

# Fluoxetine이 흰쥐 주골반신경절 신경세포에 존재하는 칼슘 및 포타슘 통로에 미치는 영향

## Effect of Fluoxetine on Calcium or Potassium Channels in the Neuron of Rat Major Pelvic Ganglia

Keon Il Lee<sup>1</sup>, Yun Seob Song, Young Ho Park, Seung Kyu Cha<sup>1</sup>, Dae Ran Kim<sup>1</sup>, Kyu Sang Park<sup>1</sup>, Eun Seop Song<sup>2</sup>, In Deok Kong<sup>1</sup>

From the Department of Urology, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, <sup>1</sup>Department of Physiology, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, <sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Inha University College of Medicine, Incheon, Korea

**Purpose:** The major pelvic ganglia (MPG) provide the majority of the innervations to the lower urinary tract. The pelvic ganglia are unique autonomic ganglia that contain both sympathetic and parasympathetic neurons. It has been known that the low-threshold voltage-gated (T-type) Ca<sup>2+</sup> channels are only expressed only in the sympathetic neurons, whereas these channels are absent in parasympathetic neurons. In the present study, we examined the effect of fluoxetine, a world-wide used antidepressant, on the voltage-dependent Ca<sup>2+</sup> and K<sup>+</sup> currents in the adrenergic neurons of the MPG.

**Materials and Methods:** The effect of fluoxetine on the voltage-dependent Ca<sup>2+</sup> and K<sup>+</sup> currents in the adrenergic neurons of the MPG were examined using the whole-cell patch-clamp technique.

**Results:** Fluoxetine inhibited the voltage-activated Ca<sup>2+</sup> currents in the adrenergic neurons of the MPG. Both high-threshold (HVA) and low-threshold (LVA, T-type) Ca<sup>2+</sup> currents were inhibited by fluoxetine with an IC<sub>50</sub> of 5.3 and 10.8μM, respectively. Fluoxetine also decreased the both the peak amplitude and the plateau of the outward K<sup>+</sup> currents. The inhibition of the peak K<sup>+</sup> currents by fluoxetine was concentration-dependent with an IC<sub>50</sub> of 3.2μM. The inhibitions of the Ca<sup>2+</sup> and K<sup>+</sup> currents were quickly reversible upon washout of the fluoxetine.

**Conclusions:** These results provide evidence for the direct inhibition of the voltage dependant Ca<sup>2+</sup> and K<sup>+</sup> currents by fluoxetine and these inhibitory effects could modify the synaptic transmission in adrenergic neurons of the MPG. (Korean J Urol 2005;46:626-631)

**Key Words:** Autonomic ganglia, Fluoxetine, Calcium channel, Potassium channel

대한비뇨기과학회지  
제 46 권 제 6 호 2005

순천향대학교 의과대학  
비뇨기과학교실, <sup>1</sup>연세대학교  
원주의과대학 생리학교실, <sup>2</sup>인하  
대학교 의과대학 산부인과학교실

이건일<sup>1</sup> · 송윤섭 · 박영호 · 차승규<sup>1</sup>  
김대란<sup>1</sup> · 박규상<sup>1</sup> · 송은섭<sup>2</sup> · 공인덕<sup>1</sup>

접수일자 : 2005년 1월 27일  
채택일자 : 2005년 5월 12일

교신저자: 송윤섭  
순천향대학교 의과대학  
비뇨기과학교실  
서울시 용산구 한남동 657  
☎ 220-701  
TEL: 02-709-9375  
FAX: 02-790-2468  
E-mail: yssong@hosp.  
sch.ac.kr

이 논문은 2001년도 순천향대학교  
학술연구조성비 지원에 의한 결과임.

