

ارزیابی نسبت پلاسمایی مس به روی در بیماران اسکیزوفرن

چکیده

زمینه و هدف: مس و روی عناصر نوروکتیوی هستند که می‌توانند در طول فعالیت نوروئی، در سیناپس‌ها آزاد شوند. این دو عنصر در نوروپاتولوژی بیماری آلزایمر، *Menkes disease*، بیماری ویلسون، *Pick disease*، سکت و تشنج نقش دارند. غلظت‌های خونی مس و روی در بافت‌ها، انعکاسی از حالت‌های مختلف فیزیولوژیک و پاتولوژیک است. منظور از مطالعه حاضر، بررسی سطوح پلاسمایی مس (Cu) و روی (Zn) در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا و مقایسه نسبت‌های پلاسمایی مس به روی آنها با گروه شاهد بود.

روش بررسی: این مطالعه مورد شاهدی روی ۴۰ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنی و ۵۰ داوطلب سالم که بت صورت تصادفی وارد مطالعه شدند، در مرکز اورژانس دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شد. معیارهای خروج از مطالعه شامل بیماری‌های روانی دیگر، حاملگی، بیماری‌های اندوکراین، اتوایمیون، کبدی، کلیوی و همچنین مصرف داروهای تاثیرگذار بر متابولیسم مس و روی مانند داروهای ضد تشنج، کتراسپتیب و گلوکوکورتیکوئید بود. نمونه‌های خونی به صورت ناشتا در ساعات ۷ الی ۹ صبح گرفته شد و غلظت پلاسمایی مس و روی آنها با استفاده از یک دستگاه جذب اتمی (Perkin Elmer GmbH) مورد سنجش واقع شد. آزمون تی دوطرفه برای تجزیه تحلیل آماری مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها: میانگین و خطای معیار غلظت پلاسمایی مس در گروه مورد و شاهد به ترتیب 145 ± 28 و 65 ± 3 میکروگرم در دسی‌لیتر تعیین شد ($P < 0/05$). میانگین و خطای معیار غلظت پلاسمایی روی در گروه مورد و شاهد به ترتیب 67 ± 2 و 81 ± 4 میکروگرم در دسی‌لیتر تعیین گردید ($P < 0/05$). نسبت میانگین مس به روی در گروه شاهد $0/04 \pm 0/87$ و در گروه مورد $0/38 \pm 0/07$ بود ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان‌دهنده نقش مس و روی در پاتوفیزیولوژی بیماری اسکیزوفرنیا می‌باشد. علاوه بر این، ارزیابی نسبت مس به روی پلاسمایی می‌تواند به عنوان یک شاخص در بیماری اسکیزوفرنیا سودمند باشد.

کلید واژه‌ها: جذب اتمی - مس - روی - اسکیزوفرنیا

دکتر داوود فرزین

دانشیار فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

دکتر نازنین منصوری

پزشک عمومی

دکتر طاهره یزدانی

پزشک عمومی

دکتر پونه ابراهیمی

دکترای شیمی تجزیه

دکتر مهران ضراغی

متخصص روانپزشکی

عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

دکتر پرویا آذری

متخصص روانپزشکی

عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

دکتر سیدحمزه حسینی

متخصص روانپزشکی

عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

نویسنده مسؤل: دکتر داوود فرزین

پست الکترونیکی: davoodfarzin@yahoo.com

نشانی: ساری، کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد

مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم (ص)، دانشکده پزشکی ساری

آزمایشگاه فارماکولوژی

تلفن: ۰۱۵۱-۳۲۴۱۰۳۱

نمابر: ۳۲۴۷۱۰۶

وصول مقاله: ۸۵/۲/۳۰

اصلاح نهایی: ۸۵/۹/۲۵

پذیرش مقاله: ۸۵/۱۲/۲

مقدمه

حساسیت کمتری برخوردار بود. بنابراین ارزیابی غلظت‌های خونی مس و روی در بیماران اسکیزوفرنیک با استفاده از روش‌های نوین تشخیصی و آزمایشگاهی ضروری به نظر می‌رسد. منظور از مطالعه حاضر، تعیین و مقایسه سطوح پلاسمایی مس (Cu)، روی (Zn) و نسبت پلاسمایی مس به روی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا و افراد گروه شاهد بود. برای ارزیابی غلظت‌های پلاسمایی مس و روی، از تکنیک حساس جذب اتمی (Atomic absorption) بهره گرفته شد.

