혈장 Homovanillic Acid 농도의 주간 및 Insulin 유도성 변동*

정경천** · 김병효** · 한규희**†

Diurnal and Insulin-Induced Variations of Plasma Homovanillic Acid Concentrations*

Kyung-Chuhn Jung, M.D., Byung-Hyo Kim, M.D.,** Kyu-Hee Hahn, M.D.**†**

ABSTRACT

The authors tried to confirm the significant changes of plasma homovanillic acid(HVA) concentration after insulin administration in comparison with those of usual diurnal variation in the same subjects. Male patients with schizophrenia taking neuroleptics were participated in a study of diurnal variation and insulin induced dopaminergic perturbation, with multiple samplings at baseline, 30minutes, 60minutes and 90minutes after insulin administration(n=18). Ten patients were sampled at baseline and 60minutes after insulin administration. There was a diurnal variation of plasma HVA concentrations, which decreased gradually from 8 am to 9 : 30 am. We confirmed that regular insulin(0.1 unit/kg) blocked the normal diurnal variations and increased plasma HVA concentrations. This pattern was not correlated with clinical variables, such as age, onset age, duration of illness and presence of family history. Schizophrenic patients were grouped by the positive and negative syndrome scale. In contrast to our previous study, the concentrations of positive and negative groups were similar at baseline. The HVA concentrations of negative group after insulin administration were higher than those of positive group without statistical significance. We have a plan to modify the current insulin-HVA method. In the near future, we will try to confirm whether the modified insulin-HVA method can be used as a biological indicator for the elucidation of complex clinical manifestations of schizophrenia.

KEY WORDS : Schizophrenia · Insulin · Homovanillic acid.

서 론

정신분열병의 병인론으로서 dopamine(DA) 가설이 제기된 이후 이를 입증하기 위한 많은 연구가 진행되어 왔다. DA이나 대사물질의 변동을 통한 연구중 약물투여후의 혈장 homovanillic acid(HVA) 농도의 변동이 약물에 대한 반응과 상관성을 갖고 있다는 연구결과가 제시되었고 이를 확인하고자 하는 연구들이 진행되어 왔다(구자일 등 1992 ; 김 원 등 1995 ; Andia등 1998). DA계의 변동을 증폭하고자 DA 자극제 등을 이용하는 연구도 진행되어 왔다(Brambilla등 1994 ; Sharma등 1991 ; Szymanski등 1995). 특히 이러한 자극제 투여방법은 prolactin, growth hormone 등의 신경호르몬의 변동을 알아보고자 하는 연구분야에서 많은 시도가 이어져 왔다(한규희 등 1984). 최근에는 뇌내 스트레스를 유발하여 DA계의 자극을 유도한 후 HVA 농도의 변동을 살핀 연구결과가 제시되었다. 즉 이들 연구자들은 포도당의 경쟁물질인 2-deoxyglucose를 투여하여 저혈당을 유도한 후 HVA 농도의 변동을 보고하였다(Breier 1989 ; Breier등 1993). 본 연구진은 이들 연구자들의 방법을 변형하여 insulin으로 저혈당을 유도하여 DA계를 자극한 후 혈장 HVA의 변동과 임상적 변인과의 관련성을 살펴본 바 있다.

정신분열병의 생물학적 원인론, 약물요법은 최근 상당한 발전을 보이고 있다. 그러나 정신분열병에 대한 진단, 임상증상에 대한 평가는 아직까지 면담 등의 임상적인 자료에 의존하고 있어 신뢰도 및 재현성에 대한 의문이 뒤따르고 있다. 또한 이러한 임상적 평가에 동원되는 평가자들의 인력과 평가자간 일치율의 문제도 있다. 이에 많은 연구자들이 임상적 평가를 대체할 수 있는

*본 연구는 1998년도 경상대학교병원 지정진료연구비에 의해 이루어졌음.
**경상대학교 의과대학 정신과학교실
Department of Psychiatry, College of Medicine, Gyeongsang National University, Seoul, Korea
†교신저자 : 한규희, 660-702 경남 진주 칠암동 90
전화) (0591) 750-8082, 전송) (0591) 759-0003

객관적인 생물학적 지표를 찾고자 노력하고 있으며(Ribeyre등 1994 ; Sumiyoshi등 1997 ; Thibaut등 1998), 본 연구자 역시 이러한 측면에서 일련의 연구를 진행하여 왔다. 최근 본 연구진은 정신분열병환자를 대상으로 하여 insulin 투여후의 혈장 homovanillic acid(HVA) 농도의 변동을 살펴보았던 바 유의한 결과를 얻은 바 있다(이인상과 한규희 1996).

