

# *Pregled terapevtsko rezistentne shizofrenije*

---

**dr. Tea Terzić, dr. med., spec. psih.**

Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana

Center za izvenbolnišnično psihiatrijo

Korespondenca:

[tea.terzic@psih-klinika.si](mailto:tea.terzic@psih-klinika.si)

## **Izvleček**

Shizofrenija je kronična duševna motnja, pri kateri približno tretjina bolnikov ne doseže remisije. Terapevtsko rezistentni bolniki se od terapevtsko odzivnih razlikujejo v mnogih značilnostih. Razlike si lahko razložimo s številnimi etiološkimi dejavniki, ki so vpleteni v razvoj bolezni. Heterogena in izrazita klinična

slika zahteva poglobljeno obravnavo, zato je zdravljenje terapevtsko rezistentnih bolnikov kompleksno in dolgotrajno. Iskanje bioloških označevalcev bolezni bi nam lahko v prihodnosti olajšalo obravnavo bolnikov s terapevtsko rezistentno shizofrenijo in tako izboljšalo terapevtske možnosti.

**Ključne besede:** shizofrenija, etiologija, zdravljenje, antipsihotiki, terapevtski odgovor

---

## Uvod

Shizofrenija je kronična duševna motnja z različnimi kliničnimi simptomi, pri kateri predstavljajo temelj zdravljenja antipsihotiki. Tretjina bolnikov kljub zdravljenju ne doseže zadovoljivega terapevtskega odziva (1). Terapevtsko rezistentni bolniki s shizofrenijo se od terapevtsko odzivnih razlikujejo po demografskih, kliničnih, nevrofizioloških in nevroradioloških značilnostih. Pogosto so hospitalizirani v psihiatričnih bolnišnicah in slabo funkcionirajo v vsakdanjem življenju (2). Kronično prisotni pozitivni simptomi, izraziti negativni in kognitivni simptomi pri terapevtsko rezistentnih bolnikih zahtevajo kompleksno in dolgotrajno obravnavo (3).

Kraepelin je s pojmovanjem »dementia praecox« označil shizofrenijo kot progresivno bolezen, ki se kaže s kognitivnim in funkcionalnim upadom. Terapevtska rezistenca je že v preteklosti prispevala k stigmatizaciji bolezni, ta pa je vplivala na slabše sodelovanje bolnikov, pa tudi na terapevtski nihilizem zdravnikov (4). Kasneje so zaradi heterogene klinične slike shizofrenije nekateri avtorji opisovali različne podtipе te bolezni. Crow je leta 1980 opisal 2 tipa shizofrenije. Tip 1 bil povezan z dobrim premorbidnim funkcioniranjem, intaktno kognicijo in možgansko strukturo, akutnim začetkom, izrazitimi pozitivnimi simptomi, dobrim odgovorom na antipsihotike, nevrokemičnim neravnovesjem v možganih in reverzibilnim potekom bolezni. Za tip 2 pa so bili značilni slabo premorbidno funkcioniranje, počasen začetek, negativni in kognitivni simptomi, slab odgovor na antipsihotike, povečani možganski ventriklji, izguba nevronov in ireverzibilen potek bolezni (5). Opisana razdelitev sicer ni našla poti v klinično prakso, kljub temu pa se je začela poudarjati heterogena klinična slika.

## Opredelitev terapevtske rezistence pri shizofreniji

Terapevtska rezistenca in kronični potek bolezni predstavljata dva različna pojma. Pri zdravljenju je pomembno poznati razliko med odgovorom na zdravljenje, remisijo in ozdravitvijo. Odgovor na zdravljenje pomeni zmanjšanje kliničnih simptomov, merljivo na ocenjevalnih lestvicah. Pri oceni psihopatoloških simptomov shizofrenije uporabljamo sledeče ocenjevalne lestvice: PANSS (angl. Positive and Negative Symptom Scale for Schizophrenia), BPRS (angl. Brief Psychiatric Rating Scale) in CGI (angl. Clinical Global Impression Scale). Odgovor na zdravljenje pri shizofreniji pomeni vsaj 20-odstotno zmanjšanje točk na celotnem seštevku