### 서 론

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)는 중추신경계 세로토닌의 재흡수를 차단하여 신경연접 세로토닌의 농도를 높여 방광수축력 저하나 외요도 괄약근 활성화에 영향을 미친다고 알려져 있다.<sup>1-3</sup>

Fluoxetine은 세로토닌을 경유하지 않고도 신경말단에서 직접 전압의존 칼슘의 유입을 억제하고 신경의 포타슘, 칼슘통로를 차단하므로,<sup>4,6</sup> 배양된 사람의 각막이나 렌즈 상피 세포에서 직접 여러 형태의 전압의존 포타슘과 칼슘 통로들을 차단한다.<sup>4,9</sup> Fluoxetine은 신경연접에서 monoamine oxidase A와 B의 억제, 근육과 신경의 니코틴 아세틸콜린 수용체 차단, nitrendipine의 신경성 L-type 칼슘 통로의 결합억

제, synaptosomes에서 세포 내 칼슘 과도현상 (calcium transients)의 약화 등에도 직접 작용한다.<sup>7-12</sup>

흰쥐에서 주골반신경절 (major pelvic ganglia)은 골반장기의 말초신경의 중심으로 중추신경과 골반장기를 연결하는 기능을 한다.<sup>13</sup> 주골반절은 하복신경 (hypogastric nerve)이나 골반신경 (pelvic nerve)을 경유하여 교감, 부교감 신경이 분포하는바, 방광, 전립선, 음경과 같은 여러 요로생식장기들의 조절에 관여하므로, 골반장기 신경 조절의 병태생리학적 연구에 유용한 모델이다.<sup>14</sup> 본 연구는 SSRIs의 일종인 fluoxetine이 수컷 흰쥐 주골반신경절 신경세포의 칼슘 및 포타슘 통로에 직접 영향을 미치는지를 알아보았다.

## 대상 및 방법

### 1. 실험동물

250gm 내외의 수컷 흰쥐 (Sprague-Dawley) 50마리를 이용하였다.

### 2. 실험용액 및 약물

포타슘 이온통로 측정을 위하여 사용된 세포내 용액의 조성(mM)은 100 K<sup>+</sup>-gluconate, 30 KCl, 10 ethyleneglycol-bis-( $\beta$  aminoethyl ether) N,N,N',N'-tetraacetic acid (EGTA), 1.2 MgCl<sub>2</sub>, 10 HEPES, 5 MgATP, 0.3 Na<sub>2</sub>GTP, 10 Tris-phosphocreatine, 10 glucose (pH 7.2 with KOH)이었다. 세포외 용액의 조성 (mM)은 135 NaCl, 5 KCl, 1 MgCl<sub>2</sub>, 2 CaCl<sub>2</sub>, 10 HEPES, 10 glucose (pH 7.4 with Tris)이었다. 칼슘 이온통로 측정을 위하여 사용된 세포내 용액의 조성 (mM)은 120 N-methyl-D-glucamine-methanesulfonate, 20 tetraethylammonium-methanesulfonate, 20 HCl, 11 EGTA, 1 CaCl<sub>2</sub>, 10 HEPES, 4 Mg-ATP, 0.3 Na<sub>2</sub>-GTP, 14 creatine phosphate, pH 7.2였다. 세포외 용액의 조성 (mM)은 145 tetraethylammonium-methanesulfonate, 10 HEPES, 10 CaCl<sub>2</sub>, 15 glucose, pH 7.4였다. 사용된 약물들은 Sigma Chemical Co. (St. Louis, USA)에서 구입하였고, fluoxetine은 Korea Lily (서울, 대한민국)로부터 공급받았다. Fetal bovine serum, modified Eagle's medium (MEM), Hank's balanced salt 용액, Earle's balanced salt 용액 및 antimycotic-antibiotics 등은 GIBCOBRL (Grand Island, USA)에서 구입하였다.

### 3. 단일 세포 분리 및 유지

흰쥐를 pentobarbital sodium (50mg/kg, ip)으로 마취시킨 후, 즉시 개복하여 전립선 외측의 주골반신경절을 적출하고 이를 4°C Hank's balanced salt 용액 (GibcoBRL)으로 옮겼다. 수초를 벗기고 예리한 칼로 작은 틈새를 낸 후, 이를 0.7

