

Schizofrenia ad esordio precoce: psicopatologia e clinica

Early-onset schizophrenia: psychopathology and clinical features

C. Paloscia, C. Rosa,
D. Fagiolo*, E. Pompili**,
A. Sciarretta**, P. Curatolo,
A. Pasini

U.O. di Neuropsichiatria Infantile,
Dipartimento di Neuroscienze,
Università di Roma "Tor
Vergata"; * Dipartimento di
Scienze Psichiatriche e Medicina
Psicologica, Sapienza Università
di Roma; ** Dipartimento di Salute
Mentale, ASL RMG

Summary

Introduction

The diagnosis of schizophrenic disorder in children and adolescents is often complex and challenging. The symptomatic overlap between schizophrenia and other psychotic disorders has produced high rates of misdiagnosis. The clinical expression and progression of early onset schizophrenia is affected by maturation processes. Thus, schizophrenia in the paediatric population may vary from adult-onset form presentation because of developmental factors. Schizophrenia diagnosis can be complicated by difficulties distinguishing between immature response, typical in younger children, and pathological symptoms such as thought disorders, negative symptoms and delusions. Differential diagnosis is complicated by the presence of disorders that share common symptoms and are frequently associated with schizophrenia. Correct assessment procedures and early identification of the disorder may allow prompt and adequate treatment for reducing the natural progressive impairment seen in these patients.

Objective

The aim of this article is to review recent research and current concepts relating to phenomenology, diagnosis and the adequate assessment of early-onset schizophrenia. We will examine the developmental precursors of child and adolescent schizophrenia. Clinical presentation during premorbid, prodromic and acute phases will be investigated. Moreover, our report will summarise what is currently known about the short and long-term outcome in paediatric and adolescent schizophrenia.

Method

A narrative review has been carried out of scientific literature using the Medline database to identify recent research related to premorbid course, phenomenology, diagnosis, assessment and outcome of early-onset schizophrenia. Moreover, we reviewed articles related to neurobiological continuity between early-onset and adult-onset schizophrenia. We selected literature between January 1994 and April 2007.

Results

We found scientific evidence that supports the identification of prodromal presentation, onset, and progression of child and adolescent schizophrenia. The clinical phenomenology of symptoms such as delusions, hallucinations, formal thought disorder and negative symptoms, are defined (Tables III, IV). The insidious onset in children (75%), the high rates of developmental abnormalities and the high prevalence of comorbid disorders delay the recognition of the syndrome (Tables V, VI). Elementary auditory hallucinations are the most frequent positive symptoms. Delusions are less complex than in the adult form of schizophrenia, and are usually thematically-related to childhood. Negative symptoms, mostly flat or inappropriate affect, show high prevalence rates. Marked cognitive and social deterioration from previous functioning levels is described in all these children. Outcome is impaired in about 50% of children and adolescents with schizophrenia. The main diagnostic challenge is differential diagnosis between early-onset schizophrenia, mood and emotional disorders, with the overlap with bipolar disorders with psychotic symptoms, severe obsessive-compulsive disorder, and posttraumatic stress disorder as confounders (Table IX).

Key words

Early-onset schizophrenia • Symptomatology • Diagnosis • Predictors of clinical outcome • Psychopathology

Corrispondenza

Claudio Paloscia, U.O. di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Roma "Tor Vergata", c/o Clinica S. Alessandro, Policlinico di Tor Vergata, via Nomentana 1362, Italia • Tel. 06 41400129 • E-mail: claudiopaloscia@yahoo.it

Conclusions

EOS is a rare form of schizophrenia that is clinically and neurobiologically continuous with the later-onset disorder. Children and adolescents with schizophrenia have a quite similar clinical presentation with more severe premorbid symptoms and poorer prognosis, compared with adult-onset schizophrenia. Premorbid abnormalities and the insidious prodromic phase are the main reasons for misdiagnosis. Early identification and assessment of this disorder may

help children to receive correct treatment. Although there is compelling evidence that schizophrenia can be diagnosed in children and adolescents from the age of seven using unmodified adult criteria, the predictive validity of these early diagnoses is partially unknown. Only once we begin to understand the early clinical presentations of schizophrenia, we will be able to develop early intervention and preventive treatment strategies for reducing progressive impairment and develop better outcomes.

Introduzione

La schizofrenia ad esordio precoce

La schizofrenia è un grave e complesso disturbo mentale con un'eziologia e patogenesi scarsamente definite. Attualmente viene considerata un disturbo del neurosviluppo caratterizzato da un decorso cronico, da sintomi psicotici, deficit neurocognitivi, emotivi e da un marcato deterioramento nel funzionamento sociale¹.

La prevalenza della schizofrenia nella popolazione generale è di circa 5 casi per mille abitanti con una variazione tra 2,9 e 10 casi per 1000 abitanti^{2,3}. Tra i bambini il disturbo schizofrenico può presentarsi con una prevalenza di circa 0,1 casi per 1000 abitanti sotto i 13 anni^{4,5}. Durante l'adolescenza la prevalenza tende a mostrare un progressivo incremento con tassi che oscillano tra 2 e 5 casi per 1000 abitanti^{6,7}. Si calcola che di tutti i casi di schizofrenia tra lo 0,1% e l'1% abbiano un esordio prima dei 10 anni e circa il 4% prima dei 15 anni^{6,7}.

La forma clinica che si presenta prima dei 18 anni viene definita schizofrenia ad esordio precoce (*Early Onset Schizophrenia* o EOS). Questa, a sua volta, può essere distinta in una variante a inizio prepuberale, ossia prima dei 12 anni (*childhood schizophrenia*, COS), ed in un forma che si manifesta tra i 13 ed i 18 anni che viene descritta con il nome di schizofrenia ad esordio nell'adolescenza (*Adolescent Onset Schizophrenia* o AdOS)⁸. La COS viene anche descritta in letteratura con l'espressione *very early-onset schizophrenia* (VEOS).

Una diagnosi accurata della schizofrenia in età evolutiva necessita di una adeguata comprensione dello sviluppo psicologico e sociale dei bambini e degli adolescenti. Questo articolo si pone come

obiettivo di revisionare la letteratura inerente all'EOS. Sarà posta particolare attenzione sulle manifestazioni psicopatologiche del disturbo, sulla valutazione diagnostica e sulla differenziazione dagli altri disturbi tipici dell'età evolutiva.

Origine storica del disturbo

A partire dalle prime osservazioni di Kraepelin, sono stati descritti rari casi di schizofrenia infantile. I sintomi rilevati erano gli stessi della forma adulta ed erano considerati distinti dall'autismo e dagli altri disturbi pervasivi dello sviluppo (PDD). In particolare, l'EOS è stata identificata, come un disturbo psicotico specifico, a partire dalla fine degli anni '30⁹.

Kanner^{10,11} classificò la schizofrenia infantile insieme all'autismo e alle psicosi disintegrative dell'infanzia. Le psicosi disintegrative comprendevano la demenza infantile¹² e le psicosi secondarie a danno cerebrale. Questo cluster sindromico era caratterizzato da deficit nel linguaggio, nella percezione e nella motilità. La schizofrenia oltre ad avere questi sintomi presentava come propri il linguaggio e il pensiero psicotico mentre non venivano considerate come specifiche le allucinazioni ed i deliri.

Il DSM-II adottò questa classificazione, raggruppando, tuttavia, sotto il nome di schizofrenia infantile, tutte le psicosi infantili, producendo di fatto, una elevata confusione diagnostica tra schizofrenia, altre psicosi ed autismo infantile.

Tuttavia, solo tra gli anni '60 e '70, alcuni studi empirici hanno evidenziato la somiglianza tra schizofrenia infantile e dell'adulto^{13,14} consentendo agli autori del DSM-III (1980) di equiparare la EOS alla forma adulta. Quindi a partire dalla pubblicazione del DSM-III è stato possibile effettuare diagnosi di

EOS con gli stessi criteri della schizofrenia ad esordio nell'età adulta.

Metodo

È stata eseguita una review narrativa delle pubblicazioni inerenti l'EOS a partire da gennaio 1994 fino ad aprile 2007. In particolare modo, sono state selezionate le pubblicazioni inerenti alla presentazione clinica della schizofrenia infantile, alla continuità clinico-biologica con la schizofrenia ad esordio in età adulta, relative alla diagnosi differenziale ed alla comorbidità con altri disturbi mentali. Sono stati, inoltre, revisionati gli articoli inerenti al funzionamento premorbo, al decorso clinico ed agli esiti della EOS. La ricerca degli articoli è stata effettuata consultando il database MEDLINE della *National Library of Medicine*, le parole chiave utilizzate erano: [*children or childhood or adolescent or early-onset or juvenile*] e [*schizophrenia*] e [*psychopathology or phenomenology or prodromic or prodromic or outcome or neurobiology*]. Sono state, inoltre, riportate le evidenze cliniche dei principali lavori scientifici che hanno esercitato un impatto storico sullo studio dell'EOS. Non sono stati inseriti nella revisione ricerche relative alla eziopatogenesi, alla genetica, ai fattori di rischio psicosociali o ambientali. Rispetto al neuroimaging, sono stati analizzati solo gli articoli relativi alla continuità tra anomalie strutturali nei bambini e negli adulti con schizofrenia.

Risultati

Evoluzione longitudinale

Mentre i primi studi sui bambini affetti da schizofrenia, erano affetti da un'elevata eterogeneità diagnostica¹⁵, le ricerche più recenti hanno dimostrato che la schizofrenia può essere diagnosticata in modo attendibile ricorrendo agli stessi criteri utilizzati per gli adulti^{16,17}. Questa evidenza implica che i sintomi della schizofrenia a esordio precoce siano gli stessi della forma adulta. Tuttavia, a variare, in base all'età, è la modalità ed il timing di presentazione delle manifestazioni cliniche. In quanto, le differenti fasi dello sviluppo mentale del bambino favoriscono espressioni sintomatologiche facilmente confondibili con processi normali o con altri disturbi psicotici o con alcune manifestazioni dei PDD.

Continuità con la schizofrenia ad esordio in età adulta

I primi studi sull'EOS, a causa dell'eterogeneità delle definizioni diagnostiche applicate, non erano stati in grado di stabilire la presenza o meno di una continuità clinica e biologica tra EOS e AOS¹⁸. Solo a partire dagli studi dell'NIMH sulla EOS, utilizzando i criteri diagnostici applicati per l'AOS è stato possibile indagare se effettivamente la schizofrenia infantile, o più in generale la EOS, fosse realmente lo stesso disturbo rilevato negli adulti¹⁹⁻²¹. Nel 1998, Jacobsen e Rapoport hanno esaminato le caratteristiche psicopatologiche, neuropsicologiche e neurobiologiche della EOS, riscontrando numerose evidenze a supporto di una continuità tra le forme precoci e quella dell'adulto²⁰.

Un recente studio, condotto da Hollis¹⁷, ha rilevato che l'EOS dimostra una elevata stabilità diagnostica con un valore predittivo positivo di circa l'80%. Stabilità che è parzialmente sovrapponibile alla continuità diagnostica presente nella schizofrenia ad esordio in età adulta, con un valore predittivo positivo tra il 90 ed il 100%, come evidenziato da studi di follow-up superiori a 10 anni²².

Continuità clinica

L'EOS (COS e AdOS) e l'AOS presentano anomalie dello sviluppo nell'area motoria, del linguaggio e della socializzazione. Queste anomalie sono simili in entrambe le forme anche se presentano una maggiore gravità nell'EOS^{5,23}.

Le manifestazioni cliniche dell'EOS e dell'AOS appaiono sovrapponibili indipendentemente dall'età d'esordio. Quelle che possono variare sono le caratteristiche dei deliri e delle allucinazioni oltre all'espressione clinica dei comportamenti bizzarri. Relativamente ai sottotipi della schizofrenia, la frequenza dei vari sottotipi appare paragonabile a quella dell'AOS⁵. In generale, il quadro clinico appare più compromesso ed è paragonabile alle forme più gravi di AOS²⁰.

Continuità neurobiologica

Tra i principali indici neurobiologici che caratterizzano la schizofrenia rientrano i deficit neurocognitivi, le anomalie dello *Smooth Pursuit Eye Movements* (SPEM) e le alterazioni neuroanatomiche oltre anomalie, già descritte, dello sviluppo linguistico e neuromotorio.

