

고프로락틴혈증 환자에서 중추신경계의 도파민 분비장애

연세대학교 의과대학 내과학 교실, 한국과학기술연구원 도핑콘트롤센터*

남수연 · 이은직 · 정봉철* · 김경래 · 김정환 · 오세창
차봉수 · 송영득 · 임승길 · 이현철 · 허갑범

Reduction of Central Dopamine Release in Hyperprolactinemia

Su Youn Nam, M.D., Eun Jig Lee, M.D., Bong Chul Chung, Ph.D.,* Kyung Rae Kim, M.D.,
Jung Han Kim, M.D., Sei Chang Oh, M.D., Bong Su Cha, M.D., Young Duk Song, M.D.,
Sung kil Lim, M.D., Hyun Chul Lee, M.D. and Kap Bum Huh, M.D.

*Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Yonsei University, College of Medicine, Seoul Korea
Doping Control Center, Korea Institute of Science & Technology**

ABSTRACT

Background: Prolactin(PRL) secretion is tonically inhibited by dopamine that originates from the hypothalamic tuberoinfundibular tract and reaches the lactotroph via the hypophyseal portal vessel.

Hyperprolactinemia associated with oligomenorrhea-amenorrhea, galactorrhea and/or infertility is mainly due to PRL-secreting pituitary adenoma(PA). The diagnosis of idiopathic hyperprolactinemia(IHP) is made, when hyperprolactinemia is sustained and all causes of hyperprolactinemia are excluded without radiological abnormality. It is not known, whether IHP and PA are two distinct entities or two subsequent phases of the same disease. The etiology of both disorders remains unresolved. We investigated that PRL hypersecretion in patients with IHP and PA may be the result of a defect in the central nervous system(CNS)-dopamine release, and that there may be some differences in pathogenesis of both diseases.

Methods: We measured 24 hour-urinary dopamine, norepinephrine, epinephrine, and serum and 24 hour-urinary VMA(vanillyl mandelic acid), HVA(homovanilic acid), DOPAC(3,4-dihydroxy phenylacetic acid), MHPG(3-methoxy 4-hydroxy phenylglycol) in 10 normal controls, 9 patients with IHP, and 17 patients with PA in the early follicular phase.

Results: Urinary HVA and DOPAC concentrations, the major metabolites of CNS dopaminergic activity, were significantly lower in both patients with IHP and PA compared with those in normal controls($p < 0.05$), whereas they were not different in both disease groups. Dopamine, norepine

이 논문은 1996년도 연세대학교 의과대학 일반과제 연구비 지원에 의하여 이루어졌음.

-phrine, epinephrine, MHPG concentrations were similar to those of the normal controls. Although VMA concentrations of both disease groups were significantly higher than those of normal controls, all of them were within normal range.

Conclusion: Although our data are unable to establish the precise biochemical defect responsible for central dopamine deficiency in pathogenesis of IHP and PA, we can support the presence of a pathological reduction of brain dopamine activity in IHP and PA(J Kor Soc Endocrinol 11:277~284, 1996).

Key Words: Prolactinoma, Idiopathic hyperprolactinemia, Dopamine

서 론

프로락틴 분비는 정상적으로 시상하부의 결절누두 도파민 뉴런(tubuloinfundibular dopamine neuron)에서 생성되는 도파민이 뇌하수체문맥을 통하여 프로락틴분비세포에 작용하여 억제된다[1]. 고프로락틴혈증의 원인으로는 뇌하수체 프로락틴분비선종, 또는 약물이나 다른 질환에 동반되어 오는 이차적인 경우가 있다. 유루증, 월경장애, 불임증 등 성선 기능저하증의 증상을 동반하는 경우는 프로락틴분비선종에 의한 것이 대부분이다[2]. 또한 지속적인 고프로락틴혈증에 의한 증상이 있음에도 불구하고 원인을 찾을수 없고 방사선학적 검사에서도 이상소견을 발견할 수 없을 때 특발성 고프로락틴혈증(idiopathic hyperprolactinemia)이라는 진단을 내리게 된다. 아직까지 프로락틴 분비선종과 특발성 고프로락틴혈증의 원인기전에 대해서는 명확하게 규명된 바 없으며, 실제로 이 두질환이 서로 다른 질환인지 아니면 동일한 질환의 일련의 과정인지에 대해서도 논란이 많다[3]. 본 연구의 목적은 프로락틴 분비조절에 가장 중요한 것으로 알려진 중추신경계의 도파민 분비 장애가 프로락틴 분비선종과 특발성 고프로락틴혈증의 병인으로 작용하는지 알아보고, 이 두 질환의 원인기전에 대한 차이점을 찾아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