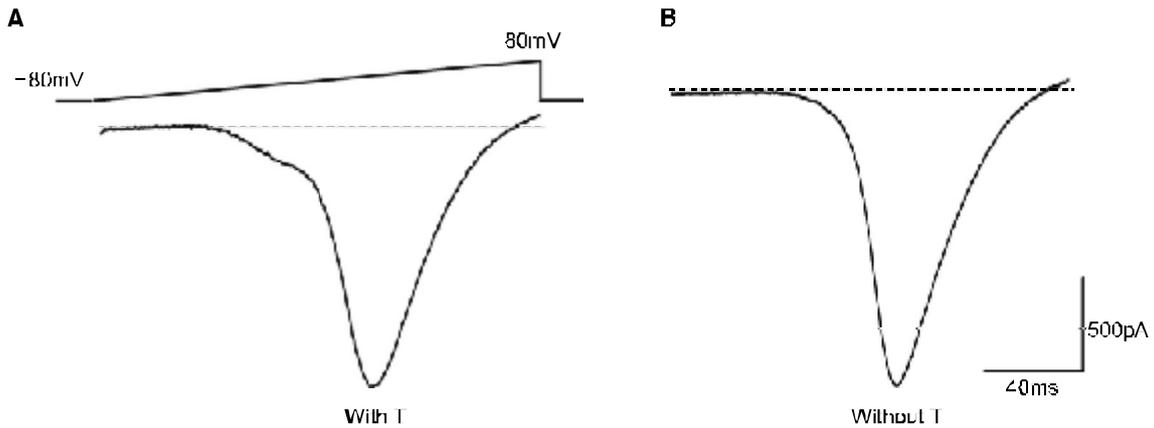
mg/ml collagenase type I, 0.1mg/ml trypsin과 0.1mg/ml DNase type I에 들어있는 10ml의 modified Earle's balanced salt 용액 (EBSS, pH 7.4, GibcoBRL)에서 1시간 동안 배양 (35°C)하였다. 이때 EBSS에는 3.6g/l의 glucose와 10mM의 HEPES를 포함시켰다. 배양 후 신경세포들을 배양용기에 넣어 흔들어 분리한 후 1,000rpm으로 원심분리하였다. 분리된 신경세포들을 10% fetal calf serum, 1% glutamine, 1% penicillin-streptomycin이 포함된 MEM (GibcoBRL)에 재부유시킨 뒤, poly-L-lysine이 처리된 cover glass에 위치시켰다. 이를 37°C 세포배양기에서 배양하였으며, 분리한 후 12시간 이내에 실험에 사용하였다.

