

Prolactin의 生殖生理學的 意義

서울대학교 醫科大學 産婦人科學教室

李 珍 鏞

1970年代에 들어와서 各種 호르몬測定에 放射免疫學的測定方法이 利用되면서 Prolactin에 對한 研究도 活潑해졌다. Prolactin에 對한 研究는 1928年 Stricker 等¹⁾에 依해서 쥐의 腦下垂體抽出物속에 乳房發育促進物質의 存在可能性이 밝혀진 以後 繼續되어, 1971年 Lewis 等²⁾이 人間의 腦下垂體에서 最初로 prolactin을 分離하게 되었고, 1971年 Hwang 等³⁾은 放射免疫學的測定方法을 利用하여 人體에서 prolactin을 測定하였다. 그 以後 prolactin의 生理的機能 또는 病的狀態에서의 役割 等과 機轉에 關해서 많은 研究가 集中的으로 行하여져 왔으나 아직 解決되어야 할 問題가 많은 것이 現實이다. 于先 現在까지 밝혀진 prolactin의 生化學의 特性和 分泌調節機轉, 그리고 prolactin의 生殖生理學的 機能 및 prolactin의 增加를 隨伴하는 病的狀態에 對해서 記述하고자 한다.

生化學의 特性 및 分泌調節機轉

Prolactin은 198個의 아미노酸으로 構成된 polypeptide로서 線型構造로 되어 있다. 1977年 Shome 等 은 線型構造로 된 prolactin의 아미노酸의 配列順序를 糾明하고 成長호르몬과 16%에서 同一한 配列順序를 가지고 있음을 報告하였다. Prolactin은 視床下部의 抑制的調節機轉에 依해 統制되면서 腦下垂體前葉에서 分泌되는 것으로 알려져 있다. 視床下部의 抑制的調節機能은, 視床下部에 cell body를 가지고 있으면서 median eminence의 medial palisade zone으로 짧은 軸索을 내고 있는 tubero-infundibular dopamine neurone에서 分泌되는 dopamine에 依해서 이루어지고 있으며, 이 do-

pamine이 PIF (prolactin-inhibiting factor) 自體로서 認定되고 있다. Besser는 PIF가 dopamine이라는 證據로서 첫째, 腦下垂體抽出物에서 dopamine의 存在를 證明할 수 있고, 둘째, 生體 또는 試驗管内에서 dopamine의 投與로 腦下垂體前葉에서 prolactin의 分泌를 抑制시킬 수 있으며, 셋째, 腦下垂體로 가는 portal vessel 内に dopamine이 高濃度로 存在함을 들었다. 即, tubero-infundibular dopamine neuron에서 分泌된 dopamine은 腦下垂體前葉의 prolactin을 分泌하는 線細胞에 存在하는 抑制的 dopamine受容體에 結合하여 prolactin分泌를 抑制시킨다는 것이 定說로 認定되고 있다. 그리고 prolactin自體가 negative-feedback 機轉에 依해서 抑制的 調節能力을 發揮할 수 있는 것으로 알려지고 있다. 即, 增加된 prolactin은 視床下部에 存在하는 prolactin受容體에 結合하여 tubero-infundibular dopamine system을 刺戟하여 dopamine의 turn-over를 增加시켜 結局은 腦下垂體에서 prolactin分泌를 抑制한다. 이 때에 prolactin은 medial palisade zone으로 projecting하는 dopamine neurone 뿐만 아니라, LHRH分泌를 抑制하는 lateral palisade zone으로 projecting하는 dopamine neurone까지 同時에 刺戟하여 LHRH 分泌의 減少를 招來하여, 結局은 腦下垂體前葉에서 LH分泌減少를 가져 오고, 따라서 排卵抑制를 일으키게 된다. 이러한 機轉이 高prolactin 血症에서 볼 수 있는 無月經 또는 無排卵의 機轉으로 生覺되고 있다.