즉 정상대조군에 비해 정신분열병환자군에서는 혈장 HVA의 유의한 증가를 볼 수 있었다. 그리고 정신분열병환자군내에서 임상변인과의 관련성을 살펴보았던 바, 가족력의 유무, 발병연령, 이환기간 등과는 관련성을 찾을 수 없었고, 양성군에 비해 음성군에서 유의한 증가가 있는 것을 볼 수 있었다. 이러한 본 연구자의 선행연구결과는 음성-양성군은 서로 다른 뇌내 DA계의 변동과 관련이 있다는 최근의 해석을 뒷받침하는 것으로 생각된다. 즉 양성군에 비해 음성군은 중변연계 dopamine계가 자극에 의해 항진되는 것으로 보고되고 있는데(Deutch등 1990), insulin 투여후 음성군에서 HVA 농도가 상대적으로 증가한 것은 이러한 해석과 관련이 있는 결과로 생각된다. 이러한 연구결과는 insulin-HVA 검사법이 앞으로 정신분열병의 생물학적 지표로서의 가능성을 보여준 것으로 생각된다.

본 연구진은 insulin-HVA법의 정립을 위해 선행의 연구결과를 추시-확인하고자 본 연구를 시도하였다. 같은 환자를 대상으로 하여 insulin을 투여하지 않은 상태에서의 혈장 HVA 농도의 오전 8시부터 9시 30분까지의 주간변동을 확인하였다. 다른 날 같은 시간대에 insulin 투여후의 변동을 알아보아 insulin 투여가 dopamine계의 변동을 유도하였는가를 확인하고자 하였다. 다음은 insulin-HVA법에 의한 HVA 농도의 변동과 임상적 변수사이에 유의한 관계를 재확인하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상환자 선택과 임상증상의 평가

본 연구의 대상은 경상대학교병원, 경남공립정신병원, 삼천포성심병원에 입원중인 정신분열병환자를 대상으로 실시하였다. 정신분열병의 진단기준은 DSM-IV(APA 1991)에 따랐고, 임상증상의 평가는 두 사람의 정신과 의사에 의해서 실시된 양성 및 음성 증상척도 평가지침서(한국얀센출판부, 민성길 감수 1991)에 의거하였다. 신체질환이 없는 항정신병약물을 복용중인 남자 정신분열병환자를 연구대상으로 하였다. 실험에 대한 전반적인 설명을 하고 동의를 얻은 뒤에 연구대상으로 하였다.

2. Insulin-HVA 검사법

주간변동을 알아보는 연구에서는 연구대상자들에게 채혈전날 오후 8시 이후에는 음식을 취하지 않도록 지시하였고, 공복상태에서 안정을 취하게 한 후 오전 8시 상완정맥에서 기저혈액을 채혈하고, 30, 60, 90분후 계속 채혈하였다. Insulin-HVA 검사시에는 기저 혈액을 채혈하고 regular insulin(0.1 unit/kg)을 투여한 후 활동을 제한하고 안정을 취하게 하다가 30, 60, 90분후 다시 채혈하였다. 혈장을 분리하여 -30℃에 보관하다가 HVA의 측정에 사용하였다. 28명의 대상환자중 10명은 기저혈액, 60분후 혈액을 채혈하였다.

