Avances en Salud Mental Relacional / Advances in relational mental health
Vol. 6, núm. 3 – Noviembre 2007
Órgano Oficial de expresión de la Fundación OMIE
Revista Internacional On-Line / An International On-Line Journal

FACTORES BIOLÓGICOS EN EL DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LOS TRASTORNOS BIPOLARES.

Mercedes Zumárraga, Nieves Basterreche Hospital Psiquiátrico de Zamudio), Ricardo Dávila (Departamento de Bioquímica Universidad del País Vasco), Aurora Arrue, Miguel Angel González-Torres (Hospital General de Basurto), M. Isabel Zamalloa, Wendy Dávila, José Guimón. (Catedrático de Psiquiatría Universidad del País Vasco).

RESUMEN

Las concentraciones de ciertos metabolitos, como expresión de ciertos genes y como respuesta al entorno significarían un añadido conveniente para estudiar simultáneamente en cada paciente un elevado número de características biológicas genéticamente condicionadas y poder así definir objetivamente subgrupos de pacientes. Finalmente, se podrían encontrar tratamientos farmacológicos personalizados que garantizasen una mayor eficacia terapéutica.

PALABRAS CLAVE

Trastornos psicóticos; manía; HVA.

SUMMARY

Copyright © 2007

Concentrations of certain kinds of metabolites, as an expression of certain genes and as a response to the environment, would provide an ideal additional element to simultaneously study in each patient a high number of genetically influenced biological features in order to be able to define patient subgroups objectively. Finally, customised pharmacological treatments could be established to ensure a higher degree of therapeutic efficacy.

KEY WORDS

Psychotic disorder; mania; HVA.

Presentamos en este artículo los resultados preliminares de un proyecto que pretende buscar marcadores biológicos, genéticos y neuroquímicos, en relación con el diagnóstico, la respuesta al tratamiento y las características clínicas en pacientes bipolares tipo I que ingresan en el Hospital Psiquiátrico de Zamudio.

1. ASPECTOS DIAGNÓSTICOS Y CLÍNICOS

El diagnóstico del paciente en el que coexisten síntomas afectivos y síntomas psicóticos entraña cierta dificultad. La complejidad es aún mayor cuando los síntomas psicóticos que acompañan a los de tipo afectivo son incongruentes con el estado de ánimo. En muchas ocasiones es difícil precisar si el paciente padece un trastorno esquizofrénico, un trastorno esquizoafectivo o un trastorno bipolar. Aún hoy día las distintas clasificaciones diagnósticas vigentes, DSM-IV-TR (APA, 2000), CIE-10 (WHO, 1992), mantienen sus diferencias.

En los pacientes bipolares de nuestro estudio las características clínicas se ven condicionadas por el lugar en el que se realizó el estudio. Los pacientes pertenecían a una unidad de hospitalización de agudos, de un centro psiquiátrico monográfico, incluido dentro de la red de la sanidad pública. Esto determinó la inclusión en el

Copyright © 2007

proyecto de un conjunto de pacientes bipolares de especial gravedad, con una alta presencia de síntomas psicóticos. Aunque por una parte supone una limitación, esta circunstancia nos da la oportunidad de estudiar la sintomatología psicótica en los pacientes bipolares. Con frecuencia estos síntomas suponen un factor de confusión y pueden llevar a diagnósticos erróneos sobre todo si son incongruentes con el estado de ánimo.

Entre nuestros pacientes destaca la gran proporción de casos con síntomas psicóticos (83%). Azorín y cols. (2006) encuentran un 50% de casos sin síntomas psicóticos y un 50% de casos con síntomas psicóticos, pero hay que señalar que parte de sus casos provienen de hospitales privados y el perfil del paciente difiere en gran medida del nuestro. Keck y cols. (2003), encuentran un 68% de casos con síntomas psicóticos, pero su muestra estaba constituida por pacientes bipolares ambulatorios. Goodwin y Jamison (1990) proponen que de un 50 a un 75% de los pacientes bipolares han tenido al menos una vez en su vida un síntoma psicótico, y que sobre todo, esto ocurre en las fases maniacas. Fenning y cols. (1996) y Tohen y cols. (2003) estudiando las fases tempranas del trastorno bipolar encuentran entre un 63 y un 83% de pacientes con síntomas psicóticos.