영동세브란스병원에 내원한 프로락틴분비선종 환자

17명, 특발성 고프로락틴혈증 환자 9명, 정상대조군 10명을 대상으로 하였다. 특발성 고프로락틴혈증의 진단은 가능한 모든 원인이 배제된 상태에서 적어도 세번이상 측정된 혈청 프로락틴농도가 21 ng/ml에서 200 ng/ml사이에 있으며, 뇌하수체 자기공명촬영상 이상소견을 보이지 않을 때로 정의하였다.

2. 연구방법

난포기 초기(early follicular phase)에 24시간 채뇨하여 총 뇨량을 측정후, 이중 50cc를 -20℃에 냉동 보관하였고, 자정부터 금식후 08:00시에서 09:00시 사이에 채혈하여 원심분리후 분리된 혈청을 -20℃에 냉동 보관하였다. 24시간 뇨와 혈청에서 HVA(homovanilic acid), DOPAC(3,4-dihydroxy phenylacetic acid), MHPG(3-methoxy 4-hydroxyphenylglycol)와 VMA(vanilmandelic acid)등은 gas chromatography-mass spectrometry를 이용하여 측정하였고, epinephrine, norepinephrine, dopamine등은 high-performance liquid chromatography방법으로 측정하였다. 혈청 LH, FSH, estradiol, prolactin은 radioimmunoassay kit를 이용하여 측정하였다.

3. 통계방법

모든 측정값은 평균±표준편차로 표시하였으며, 각군간의 평균치의 분석은 Student's t-test 및 ANOVA 분석을 이용하였다. 혈청 prolactin농도에 영향을 줄것으로 기대되는 HVA, DOPAG, MHPG, VMA농도와 의 상관관계를 알아보기 위해 상관분석을 시행하였다. 통계학적 유의성은 p<0.05를 유의한 것으로 정의하였다.

결 과

정상대조군의 평균 연령은 24(24.2±1.9)세였고, 10예가 모두 여자였다. 특발성 고프로락틴혈증군 환자들의 평균연령은 33(32.8±7.7)세였고, 여자가 8예, 남자가 1예였으며, 유루증은 7예(78%), 월경감소 및 무월경의 증상은 5예(55%)에서 있었다. 프로락틴분비선종 환자 17예중 미세선종은 10예, 거대선종은 7예였으며, 평균 연령은 32(31.7±7.7)세였고, 여자가 15예, 남자가 2예였다. 유루증은 16예(98%), 월경감소 및 무월경의 증상은 12예(70%)에서 관찰되었다(Table 1).

혈청 프로락틴의 농도는 프로락틴분비선종 환자(979.6±656.6 ng/mL)와 특발성 고프로락틴혈증 환자(64.1±24.8 ng/mL)에서 정상대조군(14.6±6.1 ng/mL)에 비하여 현저히 증가되어 있었다(p<0.05). 혈청 LH, FSH의 농도는 두 환자군에서 정상대조군에 비하여 감소되어 있었으나, 유의한 차이는 없었다. 혈청 estradiol (E2)의 농도는 정상대조군(104.3±68.6 pg/mL)에 비하여 특발성 고프로락틴혈증 환자(42.1±23.1 pg/mL)과 프로락틴분비선종 환자(35.3±31.4 pg/mL)에서 유의하게 감소되어 있었다(p<0.05, Table 2).

