofrenija (10). Zelo pozno

nastala shizofreniji podobna psihoza (*angl.* very-late-onset schizophrenia-like psychosis, VLOSLP) se nanaša na shizofrenijo (ali sorodno motnjo) z začetkom po 60. letu starosti. V to skupino avtorji vključijo vse psihotične motnje, ki nastanejo v tem obdobju in mednje uvrščajo psihoze zaradi demence, delirija in drugih organskih vzrokov, ki so v tem obdobju pogosti (1,3-5,9).

Eden glavnih problemov je, da trenutne klasifikacije ne vključujejo specifičnih diagnostičnih kategorij za primere pozno nastale shizofrenije (11).

3. Epidemiologija

Delež bolnikov s shizofrenijo, pri katerih se bolezen prvič izrazi po 40. letu znaša 23,5 %, po 60. letu pa le še 1,5 % (4,5,7). Prevalenca v splošni populaciji za shizofrenijo, nastalo v starosti 45–64 let znaša 0,6 % (1,5). V splošni populaciji je razširjenost shizofrenije, nastale po 65. letu, od 0,1–0,5 % (4,5,7). Pri zbiranju podatkov za prevalenco obstaja nekaj metodoloških omejitev, ki vplivajo na izid epidemioloških raziskav, in sicer pomanjkanje starosti primernih diagnostičnih vprašalnikov. Zgodnejša smrt bolnikov s shizofrenijo znižuje prevalenco v poznem življenju (1). Incidenca za pozno nastalo shizofrenijo znaša 12,6 na 100.000 ljudi na leto (1,5,7), za VLOSLP pa narašča za 11 % na vsakih 5 let po 60. letu starosti (5,7).

4. Dejavniki tveganja

Bolniki s pozno nastalo shizofrenijo imajo v primerjavi z zdravimi in depresivnimi starejšimi bolniki večjo prevalenco senzoričnih primanjkljajev, predvsem pogostejša je konduktivna gluhotata. Nekateri avtorji navajajo, da je

po namestitvi slušnih pripomočkov nastalo izboljšanje psihotičnih simptomov. Prav tako imajo bolniki z LOS pogostejše okvare vida (1,4,5,7,9,12-14). Pri sindromu Charles Bonnet, ki pogosto označuje vidne halucinacije pri slabovidnih, se omenja, da je okvara vida nespecifični dejavnik tveganja za vidne halucinacije pri nekaterih boleznih, kot so pozno nastala shizofrenija in nekatere nevrodegenerativne bolezni (15). Nekateri raziskovalci ugotavljajo, da bolniki, ki so se rodili slepi ali so oslepelimalu po rojstvu, niso zboleli za shizofrenijo (16). To govori v prid temu, da kongenitalna ali zgodnja slepota deluje kot varovalni faktor proti shizofreniji. Vid sam ni dejavnik tveganja, vendar v kombinaciji s senzoričnimi vnosi, zaznavanjem, vidnim procesiranjem in poslabšanjem delovnega spomina prispeva k slabšemu kognitivnemu dožemanju in vedenju pri shizofreniji. Slabovidnost je morda dejavnik tveganja, saj je lahko vzrok za abnormalen nevronske razvoj poti v sklopu vidnega procesiranja. Pozitivni učinki kongenitalne ali zgodnje slepote so ti, da preprečuje abnormalne vidne vnose. Motnje v vidnem procesiranju pri posameznikih s tveganjem za shizofrenijo,

lahko prispevajo h kasnejšemu razvoju motnje, tako da povzročijo okvare v percepciji telesa, kar vključuje občutek lastništva telesa ter sebe v prostoru. Pri resni senzorični izgubi varovalni učinki slepote niso prisotni. Kot primer navajajo sočasno prisotno kongenitalne gluhosti in slepote, saj sta povezani z večjim tveganjem za nastanek psihoz in mentalne manjrazvitosti (16,17).

Med dejavniki tveganja se omenjajo tudi ženski spol (1,5,6,10,18) (možen vpliv starostnih psihosocialnih dejavnikov kot so upokožitev, finančne težave, smrt vrstnikov; lahko pa je razlika hormonsko pogojena) (1,7,14), višja starost, socialna izolacija ter premorbidna paranoidna ali shizoidna osebnost (z lastnostmi, kot so sumničavost, sovražnost, socialni umik) (4,5,7,12). V primerjavi s kontrolno skupino je med bolniki z LOS večja prevalenca tistih, ki nikoli niso bili poročeni ali pa so ločeni (10,12). Poznanih je že veliko genetskih dejavnikov pri pozno nastali shizofreniji, potrjeni pa so le pri majhnem deležu bolnikov. V družinski anamnezi se omenja večje število depresiji kot pa shizofreniji podobnih motenj (4,5). V zadnjem času se pogosto omenja vloga etnične pripadnosti pri VLOSLP. V Veliki Britaniji so namreč opazili, da afriški in karibski migranti v primerjavi z belopoltnimi britanskimi bolniki zbolevali mlajši ter so pogostejše moškega spola (4,5).