Prolactin分泌를 促進하는 因子로서는 TRH나 serotonin을 들 수 있는데, 出産後 授乳를 繼續했을 境遇 prolactin이 增加하지만 TRH의

增加는 볼 수 없기 때문에 TRH自體가 生理的으로 重要한 prolactin-releasing factor로서는 認定되지 않고 있다. 그리고 血中 prolactin 值의 性別差異는 女性의 境遇가 더 높은 것으로 알려져 있다. 그 機轉으로는 첫째, 女性호르몬인 estrogen이 視床下部의 dopamine의 分泌를 抑制시키거나, 둘째, estrogen自體가 直接 腦下垂體前葉을 刺戟하여 prolactin 分泌를 增加시키기 때문인 것으로 生覺되고 있다⁶⁾. 그러나 estrogen에 依한 prolactin 分泌增加는 TRH 投與나 다른 phenothiazine系統의 藥物投與時와는 달리 徐徐히 增加되는 것이 特徵이다⁷⁾. 그리고 prolactin 分泌를 增加시킬 수 있는 生理的 狀態나 病的狀態 또는 藥物을 들어 보면 表1과 같다.

正常人에서 血中 prolactin濃度는 1~25ng/ml로 알려져 있다. Prolactin은 다른 腦下垂體前葉호르몬들처럼 間歇的인 樣狀으로 分泌되며 15~20分程度의 짧은 半減期를 가지고 있다. 24時間中에서 血中 prolactin值가 第一높은 때는 睡眠中인 것으로 알려져 있다⁸⁾. 그리고 出生時에는 增加되어 있으나 出生後 數週日이 經過되면 成人值로 減少된다. 男兒의 境遇는 年齡에 따른 變化는 거의 없지만, 女兒의 境遇 思春期로 접어들면서 血中estrogen濃度의 增加로 因하여 多小 높아지는 것을 볼 수 있다.

Prolactin의 生理的 機能

사람을 包含한 脊椎動物에서 prolactin의 機能은 80餘가지 以上이 記述되고 있다. 大部分 成長과 生殖機能 그리고 各種 steroid 호르몬과의 關係에 關한 것이다. 그리고 下等 脊椎動物에서 水分 및 電解質代謝에 重要한 役割을 하는 것으로 알려져 있지만, 人係에서는 뚜렷치 않다⁹⁾. 그리고 人係의 羊水에는 prolactin이 高濃度로 存在하는데 그 起原에 對해서는 確實하지 않지만 decidual tissue에서도 prolactin 이 分泌된다는 說도 有力하다¹⁰⁾. 羊水內에서의 prolactin의 機能에 對해서는 아직 確實히 糾明되어 있지 않지만 羊水內의 參透壓과 分量을 調節하는 데 重要한 役割을 할 것으로 生覺되고 있다^{11, 12, 13)}.

Table 1. Common causes of hyperprolactinaemia (Besser, 1978)

1. Physiologic :	Progressive rise during Pregnancy During first 2-3 months of breast feeding with reflex increase on suckling First week postpartum if no breast feeding In neonate Stress Coitus
2. Drugs :	Dopamine receptor blocking agents : Phenothiazines, eg chlorpromazine ; butyrophenones, eg haloperidol; metoclopramide, sulpiride, pimozide Dopamine depleting agents : reserpine methylidopa Other : oestrogens (including high-dose oral contraceptives) thyrotrophin-releasing hormone
3. Pituitary tumours :	adenomas or microadenomas
4. Hypothalamic diseases:	hypothalamic and pituitary stalk lesions
5. Hypothyroidism :	reversible with thyroxine treatment
6. Chronic renal failure :	including haemodialysis
7. Idiopathic :	may affect men or women (postpartum or spontaneous) - suspect developing microadenoma

Prolactin과 月經週期

月經週期中에 prolactin值는 相當한 變化를 보인다. Vekeman 等¹⁴⁾은 血中estrogen濃度에 따라 prolactin值가 變化하여 LH, FSH의 mid-

cycle surge直前に prolactin의 最高値를 나타낸다고主張하였지만 Ehara 等¹⁵⁾은 月經週期中에 prolactin値의 變化는 一定하지 않다고報告하였다. 그러나 規則的인 月經週기가 維持되기 위해서는 生理的인 prolactin値가 維持되는 것이 必要하다고 認定되고 있다¹⁶⁾.