I deficit neuropsicologici presenti nella EOS riguardano sia un deterioramento del QI totale che alterazioni specifiche delle seguenti abilità cognitive: attenzione, memoria di lavoro e funzioni esecutive²³⁻²⁵. I deficit riscontrati sono sovrapponibili a quelli descritti nell'AOS²⁶⁻²⁷, anche se, si evidenzia una maggiore compromissione cognitiva. I deficit più marcati si riscontrano sulle scale d'intelligenza, nelle prove percettivo-motorie e nei test di memoria, sia visiva che verbale²⁷⁻²⁸.

Le anomalie nello SPEM si riscontrano in circa il 40-80% dei pazienti schizofrenici con esordio in età adulta. Sia i bambini che gli adolescenti con EOS presentano le stesse anomalie SPEM degli adulti²⁰. Inoltre, accanto a queste anomalie i soggetti con COS sembrano manifestare, in circa il 70% dei casi, un'alterazione dell'inseguimento oculare⁵.

La presenza di alterazioni neuroanatomiche nell'AOS appaiono delle caratteristiche ben documentate di questo disturbo. In particolare, nell'AOS sono evidenti una riduzione globale del volume della materia grigia della corteccia cerebrale, dell'ippocampo e dell'amigdala²⁹. La perdita della sostanza grigia appare avere un andamento progressivo nel tempo. La materia grigia presenta una riduzione marcata soprattutto a livello prefrontale e del giro temporale superiore, sia nei pazienti al primo episodio che in quelli cronici³⁰⁻³². Le anomalie cerebrali riscontrate nella COS e nella EOS sono sostanzialmente sovrapponibili a quelle descritte negli adulti³³ (Tab. I).

L'esordio

Nei pazienti con VEOS l'esordio sintomatologico è insidioso mentre nella forma a esordio nell'adolescenza le manifestazioni cliniche possono essere sia insidiose che acute come nell'età adulta. La forma infantile presenta un'evoluzione insidiosa in più del 75% dei pazienti mentre la forma adolescenziale tende ad avere un esordio lento ed insidioso solo nel 50% dei casi¹⁷⁻³⁴ (Tab. II).

Il funzionamento premorbo

La schizofrenia a esordio precoce presenta un adattamento premorbo peggiore rispetto alla schizofrenia a esordio in età adulta²³⁻³⁵. La maggior parte dei pazienti con EOS presenta un funzionamento premorbo caratterizzato da alterazioni del comportamento, isolamento sociale, ritardi dello sviluppo, difficoltà motorie e anomalie

del linguaggio¹³. Nello studio di Kolvin¹³ il 49% dei pazienti presentava un ritardo dello sviluppo, soprattutto del linguaggio e fino all'87% del campione mostrava una storia di ritiro sociale ed isolamento. Questi dati sono stati confermati da studi più recenti che riportano la presenza di ritardo o deficit del linguaggio tra il 43 ed il 55% dei bambini con schizofrenia infantile³⁶⁻³⁷ ed in circa il 20% degli adolescenti con EOS²³. In particolare, Hollis et al.³⁸ hanno evidenziato la presenza di un maggiore impairment sociale, motorio e a livello del linguaggio rispetto agli altri pazienti psichiatrici. Specialmente, nei ragazzi sotto i 14 anni, il ritiro sociale ed alcune alterazioni dell'interazione con i pari, paragonabili ai sintomi negativi, sembrano differenziare gli EOS dai bambini bipolari³⁹. Inoltre, uno scarso adattamento sociale premorbo è più comune nei pazienti con EOS rispetto a quelli con altre psicosi a esordio precoce⁴⁰.

Nicolson et al.³⁷ hanno riportato, su 49 pazienti dello studio NIHM-COS, che il 77,35% dei ragazzi con disturbi dello spettro schizofrenico evidenziava alcune alterazioni del funzionamento premorbo. In particolare, il 55,1% mostrava anomalie del linguaggio, il 55,1% alterazioni dello sviluppo motorio e un altro 55% presentava deficit nell'interazione sociale. Questi dati erano in linea con quelli del campione dell'UCLA⁴¹, dove il 72% dei bambini prima dei sei anni manifestava gravi disturbi del linguaggio o dello sviluppo motorio ed il 39% evidenziava sintomi di autismo infantile.

Relativamente, alle difficoltà di comunicazione e ai disturbi del linguaggio riportati nella schizofrenia a esordio infantile, è importante sottolineare che alcuni studi hanno segnalato la presenza di sintomi di PDD nella fase premorbo della VEOS. In particolare, gli studi del NIHM⁴² e della UCLA³⁹ hanno riscontrato che rispettivamente il 36% ed il 39% dei bambini con COS aveva mostrato sintomi di PDD (ecolalia e flapping). Sporn⁴² ha, inoltre, evidenziato nel suo campione di 75 ragazzi con COS, che circa il 25% (19 su 75) aveva ricevuto diagnosi di PDD. Questo sottogruppo di pazienti, con VEOS e diagnosi di PDD in fase premorbo, non differiva dagli altri pazienti senza PDD né su variabili cliniche né su quelle neuropsicologiche. L'unico dato che differenziava questi pazienti dagli altri era una riduzione più rapida della sostanza grigia. Questa evidenza ha fatto supporre⁴² che la presenza di sintomi PDD o autistici possa rappresentare, nella popolazione con VEOS, un marker

TABELLA I.Schizofrenia ad esordio precoce: evidenze di continuità con la schizofrenia ad esordio in età adulta (AOS). *Early-onset schizophrenia (EOS): evidence of continuity with adult-onset schizophrenia (AOS).*

Caratteristiche cliniche	Continuità con la AOS	Paragonabile ad una forma più grave di AOS	Bibliografia
Presentazione clinica	+	+	Watkins et al., 1988 ⁴¹ ; Maziade et al., 1996 ¹⁰⁰ ; Hollis et al., 2000 ¹⁷ ; Asarnow et al., 2001 ¹⁰¹ ; Leasks et al., 2002 ¹⁰²
Adattamento Premorboso	+	+	Maziade et al., 1996 ¹⁰⁰ ; Asarnow et al., 2001 ¹⁰¹ ; McClellan et al., 2002 ⁵¹ ; Vourdas et al., 2003 ²³ ; Walshe et al., 2007 ¹⁰³
Deficit neuropsicologici	+	+	Goldberg e Gold, 1995 ²⁶ ; Kenny et al., 1997 ²⁸ ; Jacobsen e Rapoport, 1998 ²⁰ ; Kumra et al., 2000 ²⁴ ; Biswas et al., 2006 ²⁷ ; White et al., 2006 ¹⁰⁴ ; Frangou et al., 2008 ¹⁰⁵
Segni neurologici lievi	+	+	Karp et al., 2001 ¹⁰⁶ ; Biswas et al., 2007 ¹⁰⁷
Ritardo nello sviluppo motorio/linguaggio	+	+	Alaghband-Rad et al., 1995 ³⁴ ; Hollis, 1995 ³⁸ ; Nicolson et al., 2000 ³⁷ ; Ambelas et al., 1992 ¹⁰⁸ ; Walker and Lewine, 1990 ¹⁰⁹ ; Vourdas et al., 2003 ²³
Anomalie SPEM	+	+	Gordon et al., 1994 ¹⁹ ; Kumra et al., 1998; 2001 ^{25 97} ; Sweeney et al., 1998 ¹¹⁰ ; Ross et al., 2002 ¹¹¹ ; Sporn et al., 2005 ¹¹² ; Haraldsson et al., 2008 ¹¹³ ; Hong et al., 2006 ¹¹⁴
Alterazioni neuroanatomiche	+	+	Greenstein et al., 2006 ¹¹⁵ ; Gogtay, 2008 ³³ ; White et al., 2007 ¹¹⁶ ; Kendi et al., 2008 ¹¹⁷ ; Kyriakopoulos et al., 2008 ¹¹⁸ ; Penttilä et al., 2008 ¹¹⁹

SPEM: *Smooth Pursuit Eyes Movements*; AOS: *Adult Onset Schizophrenia*.

TABELLA II.Età d'esordio della schizofrenia infantile (COS). *Age at onset for childhood-onset schizophrenia (COS).*

Autori	Esordio dei sintomi non psicotici (anni)	Esordio dei sintomi psicotici (anni)	Prima ospedalizzazione (anni)
Russel et al., 1989 ⁴⁹	4,6	6,9	9,5
Green et al., 1992 ¹²⁰	6,4	8,6	9,6
Maziade et al., 1996 ¹⁰⁰	7,1	14,0	15,0
Eggers e Bunk, 1997 ¹²¹	11,8	13,0	13,4
Schaffer e Ross, 2002 ⁴⁶	6,0	8,6	–

non specifico di un'alterazione precoce del neurosviluppo. Riguardo alle caratteristiche psicotiche, nella EOS possono essere frequenti tratti schizoidi o schizotipici quali idee bizzarre, dispercezioni o appiattimento affettivo. I disturbi della forma e del contenuto e l'isolamento sociale sembrano associarsi alle alterazioni dello sviluppo ⁴³.

In sintesi, nella fase premorbose dell'EOS sono evidenti, durante l'età prescolare, sia disturbi aspecifici del comportamento che ritardi di alcune acquisizioni rispetto ai coetanei oltre a chiare difficoltà attentive. Invece, durante l'età scolare sono riportate difficoltà di apprendimento, disturbi del linguaggio, ritardi motori, nonché alterazioni delle abilità di problem solving e di socializzazione. Soprattutto le anomalie delle normali tappe dello sviluppo (linguaggio e abilità motorie) e le difficoltà di socializzazione sembrano rappresentare i primi sintomi che devono far sospettare una possibile evoluzione verso la schizofrenia a esordio precoce (Tab. III).

La fase prodromica

La fase premorbose è seguita da quella prodromica. Quest'ultima si evolve gradualmente nella sintomatologia tipica della schizofrenia. Il termi-

ne prodromico si riferisce ai sintomi precoci di una malattia che precedono lo sviluppo completo della stessa o a un periodo nel quale si verificano alcuni disturbi che rappresentano una importante deviazione dall'esperienza e dal comportamento precedente di una persona ⁴⁴. Sintomi prodromici quali dispercezioni, brevi allucinazioni transitorie, idee di riferimento sono comuni nella schizofrenia e si pensa costituiscano i primi segnali di un esordio psicotico ⁴⁴. Tuttavia, questi sintomi non sempre danno origine a un disturbo psicotico, possono, infatti, associarsi più frequentemente a disturbi dell'umore, a vissuti traumatici e ad alcuni disturbi d'ansia ^{43 45}. Per questo motivo, questi sintomi dovrebbero essere visti come indicatori di rischio piuttosto che come segnali d'inizio della schizofrenia. Il concetto di "stato mentale a rischio" può tuttavia essere applicato solo negli studi prospettici mentre il termine prodromico può essere utilizzato solo negli studi retrospettivi una volta che la diagnosi è stata fatta ⁴⁴.

Rispetto agli studi sulla fase prodromica nella schizofrenia ad esordio in età adulta, esistono poche ricerche che abbiano indagato i sintomi prodromici o gli "stati mentali a rischio", nei bambini e negli adolescenti, soprattutto a causa della bassa prevalenza ed incidenza dell'esordio precoce della

TABELLA III.