5. Klinične značilnosti

LOS verjetno ni homogena entiteta, ampak je sindrom s klinično in biološko pomembnimi podtipi. Bolniki imajo pogostejše paranoidne ali shizoidne osebnostne lastnosti (4,6,9). Pri pozno nastali shizofreniji se v primerjavi z zgodnejše nastalo shizofrenijo redkeje pojavljajo negativni simptomi, formalne motenje mišljenja in dezorganizirani

Tabela 1: Diferencialna diagnostika LOS in VLOSLP (2,3,5).

- Organske psihotične motnje (delirij, demenca).
- Možganska kap/cerebrovaskularne bolezni.
- Psihotična motnja, ki je posledica zlorabe alkohola in/ali drugih psihoaktivnih substanc.
- Možganski tumorji, hematomi ali abscesi.
- Shizoafektivna motnja.
- Trajna blodnjava motnja.
- Motnje razpoloženja s pridruženimi psihotičnimi simptomi:
 - depresija s psihotičnimi simptomi,
 - manija s psihotičnimi simptomi.

govor (1,4,6,7,12,18). Afektivnost je manj prizadeta, boljše je socialno funkcioniranje, pač pa je več preganjalnih blodenj in halucinacij (6). Halucinacije so vidne, taktilne in slušne. Pri slednjih je glas v 3. osebi, vsebinsko pa so halucinacije pogosto obtoževalne in nasilne (4,9). Poleg preganjalnih blodenj imajo bolniki z LOS fantomski mejni sindrom (*angl.* phantom boarder syndrome) v dveh tretjinah primerov verjamejo, da lahko ljudje, živali, materiali ali sevanje prehajajo skozi strukture, ki normalno predstavljajo oviro (4). Pogosto so hkrati prisotni afektivni simptomi, predvsem depresija (4,14). Tako bolniki z EOS kot tudi LOS imajo 2-do 3-krat večjo umrljivost kot zdravi ljudje (1).

Med LOS in VLOSLP večina študij ne razlikuje, vseeno pa je nekaj študij, ki primerjajo slednje bolnike z enako starimi bolniki z EOS. Ugotovili so, da so bili bolniki z VLOSLP večkrat poročeni, dosegli so višjo stopnjo izobrazbe, bolje so se odzvali na zdravljenje z risperidonom in prisotna je bila izrazitejša cerebelarna atrofija. Bolniki so se počutili drugačne, osamljene, imeli so samotarski življenjski slog, v psihozi pa so se trudili najti smiselnost.

6. Kognicija

Kognitivne spremembe pri bolnikih z LOS so kvalitativno in kvantitativno zelo podobne tistim pri EOS. V ospredju je generalizirani kognitivni upad, prizadete so izvršilne funkcije, spomin, motorične in govorne sposobnosti ter vidno procesiranje informacij (5). V dostopni literaturi avtorji navajajo, da pride pri LOS najprej do zgodnjega upada v vidno-prostorskih sposobnostih. Bolniki z LOS imajo v primerjavi z bolniki z EOS boljše nevropsihološke zmožnosti. To kaže na to, da je resnost bolezenskega procesa bolj povezana z različno starostjo na za-

četku bolezni kot pa s trajanjem bolezni. Zgodnji začetek je povezan s slabšim delovanjem takojšnega priklica in z vzdrževanjem pozornosti (6). Spomin je ena najbolj prizadetih kognitivnih funkcij, predvsem deficiti v semantičnem in epizodičnem spominu, a tudi v vidno-prostorskem in fonološkem delovnem spominu (6). Bolniki z LOS so manj prizadeti na področju abstraktnega mišljenja, fleksibilnosti mišljenja ter v semantičnem spominu, imajo tudi boljše procesno hitrost in verbalni spomin (1,10). Kognitivni deficiti so med glavnimi lastnostmi shizofrenije in so pomembni za napoved izida bolezni ter funkcijske nezmožnosti posameznikov (6).

7. Patologija in patogeneza

Za shizofrenijo je ne glede na čas nastopa simptomov značilna kompleksna, večvzročna patogeneza, v katero so vključene genetika in posameznikove osebnostne in socialne značilnosti (4-7,12,18). Patogeneza LOS se po vsej verjetnosti razlikuje tako od EOS kot tudi od VLOSLP, pri čemer gre pri prvi verjetno za povezanost z razvojnimi procesi, pri drugi pa za degenerativne spremembe (1,5).