萬一 prolactin分泌가 增加되면 여러가지 機轉에 依해 月經週期の 變化를 超來할 수 있는데 그 機轉으로는 앞에서 말한 바와 같이 prolactin이 LHRH分泌를 抑制하여 性腺刺戟 호르몬分泌를 抑制시킴으로서 月經週期異狀을 超來한다고 生覺되지만, 그 外에 prolactin이 卵巢에 對한 性腺刺戟호르몬의 機能을 變化시키거나, 또는 卵巢의 LH受容係의 數를 減少시킴으로서 卵巢가 性腺刺戟호르몬에 對한 反應力이 떨어지므로 月經異狀이 超來될 수 있다고 하였다.

高prolactin血症으로 因한 月經週期異狀으로는 無月經이나 排卵障礙外에도 黄体期 缺陷 등을 볼 수 있다. 그런 境遇에 血中 prolactin値를 減少시키면 卵泡期가 短縮되면서 黃係期가 正常으로 回復됨을 報告하였다¹⁷⁾. 그리고 高prolactin血症에서 月經週기가 變化하는 境遇는 卵泡期初期의 prolactin値와 關係가 있다고 報告되고 있다. 即, 月經週期の 開始는 prolactin과 LH, FSH사이에서 形成되어 있는 關係에 依해 調節되는 것으로 生覺될 수 있다고 하였으나 아직 正確한 機轉은 밝혀지지 않았다. Prolactin의 過分泌가 女性에서 直接的으로 性腺刺戟 호르몬의 分泌障礙를 超來하는 것인지, 또는 內在的인 biogenic amine turnover의 障礙를 나타내는 單純한 'marker' 인지는 앞으로 더욱 糾明해야 할 問題이다. 그 外에도 高prolactin病에서는 estrogen에 依한 positive feedback機轉의 障礙로 排卵에 必要한 cyclic LH 分泌가 抑制당하여 無排卵이 若起된다는 學說도 있다¹⁸⁾. 그러나 臨床的으로 重要한 點은 月經障礙나 排卵障礙가 不妊問題를 일으킴으로 不妊患者에서는 반드시 血中prolactin値를 測定해 보아야 하는 點이다. 그리고 prolactin値가 正常인 境遇에도 月經異狀이나 排卵障礙가 發生하는 데, 이것은 卵巢가 prolactin에 對한 sensitivity가 增加되어 正常値의 prolactin에 依해서도 性腺刺

戟호르몬에 對한 卵巢의 反應力을 抑制시키는 것으로 生覺되고 있다. 따라서 prolactin値가 正常인 不妊患者에서도 Bromocriptine같은 prolactin分泌抑制製를 使用하여 治療를 試圖해 볼 수 있다.

Prolactin과 乳房發育

人體에서 妊娠期間中 血中 prolactin値는 初期부터 末期에 이르기까지 繼續 增加한다. 乳房發育에 關聯된 機轉에 對해서는 아직 糾明해야 할 點이 많지만 prolactin과 estrogen, progesterone 그리고 corticosteroid가 모두 關與하여 乳房의 發育을 促進시키며 結局은 乳汁을 形成시키는 것으로 認定되고 있다. 그 外에도 胎盤에서 分泌되는 HPL (human placental lactogen)도 關與하는 것으로 알려져 있다. 分娩後에는 胎盤의 娩出로 因하여 血中 estrogen 과 progesterone의 量이 急激히 減少되어 乳汁分泌가 開始되는 것으로 알려져 있다. 그後 estrogen値는 減少되면서 suckling에 依해 間歇的으로 prolactin分泌가 促進되어 높은 prolactin値가 維持되어 乳汁分泌는 繼續되는 것으로 認定되고 있다. Prolactin이 乳汁分泌에 必須的이라는 事實은 動物에서 腦下垂體 切除術을 施行하거나, 人體에 Bromocriptine을 投與하여 血中 prolactin値를 낮춰줄 境遇 乳汁分泌가 抑制되는 것으로 보아도 알 수 있다. 妊娠中과 分娩後에 增加된 血中 prolactin은 suckling의 繼續與否에 關係없이 約3~4個月後에는 正常範圍로 減少된다.