말초신경계의 카테콜아민 활성도를 나타내는 24시간 뇨중 epinephrine, norepinephrine, dopamine의 농도는 각군간의 유의한 차이는 없었다(Fig. 1).

말초신경계에서의 noradrenergic 활성도를 나타내는 혈청 및 24시간 뇨중 VMA농도는 특발성 고프로락틴혈증 환자군과 프로락틴분비선종 환자군에서 정상대조군에 비하여 현저히 증가되어 있었으나, 모두 정상범위였다(Fig. 2). 중추신경계의 noradrenergic 활성도를 나타내는 MHPG의 농도는 각군간의 유의한 차이는 없었다(Fig. 2).

중추신경계에서 도파민의 주요한 대사산물인 혈청 HVA와 DOPAC의 농도는 각군에서 유의한 차이는 없었으나, 24시간 뇨중 HVA와 DOPAC의 농도는 각각 정상대조군(6.8±2.23 mg/24hr, 0.9±0.3 mg/24hr)에 비해 특발성 고프로락틴혈증 환자군(2.2±1.03 mg/24hr, 0.4±0.3 mg/24hr)과 프로락틴분비선종 환자군(2.1±0.93 mg/24hr, 0.3±0.3 mg/24hr)에서 유의있게 감소되어 있었다(Fig. 3). 그러나, 두 환자군에서 유의한 차이는 없었다(Fig. 3).

혈청 프로락틴농도와 HVA, DOPAC, MHPG, VMA 농도와의 상관관계를 알아보기 위해 상관분석을 시행하였으나 통계학적으로 유의한 관련성은 없었다.

Table 1. Clinical Characteristics

Group	Control	Idiopathic HP*	Prolactinoma
Cases(no.)	10	9	17
Age(yr)	24.2±1.9	32.8±7.7	31.7±7.7
Sex(F/M)	10/0	8/1	15/2
Galactorrhea	0/10	7/9(78%)	16/17(94%)
Oligomenorrhea	0/10	2/9(22%)	6/17(35%)
Amenorrhea	0/10	3/9(33%)	6/17(35%)

*Idiopathic hyperprolactinemia

Table 2. Plasma levels of prolactin, LH, FSH, Estradiol(E2)

Group	Control	Idiopathic HP	Prolactinoma
Prolactin(ng/mL)	14.6 ± 6.1	64.1 ± 24.8*	979.6 ± 656.6*
LH(mIU/mL)	5.2 ± 1.9	3.8 ± 3.7	2.4 ± 1.9*
FSH(mIU/mL)	5.1 ± 2.6	3.5 ± 2.1	3.2 ± 2.1
E2(pg/mL)	104.3 ± 68.6	42.1 ± 23.1*	35.3 ± 31.4*