3. HVA 측정

혈장 HVA 농도의 측정은 hight pressure liquid chromatography(HPLC)를 이용하여, 본 연구진이 고안한 추출방법을 이용하여 측정하였다. Ethyl acetate 추출법(Duncan등 1993)으로 1차 추출한 후 추출물에서 간섭물질을 선택적으로 제거하기 위해 citric acid washing법을 이용하였다. Ethyl acetate, citric acid를 이용한 HVA 추출방법은 높은 예민도, 안정된 기저선, 다른 peak와의 간섭이 없다는 장점을 갖고 있다. 이 방법에 의한 HVA 추출율은 60%이며, 측정간 변이계수는 5% 미만, 측정하한치는 절대량으로 2pg으로 매우 높은 예민도를 갖고 있다. 혈장 400 μl과 100 μl의 1N $HClO_4$를 혼합하고 진탕한 후 20,000 ×g로 30분간 원심분리하여 상층액 360 μl를 얻었다. 750 μl의 ethyl acetate를 가하고 30초간 진탕하고 원심분리하여 상층액 600 μl를 얻었다. 300 μl의 0.08M citric acid(pH 2.1)를 가하고 30초간 진탕하고 원심분리하여 하층을 흡입제거하고 ethyl acetate층을 진공상태에서 건조하고, 이 동상에 녹여 주입하였다. Pump는 Isco사의 Model 2350, 전기화학측정기는 Waters사의 Model 464 electrochemical detector, 10 μl의 용적의 loop가 달린 Valco injector를 이용하고, column은 Water사의 Spherisorb column을 이용하였다. Column의 온도는 35℃를 유지하였다. 이동상은 0.08M citrate(25% methanol, 0.1mM EDTA, 0.2mM octyl sulfate, pH 3.0)를 사용하였다. 유속은 1.0ml/min, 측정기의 전위차는 750mV, 감도는 1nA로 설정하였다. 신호를 적분프로그램(Autochro Win, 영인과학)으로 받아 peak의 넓이로부터 농도를 산출하고, HVA의 농도의 산출은 혈액에 알고 있는 양의 HVA를 가하여 산출하였다.

4. 통계처리

시간대별로 연속적으로 측정한 자료들은 반복측정 분산분석(ANOVA with repeated measure)으로 처리하였다. 상관관계는 Pearson's correlation, 유의수준은 0.05로 설정하였고, 통계량은 mean±SD로 표시하였다.

결 과

1. 혈장 HVA 농도의 일중변동과 insulin 투여후의 변동

Insulin을 투여하지 않은 상태에서 오전 8시 기저치는 8.86±

2.49ng/ml이었으며 이로부터 30, 60, 90분후 HVA의 농도는 8.32±2.02, 7.91±1.89, 7.60±2.0ng/ml로 유의하게 감소하였다(n=18, p=0.007, 반복측정 분산분석). 10명의 대상환자를 추가한 후 기저치는 8.84±2.57, 60분후는 8.52±2.40ng/ml로 나타났다. 주간변동검사후 1주 이내에 같은 환자를 대상으로 기저치, insulin(0.1unit/kg)을 투여하고 30, 60, 90분의 HVA농도의 변동을 알아보았다. 오전 8시의 기저치는 8.50±2.32ng/ml이었으며, insulin을 투여한 후 30, 60, 90분의 농도는 8.58±2.32, 9.21±2.80, 8.96±2.86ng/ml로 나타났다(n=18, p=0.061, 반복측정 분산분석). 10명의 대상환자를 추가한 후 기저치는 8.83±2.82, 60분 후는 9.63±2.92ng/ml로 나타났다. 2회 측정한 기저치는 높은 상관성이 있는 것으로 나타났다(n=28, R=0.849, p=0, Fig. 1).

2. 임상변수와 관련성

연구대상환자의 나이, 발병연령, 전반적 임상증상, 가족력유무 등과는 유의성을 볼 수 없었다. 임상변수중 대상환자를 양성-음성군으로 구분하여 주간변동을 알아보았다. 양성군은 기저치, insulin 투여후 30, 60, 90분의 농도가 7.85→7.97→7.47→7.05 ng/ml로 변동하였고, 음성군은 9.87→8.69→8.34→8.16ng/ml로 변동하였다. 양군사이의 통계적 유의성은 없었다. 각각의 시간대의 농도를 기저치에 대한 변동율로 환산하였을 경우 30분/기저치의 경우 음성군이 0.89로서 양성군의 1.02에 비해 유의하게 낮게 나타났다(p=0.046). Insulin 투여후의 HVA 농도변동은 양성군은 7.84→7.80→8.25→7.80ng/ml로 변동하였고, 음성군은 9.15→9.36→10.18→10.12ng/ml로 변동하였다(n=18, Fig. 2). 각각의 시간대의 농도를 기저치에 대한 변동율로 환산하

