

اثر تزریق داخل صفاقی کلوزاپین بر کیندلینگ ایجاد شده توسط تزریق پنتیلین تترازول در موش های صحرائی

محمد رضا پالیزوان^{*۱}، مهسا چیت ساز^۲، شادی خادمی^۲

خلاصه

سابقه و هدف: کلوزاپین یکی از داروهای ضد جنون غیر مرسوم است که در بیماران مقاوم به داروهای ضد جنون مرسوم استفاده می‌شود. با توجه به تناقضات موجود در مورد اثرات این دارو بر روی تشنج، این مطالعه انجام شده است. هدف از انجام این مطالعه بررسی نقش کلوزاپین بر تشنج ایجاد شده به روش کیندلینگ شیمیایی در موش های صحرائی نر است.

مواد و روش ها: این مطالعه از نوع مداخله ای- تجربی است. در این تحقیق ۴۰ سر موش صحرائی نر نژاد ویستار به شکل تصادفی به پنج گروه تقسیم شدند. برای ایجاد کیندلینگ شیمیایی، پنتیلین تترازول با غلظتی که در ابتدا تشنج را نیست (۴۵ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن حیوان، داخل صفاقی) به موش ها تزریق شد. این کار ادامه پیدا کرد تا تمامی حیوانات ۳ بار پشت سر هم مرحله ۵ تشنج را از خود نشان دادند. ۴۸ ساعت پس از آخرین تزریق پنتیلین تترازول، با تزریق ۵ دوز مختلف کلوزاپین به گروه های مستقل موش ها، اثر تزریق دوزهای مختلف این دارو بر کیندلینگ به دست آمد. با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی، داده های گروه های مختلف مقایسه شدند. همچنین با استفاده از آزمون t زوج، نتایج حاصل برای هر گروه با نتایج ۴۸ ساعت قبل همان گروه مقایسه شد.

نتایج: نتایج این تحقیق نشان داد که کلوزاپین در دوز ۱ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن حیوان دارای بیشترین اثر تشنجی و در دوز ۷/۵ میلی گرم، دارای بیشترین اثر مهارى بر روی کیندلینگ شیمیایی با پنتیلین تترازول است.

نتیجه گیری: نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که دوزهای مختلف کلوزاپین دارای اثرات متفاوتی بر روی متغیرهای تشنجی هستند و احتمالاً اختلاف در نتایج گزارش شده در مورد اثرات کلوزاپین می تواند ناشی از به کار بردن دوزهای متفاوت در درمان و تحقیقات آزمایشگاهی باشد. بدین ترتیب که دوزهای مختلف کلوزاپین با اثر بر روی گیرنده های مختلف دوپامین می توانند اثرات تحریکی و یا مهارى ایجاد کنند.

واژگان کلیدی: کیندلینگ شیمیایی، پنتیلین تترازول، کلوزاپین، موش صحرائی

۱- دانشیار گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اراک

۲- دانشجوی پزشکی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اراک

* نویسنده مسوول: محمد رضا پالیزوان

آدرس: اراک، سردشت، دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

پست الکترونیک: palizvan@yahoo.com

تلفن: ۰۸۶۱ ۴۱۷۳۵۰۱-۷

دورنویس: ۰۸۶۱ ۴۱۷۳۵۲۹

تاریخ دریافت: ۸۷/۶/۳

تاریخ پذیرش نهایی: ۸۷/۳/۲۰

مقدمه

جنون مرسوم مقاومند. برای این دسته از بیماران از داروهای ضد جنون غیر رایج از جمله کلوزاپین استفاده می‌شود [۳]. این دارو در افراد مقاوم به داروهای ضد جنون رایج و افراد با علائم منفی اثرات چشم گیری دارد و بر خلاف داروهای معمول علائم خارج هرمی ایجاد نمی‌کند [۵، ۴]. از مهمترین عوارض جانبی این دارو که در ۲ تا ۴ درصد از افراد دیده می‌شود، تشنج است. طبق گزارشات Stevens و همکارانش، کلوزاپین سبب ایجاد تغییرات

