

Medical Sciences 2021 Vol. 9 (2), p. 312-317

e-ISSN: 2345-0592 <b>Online issue</b> Indexed in <i>Index Copernicus</i>	<b>Medical Sciences</b>  Official website: <a href="http://www.medicisciences.com">www.medicisciences.com</a>	
--	--	---

## Treatment-resistant schizophrenia: pathogenesis and treatment strategies

Erikas Vasiliauskas<sup>1</sup>, Akvilė Gaupšaitė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Vilnius University, Faculty of Medicine*

### Abstract

Treatment-resistant schizophrenia (TRS) is most defined as an inadequate response in schizophrenia symptoms, despite adequate treatment with two or more antipsychotic medications. Approximately one-third of schizophrenia patients develop treatment resistant schizophrenia (TRS). The cause of TRS is unknown, as is the exact pathogenesis of the disorder. Dopamine supersensitivity and glutamatergic dysfunction are main hypotheses explaining phenomenon of treatment-resistant schizophrenia. Neuroimaging studies of TRS implies, that TRS is heterogeneous disease with different pathophysiological mechanism than treatment-responsive schizophrenia. There are no universally accepted diagnostic criteria of TRS. It is crucial to differentiate true TRS from pseudo-resistance due to inadequate treatment or misdiagnosis. Clozapine remains the “gold standard” medication for TRS treatment. Despite that fact approximately 40-60% patients do not respond, or respond only partially, to clozapine. The combination of clozapine and mood stabilizers or non-pharmacological interventions might be effective even to clozapine-resistant patients. Augmentation of clozapine with electroconvulsive therapy probably the most effective therapy in TRS and clozapine-refractory schizophrenia. Further research is needed to understand the pathophysiology of TRS, to choose the most suitable treatment strategy.

**Keywords:** treatment-resistant schizophrenia, pathophysiology of schizophrenia, clozapine and clozapine augmentation therapy; schizophrenia and electroconvulsive therapy.

# Gydymui rezistentiška šizofrenija: patogenezė ir gydymo strategijos

Erikas Vasiliauskas<sup>1</sup>, Akvilė Gaupšaitė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

## Santrauka

Gydymui rezistentiška šizofrenija (GRŠ) – dažniausiai apibūdinama, kaip nepakankamas atsakas į gydymą, nepaisant adekvataus, bent dviejų antipsichotinių vaistų, vartojimo. Gydymui rezistentiška šizofrenijos forma serga apie trečdalis visų šizofrenijos pacientų. GRŠ patogenezinis mechanizmas iki šiol nėra pilnai žinomas, tačiau dopamino receptorių superjautrumas ir glutamatinės neurotransmisinės sistemos disfunkcija išlieka pagrindinėmis teorijomis aiškinančiomis GRŠ kilmę. Neuroradiologiniai tyrimai rodo, kad GRŠ yra heterogeniška liga ir jos patofiziologija skiriasi nuo gydymui pasiduodančios šizofrenijos formos. Gydymui rezistentiškos šizofrenijos diagnozavimą apsunkina visuotiniai priimtinos ligos koncepcijos bei jos kriterijų nebuvimas. Prieš diagnozuojant GRŠ yra būtina atmesti galimą pseudorezistentiškumą, ekskluduojant kitus psichikos sutrikimus bei įsitikinant, ar yra laikomasis taikomo gydymo, ar jis adekvatus. Farmakoterapija klozapinu išlieka auksiniu standartu gydant GRŠ. Tačiau, nuo 40-60% GRŠ pacientų gydomų klozapinu kliniškai reikšmingo pagerėjimo nepasiekama. Kombinuojant klozapiną su nuotaikos stabilizatoriais ar nefarmakologinėmis priemonėmis galima pasiekti kliniškai reikšmingo pagerėjimo, netgi gydant klozapinui atsparias ligos formas. Klozapino ir elektrokonvulsinės terapijos kombinacija galimai yra efektyviausias būdas gydant klozapinui atsparias šizofrenijos formas. Tolimesnės studijos yra būtinos siekiant išaiškinti gydymui atsparios šizofrenijos priežastis, mechanizmą, siekiant pasirinkti tinkamiausią gydymo strategiją.