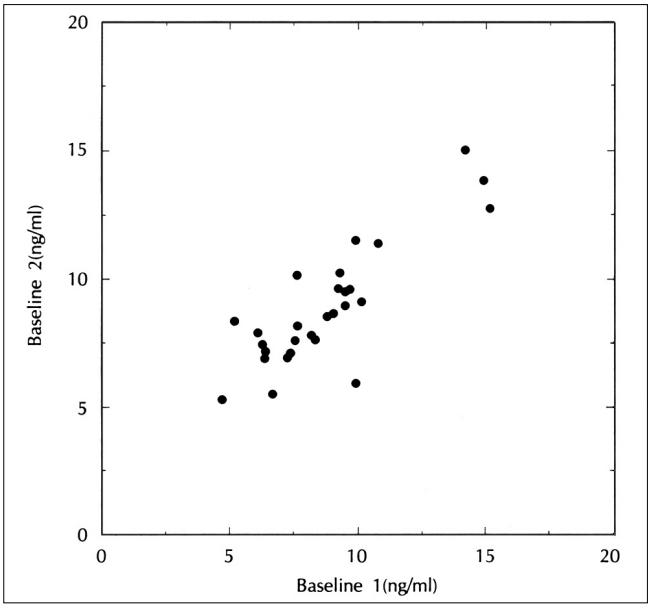

Fig. 1. Correlation of the plasma HVA concentration assayed at baseline point. Two baseline samples for diurnal variation and insulin stimulation were sampled at 8 am, different day. Correlation power was very high(r=0.849, p=0). Subjects were 28 patients with schizophrenia.

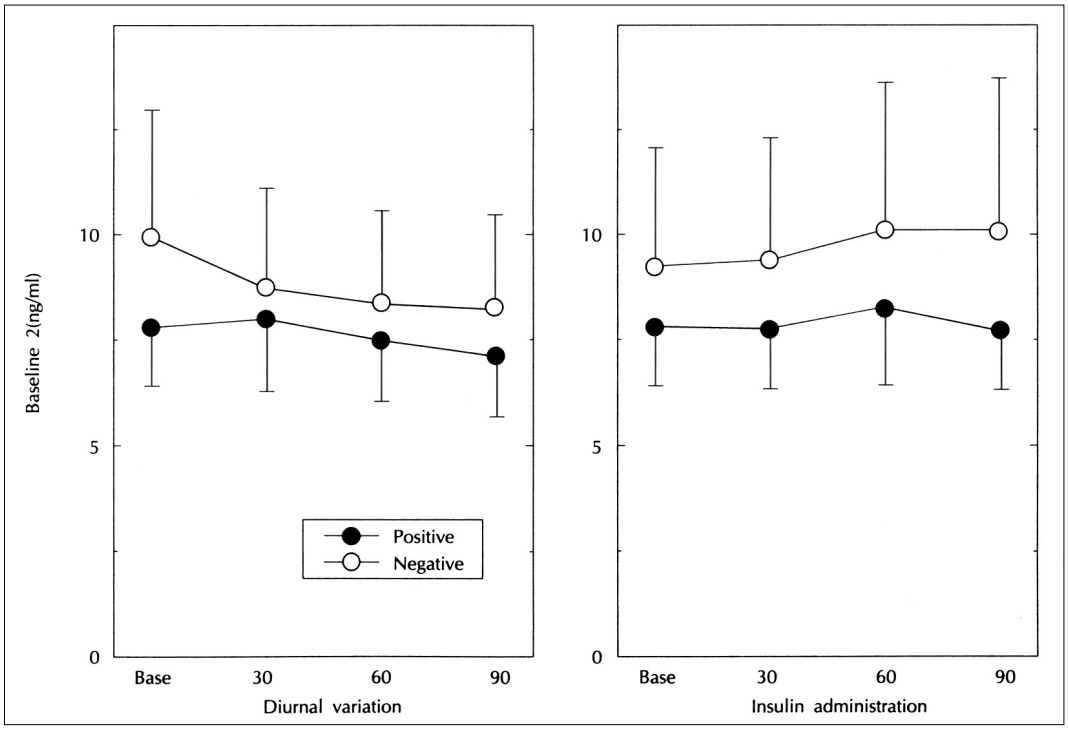

Fig. 2. Changes of plasma HVA level of diurnal variation and following administration with insulin(0.1unit/kg) in positive and negative schizophrenia(n=18). In diurnal variation HVA level gradually decreased from baseline point(8 am). The usual diurnal variation was blocked in both groups after insulin administration.