Dentro de los casos con síntomas psicóticos de nuestra muestra, la proporción de pacientes con síntomas psicóticos incongruentes con el estado de ánimo es mucho mayor (82%) que la de congruentes. A pesar de que el DSM-IV (1994) afirma que los síntomas psicóticos congruentes son más frecuentes que los incongruentes, en la literatura encontramos numerosos datos en sentido opuesto, acordes con nuestros resultados. Tohen y cols. (1992) encuentran un 29,6% de casos con síntomas congruentes, un 48,1% con síntomas incongruentes y un 22,1% con ambos tipos. Burch y cols. (1994) tienen en su muestra un 40% de casos con síntomas congruentes, un 2,5% de incongruentes y un 57% de ambos tipos. El DSM-IV (1994) no indica con claridad cómo clasificar a los pacientes con ambos tipos de síntomas y esto supone un problema a la hora de comparar estudios. Autores como Tohen (1992) consideran que si entre los síntomas psicóticos existen síntomas de primer rango de Schneider los pacientes se incluyen en el subgrupo de síntomas incongruentes y si no existen en el de congruentes.

Copyright © 2007

Nosotros como Toni y cols. (2001), hemos clasificado a los pacientes en congruentes o incongruentes, según la ausencia o presencia respectivamente, de síntomas psicóticos incongruentes.

La edad media de inicio de la enfermedad en la muestra total fue de 24.5±8.4 (SD) años.

El estudio Epidemiologic Catchment Area (ECA) describió una edad media de inicio de 21 años para el trastorno bipolar (Hirschfeld y cols., 2000). Por otra parte, cada vez existen más datos que apuntan hacia un comienzo en la adolescencia (Geller y Luby, 1997). La diferencia entre las edades de comienzo en los distintos estudios pueden estar causadas porque, con frecuencia, hay un retraso de casi 10 años entre el inicio y el diagnóstico de la enfermedad (Ghaemi y cols., 1999).

2. COMPONENTES GENÉTICOS

La influencia genética en la aparición del trastorno bipolar es bien conocida, se han realizado numerosos estudios de linkaje y asociación que sugieren la participación de varias regiones del genoma humano, aunque ninguno de estos hallazgos se ha comprobado definitivamente (Badner y Gershon, 2002; Angelova y cols., 2003). Destacan los estudios de las variantes en el gen codificador de la catecol-oxi-metil transferasa (COMT), enzima de la vía catabólica de las catecolaminas: en particular sobre el polimorfismo Val108/158Met (Gutierrez y cols., 1997; Weinberger y cols., 2001) y en el gen de la monoamino-oxidasa A.

El polimorfismo Val108/158Met consiste en una sustitución de una "G", guanina, por "A", adenosina, en su ADN codificador que hace que el aminoácido valina se sustituya por metionina en la enzima; este aminoácido ocupa el lugar 108 en la enzima soluble y el 158 en la ligada a la membrana. Recientemente, se ha asociado el polimorfismo Val108/158Met con relevantes fenotipos neuropsiquiátricos (Weinberger y cols., 2001; Bilder y cols., (2004). Las asociaciones se fundamentan en la distinta capacidad que tienen los distintos alelos para catabolizar la dopamina (DA), siendo el homozigoto Val-Val más activo que el Met-Met (Weinshilboum, 1999). Sería así posible que una mayor o menor actividad dopaminérgica, condicionada por la presencia

Copyright © 2007

de uno u otro alelo, facilitara la emergencia de una determinada patología motora o psiquiátrica; o que , por ejemplo, según el alelo presente, sus portadores, se beneficiaran de tratamientos que incrementen o disminuyan la transmisión dopaminérgica (Peters, 2003; Meltzer, 2003).