**Raktiniai žodžiai:** gydymui rezistentiška šizofrenija, šizofrenijos patofiziologija; klozapinas ir jo augmentavimas; šizofrenija ir elektrokonvulsinė terapija.

## 1 Įvadas

Šizofrenija yra viena labiau paplitusių psichiatrinių ligų, kuria serga nuo 0.34-0,85% pasaulio populiacijos [1]. Ligos gydymas pagrįstas antipsichotiniais vaistais, kurių sukūrimas lėmė proveržį šizofrenijos gydyme [2]. Nepaisant antipsichotinių vaistų efektyvumo, net iki 30% šizofrenijos atvejų, gyvenimo eigoje, išsivysto gydymui rezistentiška šizofrenija (GRŠ) [3–5]. Dėl šizofrenijos didelio sergamumo, TRS blogina ne tik pačių sergančių sveikatą, bet ir sukelia socialinių problemų bei didina sveikatos sistemos kaštus [5,6].

Lietuvos duomenų bazėse randamas tik vienas straipsnis apžvelgiantis TRS, išspausdintas 2007 m. [7] Atlikti, nauji moksliniai tyrimai analizuojantys gydymui rezistentišką šizofreniją paskatino pasirinkti šią temą.

## 2 Tikslas ir metodai

Apžvelgti gydymui rezistentiškos šizofrenijos kriterijus, priežastis bei gydymo strategijas.

Mokslinių darbų paieška atlikta kompiuterinėse bibliografinėse mokslinių darbų bazėse PubMed, ScienceDirect, Cochrane library, BMJ Best Practice, SpringerLink naudojant raktinius žodžius ir jų derinius: gydymui rezistentiška šizofrenija, šizofrenijos patofiziologija; klozapinas ir jo augmentavimas; šizofrenija ir elektrokonvulsinė terapija ir kt.

## 3 Tyrimo rezultatai

### 3.1 Rezistentiškumo kriterijai

Iki šiol nėra bendros, psichiatrijoje priimtinos gydymui rezistentiškos šizofrenijos koncepcijos. Dauguma studijų ir rekomendacijų apibūdina gydymui rezistentišką šizofreniją, kaip kliniškai reikšmingo būklės pagerėjimo nebuvimas, trunkant ilgiau šešias ir daugiau savaičių, nepaisant dviejų ir daugiau antipsichotikų vienas po kito monoterapijos (vienas iš jų turi būti atipinis), vartojant terapeutinėmis dozėmis [8,9]. D. Howes ir kt. išskiria esminius kriterijus, kurie nusako gydymui

rezistentiškos šizofrenijos koncepcija: patvirtina šizofrenijos diagnozę; adekvati farmakologinis gydymas; paciento būklę bloginančių simptomų išlikimas, nepaisant adekvačios farmakoterapijos [9].

### 3.2 Pseudorezistentiškumas

Vienas iš svarbiausių momentų prieš diagnozuojant gydymui rezistentišką šizofreniją yra būtina atmeti galimą pseudorezistentiškumą [10,11]. Strategija eskliuduoti pseudorezistentiškumą: diferencinė diagnostika, atmetant kitas psichiatrines būkles, kurios ūmioje fazėje gali kliniškai pasireikšti, kaip šizofrenija įsitikinti, ar pacientai vartoja vaistus [12,13]. Vaistų nevartojimas yra viena iš pagrindinių pseudorezistentiškumo priežasčių – net daugiau negu 50% šizofrenija sergančių pacientų neteisingą vartoja vaistus [14,15]. Dėl to, vaistų koncentracijos sekimas, psichoedukacija, ilgai veikiančys antipsichotiniai vaistai bei netikslingo vaistų vartojimo priežasčių išaiškinimas yra tikslingi [15–17].