### 4. 전기생리학적 실험

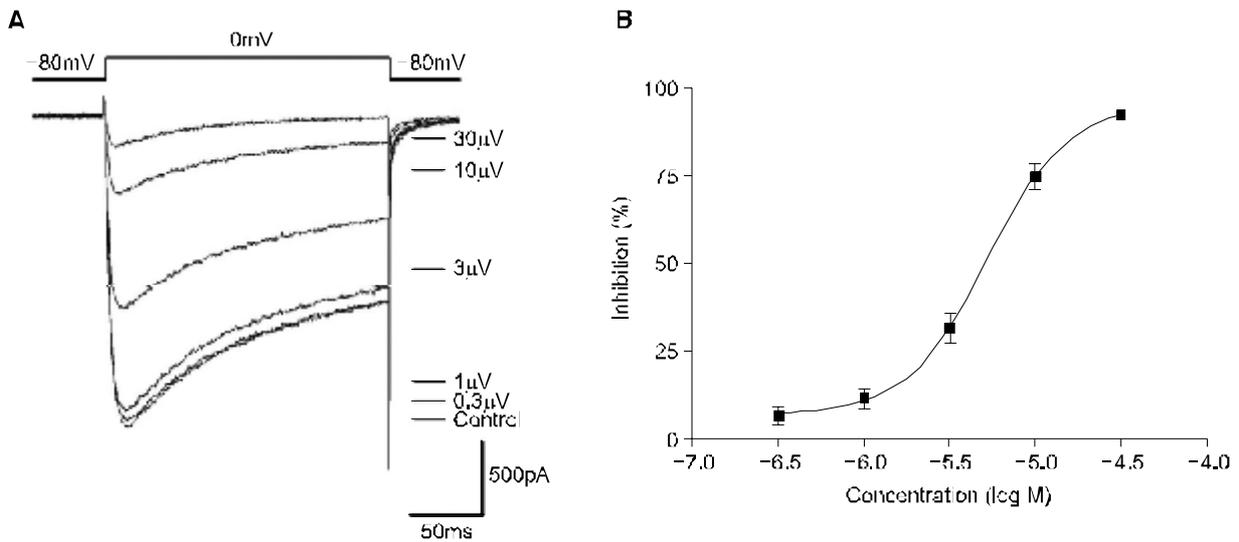
전기생리학적 실험은 EPC9 혹은 EPC7 (Instrutech Corp., USA) 패치 클램프 증폭기 (patch clamp amplifier)를 사용하여 전형적인 전세포 패치 클램프 (whole-cell patch clamp) 방법으로 측정하였다.<sup>15</sup> 측정 전극은 borosilicate glass capillary (외경; 1.65mm, 내경; 1.2mm, Corning 7052, Garner Glass Co., Claremont, USA)를 P-97 Flaming-Brown micropipette puller (Sutter Instrument Co.)로 제작하여 사용하였다. 전극은 Sylgard 184 (Dow Corning, Midland, USA)로 코팅하였으며, 전극 내부에 용액을 채웠을 때 저항이 1.5-2.5M $\Omega$ 이 되는 것을 사용하였다. 세포가 붙어 있는 덮개유리 (cover glass)를 도립현미경 (inverted microscope) 위에 올려놓고, 세포외 용액을 중력에 의해 1-2ml/min 속도로 관류시켰다. 세포막 전압의 변화는 막전류 고정법 (current-clamp method)을 사용하였으며, 막전류 측정 시에는 막전압 고정법 (voltage-clamp method)을 사용하여 측정하였다. 막전압 고정법 기록을 위해서 세포막의 용량 (capacitance)과 직렬저항 (series resistance)은 80% 이상 보정하였으며, 실험 시 sampling rate은 1 kHz, low-pass 필터는 2kHz (-3dB; 8-pole Bessel filter)로 하여 기록하였다. 실험결과는 Pulse/Pulsefit (v8.50) (Heka Elektronik, Lambrecht, Germany) 혹은 pClamp6 (Axon Instrument, USA) 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 모든 실험은 실온 (21-24°C)에서 시행하였다.

## 결 과

-80mV holding 전위 (탈분극potential)에서 +80mV까지 전압 (voltage) ramp에 의한 내향성 low-threshold 막전압의존성 (T-형) 칼슘전류의 존재 여부에 따라 아드레날린성 신경세포와 콜린성 신경세포를 구분할 수 있었다 (Fig. 1). Low-threshold 막전압의존성 (T-형) 칼슘통로를 표현하지 않는 신경세포들은 대부분 평균 용량이 30 $\pm$ 3pF (n=8)로 중간이



**Fig. 1.** The two types of  $Ca^{2+}$  currents in a male rat's major pelvic ganglia (MPG) neurons. The  $Ca^{2+}$  currents are elicited by voltage ramps from -80 to +80mV in each neuron that is held at 80mV. Note that the small hump in A between 50mV and -20mV indicates the existence of low-threshold T-type  $Ca^{2+}$  currents. Adrenergic neurons (A, with T) are distinguished from cholinergic neurons (B, without T) by the presence of the T-type  $Ca^{2+}$  currents.