PANSS in BPRS (6). Remisija pri shizofreniji predstavlja vsaj 6-mesečno obdobje, v katerem pozitivni, negativni simptomi in simptomi dezorganizacije dosežejo  $\leq 3$  točke na BPRS ali PANSS (7, 8). Dolgo časa je prevladovalo mišljenje, da je remisija pri shizofreniji nedosegljiva, vendar nekatere raziskave to trditev zavračajo (9). Po nekaterih podatkih 80–87% bolnikov doseže remisijo po prvi psihotični epizodi (10). Tudi bolniki z več psihotičnimi epizodami lahko dosežejo remisijo (11). V nasprotju z remisijo pa ozdravitev predstavlja popolno odsotnost simptomov v daljšem časovnem obdobju. Kriteriji za ozdravitev pri shizofreniji so vsaj 2 leti trajajoče dobro delovanje v štirih domenah: remisiji simptomov, funkcioniranju v službi ali šoli, samostojnosti pri vsakdanjih opravilih in socialnih odnosih.

Ko je terapevtski odziv slab, je najprej potrebno preveriti diagnozo in morebitna komorbidna stanja, bolnikovo sodelovanje pri jemanju zdravil, ustreznost njihovih odmerkov in trajanje jemanja. Nesodelovanje pri zdravljenju in subterapevtski odmerki zdravil lahko ustvarijo sliko lažne terapevtske rezistence. Potrebna je dobra anamneza, somatski in nevrološki status, laboratorijski pregled krvi in urina, toksikološki pregled in določitev ščitničnih hormonov (2). Pomemben je tudi sistematičen pregled predhodne antipsihotične terapije (2). Bolniki s terapevtsko rezistentno shizofrenijo so pogosto hospitalizirani v psihiatričnih bolnišnicah, vendar pogostih hospitalizacij ne smemo pripisati le terapevtski rezistenci. Slabo sodelovanje pri zdravljenju, slaba socialna podpora in nasilje v anamnezi so dejavniki, ki lahko privedejo do številnih hospitalizacij, na da bi bil bolnik terapevtsko rezistenten (3).

Definicija terapevtsko rezistentne shizofrenije kaže na kompleksnost klinične slike in odziva na zdravljenje. Kane je leta 1988 opisal kriterije za terapevtsko rezistentno shizofrenijo (12). Definiral jo je kot neodzivnost na 6-tedensko zdravljenje z vsaj 3 klasičnimi antipsihotiki v odmerku nad 1000 mg klorpromazinskega ekvivalenta, kronično zmerno do hudo oceno psihopatoloških simptomov po BPRS in CGI ter slabo funkcioniranje v zadnjih 5 letih. Kanovi kriteriji so bili pogosto uporabljeni v kasnejših raziskavah, postopoma pa so nekateri avtorji kriterije nekoliko omilili. Najpogostejša definicija terapevtsko rezistentne shizofrenije je terapevtska neodzivnost na vsaj 2 antipsihotika, prisotnost vsaj zmerne pozitivne, negativne simptomatike in simptomov dezorganizacije, s slabim socialnim in službenim funkcioniranjem v daljšem obdobju (13). V sedanjem času je vedno večji poudarek na kognitivnih in čustvenih simptomih

shizofrenije (14). Nekateri avtorji svetujejo, da bi bilo potrebno v definicijo vključiti tudi negativne in kognitivne simptome ter nezmožnost doseči premorbidno funkcioniranje (15).

### **Etiologija**

Bolniki s shizofrenijo imajo prisotne različne simptome in so različno dovzetni za zdravljenje. Razlog za razlike v klinični sliki in poteku bolezni bi lahko iskali v etioloških dejavnikih. Nevrorazvojna hipoteza shizofrenije opisuje pomembno vlogo nevrorazvojnih dejavnikov (16). Napake v razvoju možganov med gestacijo ali v zgodnjem neonatalnem obdobju se lahko v zgodnji adolescenci izrazijo kot terapevtsko rezistentna shizofrenija (17). Približno 8% bolnikov nikoli ne doživi simptomatskega izboljšanja ob antipsihotični terapiji (18). Za razvoj terapevtsko rezistentne shizofrenije pa je verjetno potrebnih več nevrorazvojnih dejavnikov in ne le en sam (15).

