

اثر تزریق داخل صفاقی کلوzapین بر کیندلینگ ایجاد شده توسط تزریق پنتیلن ترازوول در موش های صحرایی

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

خلاصه

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

مواد و روش ها: این مطالعه از نوع مداخله ای - تجربی است. در این تحقیق ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به شکل تصادفی به پنج گروه تقسیم شدند. برای ایجاد کیندلینگ شیمیایی، پنتیلن ترازوول با غلظتی که در ابتداء تشنج زا 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 خود نشان دادند. ۴۸ ساعت پس از آخرین تزریق پنتیلن ترازوول، با تزریق ۵ دوز مختلف کلوzapین به گروه های مستقل موش ها، اثر تزریق دوز های مختلف این دارو بر کیندلینگ به دست آمد. با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تغییری توکی، داده های گروه های مختلف مقایسه شدند. همچنین با استفاده از آزمون α زوج، نتایج حاصل برای هر گروه با نتایج ۴۸ ساعت قبل همان گروه مقایسه شد.

نتایج: نتایج این تحقیق نشان داد که کلوzapین 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 مهاری بر روی کیندلینگ شیمیایی با پنتیلن ترازوول است.

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

وازگان کلیدی: کیندلینگ شیمیایی، پنتیلن ترازوول، کلوzapین، موش صحرایی

۱- دانشیار گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اراک

۲- دانشجوی پزشکی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اراک

* نویسنده مسؤول: محمد رضا پالیزوان

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

پست الکترونیک: palizvan@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۷/۶/۳

تلفن: ۰۸۶۱ ۴۱۷۳۵۰۱-۷

تاریخ پذیرش نهایی: ۸۸/۳/۲۰

دورنويis: ۰۸۶۱ ۴۱۷۳۵۲۹

جنون مرسوم مقاوم نداشت. برای این دسته از بیماران از داروهای ضد جنون غیر رایج از جمله کلوzapین استفاده می شود [۳]. این دارو در افراد مقاوم به داروهای ضد جنون رایج و افراد با عالم منفی اثرات چشم گیری دارد و بر خلاف داروهای معمول عالم خارج هر می ایجاد نمی کند [۴،۵]. از مهمترین عوارض جانبی این دارو که در ۲ تا ۴ درصد از افراد دیده می شود، تشنج است. طبق گزارشات Stevens و همکارانش، کلوzapین سبب ایجاد تغییرات

مقدمه

اسکیزوفرنی شایع ترین نوع روان پریشی است. شیوع آن

۲- درصد است و بر حسب علامت مثبت و منفی به دو نوع ۱ و ۲ تقسیم بندی می شود [۱]. همچنین، میزان شیوع آن در دو جنس مذکور 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 حمله‌ای که حیوان پس از هر بار تزریق پتیلن ترازوول از خود نشان می‌دهد. داروی کلوزاپین (ساخت شرکت سیگما) در ابتدا در مقدار ۱۰۰ میکرولیتر HCl ۰/۱ مولار حل شد و سپس توسط سالین ریقی گردید تا غلظت‌های ۲۵ و ۱۵ و ۷/۵ میلی‌گرم به دست آمد. سپس غلظت‌های ۱، ۴، ۸ و ۲۰ 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 پتیلن ترازوول با دوز ۴۵ میلی‌گرم 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 χ^2 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 و ۲۵ کلوزاپین اثرات متفاوتی بر روی متغیرهای تشنجی داشت. مقایسه پارامترهای تشنجی قبل و بعد از تزریق دوز یک میلی‌گرم 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 ($p=0/017$) 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 میلی‌گرم 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 ($p=0/003$) و پنجم تشنج ($p=0/019$) کاهش پیدا کرد (جدول شماره ۱). تجزیه و تحلیل نتایج حاصل از تزریق دوز ۷/۵ میلی‌گرم کلوزاپین نشان داد که این دوز از دارو دارای اثرات مهاری بر روی تشنج است؛ به شکلی که مرحله حمله ($p=0/05$) و مدت زمانی که حیوان در مرحله پنج تشنج به سر می‌برد ($p=0/013$) به شکل معنی داری کاهش پیدا کرد (جدول شماره ۱). نتایج حاصل

شبیه 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 حالی که 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 کیندیلینگ می‌گردد [۸]. به این ترتیب هدف از انجام این تحقیق بررسی دقیقت 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 انتستیتو 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 کیندیلینگ شیمیابی، داروی پتیلن ترازوول با غلظت ۴ میلی‌گرم 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= انصباب اضلاع عضلات صورت و گوش‌ها؛ مرحله دوم= موج انقباضی بدن؛ مرحله سوم= پرش‌های میوکلونیک و ایستادن روی دو پا؛ مرحله چهارم= افتادن به پهلو و مرحله پنجم= افتادن به پشت و حملات عمومی توئینیک 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 پتیلن ترازوول در آنها پایان می‌یافتد. 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 تشنج به سر می‌برد.

