

ΔΔ
610
ΑΣΤΕ
1984
540 2105
A

ΑΠΟ ΤΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Δ. Ε. ΛΩΛΗΣ

348

και

ΑΠΟ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΜΑΙΕΥΤΗΡΙΟ "ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ"
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Σ. ΜΟΥΛΟΠΟΥΛΟΣ

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΝΤΟΠΑΜΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΕΚΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΠΡΟΛΑΚΤΙΝΗΣ
ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ

Έγγραφο
5.2. 77/24-4-86

ΘΕΟΔΩΡΟΣ Ι. ΣΤΕΦΟΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΣΥΝΕΡΓΑΤΗΣ

Διατριβή για διδακτορία που υποβλήθηκε στην Ιατρική Σχολή
του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.



290/2002



Η έγκριση διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική
Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει
αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα
(Ν. 5543/32 αρ. 202 παρ. 2).

ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΑ ΜΟΥ

ΣΤΗΝ ΚΟΡΗ ΜΟΥ

ΣΤΟ ΔΑΣΚΑΛΟ ΜΟΥ

ΚΑΘΗΓΗΤΗ: κ. Δ.Ε.ΛΩΛΗ

ΜΕ ΣΕΒΑΣΜΟ ΚΑΙ ΕΥΓΝΩΜΟΣΥΝΗ

Π Ε Ρ Ι Ε Χ Ο Μ Ε Ν Α

	σελ.
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	8
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	12
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	14
ΓΕΝΙΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΑΚΤΙΝΗ	15
α) Χημική φύση της προλακτίνης	
β) Έκκριση της προλακτίνης	
γ) Δράση της προλακτίνης	
ΕΚΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΠΡΟΛΑΚΤΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ	19
α) Γενικά	
β) Πλακούντας και προλακτίνη	
γ) Προλακτίνη και αμνιακό υγρό	
δ) Προλακτίνη και έμβρυο	
ΕΚΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΠΡΟΛΑΚΤΙΝΗΣ ΣΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ	24
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	27
ΥΛΙΚΟ	28
ΜΕΘΟΔΟΣ	32
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	33
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	35
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	54
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	65
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	67
SUMMARY	69
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	71

Β Ι Ο Γ Ρ Α Φ Ι Κ Ο Σ Η Μ Ε Ι Ω Μ Α

ΘΕΟΔΩΡΟΣ Ι. ΣΤΕΦΟΣ

Γεννήθηκα στις 18-9-1955 στα Γιάννενα. Μαθήτευσα στο Πρότυπο Δημοτικό Σχολείο της Ζωσιμαίας Παιδαγωγικής Ακαδημίας απ' όπου αποφοίτησα με βαθμό άριστα το 1967. Μετά επιτυχείς εισαγωγικές εξετάσεις φοίτησα στο Πρότυπο Γυμνάσιο της Ζωσιμαίας Σχολής, αποφοιτήσας με βαθμό άριστα το 1973.

Το 1973 μετά από επιτυχείς εισαγωγικές εξετάσεις εισήλθα στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών απ' όπου έλαβα το πτυχίο μου την 30/6/79 με βαθμό "λίαν καλώς".

Υπηρέτησα στο στρατό ξηράς ως οπλίτης ιατρός από το 1979 έως το 1981. Κατά τη διάρκεια της στρατιωτικής μου θητείας υπηρέτησα για 14 μήνες ως βοηθός της Χειρουργικής Κλινικής του 406 Γενικού Στρατιωτικού Νοσοκομείου απ' όπου και έλαβα αντίστοιχο χρόνο ειδικότητας Γενικής Χειρουργικής.

Το Μάρτιο του 1981 διορίστηκα άμισθος ειδικευόμενος βοηθός στη Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Στις 29-1-82 διορίστηκα Επιστημονικός Συνεργάτης της ανωτέρω Κλινικής, θέση την οποία κατέχω και σήμερα.

Στις 8-5-84 μετά από επιτυχείς εξετάσεις έλαβα την ειδικότητα του Μαιευτήρα-Γυναικολόγου.

Καθ' όλη τη θητεία μου στη Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων συμμετέχω στη διδασκαλία και άσκηση των φοιτητών της Ιατρικής.

Επίσης από το Ακαδημαϊκό Έτος 1981-1982 έως και σήμερα διδάσκω στην Ανωτέρα Σχολή Νηπιοβρεφοκόμων ΠΙΚΠΑ Ιωαννίνων.

Ομιλώ την Αγγλική γλώσσα καλώς και την Γερμανική μετρίως, φοι-

τήσας στο Ινστιτούτο Goethe Αθηνών μέχρι τη βαθμίδα
Mittelstufe II.

Εργασίες

1. "Γαστρεντερικά συρίγγια": πτυχιακή εργασία στην Α' Χειρ/κή Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Ιούνιος 1979.
2. Η οξεία ορχεοεπιδιδυμίτιδα στην ηλικία της στρατιωτικής θητείας: Σπ. Παπουτσάκης, Ε. Νάνος, Θ. Στέφος.
Ανακοινώθηκε στο 5^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ουρολογίας, Ιούλιος 1981.
3. Εμπειρία δύο χρόνων (1980-1981) από την εφαρμογή των δοκιμασιών OCT και NST στο τμήμα εντατικής παρακολούθησης των υψηλού κινδύνου κυήσεων στο Νοσοκομείο "Γ. Χατζηκώστα". Θ. Στέφος, Δ. Λώλης.
Ανακοινώθηκε στο 3^ο Πανελλήνιο Μαλεσιτικό και Γυναικολογικό Συνέδριο το 1982.
Δημοσιεύθηκε στο περιοδικό "Ιατρικά Χρονικά": 1982, τευχ. 11, σ. 847.
4. Ketoconazole, a new antifungal agent: D. Lolis, Th. Stefos, Greatsas.G.
Ανακοινώθηκε στο 13^ο Παγκόσμιο Συνέδριο Χημειοθεραπείας, Βιέννη 1983.
5. Relationships between serum prolactin levels and follicle Stimulating hormone response to luteinizing hormone - releasing hormone during early puerperium. I. Messinis, At. Souvatzoglou, M. Vrontakis, Th. Stefos, R. Charitopoulou, D. Lolis.

Acta Endocrinologica 1983,104:143-147.

6. "Ινοµύωμα και κύηση".

Θ. Στέφος, Δ. Λώλης.

Ανακοινώθηκε στην Α' τακτική Συνεδρία της Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρείας Β.Δ. Ελλάδας. Γιάννενα, Οκτώβριος 1981.

Σεμινάρια

1. Μεταπτυχιακά σεμινάρια ειδικευομένων(Συμμετείχα ως ομιλητής) 406 Γ.Σ.Ν. (διάρκεια μηνιαία), Γιάννενα 1980.
2. Ιατρική Στατιστική Μεθοδολογία.
Έδρα Υγιεινής Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων (διάρκεια τρίμηνος), Γιάννενα 1981.
3. Εκπαίδευση στην εφαρμογή των υπερήχων.
Μαιευτ."ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ" Νοέμβριος 1981 (διάρκεια:μία εβδομάδα)
4. Εφαρμογή των υπερήχων στη Μαιευτική και Γυναικολογία
Bergamo, Padova Ιταλίας: Μάρτιος 1982.
5. Εκπαίδευση στους υπερήχους
Queen Mary's Hospital Roehampton, London, Οκτώβριος 1982.

Συνέδρια

1. 10^ο Πανελλήνιο Χειρουργικό Συνέδριο. Οκτώβριος 1980.
2. 5^ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο: Ιούλιος 1981.

3. 3^η Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής και Γυναικολογίας: Μάιος 1982.
4. 13^ο Παγκόσμιο Συνέδριο Χημειοθεραπείας, Βιέννη 1983.
5. 3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υπερήχων, Σεπτέμβριος 1984.

Υποτροφίες

1. Καθ' όλη τη διάρκεια των Γυμνασιακών μου Σπουδών λόγω άριστης επιδόσεως στις προαγωγικές εξετάσεις.
2. Στο Πανεπιστήμιο από το Β' έτος μέχρι την αποφοίτησή μου από το Κληροδότημα "Παπαδάκη", πρωτεύσας στις εξετάσεις για τη λήψη της ανωτέρω υποτροφίας.

Π Ρ Ο Λ Ο Γ Ο Σ

Πολλά ερωτηματικά υπάρχουν ακόμα και σήμερα σχετικά με τις ορμονικές εκκρίσεις στην κύηση παρά την πρόοδο που έγινε. Η προλακτίνη (PRL) είναι μια ορμόνη, που όπως έχει βρεθεί εκκρίνεται χωριστά από τη μητέρα και το έμβρυο. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει και έκκριση PRL από το φθαρό.

Η ύπαρξη πολύ αυξημένων ποσών PRL στον ορό της μητέρας και του εμβρύου ιδίως δε στο αμνιακό υγρό παραμένει σχεδόν και σήμερα υποθετική. Δεν έχουν δε πλήρως μελετηθεί οι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την έκκριση της PRL από την υπόφυση της μητέρας στην κύηση και στον τοκετό.

Έτσι η παρούσα μελέτη σε επιτόκους έγινε με σκοπό να διερευνήσει τέτοιους πιθανούς μηχανισμούς έκκρισης στη διάρκεια του τοκετού. Η όλη εργασία χωρίζεται σε δύο μέρη: Το Γενικό και το Ειδικό.

Το πρώτο αναφέρεται γενικά στη χημική φύση, την έκκριση και τη δράση της προλακτίνης καθώς και σε παράγοντες που επηρεάζουν την έκκριση της στην κύηση και τον τοκετό.

Στο ειδικό μέρος περιέχονται το υλικό και η μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε. Εν συνεχεία γίνεται η ανάλυση των αποτελεσμάτων τα οποία και συζητούνται σε σχέση με τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα. Το υλικό της εργασίας αποτέλεσαν επίτοκες γυναίκες που παρακολουθήθηκαν και γέννησαν με φυσιολογικό τοκετό στην Παν/κή Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, στο Νοσοκομείο "Γ. Χατζηκώστα" Ιωαννίνων που διευθύνεται από τον καθηγητή κ. Δ.Ε. Λώλη.

Στο σεβαστό μου Δάσκαλο Καθηγητή κ. Δ.Ε. Λώλη, εκφράζω άπειρες ευχαριστίες για την ανάθεση της εργασίας αυτής, τις

πολύτιμες συμβουλές και υποδείξεις του μέχρι την αποπεράτωσή της.

Η βαθειά μου όμως ευγνωμοσύνη προς το δάσκαλο μου οφείλεται στην πατρική του φροντίδα και στοργή με την οποία με περιέβαλε καθ' όλη τη διάρκεια της ειδικεύσής μου στην υπό την Διεύθυνσή του Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και στο ειλικρινές ενδιαφέρον του για την επιστημονική μου κατάρτιση και τελείωση.

Επίσης ευχαριστώ θερμά τον καθηγητή της Υγιεινής κ. Β. Κατσουγιαννόπουλο για την πολύτιμη προσφορά του στη στατιστική μελέτη της εργασίας.

Θερμές ευχαριστίες απευθύνω και στον Επίκουρο Καθηγητή της Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Ι. Μεσοήνη για την πολύπλευρη και συνεχή συμβολή του στην εκτέλεση της παρούσης εργασίας.

Τις θερμές μου ευχαριστίες απευθύνω και προς τον Έκτακτο Καθηγητή κ. Α. Σουβατζόγλου για τη βοήθειά του στις ορμονικές μετρήσεις που έγιναν στο υπό την Διεύθυνσή του Εργαστήριο Ορμονολογικών Εξετάσεων της Θεραπευτικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Μαιευτήριο "ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ".

Τέλος εκφράζω τις ευχαριστίες μου στην κ. Νέλλη Ρήγα και δίδα Ευρύκλεια Χήτα για τη δακτυλογράφηση του κειμένου αυτού.

Γ Ε Ν Ι Κ Ο Μ Ε Ρ Ο Σ

ΓΕΝΙΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΑΚΤΙΝΗ

α) Χημική φύση της προλακτίνης

Η ανθρώπινη προλακτίνη (PRL) είναι ορμόνη πρωτεϊνικής φύσης, μή περιέχουσα υδατανθρακική ομάδα, σε αντίθεση με τις γοναδοτροφίνες. Το μοριακό βάρος της είναι 23500 (Apostolakis 1968, Li C.H. 1972).

Η PRL βός αποτελείται από 198 αμινοξέα, απομονώθηκε δε για πρώτη φορά το 1968 (Apostolakis 1968). Στον άνθρωπο απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1971 (Hwang και συν.1971).

β) Έκκριση της προλακτίνης

Η PRL παράγεται στον πρόσθιο λοβό της υποφύσεως και συγκεντρωμένα από ειδικά κύτταρα τα γαλακτοτρόπα, που περιέχουν κακία μεγέθους 200-900 nm (Phifer και συν.1973). Στενή είναι η σχέση μεταξύ υποθαλάμου και έκκρισης της PRL. Η έκκριση της PRL βρίσκεται κάτω από συνεχή υποθαλαμική ανασταλτική επίδραση. Μια "ειδική" υποθαλαμική ουσία που αποκαλείται P.I.F. (Prolactin Inhibiting Factor) φαίνεται ότι σχετίζεται μ'αυτό. Η ουσία αυτή δεν έχει απομονωθεί, πιστεύεται όμως ότι είναι η ντοπαμίνη (Ben-Jonathan και συν.1977). Για την ντοπαμίνη είναι γνωστό, ότι αναστέλλει την έκκριση της PRL τόσο στα ζώα, όσο και στον άνθρωπο (Macleod και Lehmyer 1974). Αυτό που ισχύει για τις ορμόνες της υποφύσεως, δηλαδή ο μηχανισμός παλίνδρομης αλληλορύθμισης (Feedback), πιθανολογείται ότι ισχύει και για την PRL. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η PRL ρυθμίζει την έκκρισή της ανάλογα με τις μεταβολές της ντοπαμίνης στον υποθάλαμο. Σε πειραματόζωα μετά από συστηματική χορήγηση PRL παρατηρήθηκε αύξηση της παραγωγής της ντοπαμίνης στον υποθάλαμο (Hökfelt και

Fuxe 1972).