였을 경우 통계적 유의성을 볼 수 없었으나 30, 60, 90분 모두에서 음성군이 양성군에 비해 기저치보다 높게 나타나는 경향을 볼 수 있었다(Fig. 2).

고 찰

혈장 HVA 농도는 주간변동이 보고되고 있는데(Doran등 1990), 본 연구결과에서도 주간변동을 살펴본 결과 오전 8시부터 9시 30분까지 서서히 감소하는 것을 볼 수 있었다. 본 연구결과로 미루어 같은 시간대의 농도는 일일간 변동이 거의 없는 것으로 나타났다. 즉 같은 환자를 대상으로 하여 서로 다른 날 채혈한 주간변동과 insulin 투여후 변동검사에서 얻은 기저치농도는 높은 상관성을 보였다(Fig. 1).

혈장 HVA는 개인간의 차이는 크지만, 개인별로는 같은 시간대의 농도는 대단히 일치하는 것을 알 수 있었다. 연구대상자중 1차측정 기저치가 가장 낮은 농도는 4.73ng/ml이었고 이 환자의 2차측정 기저치는 5.47ng/ml로 나타났으며, 1차측정 기저치가 가장 높은 농도는 15.08ng/ml이었고 이 환자의 2차측정 기저치는 12.76ng/ml였다. 개인간의 농도의 편차는 넓지만 이는 개인내의 일일간변동에 의한 것이 아닌 것을 알 수 있다. 이로 미루어 혈장 HVA 농도는 신뢰성있는 생물학적 지표가 될 수 있을 것으로 생각된다. 개인내의 일치성에도 불구하고 연구대상자간의 차이가 크다는 점은 복합적이고 다양한 정신분열병의 증상의 일부분과 관련성이 있을 것으로 추측할 수 있다. 많은 연구자들이 전체적인 임상증상의 호전도와 혈장 HVA 농도의 관련성을 밝히려 시도해 왔고, 상당히 고무적인 결과도 제시된 바 있다(Davidson등 1991 ; Friedhoff와 Silva 1995 ; Galinowski등 1998 ; Pickar등 1986). 하지만 본 연구자의 견해로는 임상변인의 어떤 특정 부분과 연결지을 때 유의한 해석이 가능할 것으로 생각된다. 본 연구에서는 대상환자의 연령, 발병연령, 가족력유무, 양성-음성군 등의 일반적인 변수를 갖고 관련성을 살폈으나 앞으로의 연구에서는 보다 세부적인 변수와의 관련성을 알아볼 계획이다(Sharma등 1998).

혈장 HVA 농도는 정상적인 주간변동시에는 서서히 감소한 반면 insulin을 투여한 후에는 점차 증가하다가 60분후에는 점차 증가하다가 60분후 정점에 달하고 다시 감소하는 것을 볼 수 있었다. 본 연구에서 같은 환자를 대상으로 하여 주간변동과 insulin 투여후 변동을 알아본 목적은 선행연구에서 주간변동을 확인하지 않았으며, insulin 투여후의 혈장 HVA 농도의 증가의 폭이 작은데 있었다. 본 연구결과에서도 insulin 투여후의 혈장 HVA 농도의 증가의 폭은 작은 것으로 나타났다. 하지만 본 연구결과는 통해 알 수 있는 것은 전체 환자를 대상으로 했을 때는 증가의 폭이 작지만 어떤 특정한 환자들은 insulin 투여에 의해 증가가 과도하게 나타났다는 점이다. 이를 확인하기 위해 앞으로 insulin-HVA 법의 재현성을 알아보기 위해 검사-재검사를 시도해 볼 계획이다. 즉 반복검사에서도 같은 현상을 볼 수 있다면 이러한 특정 환자들은 insulin 투여에 의해 DA계의 섭동이 두드러진 환자이며 DA계의 불안정성을 반영하는 것으로 해석할 수 있다.