Le caratteristiche premorbose della schizofrenia: confronto tra la COS, la AdOS e la AOS. *Premorbid characteristics of schizophrenia: comparison among COS, adolescent-onset schizophrenia (AdOS), and AOS.*

Caratteristiche cliniche	COS vs. AdOS vs. AOS	Bibliografia
Anomalie precoci motorie/linguaggio	COS > AdOS > AOS	Alaghband-Rad et al., 1995 ³⁴ ; Hollis, 1995 ³⁸ ; Nicolson et al., 2000 ³⁷ ; Schimmelmann et al., 2007 ¹²²
Adattamento sociale premorbose	EOS < AdOS < AOS	Eggers et al., 1999 ¹²³ ; Hollis, 2000 ¹²⁴ ; McClellan et al., 2003 ⁴⁷ ; Nicolson et al., 2000 ³⁷ ; Schimmelmann et al., 2007 ¹²²
<i>Duration of Untreated Psychosis (DUP)</i>	COS > AdOS > AOS	Hollis, 2000 ¹²⁴ ; Ballageer et al., 2005 ¹²⁵ ; Ropcke e Eggers, 2005 ¹²⁶ ; Schimmelmann et al., 2007 ¹²²
Storia psichiatrica	COS > AdOS > AOS	Amminger et al., 1999 ¹²⁷ ; Hollis, 2000 ¹²⁴ ;
Storia familiare di disturbi dello spettro schizofrenico	COS > AdOS > AOS	Kendler et al., 1993 ¹²⁸ ; Hollis, 2000 ¹²⁴ ; Nicolson et., 2000; 2003 ^{37 129}
Enuresi	COS ≥ AdOS > AOS	Hollis et al., 2003 ⁴¹ ; Schimmelmann et al., 2007 ¹²² ; Hyde et al., 2008 ¹³⁰
Tentativi di suicidio	AdOS ≥ AOS	Schimmelmann et al., 2007 ¹²²

COS: *Childhood-Onset Schizophrenia*; AdOS: *Adolescent-Onset Schizophrenia*; AOS: *Adult Onset Schizophrenia*.

schizofrenia. Studi retrospettivi e longitudinali su campioni di piccole dimensioni hanno riscontrato che tra i sintomi premorbose della EOS potevano essere considerati come sintomi prodromici sia un peggioramento delle performance scolastiche che l'accentuarsi o il manifestarsi di comportamenti bizzarri e/o il progressivo ritiro sociale^{34 36 44 46}. Altre caratteristiche importanti erano i sintomi psicotici sottosoglia, una riduzione della capacità di gestire le normali attività quotidiane, l'avolizione, l'aggressività e un'elevata ostilità^{36 44 45 47 48}. Tuttavia, l'eterogeneità dei metodi di valutazione e delle definizioni di fase premorbose e prodromica non consente, allo stato attuale, di avere dati precisi relativi alla fase prodromica nella COS e nella AdOS e di conseguenza sulle percentuali di transizione tra questa e la diagnosi di schizofrenia. Inoltre, l'esordio lento ed insidioso, soprattutto nella COS, associato all'eterogeneità delle manifestazioni prodromiche, può rendere difficile una corretta diagnosi di schizofrenia con conseguente ritardo nel suo riconoscimento e successivo impairment cognitivo. Recentemente, Russell et al.⁴⁹, nello studio UCLA, hanno trovato che, mentre l'esordio dei primi sintomi psicotici era a circa 7 anni, l'età della prima diagnosi era a 9,5 anni. Schaeffer e Ross⁴⁶, su un campione di 17 bambini, hanno rilevato che erano passati 4,5 in media dalla presentazione dei primi sintomi alla diagnosi di schizofrenia.

Ad oggi, solo lo studio PACE⁵⁰ ha esaminato le differenze tra le manifestazioni prodromiche nei pazienti con AdOS rispetto ai pazienti con AOS in un campione di 92 pazienti giovani, utilizzando la stessa metodologia. In questa ricerca, il confronto

tra le fasce di età 14-19 anni, 20-24 anni e 25-29 anni, non ha rilevato differenze significative tra i 3 gruppi, rispetto alle manifestazioni cliniche della fase prodromica. Il funzionamento globale, la qualità della vita, la sintomatologia positiva, la sintomatologia negativa, i sintomi d'ansia e depressivi erano sovrapponibili tra l'esordio in età adolescenziale e quello in età adulta (Tab. IV).

La sintomatologia

Le manifestazioni psicopatologiche della schizofrenia sono state analizzate e descritte, prevalentemente, nelle forme di schizofrenia ad esordio in età adulta. Ancora poco studiate appaiono essere le dimensioni psicopatologiche della COS e della AdOS e la loro stabilità nel tempo. Rispetto alla AOS, un'analisi fattoriale della EOS ha evidenziato l'esistenza di 4 dimensioni principali: i sintomi positivi; i sintomi negativi; disturbi del comportamento e la disforia. Mentre, le prime due dimensioni sono in comune con i modelli a 3 e 5 fattori della AOS, la dimensione della disorganizzazione sembra essere presente negli adulti ma non nella forma ad esordio precoce⁵¹. Tuttavia, comportamenti con caratteristiche di disorganizzazione e/o francamente bizzarri sono spesso osservati in bambini e adolescenti con schizofrenia.

Le allucinazioni

Risulta estremamente complesso stabilire la presenza di allucinazioni nei bambini in età prescolare a causa della difficoltà nella loro differenziazione da fenomeni quali il compagno immaginario ed i sogni⁵². Tuttavia, la loro presenza è stata rilevata in

TABELLA IV.

Sintomi prodromici e premorbose della schizofrenia ad esordio precoce. *Prodromal and premorbid symptoms of early-onset schizophrenia* (da Alaghband-Rad et al., 1995³⁴; McClellan et al., 2002⁵¹; McGorry et al., 2002⁵⁰; Schaeffer e Ross, 2002⁴⁶).

Sintomi prodromici	Sintomi premorbose
Sintomi psicotici attenuati	Anomalie precoci motorie/del linguaggio
Comportamenti bizzarri	Scarso adattamento sociale premorbose
Ritiro sociale	Difficoltà di socializzazione
Improvviso deterioramento del funzionamento premorbose	Comportamenti oppositivi/aggressivi
Storia di difficoltà attentive (che non rispondono agli psicostimolanti)	Deficit attentivi e difficoltà di apprendimento
Appiattimento affettivo	Fluttuazioni dell'umore

bambini di 3 e 4 anni⁵³. Più spesso in questa fascia di età i fenomeni allucinatori non sono di tipo schizofrenico. Al contrario, tendono ad essere transitori, collegati a stati onirici e ad esprimersi secondo modalità sensoriali e/o tattili. Questi fenomeni si collegano, di solito, alla presenza di stati d'ansia elevata, in bambini che per il resto non presentano uno specifico quadro psicopatologico. Viceversa, nei bambini in età scolare e negli adolescenti, le allucinazioni tendono ad associarsi con maggiore frequenza ad disturbi psichiatrici gravi come la schizofrenia od il disturbo bipolare⁵⁴. Nei bambini schizofrenici, le allucinazioni uditive sono tra le più frequenti, con una prevalenza tra l'80 ed 100% dei casi^{50 55 56}. Le voci possono essere come quelle degli adulti, da commentanti a dialoganti, con contenuti spesso di tipo persecutorio⁴⁹. Tuttavia, in età evolutiva si rilevano più frequentemente allucinazioni di tipo elementare^{49 56}. Le allucinazioni visive hanno una minore frequenza, dal 13 al 79% dei casi^{34 49} e nella maggior parte dei casi si presentano associate a quelle uditive. Infine, le allucinazioni somatiche sono molto rare (16-37%). Le allucinazioni, soprattutto uditive, possono riguardare preoccupazioni e tematiche tipiche dell'età di sviluppo, con contenuti che riguardano giocattoli, mostri o animali⁴⁹.

I deliri

Le difficoltà dei bambini sotto i 5 anni a distinguere tra fantasia e realtà e ad utilizzare il ragionamento logico in modo adeguato rende complesso individuare, in questo periodo dello sviluppo, la presenza di un delirio. Nei bambini schizofrenici, rispetto agli adolescenti e agli adulti, i deliri sono meno frequenti, solo il 50% (55,3-100%) dei bambini sotto i dieci anni presenta deliri^{56 57}. In generale, nei ragazzi in età scolare, i deliri sono meno sistematizzati e tendono ad avere come temi centrali problemi di identità, idee persecutorie, idee di riferimento, preoccupazioni somatiche ed idee di grandiosità. Nei bambini più piccoli i deliri riguardano spesso personaggi di fantasia, animali o membri della famiglia^{49 57}. In questa fascia di età è essenziale valutare se i deliri possano essere dovuti ad un disturbo mentale (schizofrenia o disturbo bipolare) oppure a specifici disturbi neurologici (tumori, stati epilettici etc.). I deliri tendono a manifestarsi con maggiore frequenza negli adolescenti in associazione con l'aumento della prevalenza della schizofrenia e lo sviluppo delle capacità cognitive dei bambini.

I disturbi formali del pensiero

Nei bambini in età prescolare, l'allentamento dei nessi associativi (i.e deragliamento, tangenzialità) e l'illogicità (pensiero preoperatorio) fanno parte dei processi normali di pensiero, per cui in questa fascia di età non è facile differenziare un'alterazione rispetto ad un funzionamento normale dell'organizzazione e presentazione del pensiero⁵⁸. A partire dai 7 anni, l'allentamento dei nessi non è più tipico dello sviluppo e l'illogicità tende a ridursi significativamente⁵⁹.

Spesso la presenza di differenti definizioni dei "disturbi formali del pensiero" ha reso difficile la ricerca in questo campo. Attualmente, lo sviluppo di adeguati strumenti di assessment, tarati sui bambini, ha consentito l'utilizzazione di criteri operativi per rilevare questi fenomeni psicopatologici. Il gruppo della Caplan⁵⁹ ha sviluppato una intervista per valutare i disturbi formali del pensiero nei bambini, la *Kiddie Formal Thought Disorder Rating Scale* (K-FTDS). Questo strumento fornisce definizioni operative del pensiero illogico, dell'incoerenza, dell'allentamento dei nessi associativi e della povertà del contenuto del pensiero. La Caplan riporta che, a partire dai 7 anni, alti livelli di pensiero illogico e la perdita dei nessi associativi differenziano i bambini con schizofrenia dai controlli normali^{59 60}.

I disturbi formali del pensiero sono stati riportati in tutti gli studi sull'EOS con una prevalenza che oscilla tra il 40 e l'84%^{9 55}. Nelle fasi iniziali della malattia, nella COS, i disturbi formali appaiono più lievi per poi peggiorare con il decorso del disturbo⁵⁸. Nei bambini che hanno un esordio precoce (7-8 anni), i disturbi formali del pensiero tendono ad essere più severi e la prognosi della schizofrenia è significativamente più grave³⁸.

I disturbi formali del pensiero come gli altri sintomi della schizofrenia possono essere dovuti anche ad altri disturbi (es: tumori, epilessia ecc.). In particolare, l'incoerenza e la povertà del contenuto del linguaggio non sono frequenti nella schizofrenia infantile, mentre la presenza di pensiero illogico, non associato alla perdita dei nessi associativi, sembra essere caratteristico più dell'epilessia con convulsioni parziali complesse piuttosto che dell'EOS. Viceversa, proprio la perdita dei nessi associativi rappresenta una delle caratteristiche più specifiche della schizofrenia infantile⁵⁸.

TABELLA V.

Le caratteristiche cliniche presenti alla diagnosi: confronto tra COS, AdOS e AOS. *Clinical characteristics at diagnosis: comparison among COS, AdOS, and AOS.*

Caratteristiche cliniche	COS vs. AdOS vs. AOS	Bibliografia
Esordio insidioso	COS > AdOS > AOS	Alaghband-Rad et al., 1995 ³⁴ ; Hollis, 2000 ¹²⁴ ; Schaeffer e Ross, 2002 ⁴⁶
CGI-S	COS = AdOS = AOS	Hollis, 2000 ¹²⁴ ; Schimmelmann et al., 2007 ¹²²
GAF	COS = AdOS = AOS	Hollis, 2000 ¹²⁴ ; Schimmelmann et al., 2007 ¹²²
Sintomi positivi	COS < AdOS < AOS	Bettes e Walker, 1987 ⁶² ; Hollis, 2000 ¹²⁴
Sintomi negativi	COS ≤ AdOS > AOS	Bettes e Walker, 1987 ⁶² ; Hollis, 2000 ¹²⁴
Comportamenti bizzarri	COS = AdOS = AOS	Hollis, 2000 ¹²⁴
Abuso di sostanze in comorbilità	COS = AdOS > AOS	Rabinowitz et al., 1998 ¹³¹ ; Van Mastrigt et al., 2004 ¹³² ; Buhler et al., 2002 ¹³³ ; Hambrecht e Hafner, 1996 ¹³⁴ ; Veen et al., 2004 ¹³⁵ ; Barnes et al., 2006 ¹³⁶ ; Shoval et al., 2007 ¹³⁷ ; Schimmelmann et al., 2007 ¹²²
Tentativi di suicidio	COS < AdOS > AOS	Schothorst et al., 2006 ¹³⁸ ; Schimmelmann et al., 2007 ¹²² ; Barak et al., 2008 ¹³⁹ ; Osborn et al. 2008 ¹⁴⁰

COS: *Childhood-Onset Schizophrenia*; AdOS: *Adolescent-Onset Schizophrenia*; AOS: *Adult Onset Schizophrenia*.