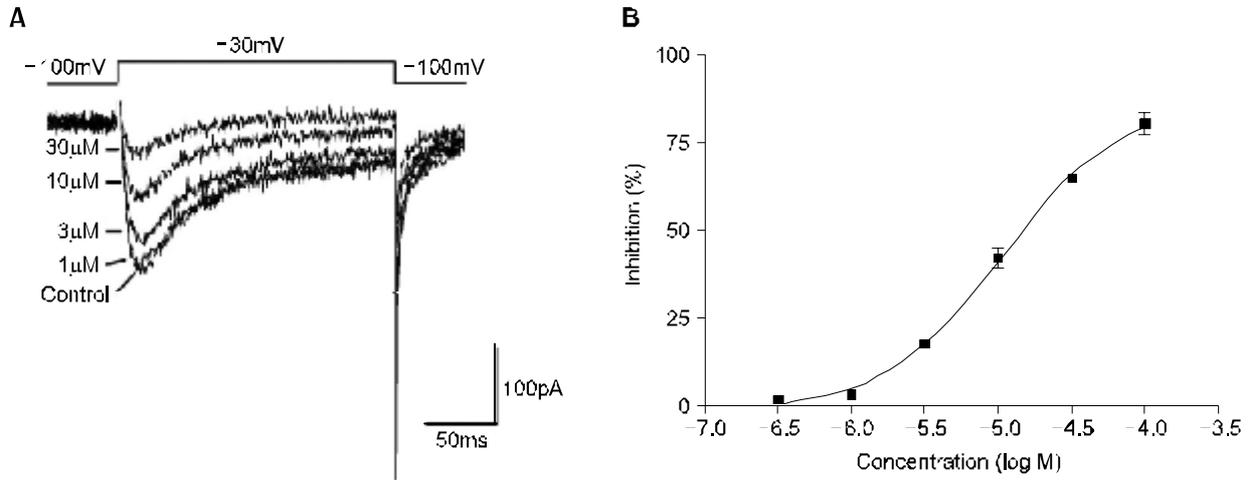
**Fig. 2.** Inhibition of the high-threshold voltage activated (HVA)  $Ca^{2+}$  current by fluoxetine. (A) Representative traces are elicited by a depolarizing step pulse from -80mV to 0mV before and after fluoxetine is consecutively applied to the same cell. (B) The inhibition curve shows the mean peak current S.E.M. (n=9) of the HVA  $Ca^{2+}$  current at 0mV in the presence of an increasing concentration of fluoxetine. The curve is fitted to the equation;  $Inhibition (\%) = \frac{Bottom + (Top - Bottom)}{1 + 10^{((LogEC_{50} - X) \times Hill\ Slope)}}$ , in which the  $IC_{50}$  is 5.3 $\mu$ M, and the Hill Slope is 1.8.

나 작은 크기였고, low-threshold 막전압의존성 (T-형) 칼슘 통로를 표현하는 신경세포들은 평균 용량이 75±8pF (n=10)로, low-threshold 막전압의존성 (T-형) 칼슘 통로를 표현하는 신경세포들이 표현하지 않는 신경세포보다 유의하게 용량이 컸다 (p<0.001).

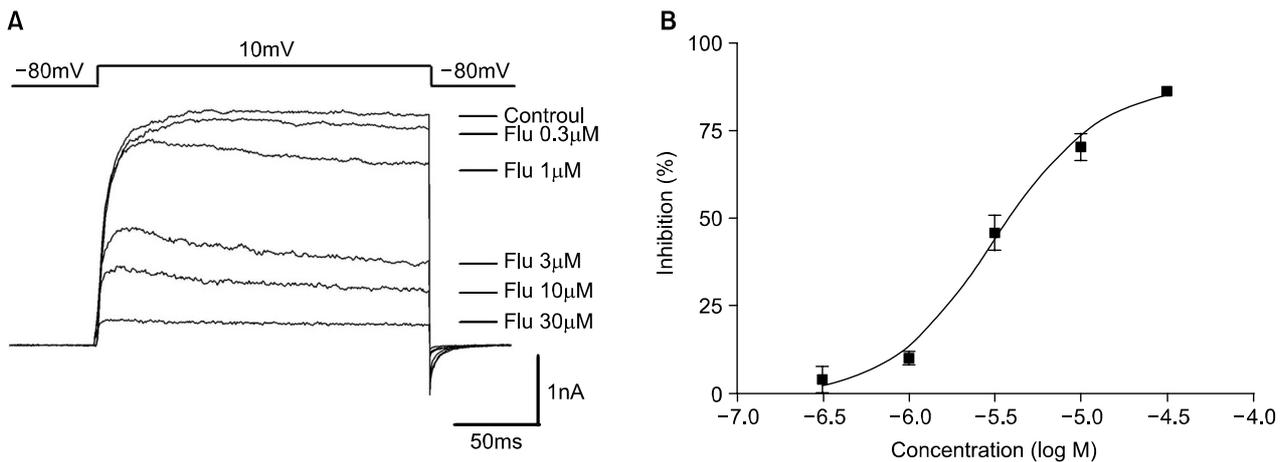
-80mV holding 전위에서 0mV까지 단계적 탈분극 파 (step depolarizing pulse)를 10초마다 가했을 때, fluoxetine은 농도 의존적으로 high-threshold 막전압의존성 (HVA) 칼슘 통로를 억제하였으며  $IC_{50}$ 는 5.3 $\mu$ M이었다 (n=9, Fig. 2).