V nasprotju z nevrorazvojno hipotezo pa nevrodegenerativna hipoteza predpostavlja, da se podtip shizofrenije izrazi in spreminja v poteku bolezni. Hitro in učinkovito začetno zdravljenje psihoze lahko spremeni nadaljnji potek bolezni (19). To hipotezo podpira tudi ugotovitev, da nekateri terapevtsko rezistentni bolniki pokažejo terapevtski odziv šele po več letih zdravljenja (13), kar kaže na spremenljivo regulacijo dopaminskega sistema s starostjo (20).

Klinična slika shizofrenije je posledica disregulacije številnih živčnih prenašalcev. Vpletenost dopaminskega sistema temelji na dopaminski hipotezi. Ta hipoteza opisuje, da so pozitivni simptomi shizofrenije posledica povečanega dopaminskega delovanja subkortikalno, negativni simptomi pa posledica zmanjšane dopaminskega delovanja prefrontalno (21), kar je tudi osnova za delovanje antagonistov dopaminskih receptorjev kot antipsihotikov. Ker dopaminski antagonisti pri tretjini bolnikov s shizofrenijo ne učinkujejo (3), se poraja vprašanje, ali ima terapevtsko rezistentna shizofrenija drugačno nevrobiološko osnovo. Pri terapevtsko rezistentnih bolnikih so našli tudi zmanjšano sintezo dopamina v primerjavi s terapevtsko odzivnimi (22). Drugačno vlogo dopaminskega sistema pri terapevtsko rezistentnih bolnikih podpira tudi dejstvo, da je klopazin le šibek antagonist DRD2.

Vpletenost serotoninskega sistema potrjuje uporaba antipsihotikov druge generacije. Vezava serotonina na receptor 5-HT<sub>1A</sub> vpliva na pospešeno sproščanje dopamina v prefrontalnem korteksu in na zmanjšanje kognitivnih, negativnih in afektivnih

simptomov shizofrenije (23). Vlogo serotoninskega sistema pri terapevtsko rezistentni shizofreniji podpira tudi terapevtska učinkovitost klopazina, ki je delni agonist receptorjev 5-HT<sub>1A</sub> (24) in antagonist receptorjev 5-HT<sub>2</sub> (25). Delovanje serotonina v sinapsi je končano, ko se ta razgradi z monoaminooksidazo (MAO) ali pa prenese s serotoninskim transporterjem SLC6A4 (angl. Solute carrier family 6 member 4) v presinaptični nevron. Tako lahko tudi encimi razgradnje in prenašalci neurotransmitorjev vplivajo na izražanje simptomov shizofrenije.

Glutamatna hipoteza shizofrenije patofiziologijo bolezni razlaga s hipofunkcijo glutamatnih receptorjev NMDA. Glutamat verjetno pomembno vpliva tudi na terapevtsko rezistenco pri shizofreniji. V podporo tej predpostavki je dejstvo, da lamotrigin, ki se predpisuje kot terapija za avgmentacijo pri terapevtsko rezistentni shizofreniji, zavira povečan glutamaten prenos v možganih (26). Novejše raziskave opisujejo celo ključen pomen glutamata v nevrobioloških osnovah terapevtsko rezistentne shizofrenije (27).