اسکیزوفرنی شایع ترین نوع روان پریشی است. شیوع آن ۱-۲ درصد است و بر حسب علائم مثبت و منفی به دو نوع ۱ و ۲ تقسیم بندی می‌شود [۱]. همچنین، میزان شیوع آن در دو جنس مذکر و مؤنث به یک اندازه است [۲]. یکی از روش های درمان بیماران اسکیزوفرنیک، درمان دارویی با داروهای ضد جنون مرسوم و غیر مرسوم است. یک سوم بیماران به داروهای ضد

تشنج به سر می‌برد و ۴- مرحله حمله ای که حیوان پس از هر بار تزریق پنتیلین ترازول از خود نشان می‌دهد. داروی کلوزاپین (ساخت شرکت سیگما) در ابتدا در مقدار ۱۰۰ میکرولیتر HCl ۰/۱ مولار حل شد و سپس توسط سالیین رقیق گردید تا غلظت‌های مورد نظر به دست آمد. سپس غلظت‌های ۱، ۴، ۷/۵ و ۱۵ و ۲۵ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن حیوان استفاده شد. حیوانات به شکل تصادفی به پنج گروه (در هر گروه ۸ حیوان) تقسیم شده به هر گروه یکی از غلظت‌های قید شده در بالا تزریق شد. ۲۰ دقیقه پس از تزریق کلوزاپین برای ایجاد تشنج، داروی پنتیلین ترازول با دوز ۴۵ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن حیوان تزریق شد و پس از اندازه گیری پارامترهای تشنجی در آنها، با پارامترهای اندازه گیری شده در روز قبل از تزریق دارو مقایسه شد.

تجزیه و تحلیل آماری: برای مقایسه اثر هر یک از دوزهای داروی کلوزاپین بر کمیت‌های تشنجی، از آزمون t زوج استفاده شد (در مورد مقایسه مرحله حمله پس از مشخص شدن غیر نرمال بودن توزیع داده‌ها، با استفاده از آزمون K-S و آزمون Wilcoxon جهت مقایسه داده‌ها استفاده شد). برای مقایسه اثر دوزهای مختلف بر پارامترهای تشنجی از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون توکی و برای مرحله حمله، از آزمون Kruskal wallis استفاده گردید.

نتایج

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که تزریق دوزهای ۱، ۴، ۷/۵، ۱۵ و ۲۵ کلوزاپین اثرات متفاوتی بر روی متغیرهای تشنجی داشت. مقایسه پارامترهای تشنجی قبل و بعد از تزریق دوز یک میلی گرم کلوزاپین نشان داد که این دوز از دارو سبب تشدید تشنج در موش‌ها می‌گردد. مرحله حمله در تمامی موش‌ها پنج باقی ماند و نیز مدت زمان لازم برای رسیدن حیوان به مرحله دو (۰/۱۷) و پنج تشنج کاهش پیدا کرد. این کاهش در مورد مدت زمان لازم برای رسیدن حیوان به مرحله پنج تشنج معنی دار نبود (جدول شماره ۱). تزریق دوز ۴ میلی گرم کلوزاپین نیز به شکل معنی داری سبب افزایش شدت تشنج در حیوانات گردید، به شکلی که مدت زمان لازم برای رسیدن حیوان به مرحله دوم (۰/۰۳) و پنجم تشنج (۰/۱۹) کاهش پیدا کرد (جدول شماره ۱). تجزیه و تحلیل نتایج حاصل از تزریق دوز ۷/۵ میلی گرم کلوزاپین نشان داد که این دوز از دارو دارای اثرات مهاری بر روی تشنج است؛ به شکلی که مرحله حمله (۰/۰۵) و مدت زمانی که حیوان در مرحله پنج تشنج به سر می‌برد (۰/۱۳) به شکل معنی‌داری کاهش پیدا کرد (جدول شماره ۱). نتایج حاصل