روش بررسی

در این مطالعه مورد شاهدهی، ۴۰ بیمار اسکیزوفرنیک بستری شده در مرکز اعصاب و روان زارع شهرستان ساری (تنها مرکز ارجاعی استان مازندران) که تشخیص بیماری آنها به وسیله دو روانپزشک براساس معیار DSM-IV تایید شده بود، با دوره Wash out یک هفته‌ای وارد مطالعه شدند. محدوده سنی بیماران ۲۰ الی ۵۰ سال و از هر دو جنس بود. افراد داوطلب سالم وارد شده به گروه شاهد (۵۰ نفر) نیز با رعایت همانندسازی (Matching)، از هر دو جنس با محدوده سنی ۲۰ الی ۵۰ سال بود. این افراد سابقه اختلالات روانی و شخصیتی نداشتند و قبل از ورود به مطالعه نیز وضعیت سلامت روانی آنها با استفاده از پرسشنامه سلامت عمومی (GHQ-28) مورد ارزیابی قرار گرفت. معیارهای خروج در این مطالعه وجود هرگونه بیماری روانی دیگر، حاملگی، بیماری‌های اندوکراین، اتوایمیون، قلبی-عروقی، کبدی، کلیوی، آلرژیک، سوء مصرف مواد مخدر و مصرف داروهای تاثیرگذار بر متابولیسم مس و روی مانند داروهای ضد تشنج، کنتراستپتیو و گلوکوکورتیکوئید بود. نمونه‌های خونی در حالت ناشتا و در ساعات ۷ الی ۹ صبح گرفته شد. بدین منظور ۱۰ میلی‌لیتر خون افراد مورد مطالعه به داخل لوله‌های پلی‌پروپیلن حاوی ماده ضد انعقاد اگزالات سدیم منتقل شد. پس از سانتریفوژ کردن و جدا کردن پلاسما، غلظت پلاسمایی مس و روی از طریق روش آنالیز جذب اتمی با استفاده از یک دستگاه جذب اتمی (100 Perkin Elmer model flam atomic absorption, Germany) اندازه‌گیری شد. بر طبق گزارش‌ها، تعیین غلظت پلاسمایی مس و روی، شاخص بهتری نسبت به تعیین غلظت سرمی آنها است (۲۷). محدوده غلظت پلاسمایی طبیعی مس،

مس و روی عناصر نورواکتیوی هستند که می‌توانند در طول فعالیت نورونی در سیناپس‌ها آزاد شوند. این دو عنصر در نورویاتولوژی بیماری‌هایی نظیر آلزایمر، Pick disease، Menkes، بیماری ویلسون، سکته و تشنج نقش دارند (۷-۱). غلظت خونی و بافتی مس و روی انعکاسی از حالت‌های مختلف فیزیولوژیک و پاتولوژیک است. متوسط مس موجود در رژیم غذایی روزانه، در حدود ۰/۶ الی ۱/۶ میلی‌گرم است. مقدار مصرف غذایی توصیه شده برای مس، ۱/۵ الی ۳ میلی‌گرم در روز است (۸). گوشت، حبوبات و صدف منابع غنی از مس رژیم غذایی هستند (۹). بیشتر از ۸۰ درصد مس موجود در پلاسما به سروپلاسمین و باقیمانده نیز به طور عمده به آلبومین متصل می‌شوند. کمبود اکتسابی مس به علت توزیع گسترده آن در منابع غذایی و همچنین نیاز کم بدن به آن نادر است، ولی کمبود مس در مواردی مانند سوء تغذیه به ویژه در کودکان، یا بیماری‌هایی که از طریق ویدی و بدون استفاده از مکمل‌های مس تغذیه می‌شوند و همچنین در افرادی که مقادیر زیادی روی یا اسید اسکوریک مصرف می‌کنند، دیده می‌شود (۱۰ و ۱۱). کمبود مس با علائمی نظیر آنمی، نوتروپنی و اختلالات استخوانی همراه است (۱۲). نیاز روزانه بدن به روی از فردی به فرد دیگر متفاوت می‌باشد. این نیاز در کودکان ۵ الی ۱۰ میلی‌گرم، در مردان ۱۵ میلی‌گرم، در زنان غیر حامله ۱۲ میلی‌گرم، در زنان حامله ۱۵ میلی‌گرم و در زنان شیرده ۱۶ الی ۱۹ میلی‌گرم است. روی مورد نیاز بدن معمولاً از طریق رژیم غذایی تامین می‌شود. روی در تمام ارگان‌های زنده و به طور گسترده‌ای در غذاها وجود دارد. کمبود این فلز می‌تواند علائمی نظیر اگزما، آکنه، پسوریازیس، عدم التیام زخم، تاخیر در رشد، تاخیر در بلوغ جنسی و تضعیف سیستم ایمنی را ایجاد کند (۱۸-۱۳).