Farmakogenetika proučuje vpliv genetske variabilnosti na terapevtsko odzivnost pri zdravljenju shizofrenije (28). Genetski polimorfizmi imajo vlogo pri izražanju simptomatike shizofrenije in pojavu terapevtsko rezistentne shizofrenije. Najbolj proučevani so bili geni za dopaminske receptorje. Metaanaliza iz 2010 je potrdila povezavo med polimorfizmi DRD2 in odgovorom na antipsihotike (29). Klinični odgovor na klopazin je bil povezan z genotipom receptorja DRD1 (30) in DRD3 (31). Genotip DRD1 rs4532 GG je bil pogostejši pri terapevtsko rezistentni shizofreniji kot genotip AA (32). Raziskave so zajele tudi serotoninski sistem. 5-HTTLPR je genetski polimorfizem v promotorskem območju gena SLC6A4, ki so ga opisovali v povezavi s psihopatološkimi simptomi in odgovorom na zdravljenje pri shizofreniji (33, 34). V hrvaški raziskavi so ugotavljali, da je med nosilci genotipa 5-HTTLPR L<sub>A</sub>S trikrat večja verjetnost, da bodo razvili terapevtsko rezistenco v primerjavi z nosilci genotipa SS (35). V slovenski raziskavi so imeli nosilci alela 5-HTTLPR L<sub>G</sub> ali S slabši antipsihotični odgovor kot nosilci alela L<sub>A</sub> (36). Raziskave vpliva genetskih polimorfizmov nevrorazvojnih genov podpirajo nevrorazvojno teorijo shizofrenije. V slovenski raziskavi smo ugotavljali, da je polimorfizem NOTCH4 povezan z izrazitostjo kliničnih simptomov pri shizofreniji (37). S terapevtsko rezistenco sta bila povezana tudi genetska polimorfizma BDNF (angl. Brain Derived Neurotrophic Factor) (38) in DISC1 (angl.

Disrupted In Schizophrenia 1) (39). Genetski polimorfizmi bi lahko v prihodnosti služili kot biološki označevalci pri obravnavi bolnikov s shizofrenijo.

### **Razlike med terapevtsko rezistentnimi in terapevtsko odzivnimi bolniki s shizofrenijo**

Bolniki s terapevtsko rezistentno shizofrenijo so v primerjavi s terapevtsko odzivnimi pogosteje moškega spola (11), s slabim premorbidnim funkcioniranjem (40) in z zgodnjim pojavom prvih psihotičnih simptomov (13). Razlike med spoloma si lahko razlagamo z varovalnim vplivom estrogena na dopaminski sistem ter z genetskimi dejavniki v razvoju možganov (41). Terapevtsko rezistentni bolniki imajo v primerjavi z terapevtsko odzivnimi pogostejše samomorilne misli, pogosteje kadijo in zlorabljajo alkohol ter druge psihoaktivne snovi (42). Razlike med terapevtsko odzivnimi in rezistentnimi bolniki so našli tudi v amplitudah valov P 300 (43) in ravni kateholaminov v cerebrospinalni tekočini (44). MRI glave je pri terapevtsko rezistentnih bolnikih pokazal večje možganske ventrikle kot pri terapevtsko odzivnih (45). Pri terapevtsko rezistentnih bolnikih je prisotno tudi kortikalno tanjšanje sivine (46). Primanjkljaji kognitivnih funkcij se lahko kažejo v slabšem spominu, pozornosti, izvršilnih funkcijah in presoji (47).

### **Zdravljenje terapevtsko rezistentne shizofrenije**

Klozapin je edini antipsihotik z dokazanim delovanjem pri terapevtsko rezistentnih bolnikih s shizofrenijo (12). Klozapin je bil prvi antipsihotik z dokazanim pozitivnim učinkom na kognicijo. Izboljša verbalno tekočnost, verbalno učenje in spomin, kar nakazuje na izboljšanje frontalnih in hipokampalnih funkcij (48). Klozapin tudi zmanjša samomorilno vedenje (49). Zdravljenje s klozapinom pa zahteva dobro sodelovanje med zdravnikom in bolnikom (50). Kvaliteta življenja bolnikov je večkrat zmanjšana zaradi številnih neželenih učinkov, kot so sedacija, pretirano slinjenje, tahikardija, povečanje telesne teže, hiperlipidemija, mioklonični zgibki in krči. Zaradi nevarnosti agranulocitoze je potrebno redno kontrolirati kri. Prvih 6 mesecev je potrebno jemati klozapin v monoterapiji in ob njegovi uvedbi postopoma ukiniti drug antipsihotik, še posebej močan antagonist DRD2. Psihosocialna pomoč, družinska, skupinska in suportivna psihoterapija morajo predstavljati pomemben del zdravljenja (50). Pri kontraindikacijah ali izrazitih neželenih učinkih zdravljenja s klozapinom je potrebno razmisliti o drugih zdravilih.