선행연구에서는 음성군에서 insulin 투여후 HVA 농도의 유의한 증가를 볼 수 있었으나 본 연구결과에서는 양성-음성군사이의 유의한 차이를 볼 수 없었다. 선행연구에서 양성군의 기저치가 음성군에 비해 높게 나타났고 insulin 투여후 감소한 모습을 볼 수 있었으나 본 연구에서는 양군사이의 차이를 볼 수 없었다. 다만 본 연구결과에서 음성군은 insulin 투여후의 증가율이 다소 높은 경향을 보인 것은 선행연구와 일치하는 점이라 할 수 있다. 이러한 결과는 insulin에 의한 DA계의 섭동을 시사하는 것으로 해석할 수 있다. 선행 연구와의 차이점을 고찰해 볼 때 선행연구의 표본수, insulin에 의한 저혈당의 유도여부, 항정신병약물 복용여부 등을 고려할 수 있으며 앞으로의 연구에서는 이러한 변수들에 대한 면밀한 주의가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구를 통해 혈장 HVA 농도는 신뢰성있는 생물학적 지표가 될 수 있음을 확인하였다. 또한 insulin 투여후 시간에 따른 변동을 살펴보았던 바 투여 후 60분에 가장 증가율이 높은 것을 확인하여 앞으로의 연구에서 활용할 계획이다. 선행 연구나 본 연구에서는 0.1 unit/kg의 regular insulin만을 투여하였으나 앞으로의 연구에서는 0.05, 0.15 unit/kg 투여를 시도하여 극대화된 HVA 변동을 알아보고자 한다. 후속연구에서는 약물에 노출되지 않은 환자를 대상으로 하여 약물투여전 insulin-HVA 검사를 실시하고 약물투여후 2주, 4주째에 insulin-HVA 검사를 실시하여 항정신병약물에 대한 반응도, 임상증상의 호전도와의 관련성을 밝힐 계획이다.

요 약

28명의 항정신병약물을 복용중인 정신분열병환자를 연구대상으로 하여 혈장 HVA의 주간변동과 insulin 투여후의 변동을 알아보았다. 주간변동을 알아보기 위해 오전 8시에 기저혈액을 채혈하고 그후 30, 60, 90분 시점에 연속적으로 채혈하였다. Insulin 투여후의 변동을 알아보기 위해 오전 8시에 기저 혈액을 채혈하고 insulin(0.1 uiti/kg)을 투여한 30, 60, 90분 시점에 채혈하였다.

두번 측정한 기저치농도로 미루어 같은 시대간의 농도는 일일간 변동이 거의 없는 결과를 얻었다. 혈장 HVA는 개인간의 차이는 크지만, 개인별로는 같은 시간대의 농도는 대단히 일치하는 것을 알 수 있었고, 혈장 HVA 농도는 신뢰성있는 생물학적 지표가 될 수 있음을 확인하였다.

혈장 HVA 농도는 정상적인 주간변동시에는 서서히 감소한 반

면 insulin을 투여한 후에는 점차 증가하다가 60분후 정점에 달하고 다시 감소하는 것을 볼 수 있었다. 투여후 60분에 가장 증가율이 높은 것을 확인하였으며 앞으로의 연구에서 활용할 계획이다. 임상변수에 따라 대상환자를 구분하여 변동을 보았을 때 음성군은 insulin 투여후의 증가율이 다소 높은 경향을 보인 것은 선행연구결과와 일치하나 통계적 유의성은 없었다.

중심 단어 : 정신분열병 · Insulin · Homovanillic acid.

참고문헌

구자일 · 오동렬 · 양병환(1992) : 정신분열병환자의 임상반응에 따른 혈장 *homovanillic acid*와 혈장 할로페리돌의 변화. 신경정신의학 *31 : 28-41*

김 원 · 이민수 · 정인과 · 곽동일 · 신동균(1995) : 불응성 정신분열증 환자에서 *clozapine*과 *haloperidol* 치료효과 및 혈장 *homovanillic acid* 농도변화에 대한 비교. 신경정신의학 *34 : 844-856*

이인상 · 한규희(1996) : *Insulin* 투여후 정신분열병환자의 혈장 *Growth hormone* 및 *Homovanillic acid* 농도의 변화. 신경정신의학 *35 : 67-75*

한규희 · 이정균 · 우종인 · 박찬웅 · 서유헌(1984) : 정신분열병에서의 혈청 *prolactin, growth hormone*의 함량 및 *dopamine-hydroxylase*의 활성에 관한 연구. 신경정신의학 *23 : 347-362*

한국얀센출판부(1991) : 양성 및 음성 증상척도 평가지침서, 민성길 감수

American Psychiatric Association(1991) : *DSM-IV : Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed., Revised, Washington DC, American Psychiatric Press*