شبه صرعی در EEG و ایجاد صرع در ۳ تا ۵ درصد از بیماران تحت درمان با دوزهای درمانی می‌شود [۶]. این در حالی است که در بررسی اثر کلوزاپین بر روی مدل‌های آزمایشگاهی ایجاد صرع، نتایج متفاوتی به دست آمده است. در حالی‌که Minabe و همکارانش گزارش کرده‌اند که تجویز حاد و مزمن کلوزاپین اثرات تشنج زایی بر تشنج‌های ناحیه هیپوکمپ دارد [۷]، George و Kulkarnis گزارش کرده‌اند که تجویز کلوزاپین دارای اثرات محافظتی بر علیه تشنج‌های استاتوس ناشی از پیلوکارپین است و نیز از تظاهرات رفتاری همچون تشنجات حرکتی پیشگیری کرده و مانع از پیشرفت کیندلینگ می‌گردد [۸]. به این ترتیب هدف از انجام این تحقیق بررسی دقیقتر اثر کلوزاپین بر روی صرع و یافتن پاسخی برای اثرات ضد و نقیضی است که برای کلوزاپین گزارش شده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع مداخله‌ای- تجربی است که بر روی ۴۰ راس موش صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم تهیه شده از انستیتو رازی انجام گرفته است. حیوانات در اتاقی با حرارت ۲۴ درجه سانتیگراد و شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند و آب و غذا به طور آزاد در اختیار آنها قرار داشت. به منظور بررسی استعداد حیوان‌ها برای ابتلا به کیندلینگ شیمیایی، داروی پنتیلین ترازول با غلظت ۴۵ میلی گرم به ازاء هر کیلو گرم وزن حیوان به شکل داخل صفاقی هر ۴۸ ساعت یک بار به آنها تزریق شد [۹]. پس از تزریق دارو، رفتارهای حیوان برای مدت ۲۰ دقیقه زیر نظر گرفته شد و پاسخ‌های تشنجی حیوان (مراحل حمله) بر اساس تحقیقات قبلی [۱۰] به شکل زیر طبقه بندی گردید. مرحله صفر= عدم پاسخ؛ مرحله اول= انقباض عضلات صورت و گوش‌ها؛ مرحله دوم= موج انقباضی بدن؛ مرحله سوم= پرش‌های میوکولونیک و ایستادن روی دو پا؛ مرحله چهارم= افتادن به پهلو و مرحله پنجم= افتادن به پشت و حملات عمومی تونیک و کلونیک. با ادامه یافتن تزریقات، به تدریج مرحله حمله در موش‌ها افزایش پیدا کرده و در نهایت موش‌ها به مرحله ۵ تشنج می‌رسیدند. پس از اینکه موش‌ها ۳ بار پی در پی مرحله پنج تشنج را از خود نشان دادند کیندل شده به حساب آمده و تزریق پنتیلین ترازول در آنها پایان می‌یافت. متغیرهای مهم مورد بررسی در این تحقیق عبارت بودند از: ۱- مدت زمانی که طول می‌کشد تا حیوان مرحله دوم تشنج را از خود نشان دهد. ۲- مدت زمانی که طول می‌کشد تا حیوان به مرحله ۵ تشنج برسد. ۳- مدت زمانی که حیوان در مرحله ۵

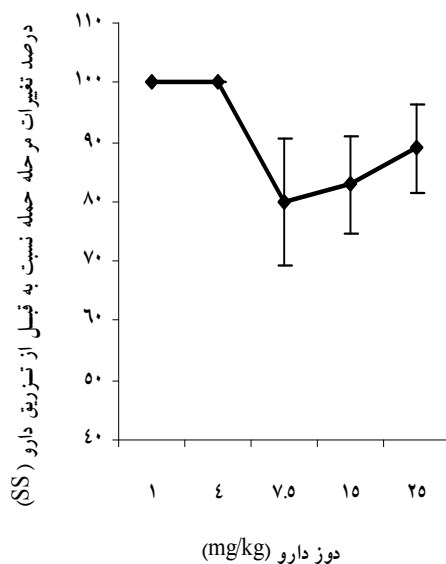
احتمالا ۴ میلی گرم کلوزاپین دارای بیشترین اثرات تحریکی و ۷/۵ میلی گرم این دارو دارای بیشترین اثرات مهار بر روی پارامترهای تشنجی است (نمودارهای شماره ۱ تا ۴).