I sintomi negativi

I sintomi negativi rientrano tra le manifestazioni psicopatologiche più frequenti e stabili dell'EOS^{21,61}. L'appiattimento affettivo/affetto inappropriato rappresenta il sintomo negativo con una maggiore prevalenza in età infantile (74-87%)^{49,56}. Lo studio NIHM-COS ha riportato, inoltre, una elevata frequenza dell'avolizione (69%) e della povertà dell'eloquio (58%)⁶¹. Relativamente alla validità del concetto di schizofrenia positiva e negativa nei bambini, uno studio storico è stato effettuato da Bettes e Walker⁶² su 1084 bambini con sintomi psicotici selezionati da un campione di 11478 bambini e adolescenti. Gli Autori hanno evidenziato un incremento lineare dei sintomi positivi con l'età mentre i sintomi negativi erano più frequenti nella prima infanzia e nella tarda adolescenza. La presenza di sintomi positivi sembrerebbe collegata ad un aumento progressivo delle capacità cognitive dei bambini⁶² (Tabb. V, VI).

Gli esiti

La remissione sintomatologica è stata evidenziata in una percentuale compresa tra il 12 ed il 27% con tassi di remissione completa in circa il 25% dei pazienti, tassi di remissione parziale in un altro 25% e la presenza di un decorso cronico nel 50% dei soggetti esaminati^{17,63}. Oltre al decorso della sintomatologia, alcuni studi

hanno valutato l'evoluzione del disturbo in termini di adattamento psicosociale, che tende ad essere compromesso in circa il 50% dei pazienti con picchi del 70%, in pazienti che non sviluppano una vita autonoma⁶⁴. Uno studio di follow-up du-

TABELLA VI.

Sintomi clinici iniziali in un campione di bambini con schizofrenia infantile. *Initial clinical symptoms in a sample of children with childhood schizophrenia* (da Schaeffer e Ross, 2002)⁴⁶.

Caratteristiche cliniche	Frequenza dei sintomi
Ritardo di sviluppo/problemi scolastici/disturbi dell'apprendimento	65%
Comportamenti oppositivi/violenti/aggressivi esplosioni di rabbia e colluttazioni	35%
Sintomi simil-ADHD	30%
Deliri/comportamenti bizzarri	15-20%
Scarso adattamento sociale	15-20%
Bassa autostima/depressione	10%
Allucinazioni visive/uditive	10%
Gravi fluttuazioni dell'umore	5%

rato 42 anni, su 38 pazienti con EOS ha riscontrato una evoluzione negativa (*poor outcome* alla *Global Assessment Scale*, GAS) in circa il 60% dei pazienti mentre una evoluzione positiva era presente solo nel 16% (*good outcome* alla GAS) ⁶⁵.

La prognosi della schizofrenia ad esordio in età adolescenziale sembra essere migliore rispetto a quello della COS ⁶⁶. Probabilmente la differente evoluzione si correla all'inizio più insidioso della COS e ad un decorso più grave. Recentemente, Fleischhaker et al. ⁶⁶ hanno riscontrato, su un campione di 81 pazienti con AdOS, che dopo 9,5 ± 2,2 anni di follow-up si evidenziava un esito buono o molto buono nel 19,8% dei pazienti, un esito scarso nel 38,2% ed un esito con un grave impairment nel 42% dei casi. Il livello di funzionamento premorbo era il migliore predittore degli esiti a lungo termine. I pazienti con una storia di ritardi nello sviluppo ed isolamento presentavano una prognosi peggiore (Tabb. VII, VIII).

Diagnosi

La valutazione

Negli ultimi 20 anni, numerosi studi indipendenti, ricorrendo a criteri diagnostici operazionalizzati, hanno evidenziato che la schizofrenia può essere diagnosticata, in maniera attendibile tra i 6 ed i 12 anni, utilizzando gli stessi criteri validi per gli adolescenti e gli adulti ^{59 60}.

Questa evidenza sembra essere confermata dalla concordanza tra studi che hanno utilizzato procedure diagnostiche scarsamente strutturate o chart review con le ricerche che hanno fatto ricorso ad interviste diagnostiche semistrutturate ^{67 68}. Attualmente, in letteratura, si concorda sull'utilizzo di

interviste a differente grado di strutturazione per effettuare la diagnosi di EOS ^{8 68}. In particolare, le principali interviste utilizzate sono: la *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Versions* (K-SADS) ⁶⁹; la *National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule for Children version IV* (NIMH DISC-IV) ⁷⁰ e la *Child and Adolescent Psychiatric Assessment* (CAPA) ⁷¹; la *Interview for Childhood Disorders and Schizophrenia* (ICDS) ⁴⁹.

Relativamente all'utilizzo di altri strumenti clinici standardizzati, appare sempre più utile ricorrere a procedure che siano in grado di valutare la specificità di alcuni sintomi nei bambini con schizofrenia. Tra queste emergono, come rilevanti ai fini diagnostici, le interviste sui disturbi formali del pensiero ^{59,72} e le scale di osservazione dei comportamenti dei bambini quali la *Children's Psychiatric Rating Scale* (CPRS) ⁷³. In particolare, l'intervista del gruppo della Caplan e quella di Arboleda ed Holzman, permettono di distinguere tra la minore coerenza e la logicità tipica dei bambini nel periodo di latenza e i disturbi formali del pensiero, propri dei bambini con schizofrenia, evitando di interpretare come patologiche caratteristiche del pensiero e del linguaggio dei bambini sotto i 12 anni.

I problemi diagnostici

Nonostante i progressi raggiunti nella diagnosi dell'EOS, la forma infantile (COS) ed in parte quella ad esordio nell'adolescenza risultano più difficili da individuare, a causa del loro esordio insidioso, contrapposto con il tipico esordio acuto della forma adulta ^{17 38 74-76}. Nelle fasi iniziali, i bambini tendono spesso a presentare sintomi psicotici che

TABELLA VII.

Studi di follow-up nella schizofrenia ad esordio infantile. *Follow-up studies in early-onset schizophrenia.*

Autori	Periodo di osservazione (anni)	Età d'esordio (anni)	Numero di pazienti	Decorso clinico
Asarnow et al., 1994 ¹⁴¹	1-7	6-11	21	Remissione: 33% Schizofrenia cronica: 67%
Eggers e Bunk, 1997 ¹²¹	42	6-14	44	Remissione completa: 25% Remissione parziale: 25% Scarso: 50%
Remschmidt et al., 2000 ⁶⁵	42	5-14	38	Buono: 16% Moderato: 24% Scarso: 60%

TABELLA VIII.Studi di follow-up nella schizofrenia ad esordio in adolescenza (AdOS). *Follow-up studies in adolescent-onset schizophrenia (AdOS).*

Autori	Periodo di osservazione (anni)	Età d'esordio (anni)	Numero di pazienti	Decorso clinico
Krausz, 1990 ¹⁴²	5-10	14-18	59	Migliorato: 8% Episodico: 29% Cronico: 49%
Werry et al., 1991 ⁶⁴	1-16	7-17	30	quiescente: 23% subcronico: 13% cronico: 64%
Gillberg et al., 1993 ⁶	11-17	13-19	23	Buono: 13% Intermedio: 9% Estremamente scarso: 78%
Krausz e Muller-Thomsen ¹⁴³	11-16	14-18	68	Remissione completa: 21% Remissione parziale: 10% Decorso episodico: 16% Decorso cronico: 43% Nessuna informazione: 13% Buono: 13%
Lay et al., 2000 ¹⁴⁴	12	11-17	65	Buono: 16% Moderato: 24% Scarso: 60%
Fleischhaker et al., 2005 ⁶⁶	10	11-18	81	Buono: 20% Moderato: 38% Scarso: 42%
Ropcke e Eggers, 2005 ¹²⁶	15	16	39	Remissione completa: 8% Remissione parziale: 56% Scarso: 36%

non consentono un preciso inquadramento nel disturbo schizofrenico. In questi casi si parla più in generale di spettro schizofrenico (*schizotypal personality disorder* o SPD; disturbo schizofrenico; disturbo schizoaffettivo).

Altre difficoltà di inquadramento, derivano dalla parziale sovrapposizione, soprattutto all'esordio, tra le manifestazioni dei disturbi dell'umore con aspetti psicotici e la schizofrenia⁸. Inoltre, il gruppo di Rapoport ha sottolineato l'importanza di distinguere i bambini con schizofrenia dai bambini con psicosi atipiche, definite anche come MDI (*multidimensionally impaired disorder*)^{77,78}. Queste psicosi vengono classificate, secondo il DSM-IV TR, nella categoria residua del disturbo psicotico non altrimenti specificato. I sintomi caratteristici delle psicosi atipiche sono sintomi psicotici, scarsa regolazione affettiva, deficit attentivi e difficoltà

nella regolazione degli impulsi. Risulta importante la distinzione tra queste forme e la COS, in quanto questi bambini possono presentare esiti differenti dalla schizofrenia infantile. In particolar modo, si ritiene che solo la metà dei soggetti con MDI svilupperà un disturbo mentale grave quale il disturbo schizoaffettivo, la depressione maggiore od il disturbo bipolare, mentre un'altra metà manifesterà disturbi dirompenti del comportamento con una remissione dei sintomi psicotici. Più in generale, solo pochi bambini continueranno a presentare manifestazioni psicotiche, per cui potrebbe non essere adatto un trattamento cronico con i neurolettici⁵⁶.

Un altro problema relativo alla diagnosi, è legato alla presenza di numerose comorbidità. Russell et al.⁴⁹ hanno trovato che il 68% dei loro pazienti presentava almeno un disturbo in comorbidità, con

una prevalenza del disturbo oppositivo provocatorio/disturbo della condotta del 31% e di depressione atipica o distimia del 37%. Recentemente, Ross et al.⁷⁹ hanno riscontrato, in un campione di bambini con disturbo schizofrenico o schizoaffettivo, la presenza di almeno un disturbo in comorbidità nel 99% dei soggetti. In questi pazienti, i disturbi più frequenti in comorbidità erano: il disturbo da deficit dell'attenzione/iperattività (84%); il disturbo oppositivo provocatorio (43%); la depressione (33%) e il disturbo d'ansia da separazione (30%). L'elevato numero di pazienti che presentano sintomi depressivi o una diagnosi di depressione maggiore, se associato all'evidenza che alcuni pazienti che esordiscono con sintomi ascrivibili alla schizofrenia tendono a sviluppare successivamente un disturbo dell'umore, sottolinea l'importanza di diagnosi che siano effettuate dopo un adeguato follow-up del paziente (Tab. IX).

La diagnosi differenziale

Le difficoltà diagnostiche, che si possono incontrare nell'identificazione della schizofrenia ad esordio infantile (VEOS o COS) e nella schizofrenia

ad esordio adolescenziale, sono dovute in parte alla presenza di quadri clinici sfumati, in parte alla elevata presenza di disturbi in comorbidità ed infine all'esistenza di altre patologie che evidenziano una sintomatologia parzialmente sovrapponibile alla schizofrenia. Spesso si ricorre all'utilizzo di espressioni quali "disturbi dello spettro schizofrenico" o al termine di "psicosi infantili atipiche". Inoltre, non sono da sottovalutare le presentazioni con sintomi psicotici dei disturbi dell'umore (disturbo bipolare e depressione maggiore) che, all'esordio in età evolutiva, possono essere facilmente scambiate per schizofrenia infantile. Un altro capitolo a parte riguarda i disturbi di personalità presenti in età pediatrica, soprattutto il disturbo schizotipico ed il disturbo schizoide. Infine, la presenza di un disturbo ossessivo compulsivo e dei PDD deve essere sempre sospettata in presenza di quadri dove la individuazione di chiare alterazioni percettive e del pensiero risulta particolarmente complessa. In ultima analisi, in presenza di fenomeni allucinatori collegati a traumi è necessario considerare la presenza del disturbo posttraumatico da stress. Recentemente, si è evidenziata la possibilità che,

TABELLA IX.

Principali disturbi in comorbidità con la schizofrenia ad esordio precoce (EOS) e ad esordio in età adulta (AOS). *Major comorbidity in early-onset schizophrenia (EOS) and adult-onset schizophrenia (AOS)* (da Cassano et al., 1998¹⁴⁵; Emsley e Stein, 2003¹⁴⁶; Ross et al., 2006⁷⁹).