* p<0.05 control vs idiopathic HP

* p<0.05 control vs prolactinoma

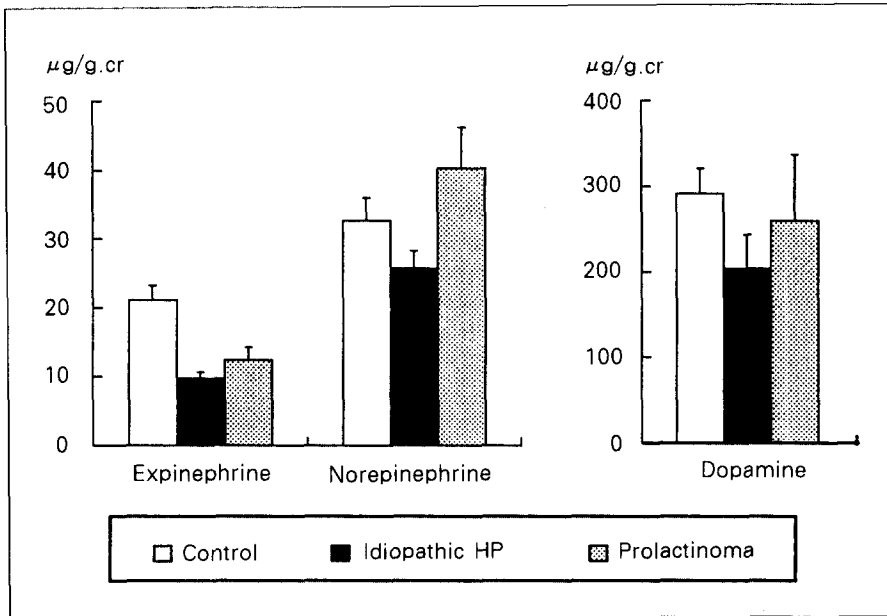


Fig. 1. 24hour-urinary epinephrine, norepinephrine, dopamine in normal controls, patients with idiopathic hyperprolactinemia(HP), and prolactinoma.

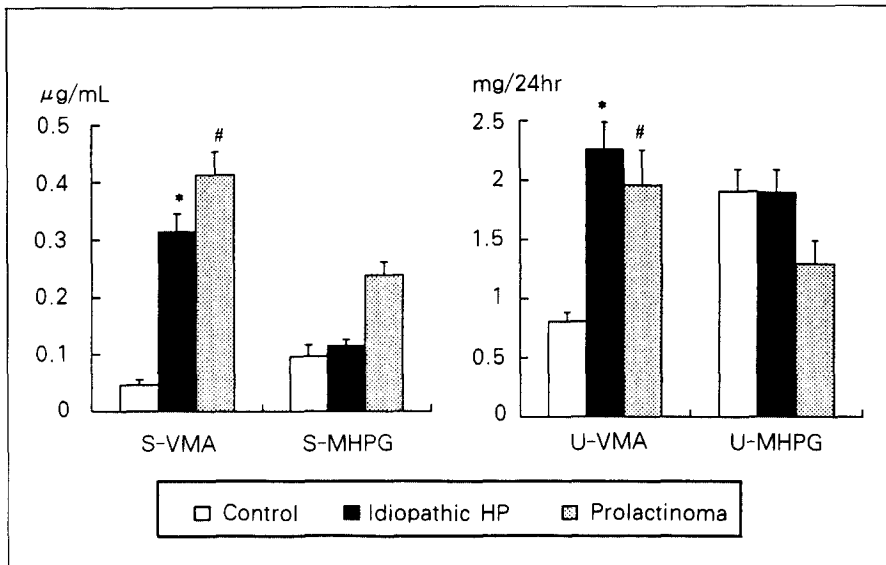


Fig. 2. Serum 24hour-urinary VMA(vanillyl mandelic acid), MHPG(3-methoxy 4-hydroxy phenylglycol), in normal controls, patients with idiopathic hyperprolactinemia(HP), and prolactinoma.

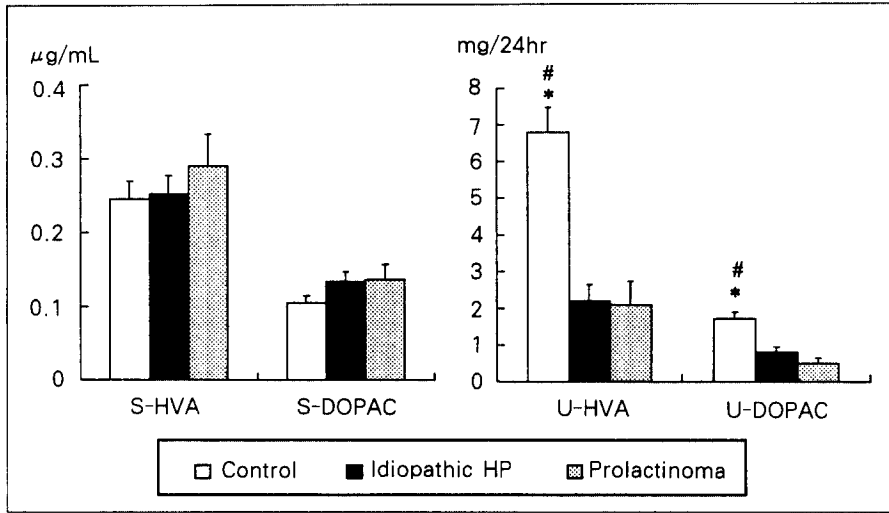


Fig. 3. Serum and 24hour-urinary HVA(homovanilic acid), DOPA(3,4-dihydroxy phenylacetic acid) in normal controls, patients with idiopathic hyperprolactinemia(HP), and prolactinoma.