اگرچه در بعضی مطالعات، افزایش غلظت خونی مس و کاهش غلظت خونی روی در بیماران اسکیزوفرنیک گزارش شده است (۲۶-۱۹)، ولی این یافته‌ها تاکنون از طرف مراجع علمی معتبر مورد تایید قرار نگرفته است. زیرا اغلب این مطالعات قدیمی بوده و متعلق به زمانی است که شیوه‌های تشخیص در روانپزشکی و روش‌های آزمایشگاهی از

دستگاه اتمیک ایزوتوپ آسپیره می نمودیم و اجازه می دادیم تا جذب حاصل پایدار شود. برای هر نمونه پلاسمایی سه بار عمل ثبت جذب صورت می گرفت و در نهایت، میانگین سه جذب به دست آمده برای هر نمونه پلاسمایی در معادله خط حاصل از محلول های استاندارد مس و روی وارد می شد تا بدین وسیله غلظت پلاسمایی مس و روی مشخص شود. پس از مشخص شدن غلظت ها، میانگین نسبت غلظت پلاسمایی مس به روی در دو گروه بیمار و شاهد محاسبه و با آزمون آماری T دوطرفه مقایسه شد. داده های کیفی نیز با استفاده از آزمون کای اسکور متعاقب آن آزمون دقیق فیشر مورد مقایسه قرار گرفت. تفاوت با ارزش P بزرگتر از ۰/۰۵ در هر نقطه معنی دار تلقی گردید.

یافته ها

میانگین سنی ($\pm SE$) بیماران $32/77 \pm 8/69$ و میانگین سنی ($\pm SE$) گروه شاهد $31/44 \pm 9/87$ بود که از نظر آماری تفاوت معنی داری نداشتند ($OR=0/6508$). گروه ۴۰ نفره بیمار متشکل از ۳۵ مرد و ۵ زن و گروه ۵۰ نفره شاهد متشکل از ۴۱ مرد و ۹ زن بود که از نظر آماری بین دو گروه تفاوتی وجود نداشت ($OR=1/537$). در گروه بیمار ۲۳ نفر و در گروه شاهد ۲۱ نفر سیگاری بودند. این تفاوت نیز از نظر آماری معنی دار نبود ($OR=0/5352$).

غلظت پلاسمایی مس در بیماران اسکیزوفرنیک به طور معنی داری بیشتر از افراد گروه شاهد ($P<0/05$) و غلظت پلاسمایی روی در بیماران اسکیزوفرنیک کمتر از افراد گروه شاهد ($P<0/05$) بود (نمودار ۱).