8. Slikovna diagnostika

Narejeno je bilo veliko študij, ki so poskušale ugotoviti prisotnost specifičnih nevropatoloških sprememb pri shizofreniji, vendar brez večjega uspeha. S slikovno diagnostiko so v možganih bolnikov z LOS ugotovili konsistentno ponavljanje najdb nespecifičnih strukturnih sprememb (1,7,18) ter zmanjšane razmerja med prostornino hemisfer in ventriklov v primerjavi z zdravimi osebami primerljive starosti (1,5,7), ki se s potekom bolezni še manjša (3). Razi-skave so pokazale tudi bolj specifične,

čepprav težko razložljive najdbe: bilateralno izgubo bele substance ob sorazmerno dobro ohranjeni sivini v parahipokampalnem girusu v primerjavi tako z bolniki z EOS kot tudi s kontrolno skupino (5) ter žariščne strukturne spremembe prostornine v predelu levega temporalnega režnja in superiornega temporalnega girusa, kar pa je identično kot pri EOS (1,7). Prostornina talamusa bolnikov z LOS je sovpadala z zdravimi preiskovanci, bil pa je večji kot pri bolnikih z EOS (7).

Študije s funkcionalno slikovno diagnostiko so pri bolnikih z LOS (7) in pri starejših bolnikih z EOS (5) pokazale področja s hipoperfuzijo frontalno in temporalno, v posteriornem delu levega frontalnega režnja in v inferiornem delu temporalnega režnja bilateralno (5,7). Rezultati raziskav, ki so z uporabo pozitronske emisijske tomografije in perfuzijske scintigrafije možganov (PET in SPECT) poskušali ugotoviti relativno spremembo gostote receptorjev D₂, so nekonsistentni in doslej niso z gotovostjo pojasnili, ali pride do povečanja gostote receptorjev D₂ ali ne v primerjavi s starostno primerljivimi posamezniki (5). Raziskovalci niso našli razlik v EEG med bolniki z LOS in zdravimi osebami.

9. Genetski dejavniki

V raziskavah ugotavljajo množico kandidatnih genov, vpletenih v etiopatogenezo shizofrenije, katerih produkti so vpleteni v razvoj možganov, delovanje neurotransmiterjev (predvsem NMDA) (19,20), mielinizacijo, adhezijo celic, delovanje glutamatnih receptorjev in signalnih poti, ki potekajo preko G-proteinov in cAMP (21). Najbolj verjetni kandidatni geni, povezani s shizofrenijo, ne glede na čas pojava simptomov, so bili pridobljeni s študijami GWAS in so v prednostnem vrstnem redu DISC1, TCF4, MBP, MOBP, NCAM1, NRCAM,

NDUFV2, RAB18, ADCYAP1, BDNF, CNR1, COMT, DRD2, DTNBP1, GAD1, GRIA1, GRIN2B, HTR2A, NRG1, RELN, SNAP-25 in TNIK (21). Kasnejše izražanje bolezenskih znakov brez spremembe dovzetnosti zanjo lahko povzroča 32 baznih parov dolga delecija v genu za kemokini receptor (CCR5) in enonukleotidni polimorfizem (SNP) rs1800497 v genu DRD2 (6). Znani so polimorfizmi, specifično povezani z LOS, v genih BDNF, DOPA-dekarboksilaza (DDC) in dopaminski receptor D₂ (DRD2) (6). Vzročni pomen odkritih posameznih polimorfizmov je vprašljiv, pač pa sinergistično vplivajo na potek oziroma čas nastopa bolezni (6,21). Za postavitev diagnoze je klinična preiskava še vedno boljše izbira od genetskega testiranja (21). Kljub temu poznavanje vpliva genskih polimorfizmov ni nepotrebno, saj nam pomaga pri razumevanju razvoja bolezni kot tudi omogoča novo možnost za napoved tveganja za posameznike, pri čemer ima glede na čas nastopa simptomov največjo genetsko komponento klasična oblika shizofrenije (21). Glavna pomanjkljivost napovedi tveganja v raziskavah doslej je potreba po analizi zelo velikega števila enonukleotidnih polimorfizmov, kar je pogoj za natančno napoved (21).