Για την PRL δεν έχει βρεθεί υποθαλαμικός εκλυτικός παράγοντας. Η ύπαρξη ενός τέτοιου παράγοντα πιθανολογείται και χαρακτηρίζεται με τα αρχικά των λέξεων Prolactin Releasing Factor (PRF) (Labella και συν. 1972, Frohman και Szab 1975). Επειδή ο υποθαλαμικός εκλυτικός παράγοντας της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης της υποφύσεως (TSH), που αποκαλείται TRH (Thyrotropin Releasing Hormone), έχει βρεθεί από κλινικές μελέτες ότι αυξάνει εκτός της TSH και την έκκριση της PRL, πιθανολογείται ότι ο παράγοντας αυτός είναι ταυτόσημος με τον TRH (Jacobs και συν. 1971, Noel και συν. 1974, Tashjian και συν. 1971, Messinis και συν. 1981).

Εκτός από τις υποθαλαμικές αυτές ουσίες, που αναφέρθηκαν δηλ. PIF (ντοπαμίνη) και PRF (TRH) και άλλες ενδογενείς ουσίες του Κ.Ν.Σ. έχει βρεθεί, ότι επηρεάζουν την έκκριση της PRL. Συγκεκριμένα η σεροτονίνη, η β-ενδορφίνη, η ισταμίνη, η σωματοστατίνη και τα οιστρογόνα (Kocher 1980).

Η έκκριση της PRL μεταβάλλεται ανάλογα με τη λειτουργία των ωοθηκών. Πριν από την ήβη η στάθμη της στο αίμα βρίσκεται τόσο στα θήλεα όσο και στα αρρενα άτομα σε χαμηλά επίπεδα χωρίς μεγάλες διαφορές μεταξύ των δύο φύλων (Chang 1978). Στην ήβη η PRL αυξάνει και παρατηρούνται τιμές της μεγαλύτερες στα θήλεα απ'ότι στα αρρενα άτομα. Η αυξημένη τιμή στα θήλεα βρίσκεται σε εξάρτηση με την αυξημένη έκκριση οιστρογόνων (Jacobs 1983, Archer και συν. 1977, Chang 1978). Στο γεννητικό κύκλο η μέγιστη τιμή της PRL παρατηρείται λίγο πριν την ωοθυλακιορρηξία, ενώ οι τιμές της στο πρώτο μισό του κύκλου είναι χαμηλότερες απ'ότι στο δεύτερο (Archer 1977, Chang 1978, Tyson και Pinto 1978, Zacur και συν. 1978).

Αλλά και στη διάρκεια του 24ωρου εμφανίζονται διακυμάνσεις στην έκκριση της PRL. Αύξηση της έκκρισής της ανευρίσκεται στη διάρκεια του ύπνου (Noel και συν. 1972). Η μέγιστη τιμή της παρατηρείται στο non-REM ύπνο και η ελαχίστη στο REM ύπνο. (L'Hermitte και Robyn 1974, Parker και συν. 1974, Krieger και συν. 1976). Η μέτρηση της PRL στο αίμα και στα άλλα υγρά του σώματος γίνεται ραδιοανοσολογικά (Wise και συν. 1980).

Διάφορες φαρμακευτικές ουσίες χορηγούμενες εξωγενώς μπορούν να αυξήσουν ή να ελαττώσουν την έκκριση της PRL. Έτσι διακρίνουμε:

1) Αναστολείς

Ντοπαμινεργικές ουσίες όπως η L-dopa κλπ. μετατρέπόμενες σε ντοπαμίνη ελαττώνουν την έκκριση της PRL. (Fine και Froham 1978, Wiebe 1980). Η βρωμοκρυπτίνη, επίσης ντοπαμινεργική ουσία, δρα κατ'ευθείαν στην υπόφυση (Pasteels και συν. 1971) και στον υποθάλαμο (Höckfelt και Fuxe 1972), αναστέλλοντας την έκκριση της PRL.

Σε πειραματόζωα η Pyridoxine ενδοφλεβίως χορηγούμενη επίσης αναστέλλει την έκκριση της PRL (Delitala και συν. 1976). Πιθανή εξήγηση της παρατήρησης αυτής είναι, ότι η πυριδοξίνη συμμετέχει στην ενζυματική μετατροπή της L-dopa σε ντοπαμίνη. Η νομιφενσίνη, ένα αντιυπερτασικό φάρμακο, χορηγούμενο από το στόμα, ομοίως δρα ανασταλτικά (Müller 1978). Οι ανταγωνιστές της σεροτονίνης επίσης ελαττώνουν την έκκριση της PRL (Delitala και συν. 1977). Ακόμα οι ανταγωνιστές των H_1 -ισταμινικών υποδοχέων έχουν ανασταλτική δράση στην έκκριση της PRL (Pontiroli και συν. 1981).

2) Διεγέρτες

Ο TRH (Thyrotropin Releasing Hormone) αυξάνει σημαντικά

την έκκριση της PRL με απ'ευθείας δράση στα γαλακτοτρόπα κύτταρα της υποφύσεως όταν χορηγείται εξωγενώς (Jacobs και συν. 1971, Noel και συν.1974, Tashjian και συν.1971, Messinis και συν. 1981). Παραμένει όμως άγνωστη η σημασία του, όπως αναφέρθηκε, για την έκκριση της PRL.

Η χλωροπρομαζίνη, μιά των φαινοθειαζινών, δρώντας πιθανώς μέσω υποδοχέων ντοπαμίνης στα γαλακτοτρόπα κύτταρα της υποφύσεως, αυξάνει την έκκριση της PRL (Archer και συν. 1977).

Η μετοκλοπραμίδη, παράγωγο της προκαϊναμίδης ως και η σουλφιρίδη, ομοίως προκαϊναμιδικό παράγωγο, αυξάνουν την έκκριση της PRL, ανταγωνιζόμενες τους υποδοχείς της ντοπαμίνης (Mac Callum και συν. 1976).

Η ισταμίνη, διεγείροντας τους H_1 -υποδοχείς της αυξάνει την έκκριση της PRL (Knigge και συν.1982). Η σιμετιδίνη επίσης, ανταγωνιζόμενη των H_2 -ισταμινικών υποδοχέων προκαλεί αύξηση της έκκρισης της PRL (Chang και συν.1979, Messinis και συν.1983).

Η υπογλυκαιμία μετά χορήγηση ινσουλίνης αυξάνει την έκκριση της PRL. Ακόμα η β-ενδορφίνη, χορηγουμένη ενδοφλεβίως διεγείρει την έκκριση της PRL (Reid και συν. 1981).

γ) Δράση της προλακτίνης

Η δράση της PRL στη γυναίκα δεν είναι πλήρως γνωστή. Στα πειραματόζωα έχουν αναφερθεί 98 είδη δράσης της (Sulman 1970). Στην ήβη η κυριώτερη δράση της PRL ασκείται στους μαστούς, η ανάπτυξη των οποίων γίνεται μαζί με τη δράση και άλλων ορμονών (Jacobs 1974). Στην κύηση η PRL συμβάλλει στην ανάπτυξη και διαφοροποίηση των κυψελίδων και των λοβίων των μαστών, σε συνεργασία με τα οιστρογόνα και την προγεστερόνη (Nicoll 1974, Josimovich και Archer 1978). Στην περίοδο της λοχείας η PRL ελ-

ναι υπεύθυνη για την έναρξη και διατήρηση της γαλουχίας. Συμμετέχει δε στην έκκριση του γάλακτος και στην παραγωγή βασικών συστατικών του όπως της α-λακταλβουμίνης, των λιπών και των υδατανθράκων (Archer 1980). Εκτός από τις παραπάνω η PRL έχει και άλλες δράσεις. Στα κατώτερα θηλαστικά, για παράδειγμα, έχει περιγραφεί ωχρινοτροφική (Smith και συν.1976) και ωχρινολυτική δράση (Wuttke και Meites 1971).

Στη γυναίκα η σημασία της PRL για την ωθηκική λειτουργία δεν είναι απόλυτα γνωστή. Φαίνεται, ότι οι φυσιολογικές τιμές PRL στο αίμα είναι απαραίτητες για την ορμονοσύνθεση στο ωοθυλάκιο και ωχρό σωματίο (Archer 1977), ενώ αυξημένες τιμές δρουν ανασταλτικά, με αποτέλεσμα ανεπάρκεια του ωχρού σωματίου (MacNatty και συν.1974, Seppala και συν.1976, Fredricsson και συν.1981), ή ανωοθυλακιορρηξία με αμηνόρροια. Ο υπογοναδισμός όμως που παρατηρείται κατά την υπερπρολακτιναιμία φαίνεται, ότι οφείλεται όχι τόσο στην πιθανή δράση της PRL απ'ευθείας στις ωοθήκες αλλά κυρίως στην ανασταλτική δράση της PRL στην έκκριση των υποφυσιακών γοναδοτροφικών ορμονών FSH και LH (Archer 1977).

ΕΚΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΠΡΟΛΑΚΤΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

α) Γενικά

Στη διάρκεια της κύησης παρατηρείται αύξηση του αριθμού των γαλακτοτρόπων κυττάρων της υποφύσεως με αποτέλεσμα αύξηση της έκκρισης της PRL (Pâsteels και συν.1971, Tyson και συν.1972). Η έκκριση της PRL εξαρτάται από την ηλικία της κύησης και η στάθμη της στο αίμα εμφανίζει μια προοδευτική αύξηση σε συνάρτηση με αυτή (Tyson και συν.1972). Σε

πειραματόζωα (Chen και Meites 1970) αλλά και στον άνθρωπο (Yen και συν.1974) έχει βρεθεί ότι τα οιστρογόνα που παράγονται σε πολύ αυξημένα ποσά κατά την κύηση, αυξάνουν την έκκριση της PRL. Αυτό πραγματοποιείται πιθανώς στο επίπεδο των γαλακτοτρόπων κυττάρων της υποφύσεως, όπου τα οιστρογόνα ανταγωνίζονται τη δράση της ντοπαμίνης (Gudelsky και συν.1981).

Η σημασία των αυξημένων επιπέδων PRL στον ορό της μητέρας κατά την κύηση δεν είναι ακόμα γνωστή. Είναι όμως βέβαιο, όπως αναφέρθηκε, ότι η PRL προάγει την αύξηση των κυψελίδων του μαστού και την έκκριση του γάλακτος (Nicol 1974, Josimovich και συν. 1978). Απο διάφορες μελέτες που έχουν γίνει δεν προκύψανε ενδείξεις, ότι η στάθμη της PRL στο αίμα σχετίζεται με την εκδήλωση διαφόρων παθολογικών καταστάσεων στην κύηση, όπως η προεκλαμψία και ο σακχαρώδης διαβήτης (Josimovich και Archer 1977b, Kivinen και συν.1979, Kulseug-Haussen και συν. 1979).

Υπάρχουν ενδείξεις ότι, όπως σε μη έγκυες γυναίκες έτσι και στην κύηση η έκκριση της PRL βρίσκεται κάτω από τον υποθαλαμικό έλεγχο με την ανασταλτική επίδραση της ντοπαμίνης. Έτσι, μετά από χορήγηση μετοκλοπραμίδης σε έγκυες γυναίκες στο 2ο ή 3ο τρίμηνο της κύσεως παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της στάθμης της PRL στο αίμα (Brandes και συν.1981, Messinis και συν 1982b). Ακόμα η χορήγηση βρωμοκρυπτίνης, ουσίας με ντοπαμινεργική δράση, σε έγκυες γυναίκες, προκάλεσε σημαντική ελάττωση των τιμών της PRL στο αίμα (Del Pozo και συν.1980). Στη διάρκεια της κύσεως έχει βρεθεί επίσης, ότι τα γαλακτοτρόπα κύτταρα της υποφύσεως είναι σε θέση να διεγείρονται μετά την ενδοφλέβια χορήγηση της TRH (Kletzky και συν.1980).

β) Πλακούντας και Προλακτίνη

Στη προσπάθεια να μελετηθεί ακόμα περισσότερο ο ρόλος της PRL στην κύηση, διερευνήθηκε η σχέση της PRL με την πλακουντιακή λειτουργία. Έτσι βρέθηκε ότι στο πρώτο τρίμηνο της κύσεως, εάν η τιμή της PRL παραμένει χαμηλή για μακρύ χρονικό διάστημα παρατηρείται αύξηση της χοριακής γοναδοτροπίνης, ενώ βραχυχρόνια ελάττωση της PRL δεν επιφέρει σημαντικές μεταβολές στη στάθμη της χοριακής γοναδοτροπίνης στο αίμα (Υμεν και συν.1980).

Άλλες παρατηρήσεις έδειξαν, ότι μετά από χορήγηση βρωμοκρυπτίνης ή μετοκλοπραμίδης, με αποτέλεσμα αντίστοιχα ελάττωση ή αύξηση της έκκρισης της PRL στην αρχή της κύσεως δεν επηρεάστηκαν οι τιμές της χοριακής γοναδοτροπίνης, της πλακουντιακής γαλακτογόνου ορμόνης, της β_1 -γλυκοπρωτεΐνης της κύσεως, της οιστραδιόλης, της προγεστερόνης και της τεστοστερόνης στο αίμα της εγκύου (Andersen και συν.1980, Υλικorkala και συν.1980). Από τα παραπάνω δεδομένα προκύπτει ότι η PRL στην κύηση δεν επηρεάζει άμεσα την πλακουντιακή λειτουργία.