Andia I, Zumarraga M, Zabalo MJ, Bulbena A, Davila R(1998) : *Differential effect of haloperidol and clozapine on plasma homovanillic acid in elderly schizophrenic patients with or without tradive dyskinesia. Biol Psychiatry 43 : 20-23*

Brambilla F, Marinin S, Saito A, Fassone G, Picardi A, Nerozzi D, Pancheri P(1994) : *Noradrenergic and dopaminergic interrelation in schizophrenia. Psychiatry Res 53 : 231-242*

Breier A(1989) : *Experimental approaches to human stress research : Assessment of neurobiological mechanisms of stress in volunteers and psychiatric patients. Biol Psychiatry 26 : 438-462*

Breier A, Davis OR, Buchanon RW, Moricle LA, Munson RC (1993) : *Effects of metabolic perturbation on plasma homovanillic acid in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 50 : 541-550*

Davidson M, Kahn RS, Powchik P, Warne P, Losonczy MF, Kaminsky R, Apter S, Jaff S, Davis KL(1991) : *Changes in plasma homovanillic acid concnetrations in schizophrenic patients following neuroleptic discontinuation. Arch Gen Psychiatry 48 : 73-76*

Deutch AY, Clark WA, Roth RH(1990) : *Prefrontal cortical dopamine depletion enhances the responsiveness of mesolimbic dopamine neurons to stress. Brain Res 521 : 311-315*

Doran AR, Labarca R, Wolkowtz OM, Roy A, Douillet P, Pickar D(1990) : *Circadian variation of plasma homovanillic acid levels is attenuated by fluphenazine in patients with schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 47 : 558-563*

Duncan E, Wolkin A, Angrist B, Sanfilipo M, Wieland S, Cooper TB, Rotrosen J(1993) : *Plasma homovanillic acid in neuroleptic responsive and nonresponsive schizophrenics. Biol Psychiatry 34 : 523-528*

Friedhoff AJ, Silva RR(1995) : *The effects of neuroleptics on plasma homovanillic acid. In : Psychopharmacology the fourth generation of progress, Vol II. Ed by Bloom FE and Kupfer DJ, New York, Raven Press, pp1229-1233*

Galinowski A, Poirier MF, Aymard N, Leyris A, Beauverie P, Bourdel MC, Loo H(1998) : *Evolution of plama homovanillic acid in chronic schizophrenic patients treated with haloperidol. Acta Psychiatr Scand 97 : 458-466*

Pickar D, Labarca R, Doran AR, Wolkowitz OM, Roy A, Breier A, Linnoilar M, Paul S(1986) : *Longitudinal measurement of plasma homovanillic acid levels in schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry 43 : 669-676*

Ribeyre JM, Lresieur P, Varoquaux O, Lollfus S, Pays M, Petit M (1994) : *A comparison of plasma homovanillic acid in the deficit and nondeficit subtypes of schizophrenia. Bilo Psychiatry 36 : 230-236*

Sharma RP, Javaid JI, Pandey GN, Janicak PG, Davis JM(1991) : *Behavioral and biochemical effects of methylphenidate in schizophrenic and nonschizophrenic patients. Biol Psychiatry 30 : 459-466*

Sharma RP, Javaid JI, Davis JM(1998) : *Pretreatment plasma homovanillic acid in schizophrenia and schizoaffective disorder : The influence of demographic variables and inpatient drug-free period. Biol Psychiatry 44 : 488-492*

Szyamnski S, Lieverman J, Pollack S, Safferman A, Munne R, Umbricht D, Kane J, Kronig M, Chakos M, Copper T(1995) : *Clozapine effects on neuroendocrine response to apomorphine challenge testing in chronic neuroleptic nonresponsive schizophrenia : Preliminary findings. Biol Psychiatry 37 : 52-55*

Sumiyoshi T, Hasegawa M, Jayathilake K, Meltzer HY(1997) : *Prediction of short-term changes in symptom severity by baseline plasma homovanillic acid levels in schizophrenic patients receiving clozapine. Psychiatry Res 69 : 113-121*

Thibaut F, Ribeyre JM, Dourmap N, Menard JF, Dollfus S, Petit M(1998) : *Plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol and homovanillic acid measurements in deficit and nondeficit forms of schizophrenia. Biol Psychiatry 43 : 24-30*