En nuestro grupo de pacientes la distribución del genotipo estudiado de la COMT era similar al que la población sana del mismo origen étnico (Gutierrez y cols., 1997; Kunugi y cols., 1997). Cuando estudiamos la distribución de este genotipo según la presencia de síntomatología psicótica, observamos una mayor concentración de pacientes con síntomas psicóticos en el genotipo Val/Val de la COMT (Basterreche y cols., VII IRBD), que es el de alta actividad catabólica, respecto al resto de genotipos, datos que confirman nuestros hallazgos previos (Dávila y cols., 2006). Esto no significa que los todos los pacientes con síntomas psicóticos sean portadores del genotipo Val/Val, puesto que hay también muchos pacientes psicóticos en los otros genotipos. Es más probable que este genotipo sea un factor de riesgo, que unido a otros factores, favorezca la aparición de esta sintomatología.

La importancia funcional del polimorfismo Val(108/158)Met del gen de la COMT se explica parcialmente por su influencia en la actividad dopaminérgica, sobre todo en la corteza prefrontal donde la presencia del transportador de dopamina, responsable de la inactivación por recaptación, es prácticamente inexistente. La actividad elevada de COMT (Val-Val) originaría una disminución de la actividad dopaminérgica cortical y consecuentemente una activación de la actividad dopaminérgica subcortical, lo que es coherente con una de las hipótesis sobre la etiopatogenia de los síntomas psicóticos. Parece razonable pensar que un mal funcionamiento tan aparatoso como el que se da en la psicosis derive de más de una única etiopatogenia. Recordemos la demostración de Seeman y cols. (2005) de la existencia de diversas vías para producir hiperdopaminergia, con lo que, cuando menos la psicosis hiperdopaminérgica sería un final con diversas posibles causas.

La desestabilización psicótica es más probable que sea una fase terminal, consecuencia de una asociación de distintos factores, que pueden no siempre ser los mismos y que incluyan simultáneamente a varios genes de susceptibilidad, a distintas

Copyright © 2007

formas de interacción entre zonas corticales frontales y zonas subcorticales y a distintos grados de influencia del entorno.

3. NEUROQUÍMICA

Buena parte de las dificultades diagnósticas nacen del hecho de no haber podido definir unas bases objetivas para explicar la etiopatogenia del trastorno bipolar. En un intento de hallar sustratos biológicos que faciliten la tarea de diagnóstico y clasificación, se han atribuido al trastorno bipolar distintas alteraciones en los diversos sistemas de neurotransmisión, singularmente dopaminérgicos, noradrenérgicos y gabaérgicos, con algunos logros sugestivos pero poco definitivos (Bowers, 1993; Young y cols., 1994). Trabajos clásicos describen un desequilibrio adrenérgico-colinérgico con elevación del metabolito de la noradrenalina 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG) en orina y líquido cefaloraquídeo durante la fase maníaca y disminución en la fase depresiva (Basterreche y cols., Psq biol). Por otro lado, el hecho de que los fármacos neurolépticos sean eficaces en la manía, que los agonistas dopaminérgicos puedan precipitar un cuadro maníaco y que se hayan encontrado elevaciones del ácido homovainíllico (HVA), metabolito de la dopamina, en el líquido cefalorraquídeo de pacientes maníacos y mixtos, hizo que se implicara a la dopamina en la fisiopatología de este síndrome (Basterreche y cols., Psiq biol).

Una forma indirecta de valorar la actividad de los neurotransmisores es medir su concentración o la de sus metabolitos en el plasma. Los metabolitos plasmáticos tienen su origen tanto en el cerebro como en la periferia, sin embargo, cuando se miden en condiciones controladas (Dávila, 1989; Kaminski y cols., 1990) reflejan lo que ocurre en el cerebro, especialmente cuando se observan variaciones producidas por un estímulo. En nuestro caso hemos hecho las valoraciones en el subgrupo de pacientes que ingresaban sin tratamiento farmacológico, midiendo la respuesta a lo largo del tiempo originada por la administración de tratamiento con olanzapina y litio.

En estudios previos, con pacientes esquizofrénicos, encontramos que las variaciones en la concentración del ácido homovainíllico (HVA), metabolito de la dopamina, producidas por el tratamiento neuroléptico se correlacionaban con la

Copyright © 2007

respuesta clínica (Dávila y cols., 1987) de manera que un mayor incremento inicial y un mayor decremento posterior eran indicativos de una mejor respuesta a largo plazo. También se ha encontrado que una mayor concentración de este metabolito, cuando los pacientes estaban sin tratamiento, se correlacionaba con una mayor gravedad inicial y con una mejor respuesta (Davidson y Davis, 1987).