-100mV holding 전위에서 -30mV까지 단계적 탈분극 파를 10초마다 가했을 때, fluoxetine은 농도 의존적으로 low-threshold 막전압의존성 (T-형) 칼슘 통로를 억제하였으며  $IC_{50}$ 는 10.8 $\mu$ M이었다 (n=6, Fig. 3).

-80mV holding 전위에서 +10mV까지 단계적 탈분극 파를 10초마다 가했을 때, fluoxetine은 농도 의존적으로 막전압의존성 외향성 포타슘 전류를 억제하였으며  $IC_{50}$ 는 3.2  $\mu$ M이었다 (n=8, Fig. 4).



**Fig. 3.** Inhibition of the low-threshold T-type Ca<sup>2+</sup> current by fluoxetine. (A) Representative traces of the T-type Ca<sup>2+</sup> current induced with a depolarizing step pulse from 100mV to 30mV. (B) Mean peak current S.E.M. (n=6) of the T-type Ca<sup>2+</sup> currents at 30mV as the function of the concentration of fluoxetine (IC<sub>50</sub>=10.8µM).



**Fig. 4.** Inhibition of voltage-dependent outward K<sup>+</sup> currents by fluoxetine. The whole-cell K<sup>+</sup> currents are elicited by 200ms voltage steps to +10µV from a holding potential of -80mV at 10s intervals. (A) The traces of the currents obtained in the absence and the presence of 0.3, 1, 3, 10 and 30µM of fluoxetine are shown. (B) Concentration-response curve shows the mean peak current S.E.M. (n=8). The data are fitted using the equation given in Fig. 4, with an IC<sub>50</sub>=3.2µM, and a Hill Slope=1.4.

### 고찰

흰쥐 주골반절 신경세포는 교감신경계와 부교감신경계가 함께 존재하지만, 신경세포 중에서 아드레날린성 신경세포는 low-threshold 막전압의존성 (T-형) 칼슘통로를 표현하고, 콜린성 신경세포는 low-threshold 막전압의존성 (T-형) 칼슘통로를 표현하지 않는다.<sup>16</sup> 전기생리학적이나 신경화학적인 특성에 근거하여 흰쥐 주골반신경절은 T-형 칼슘통로 (T-type calcium channel)를 가진 아드레날린성 신경원 (ad-

renergic neuron)과 T-형 칼슘통로가 없는 콜린성 신경원 (cholinergic neuron)으로 구분된다.<sup>16</sup> 본 실험에서는 T 형태 칼슘통로를 가진 주골반절 아드레날린성 신경원 신경세포를 분리하여 실험하였다. Fluoxetine이 중추신경계 외에도 각막 상피세포나 평활근 포타슘 통로를 차단함이 보고되어,<sup>4,12</sup> fluoxetine이 중추신경계에서 세로토닌의 농도 증가를 경유한 작용 외에 fluoxetine 자체가 직접 다른 장기의 이온통로에도 작용함을 알 수 있다. Fluoxetine은 이와 같이 여러 형태의 수용체와 이온통로들에 직접 영향을 미치는 작용기전을 가지고 있다. Fluoxetine에 의한 이온통로 IC<sub>50</sub>는 세포

에 따라 달라서, 칼슘통로 차단  $IC_{50}$ 가 synaptosomes에서는  $27\mu M$ 이었고,<sup>17</sup> PC12세포에서는  $13\mu M$ 이었으며,<sup>18</sup> 해마의 피라미드세포에서는  $6.8\mu M$ 이었다.<sup>6</sup> Fluoxetine에 의한 포타슘통로 차단  $IC_{50}$ 는 PC12세포에서는  $16\mu M$ 이었고,<sup>18</sup> 평활근세포에서는  $0.1-10\mu M$  정도의 낮은 농도에서는 지연정류 포타슘 전류 (delayed rectifier potassium currents)를 감소시키고,  $100\mu M$  이상의 높은 농도에서는 칼슘 활성화 포타슘 전류 (calcium activated potassium currents)를 증가시킨다.<sup>19</sup>

본 연구에서 fluoxetine은 주골반절 신경세포에서 micromolar 농도에서 칼슘통로와 포타슘 통로 모두를 억제하였다. 여기서 SSRIs는 중추신경계에서 세로토닌의 농도 증가를 경유뿐 아니라, 비노기계 말초신경계에도 직접 작용함을 알 수 있었다.