Disturbi in comorbidità con l'EOS	Disturbi in comorbidità con l'AOS
ADHD (84%)	Depressione (16-60%)
DOP (40%)	Disturbi d'ansia (30%)
Disturbi d'Ansia (54%)	Abuso d'alcol (0-37%)
Depressione (30%)	DPTS (11-51%)
Ansia da separazione (25%)	Abuso di sostanze (10-28%)
ADHD (84%)	DOC (3,5-25%)
DOP (40%)	DAP (6-33%)
Disturbi d'Ansia (54%)	Fobia sociale (7-39,5%)
Depressione (30%)	Depressione (16-60%)
Ansia da separazione (25%)	Disturbi d'ansia (30%)
DPS (25%)	Abuso d'alcol (0-37%)
Enuresi (12%)	DPTS (11-51%)
DPTS (11%)	Abuso di Sostanze(10-28%)
Disturbo della condotta (8%)	DOC (3,5-25%)

ADHD: *Attention Deficit/Hyperactivity Disorder*; DOP: disturbo oppositivo provocatorio; DPTS: disturbo posttraumatico da stress; DOC: disturbo ossessivo compulsivo; DAP: disturbo da attacchi di panico.

TABELLA X.

La prevalenza dei disturbi in diagnosi differenziale con la schizofrenia ad esordio precoce. *Prevalence of disorders condifered in the differential diagnosis of early-onset schizophrenia.*

Condizioni e disturbi	Prevalenza
Fenomeni psicotici transitori	6-8% ^{82 83}
Disturbi dell'umore con aspetti psicotici	1-2%* ¹⁴⁷
Disturbo schizoaffettivo	< 0,5%*
Disturbi di personalità	3,3-17% ^{148 149}
• disturbo borderline	0,9-3%
• disturbo schizotipico	1,5-3,3%
• disturbo schizoide	dati non disponibili
Disturbo post-traumatico da stress	0,5-3% ^{150 151}
<i>Multidimensionally impaired disorder</i> /psicosi atipiche	30% del campione iniziale dello studio NIMH-COS ¹⁵² 7% del campione iniziale ¹²⁴ dello studio Maudsley
Disturbi dello spettro autistico	6/1000 ¹⁵³
• disturbo autistico	1-2/1000
• disturbo di asperger	0,3/1000
• DPS NAS	4/1000
Disturbo ossessivo compulsivo ad esordio precoce	0,026-0,63% ⁹⁴
Disturbo multisistemico dello sviluppo	Dati non disponibili
Psicosi organiche	
• epilessia	0,7-20% dei bambini epilettici ^{154 155}
• tumori cerebrali	rari ¹⁵⁶
• infezioni cerebrali	rari ¹⁵⁷
• malattie metaboliche ereditarie (es. leucodistrofia metacromatica)	rare ¹²⁴
* Rappresenta una stima approssimativa in assenza di specifici studi di prevalenza.	

anche nei bambini, siano presenti episodi psicotici o simil-psicotici transitori in assenza di una specifica patologia psichiatrica⁸⁰⁻⁸² (Tabb. X, XI).

Allucinazioni e deliri in soggetti senza disturbi mentali

Una prima differenziazione tra EOS ed altri disturbi deve essere posta nei confronti delle esperienze psicotiche o simil-psicotiche transitorie, che possono manifestarsi in bambini ed adolescenti senza disturbi mentali obiettabili. In particolar modo, fenomeni allucinatori possono rientrare nello sviluppo normale di un bambino od essere associati a malattie fisiche o a gravi difficoltà di adattamento psicosociale⁸⁰⁻⁸². Recentemente, McGee et al.⁸² hanno riportato la presenza di allucinazioni nell'8% di un campione di bambini di 11 anni presi dalla popolazione

generale, di cui i 2/3 non presentavano diagnosi psichiatriche. Dhossche et al.⁸³ hanno riscontrato, su 914 adolescenti reclutati dalla popolazione generale, che il 6% presentava o aveva sperimentato fenomeni allucinatori. Dopo un follow-up di 8 anni su 783 soggetti del campione originario, nessuno di questi ragazzi aveva sviluppato disturbi dello spettro schizofrenico. Solo i soggetti che avevano avuto allucinazioni uditive presentavano tassi più elevati di disturbi depressivi e di disturbi da uso di sostanze. Del Beccaro et al.⁸⁴ hanno evidenziato che il 20% dei soggetti aveva sviluppato una psicosi acuta ed il 28% una psicosi atipica. In accordo con queste evidenze, è lo studio di Poulton et al.⁸⁵ effettuato su un campione di 761 bambini reclutati dalla popolazione generale. I bambini che avevano sintomi psicotici a 11 anni manifestavano

TABELLA XI.

Diagnosi differenziale della schizofrenia ad esordio precoce: confronto tra COS, AdOS e AOS. *Differential diagnosis in early-onset schizophrenia: comparison with COS, AdOS and AOS.*

Disturbi (prevalenza)	COS	AdOS	AOS
Psicosi atipiche	+	+	+
Psicosi affettive	+	+	+
• disturbi dell'umore con aspetti psicotici			
• disturbo schizoaffettivo			
Disturbi dello spettro autistico	+	+	-
• disturbo autistico			
• s. di Asperger			
• DPS NAS			
<i>Multidimensionally Impaired Disorder</i>	+	+	-
<i>Multiple Complex Development Disorder</i>	+	-	-
Disturbi di personalità	-	+	+
• disturbo borderline			
• disturbo schizoide			
• disturbo schizotipico			
Psicosi organiche	+	+	+
Fenomeni psicotici transitori	+	+	-
DPS NAS: disturbo pervasivo dello sviluppo non altrimenti specificato.			

un rischio maggiore di sviluppare un disturbo schizofreniforme a 26 anni (odds ratio = 16,4).

I bambini che non hanno disturbi mentali e sperimentano fenomeni allucinatori hanno di solito un adattamento premorbo migliore dei pazienti con EOS, non presentano deliri e tendono a non interagire con le loro allucinazioni. Queste ultime sono scarsamente pervasive, quasi mai bizzarre e vengono elicitate da importanti stressor psicosociali. Questi bambini hanno relazioni sociali sufficientemente conservate, una minore frequenza di disturbi del linguaggio, del pensiero e di comportamento disorganizzato rispetto ai loro coetanei con EOS. La presenza di tali caratteristiche associate a queste dispercezioni ha consentito la loro ridefinizione con il termine di "allucinazioni non psicotiche"^{83 86}.

I disturbi dell'umore

I bambini con depressione maggiore possono manifestare sintomi psicotici, soprattutto allucinazioni e più raramente deliri. I pazienti con depressione maggiore associata a sintomi psicotici presen-

tano solitamente un decorso cronico con maggiori ospedalizzazioni. La sintomatologia depressiva è più severa ed il ricorso alla terapia con neurolettici diventa spesso necessaria. Le allucinazioni (spesso uditive) ed i deliri sono in genere congrui all'umore. In questi bambini non si evidenziano frequenti e gravi alterazioni della forma o del contenuto del pensiero^{86 87}. La diagnosi tende ad essere stabile e a non evolvere verso il disturbo schizofrenico come evidenziato da uno studio di follow up condotto da Calderoni et al.⁸⁸. Le famiglie di questi pazienti presentavano un maggiore rischio di avere un disturbo bipolare e gli stessi pazienti mostravano un più alto rischio di evolvere verso un disturbo bipolare.

Spesso il disturbo bipolare ad esordio precoce viene confuso con la schizofrenia infantile. Werry et al.⁸⁹ hanno riportato che, dopo un follow up di circa 5 anni più della metà dei pazienti diagnosticati con disturbo bipolare avevano ricevuto all'inizio una diagnosi di schizofrenia. I bambini con disturbo bipolare differiscono da quelli schizofrenici per un migliore adattamento premorbo-

so, per una minore frequenza di segni neurologici lievi od anomalie dello sviluppo e per un inizio sintomatologico meno insidioso. Spesso il disturbo bipolare infantile è preceduto o si trova in comorbidità con l'ADHD o con altri disturbi dirompenti del comportamento, mentre questa associazione si riscontra più raramente nella schizofrenia.

Dal punto di vista sintomatologico i deliri, l'apriamento affettivo e l'isolamento tendono ad essere meno frequenti tra i bambini bipolari. Non è ancora chiaro l'andamento nel tempo del disturbo bipolare infantile, tuttavia, rispetto alla COS sembra presentare una prognosi migliore.

Il disturbo post-traumatico da stress

I bambini affetti da disturbo post-traumatico da stress (PTSD) possono manifestare allucinazioni riferite a dettagli dell'evento traumatico. Spesso accanto a queste allucinazioni, di breve durata, si presentano flashback, ricordi vividi, fenomeni di derealizzazione o depersonalizzazione che possono essere interpretati dal bambino o dai genitori come fenomeni di tipo allucinatorio⁹⁰. Altri sintomi importanti sono la presenza di un elevato stato di allerta, possibile sospettosità, crisi di rabbia ed una elevata impulsività. L'insieme dei sintomi descritti può far sospettare l'insorgenza di un episodio psicotico acuto che, nel 15% dei casi, può effettivamente complicare l'evoluzione di un PTSD in età pediatrica⁹¹⁻⁹³.

Il disturbo ossessivo-compulsivo

Nei casi di disturbo ossessivo compulsivo grave, i bambini potrebbero non riconoscere le ossessioni come il prodotto della loro mente. In questo caso, venendo meno il concetto di egodistonia, i pensieri intrusivi ed i rituali potrebbero essere attribuiti ad altri. Per cui, le immagini o le idee intrusive verrebbero descritte come "voci" o immagini esterne che portano il clinico ad interpretare questi fenomeni come allucinazioni. In questi casi, la presenza di rituali e/o di ossessioni a contenuto usuale possono consentire una corretta diagnosi differenziale. La diagnosi risulta più difficile in presenza di ossessioni bizzarre.

Eisen e Rasmussen⁹⁴ hanno riportato che il 6% di 475 probandi con diagnosi DSM-III-R di disturbo ossessivo compulsivo (DOC) presentavano, come unico sintomo, la mancanza di insight e ed una marcata egosintonia relativa alle loro ossessioni ("DOC senza insight"). Gli altri pazienti con

sintomi psicotici e DOC soddisfacevano i criteri per una forma distinta di disturbo psicotico: il 4% presentava DOC e schizofrenia, il 2% mostrava DOC e disturbo delirante; il 3% evidenziava DOC e disturbo schizotipico di personalità. Questi dati sono paragonabili a quelli riscontrabili nella popolazione in età pediatrica.

I disturbi pervasivi dello sviluppo

Cinque studi indipendenti hanno evidenziato che la presenza di un funzionamento sociale premorbo deficitario caratterizza dal 50 all'87% dei bambini con COS. Questi pazienti hanno spesso, nella loro storia clinica, alterazioni del linguaggio e dello sviluppo motorio. Spesso la diagnosi di PDD non altrimenti specificato precede la diagnosi di schizofrenia infantile^{34 41 49}. Tuttavia, la sintomatologia non è così severa e pervasiva come quella che si riscontra nei bambini autistici. Spesso, i sintomi migliorano e se persistono si riducono di intensità. Le difficoltà nel linguaggio tipiche dei disturbi dello spettro autistico coinvolgono sostituzioni e alterazioni della prosodia e perseverazioni mentre sono meno frequenti il deragliamento e l'illogicità tipiche della schizofrenia. Spesso, i deficit nelle relazioni sociali e nella comunicazione possono essere scambiati per sintomi negativi. Sporn et al.⁴² hanno riportato che, su un campione di 75 pazienti, 19 bambini con COS presentavano una diagnosi lifetime di PDD (25%). Questi pazienti non differivano dai bambini con sola schizofrenia infantile rispetto all'età d'esordio della sintomatologia psicotica, rispetto al QI ed alla risposta al trattamento.

I disturbi di personalità

Attualmente è dibattuta la possibilità di effettuare diagnosi di disturbo di personalità in età pediatrica. Tuttavia, alcuni studi sembrano riconoscere la presenza del disturbo schizotipico e del disturbo schizoide in età evolutiva⁹⁵.

In particolare, il disturbo schizotipico infantile tenderebbe ad essere stabile nel tempo e, nel 25% dei casi, ad evolvere in schizofrenia o disturbo schizoaffettivo⁹⁵. Le stesse evidenze sono riportate per il disturbo schizoide infantile che tende a rimanere stabile durante il ciclo di vita⁹⁶. I bambini "schizoidi" sono caratterizzati da ritardi soprattutto dello sviluppo linguistico, interessi speciali, fantasie inusuali, tendenza a restare da soli. Tratti schizoidi e schizotipici possono rappresentare importanti sintomi prodromici della EOS.