En el subgrupo de nuestros pacientes bipolares que estaban sin medicación, encontramos una mayor concentración del HVA plasmático en los que eran portadores del genotipo Val/Val, que era el grupo en que había una mayor proporción de pacientes con síntomas psicóticos. En este mismo subgrupo también se aprecia una mayor dispersión de los datos. Una gran dispersión en valoraciones de la actividad dopaminérgica se ha observado en distintos estudios con pacientes esquizofrénicos. Nosotros, recientemente, encontramos que una mayor variabilidad individual en este metabolito plasmático se relacionaba con un mejor pronóstico clínico (Zumárraga y cols., 2007). Es posible que esta gran variabilidad refleje un mayor desequilibrio, pero también es compatible con un esfuerzo del sistema por recobrar el equilibrio, y en este caso, reflejaría no una mayor inestabilidad sino una mayor plasticidad, lo que concuerda con los resultados clínicos. Cuando comparamos los valores del HVA plasmático entre los pacientes que tenían síntomas congruentes o incongruentes con el estado de ánimo, observamos que los individuos con síntomas psicóticos congruentes tienen una mayor concentración y dispersión en este metabolito que los que tienen síntomas incongruentes. Dado que los pacientes con síntomas incongruentes tienen un peor pronóstico, la mayor concentración y variabilidad del HVA plasmático en los pacientes con sintomatología congruente podría, de nuevo, reflejar un sistema más plástico y una mejor respuesta a largo plazo.

Los estudios referentes al metabolito de la noradrenalina, 3-metoxi-4hidroxifeniletilenglicol muestran en general una mayor concentración en pacientes psicóticos, esquizofrénicos o maníacos, que se relaciona con una mayor gravedad antes de iniciarse el tratamiento; y, una disminución en su concentración producida por el tratamiento antipsicótico (Green, 1993; Bowers, 1989; Maas, 1993). En nuestro grupo de pacientes bipolares hemos encontrado una disminución temporal del MHPG plasmático con el tratamiento, lo que coincide con lo hallado por otros autores. Además,

Copyright © 2007

hallamos que la concentración de MHPG plasmático tras cuatro días de tratamiento con olanzapina, correlaciona con una mayor gravedad de los síntomas medidos por la escala de Young (Young y cols., 1978); y también es predictor de una mejor respuesta clínica observada al cabo de un mes de tratamiento. Nuestros datos son difíciles de comparar con otros estudios puesto que, en nuestro caso, se añade litio al tratamiento antipsicótico al cabo de 7 días, y porque en la mayoría de ellos el diagnóstico de los pacientes es variado mientras que nuestros pacientes son todos bipolares tipo I en fase maníaca. Sin embargo, la pauta de comportamiento del MHPG es similar a la de otros estudios, y este metabolito podría ser un marcador de la respuesta clínica en este tipo de pacientes.

AGRADECIMIENTOS: Financiado en parte por la ayuda del FIS y Fondos FEDER, PI051814; por la ayuda del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco, 2006111050; y por la ayuda de la Fundación Bioef BIO/06/LF/006.

.

4. BIBLIOGRAFÍA

Anguelova, M., Benkelfat, C., Turecki, G. (2003). A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter I: Affective disorders. Mol Psychiatry, 8, 574-591.

American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Four Edition.* American Psychiatric Association, Washington.

American Psychiatric Association, (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV-TR).* American Psychiatric Association, Washington.

Copyright © 2007

Azorín, J.M., Akiskal, H., Hantouche, E. (2006). The mood-instability hypothesis in the origin of mood-congruent versus mood-incongruent psychotic distinction in mania. J Affect Disord, 96, 215-223.

Badner, J.A., Gershon, E.S. (2002). Meta-analysis of whole-genome linkaje scans of bipolar disorder and schizophrenia. Mol Psychiatry, 7, 405-411.

Basterreche, N., Zumárraga, M., Dávila, R., Anguiano, J.B., Arrúe, A. (2006). Disminución de la actividad noradrenérgica durante el tratamiento en pacientes bipolares: independencia de los polimorfismos de la COMT. Psiq Biol, 16 (6), 198-203.