γ) Προλακτίνη και αμνιακό υγρό

Οι τιμές της PRL στο αμνιακό υγρό εμφανίζονται ιδιαίτερα αυξημένες, συγκρινόμενες δε με τις τιμές στον ορό της μητέρας είναι κατά 10 φορές μεγαλύτερες (Hwang και συν.1971, Schenker και συν. 1975). Οι τιμές της στο αμνιακό υγρό αυξάνουν στο μέσον της κύσεως και ελαττώνονται στη συνέχεια (Chochinov και συν. 1976, Josimovich και Archer 1977). Ο φθαρτός φαίνεται να είναι η κύρια πηγή της PRL στο αμνιακό υγρό, χωρίς να συμμετέχει ούτε η υπόφυση της μητέρας, ούτε η υπόφυση του εμβρύου (Riddick και Kusmik 1977, Frame και συν.1979, Golander και συν.1978, Maslar

και συν.1980). Επίσης ούτε το άμνιο, ούτε το χόριο αλλά ούτε και ο πλακούντας φαίνεται να εκκρίνουν PRL (Riddick και Kusmik 1977, Bigazzi και συν.1979). Παρ'όλα αυτά έχει βρεθεί , ότι το ποσό της εκκρινόμενης PRL στο αμνιακό υγρό εμφανίζει συσχέτιση με τη μάζα του πλακούντα (Frame και συν.1979). Αξιοσημείωτη είναι η παρατήρηση, ότι μετά από χορήγηση βρωμοκρυσταλλίνης στη μητέρα η PRL στο αμνιακό υγρό δεν μεταβάλλεται, πράγμα που δείχνει τη μη συμμετοχή ντοπαμινεργικών μηχανισμών (Bigazzi και συν.1979). Προκύπτει βέβαια το ερώτημα πως από το φθαρτό η PRL μεταφέρεται στο αμνιακό υγρό. Φαίνεται ότι η μεταφορά αυτή γίνεται μέσω των εμβρυϊκών υμένων παρ'ότι *in vitro* βρέθηκε, ότι η PRL δεν διαπερνά τους εμβρυϊκούς υμένες (Schenker και συν. 1975).

Αν και η συγκέντρωση της PRL στο αμνιακό υγρό είναι μεγάλη, η σημασία της παραμένει ακόμα άγνωστη. Σε πειραματόζωα και μάλιστα σε πιθήκους, βρέθηκε ότι η PRL συμμετέχει στη μεταφορά ύδατος και ηλεκτρολυτών μέσω των εμβρυϊκών υμένων (Josimovich και Archer 1977a, Leontic και συν.1977). Επομένως θα μπορούσε να της αποδοθεί κάποιος αιτιολογικός ρόλος στη γένεση υδραμνίου, αφού σε υδράμνιο βρέθηκε ελαττωμένη συγκέντρωση PRL (Friesen 1977). Πιστεύεται ότι η ελαττωμένη έκκριση PRL απο το φθαρτό οδηγεί σε υδράμνιο (Friesen 1977).

γ) Προλακτίνη και έμβρυο

Οι μέχρι τώρα παρατηρήσεις δείχνουν, ότι η PRL εκκρίνεται απο την υπόφυση του εμβρύου νωρίς κατά την κύηση. Έτσι οι Aubert και συν. (1975) βρήκαν έκκριση PRL σε ηλικία κύησης 10-11 εβδομάδων. Οι τιμές της PRL στον ομφάλιο λώρο εμφανί-

ζουν αύξηση με την ηλικία της κύησης (Winters και συν. 1975). Ακόμα στο τέλος της κύησης οι τιμές της PRL στον ομφάλιο λώρο είναι σημαντικά μεγαλύτερες απο τις τιμές στον ορό της μητέρας (Aubert και συν.1975, Messinis και συν. 1982α, 1982β). Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να συνηγορήσει υπέρ της μεταφοράς της PRL του εμβρύου προς τη μητέρα μέσω του πλακούντα. Η μη ανεύρεση σημαντικής συσχέτισης μεταξύ των τιμών της PRL στα ομφαλικά αγγεία και στον ορό της μητέρας δεν υποστηρίζει την παραπάνω υπόθεση (Messinis και συν.1982α). Ακόμα, μεταφορά της PRL από τη μητέρα προς το έμβρυο δεν φαίνεται να γίνεται όπως προκύπτει από δεδομένα σε πιθήκους, όπου η χορηγηθείσα στη μητέρα σεσημασμένη με J_{125} PRL, δεν βρέθηκε στο έμβρυο παρά μόνο σε ποσότητα ίση με το 1% της αρχικής δόσης (Josimovich και συν.1974). Επίσης έχει βρεθεί ότι η PRL νεογέννητου παραμένει αυξημένη αρκετές βδομάδες μετά τον τοκετό (Aubert και συν. 1974).

Η αιτία των αυξημένων τιμών PRL στο έμβρυο δεν είναι ακόμα απόλυτα γνωστή. Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα οιστρογόνα αυξάνουν την έκκριση της εμβρυϊκής PRL (Shutt και συν. 1974). Σε κουνέλια *in vitro* και ποντίκια *in vivo* τα οιστρογόνα αύξησαν την PRL του εμβρύου (Nicol και Meites 1964, Ramirez και MacGann 1964). Επίσης η ελάττωση της τιμής των οιστρογόνων αμέσως μετά τον τοκετό επέφερε ελάττωση και της τιμής της PRL του νεογνού (Frantz και συν.1972). Ως γνωστό, τα οιστρογόνα της κύησης είναι κατ'εξοχήν η οιστριόλη και σε μικρότερη ποσότητα η οιστρόνη και η οιστραδιόλη. Φαίνεται, ότι η οιστριόλη είναι η κυρία αιτία αύξησης της έκκρισης της PRL στην κύηση. Αυτό προκύπτει απο την παρατήρηση, ότι σε ανεγκέφαλα έμ-

βρυα, όπου η οιστριόλη είναι ελαττωμένη ενώ η οιστρόνη και η οιστραδιόλη βρίσκονται σε φυσιολογικές τιμές για την κύηση η PRL του εμβρύου έχει επίσης φυσιολογική τιμή για την κύηση (Aubert και συν.1974, MacDonald και Siiteri 1965). Οι Aubert και συν. (1974) διατύπωσαν την παρατήρηση, ότι τα γαλακτοτρόπα κύτταρα της υποφύσεως του εμβρύου δεν εξαρτώνται από τον υποθάλαμο.

Ο ρόλος της PRL του εμβρύου δεν είναι απόλυτα γνωστός. Από ορισμένες παρατηρήσεις, έχει συνδεθεί η PRL του εμβρύου με την πνευμονική του ωριμότητα. Έτσι βρέθηκε, ότι όταν η τιμή της PRL στον ομφάλιο λώρο ήταν μικρότερη των 200 ng/ml το ιδιοπαθές σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ήταν συχνότερο (Hauth και συν.1978). Μια μελέτη σε κουνέλια έδειξε, ότι η χορήγηση PRL σε έμβρυα in vivo προκάλεσε αύξηση της παραγωγής φωσφολιπιδίων στους πνεύμονες. Κλινική εφαρμογή των παραπάνω δεν έχει μέχρι σήμερα γίνει. Ακόμα αλληλοσυγκρουόμενες είναι οι απόψεις των ερευνητών αν η PRL του εμβρύου επηρεάζει την λειτουργία της εμβρυοπλακουντιακής μονάδας (Winters και συν 1975, Del Pozo και συν.1980).

ΕΚΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΠΡΟΛΑΚΤΙΝΗΣ ΣΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ

Πολύ λίγα δεδομένα υπάρχουν σχετικά με την έκκριση της PRL στον τοκετό. Η μοναδική στη βιβλιογραφία σχετική εργασία είναι εκείνη των Rigg και Yen (1977a) οι οποίοι μελέτησαν τις διακυμάνσεις των τιμών της PRL στο αίμα της μητέρας κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού τοκετού. Παρατηρήθηκε ένας πολυφασικός τρόπος έκκρισης της PRL στον φυσιολογικό τοκετό, κάτι που δεν βρέθηκε σε τοκετό με καισαρική τομή. Ειδικότερα η

PRL άρχισε να ελαττώνεται προοδευτικά πέντε περίπου ώρες πριν από τη γέννηση του εμβρύου, φθάνοντας στη χαμηλότερη τιμή δύο ώρες πριν απ'αυτή και διατηρούμενη περίπου στα αυτά επίπεδα μέχρι την έξοδο του εμβρύου από τη μήτρα. Μετά άρχισε να αυξάνει οπότε δύο ώρες μετά το τέλος του τοκετού έφθασε τη μέγιστη τιμή της. Στη συνέχεια εμφάνισε νέα ελάττωση μέχρι έξι ώρες μετά τον φυσιολογικό τοκετό και παρέμεινε σταθερή από κεί και πέρα (Rigg και Yen, 1977α).

Η αιτία των μεταβολών αυτών παραμένει άγνωστη. Πιθανολογούνται αυξομειώσεις στην παραγωγή της ντοπαμίνης στον υποθάλαμο κατά τη διάρκεια του τοκετού, χωρίς όμως να υπάρχει κάποια σχετική μ'αυτό εργασία. Το ότι η ντοπαμίνη εξακολουθεί να αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα στην έκκριση της PRL και στον τοκετό έχει πρόσφατα δειχθεί, όταν μετά από χορήγηση μετοκλοπραμίδης εφ'άπαξ ενδοφλεβίως μέχρι δύο ώρες πριν από τη γέννηση του εμβρύου η PRL της μητέρας αυξήθηκε σημαντικά (Messinis και συν. 1982β). Στην ίδια μελέτη δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στην έκκριση της εμβρυϊκής PRL μετά τη χορήγηση της μετοκλοπραμίδης. Σε άλλη μελέτη βρέθηκε, ότι τα γαλακτοτρόπα κύτταρα της υποφύσεως της μητέρας διατηρούν την ικανότητα να διεγείρονται, με αποτέλεσμα την έκκριση PRL, μετά από ενδοφλέβια χορήγηση TRH και κατά τη διάρκεια του τοκετού (Messinis και συν. 1982α).

Από τις παραπάνω μελέτες διαπιστώθηκε, ότι τα γαλακτοτρόπα κύτταρα του εμβρύου δεν ήταν σε θέση να διεγερθούν μετά από τη χορήγηση είτε TRH είτε μετοκλοπραμίδης παρά το ότι έχει βρεθεί, ότι και οι δύο αυτές ουσίες διαπερνούν τον ανθρώπινο πλακούντα (Roti και συν.1981, Arvela και συν. 1983). Για τις τιμές της εμβρυϊκής PRL στη διάρκεια του τοκετού έχουν παρα-

τηρηθεί διακυμάνσεις στο αίμα του ομφάλιου λώρου που σχετίζονται με τις ώρες του 24ωρου, με τις μεγαλύτερες τιμές μεταξύ 2ας- 4ης πρωϊνής ώρας και μικρότερες μεταξύ 6ης- 8ης πρωϊνής (Yaginuma 1981). Έτσι λοιπόν γίνεται προφανές, ότι ο μηχανισμός έκκρισης της PRL της μητέρας αλλά και του εμβρύου κατά τη διάρκεια του τοκετού είναι σκοτεινός. Η διαπίστωση των Rigg και Yen (1977α) για την πολυφασική έκκριση της PRL στον τοκετό παρέχει ωρισμένα στοιχεία στο θέμα αυτό, τα οποία όμως δημιουργούν ερωτηματικά για τους παράγοντες που την επηρεάζουν. Για το σκοπό αυτό έγινε η παρούσα εργασία σε μια προσπάθεια να διερευνηθεί η ντοπαμινεργική συμμετοχή στην έκκριση της PRL της μητέρας στη διάρκεια του τοκετού.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Υ Λ Ι Κ Ο

Στην εργασία αυτή περιλήφθηκαν συνολικά 14 έγκυες γυναίκες που γέννησαν στη Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων από 24/3/82 μέχρι 15/3/84. 'Απ' όλες τις γυναίκες λήφθηκε η συγκατάθεση για τή συμμετοχή τους στην εργασία αυτή, αφού δόθηκαν σχετικές πληροφορίες. Η ηλικία τους κυμαίνονταν από 16 μέχρι 36 χρόνια (μέση ηλικία 23,2 χρόνια), η δε ηλικία κύησης κατά τόν τοκετό ήταν μεγαλύτερη των 37 εβδομάδων και μικρότερη των 42 εβδομάδων. Όλες οι γυναίκες ήταν πρωτότοκες και είχαν φυσιολογική κύηση (πίνακας 1). Γέννησαν δε με φυσιολογικό τοκετό ισάριθμα φυσιολογικά νεογνά που είχαν βαθμολόγηση Apgar μεγαλύτερη του 7 στο πρώτο min και βάρος γεννήσεως μεταξύ 10^Π και 90^Π εκατοστιαίας θέσης. Η έναρξη του τοκετού ήταν αυτόματη και η εξέλιξή του υποβοηθήθηκε με τη χορήγηση ωκυτοκίνης στάγδην ενδοφλεβίως σε όλες τις γυναίκες. Η έγχυση ωκυτοκίνης άρχιζε, όταν η διαστολή του τραχήλου ήταν 2-3 cm. Οι γυναίκες χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες, που ήταν συγκρίσιμες για την ηλικία τους, την ηλικία κύησης και τη διάρκεια του τοκετού. Για την παρούσα εργασία, η διάρκεια του τοκετού υπολογίστηκε από τη στιγμή που η διαστολή του τραχήλου ήταν 2-3 cm μέχρι τη στιγμή της εξόδου του εμβρύου από τη μήτρα. Έτσι όλες οι γυναίκες είχαν διάρκεια τοκετού 7-8 ώρες (διάρκεια ενεργού φάσης τοκετού - Greenhill και Friedman 1974).