### 3.3 Priežastys ir patogenezė

Gydymui rezistentiškos šizofrenijos priežastys iki šiol nėra išaiškintos, moksliniuose tyrimuose yra pateikiama keletas hipotezių. Iki šiol daugiausiai mokslinių įrodymų, paaiškinančių galimą kilmę, yra surinkta apie dopamino ir glutamato sistemų disfunkciją [10]. Vienoje iš hipotezių teigiama, kad gydymui rezistentiškos šizofrenijos priežastis yra dopamino sistemos hiperjautrumas (angl. dopamine supersensitivity). Hiperjautrumo mechanizmas aiškinamas, jog nuolatinis antipsichotikų vartojimas, kurie blokuoja dopamino 2-to subtipo receptorius, lemia postsinapsinės membranos pokyčius [18,19]. Dopamino receptorių blokavimas sukelia dopamino receptorių tankio padidėjimą postsinaptinėje membranoje. Dėl didėjančio receptorių tankio, reikalinga vis didesnė antipsichotikų dozė ligos. Visų antipsichotinių vaistų veikimo mechanizmas paremtas konkurenciniu dopamino 2-to (D2R) blokavimu [28]. Išskiriami pirmos ir antros kartos antipsichotiniai vaistai. Šis išskirstymas remiasi gebėjimu sukelti ekstrapiramidinius simptomus. Antros kartos antipsichotiniai vaistai rečiau sukelia ekstrapiramidinius simptomus [29]. Iš antros kartos antipsichotinių vaistų išskiria klozapinas, kurio veikimo mechanizmas skiriasi lyginant su kitais vaistais. Klozapinas pasižymi mažiausiu afinitetu dopamino 2-to subtipo receptoriams (D2R) bei pasižymi stipresniu poveikiu serotonerginiai sistemai, antagonistiskai veikdamas 5-HT<sub>2A</sub> receptorius [30,31]. Kitoks veikimo mechanizmas galimai paaiškintų klozapino efektyvumą gydant vaistams rezistentišką šizofreniją. Vartojant klozapiną, gydymui atspariai šizofrenijai apie 60-

simptomams suvaldyti, vystosi tolerancija antipsichotiniams vaistams ir vėlyvoji diskinezija [20,21]. Manoma, kad iki 70% visų sergančiųjų gydymui rezistentiška šizofrenija patiria su dopamino sistemos hiperjautrumu susijusią psichozę [21]. Tačiau dopamino sistemos hiperjautrumas nepaaiškina gydymui atsparios šizofrenijos visų atvejų ir simptomų.

Glutaminerginės sistemos disfunkcija yra aiškinama, kad dopamino sistemos hiperaktyvumas slopina gama-amino sviesto rūgšties (GABA) sistemą [22]. GABA receptorių blokavimas galimai slopina glumatinės sistemos blokavimą ir tai lemia padidėjusių glumatinerginių neuronų aktyvumą [23]. Jų aktyvumas stimuliuoja dopaminergines jungtis tarp vidurinių smegenų ir dryžuotojo kūno, tokiu būdu hiperaktyvuojama dopaminerginė sistema [10,24]

Positronų emisijos tyrimai parodė, kad galimybės sintetinti dopaminą yra mažesnės pacientų sergančių gydymui atsparią šizofrenija, negu pacientų su adekvačiu atsaku į antipsichotinį gydymą [25]. Studijoje netgi stebimas statistiškai nereikšmingas skirtumas, tarp gydymui rezistentiškų pacientų ir sveikų asmenų [26]. Šie duomenys leidžia kelti prielaidas, kad gydymui rezistentiškos šizofrenijos priežastys yra galimai skirtingas patofiziologinis ligos mechanizmas, ne tik tarp pacientų, kuriems stebimas antipsichotinių vaistų efektas ir gydymui atsparių šizofrenijos formų, bet skirtingi heterogeniškumo tarp skirtingų gydymui atsparios šizofrenijos formų [10,27]. Tokia prielaida paaiškintų, kodėl įprastai vartojami antipsichotiniai vaistai (įskaitant klozapiną), veikiančys per dopaminerginę sistemą, ją slopindami yra neveiksmingi.

## 4 Farmkoterapija klozapinu

70% pacientui, pasireiškia kliniškai reikšmingas pagerėjimas [32,33]. Dėl šios priežastys klozapinas yra laikomas auksiniu standartu ir pirmo pasirinkimo vaistu gydant kitiems vaistams atsparią šizofreniją [11]. Tačiau nepaisant aukšto klozapino efektyvumo, net 40%, kai kurių autorių duomenimis iki 60% teigiamo poveikis būna tik dalinis arba visai nepasiekiamas [34]. Tariant galimas klozapino ir kitų vaistų kombinacijas, teigiamas efektas stebimas vartojant klozapiną su nuotaikos stabilizatoriais, kaip natrio valproatas, karbamazepinas, topiramidas, litis ir kt. [11,35]. Tačiau yra ir kitų nemedikamentinių augmentavimo būdų, kaip elektrokonvulsinė terapija, transkranialinė magnetinė stimuliacija bei kognityvinė elgesio terapija [11,36,37].