Nekateri avtorji zagovarjajo poskus zdravljenja z drugim atipičnim antipsihotikom, na primer z olanzapinom in risperidonom (51). Manj pogosto se opisuje učinkovitost zdravljenja terapevtsko rezistentne shizofrenije z amisulpridom, kvetiapiinom in aripiprazolom (51).

Približno tretjina bolnikov ne doseže izboljšanja klinične slike kljub jemanju 300–900 mg klozapina na dan vsaj 6 mesecev (52). Tedaj je smiselno dodati drugi atipični antipsihotik, vendar je potrebno ob dvotirni antipsihotični terapiji natančno spremljati bolnika in paziti na morebiten pojav neželenih učinkov (51). Lamotrigin v odmerku 25 do 300 mg je lahko učinkovito dodatno zdravilo pri terapevtsko rezistentnih bolnikih na klozapinu (53). Lamotrigin stabilizira presinaptične membrane in zmanjša prekomerno sproščanje glutamata v možganih prek inhibicije natrijevih in kalcijevih kanalčkov (54). Tudi memantin, antagonist receptorjev NMDA (N-metil-D-aspartat), je v določenih raziskavah pokazal učinkovitost pri bolnikih s terapevtsko rezistentno shizofrenijo na klozapinu (55). Raziskave poročajo tudi o učinkovitosti dodajanja omega-3 nenasičenih maščobnih kislin (56) in estradiola (57). Možnost za zdravljenje predstavlja tudi elektrokonvulzivna terapija (58).

### **Zaključek**

Terapevtsko rezistentna shizofrenija ostaja etiološko in nevrobiološko nepojasnjena. Zdravljenje in obravnava terapevtsko rezistentnih bolnikov s shizofrenijo temeljita na trenutnih smernicah, vendar sta večkrat neučinkovita. Obravnava v prihodnosti bo verjetno usmerjena v iskanje bioloških označevalcev in značilnih kliničnih simptomov za ugotovitev terapevtsko rezistentnih bolnikov čim bolj zgodaj v poteku bolezni.



## Literatura

1. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988; 45(9): 789–96.
2. Lindenmayer JP, Khan A. Assessment of Therapy-Resistant Schizophrenia. *Adv Biol Psychiatry*. 2010; 26: 9–32.
3. Conley RR, Kelly DL. Management of treatment resistance in schizophrenia. *Biol Psych*. 2001; 50(11): 898–911.
4. RP L, A K, J V, D G, Mailman RB, Duncan G et al. Operational criteria and factors related to recovery from schizophrenia. *Int Rev Psychiatry*. 2002; 256–272.
5. Crow TJ. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *Br J Psychiatry*. 1980; 137: 383–6.
6. Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, Rajji TK, Uchida H, Graff-Guerrero A et al. Treatment resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review. *Schizophr Res*. 2011; 133(1-3): 54–62.
7. Andreasen NC, Carpenter WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry*. 2005; 162(3): 441–9.
8. Van Os J, T Burns, R Cavallaro, S Leucht, J Peuskens, L Helldin et al. Standardized remission criteria in schizophrenia, 113(2): Wiley Online Library; 2006: 91-5.
9. Mura G, Petretto DR, Bhat KM, Carta MG. Schizophrenia: from epidemiology to rehabilitation. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2012; 8: 52–66.
10. Lieberman JA, Phillips M, Gu H, Stroup S, Zhang P, Kong L et al. Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naive first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine. *Neuropsychopharmacol*. 2003; 28(5): 995–1003.
11. Huber G, Gross G, Schuttler R, Linz M. Longitudinal studies of schizophrenic patients. *Schizophr Bull*. 1980; 6(4): 592–605.
12. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988; 45(9): 789.
13. Meltzer HY, Rabinowitz J, Lee MA, Cola PA, Ranjan R, Findling RL et al. Age at onset and gender of schizophrenic patients in relation to neuroleptic resistance. *Am J Psychiatry*. 1997; 154(4): 475–82.
14. Gelder MA, Andreasen NC, Lopez-Ibor JJ, G JR, K Byth, GC Farrell. *New Oxford Textbook of Psychiatry*: Oxford University Press; 2012: 523-5.
15. Sheitman BB, Lieberman JA. The natural history and pathophysiology of treatment resistant schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 1998; 32(3-4): 143–150.
16. Lieberman JA, Sheitman BB, Kinon BJ. Neurochemical sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: deficits and dysfunction in neuronal regulation and plasticity. *Neuropsychopharmacol*. 1997; 17(4): 205–29.
17. Murray RM, O'Callaghan E, Castle DJ, Lewis SW. A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1992; 18(2): 319–32.
18. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Geisler S, Koreen A, Sheitman B et al. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 1999; 156(4): 544–49.
19. Wyatt RJ. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1991; 17(2): 325–51.
20. Dreher JC, Meyer-Lindenberg A, Kohn P, Berman KF. Age-related changes in midbrain dopaminergic regulation of the human reward system. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105(39): 15106–11.
21. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*. 1991; 148(11): 1474–86.
22. Demjaha A, Murray RM, McGuire PK, Kapur S, Howes OD. Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2012; 169(11): 1203–10.
23. Stahl SM. *Neuroscientific Basis and Practical Applications*: Cambridge University Press; 2008: 448.
24. Wahlbeck K, Cheine M, Essali A, Adams C. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry*. 1999; 156(7): 990–9.