ΟΜΑΔΑ Α : Στην ομάδα αυτή περιλήφθηκαν 5 γυναίκες με διάρκεια τοκετού 7 ώρες. Στις γυναίκες της ομάδας αυτής χορηγήθηκε σε σταθερή στάγδην ενδοφλέβια έγχυση φυσιολογικός ο-

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των γυναικών που μελετήθηκαν

α/α	Όνομα	ηλικία	τόκος	ηλικία κυήσεως (εβδόμε.)
1	Κ.Τ.	18	1 ^{ος}	40 ⁺⁶
2	Π.Κ.	19	1 ^{ος}	38 ⁺⁶
3.	Ε.Φ.	29	1 ^{ος}	41 ⁺³
4.	Γ.Ν.	22	1 ^{ος}	37 ⁺²
5.	Α.Σ.	27	1 ^{ος}	39 ⁺³
6.	Μ.Π.	20	1 ^{ος}	40 ⁺⁶
7.	Β.Χ.	16	1 ^{ος}	40
8.	Ε.Τ.	21	1 ^{ος}	39 ⁺⁵
9.	Μ.Τ.	17	1 ^{ος}	41 ⁺²
10.	Μ.Λ.	25	1 ^{ος}	41 ⁺²
11.	Π.Κ.	20	1 ^{ος}	40
12.	Α.Μ.	25	1 ^{ος}	40
13.	Κ.Μ.	31	1 ^{ος}	39 ⁺⁴
14.	Μ.Κ.	36	1 ^{ος}	40 ⁺²

ρός σε όλη τη διάρκεια του τοκετού και για 7 ώρες μετά τον τοκετό. Δείγματα φλεβικού αίματος (5ml) λαμβάνονταν από τις γυναίκες ανά μία ώρα σε όλη τη διάρκεια του τοκετού, αρχίζοντας 1-2 ώρες πριν την έναρξη έγχυσης του φυσιολογικού ορού και συνεχίζονταν για 7 ώρες μετά τον τοκετό.

ΟΜΑΔΑ Β : Στην ομάδα αυτή περιλήφθηκαν 5 γυναίκες με διάρκεια τοκετού 8 ώρες. Στις γυναίκες της ομάδας αυτής χορηγήθηκε μετοκλοπραμίδη (Primperan^R) σε σταθερή στάγδην ενδοφλέβια έγχυση. Η διάλυση της μετοκλοπραμίδης γινόταν σε φυσιολογικό ορό και η χορηγούμενη ποσότητα αυτής ήταν 167 μg./min. Δείγματα φλεβικού αίματος (5ml) λαμβάνονταν ανά μία ώρα όπως στην ομάδα Α. Η χορήγηση της μετοκλοπραμίδης συνεχιζόταν μέχρι 7 ώρες μετά τον τοκετό.

ΟΜΑΔΑ Γ : Στην ομάδα αυτή περιλήφθηκαν 4 γυναίκες με διάρκεια τοκετού 7 ώρες. Στις γυναίκες αυτές χορηγήθηκε βρωμοκρυπτίνη (Parlodol^R) από το στόμα. Συγκεκριμένα δίνονταν 5mg βρωμοκρυπτίνης (2 δισκία των 2,5 mg) πέντε ώρες πριν την αυτόματη έναρξη του τοκετού. Η δόση αυτή επαναλαμβάνονταν τρεις ώρες μετά την πρώτη και στη συνέχεια ανά 4 ώρες και για διάρκεια μέχρι 6 ώρες μετά από τη γέννηση του εμβρύου. Δείγματα φλεβικού αίματος (5ml) λαμβάνονταν πριν τη χορήγηση της 1^{ης} δόσης βρωμοκρυπτίνης, τρεις ώρες μετά απ' αυτή και μετά ανά μία ώρα μέχρι και 7 ώρες μετά την έξοδο του εμβρύου.

Στις γυναίκες των παραπάνω ομάδων δεν δόθηκαν αναλγητικά ή άλλα φάρμακα στον τοκετό, εκτός απ' αυτά που αναφέρθηκαν. Η λήψη των δειγμάτων αίματος στη διάρκεια του τοκετού γινόταν στα μεσοδιαστήματα μεταξύ των συστολών της μήτρας. Δεν παρατηρήθηκαν παρενέργειες από τη χορήγηση της μετοκλοπραμίδης ή της βρωμοκρυπτίνης σε καμιά από τις γυναίκες. Και οι

δυο αυτές φαρμακευτικές ουσίες δεν έχει βρεθεί ότι προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες στο έμβρυο.

Όλα τα δείγματα αίματος φυγοκεντρούνταν και οι οροί φυλάγονταν στους -20°C , μέχρι να μετρηθεί η PRL σ'αυτούς. Οι μετρήσεις της PRL έγιναν στο εργαστήριο Ορμονολογικών εξετάσεων της Θεραπευτικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Μαιευτήριο "Αλεξάνδρα". Η μεταφορά των ορών στο εργαστήριο γινόταν μέσα σε χρονικό διάστημα δυο περίπου ωρών, αφού τοποθετούνταν σε ειδικό ψυγείο για διατήρηση της χαμηλής θερμοκρασίας.

Μ Ε Θ Ο Δ Ο Σ

Η μέτρηση της PRL έγινε με ραδιοανοσοβιολογική μέθοδο διπλού αντισώματος. Η σήμανση της PRL με J^{125} (NTL pituitary agency - NIAMDD, Bethesda M.B.) έγινε με χλωραμίνη T. Σαν πρώτο αντίσωμα χρησιμοποιήθηκε rabbit antihuman Prolactin antiserum 1:40 NIAMDD. Σαν δεύτερο αντίσωμα χρησιμοποιήθηκε antirabbit precipitating serum monkey for radioimmunoassay της εταιρείας Wellcome. Σαν buffer χρησιμοποιήθηκε soe rnsen 0,05 M με 5% BSA.

Η τεχνική της μεθόδου έχει ως εξής: Σε πλαστικό δοκιμαστικό σωληνάριο προστίθενται διαδοχικά 0,3 ml αντισώματος και 0,2 ml του υπό εξέταση δείγματος. Το διάλυμα παραμένει για 48 ώρες σε θερμοκρασία 20°C (προεπάση) και έπειτα προστίθενται 0,1 ml διαλύματος σημασμένης ορμόνης (100-200 pg) και επώζεται για 72 ώρες σε θερμοκρασία 20°C. Τέλος προστίθενται 0,1 ml διαλύματος από το δεύτερο αντίσωμα και όλο τό διάλυμα επώζεται για 24 ώρες σε 20°C. Στη συνέχεια το σωληνάριο φυγοκεντρείται σε 5.000 στροφές/min, αναρροφάται το υπερκείμενο υγρό και μετριέται η ραδιενέργεια του ιζήματος. Σε κάθε δείγμα γίνεται πάντα τριπλός προσδιορισμός της ορμονικής συγκεντρώσεως.

Η ευαισθησία της μεθόδου είναι 0,2 ng/ml. Ο συντελεστής διακυμάνσεως των τιμών της ίδιας μετρήσεως είναι 8% και ο συντελεστής διακυμάνσεως των τιμών σε διαφορετικές μετρήσεις είναι 11,7%.

Σ Τ Α Τ Ι Σ Τ Ι Κ Η Α Ν Α Λ Υ Σ Η

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε με το Student's t-test και την ανάλυση της διακύμανσης κατά ' ένα παράγοντα (analysis of variance)(Schwartz 1975 , Τριχοπού- λος 1975). Προκειμένου για σύγκριση δύο ομάδων κατά ζεύγη χρησιμοποιήθηκε το paired t-test που δίνεται από τον τύπο:

$$t = \frac{\bar{D}}{\frac{S_D}{\sqrt{n}}}$$

όπου \bar{D} ο μέσος όρος των διαφορών των αντίστοιχων παρατηρήσε- ων μεταξύ των δύο ομάδων, S_D η κοινή διακύμανση (τυπική α- πόκλιση) και n ο αριθμός των ζευγών.

Προκειμένου για σύγκριση δύο ομάδων με παρατηρήσεις που δεν αποτελούν ζεύγη, χρησιμοποιήθηκε το unpaired t-test που δίνεται από τον τύπο :

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\frac{S^2}{n_1} + \frac{S^2}{n_2}}}$$

όπου \bar{X}_1 και \bar{X}_2 οι μέσοι όροι των δύο ομάδων, n_1 και n_2 ο αριθμός των παρατηρήσεων κάθε ομάδας. Το S^2 προκύπτει από τον τύπο:

$$S^2 = \frac{\sum X_1^2 - \frac{(\sum X_1)^2}{n_1} + \sum X_2^2 - \frac{(\sum X_2)^2}{n_2}}{n_1 + n_2 - 2}$$

Με την ανάλυση της διακύμανσης υπολογίσθηκε η τιμή του κριτηρίου F , όπου ο αριθμητής της διακύμανσης "μεταξύ των

C στηλών" μιας μεταβλητής x είναι: $\frac{\sum(Ti^2/ni-TG^2/N)}{C-1}$,

ο παρονομαστής δε της "υπολοιπομένης" διακύμανσης είναι:

$$\frac{\sum x^2 - \sum(Ti^2/ni)}{N-C} ,$$

ni = ο αριθμός των μετρήσεων της στήλης i,

N = ο αριθμός του συνόλου των μετρήσεων Σni,

Ti = το σύνολο των μετρήσεων της στήλης i και

TG = το γενικό σύνολο των μετρήσεων ΣTi.

Η σημαντικότητα της διαφοράς ανευρίσκεται απ' τους σχετικούς πίνακες του κριτηρίου F (επίπεδο εμπιστοσύνης 5%) με βαθμούς ελευθερίας C-1 και N-C.

Ο υπολογισμός του εμβαδού των επιφανειών που σχηματίζονται από τις καμπύλες των τιμών της PRL, όταν αυτές μεταβάλλονται σε συνάρτηση με το χρόνο έγινε από τον τύπο υπολογισμού του εμβαδού (E) ενός κλειστού πολυγώνου:

$$E = \frac{1}{2} \sum (X_{v+1} - X_v) \cdot (Y_{v+1} + Y_v), \text{ όπου}$$

X_v και Y_v οι συντεταγμένες των κορυφών του πολυγώνου. Για την παρούσα εργασία ο άξονας των X παριστάνει το χρόνο και ο άξονας των Y τιμές PRL (απόλυτες τιμές ή εκατοστιαίες μεταβολές αυτών).

Α Π Ο Τ Ε Λ Ε Σ Μ Α Τ Α

Στους πίνακες 2,3 και 4 αναγράφονται οι απόλυτες τιμές της PRL στον ορό των δειγμάτων αίματος των γυναικών που περιλήφθηκαν στην παρούσα εργασία. Από τις τιμές αυτές υπολογίστηκε η μέση τιμή (\bar{x}) και το τυπικό σφάλμα (SE) κατά ομάδα όπως αναλύεται στους επόμενους πίνακες και εικόνες. Σε κάθε μία γυναίκα βασική τιμή PRL θεωρήθηκε η τιμή πριν τη χορήγηση των φαρμακευτικών ουσιών που αναφέρθηκαν και η οποία υπολογίστηκε σαν ο μέσος όρος των τιμών δύο τουλάχιστον δειγμάτων αίματος, τα οποία λήφθηκαν με διαφορά μίας ώρας μεταξύ τους.

Ο πίνακας 5 δείχνει τις τιμές της PRL ($\bar{x} \pm SE, ng/ml$) στο αίμα εγκύων γυναικών, στις οποίες δόθηκε φυσιολογικός ορός (ομάδα Α) ή μετοκλοπραμίδη (ομάδα Β) στη διάρκεια του τοκετού. Οι ίδιες τιμές παριστάνονται γραφικά στην εικόνα 1. Παρατηρείται, ότι οι τιμές της PRL δεν παραμένουν σταθερές, αλλά παρουσιάζουν διακυμάνσεις με την πρόοδο του τοκετού. Συγκεκριμένα, στην ομάδα Α οι τιμές παρέμειναν σταθερές από την έναρξη του τοκετού μέχρι 4-5 ώρες πριν από τη γέννηση του εμβρύου ($p > 0,1$). Στη συνέχεια παρατηρήθηκε προοδευτική ελάττωση αυτών μέχρι 2 ώρες πριν από τη γέννηση του εμβρύου (343 ± 57 5 ώρες πριν και 179 ± 27 , 2 ώρες πριν από τη γέννηση του εμβρύου). Η ελάττωση αυτή οδήγησε σε διαφορά τιμών PRL στατιστικά σημαντική ($p < 0,05$, paired t-test). Από τη χρονική αυτή στιγμή και μετά παρατηρήθηκε προοδευτική αύξηση των τιμών της PRL μέχρι τη γέννηση του εμβρύου, η οποία όμως δεν ήταν σημαντική ($p > 0,1$). Η αύξηση αυτή συνεχίστηκε και μετά τον τοκετό με τη μεγαλύτερη τιμή 2 ώρες μετά απ' αυτόν

Πύνακας 2. Απόλυτες τιμές PRL (ng/ml) στο αίμα 5 εγκύων γυναικών κατά τον τοκετό. Το σημείο 0 δηλώνει τη στυγμή της γέννησης του εμβρύου. Οι αριθμοί με το σημείο (-) ή (+) προ αυτών δηλώνουν ώρες πριν και μετά τη γέννηση του εμβρύου αντίστοιχα. Στις γυναίκες δόθηκε φυσιολογικός ορός σε συ-
νεχή ενδοφλέβια έγχυση (Ομάδα Α).

	-7*	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	ώρες
1.	392	211	180	148	230	130	206	196	410	350	140			220	220
2.	335	325	540	305	325	276	149	303	235	320	180		278	180	170
3.	290	280	340	177	112	125	140	260	277	466	236	380		236	
4.	212	269	305	470	220	186	285	310	320	221	200			170	
5.	300	390	350	348	250	180	200	135	280	380	190			165	

* Πριν τη χορήγηση φυσιολογικού ορού.

Πύνακας 3. Απόλυτες τιμές PBL (ng/ml) στο αίμα 5 εγκύων γυναικών κατά τον τοκετό. Το σημείο 0 δηλώνει τη συγγή της γέννησης του εμβρύου. Οι αριθμοί με το σημείο (-) ή (+) προ αυτών δηλώνουν ώρες πριν ή μετά τη γέννηση του εμβρύου αντίστοιχα. Στις γυναίκες δόθηκε μετοκλοπραμίδα σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση (Ομάδα Β).