## 5 Klozapino augmentavimas

Elektrokonvulsinė terapija (EKT) yra plačiai naudojama psichinių sutrikimų, kaip depresijos, katatonijos, ir gydymui rezistentiškos šizofrenijos gydymui [38]. Elektrokonvulsinės terapijos veikimo mechanizmas iki šiol nėra pilnai žinomas ir aiškinamas keletu hipotezių. Viena iš jų, teigia, kad EKT sukelia struktūrinius bei funkcinis smegenų pokyčius, indukuodama smegenų neuroplastiškumą bei neurogenezę per smegenų kamieninių ląstelių proliferaciją [38,39]. S. Grover ir kt. atliktoje retrospektyvinėje studijoje, tiriančioje EKT ir klozapino kombinuotą terapiją gydant GRŠ, beveik trečdaliui pacientui pasireiškė ryškus simptomų sumažėjimas, o GRŠ pacientų tarpe, kurie buvo atsparūs klozapinui, 69% buvo stebima teigiama reakcija į gydymą. Daugeliui pacientų simptomų sumažėjimas išliko ilgiau negu metus laiko [40]. Kitose studijose, pažymima, ne tik simptomų sumažėjimas po kombinuotos terapijos su klozapinu ir EKT, bet ir neurokognityvinės f-jos pagerėjimas bei pakartotinės hospitalizacijos dažnio sumažėjimas [41,42]. Sisteminės analizės bei metaanalizės, nors ir pabrėždamos tolimesnių studijų būtinumą, patvirtina klozapino augmentavimo EKT efektyvumą gydant šizofreniją, įskaitant ir gydymui rezistentišką jos formą [36,43]. Duomenys apie transkranialinę magnetinę stimuliaciją (TMR) gydant GRŠ yra prieštaringi [44]. Nors metaanalizėse, teigiama kad TMR sumažina šizofrenijos simptomus, efektas yra trumpalaikis, trunkantis neilgiau vieno mėnesio[45].

## 6 Išvada

Gydymui rezistentiška šizofrenija skiriasi savo patofiziologiniu mechanizmu nuo į gydymą reaguojančios šizofrenijos. Gydymas klozapinu išlieka auksinis standartas gydant vaistams atsparią šizofreniją. Kombinuojant klozapiną su nuotaikos stabilizatoriais ar nefarmakologinėmis priemonėmis galima pasiekti kliniškai reikšmingo pagerėjimo, netgi gydant klozapinui atsparias ligos formas. Tolimesnės studijos yra būtinos siekiant išaiškinti gydymui atsparios šizofrenijos priežastis ir mechanizmą bei pasirenkant tolimesnę gydymo strategiją.

## 7 Literatūros sąrašas

1. Simeone JC, Ward AJ, Rotella P, Collins J, Windisch R. An evaluation of variation in published estimates of schizophrenia prevalence from 1990-2013: A systematic literature review. *BMC Psychiatry*. 2015;15(1):1–14.

2. Cunningham Owens D, Johnstone EC. The development of antipsychotic drugs. *Brain Neurosci Adv*. 2018;2:239821281881749.

3. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019;394(10202):939–51.

4. Mørup MF, Kymes SM, Åström DO. A modelling approach to estimate the prevalence of treatment-resistant schizophrenia in the United States. *PLoS One*. 2020;15(6):1–10.

5. Correll CU, Brevig T, Brain C. Patient characteristics, burden and pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: results from a survey of 204 US psychiatrists. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):1–12.

6. Kennedy JL, Altar CA, Taylor DL, Degtiar I, Hornberger JC. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014 Mar;29(2):63–76.

7. Leskauskas D. Gydymui rezistentiška šizofrenija. *Nervų ir Psich ligos*, 2007, Nr 4. 2007;

8. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry*. 2012;13(5):318–78.

9. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, De Bartolomeis A, Van Beveren NJM, Birnbaum ML, et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry*. 2017;174(3):216–29.

10. Potkin SG, Kane JM, Correll CU, Lindenmayer JP, Agid O, Marder SR, et al. The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research. *npj Schizophr* [Internet]. 2020;6(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41537-019-0090-z>

11. Dold M, Leucht S. Pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: A clinical

perspective. *Evid Based Ment Health*. 2014;17(2):33–7.

12. Coulter C, Baker KK, Margolis RL. Specialized consultation for suspected recent-onset schizophrenia: Diagnostic clarity and the distorting impact of anxiety and reported auditory hallucinations. *J Psychiatr Pract*. 2019;25(2):76–81.

13. El Abdellati K, De Picker L, Morrens M. Antipsychotic Treatment Failure: A Systematic Review on Risk Factors and Interventions for Treatment Adherence in Psychosis. *Front Neurosci*. 2020;14(October).

14. Ljungdalh PM. Non-adherence to pharmacological treatment in schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders – An updated systematic literature review. *Eur J Psychiatry*. 2017;31(4):172–86.

15. Velligan DI, Sajatovic M, Hatch A, Kramata P, Docherty JP. Why do psychiatric patients stop antipsychotic medication? A systematic review of reasons for nonadherence to medication in patients with serious mental illness. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:449–68.

16. Haddad PM, Brain C, Scott J. Nonadherence With Antipsychotic Medication. Dovepress. 2014;43–62.

17. Mccutcheon R, Beck K. Europe PMC Funders Group Treatment Resistant or Resistant to Treatment? Antipsychotic plasma levels in patients with poorly controlled psychotic symptoms. 2016;29(8):892–7.

18. Chouinard G, Samaha AN, Chouinard VA, Peretti CS, Kanahara N, Takase M, et al. Antipsychotic-Induced Dopamine Supersensitivity Psychosis: Pharmacology, Criteria, and Therapy. *Psychother Psychosom*. 2017;86(4):189–219.

19. Seeman M V., Seeman P. Is schizophrenia a dopamine supersensitivity psychotic reaction? *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet]. 2014;48:155–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.10.003>

20. Oda Y, Kanahara N, Iyo M. Alterations of dopamine D2 receptors and related receptor-interacting proteins in schizophrenia: The pivotal position of dopamine supersensitivity psychosis in treatment-resistant schizophrenia. *Int J Mol Sci*. 2015;16(12):30144–63.

21. Suzuki T, Kanahara N, Yamanaka H, Takase M, Kimura H, Watanabe H, et al. Dopamine supersensitivity psychosis as a pivotal factor in treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatry Res*

[Internet]. 2015;227(2–3):278–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2015.02.021>

22. Hoerbelt P, Lindsley TA, Fleck MW. Dopamine directly modulates GABAA receptors. *J Neurosci*. 2015;35(8):3525–36.

23. Howes O, Mccutcheon R, Stone J. Europe PMC Funders Group Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21 st century. *J Psychopharmacol*. 2016;29(2):97–115.

24. Schwartz TL, Sachdeva S, Stahl SM. Glutamate neurocircuitry: Theoretical underpinnings in: Schizophrenia. *Front Pharmacol*. 2012;3 NOV(November):1–11.

25. Kim E, Howes OD, Veronese M, Beck K, Seo S, Park JW, et al. Presynaptic Dopamine Capacity in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia Taking Clozapine: An [18F]DOPA PET Study. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2017;42(4):941–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2016.258>

26. Demjaha A, Egerton A, Murray RM, Kapur S, Howes OD, Stone JM, et al. Antipsychotic treatment resistance in schizophrenia associated with elevated glutamate levels but normal dopamine function. Vol. 75, *Biological psychiatry*. United States; 2014. p. e11-3.

27. Demjaha A, Lappin JM, Stahl D, Patel MX, MacCabe JH, Howes OD, et al. Antipsychotic treatment resistance in first-episode psychosis: prevalence, subtypes and predictors. *Psychol Med*. 2017 Aug;47(11):1981–9.