از تزریق دوزهای ۱۵ و ۲۵ میلی گرم کلوزاپین نیز نشان دهنده اثرات مهار دوزهای بالای کلوزاپین بر روی پارامترهای تشنجی بود (جدول شماره ۱). در نهایت مقایسه اثرات دوزهای مختلف کلوزاپین بر روی پارامترهای تشنجی نشان داد که دوز ۱ و یا

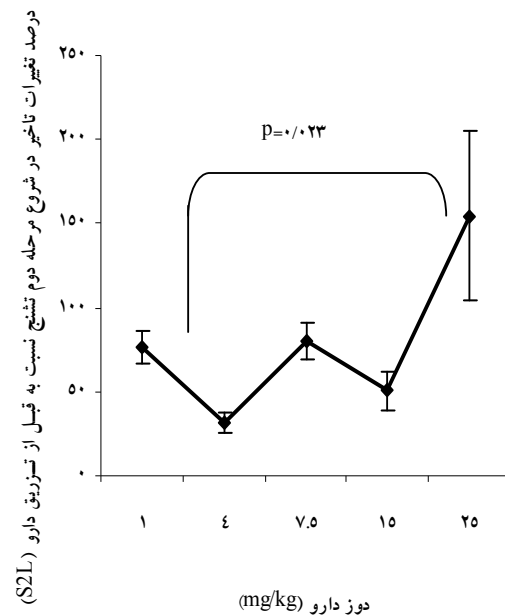
جدول شماره ۱- اثر دوز های مختلف کلوزاپین بر روی متغیرهای تشنجی موش های مورد مطالعه

		دوز دارو (میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)											
		۲۵		۱۵		۷/۵		۴		۱			
		قبل از تجویز	بعد از تجویز	قبل از تجویز	بعد از تجویز	قبل از تجویز	بعد از تجویز	قبل از تجویز	بعد از تجویز	قبل از تجویز	بعد از تجویز	مراحل آزمایش	
	SS	۴/۴۴±۰/۳۸	۵±۰/۰۰	۴/۱۴±۰/۴	۵±۰/۰۰	۴/۰۸±۰/۴۲	۵±۰/۰۰	۵±۰/۰۰	۵±۰/۰۰	۵±۰/۰۰	۵±۰/۰۰	$\bar{X} \pm SEM$	
	PV	۰/۱۸۰		۰/۶۸۳		۰/۰۵							
	S2L	۱۸۸/۸۹±	۱۸۹/۱۱±	۷۵/۰۰±	۲۱۹/۵۷±	۱۴۱/۵۸±	۱۸۸/۱۷±	۱۳۹/۸۶±	۴۷۵/۱۴±	۱۲۳/۵۵±	۱۶۳/۳۳±	$\bar{X} \pm SEM$	
	PV	۲۹/۶۷	۳۵/۸۶	۱۲/۱۵	۸۱/۴۹	۲۲/۱	۲۱/۳	۳۳/۱	۷۱/۹	۲۰/۳	۱۸/۵		
	S5L	۶۵۳/۳±	۳۶۳/۵±	۴۹۴/۴±	۲۸۴/۴±	۷۴۳/۳۳±	۴۵۰/۵±	۳۳۲±	۹۰۵±	۵۴۴/۸۸±	۱۴۶۷±	$\bar{X} \pm SEM$	
	PV	۶۷/۵۹	۵۶/۷۹	۸۰/۷۵	۸۱/۷۱	۹۵/۲۸	۷۱/۲۳	۱۳۸/۱۹	۹۰/۳۶	۱۳۵	۱۱۰/۶۸		
	S5D	۱۷/۷۸±	۲۳/۸۹±	۱۷/۸۵±	۲۴/۱۴±	۱۴/۵±	۲۴/۹۲±	۲۳/۱±	۳۶/۲۹±	۱۸/۵۵±	۱۹/۲۲±	$\bar{X} \pm SEM$	
	PV	۴/۲۲	۲/۳۴	۶/۵۰	۳/۳۳	۳/۸۷	۱/۵۷	۲/۵۳	۲/۶۳	۲/۴۳	۲/۱		