흰쥐 주골반절 신경세포에서 fluoxetine에 의한 칼슘과 포타슘 이온 통로의 차단은 농도 의존적이었다. T-형 칼슘 통로는 활동전위의 발생에 중요하나 이번 실험에서는 이에 대한  $IC_{50}$  값이 가장 높아 큰 영향을 줄 가능성은 적어 보인다. 상대적으로 외향성 포타슘 통로나 high-threshold 막전압의존성 (HVA) 칼슘통로에 대한 억제효과는 각각의  $IC_{50}$ 가 3.2 및  $5.3\mu M$ 로 T-형 칼슘의 그것 ( $10.8\mu M$ )에 비해 낮았다.

Fluoxetine의 치료혈중농도  $0.15-1.5\mu M$ 에 근접한다.<sup>20-23</sup> Fluoxetine의 만성적 투여는 뇌세포에서는 20배의 농도까지도 이를 수 있음이 보고되므로,<sup>24,26</sup> 만성적으로 fluoxetine에 노출되었거나 노인에서 약물의 대사 및 제거가 감소되어 있는 경우는 fluoxetine의 혈장농도는 높아지고,<sup>22,27</sup> 세포 내 축적도 가능하여 외향성 포타슘전류의  $IC_{50}$ 인  $3.2\mu M$ 에 근접할 수 있다. 외향성 포타슘전류가 차단되면 막전압의 탈분극이 유발될 수 있고, 활동전위 기간 (action potential duration)이 증가하여 신경세포의 흥분성에 큰 영향을 줄 수 있다. 이런 경우 fluoxetine에 의한 주골반신경절의 교감신경세포의 흥분성에 영향을 주어 직접적인 효과를 나타낼 수 있을 것으로 예상할 수 있다.

## 결 론

Fluoxetine은 수컷 흰쥐 주골반절 자율신경세포의 칼슘 및 포타슘 통로를 직접 억제하여 중추신경계를 통해서뿐 아니라 말초신경계에도 직접 영향을 미쳤다. 특히 교감신경에 발현된 외향성 포타슘 통로는 만성적 fluoxetine 투여나 신체 내에서 fluoxetine의 제거가 감소한 경우 우선적으로 영향을 받아 주골반신경절 아드레날린성 신경의 흥분성을 변화시킬 수 있으므로, 방광수축력 저하나 외요도 괄약근 활성화에 영향을 미칠 수 있을 것으로 생각한다.