고 찰

프로락틴은 다른 뇌하수체 전엽호르몬과는 달리 시상하부의 결절뉴동 도파민뉴론에서 생성되는 도파민에 의해 긴장성 억제조절을 받는 것이 특징이다[1].

불임증, 무월경, 유루증, 음위, 성욕감퇴등의 성선 기능저하증상을 동반하는 고프로락틴혈증의 원인의 대부분은 뇌하수체 프로락틴분비선종이다[1~3]. 그외 원인으로는 지속적인 고프로락틴혈증이 있으면서 모든 가능한 생리학적 및 병리학적 원인을 찾을 수 없고, 뇌하수체 자기공명촬영등의 방사선학적 검사에서 이상소견을 발견할 수 없을 때 특발성 고프로락틴혈증이라는 진단을 하게 되는데, 실제로 방사선학적 검사의 해상력의 한계성에 의해 미세선종이 발견되지 못했을 가능성을 고려해야 할 것이다[4]. 또한, 특발성 고프로락틴혈증이 프로락틴분비선종과 서로 다른 질환인지 아니면 동일한 질환으로 진행되어 가는 과정인지에 대해서도 논란이 많다[3]. 현재까지 프로락틴분비선종의 병인에 대해서는 아직 명확하게 규명된 바 없고, 몇가지 가설들이 제시되고 있는데, Fine 등이 말초조직에서 dopa-decarboxylase의 작용을 억제하는 carbidopa를

투여하여 L-dopa에서의 dopamine으로의 전환을 억제하였을때 프로락틴분비선종 환자에서는 L-dopa의 프로락틴분비억제작용이 둔화되었으나 정상인에서는 이러한 현상이 나타나지 않음을 보고한 이래 프로락틴분비선종의 병인으로 시상하부의 도파민 분비장애가 거론되어 왔다[5~8]. 그러나, 프로락틴분비선종 환자에서 시상하부에 도파민활성도가 증가되어 있다는 상반되는 가설도 대두되었는데, 이는 시상하부의 결절뉴동 도파민뉴론(tuberoinfundibular dopamine neuron)에 대한 도파민의 양성 단회피입회로(positive short-loop feedback)에 의한 것으로 추측되며, 이로 인해 이들 환자에서 도파민차단제에 대한 감상선 자극호르몬의 반응이 과장된다는 것을 보고하였다[9]. 또 다른 가설로는 뇌하수체 프로락틴분비세포에서 도파민수용체가 표출이 되지 않거나, 수용체결합후의 결손 등이 거론되었으나[10] 프로락틴분비선종 환자에서 도파민 협력물질에 의해 프로락틴분비가 효과적으로 억제되는 것으로 보아 가능성은 적다[11]. 이외 시상하부에서 생성된 도파민이 뇌하수체프로락틴 분비세포로 전달되는 과정에서의 혈류장애 및 신경전달에서의 생화학적 장애 등을 고려해 볼 수 있겠다[12]. Paradisi 등은 특발성 고프로락틴혈증 환자에서 중추신경계의 도파민 분비감소를

보고하여 프로락틴분비선종의 병인과 유사성이 있음을 시사하였다[13].