Basterreche, N., Zumárraga, M., Dávila, R., Arrúe, A., Zamalloa, M.I:, Pinilla, E., Guimón, J., Anguiano, J.B. (2007). Bipolar patients with the COMT Val108/158Met genotype are psichotic or they will be in the near future. The Seventh International Review of Bipolar Disorders. Roma.

Bilder, R.M., Volavka, J., Lachman, H.M., Grace, A.A. (2004). The COMT polymorphism: relations to the tonic-phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. Neuropsychopharmacology, 29, 1943-1961.

Bowers, M.B., Swigar, M.E., Jatlow, P.I., Hoffman, F.J. (1989). Plasma catecholamine metabolites and treatment response at neuroleptic steady state. Biol Psychiatry, 25, 734-738.

Bowers M.B. (1993). Psychotic patients with increased plasma HVA and MHPG or increased HVA alone. Biol Psychiatry, 34, 584-586.

Burch, E.A., Anton, R.F., Carson, W.H. (1994). Mood-congruent and incongruent psychotic depressions: are the same?. J Affect Disord, 31, 275-280.

Copyright © 2007

Davidson, M., Davis, K.L. (1987). A comparison of plasma homovanillic acid concentrations in schizophrenic patients and normal controls. Arch Gen Psychiatry, 20, 307-312.

Dávila, R.; Zumárraga, M.; Andía, I.; Perea, K.; Friedhoff, A.J. (1987). Elevation of plasma homovanillic acid can be detected within four hours after initiation of haloperidol treatment. Arch Gen Psychiatry, 44 (9), 837-938.

Dávila, R. (1989). Plasma HVA, neuroleptics and dopaminergic plasticity. Biol Psychiatry, 25, 1-3.

Dávila, R., Zumárraga, M., Basterreche, N., Arrúe, A., Zamalloa, M.I., Anguiano, J.B. (2006). Influence of the cathecol-O-methyltransferase Val108/158Met polymorphism on the plasma concentration of catecholamine metabolites and on clinical features in type I bipolar disorder. J Affect Disord, 92, 277-281.

Ghaemi, S.N., Sachs, G.S., Chiou, A.M., Pandurangi, A.K., Goodwin, F.K. (1999). Is bipolar disorder still underdiagnosed ?. J Affect Disord, 52, 135-144.

Geller, B., Luby, J. (1997). Child and adolescent bipolar disorder: a review of the past 10 years. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 36, 1168-1176.

Goodwin, F.K., Jamison, K.R. (1990). Manic-Depresive Illness. Oxford University Press, New York, N.Y.

Green, A.I., Alam, M.Y., Boshes, R.A., Waternaux, C., Pappalardo, K.M., Fitzgibbon, M.E., Tsuang, M.T., Schildkraut, J.J. (1993). Haloperidol response and plasma catecholamines and their metabolites. Schizophr Res, 10, 33-37.

Copyright © 2007

Gutierrez, B., Bertranpetit, J., Guillamant, R., Valles, V., Arranz, M.J., Kerwin, R., Fañanas, L. 1997). Association analysis of the cathecol-O-methyltransferase gene and bipolar affective disorder. Am J Psychiatry, 154, 113-115.

Fenning, S., Bromet, E.J., Tanenberg, K.M. (1996). Mood-congruent versus mood-incongruent psychotic symptoms in first-admission patients with affective disorder. J Affect Disord, 37, 23-29.

Hirschfeld, R.M.A., Williams, J.B.W., Spitzer, R.L., Calabrese, J.R., Flynn, L., Keck, P.E, Lewis, L., McElroy, S.L., Post, R.M., Rapport, D.J., Russell, J.M., Sachs, G.S., Zajecka, J. (2000). Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. Am J Psychiatry, 157, 1873-1875.