그리고 分娩後 授乳를 시킬 境遇 一定期間동안 無月經 및 無排卵에 依한 不妊期間이 있게 된다. 이러한 不妊期間에 對한 原因機轉으로는 여러가지를 들 수 있는데, 첫째, 分娩後 授乳中에는 卵巢가 性腺刺戟호르몬에 對한 反應力이 減少되며 腦下垂體가 視床下部에서 分泌되는 GnRH에 對한 反應力이 떨어진다는 것이 그 한 原因으로 꼽히고 있다.²⁰⁾²¹⁾ 그리고 앞에서 말한 바와 같이 授乳期에 볼 수 있는 prolactin의 增加로 因하여 prolactin이 GnRH 分泌抑制나 卵巢自體에 對한 性腺刺戟호르몬의 作用을 抑制시킴으로서 不妊에 이르게 하는 것으로 生覺

되고 있지만 이에 대해서는 앞으로 繼續 研究가 있어야할 問題로 남아 있다.

高 prolactin血症 — 乳汁分泌 — 無月經 症候群 (Hyperprolactinemia—Galactorrhea—Amenorrhea Sx, HGA Sx)

HGA症候群의 生理的인 model은 分娩後에 잘 볼 수 있다. 그 외에도 表1에서 볼 수 있는 여러가지 原因에 依해서도 일어날 수 있다. 그 중에서 分娩後에 生理的으로 發生하는 HGA症候群을 Chiari-Frommel症候群이라고 하며, 自然發生的으로 오는 境遇를 Ahumada-del-Castilo症候群이라고 하며, 腦下垂體腫瘍과 關聯되어 있는 境遇를 Forbes-Albright症候群이라고 한다. HGA症候群에서 볼 수 있는 卵巢機能障礙의 程度는 差異가 많은데, 輕한 境遇에는 規則的인 月經이 있을 수 있으며, 심한 境遇에는 稀發性月經 또는 無月經에도 이를 수 있다. 그리고 單純히 prolactin이 높은 境遇에도 때때로 排卵이 發生하는 것을 보면 한번의 prolactin測定으로서 症勢의 輕重을 判斷하기는 힘들다.

HGA症候群의 診斷: 診斷에 第一 有用한 것은 prolactin測定이다. 따라서 乳汁分泌나 또는 月經障礙나 排卵障礙를 가진 患者에서는 일단 prolactin을 測定해보는 것이 必須的이다. 특히 血中 prolactin值가 100ng/ml 以上이면 25~57%에서, 300ng/ml 以上이면 거의 100%에서 腦下垂體腫瘍과 關聯되어 있다고 報告되고 있다^{22,23}. Wiebe²⁴는 血中 prolactin值가 20~100ng/ml인 境遇 約 10%에서 腦下垂體腫瘍을 報告하면서, 血中 prolactin值가 50ng/ml 以上이면 腦下垂體腫瘍의 可能性에 有念할 것을 主張하였다. 反對로 腦下垂體腫瘍이 있을 境遇 모든 例에서 prolactin值가 增加하는 것은 아니다. L'Hermite 等²⁵은 腦下垂體腫瘍患者 83名中에서 高prolactin血症을 95%에서 볼 수 있었다고 報告하였고, Faglia 等²⁶은 68%에서, Silvestrini 等²⁷은 62%에서 高prolactin血症을 報告하였다. 따라서 prolactin值가 반드시 腦下垂體腫瘍의 充分한 "marker"가 된다고 할 수는 없다. 그리고 HGA症候群의 診斷에는 血

中prolactin測定外에도 다른 腦下垂體前葉호르몬의 基礎的인 測定과 必要한 境遇 腦下垂體機能檢査를 施行할 수 있으나 그 結果는 一定치 않은 것이 短點이라고 할 수 있다.