	-8*	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7	ώρες
1.	480	700	700	600	560	360	345	440	450	700	700	310	370	127	320	290	
2.	181	303	420	400	219	266	350	240	330	450	580	406	320	272	315	406	
3.	280	470	520	480	344	332	271	300	310	412	520	330	323	480	280	290	
4.	242	358	457	305	262	412	120	201	184	211	222	230	200	215	198	186	
5.	300	480	500	620	367	340	303	308	255	266	550	495	294	520	360	330	

* Πριν τη χορήγηση μετοκλοπραμίδης.

Π λ ν α κ α ς 4. Απόλυτες τιμές PRL (ng/ml) στο αίμα 4 εγκύων γυναικών κατά τον τοκετό. Το σημείο 0 δηλώνει τη στιγμή της γέννησης του εμβρύου. Οι αριθμοί με το σημείο (-) ή (+) προ αυτών δηλώνουν ώρες πριν και μετά τη γέννηση του εμβρύου αντίστοιχα. Στις γυναίκες δόθηκε βρωμοκρυπτίνη από τό στόμα (Ομάδα Γ').

* -x	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	ώρες
1. 340	43	46	47	39	3	40	3	11	31	3	
2. 290		36	28	36	22	11	18	18	11	96	
3. 236	42	3	44	3	50	50	3	3	3	32	
4. 156	3	46	8	3	22	3	3	3	3	3	

* πριν τη χορήγηση βρωμοκρυπτίνης

Πίνακας 5. Τιμές PRL ($\bar{x} \pm SE$) (ng/ml) στο αίμα εγκύων γυναικών τη στιγμή της γέννησης του εμβρύου (0) και σε χρόνους πριν (-) και μετά (+) από τη γέννηση του εμβρύου. Στην ομάδα A χορηγήθηκε φυσιολογικός ορός και στην ομάδα B μετακλιπρωμάδη σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση (n=αριθμός περιπτώσεων).

	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7	ώρες
ΟΜΑΔΑ A	305	295	343	289	227	179	196	240	294	347	189	194					
(n=5)	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	29	30	57	59	34	27	26	33	34	40	16	15					
ΟΜΑΔΑ B	296	462	519*	481	350	342	278	297	305	407	514**	354	301	322	294	300	
(n=5)	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	50	68	48	59	59	24	42	41	44	85	79	45	28	76	27	36	

* $F_{5,24} = 6.84$ $p < 0.05$ (διαφορά από αντίστοιχη βασική τιμή).

** $F_{5,24} = 7.68$ $p < 0.05$ (διαφορά από αντίστοιχη τιμή σε χρόνο -2).

*** $F_{4,20} = 19.6$ $p < 0.05$ (διαφορά από αντίστοιχη τιμή σε χρόνο -2).

Οι υπολογισμοί έγιναν με την ανάλυση της διακύμανσης (analysis of variance).

(347±40). Η τιμή αυτή διέφερε σημαντικά από την τιμή 2 ώρες πριν από τη γέννηση του εμβρύου ($F_{4,20} = 19.6$ $p < 0,05$ με την ανάλυση της διακύμανσης και $p < 0,05$, paired t-test). Κατόπιν οι τιμές της PRL ελαττώθηκαν και πάλι σημαντικά (189 ± 16,3 ώρες μετά από τη γέννηση του εμβρύου $p < 0,05$) για να παραμείνουν σταθερές μέχρι 6 ώρες μετά τον τοκετό (194±15).

Οι τιμές της PRL ($\bar{x} \pm SE$, ng/ml) στον ορό των γυναικών της ομάδας Β παρουσίασαν επίσης διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια του τοκετού (πίνακας 5, εικόνα 1). Η ενδοφλέβια έγχυση της μετοκλοπραμίδης οδήγησε σε σημαντική αύξηση των τιμών της PRL, με μεγίστη τιμή 2 ώρες μετά την έναρξη της έγχυσης. Η διαφορά από τη βασική τιμή (296±50) ήταν σημαντική (paired t-test) 1 ώρα (462±68, $p < 0,01$), 2 ώρες (519±48, $p < 0,001$) και 3 ώρες (481±59, $p < 0,05$) μετά από την έναρξη της έγχυσης ($F_{5,24} = 6.84$ $p < 0,05$ με την ανάλυση της διακύμανσης). Από τη χρονική αυτή στιγμή, που αντιστοιχεί σε χρόνο 5 ώρες πριν από τη γέννηση του εμβρύου και μετά παρατηρήθηκε προοδευτική ελάττωση των τιμών της PRL με μικρότερη τιμή 2 ώρες πριν από τη γέννηση του εμβρύου (278±42, $p < 0,01$ paired t-test). Οι τιμές της PRL παρουσίασαν στη συνέχεια άνοδο, επίσης προοδευτική, με μεγίστη τιμή 2 ώρες μετά από τη γέννηση του εμβρύου (514±79) ($F_{5,24} = 7.68$ $p < 0,05$ με την ανάλυση της διακύμανσης, $p < 0,01$ paired t-test). Κατόπιν ελαττώθηκαν και πάλι σημαντικά (301±28 4 ώρες μετά τον τοκετό, $p < 0,05$) και παρέμειναν σταθερές μέχρι 7 ώρες μετά τον τοκετό (300±36).

Στον πίνακα 6 αναγράφονται οι μεγαλύτερες και οι μικρότερες τιμές της PRL ($\bar{x} \pm SE$, ng/ml), που παρατηρήθηκαν στις δύο ομάδες Α και Β, σε σύγκριση με τη βασική τους τιμή. Η βασική τιμή δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων. Πα-

Πίνακας 6. Τιμές PRL($\bar{x} \pm SE$) (ng/ml) στο αίμα εγκύων γυναικών τη στιγμή της γέννησης του εμβρύου (0) και 2 και 6 ώρες πριν και μετά τη γέννηση του εμβρύου. Στην ομάδα Α χορηγήθηκε φυσιολογικός ορός και στην ομάδα Β μετοκλοπραμίδη σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση. (n=αριθμός περιπτώσεων).

	Βασική τιμή*	-6	-2	0	+2	+6
ΟΜΑΔΑ Α (n=5)	305±29	295±30	179±27***	240±33	347±40****	194±15 §
ΟΜΑΔΑ Β (n=5)	296±50	519±48**	278±42 ⁺	305±44	514±79 ⁺⁺	294±27

* Πριν τη χορήγηση φυσιολογικού ορού ή μετοκλοπραμίδης.

** p<0,001, διαφορά από αντίστοιχη βασική τιμή.

*** p<0,05, διαφορά από αντίστοιχη βασική τιμή και από τιμή σε χρόνο -6.

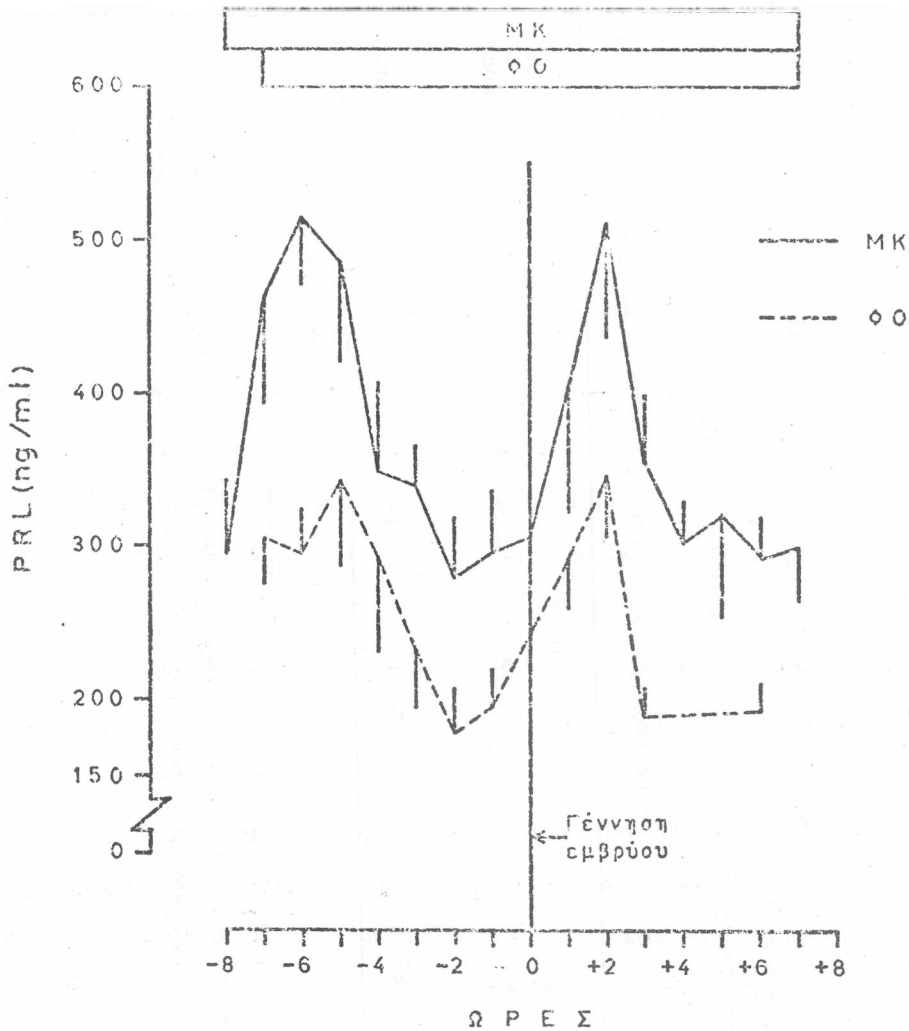
+ p<0,01; διαφορά από αντίστοιχη τιμή σε χρόνο -6, p>0,1, διαφορά από αντίστοιχη βασική τιμή.

++ p<0,01, διαφορά από αντίστοιχη τιμή σε χρόνο -2 και +6.

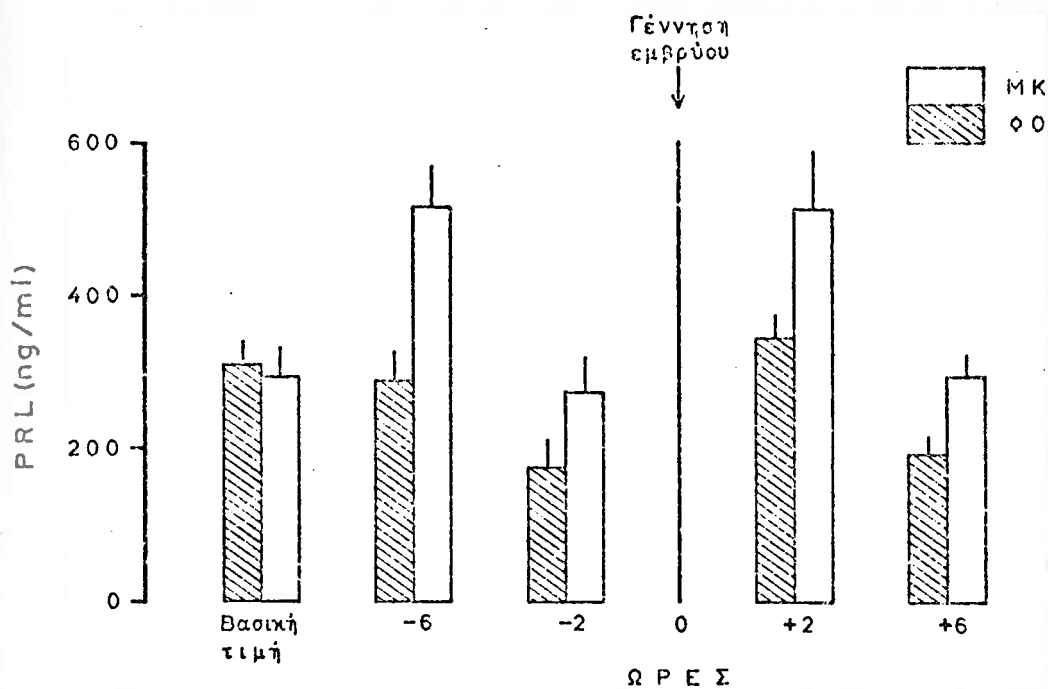
+++ p<0,05, διαφορά από αντίστοιχη τιμή σε χρόνο -2 και +6.

§ p<0,05, διαφορά από αντίστοιχη βασική τιμή.

Οι υπολογισμοί έγιναν με το paired t-test.



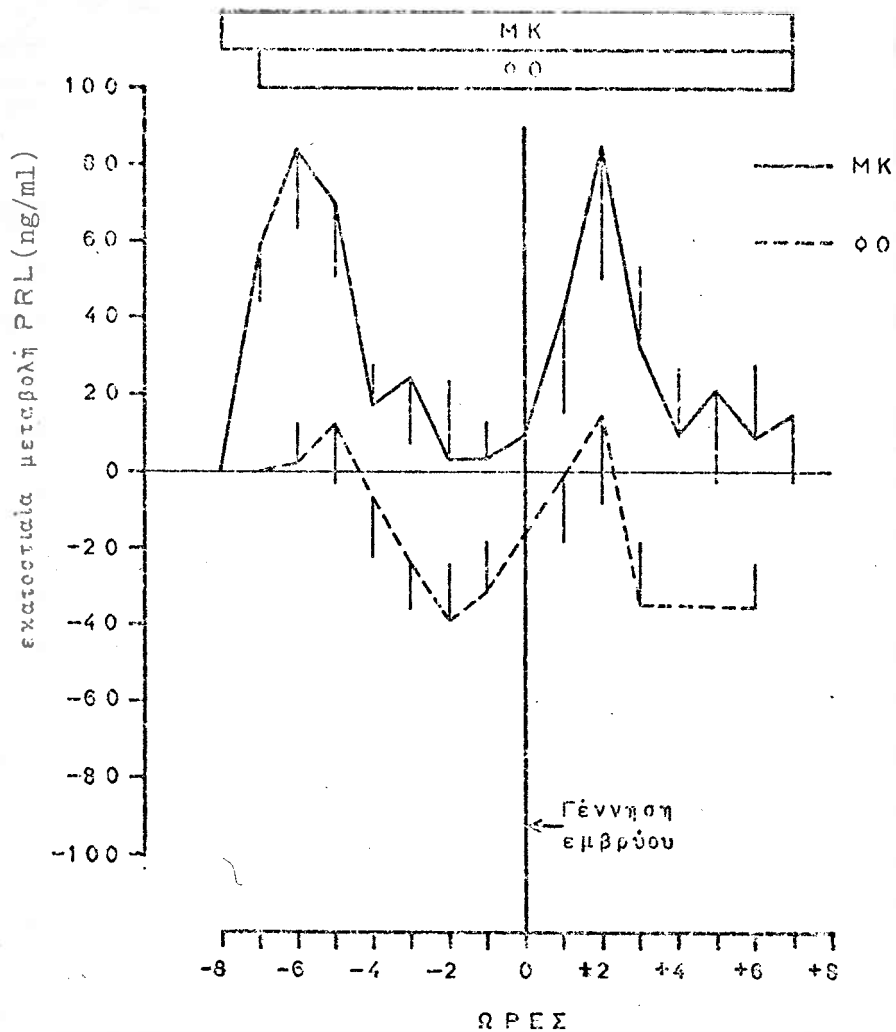
Εικόνια 1. Τιμές PRL ($\bar{x} \pm SE$) στο αίμα εγκύων γυναικών στη διάρκεια του τοκετού μετά από χορήγηση φυσιολογικού ορού (ΦΟ) ή μετοκλοπραμίδης (MK) σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση.