Kaminski, R., Powchick, P., Warne, P.A., Goldstein, M., McQueeney, R.T., Davidson, M. (1990). Measurement of plasma homovanillic acid concentrations in schizophrenic patients. Prog Neuro-Psychopharmacol and Biol Psychiatry, 14, 271-87

Keck, P.E., McElroy, S.L., Rochussen, J., Altshuler, L.L., Nolen, W.A., Frye, M.A., Suppes, T., Denicoff, K.D., Kupka, R., Leverich, G.S., Rush, A.J., Post, R.M. (2003). Psychosis in bipolar disorder: phenomenology and impact on morbidity and course of illness. Comprehensive Psychiatry, 44, 263-269.

Kunugi, H., Vallad, H.P., Hoda, F., Kirov, G., Gill, M., Aitchinson, K.J., Ball, D., Arranz, M.J., Murray, R.M., Collier, D.A. (1997). No evidence for an association of affective disorders with high or low activity allele of cathecol-O-methyltransferase gene. Biol Psychiatry, 42, 282-285

Maas, J.W., Contreras, S.A., Miller A.L., Berman, N., Bowden, C.L., Javors, M.A., Seleshi, E., Weintraub, S. (1993). Studies of catecholamine metabolism in Schizophrenia/Psychosis-I. Neuropsychopharmacology, 8, 97-109.

Copyright © 2007

Meltzer, H.Y., Li, Z., Kaneda, Y., Ichicawa, J. (2003). Serotonin receptor: their key role in drugs to treat schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol & Biol Psychiatry, 27, 1159-1172.

Peters, M., Maloteaux, J.M., Hermens, E. (2003). Distinct effect of amantadine and memantine on dopaminergic transmission in the rat striatum. Neurosci Lett, 343, 205-209.

Seeman, P., Winshenker, D., Quirion, R., Srivastava, L.K., Bhardwaj, S.K., Grandy, D.K., Premont, R.T., Sotnikova, T.F., Boksa, P., El-Ghundi, M., O´dowd, B.F., George, S.R., Perreault, M.L., Mannisto, P.T., Robinson, S., Palmiter, R.D., Tallerico, T. (2005). Dopamine supersensitivity correlates with D2 high states, implying many paths to psychosis. Proc Natl Acad Sci USA, 102, 3513-3518.

Tohen, M., Tsuang, M.T., Goodwin, B.S. (1992). Prediction of outcome in mania by mood-congruent or mood-incongruent psychotic features. Am J Psychiatry, 149, 1580-1584.

Tohen, M., Zarate, C.A., Hennen, J., Kaur Khalsa, H.M., Strakowski, S.M., Gebre-Medhin, P., Salvatore, P., Baldessarini, R.J. (2003). The Mcean-Harvard First-Episode Mania Study: prediction of recovery and first recurrence. Am J Psychiatry, 160, 2099-2107.

Toni, C., Perugi, G., Mata, B., Madaro, D., Maremmani, I., Akiskal, H.S. (2001). Is mood-incongruent manic psychosis a distinct subtype ?. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 251, 12-17.

Weinberger, D.R., Egan, M.F., Bertolino, A., Callicot, J.H., Mattay, V.S., Lipska, B.K., Berman, K.F., Goldberg, T.E. (2001). Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. Biol Psychiatry, 50, 825-844.

Copyright © 2007

Weinshilboum, R.M., Otterness, D.M., Szumlanski, C.L. (1999). Methylation pharmacogenetics: catechol-O-methyltransferase, thiopurine methyltransferase, and histamine N-methyltranferase. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 39, 19-52.

World Health Organization. (1992). *Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death, revision 10 (ICD-10)*. World Health Organization, Ginebra.

Young, R.C., Biggs J.T., Ziegler, V.E. (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. Br J Psychiatry, 133, 429-435.

Young, L.T., Warsh, J.J., Kish, S.J., Shannak, K., Hornykeiwick, O. (1994). Reduced brain 5-HT and elevated NE turnover and metabolites in bipolar disorder. Biol Psychiatry, 35, 121-127.

Zumárraga, M., Dávila, R., Gonzalez-Torres, M. A., Anguiano, J. B., Zabalo, M. J., Basterreche, N., Arrúe, A., Zamalloa, M. I., Guimón, J. (2007). Inter- and intra-individual variability in the levals of plasma homovanillic acid in schiziphrenic patients. Prog Neuropsychopharmacol & Biol Psychiatry, 31, 713-719.

Copyright © 2007