그 외에 sella turcica部位에 對한 放射線學的檢査, 視野檢査 등을 할 수 있으며, 特別히 腫瘍이 疑心되는 境遇는 이와 같은 檢査를 反復的으로 施行하면서 追跡觀察하여야 한다.

HGA症候群의 治療: HGA症候群을 가진 患者의 治療에서 問題가 되는 것은 腦下垂體腫瘍이 原因인 境遇에 腫瘍自體에 對한 治療와, 患者가 妊娠을 願하는 境遇 不妊問題를 解決해주는 것이라 할 수 있다. 腦下垂體腫瘍이 있을 境遇에 심한 視野障礙나 다른 神經學的 症勢없이 微細한 크기의 腫瘍은 手術의 療法보다는 Bromocriptine을 利用한 內科的治療를 하는 것이 原則으로 되어 있다. 萬一, 患者가 內科的治療를 願하지 않거나 또는 視力障礙를 비롯하여 神經學的 症勢가 심한 境遇는 放射線療法이나 神經外科的 處置가 必要하다.

高prolactin血症에 使用하는 Bromocriptine의 腦下垂體腫瘍에 對한 가장 有效한 投與用量은 確實히 決定되지는 않았지만, 普通 一日 5~7.5 mg을 分量하여 投與한다. Bromocriptine을 投與하면 2時間안에 血中 prolactin值가 減少하며 그 效果는 8~12時間 持續된다. 大部分의 患者에서 Bromocriptine投與後 2~14週日안에 乳汁分泌의 量이 減少되며, 投與後 3~10週日 안에 月經이 다시 回復되며, 4週日 程度後에는 血中prolactin值는 正常範圍로 떨어지는 것이 普通이다^{28,29}. HGA 症候群의 原因이 腦下垂體腫瘍일 境遇 妊娠을 하면 腫瘍의 크기가 妊娠經過中에 急激히 增加하게 된다. 따라서 이런 患者가 妊娠을 願하는 境遇는 妊娠하기前에 放射線治療나 手術의療法으로 腦下垂體腫瘍을 먼저 除去하는 것이 原則이다^{30,31}. 그러나 Mornex 等³²은 妊娠을 願하는 境遇에도 腦下垂體腫瘍의 크기가 微細한 境遇에는 追跡觀察 하면서 Bromocriptine으로 內科的治療를 할 수 있다고 主張하였다. 그리고 이런 境遇 Bromocriptine投與로 先天性奇型的 發生率의 增加與否가 問題가 될 수 있다. 그러나 Yuen 等³³은 妊娠

經過中에 Bromocriptine을 投與받은 360名의 患者에서 先天性奇型의 發生率의 增加는 볼 수 없다고 報告하였다. 그러나 FDA를 包含하여 大部分은 Bromocriptine投與로 妊娠이 成立되면 Bromocriptine投與는 中止하는 것이 좋다고 하였다.

高prolactin血症에서 Bromocriptine의 作用 機轉: Bromocriptine(化學名, 2-Bromo- α -ergocriptine, 商品名, CB-154, 또는 parlodel)은 dopamine receptor agonist로서 腦下垂體前葉의 prolactin cell에 存在하는 dopamine receptor를 刺戟함으로서 prolactin 分泌를 抑制시킨다고 알려져 있지만 確實히 糾明되어 있지 않다. 그리고 그 重要性이 認定되지는 않았지만 視床下部의 arcuate nucleus의 tubero-infundibular dopamine neuron에서 transmitter의 生成을 減少시킴으로서 腦下垂體前葉에서 prolactin分泌를 抑制한다는 機轉도 提示되고 있다³⁴⁾.