Εικόνια 2. Μικρότερες και μεγαλύτερες τιμές PRL (\bar{x} +SE) στο αίμα εγκύων γυναικών στη διάρκεια του τοκετού μετά από χορήγηση φυσιολογικού ορού (Φ0) ή μετοκλοπραμίδης (MK) σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση.

ρατηρείται, ότι οι ελάχιστες τιμές στις δύο ομάδες ήταν σύγχρονες (2 ώρες πριν και 3-4 μετά τη γέννηση του εμβρύου). Η μεγίστη τιμή μετά τον τοκετό ήταν επίσης σύγχρονη (2 ώρες μετά τη γέννηση του εμβρύου) στις δύο ομάδες. Στη διάρκεια όμως του τοκετού και πριν από τη γέννηση του εμβρύου η μεγίστη τιμή στην ομάδα Α δεν διέφερε από τη βασική, δηλ. στις γυναίκες που δόθηκε φυσιολογικός όρος δεν παρατηρήθηκε αύξηση της τιμής της PRL σε σχέση με τη βασική, σε αντίθεση με τις γυναίκες που δόθηκε μετοκλοπραμίδη (εικόνα 2). Οι μεταβολές αυτές αναλύονται περισσότερο παρακάτω (εικόνα 3).

Η εικόνα 3 παριστάνει την εκατοστιαία μεταβολή των τιμών της PRL ($\bar{x} \pm SE$, ng/ml) στις ομάδες Α και Β στο χρονικό διάστημα που έγινε η μελέτη κατά και μετά τον τοκετό, σε σχέση με τη βασική τιμή της κάθε ομάδας, δηλ. την τιμή πριν την έναρξη της ενδοφλέβιας έγχυσης φυσιολογικού ορού ή μετοκλοπραμίδης. Παρατηρείται ότι η καμπύλη της ομάδας Α εμφανίζει δύο χρονικά διαστήματα ένα πριν (2 ώρες) και ένα μετά τη γέννηση του εμβρύου (3 ώρες), που οι τιμές της PRL δείχνουν σημαντική ελάττωση σε σχέση με τη βασική τιμή και δύο άλλα διαστήματα ένα μετά την έγχυση του φυσιολογικού ορού και ένα μετά τον τοκετό (2 ώρες), που οι τιμές δεν διαφέρουν από τη βασική. Δηλ. η μεγίστη τιμή 2 ώρες μετά τον τοκετό φαίνεται να είναι επάνοδος στη βασική τιμή. Στην ομάδα Β, αντίθετα, υπάρχουν μεν δύο διαστήματα χαμηλών τιμών, αντίστοιχα της ομάδας Α, αλλά οι τιμές αυτών δεν διαφέρουν από τη βασική τιμή της ίδιας των ομάδας. Ακόμα υπάρχουν δύο διαστήματα υψηλών τιμών, αντί ενός της ομάδας Α, το ένα αντίστοιχο της ομάδας Α (2 ώρες μετά τον τοκετό) και το άλλο μετά την ενδοφλέβια έγχυση της μετοκλοπραμίδης. Δηλ. στην ομά-

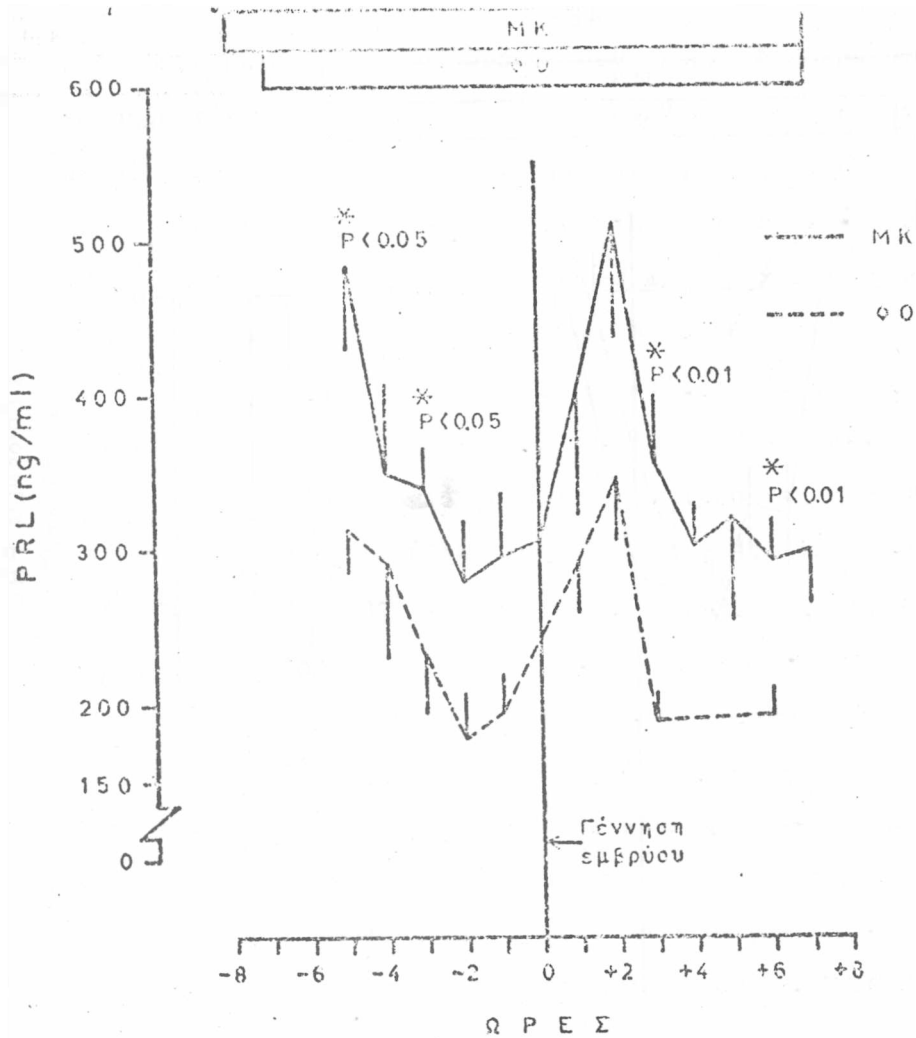


Ε ι κ ό ν α 3. Εκατοστιαία μεταβολή των τιμών της PRL ($\bar{x} \pm SE$) σε σχέση με τη βασική τιμή (0) στο αίμα εγκύων γυναικών στη διάρκεια του τοκετού μετά από χορήγηση φυσιολογικού ορού (ΦΟ) ή μετοκλοπραμίδης (ΜΚ) σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση.

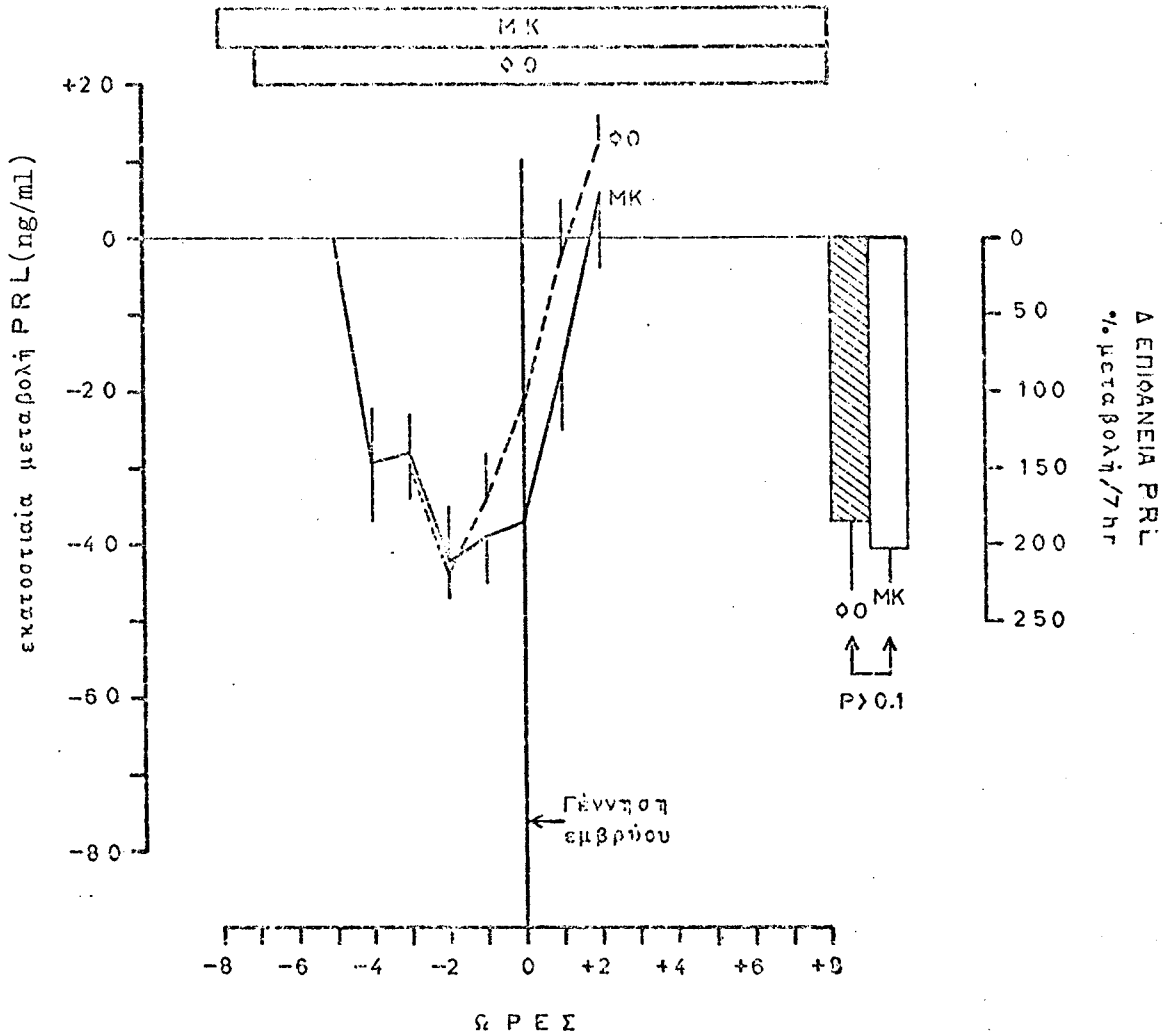
δα Α παρατηρούνται δύο φάσεις σημαντικής ελάττωσης των τιμών της PRL και στην ομάδα Β δύο φάσεις σημαντικής αύξησης, σε σχέση με τις αντίστοιχες βασικές τιμές.

Στην εικόνα 4 παριστάνονται οι τιμές της PRL ($\bar{x} \pm SE$, ng/ml) των γυναικών των ομάδων Α και Β από τη χρονική στιγμή 5 ώρες πριν από τη γέννηση του εμβρύου μέχρι 7 ώρες μετά τον τοκετό. Οι σχηματιζόμενες καμπύλες αποτελούν τμήμα των καμπυλών της εικόνας 1 με τη διαφορά, ότι σαν τιμή PRL στη χρονική στιγμή -5 έχει υπολογισθεί για κάθε μία ομάδα χωριστά ο μέσος όρος των αντίστοιχων τιμών στις χρονικές στιγμές -7, -6 και -5 ώρες αφού αυτές δεν διέφεραν μεταξύ τους. Παρατηρείται ότι το πρότυπο μεταβολών των τιμών της PRL στις δύο ομάδες ήταν παρόμοιο με τη διαφορά, ότι οι τιμές στην ομάδα της μετοκλοπραμίδης διακυμάνθηκαν σε σημαντικά υψηλότερο επίπεδο κατά τη διάρκεια της μελέτης ($p < 0,05$ unpaired t-test).