نمودار ۱: غلظت های پلاسمایی مس و روی در بیماران اسکیزوفرنیک و افراد گروه شاهد

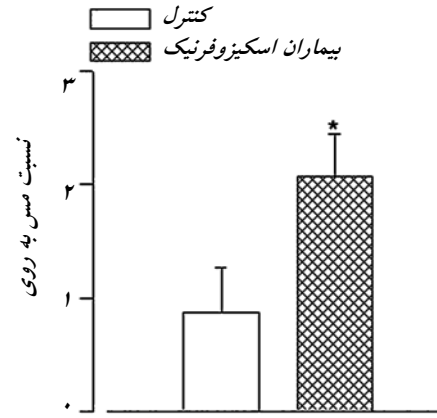
۷۰ الی ۱۵۵ میکروگرم بر دسی لیتر و غلظت پلاسمایی روی، ۶۰ الی ۱۳۰ میکروگرم بر دسی لیتر می باشد. در آنالیز جذب اتمی، نمونه های پلاسمایی با محلول گلیسرول (Merck, Germany) ۱۰ درصد (حجمی/حجمی)، برای تعیین غلظت مس) یا با محلول گلیسرول ۵ درصد (حجمی/حجمی، برای تعیین غلظت روی) رقیق شدند. برای کالیبراسیون دستگاه و به دست آوردن معادله های خط، محلول هایی با غلظت استاندارد ۵۰۰، ۱۰۰۰، ۲۰۰۰ و ۲۵۰۰ میکروگرم در لیتر مس در گلیسرول ۱۰ درصد و ۱۰۰، ۲۰۰، ۳۰۰ و ۴۰۰ میکروگرم در لیتر روی در گلیسرول ۵ درصد تهیه شد. این محلول ها قادر به کالیبره کردن دستگاه برای تعیین غلظت های پلاسمایی مس و روی در محدوده ۵۰ الی ۲۵۰ میکروگرم در دسی لیتر بودند (۲۸). عمل کالیبراسیون دستگاه به دفعات و در هر زمانی که نمونه ها برای ارزیابی غلظت پلاسمایی مس و روی به آزمایشگاه منتقل می شد، صورت می گرفت تا بدین وسیله عوامل مداخله گر محیطی نظیر درجه حرارت، رطوبت و غیره حذف شوند. تنظیمات دستگاه شامل استفاده از لامپ های اختصاصی مس و روی (Hollow cathode lamps) و بهینه کردن (Optimization) طول موج در محدوده ۳۲۴/۷ نانومتر برای مس و ۲۱۳/۹ نانومتر برای روی و استفاده از مخلوط استاندارد هوا با استیلن برای ایجاد شعله بود تا دستگاه به ماکزیم حساسیت خود برسد. برای هر غلظت استاندارد مس و روی حداقل سه بار جذب خوانده می شد. سپس از میانگین سه جذب ثبت شده برای تعیین معادله خط کالیبراسیون استفاده می گردید. ضریب R2 در تمامی معادله های خط کالیبراسیون، در محدوده ۰/۹۹۶۵ تا ۰/۹۹۹۹ قرار داشت.

برای تعیین غلظت پلاسمایی مس، ۲/۵ میلی لیتر پلاسمایی حاصل از خون بیماران یا افراد گروه کنترل با حجم برابری از محلول گلیسرول ۱۰ درصد (۲/۵ میلی لیتر) رقیق می شد تا حجم کل به ۵ میلی لیتر برسد. برای تعیین غلظت پلاسمایی روی، ۱ میلی لیتر از نمونه پلاسمایی را در بالن ژورنه ۵ میلی لیتری با محلول گلیسرول ۵ درصد به حجم می رساندیم. سپس نمونه های رقیق شده پلاسمایی را (بعد از صفر کردن دستگاه توسط محلول گلیسرول ۱۰ درصد برای مس و محلول گلیسرول ۵ درصد برای روی) به واحد مکش (Aspiration