28. Miller R. Mechanisms of Action of Antipsychotic Drugs of Different Classes, Refractoriness to Therapeutic Effects of Classical Neuroleptics, and Individual Variation in Sensitivity to their Actions: PART I. *Curr Neuropharmacol*. 2009;7(4):302–14.

29. John M. Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science. First-Generation Versus Second-Generation Antipsychotics in Adults: Comparative Effectiveness. *Comp Eff Rev Summ Guid Clin* [Internet]. 2007;(63). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23741760>

30. Meltzer HY, Huang M. In vivo actions of atypical antipsychotic drug on serotonergic and dopaminergic systems. *Prog Brain Res*. 2008;172(March 2019):177–97.

31. Miyamoto S, Miyake N, Jarskog LF, Fleischhacker WW, Lieberman JA. Pharmacological treatment of schizophrenia: A critical review of the

- pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2012;17(12):1206–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2012.47>
32. Flanagan RJ, Lally J, Gee S, Lyon R, Every-Palmer S. Clozapine in the treatment of refractory schizophrenia: A practical guide for healthcare professionals. *Br Med Bull*. 2020;135(1):73–89.
33. Lally J, Gaughran F, Timms P, Curran SR. Treatment-resistant schizophrenia: Current insights on the pharmacogenomics of antipsychotics. *Pharmgenomics Pers Med*. 2016;9:117–29.
34. Roerig JL. Clozapine augmentation strategies. *Ment Heal Clin*. 2019;9(6):336–48.
35. Englisch S, Zink M. Treatment-resistant schizophrenia: Evidence-based strategies. *Mens Sana Monogr*. 2012;10(1):20–32.
36. Lally J, Tully J, Robertson D, Stubbs B, Gaughran F, MacCabe JH. Augmentation of clozapine with electroconvulsive therapy in treatment resistant schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2016;171(1–3):215–24.
37. Kane JM, Agid O, Baldwin M, Howes O, Lindenmayer JP MS et al. Clinical guidance on the identification and management of treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2019;(Mar).
38. Gazdag G, Ungvari GS. Electroconvulsive therapy: 80 years old and still going strong. *World J Psychiatry*. 2019;9(1):1–6.
39. Bouckaert F, Sienaert P, Obbels J, Dols A, Vandenbulcke M, Stek M, et al. ECT: Its Brain Enabling Effects: A Review of Electroconvulsive Therapy–Induced Structural Brain Plasticity. *J ECT* [Internet]. 2014;30(2). Available from: [https://journals.lww.com/ectjournal/Fulltext/2014/06000/ECT\\_Its\\_Brain\\_Enabling\\_Effects\\_A\\_Review\\_of.14.aspx](https://journals.lww.com/ectjournal/Fulltext/2014/06000/ECT_Its_Brain_Enabling_Effects_A_Review_of.14.aspx)
40. Grover S, Chakrabarti S, Hazari N, Avasthi A. Effectiveness of electroconvulsive therapy in patients with treatment resistant schizophrenia: A retrospective study. *Psychiatry Res* [Internet]. 2017;249:349–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2017.01.042>
41. Choi KM, Choi SH, Hong JK, Lee MH, Jung JH, Oh SH, et al. The effects of continuation-maintenance electroconvulsive therapy on reducing hospital re-admissions in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2018;16(3):339–42.
42. Vuksan Čúsa B, Klepac N, Jakšić N, Bradaš Z, Božičević M, Palac N, et al. The Effects of Electroconvulsive Therapy Augmentation of Antipsychotic Treatment on Cognitive Functions in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia. *J ECT*. 2018;34(1):31–4.
43. Ali SA, Mathur N, Malhotra AK, Braga RJ. Electroconvulsive Therapy and Schizophrenia: A Systematic Review. *Mol Neuropsychiatry*. 2019;5(2):75–83.
44. Miyamoto S, Fredrik Jarskog L, Wolfgang Fleischhacker W. New therapeutic approaches for treatment-resistant schizophrenia: A look to the future. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2014;58:1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.07.001>
45. Slotema CW, Aleman A, Daskalakis ZJ, Sommer IE. Meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of auditory verbal hallucinations: Update and effects after one month. *Schizophr Res* [Internet]. 2012;142(1):40–5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996412005087>