Η εικόνα 5 παριστάνει την εκατοστιαία μεταβολή των τιμών της PRL ($\bar{x} \pm SE$, ng/ml), πριν από τη γέννηση του εμβρύου στις ομάδες Α και Β από τη στιγμή που αρχίζει η ελάττωση αυτών (χρόνος -5 ώρες) μέχρι την επάνοδό τους στο επίπεδο απ' όπου ξεκίνησαν (χρόνος +2 ώρες). Η μεταβολή των τιμών της PRL για κάθε ομάδα υπολογίστηκε σε σχέση με το μέσο όρο των τιμών στις χρονικές στιγμές -7, -6 και -5 της αντίστοιχης ομάδας. Οι τιμές αυτές στην αντίστοιχη ομάδα δεν διέφεραν μεταξύ τους. Παρατηρείται ότι το ποσοστό της μέγιστης ελάττωσης των τιμών της PRL (χρόνος -2) δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων (ομάδα Α: $43 \pm 5\%$, ομάδα Β: $42 \pm 9\%$, $\bar{x} \pm SE$, $p > 0,1$). Ο υπολογισμός της επιφανείας, που σχηματίζεται από την αρχή μέχρι το τέλος της καμπύλης, με τη μέθοδο της εμβαδομέτρησης δει-



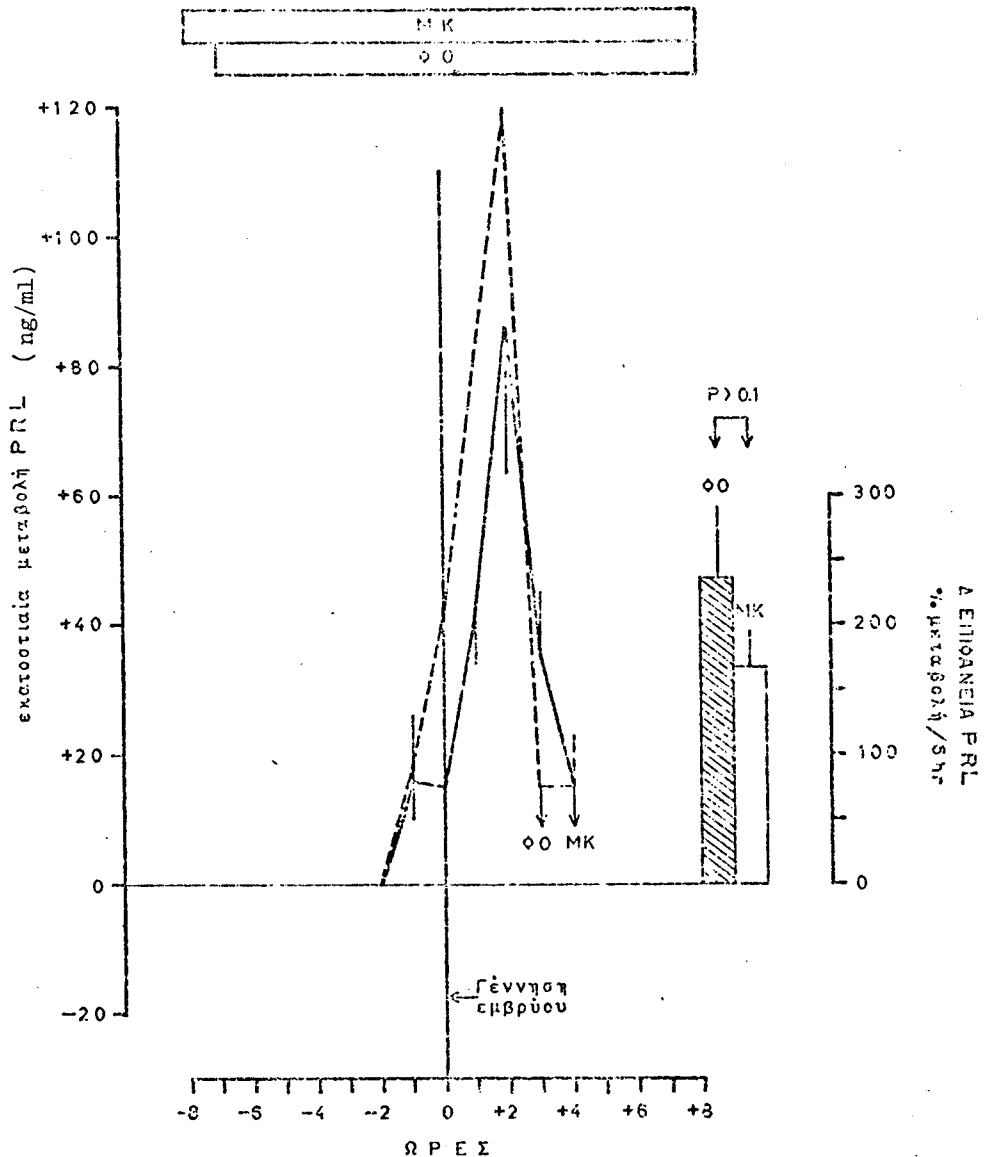
Ε ι κ ό ν α 4. Τιμές PRL ($\bar{x} \pm SE$) στο αίμα εγκύων γυναικών στη διάρκεια του τοκετού μετά από χορήγηση φυσιολογικού ορού (ΦΟ) ή μετοκλοπραμίδης (ΜΚ) σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση. Η τιμή στη χρονική στιγμή -5 είναι ο μέσος όρος των τιμών στις χρονικές στιγμές -7, -6 και -5. * Στατιστικά σημαντική διαφορά από τις αντίστοιχες τιμές της ομάδας φυσιολογικού ορού.



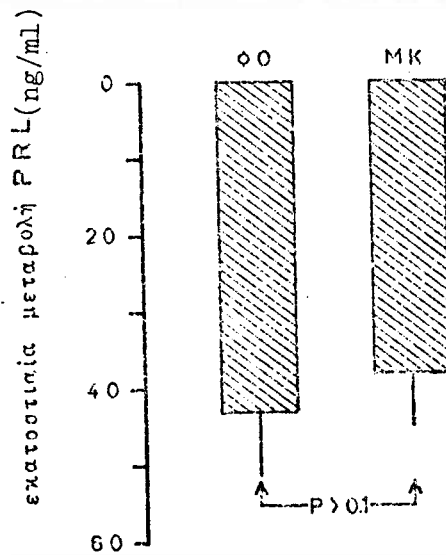
Ε ι κ ό ν α 5. Εκατοστιαία μεταβολή PRL ($\bar{x} \pm SE$) στο αίμα εγκύων γυναικών στο χρονικό διάστημα -5 μέχρι +2 ώρες του τοκετού. Στις γυναίκες δόθηκε φυσιολογικός ορός (Φ0) ή μετοκλοπραμίδη (MK) σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση. Σύγκριση των σχηματιζόμενων επιφανειών μεταξύ των δύο ομάδων. Η μεταβολή της PRL υπολογίσθηκε σε σχέση με το μέσο όρο των τιμών στις χρονικές στιγμές -7, -6 και -5, ο οποίος αντιπροσωπεύεται με το 0.

χνει, ότι μεταξύ των δύο ομάδων δεν υπήρχε διαφορά στατιστικά σημαντική (ομάδα A: $182 \pm 78\%$ μεταβολή PRL/7 hr, $\bar{x} \pm SE$, ομάδα B: $205 \pm 28\%$ μεταβολή PRL/7hr, $\bar{x} \pm SE$, $p > 0,1$ unpaired t-test). Με την ίδια μέθοδο υπολογίστηκε επίσης η επιφάνεια κάτω από τις καμπύλες από το χρόνο -2 ώρες μέχρι το χρόνο +4 ώρες (εικόνα 6). Μεταξύ των ομάδων A και B δεν βρέθηκε διαφορά στατιστικώς σημαντική (ομάδα A: $237 \pm 80\%$ μεταβολή PRL/6hr, $\bar{x} \pm SE$, ομάδα B: $162 \pm 26\%$ μεταβολή PRL/6hr, $\bar{x} \pm SE$, $p > 0,1$ unpaired t-test). Για την ομάδα A σαν τιμή στη χρονική στιγμή +4 θεωρήθηκε η τιμή της χρονικής στιγμής +3. Το ποσοστό της μεγίστης αύξησης των τιμών της PRL (χρόνος +2) δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων (ομάδα A: $117 \pm 50\%$, ομάδα B: $86 \pm 6\%$, $\bar{x} \pm SE$, $p > 0,1$). Η μετά τις δύο πρώτες ώρες από τη γέννηση του εμβρύου νέα ελάττωση των τιμών της PRL ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες. Συγκεκριμένα το ποσοστό της μεγίστης ελάττωσης δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων (ομάδα A: $43 \pm 8\%$, ομάδα B: $38 \pm 7\%$, $p > 0,1$) (εικόνα 7). Δηλ. σε κάθε μία από τις δύο ομάδες χωριστά, το ποσοστό ελάττωσης της PRL ήταν το ίδιο πριν και μετά τη γέννηση του εμβρύου.

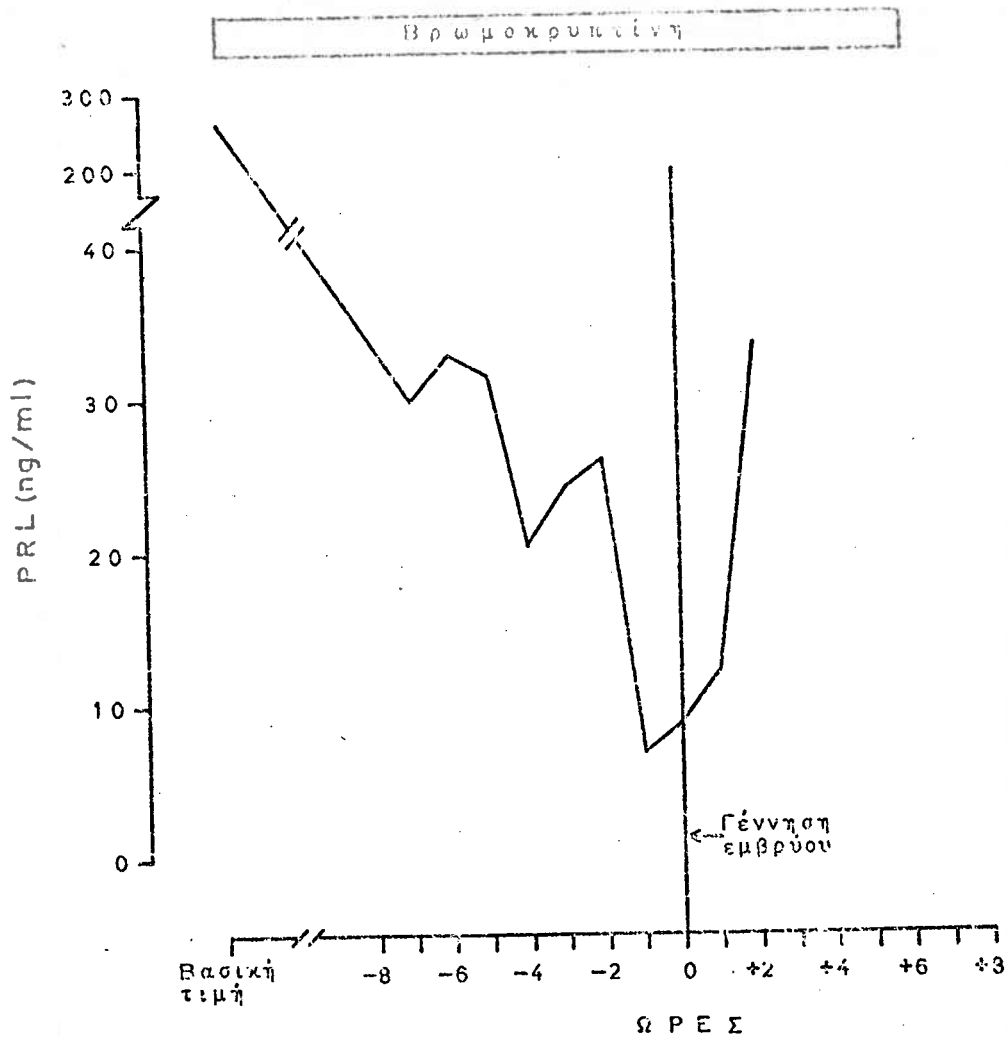
Στην εικόνα 8 περιλαμβάνονται οι μέσες τιμές της PRL στο αίμα 4 γυναικών στη διάρκεια του τοκετού στις οποίες δόθηκε βρωμοκρυπτίνη (ομάδα Γ). Παρατηρείται, ότι οι τιμές της PRL ελαττώθηκαν σημαντικά σε όλες τις γυναίκες μετά τη χορήγηση της βρωμοκρυπτίνης και παρέμειναν χαμηλές στη διάρκεια της μελέτης. Η μεγάλη διακύμανση των τιμών (συντελεστής μεταβλητότητας από 55% μέχρι 130%) δεν επέτρεψε την εκτίμηση της σημαντικότητας των διαφορών των μέσων όρων στις διάφορες χρονικές στιγμές. Επομένως, η παρακολούθηση των μεταβολών των μέσων τιμών επιτρέπει αδρά μόνο εκτίμηση αυτών. Έ-



Ε ι κ ό ν α 6. Εκατοσταία μεταβολή PRL ($\bar{x} \pm SE$) στο αίμα εγκύων γυναικών στο χρονικό διάστημα -2 μέχρι +4 ώρες του τοκετού. Στις γυναίκες δόθηκε φυσιολογικός ορός (ΦΟ) ή μετοκλοπραμίδη (MK) σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση. Σύγκριση των σχηματιζόμενων επιφανειών μεταξύ των δύο ομάδων. Η μεταβολή της PRL υπολογίσθηκε σε σχέση με την τιμή στη χρονική στιγμή -2, η οποία αντιπροσωπεύεται με το 0.



Ε ι κ ό ν α 7. Μέγιστη ελάττωση της στάθμης της PRL ($\bar{x} \pm SE\%$) στο αίμα εγκύων γυναικών μετά τον τοκετό. Στις γυναίκες δόθηκε φυσιολογικός ορός (ΦΟ) ή μετοκλοπραμίδη (ΜΚ) σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση. Η μεταβολή υπολογίστηκε σε σχέση με την τιμή στη χρονική στιγμή 2 ώρες μετά τη γέννηση του εμβρύου.



Εικόνα 8. Μέση τιμή PRL στο αίμα εγκύων γυναικών στη διάρκεια του τοκετού μετά από χορήγηση βρωμοκρυπτίνης από το στόμα.

τσι , παρατηρείται ελάττωση των τιμών, που αρχίζει 5 ώρες περίπου πριν τη γέννηση του εμβρύου με χαμηλότερη τιμή 1 ώρα πριν απ' αυτή. Στη συνέχεια οι τιμές αυξάνουν μέχρι 2 ώρες μετά τη γέννηση του εμβρύου, η αύξηση δε αυτή παριστάνει επάνοδο στο επίπεδο τιμών πριν την έναρξη ελάττωσης των.