10. Diferencialna diagnoza

Diferencialna diagnoza LOS in VLO-SLP je obširna, saj se obe stanji pojavljata v obdobjih življenja, ko več različnih patoloških procesov lahko povzroči podobno klinično sliko. Najpomembneje je izključiti organska stanja za nastop simptomov, kot so delirij, kardiovaskularne bolezni in različne oblike demence (4,5). Podobno stanje pa lahko povzročajo tudi alkoholna oziroma z drugimi drogami povzročena psihoza, tumorji, krvavitve in abscesi, shizoafektivna in trajna blodnjava motnja, motnje

razpoloženja s pridruženimi psihotičnimi simptomi, depresija in manija (3,5). Pri Alzheimerjevi demenci in demenci z Lewyevimi telesci naj bi bili psihotični simptomi povezani z osnovno patofiziologijo, pri Parkinsonovi bolezni pa so po drugi strani zdravila najpogostejši razlog psihoze (18).

11. Napoved izida

Klinična predstavitev in funkcioniranje pri bolnikih s pozno nastalo shizofrenijo je tako kot pri mlajših bolnikih lahko stabilno, se slabša ali izboljša, pri čemer imajo starejši bolniki z EOS bolj ugodno napoved izida kot enako stari bolniki z LOS, ta podatek pa se ne pojavlja skladno v vseh raziskavah (1,7,22). Rezultati kliničnih raziskav, ki so primerjale hitrost slabšanja kognitivnega stanja bolnikov z LOS v primerjavi s tistimi z EOS, prav tako niso koherentni, nekatere nakazujejo hitrejši potek bolezni pri LOS, druge zavračajo različno hitrost poteka teh bolezni (5,6). Različne najdbe so lahko rezultat heterogenosti bolnikov, diagnosticiranih z LOS v teh raziskavah (6).

12. Zdravljenje

Zdravljenje shizofrenije, ki se pojavlja v vseh življenjskih obdobjih, večinoma temelji na zdravljenju pozitivne simptomatike, medtem ko za zdravljenje negativnih simptomov še ne poznamo dobrih rešitev.

Zdravljenje shizofrenije je dolgotrajno, ne glede na obdobje, ko se pojavi. Zdravljenje starejših bolnikov je zato še zahtevnejše, saj se pri njih zaradi sprememb v farmakodinamiki in farmakokinetiki verjetneje pojavijo neželeni učinki zdravil (9).

Odmerki antipsihotikov, ki se uporabljajo za zdravljenje LOS in VLOSLP, so od 25–50 % nižji kot tisti, ki se uporabljajo za zdravljenje EOS pri mlajših bolnikih (3,7,9). Zdravila izbire so atipični antipsihotiki, saj se pri uporabi klasičnih antipsihotikov razvije tardivna diskinezija, katere pojavnost je pri LOS 26 %, pri EOS pa 4–5 % letno (7). Najpogosteje se uporabljata olanzapin in risperidon, prvi v začetnih odmerkih 2,5 mg enkrat na dan, drugi pa od 0,5 mg enkrat na dan naprej. Začetni dnevni odmerki so nižji, potrebno pa jih je postopno povečevati in ob tem spremljati učinek in neželene učinke zdravila (1,3-5,9,10,18,22). Priporočeno je rutinsko spremljanje prehrane in telesne teže, beleženje EKG (možno podaljšanje QTc intervala), pozornost na padce in ekstrapiramidne neželene učinke, spremljanje plazemske koncentracije prolaktina (osteoporoza), lipidov in glukoze (tveganje za nastanek na inzulin odporne sladkorne bolezni) (5). Potrebna je pozornost na cerebrovaskularne dogodke, ki so verjetnejši pri jemanju atipičnih antipsihotikov (3-5).

Ob rednem in pozornem spremljanju bolnikov je uspešnost zdravljenja LOS in VLOSLP dobra, remisijo psihotičnih simptomov lahko pričakujemo v 48–61 % bolnikov (3,5,7,9,22).

13. Zaključek

Pozno nastala shizofrenija je tista, ki je nastala kasneje v življenju. Zaradi posebne klinične slike in nedorečenih diagnostičnih meril predstavlja težavo tako pri postavitvi diagnoze kot tudi pri zdravljenju. Kljub temu pa je zdravljenje ob pozornem spremljanju in izbiri primernih zdravil učinkovito in bolnikom izboljša kakovost življenja.