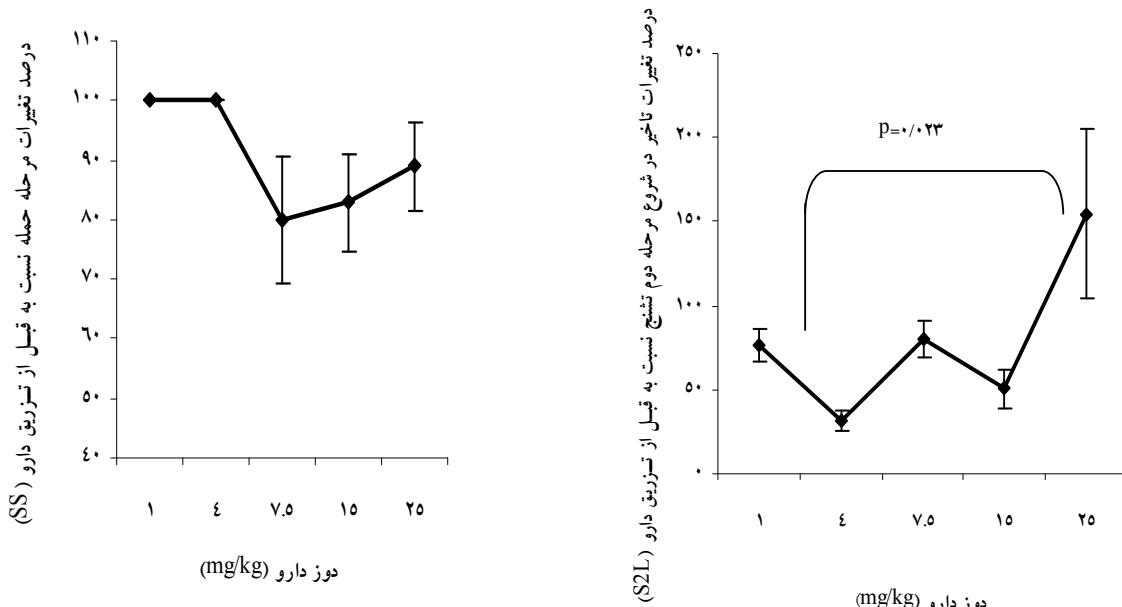
احتمالاً ۴ میلی گرم کلوzapین دارای بیشترین اثرات تحریکی و ۷/۵ میلی گرم این دارو دارای بیشترین اثرات مهاری بر روی پارامترهای تشنجی است (نمودارهای شماره ۱ تا ۴).

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

جدول شماره ۱- اثر دوزهای مختلف کلوzapین بر روی متغیرهای تشنجی موش‌های مورد مطالعه