نشان داد که افزایش غلظت پلاسمایی مس منجر به افزایش فعالیت دوپامینرژیک می‌شود (۲۷). علاوه بر این، افزایش غلظت خونی مس در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی نیز گزارش شده است (۱۹-۲۲). این یافته‌ها می‌تواند علایم اسکیزوفرنی، ثانویه به افزایش غلظت پلاسمایی مس را توجیه نماید. زیرا در بیماران اسکیزوفرنیک افزایش فعالیت دوپامینرژیک در محور مزولیمبیک-فروتال وجود دارد. علاوه بر این، تمامی داروهای نورولپتیک ضدسایکوز آنتاگونیست‌های گیرنده‌های دوپامینی هستند و مصرف مزمن داروهای نورولپتیک ضدسایکوز نیز غلظت سرمی و پلاسمایی مس را کاهش می‌دهد (۳۵ و ۲۱). با پذیرش نتایج فوق، سؤال قابل طرح این است که آیا اثرات مفید داروهای نورولپتیک در درمان اسکیزوفرنی معلول بلاک گیرنده‌های دوپامینی است یا کاهش سطح خونی مس؟ پاسخ این سؤال در ارزیابی اثربخشی عوامل شلاته‌کننده مس و مکمل‌های روی در بهبود علایم اسکیزوفرنیا نهفته است.

افزایش غلظت خونی مس در بیماران اسکیزوفرنیک می‌تواند علایم سایکوتیک بیماران مبتلا به سندرم ویلسون را نیز توجیه نماید (۳۶ و ۲۱). زیرا این دو بیماری در بسیاری از علایم به یکدیگر شبیه بوده و گاهی بیماران مبتلا به سندرم ویلسون به اشتباه در زمره بیماران اسکیزوفرنیک قرار می‌گیرند (۳۶ و ۲۱). غلظت‌های بالای روی معمولاً در هیپوکامپ یافت می‌شود. این فلز می‌تواند اثر نوروترانسمیترها و عملکرد سیناپسی را تعدیل نماید. کمبود روی معمولاً غلظت خونی مس را افزایش می‌دهد (۲۳ و ۲۴ و ۲۸). افزایش غلظت خونی مس نیز با هیپراکتیویته دوپامینرژیک همراه است (۲۷). این یافته با نتایج مطالعه ما و دیگر مطالعات مبنی بر کاهش غلظت پلاسمایی روی در بیماران اسکیزوفرنیک منطبق است (۲۳). در تایید این فرضیه، مشخص شده است که میزان روی در بافت مغزی بیماران اسکیزوفرنیک فوت شده در حدود نصف افراد سالم است که این کاهش در هیپوکامپ برجسته‌تر می‌باشد (۲۴). علاوه بر این، ارتباطی نیز بین کاهش سطح سرمی روی با حمله حاد بیماری وجود دارد (۲۰ و ۲۵ و ۲۶). در گزارش دیگر، پایین بودن میزان روی در موی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی نشان داده شده است (۲۰ و ۲۶).

نتایج فوق موجب می‌شود تا نسبت پلاسمایی مس به روی در بیماران اسکیزوفرنیک به شدت افزایش یابد (به علت قرار گرفتن غلظت مس در صورت کسر و روی در مخرج کسر) ($P < 0.05$) (نمودار ۲).



نمودار ۲: نسبت پلاسمایی مس به روی در بیماران اسکیزوفرنیک و افراد گروه شاهد

بحث

براساس این مطالعه در غلظت مس و روی پلاسمای بیماران اسکیزوفرن نسبت به گروه شاهد افزایشی وجود داشت. همچنین نسبت مس به روی پلاسمای بیماران اسکیزوفرن بیشتر از گروه شاهد بود.

نتایج فوق نشان می‌دهد که مس و روی در پاتوفیزیولوژی اسکیزوفرنی نقش دارند. علاوه بر این، به نظر می‌رسد نسبت پلاسمایی مس به روی شاخص خوبی برای تشخیص اسکیزوفرنیا باشد.