중추신경계의 도파민활성도는 소변 및 혈액에서 HVA, DOPAC을 측정하여 간접적으로 추정이 가능한데, 이들은 dopamine의 주요한 대사산물이며, 선택적으로 말초조직에서 dopa-decarboxylase를 억제하는 약물인 carbidopa를 투여하면 L-dopa에서 dopamine으로의 전환이 감소하여 혈청 dopamine농도는 현저히 감소하지만, HVA와 DOPAC의 농도는 변하지 않으므로 중추신경계에서의 dopamine활성도를 반영한다고 알려져 있다[14~16]. 본 연구에서 중추신경계의 도파민분비능 및 이에 영향을 줄 수 있는 다른 카테콜아민 대사산물들을 동시에 측정하였다. 그 결과 주로 말초신경계의 대사산물로 생각되는 dopamine, norepinephrine, epinephrine등의 농도는 각군간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 말초신경계의 noradrenergic활성도를 나타내는 VMA의 농도는 특발성 고프로락틴혈증과 프로락틴분비선종 환자에서 증가되어 있었으나, 모두 정상범위에 있었고 또한, 중추신경계의 noradrenergic활성도를 나타내는 MHPG의 농도는 각군간의 유의한 차이는 없었기 때문에, 카테콜아민의 활성도의 차이가 이 두 질환의 병인에 기여한다고 보기는 어렵다. 중추신경계의 도파민 활성도를 나타내는 24시간 뇨중 HVA와 DOPAC농도는 특발성 고프로락틴혈증 및 프로락틴분비선종 환자에서 정상대조군에 비해 현저히 감소되어 있었다. 그러나, 두 환자군간의 농도차이는 발견할 수 없었으며, 혈중 프로락틴농도와 중추신경계의 도파민 활성도를 나타내는 HVA, DOPAC농도와 유의한 상관관계도 관찰할 수 없었다. 따라서 중추신경계에서의 도파민분비의 감소가 두 질환의 병인으로 작용함을 간접적으로 알 수 있었다. 그러나, 본 연구의 결과로 두 질환의 원인기전으로 중추신경계의 도파민분비의 감소가 직접적으로 작용한다는 명확한 생화학적 기전을 설명할 수는 없다. 왜냐하면, 프로락틴분비에 주로 관여하는 도파민의 농도를 측정하기 위해서는 시상하부 뇌하수체 문맥에서 혈액을 채취하거나, 시상하부의 중앙응기부조직에서의 도파민농도를 측정하는 직접적인 방법이 시행되어야 하기 때문이다. 또한 이전의 보고들에 의하면, 고프로락틴혈증이 장기간 지속되면 프로락틴

자체가 시상하부의 결절뉴두 도파민뉴론에서의 도파민 교체율을 증가시켜 소모시킴으로 도파민의 결핍을 초래한다고 알려져 있기 때문이다[17~19]. 따라서 어떤 원인이든지 프로락틴 분비의 증가가 시작되어 지속되면, 이로 인해 도파민의 감소가 뒤따라 일어나서 고프로락틴혈증은 더욱 가속화될 수 있다는 것이다. 본 연구결과에 따르면, 특발성 고프로락틴혈증 환자와 프로락틴분비선종 환자에서 중추신경계의 도파민분비감소에 대한 유의한 차이를 발견할 수 없었는데, 이는 두 질환이 한 동일한 병인을 갖는다고 생각할 수도 있겠으나, 고프로락틴혈증 자체로 인한 중추신경계의 도파민 감소에 의한 것으로 해석할 수 있다.

각군에서 VMA와 DOPAC의 혈중농도는 24시간 뇨중 농도와 달리 유의한 차이를 보이지 않았는데, 이는 혈중 농도는 24시간 뇨의 농도에 비하여 일시적으로 급격하게 변할 수 있기 때문에 채혈시간에 따른 농도의 변화가 크기 때문으로 생각된다.

또한 정상적인 월경주기를 가진 여성은 배란기 바로 직전에 estradiol에 의한 프로락틴의 분출이 있게 되는데, 이는 이 시기에 중추신경계에서 일시적인 도파민활성도의 감소가 일어나는 것으로 알려져 있어[20] 월경주기에 따른 도파민활성도의 변화를 고려하여야 한다. 따라서, 본 연구에서도 규칙적인 월경주기를 가진 대상에서는 모두 난포기 초기에 검사를 시행하여, 월경주기에 따른 도파민활성도의 변화를 배제하였다.