高prolactin血症患者의 排卵誘發法: 高prolactin血症에 依해 排卵障礙가 惹起된 患者에서 Bromocriptine으로 prolactin值를 낮춰줌으로서 排卵을 誘發시킬 수 있다. 投與方法은 Herjan 等³⁵⁾이 主張한 間歇的 投與方法이 널리 쓰이고 있다. 即, Bromocriptine을 2.5mg씩 2週日間 投與하고 그 後부터는 1日 5mg씩 첫 月經이 나타날 때까지 避妊을 하면서 繼續 投與한다. 月經이 나타나면 避妊을 中止하고 基礎體溫을 測定하면서 排卵이 確認되면 投藥을 中止한다. 萬一, 妊娠이 안되어 다시 月經이 나오면 基礎體溫測定을 繼續하면서 排卵日까지 投與한다. 治療期間中 2週間隔으로 血中prolactin, progesterone, estradiol值를 測定한다. 治療成績은 Herjan 等³⁵⁾에 依하면 첫 排卵이 나타날 때까지 平均 25日(1~67日), 排卵成功率는 거의 100%, 妊娠成功은 13名에서 15回로서 良好한 妊娠成功率를 報告하고 있다.

Bromocriptine投與 外에도 高prolactin血症患者에서 排卵誘發方法으로 clomiphene과 HCG投與를 해 볼 수 있다. Radwanska 等³⁶⁾은 clomiphene을 5日間 100~200mg씩 投與하고 그 後

8~10日後에 HCG 5000u를 筋肉注射해주고 다시 1週日後에 HCG 5000u를 反復注射해 주는 方法을 使用하였다. 이런 方法으로 平均 2~3週期治療하여 90%의 排卵率과 57%의 妊娠率을 報告하였다.

Bromocriptine으로 治療할 때 볼 수 있는 副作用으로서는 初期에 嘔吐, 惡心, 眩暈, postural hypotension 등이 있을 수 있고, 長期的으로는 cold-sensitive vasospasm, 消化不良, 便秘 등을 들 수 있으나 大部分 輕微한 것이 普通이다.

Prolactin과 Androgen代謝

Androgen自體가 prolactin分泌에 影響을 미칠 수 있다고 認定되고 있다. 即, Nollin³⁷⁾은 dihydrotestosterone은 卵巢의 estrogen合成을 抑制시켜 結局은 prolactin 分泌를 抑制시킬 수 있다고 하였다. 그리고 prolactin自體가 ACTH를 通하여 또는 副腎에 間接적으로 作用하여 副腎에서 dihydroepiandrosterone sulfate (DHAS)合成을 促進시킬 수 있다고 하였다³⁸⁾. 그리고 Posner 等³⁹⁾은 副腎自體가 血中prolactin에 反應하는 受容體를 가지고 있는 器管中の 하나라고 報告하였다. 그리고 Tyson⁴⁰⁾에 依하면 增加된 血中の prolactin은 睪丸內에서 LH activity를 抑制시킴으로서 androgen合成을 抑制시킬 수 있다고 하였다. 그리고 HGA症候群의 約25%에서 hirsutism을 볼 수 있는데 이런 現象은 增加된 prolactin에 依해 招來된 androgen代謝異狀에서 오는 것으로 生覺되고 있다. 그리고 高prolactin血症을 보이는 男子에서 性欲減退, 勃起不能의 原因은 prolactin이 5 α -reductase activity를 抑制하여 dihydrotestosterone合成이 低下됨으로서 招來된다고 報告되고 있다. 따라서 高prolactin血症이 隨伴되어 있는 男性不妊症에도 Bromocriptine을 試圖해 볼 수 있다고 하였다.