مس و روی در تمامی نقاط سیستم عصبی مرکزی (CNS) به ویژه پیاز بویایی و هیپوکامپ یافت می‌شود (۲۹ و ۳۰). این دو عنصر معمولاً در ترمینال‌های سیناپسی تجمع یافته و با دپولاریزاسیون غشاء آزاد می‌شوند. غلظت سیتوزولی مس و روی کم است ولی در طول فعالیت سیناپسی، مس و روی آزاد شده از وزیکول می‌توانند غلظت‌های خارج سلولی بالاتر از ۱۰۰ الی ۳۰۰ میکرومولار ایجاد کنند که غلظت سمی این دو فلز محسوب می‌شود (۳۴-۳۱). مس از اجزاء ساختمانی بعضی متالوآنزیم‌ها به ویژه تیروزین هیدروکسیلاز و دوپامین بتا هیدروکسیلاز است. این دو آنزیم در سنتز دوپامین و دیگر کاتکول‌آمین‌ها نقش دارند (۲۱). مطالعه Smith در سال ۱۹۸۵

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که مس و روی در پاتوفیزیولوژی اسکیزوفرنی نقش دارند. علاوه بر این، ارزیابی نسبت خونی مس به روی می‌تواند در تشخیص اسکیزوفرنیا سودمند باشد. براساس یافته‌های این پژوهش پیشنهاد می‌شود تا اثربخشی عوامل شلاته‌کننده مس و مکمل‌های روی در بهبود

علایم اسکیزوفرنیا مورد ارزیابی بالینی قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران به خاطر تصویب و حمایت مالی این طرح (شماره ۴۱-۸۳) سپاسگزاری می‌شود.