Il Multidimensionally Impaired Disorder

Il gruppo di Rapoport ha sottolineato l'importanza di distinguere i bambini con schizofrenia dai bambini con psicosi atipiche definite anche con il termine di *Multidimensionally Impaired Disorder* o MDI⁵⁸. Questa esigenza nasce dal riscontro che circa 1/5 dei bambini con sospetta schizofrenia infantile, studiati nella ricerca NIMH-COS, non soddisfacevano i criteri per il disturbo schizofrenico, presentando una sintomatologia psicotica atipica⁹⁷. Le caratteristiche cliniche più importanti di questi pazienti erano: esordio dopo i 5 anni, difficoltà nel distinguere la realtà dalla fantasia, lievi sintomi psicotici, scarsa regolazione affettiva, oscillazioni del tono dell'umore e relazioni interpersonali deficitarie in assenza di un vero e proprio ritiro sociale. I principali sintomi psicotici erano rappresentati da idee di riferimento e dispercezioni mentre non erano presenti evidenti disturbi della forma del pensiero. L'andamento del disturbo era caratterizzato da episodi psicotici brevi, ricorrenti e stress correlati. Un'altra differenza, rispetto ai pazienti con COS, era la bassa frequenza di sintomi negativi e la presenza di instabilità affettiva. Questi bambini presentavano un esordio più precoce rispetto alle anomalie dello sviluppo, maggiore impulsività ed una evidente associazione con l'ADHD. Inoltre, la storia premorbose includeva sintomi simil-PDD (deficit delle relazioni interpersonali, labilità emotiva, deficit attentivi e disturbi del linguaggio), qualitativamente analoghi a quelli presenti nei bambini con *Multiple Complex Developmental Disorder* (MCDD).

La valutazione di questi bambini dopo 2-8 anni di follow-up ha portato alla loro distinzione in due gruppi. Un gruppo aveva sviluppato disturbi dell'umore (depressione maggiore, disturbo bipolare) o un disturbo schizoaffettivo. L'altro gruppo evidenziava disturbi dirompenti del comportamento, con una remissione della sintomatologia psicotica. Recentemente, Stayer et al.⁹⁸ hanno riportato che il 38% di 32 bambini con MDI, dopo 4 anni, presentava una diagnosi di disturbo bipolare di tipo I, il 12% di depressione maggiore ed il 3% di disturbo schizoaffettivo. I pazienti restanti si dividevano in due gruppi: il 16% non evidenziava più sintomi psicotici mentre il 31% mostrava gravi disturbi del comportamento associati o meno a sintomi psicotici.

Il Multiple Complex Developmental Disorder

Il *Multiple Complex Developmental Disorder* o MCDD⁹⁹ è un disturbo caratterizzato da un esordio prima dei 5 anni e da deficit del funzionamento, che producono un modello duraturo di fluttuazioni nella regolazione affettiva (instabilità dell'umore, ansia intensa, comportamenti auto-eteroaggressivi), nelle relazioni sociali (attaccamento ambivalente, ritiro sociale, difficoltà ad iniziare e mantenere le relazioni) e nei processi cognitivi (irrazionalità, neologismi, pensiero magico, confusione tra realtà e fantasia). La fluttuazione del funzionamento di questi tre domini è strettamente legata alla presenza di forti stressors ambientali, con una evidente regressione a livelli di funzionamento tipici delle età precedenti. Queste fluttuazioni possono durare per ore o settimane intervallate da un funzionamento adeguato per l'età del bambino. Towbin et al.⁹⁹ hanno evidenziato che, su 30 bambini con MCDD, il 50% aveva ricevuto precedenti diagnosi di schizofrenia o di disturbo psicotico non altrimenti specificato. Rispetto alla schizofrenia infantile i deliri erano transitori ed includevano fantasie di onnipotenza, personaggi di fantasia, idee di riferimento ed ideazione paranoidea.

Conclusioni

L'EOS rappresenta un disturbo mentale con una sua precisa validità diagnostica ed una stabilità che lo pone in diretta continuità con la schizofrenia ad esordio in età adulta. Le difficoltà d'inquadramento derivano dalla sovrapposizione sintomatologica con altre sindromi psichiatriche (disturbi dell'umore, MDI, MCDD e PDD) ed in parte dalla confusione tra fenomeni legati allo sviluppo normale del bambino e a manifestazioni del PTSD. Altri problemi nel riconoscere l'EOS sono rappresentati da eventuali ritardi dello sviluppo, dalla comorbidità con i disturbi dirompenti del comportamento, dalla presenza dei disturbi da uso di sostanze e da gravi stressors psicosociali.

Una diagnosi accurata dovrebbe tenere conto non solo del tipo e del numero dei sintomi presenti ma si dovrebbe basare, soprattutto, su una loro attenta analisi qualitativa, sui pattern di malattia e su un chiaro funzionamento psicotico. I principali sintomi che caratterizzano l'EOS sono le allucinazioni uditive, i disturbi del pensiero, l'appiattimento affettivo ed il ritiro sociale. In particolare, i bam-

bini con schizofrenia presentano tipicamente un allentamento dei nessi associativi, pensiero illogico, ridotte abilità comunicative e comportamento bizzarro. La diagnosi è fatta utilizzando gli stessi criteri del DSM-IV-TR, validi per gli adulti. Relativamente all'esordio, la forma infantile presenta una evoluzione insidiosa in più del 75% dei pazienti mentre la forma adolescenziale tende ad avere un esordio insidioso solo nel 50% dei casi.

L'adattamento premorbo della EOS è caratterizzato da ritiro sociale, disturbi del linguaggio, ritardi dello sviluppo e difficoltà scolastiche e cognitive più marcate rispetto alla schizofrenia ad esordio in età adulta. La fase prodromica si presenta con un peggioramento delle performance scolastiche, con l'accentuarsi di comportamenti inusuali o disorganizzati, con la riduzione della capacità di gestire le normali attività quotidiane, con crisi di rabbia e spesso con un accentuarsi del ritiro sociale.

Il riconoscimento tempestivo delle anomalie premorbose e dei prodromi della EOS può permettere l'individuazione precoce di questo disturbo. In particolare, l'attivazione di protocolli diagnostici e terapeutici adeguati alla schizofrenia infantile ed adolescenziale risulta fondamentale per aiutare questi bambini a ricevere cure efficaci. Spesso il non riconoscimento della EOS rappresenta una ulteriore fonte di disagio per i ragazzi e le loro famiglie. A tale disagio è da aggiungere la perdita di alcune acquisizioni tipiche dello sviluppo, con precoci deterioramenti cognitivi, deficit delle abilità sociali e di problem solving che possono condurre all'esito di una frequente cronicizzazione del disturbo. Inoltre, per evitare terapie non necessarie e la formulazione di una diagnosi non adeguata, appare fondamentale differenziare alcuni fenomeni allucinatori ed i deliri non psicotici da quelli su base schizofrenica. I primi, infatti, possono derivare da alterazioni percettive legate a forti stress psicosociali, oppure da malattie organiche o da una errata interpretazione dei normali processi di sviluppo del bambino.

Bibliografia

- Murray RM, O'Callaghan E, Castle DJ, Lewis SW. A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1992;18:319-32.
- Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* 2005;2:e141.
- Messias EL, Chen CY, Eaton WW. *Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths*. *Psychiatr Clin N Am* 2007;30:323-38.
- Burd L, Kerbeshian J. A North Dakota prevalence study of schizophrenia presenting in childhood. *J Am Acad Child Adol Psychiatry* 1987;26:347-50.
- Nicolson R, Rapoport JL. *Childhood-onset schizophrenia: rare but worth studying*. *Biol Psychiatry* 1999;46:1418-28.
- Gillberg D, Hellgren L, Gillberg C. *Psychotic disorders diagnosed in adolescence: outcome at age 30 years*. *J Child Psychol Psychiatry* 1993; 34:1173-85.
- Remschmidt HE, Schulz E, Martin M, Warnke A, Trott GE. *Childhood-onset schizophrenia: history of the concept and recent studies*. *Schizophrenia Bull* 1994;20:727-45.
- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. *Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia*. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40(7 Suppl):4S-23S.
- Lutz J. *Über die Schizophrenie im Kindesalter. Part 1*. *Schweiz Archiv Neurol Psychiatr* 1937-1938;39:335-72.
- Kanner L. *Autistic disturbances of affective contact*. *Nervous Child* 1943;2:217-50.
- Kanner L. *Child Psychiatry*. 3rd edn. Oxford: Blackwell 1957.
- Heller T. *Über Dementia infantilis Zeitschrift für die Erforschung und Behandlung des jugendlichen Schwachsinn auf wissenschaftlicher Grundlage* 1908;2:17-28.
- Kolvin I. *Studies in the childhood psychoses: I. Diagnostic criteria and classification*. *Br J Psychiatry* 1971;118:381-4.
- Rutter M. *Childhood schizophrenia reconsidered*. *J Aut Childh Schizophrenia* 1972;2:315-37.
- Werry JS. *Childhood schizophrenia*. In: Volkmar F, editor. *Psychoses and pervasive developmental disorders in childhood and adolescence*. Washington, DC: American Psychiatry Press 1996, pp. 1-8.
- Pancheri P. *La schizofrenia ad insorgenza precoce*. In: *Il Punto su Psicofarmacologia nei disturbi psichiatrici dell'infanzia e dell'adolescenza*. Firenze: Scientific Press 1999.
- Hollis C. *Adult outcomes of child- and adolescent-onset schizophrenia: diagnostic stability and predictive validity*. *Am J Psychiatry* 2000;157:1652-9.
- Werry JS. *Childhood schizophrenia*. In: Volkmar F, editor. *Psychoses and pervasive developmental dis-*

- orders in childhood and adolescence. Washington, DC: American Psychiatry Press 1996, pp. 26-29.
- 19 Gordon CT, Frazier JA, McKenna K, Giedd J, Zametkin A, Zahn T, et al. *Childhood-onset schizophrenia: an NIMH study in progress*. Schizophrenia Bull 1994;20:697-712.
 - 20 Jacobsen LK, Rapoport JL. *Childhood-onset schizophrenia implications of clinical and neurobiological research*. J Child Psychol Psychiat 1998;38:697-712.
 - 21 McKenna K, Gordon CT, Lenane M, Kaysen D, Fahey K, Rapoport JL. *Looking for childhood-onset schizophrenia: the first 71 cases screened*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1994;33:636-44.
 - 22 Bromet EJ, Naz B, Fochtmann LJ, Carlson GA, Tanenberg-Karant M. *Long-term diagnostic stability and outcome in recent first-episode cohort studies of schizophrenia*. Schizophr Bull 2005; 31:639-49.
 - 23 Vourdas A, Pipe R, Corrigan R, Frangou S. *Increased developmental deviance and premorbid dysfunction in early onset schizophrenia*. Schizophr Res 2003;62:13-22.
 - 24 Kumra S, Wiggs E, Bedwell J, Smith AK, Arling E, Albus K, et al. *Neuropsychological deficits in pediatric patients with childhood onset schizophrenia and psychotic disorder not otherwise specified*. Schizophr Res 2000;42:135-44.
 - 25 Kumra S, Shaw M, Merka P, Nakayama E, Augustin R. *Childhood-onset schizophrenia: a research update*. Can J Psychiatry 2001;46:923-30.
 - 26 Goldberg TE, Gold JM. *Neurocognitive functioning in patients with schizophrenia: an overview*. In: Bloom FE, Kupfer DJ, editors. *Psychopharmacology: the fourth generation in progress*. New York: Raven Press 1995, pp. 1245-57.
 - 27 Biswas P, Malhotra S, Malhotra A, Gupta N. *Comparative study of neuropsychological correlates in schizophrenia with onset in childhood, adolescence and adulthood*. Eur Child Adolesc Psychiatry 2006;15:360-6.
 - 28 Kenny JT, Freidman L, Findling RL, Swales TP, Strauss ME, Jesberger JA, et al. *Cognitive impairment in adolescents with schizophrenia*. Am J Psychiatry 1997;154:1613-5.
 - 29 Pantelis C, Yücel M, Wood SJ, Velakoulis D, Sun D, Berger G, et al. *Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia*. Schizophr Bull 2005;31:672-96.
 - 30 Kuperberg GR, Broome MR, McGuire PK, David AS, Eddy M, Ozawa F, et al. *Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia*. Arch Gen Psychiatry 2003;60:878-88.
 - 31 Narr KL, Bilder RM, Toga AW, Woods RP, Rex DE, Szeszko PR, et al. *Mapping cortical thickness and gray matter concentration in first episode schizophrenia*. Cereb Cortex 2005;15:708-19.
 - 32 Narr KL, Toga AW, Szeszko P, Thompson PM, Woods RP, Robinson D, et al. *Cortical thinning in cingulate and occipital cortices in first episode schizophrenia*. Biol Psychiatry 2005;58:32-40.
 - 33 Gogtay N. *Cortical brain development in schizophrenia: insights from neuroimaging studies in childhood-onset schizophrenia*. Schizophrenia Bulletin 2008;34:30-6.
 - 34 Alaghband-Rad J, McKenna K, Gordon CT, Albus KE, Hamburger SD, Rumsey JM, et al. *Childhood-onset schizophrenia: the severity of premorbid course*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1995;34:1273-83.
 - 35 Allen DN, Frantom LV, Strauss GP, van Kammen DP. *Differential patterns of premorbid academic and social deterioration in patients with schizophrenia*. Schizophr Res 2005;75:389-97.
 - 36 Asarnow JR, Ben-Meir S. *Children with schizophrenia spectrum and depressive disorders: a comparative study of premorbid adjustment, onset pattern and severity of impairment*. J Child Psychol Psychiatry 1988;29:477-88.
 - 37 Nicolson R, Lenane M, Singaracharlu S, Malaspina D, Giedd JN, Hamburger SD, et al. *Premorbid speech and language impairments in childhood-onset schizophrenia association with risk factors*. Am J Psychiatry 2000;157:794-800.
 - 38 Hollis C. *Child and adolescent (juvenile onset) schizophrenia. A case control study of premorbid developmental impairments*. Br J Psychiatry 1995;166:489-95.
 - 39 McClellan J, McCurry C. *Neurodevelopmental pathways in schizophrenia*. Semin Clin Neuropsychiatry 1998;3:320-32.
 - 40 Hollis C. *Developmental precursors of child- and adolescent-onset schizophrenia and affective psychoses: diagnostic specificity and continuity with symptom dimensions*. Br J Psychiatry 2003;182:37-44.
 - 41 Watkins JM, Asarnow RF, Tanguay PE. *Symptom development in childhood onset schizophrenia*. J Child Psychol Psychiatry 1988;29:865-78.
 - 42 Sporn AL, Addington AM, Gogtay N, Ordonez AE, Gornick M, Clasen L, et al. *Pervasive developmental disorder and childhood-onset schizophrenia: comorbid disorder or a phenotypic variant of a very early onset illness?* Biol Psychiatry 2004;55:989-94.
 - 43 Rossler W, Riecher-Rossler A, Angst J, Murray R, Gamma A, Eich D, et al. *Psychotic experiences in*