References

- 1) Stricker P., and Grueter F.: *Action du*

- lobe anterior de l'hypophyse sur la montée lactée. *Compt. rend. Soc. Biol.*, 99:1978, 1928.
- 2) Lewis U.J., Singh R.N.P., Seavey B.K.: Problems in the purification of human prolactin, *Prolactin and carcinogenesis, Proceedings of the 4th Tonovus Workshop, Cardiff, March 1972*. Edited by Boyns A.R., Griffiths K.I., Cardiff, Alpha Omega Alpha, 1972, p. 4
 - 3) Hwang P., Guyda H., Friesen H.: A radioimmunoassay for human prolactin. *Proc Natl Acad Sci USA* 68:1902, 1971.
 - 4) Shome B., Parlow A.F.: Human pituitary prolactin (HPRL): The entire linear amino acid sequence. *J. Clin. Endocr.* 45:1112, 1977.
 - 5) Besser G.M.: Bromocriptine and the Tubero-infundibular system: Hyperprolactinemia. *Triangle* 17:33, 1979.
 - 6) Guyda H.J., Friesen H.G.: Serum prolactin levels in humans from birth to adult life. *Pediatric Research*, 7:534, 1973.
 - 7) Frantz A.G.: *Prolactin The New EJ of Med* 298:201, 1978.
 - 8) Horrobin D.F., Lloyd I.J., Lipton A., Burstyn P.G.: Durkin N., Muiruri K.L.: Actions of prolactin on human renal function. *Lancet* 2:352, 1971.
 - 9) Baumann G., Marynick S.P., Winters S.J., Loriaux D.L.: The effect of osmotic stimuli on prolactin secretion and renal water excretion in normal man and in chronic hyperprolactinemia. *J Clin Endocr.* 44: 199, 1977.
 - 10) Delpozo E., Hiba J., Lancranjan I., Künzig H.J.: Prolactin measurements throughout the life cycle: Endocrine correlations, In Crosignani P.G., Robyn C (eds): *Prolactin and Human Reproduction*. New York, Academic Press, 1977.
 - 11) Tyson J.E., Hwang P., Guyda H., Friesen H.G.: Studies of prolactin secretion in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 113:14, 1972.
 - 12) Josimovich J.B.: The role of pituitary prolactin in fetal and amniotic fluid water and salt balance. In: Crosignani P.G. & Robyn, C., Eds: *Prolactin and human reproduction*, Academic Press: London 27, 1977.
 - 13) Leontic E.A., Tyson J.E.: Possible osmoregulatory role for amniotic fluid prolactin. In: Crosignani, P.G. & Robyn, C., Eds: *Prolactin and human reproduction*, Academic Press: London 27, 1977.
 - 14) Vekemans M., Delvoe P., L'Hermite M. & Robyn C.: Evolution des taux sériques de prolactine au cours du cycle menstruel. *Compte Rendu de l'Académie des Sciences (Paris), Series D.* 275, 2247-2250, 2972.
 - 15) Ehara Y., Siler T., Vendenberg G., Sinha Y.N. & Yen S.S.C.: Circulating prolactin levels during the menstrual cycle: episodic release and diurnal variation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 117: 962, 1973.
 - 16) Tyson J.E., Pinto H.: Identification of the possible significance of Prolactin in Human Reproduction. *Clin Obstet Gynecol* 5:411, 1978.
 - 17) Tyson J.E.: Nursing and Prolactin secretion: Principal determinants in the mediation of puerperal infertility. In *Prolactin and Human Reproduction (Ed.) Crosignani, P.G. & Robyn, C. pp. 97-108*. London: Academic Press, 1977.
 - 18) Radwanska E., et al.: Induction of ovulation in women with hyperprolactinemic amenorrhea using clomiphene and HCG or bromocriptine. *Fertility and Sterility* 32:187, 1979.
 - 19) McNatty K.P., Sawers R.S. & McNatty A.S.: A possible role for prolactin in control of steroid secretion by the human Graafian follicle. *Nature* 250:653, 1974.