25. Lieberman JA, Mailman RB, Duncan G, Sikich L, Chakos M, Nichols DE et al. Serotonergic basis of antipsychotic drug effects in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1998; 44(11): 1099–117.
  26. Tiihonen J, Hallikainen T, Ryyanen OP, Repo-Tiihonen E, Kotilainen I, Eronen M et al. Lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized placebo-controlled crossover trial. *Biol Psychiatry*. 2003; 54(11): 1241–8.
  27. Mouchlianitis E, Bloomfield MA, Law V, Beck K, Selvaraj S, Rasquinha N et al. Treatment-Resistant Schizophrenia Patients Show Elevated Anterior Cingulate Cortex Glutamate Compared to Treatment-Responsive. *Schizophr Bull*. 2015; 42(3): 744–52.
  28. Jakovljevic M. The creative psychopharmacotherapy and personalized medicine: The art & practice of the learning organization. *Psychiatr Danub*. 2010; 22(2): 309–12.
  29. Zhang JP, Lencz T, Malhotra AK. D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2010; 167(7): 763–72.
  30. Potkin SG, Basile VS, Jin Y, Masellis M, Badri F, Keator D et al. D1 receptor alleles predict PET metabolic correlates of clinical response to clozapine. *Mol Psychiatry*. 2003; 8(1): 109–13.
  31. Scharfetter J, Chaudhry HR, Hornik K, Fuchs K, Sieghart W, Kasper S et al. Dopamine D3 receptor gene polymorphism and response to clozapine in schizophrenic Pakistani patients. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1999; 10(1): 17–20.
  32. Ota VK, Spindola LN, Gadelha A, dos Santos Filho AF, Santoro ML, Christofolini DM et al. DRD1 rs4532 polymorphism: a potential pharmacogenomic marker for treatment response to antipsychotic drugs. *Schizophr Res*. 2012; 142(1-3): 206–8.
  33. Bozina N, Medved V, Kuzman MR, Sain I, Sertic J. Association study of olanzapine-induced weight gain and therapeutic response with SERT gene polymorphisms in female schizophrenic patients. *J Psychopharmacol*. 2007; 21(7): 728–34.
  34. Malhotra AK, Goldman D, Mazzanti C, Clifton A, Breier A, Pickar D. A functional serotonin transporter (5-HTT) polymorphism is associated with psychosis in neuroleptic-free schizophrenics. *Mol Psychiatry*. 1998; 3(4): 328–32.
  35. Bilic P, Jukic V, Vilibic M, Savic A, Bozina N. Treatment-resistant schizophrenia and DAT and SERT polymorphisms. *Gene*. 2014; 543(1): 125–32.
  36. Dolzan V, Serretti A, Mandelli L, Koprivsek J, Kastelic M, Plesnicar BK. Acute antipsychotic efficacy and side effects in schizophrenia: association with serotonin transporter promoter genotypes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008; 32(6): 1562–6.
  37. Terzic T, Kastelic M, Dolzan V, Plesnicar BK. Genetic variability testing of neurodevelopmental genes in schizophrenic patients. *J Mol Neurosci*. 2015; 56(1): 205–11.
  38. Zhang JP, Lencz T, Geisler S, DeRosse P, Bromet EJ, Malhotra AK. Genetic variation in BDNF is associated with antipsychotic treatment resistance in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013; 146(1-3): 285–8.
  39. Mouaffak F, Kebir O, Chayet M, Tordjman S, Vacheron MN, Millet B et al. Association of Disrupted in Schizophrenia 1 (DISC1) missense variants with ultra-resistant schizophrenia. *Pharmacogenomics J*. 2011; 11(4): 267–73.
  40. Caspi A, Reichenberg A, Weiser M, Rabinowitz J, Shmushkevich M, Lubin G et al. Premorbid behavioral and intellectual functioning in schizophrenia patients with poor response to treatment with antipsychotic drugs. *Schizophr Res*. 2007; 94(1-3): 45–9.
  41. Crow TJ. The 'big bang' theory of the origin of psychosis and the faculty of language. *Schizophr Res*. 2008; 102(1-3): 31–52.
  42. 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; 29(2): 63–76.
  43. Molina V, Reig S, Sanz J, Palomo T, Benito C, Sarramea F et al. Differential clinical, structural and P300 parameters in schizophrenia patients resistant to conventional neuroleptics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008; 32(1): 257–66.
-