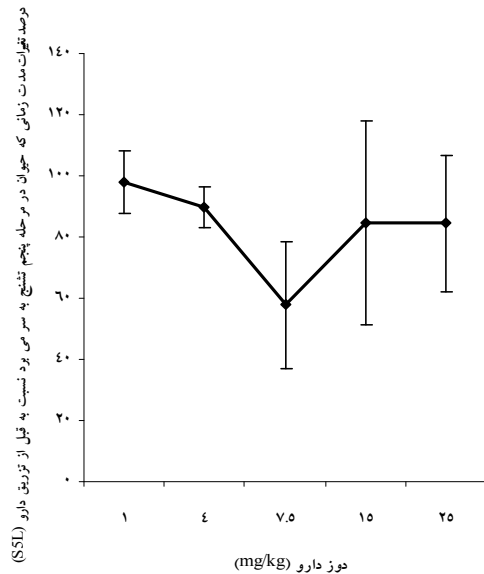
SS: مرحله حمله، S2L: مدت زمانی لازم برای رسیدن حیوان به مرحله دوم تشنج، S5L: مدت زمان لازم برای رسیدن حیوان به مرحله پنج تشنج، S5D: مدت زمانی که حیوان در مرحله پنج تشنج به سر می برد.



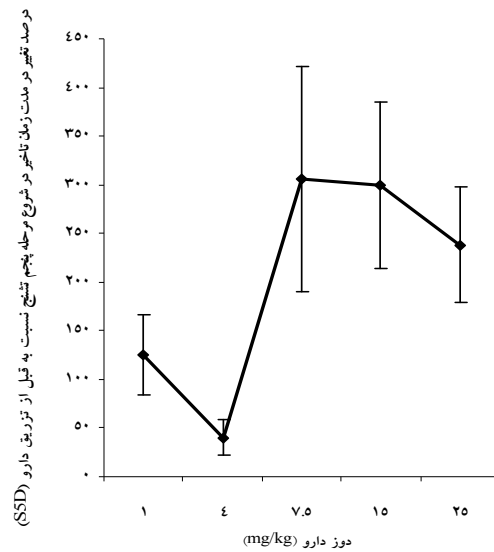
نمودار شماره ۲- مقایسه اثر دوزهای مختلف کلوزاپین بر درصد تغییرات مرحله حمله نسبت به قبل از تزریق دارو



نمودار شماره ۱- تاثیر دوزهای مختلف داروی کلوزاپین بر تاخیر در شروع مرحله دوم تشنج نسبت به مرحله قبل از تزریق دارو در موش های مورد مطالعه
 $P=0.023$ ؛ اختلاف بین دوزهای ۴ و ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن کلوزاپین



نمودار شماره ۴- مقایسه اثر دوزهای مختلف کلوزاپین بر درصد تغییرات مدت زمانی که حیوان در مرحله پنجم تشنج به سر می برد



نمودار شماره ۳- تاثیر دوزهای مختلف دارو بر درصد تغییرات مدت زمان تاخیر در شروع مرحله پنجم تشنج نسبت به مرحله قبل از تزریق دارو

دوز ۴ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم کلوزاپین سبب کاهش مدت زمان لازم برای رسیدن حیوان به مرحله ۲ و ۵ تشنج شده است. از طرف دیگر نتایج گزارش شده توسط George و Kulkarni نشان داده است که تزریق دوز بالای کلوزاپین نیز سبب مهار تشنج ایجاد شده توسط پنتیلن ترازول می گردد [۸]. نتایج ما نیز نشان داد که تزریق دوز ۷/۵ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن حیوان، مرحله حمله و مدت زمانی که حیوان در مرحله پنج تشنج به سر می برد را به شکل معنی داری کاهش داده است. به این ترتیب به نظر می رسد که کلوزاپین در دوزهای کم اثرات تحریکی و در دوزهای بالاتر اثرات مهاری دارد. یکی از شایع ترین فرضیه ها در مورد بیماری اسکیزوفرنی اختلال در سیستم دوپامینرژیک مغز است. داروهای ضد جنون رایج همانند هالوپریدول، بر روی نورون های دوپامینرژیک اثر می کنند. اثر ضد جنون این داروها از طریق گیرنده های دوپامینی D2 انجام می گیرد [۱۳، ۱۴]. این تئوری اولیه دوپامینی اسکیزوفرنی با مشاهده اثر داروهای ضد جنون جدید (آتیپیک) مورد تردید قرار گرفته است. به عنوان مثال کلوزاپین با غلظتی به مراتب کمتر از آنچه بتواند بر روی گیرنده های D2 اثر کند، اثرات ضد جنون خود را ایجاد می نماید [۱۵]. بنابراین به نظر می رسد که احتمالاً کلوزاپین باید اثرات خود را از طریق مکانیسم های دیگری به جز گیرنده های D2 اعمال کند. تحقیقات نشان داده است که کلوزاپین توانایی بیشتری برای اتصال به گیرنده های D1 تا گیرنده های D2 دارد [۱۶-۱۸]. شواهد نشان می دهند که کلوزاپین اثر آگونیستی بر روی گیرنده های D1 دارد. عنوان مثال، اثرات هیپوترمی کلوزاپین را می توان با آنتاگونیست