Literatura

1. Iglewicz A, Meeks TW, Jeste DV. New wine in old bottle: late-life psychosis. *Psychiatr Clin North Am.* 2011 Jun;34(2):295–318. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2011.02.008> PMID:21536160
2. Reinhardt MM, Cohen CI. Late-Life Psychosis: Diagnosis and Treatment. *Curr Psychiatry Rep.* 2015 Feb;17(2):1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25617038>.
3. Rajji TK, Mulsant BH. Nature and course of cognitive function in late-life schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res.* 2008 Jul;102(1–3):122–40. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.03.015> PMID:18468868
4. Moran M, Lawlor B. Late-life Schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2005;4(11):51–5.
5. Boyce N, Walker Z. Late-onset schizophrenia and very late-onset schizophrenia-like psychosis. *Am J Psychiatry.* 2008;7(11):463–6.
6. Brichant-Petitjean C, Legauffre C, Ramoz N, Ades J, Gorwood P, Dubertret C. Memory deficits in late-onset schizophrenia. *Schizophr Res.* 2013 Dec;151(1–3):85–90. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.08.021> PMID:24129041
7. Howard R, Rabins PV, Seeman MV, Jeste DV; The International Late-Onset Schizophrenia Group. Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: an international consensus. *Am J Psychiatry.* 2000 Feb;157(2):172–8. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.2.172> PMID:10671383
8. Sato T, Bottlender R, Schröter A, Möller HJ. Psychopathology of early-onset versus late-onset schizophrenia revisited: an observation of 473 neuroleptic-naive patients before and after first-admission treatments. *Schizophr Res.* 2004 Apr;67(2–3):175–83. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(03\)00015-X](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(03)00015-X) PMID:14984876
9. Sharma ER, Debsikdar AV, Naphade NM, Shetty JV. Very Late-onset Schizophrenia Like Psychosis: Case Series and Future Directions. *Indian J Psychol Med.* 2014 Apr;36(2):208–10. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.130999> PMID:24860229
10. 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 Nov;122(5):414–26. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2010.01552.x> PMID:20199491
11. Lloret M, Harto M, Tatay A, Almonacid C, Castillo A, Calabuig R. Late-onset schizophrenia: a case report. *Eur Psychiatry.* 2011;26 Suppl.1:841. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(11\)72546-9](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(11)72546-9).
12. Roth M. Late paraphrenia, past and present. *Biol Psychiatry.* 1996;39(7):511. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(96\)83990-4](https://doi.org/10.1016/0006-3223(96)83990-4).
13. Holt AE, Albert ML. Cognitive neuroscience of delusions in aging. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2006 Jun;2(2):181–9. <https://doi.org/10.2147/ndt.2006.2.2.181> PMID:19412462
14. Köhler S, van Os J, de Graaf R, Vollebergh W, Verhey F, Krabbendam L. Psychosis risk as a function of age at onset: a comparison between early- and late-onset psychosis in a general population sample. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2007 Apr;42(4):288–94. <https://doi.org/10.1007/s00127-007-0171-6> PMID:17370045
15. Fénelon G. [Visual hallucinations: the Charles Bonnet syndrome]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2003 Jun;1(2):121–7. PMID:15683948
16. Silverstein SM, Wang Y, Keane BP. Cognitive and neuroplasticity mechanisms by which congenital or early blindness may confer a protective effect against schizophrenia. *Front Psychol.* 2013 Jan;3(624):624. PMID:23349646
17. Schubert EW, Henriksson KM, McNeil TF. A prospective study of offspring of women with psychosis: visual dysfunction in early childhood predicts schizophrenia-spectrum disorders in adulthood. *Acta Psychiatr Scand.* 2005 Nov;112(5):385–93. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00584.x> PMID:16223427
18. Karim S, Byrne EJ. Treatment of psychosis in elderly people. *Adv Psychiatr Treat.* 2005;11(4):289–96. <https://doi.org/10.1192/apt.11.4.286>.
19. Lisman JE, Coyle JT, Green RW, Javitt DC, Benes FM, Heckers S, et al. Circuit-based framework for understanding neurotransmitter and risk gene interactions in schizophrenia. *Trends Neurosci.* 2008 May;31(5):234–42. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.02.005> PMID:18395805
20. Kantrowitz JT, Javitt DC. N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor dysfunction or dysregulation: the final common pathway on the road to schizophrenia? *Brain Res Bull.* 2010 Sep;83(3–4):108–21. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2010.04.006> PMID:20417696
21. Ayalew M, Le-Niculescu H, Levey DE, Jain N, Changala B, Patel SD, et al. Convergent functional genomics of schizophrenia: from comprehensive understanding to genetic risk prediction. *Mol Psychiatry.* 2012 Sep;17(9):887–905. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.37> PMID:22584867
22. Folsom DP, Lebowitz BD, Lindamer LA, Palmer BW, Patterson TL, Jeste DV. Schizophrenia in late life: emerging issues. *Dialogues Clin Neurosci.* 2006;8(1):45–52. PMID:16640113