References

- 1) Constantinidis J, Tissot R. *Role of glutamate and zinc in the hippocampal lesions of Pick's disease*. Adv Biochem Psychopharmacol. 1981;27:413-22.
- 2) Cuajungco MP, Lees GJ. *Zinc metabolism in the brain: relevance to human neurodegenerative disorders*. Neurobiol Dis. 1997;4(3-4):137-69.
- 3) DiDonato M, Sarkar B. *Copper transport and its alterations in Menkes and Wilson diseases*. Biochim Biophys Acta. 1997;1360(1):3-16.
- 4) Frederickson CJ, Hernandez MD, McGinty JF. *Translocation of zinc may contribute to seizure-induced death of neurons*. Brain Res. 1989;480(1-2):317-21.
- 5) Koh JY, Suh SW, Gwag BJ, He YY, Hsu CY, Choi DW. *The role of zinc in selective neuronal death after transient global cerebral ischemia*. Science. 1996;272(5264):1013-6.
- 6) Multhaup G. *Amyloid precursor protein, copper and Alzheimer's disease*. Biomed Pharmacother. 1997;51(3):105-11.
- 7) Tumer Z, Horn N. *Menkes disease: recent advances and new aspects*. J Med Genet. 1997; 34(4):265-74.
- 8) Hassan HA, Netchvolodoff C, Raufman JP. *Zinc-induced copper deficiency in a coin swallower*. Am J Gastroenterol. 2000; 95(10):2975-7.
- 9) Davis GK, Mertz W. Copper. In: Mertz W, ed. Trace elements in human and animal nutrition. 5th Ed. San Diego. Academy press. 1987; pp: 301-364.
- 10) al-Rashid RA, Spangler J. *Neonatal copper deficiency*. N Engl J Med. 1971;285(15):841-3.
- 11) Porter KG, McMaster D, Elmes ME, Love AH. *Anaemia and low serum-copper during zinc therapy*. Lancet. 1977;2(8041):774.
- 12) Williams DM. *Copper deficiency in humans*. Semin Hematol. 1983;20(2):118-28.
- 13) Prasad AS. *Clinical manifestations of zinc deficiency*. Annu Rev Nutr. 1985;5:341-63.
- 14) Collipp PJ, Castro-Magana M, Petrovic M, Thomas J, Cheruvanky T, Chen SY, et al. *Zinc deficiency: improvement in growth and growth hormone levels with oral zinc therapy*. Ann Nutr Metab. 1982;26(5):287-90.
- 15) Ecker RI, Schroeter AL. *Acrodermatitis and acquired zinc deficiency*. Arch Dermatol. 1978;114(6):937-9.
- 16) Henkin RI, Bradley DF. *Hypogeusia corrected by Ni⁺⁺ and Zn⁺⁺*. Life Sci II. 1970;9(12):701-9.
- 17) McMillan EM, Rowe D. *Plasma zinc in psoriasis: relation to surface area involvement*. Br J Dermatol. 1983;108(3):301-5.
- 18) Withers AF, Baker H, Musa M, Dormandy TL. *Plasma-zinc in psoriasis*. Lancet. 1968;2(7562):278.
- 19) Alias AG, Vijayan N, Nair DS, Sukumaran M. *Serum ceruloplasmin in schizophrenia: significant increase in acute cases especially in catatonia*. Biol Psychiatry. 1972;4(3):231-8.
- 20) Pfeiffer CC, Ilier U. *A study of zinc deficiency and copper excess in the schizophrenias*. Int Rev Neurobiol (Suppl). 1972; 1:141-65.
- 21) Herran A, Garcia-Unzueta MT, Fernandez-Gonzalez MD, Vazquez-Barquero JL, Alvarez C, Amado JA. *Higher levels of serum copper in schizophrenic patients treated with depot neuroleptics*. Psychiatry Res. 2000;94(1):51-8.
- 22) Olatunbosun DA, Akindele MO, Adadevoh BK, Asuni T. *Serum copper in schizophrenia in Nigerians*. Br J Psychiatry. 1975; 127:119-21.
- 23) Craven C, Duggan PF, Buckley N, Gaughran F. *Serum zinc levels in patients with schizophrenia and their mothers*. Schizophr Res. 1997;26(1):83-4.
- 24) Kimura K, Kamura J. *Polarographic determination of zinc levels in the brains of schizophrenics and control patients*. Proc Jap Acad. 1965; 41: 943.
- 25) Hullin RP. *Serum zinc in psychiatric patients*. In: Zinc deficiency in human subjects. Alan R. Liss. New York. USA. 1983; pp: 197-206.
- 26) Suzuki T, Koizumi J, Moroji T, Shiraishi H, Hori T, Baba A, et al. *Effects of long-term anticonvulsant therapy on copper, zinc, and magnesium in hair and serum of epileptics*. Biol Psychiatry. 1992; 31(6):571-81.
- 27) Smith JC, Holbrook JT, Danford DE. *Analysis and evaluation of zinc and copper in human plasma and serum*. J Am Coll Nutr. 1985;4(6):627-38.
- 28) Walsh WJ, Isaacson HR, Rehman F, Hall A. *Elevated blood copper/zinc ratios in assaultive young males*. Physiol Behav. 1997; 62(2):327-9.
- 29) Donaldson J, Pierre TS, Minnich JL, Barbeau A. *Determination of Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Cu²⁺, Zn²⁺, and Mn²⁺ in rat brain regions*. Can J Biochem. 1973;51(1):87-92.
- 30) Gulya K, Kovacs GL, Kasa P. *Partial depletion of endogenous zinc level by (D-Pen², D-Pen⁵)enkephalin in the rat brain*. Life Sci. 1991;48(12):PL57-62.

- 31) Frederickson CJ, Hernandez MD, McGinty JF. *Translocation of zinc may contribute to seizure-induced death of neurons*. Brain Res. 1989;480(1-2):317-21.
- 32) Hartter DE, Barnea A. *Evidence for release of copper in the brain: depolarization-induced release of newly taken-up ^{67}Cu* . Synapse. 1988;2(4):412-5.
- 33) Assaf SY, Chung SH. *Release of endogenous Zn^{2+} from brain tissue during activity*. Nature. 1984;308(5961):734-6.
- 34) Kardos J, Kovacs I, Hajos F, Kalman M, Simonyi M. *Nerve endings from rat brain tissue release copper upon depolarization. A possible role in regulating neuronal excitability*. Neurosci Lett. 1989;103(2):139-44.
- 35) Schneider SJ, Kirby EJ, Itil TM. *Clinical blood chemistry values and long acting phenothiazines*. Pharmacopsychiatry. 1981; 14(3):107-14.
- 36) Rathbun JK. *Neuropsychological aspects of Wilson's disease*. Int J Neurosci. 1996;85(3-4):221-9.