بحث

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که کلوزاپین در دوزهای مختلف دارای اثرات متفاوتی بر روی متغیرهای تشنجی است. در حالی که دوز ۷/۵ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن حیوان کلوزاپین دارای اثرات مهاری بر روی کیندلینگ شیمیایی با پنتیلن ترازول می باشد، دوزهای پایین تر آن یعنی دوزهای ۱ و ۴ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن حیوان دارای اثرات تحریکی بر روی متغیرهای تشنجی هستند. در بسیاری از مطالعات کلینیکی گزارش کرده اند که مصرف کلوزاپین می تواند در بیماران با عدم علائم صرعی، سبب ایجاد صرع گردد. Devinsky و همکارانش گزارش کرده اند که از میان ۱۴۱۸ بیماری که داروی کلوزاپین را مصرف می کردند، ۲/۸ درصد تشنج را از خود نشان دادند. به این ترتیب خطر تشنج در این بیماران در طی ۱۰ سال درمان با کلوزاپین به میزان ۱۰ درصد افزایش پیدا کرده بود. این محققین تاکید کرده اند که خطر ابتلا به تشنج در این بیماران وابسته به دوز بوده و بیشترین میزان تشنج در بیمارانی که دوز دریافتی آنها ۵۹۹ میلی گرم بود مشاهده شد [۱۱]. از طرف دیگر Wilson و Claussen نیز بروز تشنج در ۱۰ درصد از بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی که کلوزاپین دریافت می کردند را گزارش کردند، با این تفاوت که دوز دریافتی کلوزاپین در این بیماران ۲۳۷ میلی گرم در روز بود [۱۲]. اگر متوسط وزن بیماران را در این دو گزارش ۷۰ کیلو گرم فرض کنیم، دوز مصرفی کلوزاپین ۸/۵ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن در تحقیق اول و ۳/۴ میلی گرم در تحقیق دوم به دست می آید. نتایج ما نیز نشان می دهد که تزریق

نتیجه گیری

از مجموع داده‌های حاصل از این مطالعه می‌توان نتیجه گیری کرد که احتمالاً کلوزاپین در دوزهای کم که معمولاً برای درمان مورد استفاده قرار گیرد، از طریق اثر بر روی گیرنده‌های D1 دارای اثرات تحریکی در ایجاد تشنج است، در حالی که در دوزهای بالاتر با اثر بر روی گیرنده‌های D2 و نیز گیرنده‌های سروتونینی 1A اثرات مهاري بر روی تشنج ایجاد می‌کند.

تشکر و قدردانی

این تحقیق نتیجه پایان نامه دانشجویی خانم مهسا چیت-ساز می‌باشد که بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی اراک تشکر می‌گردد.

اختصاصی گیرنده D1 آنتاگونیست کرد [۱۹]. Cepeda و همکارانش گزارش کرده‌اند که گیرنده‌های D1 تحریک پذیری نورونی را در قشر مغز افزایش می‌دهند و مغز را مستعد ایجاد حملات صرعی می‌نمایند [۲۰]. به این ترتیب به نظر می‌رسد که احتمالاً تزریق دوز کم کلوزاپین با اثر بر روی گیرنده‌های دوپامینی D1 و تحریک این گیرنده‌ها و از طریق افزایش تحریک پذیری نورونی سبب افزایش حملات صرعی در بیماران و حیوانات مورد آزمایش می‌گردد. از طرف دیگر به نظر می‌رسد که احتمالاً افزایش دوز کلوزاپین با اثر بر روی گیرنده‌های مختلف در سیستم اعصاب مرکزی از جمله گیرنده‌های دوپامینی D2 [۲۰] و نیز گیرنده‌های سروتونینی 1A [۲۱] سبب ایجاد اثرات مهاري بر روی سیستم عصبی می‌گردد. با این حال برای تایید و یا رد این نوع از مکانیسم عمل کلوزاپین تحقیقات مجزای دیگری مورد نیاز است.