- 20) Zarate A., Canales E.S., Soria J., Ruiz F., and MacGregor C.: *Ovarian refractoriness During lactation in Women: Effect of Gonadotropin Stimulation. Am J Obstet Gynecol 112:1130, 1972.*
- 21) Maneckjee R., Srinath B.R., and Moudgal N.R.: *Prolactin suppresses Release of Luteinizing Hormone During Lactation in the Monkey. Nature 262:507, 1976.*
- 22) Kleinberg D.L., Noel G.L., Franz .A.G.: *Galactorrhea: a study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors. N Engl J Med 296: 589, 1977.*
- 23) Tolis G., Somma M., Van Campenhout J., Friesen A.: *Prolactin secretion in 65 patients with galactorrhea. Am J Obstet Gynecol 118:91, 1974.*
- 24) Wiebe R.H.: *Endocrine evaluation of Hyperprolactinemia. Cl Obstet Gynecol 23: 349, 1980.*
- 25) L'Hermite M., Robyn C.: *Pathological secretion of human prolactin. In Crosignan PG, James VHT (eds): Recent Progress in Reproductive Endocrinology. New York, Academic Press, 1974.*
- 26) Faglia G., Paracchi A., Beck-Peccoz P. et al.: *Functional studies in hyperprolactinemic states. In Crosignani PG, Robyn G (eds): Prolactin and Human Reproduction. New York, Academic Press, 1977.*
- 27) Silvestrini F., Liuzzi A., Chiodini P.G.: *Prolactin and pituitary tumors. Curr Top Exp Endocrinol 3:131, 1978.*
- 28) Badano A.R., Miechi H.R., Mirkin A., Arcangeli O.A., Aparicio N.J., Rodriguez A., Oliva P., Turner D., Casas P.R.F.: *Bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Fertil Steril 31: 124, 1979.*
- 29) Besser G.M., Parke L., Edwards C.R.W., Forsyth I.A., Mcneilly A.S.: *Galactorrhea: Successful treatment with reduction of plasma prolactin levels by bromocriptine. Br Med J 3:669, 1972.*
- 30) Franks S., Jacobs H.S., Hull M.G.R., Steele S.J., Nabarro J.D.N.: *Management of hyperprolactinemic amenorrhea. Br J Obstet Gynecol 84: 241, 1977.*
- 31) Keye W.R., Chang R.J., Jaffee R.B.: *Prolactin-secreting pituitary adenomas in women with amenorrhea or galactorrhea. Obstet Gynecol Survey 32:727, 1977.*
- 32) Mornex R., Orgiazzi J., Hugues B., Gagnaire J.C., Claustrat B.: *Normal pregnancies after treatment of hyperprolactinemia with bromoergocriptine, despite suspected pituitary tumors. J Clin Endocrinol Metab. 57:290, 1978.*
- 33) Yuen B.H.: *Bromocriptine, pituitary tumors, and pregnancy. Lancet 2:1314, 1978.*
- 34) Hokfelt T. Fuxe K.: *On the morphology and the neuroendocrine role of the hypothalamic catecholamine neurons. In: Brain-Endocrine Interaction. Median Eminence: Structure and Function (Knigge K.M., Scott D.E., and Weindl A. eds.), Basel: Karger (1972) P. 181.*
- 35) Bennink H.J.T.C., Intermittent bromocriptine Treatment for the induction of ovulation in hyperprolactinemic patients. *Fertil Steril 31:267, 1979.*
- 36) Radwanska E., McGarrigle H.H.G., Little V., Lawrence D., Sarris S., Swyer G.M.: *Induction of ovulation in women with hyperprolactinemic amenorrhea using clomiphene and HCG or bromocriptine. Fertil Steril 32:187, 1979.*
- 37) Nolin J.M., Campbell G.T., Nansel D.D. & Bogdanove E.M.: *Does androgen influence prolactin secretion? Endocrine Research Communications, 4 (1), 61-70, 1977.*
- 38) Vermeulen A., Suy E., & Rubens R.: *Effect of prolactin on plasma DHEA (s)*

- levels. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 44:1222, 1977.
- 39) Posner B.I., Kelly P.A., Shiu R.P.C. & Friesen H.G.: *Studies of insulin, growth hormone and prolactin binding: tissue distribution, species variation and characterization. Endocrinology* 96:421, 1974.
- 40) Tyson J.E., Pinto H.: *Identification of the possible significance of prolactin in Human Reproduction. Clin Obstet Gynecol* 5:411, 1978.
- 41) Carter J.N., Tyson J.E., Warne G.L., McNeilly A.S., Faiman C. & Friesen H.G.: *Adrenocortical function in hyperprolactinemic women. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 45:973, 1977.
- 42) Magrini G., Ebner J.R., Burckhardt P. & Felber J.P.: *Study on the relationship between plasma prolactin levels and androgen metabolism in man. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 43: 944, 1976.