- the general population: a twenty-year prospective community study. *Schizophr Res* 2007;92:1-14.
- 44 Yung AR, McGorry PD. *The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations*. *Schizophr Bull* 1996;22:353-70.
- 45 Johns LC, van Os J. *The continuity of psychotic experiences in the general population*. *Clin Psychol Rev* 2001;21:1125-41.
- 46 Schaeffer JL, Ross RG. *Childhood-onset schizophrenia: premorbid and prodromal diagnostic and treatment histories*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:538-45.
- 47 McClellan J, Breiger D, McCurry C, Hlastala SA. *Premorbid functioning in early-onset psychotic disorders*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:666-72.
- 48 Yung AR, Stanford C, Cosgrave E, Killackey E, Phillips L, Nelson B, et al. *Testing the Ultra High Risk (prodromal) criteria for the prediction of psychosis in a clinical sample of young people*. *Schizophr Res* 2006;84:57-66.
- 49 Russell AT, Bott L, Sammons C. *The phenomenology of schizophrenia occurring in childhood*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989;28:399-407.
- 50 McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey S, Cosgrave EM et al. *Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms*. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:921-8.
- 51 McClellan J, McCurry C, Speltz ML, Jones K. *Symptom factors in early-onset psychotic disorders*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:791-8.
- 52 Piaget J. *The child's construction of reality*. London: Routledge and Kegan Paul 1955.
- 53 King RA e Noshpitz J. *Pathways of growth: essentials of child psychiatry, vol. 2: Psychopathology*. New York: John Wiley 1991.
- 54 Carlson GA, Kashani JH. *Phenomenology of major depression from childhood through adulthood: analysis of the three studies*. *Am J Psychiatry* 1988;145:1222-5.
- 55 Volkmar FR, Cohen DJ, Hoshino Y, Rende RD, Paul R. *Phenomenology and classification of childhood psychoses*. *Psychol Med* 1988;18:191-201.
- 56 Spencer EK, Campbell M. *Children with schizophrenia: diagnosis, phenomenology, and pharmacotherapy*. *Schizophr Bull* 1994;20:713-25.
- 57 Green WH, Campbell M, Hardesty AS, Grega DM, Padron-Gaylor M, Shell J, et al. *A comparison of schizophrenic and autistic children*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1984;4:399-409.
- 58 Caplan R, Guthrie D, Tang B, Komo S, Asarnow RF. *Thought disorder in childhood schizophrenia: replication and update of concept*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:771-8.
- 59 Caplan R, Guthrie D, Fish B, Tanguay PE, David-Lando G. *The kiddie formal thought disorder rating scale: clinical assessment, reliability, and validity*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989;28:408-16.
- 60 Caplan R, Perdue S, Tanguay PE, Fish B. *Formal thought disorder in childhood onset schizophrenia and schizotypal personality disorder*. *J Child Psychol Psychiatry* 1990;31:1103-14.
- 61 Remschmidt H. *Schizophrenia in children and adolescents*. Cambridge: Cambridge University Press 2001.
- 62 Bettes BA, Walker E. *Positive and negative symptoms in psychotic and other psychiatrically disturbed children*. *J Child Psychol Psychiatry* 1987;28:555-68.
- 63 Calderoni D, Wudarsky M, Bhangoo R, Dell ML, Nicolson R, Hamburger SD, et al. *Differentiating childhood onset schizophrenia from psychotic mood disorders*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:1190-6.
- 64 Werry JS, McClellan JM, Chard L. *Childhood and adolescent schizophrenic, bipolar, and schizoaffective disorders: a clinical and outcome study*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991;30:457-65.
- 65 Remschmidt H, Martin M, Fleischhaker C, Theisen FM, Hennighausen K, Gutenbrunner C, et al. *Forty-two-years later: the outcome of childhood-onset schizophrenia*. *J Neural Transm* 2007;114:505-12.
- 66 Fleischhaker C, Schulz E, Tepper K, Martin M, Hennighausen K, Remschmidt H. *Long-term course of adolescent schizophrenia*. *Schizophr Bull* 2005;31:769-80.
- 67 Asarnow RF, Brown W, Strandburg R. *Children with a schizophrenic disorder: neurobehavioral studies*. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995;245:70-9.
- 68 Asarnow JR, Tompson MC, McGrath EP. *Annotation: childhood-onset schizophrenia: clinical and treatment issues*. *J Child Psychol Psychiatry* 2004;45:180-94.
- 69 Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:980-8.
- 70 Shaffer D, Fisher P, Lucas CP, Dulcan MK, Schwab-Stone ME. *NIMH Diagnostic Interview Schedule for Children Version IV (NIMH DISC-IV): description, differences from previous versions, and reliability of*

- some common diagnoses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:28-38.
- 71 Angold A, Costello EJ. A test-retest reliability study of child-reported psychiatric symptoms and diagnoses using the Child and Adolescent Psychiatric Assessment (CAPA-C). *Psychol Med* 1995;25:755-62.
- 72 Arboleda C, Holzman PS. Thought disorder in children at risk for psychosis. *Arch in Gen Psychiatry* 1985;42:1004-13.
- 73 Fish B. *Children's Psychiatric Rating Scale*. *Psychopharmacol Bull* 1985;21:753-70.
- 74 Eggers C. *Schizophrenia in childhood and adolescence. Symptomatology, clinical course, etiological and therapeutic aspects*. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 2002;96:567-77.
- 75 Ropcke B, Eggers C. *Early-onset schizophrenia: a 15-year follow-up*. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2005;14:341-50.
- 76 Fuller R, Nopoulos P, Arndt S, O'Leary D, Ho BC, Andreasen NC. *Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophrenia through examination of standardized scholastic test performance*. *Am J Psychiatry* 2002;159:1183-9.
- 77 Jacobsen LK, Rapoport JL. *Research update: childhood-onset schizophrenia: implications of clinical and neurobiological research*. *J Child Psychol Psychiatry* 1998;39:101-13.
- 78 Gordon CT, Frazier JA, McKenna K, Giedd J, Zametkin A, Zahn T, et al. *Childhood-onset schizophrenia: an NIMH study in progress*. *Schizophr Bull* 1994;20:697-712.
- 79 Ross RG, Heinlein S, Tregellas H. *High rates of comorbidity are found in childhood-onset schizophrenia*. *Schizophr Res* 2006;88:90-5.
- 80 Edelson GA, Rabinovich H, Portnoy R. *Hallucinations in nonpsychotic children: findings from a psychiatric emergency service*. *Ann N Y Acad Sci* 2003;1008:261-4.
- 81 Edelson GA. *Hallucinations in children and adolescents: considerations in the emergency setting*. *Am J Psychiatry* 2006;163:781-5.
- 82 McGee R, Williams S, Poulton R. *Hallucinations in nonpsychotic children*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:12-3.
- 83 Dhossche D, Ferdinand R, Van Der Ende J, Hofstra MB, Verhulst F. *Diagnostic outcome of self-reported hallucinations in a community sample of adolescents*. *Psychol Med* 2002;32:619-27.
- 84 Del Beccaro M, Burke MB, McCauley E. *Hallucinations in children: a follow-up study*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988;27:462-5.
- 85 Poulton R, Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, Murray R, Harrington H. *Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study*. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:1053-8.
- 86 Garralda ME. *Hallucinations in children with conduct and emotional disorders: II. The follow-up study*. *Psychol Med* 1984;14:597-604.
- 87 Ulloa RE, Birmaher B, Axelson D, Williamson DE, Brent DA, Ryan ND et al. *Psychosis in a pediatric mood and anxiety disorders clinic: phenomenology and clinical correlates*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:337-45.
- 88 Calderoni D, Wudarsky M, Bhango R, Dell ML, Nicolson R, Hamburger SD, et al. *Differentiating childhood-onset schizophrenia from psychotic mood disorders*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:1190-6.
- 89 Werry JS, McClellan JM, Chard L. *Childhood and adolescent schizophrenic, bipolar, and schizoaffective disorders: a clinical and outcome study*. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991;30:457-65.
- 90 Kaufman J, Birmaher B, Clayton S, Retano A, Wongchaowart B. *Case study: trauma-related hallucinations*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1602-5.
- 91 Hlastala SA, McClellan J. *Phenomenology and diagnostic stability of youths with atypical psychotic symptoms*. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15:497-509.
- 92 Hamner MB, Frueh BC, Ulmer HG, Arana GW. *Psychotic features and illness severity in combat veterans with chronic posttraumatic stress disorder*. *Biol Psychiatry* 1999;45:846-52.
- 93 Famularo R, Fenton T, Kinscherff R, Augustyn M. *Psychiatric comorbidity in childhood post traumatic stress disorder*. *Child Abuse Negl* 1996;20:953-61.
- 94 Eisen JL, Rasmussen SA. *Obsessive compulsive disorder with psychotic features*. *J Clin Psychiatry* 1993;54:373-9.
- 95 Asarnow JR. *Childhood-onset schizotypal disorder: a follow-up study and comparison with childhood-onset schizophrenia*. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005; 15:395-402.
- 96 Wolff S. *Schizoid personality in childhood and adult life: III. The childhood picture*. *Br J Psychiatry* 1991;159:629-35.
- 97 Kumra S, Jacobsen LK, Lenane M, Zahn TP, Wiggs E, Alagband-Rad J, et al. *A multidimensionally impaired disorder: is it a variant of very early-onset schizophrenia?* *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:91-9.