44. Van Kammen DP, Schooler N. Are biochemical markers for treatment-resistant schizophrenia state dependent or traits? *Clin Neuropharmacol.* 1990; 13(1 Suppl): S16–28.
45. Garver DL, Nair TR, Christensen JD, Holcomb J, Ramberg J, Kingsbury S. Atrophic and static (neurodevelopmental) schizophrenic psychoses: premorbid functioning, symptoms and neuroleptic response. *Neuropsychopharmacology.* 1999; 21(1): 82–92.
46. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2001; 49(1-2): 1–52.
47. Pantelis C, Lambert TJ. Managing patients with “treatment-resistant” schizophrenia. *Med J Aust.* 2003; 178 Suppl: S62–66.
48. Hagger C, Buckley P, Kenny JT, Friedman L, Ubogy D, Meltzer HY. Improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine. *Biol Psychiatry.* 1993; 34(10): 702–12.
49. Meltzer HY, Okayli G. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. *Am J Psychiatry.* 1995; 152(2): 183–90.
50. Elkis H, Meltzer HY. Therapy-Resistant Schizophrenia. *Adv Biol Psychiatry.* 2010; 26: 114–28.
51. 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.
52. Elkis H, Meltzer HY. [Refractory schizophrenia]. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007; 29 (2 Suppl): S41–47.
53. Dursun SM, Deakin JF. Augmenting antipsychotic treatment with lamotrigine or topiramate in patients with treatment-resistant schizophrenia: a naturalistic case-series outcome study. *J Psychopharmacol.* 2001; 15(4): 297–301.
54. Javitt DC. Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, N-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions. *Int Rev Neurobiol.* 2007; 78: 69–108.
55. de Lucena D, Fernandes BS, Berk M, Dodd S, Medeiros DW, Pedrini M et al. Improvement of negative and positive symptoms in treatment-refractory schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with memantine as add-on therapy to clozapine. *J Clin Psychiatry.* 2009; 70(10): 1416–23.
56. Puri BK, Richardson AJ. Sustained remission of positive and negative symptoms of schizophrenia following treatment with eicosapentaenoic acid. *Arch Gen Psychiatry.* 1998; 55(2): 188–9.
57. Kulkarni J, Gavrilidis E, Wang W, Worsley R, Fitzgerald PB, Gurvich C et al. Estradiol for treatment-resistant schizophrenia: a large-scale randomized-controlled trial in women of child-bearing age. *Mol Psychiatry.* 2015; 20(6): 695–702.
58. Chanpattana W, Andrade C. ECT for treatment-resistant schizophrenia: a response from the far East to the UK. NICE report. *J ECT.* 2006; 22(1): 4–12.