References:

- [1] McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC med* 2004;2:13.
- [2] Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* 2005;2(5):e141.
- [3] Breier A. Developing drugs for cognitive impairment in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2005;31(4):816-22.
- [4] Lambert TJ, Castle DJ. Pharmacological approaches to the management of schizophrenia. *Med J Aust* 2003;178:S 57-61.
- [5] Meltzer HY, Huang M. In vivo actions of atypical antipsychotic drug on serotonergic and dopaminergic systems. *Prog Brain Res* 2008;172:177-97.
- [6] Stevens JR, Denney D, Szot P. Kindling with clozapine: behavioral and molecular consequences. *Epilepsy Res* 1996;26(1):295-304.
- [7] Minabe Y, Watanabe K, Nishimura T, Ashby CR Jr. Acute and chronic administration of clozapine produces greater proconvulsant actions than haloperidol on focal hippocampal seizures in freely moving rats. *Synapse* 1998;29(3):272-8.
- [8] George B, Kulkarni SK. Protective effect of clozapine against pentylenetetrazol convulsions and kindling. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1998;20(5):395-401.
- [9] Palizvan MR, Fathollahi Y, Semnani S, Hajezadeh S, Mirnajafizadh J. Differential effects of pentylenetetrazol-kindling on long-term potentiation of population excitatory postsynaptic potentials and population spikes in the CA1 region of rat hippocampus. *Brain Res* 2001;898(1):82-90.
- [10] Zhao D, Leung LS, Boon F, Cain DP. Persistent physiological effects caused by a single pentylenetetrazol induced seizure in neonatal rats. *Brain Res Dev Brain Res* 1994;80(1-2):190-8.
- [11] Devinsky O, Honigfeld G, Patin J. Clozapine-related seizures. *Neurology* 1991;41(3):369-71.
- [12] Wilson WH, Claussen AM. Seizures associated with clozapine treatment in a state hospital. *J Clin Psychiatry* 1994;55(5):184-8.
- [13] Condray R, Yao JK, Steinhauer SR, van Kammen DP, Reddy RD, Morrow LA. Semantic memory in schizophrenia: association with cell membrane essential fatty acids. *Schizophr Res* 2008;106(1):13-28.
- [14] Kuroki T, Nagao N, Nakahara T. Neuropharmacology of second-generation antipsychotic drugs: a validity of the serotonin-dopamine hypothesis. *Prog Brain Res* 2008;172:199-212.
- [15] Talvik M, Nordstrom AL, Nyberg S, Olsson H, Halldin C, Farde L. No support for regional selectivity in clozapine-treated patients: a PET study with [(11)C]raclopride and [(11)C]FLB 457. *Am J Psychiatry* 2001;158(6): 926-30.
- [16] Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF, Marsh RD, Moore NA, Tye NC, et al. Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology* 1996;14(2):87-96.

- [17] Schotte A, Janssen PF, Gommeren W, Luyten WH, Van Gompel P, Lesage AS, et al. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology* 1996;124(1-2):57-73.
- [18] Nordstrom AL, Farde L, Nyberg S, Karlsson P, Halldin C, Sedvall G. D1, D2, and 5-HT2 receptor occupancy in relation to clozapine serum concentration: a PET study of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995;152(10):1444-9.
- [19] Ahlenius S. Clozapine: dopamine D1 receptor agonism in the prefrontal cortex as the code to decipher a Rosetta stone of antipsychotic drugs. *Pharmacol Toxicol* 1999;84(5):193-6.
- [20] Cepeda C, Li Z, Cromwell HC, Altemus KL, Crawford CA, Nansen EA, et al. Electrophysiological and morphological analyses of cortical neurons obtained from children with cata-strophic epilepsy: dopamine receptor modulation of glutamatergic responses. *Dev Neurosci* 1999;21(3-5):223-35.
- [21] Sedvall GC. Neurobiological correlates of acute neuroleptic treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11 Suppl. 2:41-6.