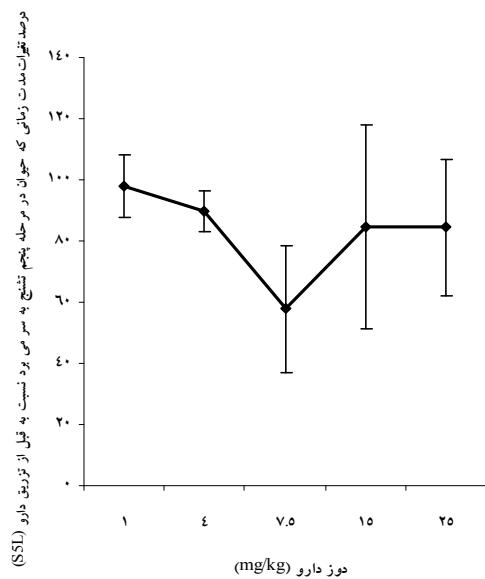
دوز دارو (میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)										مراحل آزمایش تجویز
۲۵	۱۵	۷/۵	۴	۱	۲۵	۱۵	۷/۵	۴	۱	
بعد از تجویز	قبل از تجویز	بعد از تجویز	قبل از تجویز	بعد از تجویز	بعد از تجویز	قبل از تجویز	بعد از تجویز	قبل از تجویز	بعد از تجویز	
۴/۴۴±۰/۳۸	۵±۰/۰۰	۴/۱۴±۰/۴	۵±۰/۰۰	۴/۰۸±۰/۴۲	۵±۰/۰۰	۵±۰/۰۰	۵±۰/۰۰	۵±۰/۰۰	۵±۰/۰۰	$\bar{X} \pm SEM$
۰/۱۸۰	۰/۶۸۳	۰/۰۵								SS
۱۸۸/۸۹± ۲۹/۶۷	۱۸۹/۱۱± ۳۵/۸۶	۷۰/۰۰± ۱۲/۱۰	۲۱۹/۵۷± ۸۱/۴۹	۱۴۱/۰۸± ۲۲/۱	۱۸۸/۱۷± ۲۱/۳	۱۳۹/۸۶± ۳۳/۱	۴۷۵/۱۴± ۷۱/۹	۱۲۳/۵۰± ۲۰/۳	۱۶۳/۳۳± ۱۸/۵	$\bar{X} \pm SEM$
۰/۹۹۶	۰/۱۱۳	۰/۱۳۸								S2L
۶۰۳/۳± ۷۷/۵۹	۳۷۳/۵± ۵۶/۷۹	۴۹۴/۴± ۸۰/۷۵	۲۸۴/۴± ۸۱/۷۱	۷۴۳/۳۳± ۹۵/۲۸	۴۰/۰± ۷۱/۲۳	۳۳۲± ۱۳۸/۱۹	۹۰/۰± ۹۰/۳۶	۵۴۴/۸۸± ۱۳۵	۱۴۶۷± ۱۱۰۶۸	$\bar{X} \pm SEM$
۰/۰۲۱	۰/۲۰۷	۰/۰۷۱								S5L
۱۷/۷۸± ۴/۲۲	۲۳/۸۹± ۲/۳۴	۱۷/۸۵± ۶/۵۰	۲۴/۱۴± ۳/۳۳	۱۴/۰± ۳/۸۷	۲۴/۹۷± ۱/۵۷	۲۳/۱± ۲/۵۳	۲۶/۲۹± ۲/۶۳	۱۸/۰۵± ۲/۴۳	۱۹/۲۲± ۲/۱	$\bar{X} \pm SEM$
۰/۲۸۹	۰/۴۶۳	۰/۰۱۳								S5D
										PV

SS: مرحله حمله، S2L: مدت زمان لازم برای رسیدن حیوان به مرحله دوم تشنج، S5L: مدت زمانی که حیوان در مرحله پنجم تشنج به سر می‌برد.



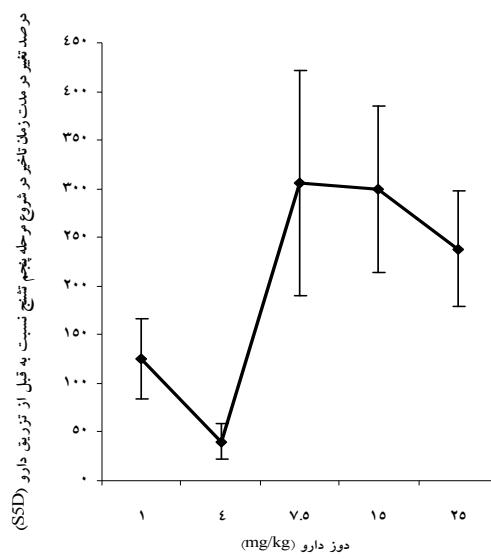
نمودار شماره ۲- مقایسه اثر دوزهای مختلف کلوzapین بر درصد تغییرات مرحله حمله نسبت به مرحله قبل از تزریق دارو

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



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

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 Kulkarni و George نشان داده است که تزریق دوز بالای کلوزاپین نیز سبب مهار تشنج ایجاد شده توسط پنتیلن ترازوول 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 پنجم 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 درمورد 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 (آتبیک) 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



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

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 کیندیلینگ شیمیابی با پنتیلن ترازوول 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 علاطم 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 کلوzapین 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 مهاری 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 ارک تشکر می‌گردد.

اختصاصی گیرنده D1 آناتاگونیزه 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 کلوzapین 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 کلوzapین 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 مهاری بر روی سیستم عصبی می‌گردد. با این حال برای تأیید و یا رد این نوع از مکانیسم عمل کلوzapین 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, Semnanian S, Hajezadeh S, Mirnajafizad 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 catastrophic 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.