## REFERENCES

1. Stark P, Fuller RW, Wong DT. The pharmacologic profile of fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 1985;46:7-13
2. Wong DT, Bymaster FP, Engleman EA. Prozac (fluoxetine, Lilly 110140), the first selective serotonin uptake inhibitor and an antidepressant drug: twenty years since its first publication. *Life Sci* 1995;57:411-41
3. de Groat WC. Influence of central serotonergic mechanisms on lower urinary tract function. *Urology* 2002;59(5 Suppl 1):30-6
4. Pancrazio JJ, Kamatchi GL, Roscoe AK, Lynch C 3rd. Inhibition of neuronal  $Na^+$  channels by antidepressant drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;284:208-14
5. Tytgat J, Maertens C, Daenens P. Effect of fluoxetine on a neuronal, voltage-dependent potassium channel (Kv1.1). *Br J Pharmacol* 1997;122:1417-24
6. Deak F, Lasztocki B, Pacher P, Petheo GL, Valeria Kecskemeti, Spat A. Inhibition of voltage-gated calcium channels by fluoxetine in rat hippocampal pyramidal cells. *Neuropharmacology* 2000;39:1029-36
7. Leonardi ET, Azmitia EC. MDMA (ecstasy) inhibition of MAO type A and type B: comparisons with fenfluramine and fluoxetine (Prozac). *Neuropsychopharmacology* 1994;10:231-8
8. Holt A, Baker GB. Inhibition of rat brain monoamine oxidase enzymes by fluoxetine and norfluoxetine. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1996;354:17-24
9. Mukherjee J, Yang ZY. Evaluation of monoamine oxidase B inhibition by fluoxetine (Prozac): an in vitro and in vivo study. *Eur J Pharmacol* 1997;337:111-4
10. Garcia-Colunga J, Awad JN, Mileidi R. Blockage of muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors by fluoxetine (Prozac). *Proc Natl Acad Sci* 1997;94:2041-4
11. Hennings EC, Kiss JP, Vizi ES. Nicotinic acetylcholine receptor antagonist effect of fluoxetine in rat hippocampal slices. *Brain Res* 1997;759:292-4
12. Stauderman KA, Gandhi VC, Jones DJ. Fluoxetine-induced inhibition of synaptosomal [3H]5-HT release: possible  $Ca^{2+}$ -channel inhibition. *Life Sci* 1992;50:2125-38
13. Keast JR. Unusual autonomic ganglia: connections, chemistry, and plasticity of pelvic ganglia. *Int Rev Cytol* 1999;193:1-69
14. de Groat WC, Booth AM, Yoshimura N. Neurophysiology of micturition and its modification in animal models of human disease. In: Maggi CA, editor. *The autonomic nervous system*. London, UK: Harwood Academic Publisher; 1993:227-90
15. Hamil OP, Marty A, Neher E, Sakmann B, Sigworth FJ. Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. *Pflugers Arch* 1981;391:85-100
16. Zhu Y, Zboran EL, Ikeda SR. Phenotype-specific expression of T-type calcium channels in neurons of the major pelvic ganglion of the adult male rat. *J Physiol* 1995;489:363-75

17. Lavoie PA, Beauchamp G, Elie R. Atypical antidepressants inhibit depolarization-induced calcium uptake in rat hippocampus synaptosomes. *Can J Physiol Pharmacol* 1997;75:983-7
  18. Hahn SJ, Choi JS, Rhie DJ, Oh CS, Jo YH, Kim MS. Inhibition by fluoxetine of voltage-activated ion channels in rat PC12 cells. *Eur J Pharmacol* 1999;367:113-8
  19. Farrugia G. Modulation of ionic currents in isolated canine and human jejunal circular smooth muscle cells by fluoxetine. *Gastroenterology* 1996;110:1438-45
  20. Orsulak PJ, Kenney JT, Debus JR, Crowley G, Wittman PD. Determination of the antidepressant fluoxetine and its metabolite norfluoxetine in serum by reversed-phase HPLC with ultraviolet detection. *Clin Chem* 1988;34:1875-8
  21. Kelly MW, Perry PJ, Holstad SG, Garvey MJ. Serum fluoxetine and norfluoxetine concentrations and antidepressant response. *Ther Drug Monit* 1989;11:165-70
  22. Pato MT, Murphy DL, DeVane CL. Sustained plasma concentrations of fluoxetine and/or norfluoxetine four and eight weeks after fluoxetine discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:224-5
  23. Altamura AC, Moro AR, Percudani M. Clinical pharmacokinetics of fluoxetine. *Clin Pharmacokinet* 1994;26:201-14
  24. Karson CN, Newton JE, Livingston R, Jolly JB, Cooper TB, Sprigg J, et al. Human brain fluoxetine concentrations. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1993;5:322-9
  25. Komoroski RA, Newton JE, Cardwell D, Sprigg J, Pearce J, Karson CN. In vivo <sup>19</sup>F spin relaxation and localized spectroscopy of fluoxetine in human brain. *Magn Reson Med* 1994;31:204-11
  26. Tsuneizumi T, Babb SM, Cohen BM. Drug distribution between blood and brain as a determinant of antipsychotic drug effects. *Biol Psychiatry* 1992;32:817-24
  27. Borys DJ, Setzer SC, Ling LJ, Reisdorf JJ, Day LC, Krenzelok EP. Acute fluoxetine overdose: a report of 234 cases. *Am J Emerg Med* 1992;10:115-20
-