이상의 결과를 종합하면, 특발성 고프로락틴혈증 및 프로락틴분비선종의 병인으로 중추신경계의 도파민분비의 감소가 관여함을 간접적으로 증명할 수 있었으며, 이 두 질환의 병인에서의 차이점을 밝히기 위해서는 특발성 고프로락틴혈증 환자에서 병의 진행과정에 따른 도파민활성도를 측정해보는 것이 도움이 되리라 생각된다.

요 약

연구 배경: 고프로락틴혈증의 원인으로는 뇌하수체 프로락틴선종, 또는 약물이나 다른 질환에 동반되어 오는 이차적인 경우가 있으며, 일부에서는 원인을 찾을 수 없는 특발성 고프로락틴혈증(idiopathic hyperpro-

lactinemia)이 있다. 아직까지 프로락틴분비선종 및 특발성 고프로락틴혈증의 원인기전에 대해서는 명확하게 규명된 바 없으며, 실제로 이 두 질환이 서로 다른 질환인지에 대해서도 논란이 많다. 본 연구의 목적은 프로락틴 분비선종과 특발성 고프로락틴혈증의 원인기전으로 중추신경계에서의 도파민분비감소가 작용하는지를 알아보고, 두 질환의 원인 기전에서 차이점을 찾아 비교해 보고자 하였다.

방법: 프로락틴분비선종 환자 17명, 특발성 고프로락틴혈증 환자 9명, 정상대조군 10명을 대상으로 난포기초기에 24시간 뇨 및 혈청에서 중추신경계 도파민의 활성도를 나타내는 HVA와 DOPAC, 중추신경계의 noradrenergic 활성도를 나타내는 MHPG, 말초신경계에서의 noradrenergic 활성도를 나타내는 VMA를 측정하였고, epinephrine, norepinephrine, dopamine 등은 24시간 뇨에서 측정하였다. 혈청 LH, FSH, estradiol, prolactin을 측정하였다.

결과:

- 1) 정상대조군, 특발성 고프로락틴혈증환자군, 프로락틴분비선종환자군의 평균연령은 각각 24세, 33세와 32세였다.
- 2) 특발성 고프로락틴혈증 환자에서 유루증은 7예(78%), 월경감소 및 무월경의 증상은 5예(55%)에서 있었고, 프로락틴분비선종 환자에서는 유루증은 16예(98%), 월경감소 및 무월경의 증상은 12예(70%)에서 있었다.
- 3) 혈청 LH, FSH의 농도는 두 환자군에서 정상대조군에 비하여 감소되어 있었으나 유의한 차이는 없었다. 혈청 estradiol(E2)의 농도는 정상대조군에 비하여 특발성 고프로락틴혈증환자와 프로락틴분비선종 환자에서 유의하게 감소되어 있었다($p < 0.05$).
- 4) 말초신경계의 카테콜아민 활성도를 나타내는 epinephrine, norepinephrine, dopamine의 농도는 각군간의 유의한 차이는 없었다. VMA농도는 두 환자군에서 정상대조군에 비하여 현저히 증가되어 있었으나, 모두 정상범위였다. 중추신경계의 noradrenergic 활성도를 나타내는 MHPG의 농도는 각군간에 유의한 차이는 없었다.
- 5) 중추신경계 도파민의 대사산물인 24시간 뇨중

HVA와 DOPAC의 농도는 각각 정상대조군에 비해 두 환자군에서 유의하게 감소되어 있었으나, 특발성 고프로락틴혈증 환자군과 프로락틴분비선종 환자군에서 유의한 차이는 없었다.