- ⁹⁸ Stayer C, Sporn A, Gogtay N, Tossel JW, Lenane M, Gochman D, et al. *Multidimensionally impaired: the good news*. J Child Psychopharmacol 2005; 15:510-9.
- ⁹⁹ Towbin KE, Dykens EM, Pearson GS, Cohen DJ. *Conceptualizing "borderline syndrome of childhood" and "childhood schizophrenia" as a developmental disorder*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1993;32:775-82.
- ¹⁰⁰ Maziade M, Bouchard S, Gingras N, Charron L, Cardinal A, Roy MA, et al. *Long-term stability of diagnosis and symptom dimensions in a systematic sample of patients with onset of schizophrenia in childhood and early adolescence. II: Postnegative distinction and childhood predictors of adult outcome*. Br J Psychiatry 1996;169:371-8.
- ¹⁰¹ Asarnow RF, Nuechterlein KH, Fogelson D, Subotnik KL, Payne DA, Russell AT, et al. *Schizophrenia and schizophrenia-spectrum personality disorders in the first-degree relatives of children with schizophrenia: the UCLA family study*. Arch Gen Psychiatry 2001;58:581-8.
- ¹⁰² Leask SJ, Done DJ, Crow TJ. *Adult psychosis, common childhood infections and neurological soft signs in a national birth cohort*. Br J Psychiatry 2002;181:387-92.
- ¹⁰³ Walshe M, Taylor M, Schulze K, Bramon E, Frangou S, Stahl D, et al. *Familial liability to schizophrenia and premorbid adjustment*. Br J Psychiatry 2007;191:260-1.
- ¹⁰⁴ White T, Ho BC, Ward J, O'Leary D, Andreasen NC. *Neuropsychological performance in first-episode adolescents with schizophrenia: a comparison with first-episode adults and adolescent control subjects*. Biol Psychiatry 2006;60:463-71.
- ¹⁰⁵ Frangou S, Hadjulis M, Vourdas A. *The maudslay early onset schizophrenia study: cognitive function over a 4-year follow-up period*. Schizophr Bull 2008;34:52-9.
- ¹⁰⁶ Karp BI, Garvey M, Jacobsen LK, Frazier JA, Hamburger SD, Bedwell JS, et al. *Abnormal neurologic maturation in adolescents with early onset schizophrenia*. Am J Psychiatry 2001;158:118-22.
- ¹⁰⁷ Biswas P, Malhotra S, Malhotra A, Gupta N. *Comparative study of neurological soft signs in schizophrenia with onset in childhood, adolescence and adulthood*. Acta Psychiatr Scand 2007;115:295-303.
- ¹⁰⁸ Ambelas A. *Preschizophrenics: adding to the evidence, sharpening the focus*. Br J Psychiatry 1992;160:401-4.
- ¹⁰⁹ Walker E, Lewine RJ. *Prediction of adult-onset schizophrenia from childhood home movies of the patients*. Am J Psychiatry 1990;147:1052-6.
- ¹¹⁰ Sweeney JA, Luna B, Srinivasagam NM, Keshavan MS, Schooler NR, Haas GL, et al. *Eye tracking abnormalities in schizophrenia: evidence for dysfunction in the frontal eye fields*. Biol Psychiatry 1998;44:698-708.
- ¹¹¹ Ross RG, Olincy A, Mikulich SK, Radant AD, Harris JG, Waldo M, et al. *Admixture analysis of smooth pursuit eye movements in probands with schizophrenia and their relatives suggests gain and leading saccades are potential endophenotypes*. Psychophysiology 2002;39:809-19.
- ¹¹² Sporn A, Greenstein D, Gogtay N, Sailer F, Hommer DW, Rawlings R et al. *Childhood-onset schizophrenia: smooth pursuit eye-tracking dysfunction in family members*. Schizophr Res 2005;73:243-52.
- ¹¹³ Haraldsson HM, Ettinger U, Magnúsdóttir BB, Sigmundsson T, Sigurdsson E, Petursson H. *Eye movement deficits in schizophrenia: Investigation of a genetically homogenous Icelandic sample*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2008;258:373-83.
- ¹¹⁴ Hong LE, Mitchell, BD, Avila MT, Adami H, McMahon RP, Thaker GK. *Familial Aggregation of Eye-Tracking Endophenotypes in Families of Schizophrenic Patients*. Arch Gen Psych 2006;63:259-64.
- ¹¹⁵ Greenstein D, Lerch J, Shaw P, Clasen L, Giedd J, Gochman P. *Childhood onset schizophrenia: cortical brain abnormalities as young adults*. J Child Psychol Psychiatry 2006;47:1003-12.
- ¹¹⁶ White T, Kendi AT, Lehericy S, Kendi M, Karatekin C, Guimaraes A, et al. *Disruption of hippocampal connectivity in children and adolescents with schizophrenia a voxel-based diffusion tensor imaging study*. Schizophr Res 2007;90:302-7.
- ¹¹⁷ Kendi M, Kendi AT, Lehericy S, Ducros M, Lim KO, Ugurbil K, et al. *Structural and diffusion tensor imaging of the fornix in childhood- and adolescent-onset schizophrenia*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2008;47:826-32.
- ¹¹⁸ Kyriakopoulos M, Vyas NS, Barker GJ, Chitnis XA, Frangou S. *A diffusion tensor imaging study of white matter in early-onset schizophrenia*. Biol Psychiatry 2008;63:519-23.
- ¹¹⁹ Penttilä J, Paillère-Martinot ML, Martinot JL, Mangin JF, Burke L, Corrigall R, et al. *Global and temporal cortical folding in patients with early-onset schizophrenia*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2008; Aug 22 [Epub ahead of print].
- ¹²⁰ Green WH, Padron-Gayol M, Hardesty AS, Bassiri M. *Schizophrenia with childhood onset: a phenomenological study of 38 cases*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1992; 31:968-76.
- ¹²¹ Eggers C, Bunk D. *The long-term course of childhood-onset schizophrenia: a 42-year followup*. Schizophr Bull 1997;23:105-17.

- ¹²² Schimmelmann BG, Conus P, Cotton S, McGorry PD, Lambert M. *Pre-treatment, baseline, and outcome differences between early-onset and adult-onset psychosis in an epidemiological cohort of 636 first-episode patients.* Schizophr Res 2007;95:1-8.
- ¹²³ Eggers C, Bunk D, Volberg G, Röpcke B. *The ESSEN study of childhood-onset schizophrenia: selected results.* Eur Child Adolesc Psychiatry 1999;8(Suppl 1): 121-8.
- ¹²⁴ Hollis C. *Adolescent schizophrenia.* Adv Psychiatr Treat 2000;6:83-92.
- ¹²⁵ Ballageer T, Malla A, Manchanda R, Takhar J, Hariharan R. *Is adolescent-onset first-episode psychosis different from adult onset?* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2005;44:782-9.
- ¹²⁶ Röpcke B, Eggers C. *Early-onset schizophrenia: a 15-year follow-up.* Eur Child Adolesc Psychiatry 2005;14:341-50.
- ¹²⁷ Amminger GP, Resch F, Mutschlechner R, Friedrich MH, Ernst E. *Premorbid adjustment and remission of positive symptoms in first-episode psychosis.* Eur Child Adolesc Psychiatry 1997;6:212-8.
- ¹²⁸ Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, O'Hare A, Spellman M, Walsh D. *The Roscommon Family Study. I. Methods, diagnosis of probands, and risk of schizophrenia in relatives.* Arch Gen Psychiatry 1993;50:527-40.
- ¹²⁹ Nicolson R, Brookner FB, Lenane M, Gochman P, Ingraham LJ, Egan MF. *Parental schizophrenia spectrum disorders in childhood-onset and adult-onset schizophrenia.* Am J Psychiatry 2003;160:490-5.
- ¹³⁰ Hyde TM, Deep-Soboslay A, Iglesias B, Callicott JH, Gold JM, Meyer-Lindenberg A, et al. *Enuresis as a premorbid developmental marker of schizophrenia.* Brain 2008;131:2489-98.
- ¹³¹ Rabinowitz J, Bromet EJ, Lavelle J, Carlson G, Kovasznay B, Schwartz JE. *Prevalence and severity of substance use disorders and onset of psychosis in first-admission psychotic patients.* Psychol Med 1998;28:1411-9.
- ¹³² Van Mastrigt S, Addington J, Addington D. *Substance misuse at presentation to an early psychosis program.* Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2004;39:69-72.
- ¹³³ Buhler B, Hambrecht M, Löffler W, Heiden W, Hafner H. *Precipitation and determination of the onset and course of schizophrenia by substance abuse – a retrospective and prospective study of 232 population-based first illness episodes.* Schizophr Res 2002; 54:243-51.
- ¹³⁴ Hambrecht M, Hafner H. *Substance abuse and the onset of schizophrenia.* Biol Psychiatry 1996;40:1115-63.
- ¹³⁵ Veen ND, Selten JP, van der Tweel I, Feller WG, Hoek HW, Kahn RS. *Cannabis use and age at onset of schizophrenia.* Am J Psychiatry 2004;161:501-6.
- ¹³⁶ Barnes TR, Mutsatsa SH, Hutton SB, Watt HC, Joyce EM. *Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia.* Br J Psychiatry 2006;188:237-42.
- ¹³⁷ Shoval G, Zalsman G, Apter A, Diller R, Sher L, Weizman A. *A 10-year retrospective study of inpatient adolescents with schizophrenia/schizoaffective disorder and substance use.* Compr Psychiatry 2007;48:1-7.
- ¹³⁸ Schothorst PF, Emck C, van Engeland H. *Characteristics of early psychosis.* Compr Psychiatry 2006;47:438-42.
- ¹³⁹ Barak Y, Baruch Y, Achiron A, Aizenberg D. *Suicide attempts of schizophrenia patients: a case-controlled study in tertiary care.* J Psychiatr Res 2008;42:822-6.
- ¹⁴⁰ Osborn D, Levy G, Nazareth I, King M. *Suicide and severe mental illnesses. Cohort study within the UK general practice research database.* Schizophr Res. 2008;99:134-8.
- ¹⁴¹ Asarnow JR, Tompson MC, Goldstein MJ. *Childhood-onset schizophrenia: a follow up study.* Schizophr Bull 1994;20:599-617.
- ¹⁴² Krausz M. *Schizophrenia in adolescents--a follow-up study.* Psychiatr Prax 1990;17:107-14.
- ¹⁴³ Krausz M, Müller-Thomsen T. *Schizophrenia with onset in adolescence: an 11-year follow-up.* Schizophr Bull 1993;19:831-41.
- ¹⁴⁴ Lay B, Blanz B, Hartmann M, Schmidt MH. *The psychosocial outcome of adolescent-onset schizophrenia: a 12-year follow-up.* Schizophr Bull 2000;26:801-16.
- ¹⁴⁵ Cassano GB, Pini S, Sacttoni M, Rucci P, Dell'Osso L. *Occurrence and clinical correlates of psychiatric comorbidity in patients with psychotic disorders.* J Clin Psychiatry 1998;59:60-8.
- ¹⁴⁶ Emsley RA, Stein DJ. *Anxiety and schizophrenia.* In: Nutt DJ, Ballenger JC, editors. *Anxiety disorders.* Blackwell Science Ltd 2003.
- ¹⁴⁷ Angold A, Costello EJ. *The epidemiology of depression in children and adolescents.* In: Goodyer IM, editor. *The depressed child and adolescent.* 2nd edn. Cambridge: Cambridge University Press 2001, pp. 143-178
- ¹⁴⁸ Cohen P, Crawford TN, Johnson JG, Kasen S. *The children in the community study of developmental course of personality disorder.* J Personal Disord 2005;19:466-86.
- ¹⁴⁹ Lewinsohn PM, Rohde P, Seeley JR, Klein DN. *Axis II psychopathology as a function of axis I disorders in*

- childhood and adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1752-9.
- ¹⁵⁰ Copeland WE, Keeler G, Angold A, Costello EJ. *Traumatic events and posttraumatic stress in childhood*. *Arc Gen Psychiatry* 2007;64:577-84.
- ¹⁵¹ Cuffe SP, Addy CL, Garrison CZ, Waller JL, Jackson KL, McKeown RE, et al. *Prevalence of PTSD in a community sample of older adolescents*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:147-54.
- ¹⁵² Fitzgerald M. *Multidimensionally impaired disorder*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:1125-6.
- ¹⁵³ Newschaffer CJ, Croen LA, Daniels J, Giarelli E, Grether JK, Levy SE, et al. *The epidemiology of autism spectrum disorders*. *Annu Rev Public Health* 2007;28:235-58.
- ¹⁵⁴ Matsuura M, Trimble MR. *Psychoses in epilepsy. A review of Japanese studies*. *Epilepsy Behav* 2000;1:315-326.
- ¹⁵⁵ Caplan R, Arbelle S, Guthrie D, Komo S, Shields WD, Hansen R, et al. *Formal thought disorder and psychopathology in pediatric primary generalized and complex partial epilepsy*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1286-94.
- ¹⁵⁶ Diebler C, Dulac O. *Pediatric neurology and neuro-radiology*. Berlin: Springer 1987;7:234-8.
- ¹⁵⁷ Nicolosi A, Hauser WA, Beghi E, Kurland LT. *Epidemiology of central nervous system infections in Olmsted County, Minnesota, 1950-1981*. *J Infect Dis* 1986;154:399-408.