결론: 특발성 고프로락틴혈증 및 프로락틴분비선종의 병인으로 중추신경계의 도파민분비의 감소가 관여함을 간접적으로 추측할 수 있었으며, 이 두 질환의 병인에서의 차이점을 밝히기 위해서는 병의 진행과정에 따른 도파민활성도를 측정해보는 것이 도움이 되리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. Ben Jonarthan N: *Dopamine a prolactine-inhibiting hormone. Endocr Rev* 6:564-89, 1985
2. Jacobs HS: *Prolactine and amenorrhea. N Engl J Med* 295:954-956, 1976
3. Corenblum B, Taylor PJ: *Idiopathic hyperprolactinemia may include a distinct entity with a natural history different from that of prolactinoma. Fertil Steril* 49:544-546, 1988
4. Ghigo E, Ciccarelli E, Bianchi SD, et al.: *Comparison between pituitary computed tomographic findings and tests of hypothalamo-pituitary function in 72 patients with hyperprolactinemia. Acta Endocrinol(Copenh)* 112:20-27, 1986
5. Fine SA, Frohman LA: *Loss of central nervous system component of dopaminergic inhibition of prolactine secretion in patients with prolactine secreting pituitary tumors. J Clin Invest* 61: 973-978, 1978
6. Ayalon D, Persitz E, Ravid R, et al.: *The diagnostic value of pharmacodynamic tests in hyperprolactinemic syndrome. Clin Endocrinol(Oxf)* 11: 201-215, 1979
7. Genazzani AR, De Leo V, Murru S, Cocchi D, Camanni F, Muller EE: *Dynamic tests of prolactine secretion in hyperprolactinemic states; carbidopa-L dopa and indirectly acting dopamine*

- agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 54:429-435, 1982
8. Azouzi M, Hsu DW, Black PM, Jolesz F, Hedley-Whyte ET, Klibanski A, Zervas NT: *The importance of dopamine in the pathogenesis of experimental prolactinoma. J Neurosurg.* 72:273-281, 1990
 9. Sacanlon MF, Rodriguez-Arno MD, Gregor AM: *Altered dopaminergic regulation of thyrotropin release in patients with prolactinoma. Clin Endocrinol* 12:133-137, 1981
 10. McChesney R, Sealton SC, Tsutsumi M, Dong KW, Roberts JL, Bancroft C: *Either isoform of the dopamine D₂ receptor can mediate dopaminergic repression of the rat prolactin promoter. Mole & Cell Endocrinol* 79:R1-R7, 1991
 11. MacLeod RM, Lehmeyer JE: *Studies on the mechanism of the dopamine mediated inhibition of prolactin secretion. Endocrinology.* 94:1077-1079, 1974
 12. Paradisi R, Frank G, Grossi G, et al.: *High concentration of catecholamines in human hypothalamic-hypophyseal blood. J Clin Invest* 83: 2079-2084, 1989
 13. Paradisi R, Grossi G, Pintore A, Venturoli S et al.: *Evidence for a physiologic reduction in brain dopamine metabolism in idiopathic hyperprolactinemia. Acta Endocrinol(Copenh)* 125:246-252, 1991
 14. Bacopulos NG, Hattox SE, Roth RH: *3,4 dihydroxy phenylacetic acid and homovanilic acid in rat plasma: possible indicator of central dopaminergic activity. Eur J Pharmacol* 56:225-236, 1979
 15. Wilkes MM, Babaknia A, Hoff JD, Quigley ME, Kraus PF: *Circadian rhythm in circulating concentration of dihydroxy-phenylacetic acid in normal women. J Clin Endocrinol Metab* 57:160-163, 1983
 16. Maas JW, Landis DH: *In vivo studies of the metabolism of norepinephrine in the central nervous system. J Pharmacol Exp Ther* 163:147-162, 1968
 17. Simpkins JW, Hodson CA, Kalra PS: *Chronic hyperprolactinemia depletes hypothalamic dopamine concentrations in male rats. Life Sci* 30: 1349-1353, 1982
 18. El-Azouzi M, Hsu DW, Black PM, et al.: *The importance of dopamine in the pathogenesis of experimental prolactinomas. J Neurosurg.* 72: 273-281, 1990
 19. Casanueva F, Locatelli CV, Zambotti FF, Bestetti G, Rossi GL, Muller E: *Defective central nervous system dopaminergic function in rats with estrogen-induced pituitary tumors, as assessed by plasma prolactin concentration. Endocrinology* 110:590-599, 1982
 20. Paradisi R, Grossi G, Venturoli S et al.: *Evidence for a physiologic reduction in brain dopamine but not norepinephrine metabolism during the preovulatory phase in normal women. Acta Endocrinol(Copenh)* 116:293-8, 1987