Σ Υ Ζ Η Τ Η Σ Η

Τ' αποτελέσματα της παρούσης εργασίας δείχνουν, ότι η στάθμη της PRL στο αίμα φυσιολογικών εγκύων γυναικών κατά τη διάρκεια του τοκετού δεν παραμένει σταθερή αλλά εμφανίζει διακυμάνσεις. Οι διακυμάνσεις αυτές προσδίδουν στη καμπύλη της PRL πολυφασική μορφή. Συγκεκριμένα, παρατηρούνται δύο φάσεις χαμηλών τιμών της PRL σε σχέση με τη βασική τιμή, που αντιστοιχούν η μία στη χρονική περίοδο των τελευταίων πέντε ωρών πριν από τη γέννηση του εμβρύου και η δεύτερη στη χρονική περίοδο μετά τις δύο πρώτες ώρες από τον τοκετό. Στη διάρκεια των δύο πρώτων ωρών μετά από τη γέννηση του εμβρύου η στάθμη της PRL επανέρχεται στο επίπεδο της βασικής τιμής. Τα ευρήματα αυτά αποτελούν επιβεβαίωση των ευρημάτων των Rigg και Yen (1977α), σύμφωνα με τα οποία διαπιστώθηκαν μεταβολές στη στάθμη της PRL στο αίμα γυναικών κατά τον τοκετό ανάλογες με τις παραπάνω και οι οποίες αποδόθηκαν σε πολυφασική έκκριση της PRL από την υπόφυση των γυναικών αυτών. Η μορφή αυτή έκκρισης της PRL κατά τον τοκετό είναι διαφορετική από εκείνη κατά την κύηση. Κατ' αυτήν η στάθμη της PRL στο αίμα των γυναικών αυξάνει προοδευτικά μέχρι το τέλος της κύσεως χωρίς σημαντικές διακυμάνσεις (Tyson και συν., 1972, Rigg και Yen 1977β). Τα αίτια της πολυφασικής μορφής έκκρισης της PRL κατά τον τοκετό δεν είναι γνωστά. Οι Rigg και Yen (1977α) διατύπωσαν την υπόθεση ότι οι παρατηρούμενες μεταβολές μπορεί να οφείλονται σε πρόσκαιρη αύξηση της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας στο Κ.Ν.Σ. Σχετική έρευνα με αυτό δεν έχει γίνει μέχρι σήμερα. Η παρούσα εργασία είναι η πρώτη που έγινε με σκοπό να διερευνήσει τη

συμμετοχή της ντοπαμίνης στο παραπάνω φαινόμενο.

Τ' αποτελέσματα δείχνουν, ότι η ενδοφλέβια έγχυση της μετοκλοπραμίδης στις γυναίκες κατά τον τοκετό οδήγησε σε σημαντική αύξηση της στάθμης της PRL στο αίμα αυτών. Επειδή η μετοκλοπραμίδα θεωρείται ανταγωνιστική της ντοπαμίνης στο Κ.Ν.Σ. (McCallum και συν. 1976), τα δεδομένα αυτά παρέχουν ενδείξεις, ότι η έκκριση της PRL κατά τον τοκετό, άν και είναι πολύ αυξημένη, εξακολουθεί να βρίσκεται κάτω από την ανασταλτική επίδραση της υποθαλαμικής ντοπαμίνης. Τα υπάρχοντα σχετικά βιβλιογραφικά δεδομένα προέρχονται από εργασίες, στις οποίες η μετοκλοπραμίδα χορηγήθηκε είτε από το στόμα είτε εφ' άπαξ ενδοφλεβίως στην κύηση ή τον τοκετό (Brandes και συν. 1981, Messinis και συν. 1982β). Στην παρούσα εργασία η χορήγηση της μετοκλοπραμίδης έγινε για πρώτη φορά με σταθερή συνεχή ενδοφλέβια έγχυση, ώστε η αντιντοπαμινεργική της δράση στον υποθάλαμο και την υπόφυση να είναι συνεχής, πράγμα που προκύπτει από τη σημαντικά μεγαλύτερη στάθμη PRL στην ομάδα αυτή, απ' ό,τι στην ομάδα του φυσιολογικού ορού, σ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Αυτό σημαίνει ότι οι ντοπαμινεργικοί μηχανισμοί που ρυθμίζουν την έκκριση της PRL λειτουργούν σ' όλη τη διάρκεια του τοκετού.

Η σημαντική όμως αύξηση της PRL, που παρατηρήθηκε στην παρούσα εργασία μετά την έναρξη έγχυσης της μετοκλοπραμίδης, δεν είχε μακρά διάρκεια. Τρεις έως τέσσερις ώρες από την έναρξη της έγχυσης η στάθμη της PRL στο αίμα άρχισε να ελαττώνεται για να επανέλθει στη βασική τιμή τρεις ώρες αργότερα, δηλ. έξι ώρες από την αρχή της έγχυσης ή δύο ώρες πριν από τη γέννηση του εμβρύου. Στη συνέχεια η στάθμη της PRL αυξήθηκε και πάλι για να εμφανίσει νέα ελάττωση τρεις έως τέσσε-

ρεις ώρες μετά τον τοκετό. Η σύγκριση της καμπύλης των τιμών της PRL κατά τον τοκετό της ομάδας των γυναικών που δόθηκε μετοκλοπραμίδη με την αντίστοιχη της ομάδας μαρτύρων, δείχνει ότι το πρότυπο μεταβολών της στάθμης της PRL ήταν παρόμοιο στις δύο ομάδες. Άν γίνει δεκτό, ότι η μετοκλοπραμίδη έδρασε αντι-ντοπαμινεργικά στο Κ.Ν.Σ., όπως αναφέρθηκε, τα δεδομένα που προκύπτουν από την παραπάνω σύγκριση και τα οποία θ'αναλυθούν στη συνέχεια παρέχουν ενδείξεις, ότι η ντοπαμίνη δεν είναι υπεύθυνη για την πολυφασική μορφή έκκρισης της PRL κατά τον τοκετό.

Η εκτίμηση των ποσοστιαίων μεταβολών των τιμών της PRL στην παρούσα εργασία παρέχει αρχικά την εντύπωση, ότι στην ομάδα των γυναικών που δόθηκε μετοκλοπραμίδη εμφανίζονται δύο χρονικά διαστήματα ωρών, ένα αμέσως μετά την έναρξη έγχυσης της ουσίας αυτής και ένα αμέσως μετά τον τοκετό, κατά τα οποία η στάθμη της PRL στο αίμα αυξάνει σημαντικά σε σχέση με τη βασική τιμή. Ενώ όμως η πρώτη φάση αύξησης της στάθμης της PRL σχετίζεται, όπως αναφέρθηκε, με την αντιντοπαμινεργική δράση της μετοκλοπραμίδης, δημιουργείται το ερώτημα που οφείλεται η δεύτερη. Εάν γίνει ταυτόχρονη ανάλυση των ποσοστιαίων μεταβολών των τιμών της PRL στο αίμα των γυναικών της ομάδας μαρτύρων παρατηρείται ότι, στην ομάδα αυτή, η στάθμη της PRL μετά τον τοκετό αυξήθηκε σε επίπεδο τιμών, οι οποίες δεν διέφεραν σημαντικά από την αρχική βασική τιμή της ίδιας ομάδας. Επομένως, γίνεται φανερό, ότι στην ομάδα μαρτύρων, η φερόμενη σαν αύξηση των τιμών της PRL μετά τον τοκετό, είναι επάνοδος στη βασική τιμή, η οποία είχε ελαττωθεί κάτω από την επίδραση κάποιου άγνωστου παράγοντα στη διάρκεια του τοκετού. Μετά απ' αυτά, επανεκτίμηση των μετα-

βολών της PRL στην ομάδα των γυναικών που δόθηκε μετοκλοπραμίδη δείχνει, ότι η τιμή της PRL που διαμορφώθηκε από την προαναφερθείσα αύξηση της μετά τον τοκετό δεν διέφερε σημαντικά από τη μέγιστη τιμή μετά την έναρξη έγχυσης της μετοκλοπραμιδης. Επομένως, η φερομένη σαν δεύτερη αύξηση της στάθμης της PRL στην ομάδα αυτή αποτελεί ουσιαστικά επάνοδο στην τιμή, η οποία διαμορφώθηκε αρχικά λόγω της δράσεως της μετοκλοπραμιδης. Δηλ. η μετοκλοπραμίδη διεγείρει αρχικά την έκκριση της PRL, η οποία στη συνέχεια κάτω από την επίδραση κάποιου άγνωστου παράγοντα ελαττώθηκε. Όταν δε ο παράγοντας αυτός σταμάτησε να δρά, η ελαττωθείσα στάθμη της PRL κάτω από τη συνεχιζόμενη επίδραση της μετοκλοπραμιδης επανήλθε στο επίπεδο τιμών που είχε διαμορφωθεί αρχικά από τη μετοκλοπραμίδη. Επομένως, οι τιμές της PRL στις χρονικές στιγμές πέντε έως επτά ώρες πριν από τη γέννηση του εμβρύου μπορεί να θεωρηθούν σαν βασικές τιμές των υπολοίπων στη συνέχεια μεταβολών των τιμών της PRL για κάθε ομάδα.

Η παραπάνω ανάλυση των δεδομένων της παρούσης εργασίας δείχνει, ότι οι μεταβολές των τιμών της PRL στο αίμα των γυναικών των δύο ομάδων από τη χρονική στιγμή πέντε ώρες πριν από τη γέννηση του εμβρύου και μετά ήταν παρόμοιες. Η διαφορά μεταξύ αυτών βρίσκεται στο επίπεδο, στο οποίο διακυμάνθηκαν οι τιμές. Δηλ. οι τιμές της PRL στην ομάδα που δόθηκε μετοκλοπραμίδη ήταν σ' όλη τη διάρκεια του τοκετού σε υψηλότερο επίπεδο απ' ό,τι στην ομάδα μαρτύρων, η διαφορά δε ήταν στατιστικά σημαντική τόσο στη αρχή, όσο και στο ενδιάμεσο και στο τέλος της μελέτης. Αυτό παρέχει ενδείξεις, ότι η δράση της μετοκλοπραμιδης ήταν συνεχής στη διάρκεια της μελέτης, πράγμα που οδήγησε στη συνεχώς μεγαλύτερη έκκριση της PRL στις

γυναίκες της ομάδας αυτής. Όχι μόνο το πρότυπο μεταβολών των τιμών της PRL ήταν παρόμοιο στις δύο ομάδες, αλλά και οι ποσοτικές μεταβολές των τιμών της PRL δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων. Συγκεκριμένα, οι επιφάνειες που σχηματίστηκαν από τις καμπύλες των ποσοστιαίων μεταβολών των τιμών της PRL, όπως υπολογίσθηκε με τη μέθοδο της εμβαδομέτρησης, δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων, τόσο κατά την ελάττωση όσο και κατά την επάνοδο των τιμών της PRL στη βασική τιμή. Δεδομένα που συγκρίνουν την ελάττωση της στάθμης της PRL στο αίμα φυσιολογικών και υπερπρολακτιναιμικών μη εγκύων γυναικών μετά από εξωγενή χορήγηση ντοπαμίνης δείχνουν μεγαλύτερο ποσοστό ελάττωσης στην ομάδα των υπερπρολακτιναιμικών γυναικών (Leblanc και συν. 1976). Άκόμα σε άλλες περιπτώσεις υπερπρολακτιναιμικών γυναικών με αδένωμα της υποφύσεως, η αύξηση της PRL μετά από χορήγηση μετοκλοπραμίδης ήταν μικρότερη απ' ό,τι σε φυσιολογικές γυναίκες. (Quigley και συν. 1979). Η διαφορά αυτή απάντησης των γαλακτοτρόπων κυττάρων υπερπρολακτιναιμικών γυναικών σε σχέση με των φυσιολογικών στη ντοπαμίνη ή τη μετοκλοπραμίδα μπορεί να οφείλεται σε διαφορετικό αριθμό ντοπαμινεργικών υποδοχέων στον υποθάλαμο και την υπόφυση των ομάδων αυτών γυναικών (Leblanc και συν. 1976; Quigley και συν. 1979). Στην παρούσα εργασία γίνεται δεκτό, ό,τι η μετοκλοπραμίδα δέσμευσε ένα αριθμό ντοπαμινεργικών υποδοχέων στο Κ.Ν.Σ. των γυναικών που δόθηκε, με αποτέλεσμα ο αριθμός των ελεύθερων ντοπαμινεργικών υποδοχέων να ήταν μικρότερος στην ομάδα αυτή απ' ό,τι στην ομάδα μαρτύρων. Έτσι, αν η ελάττωση της στάθμης της PRL στον τοκετό οφειλόταν στην πρόσκαιρη αύξηση της ντοπαμινεργικής δράσης στον υποθάλαμο και την υπόφυση θα έπρεπε το ποσοστό ελάττωσης της PRL στην

ομάδα της μετοκλοπραμίδης να ήταν μικρότερο απ' ό,τι στην ομάδα μαρτύρων. Εφ' όσον όμως η στάθμη της PRL ελαττώθηκε στο ίδιο ποσοστό και στις δύο ομάδες, ανεξάρτητα δηλ. από τη δέσμευση ή όχι της ντοπαμινεργικής δράσης στο Κ.Ν.Σ., παρέχονται ενδείξεις ότι η ελάττωση της έκκρισης της PRL κατά τον τοκετό πρέπει να προκλήθηκε και στις δύο ομάδες από τη δράση του ίδιου παράγοντα, ο οποίος δεν πρέπει να σχετίζεται με ντοπαμινεργικούς μηχανισμούς.

Η πιθανότητα η ελάττωση της έκκρισης της PRL στον τοκετό στις γυναίκες της ομάδας της μετοκλοπραμίδης να οφείλεται σε εξάντληση των εφεδρειών των γαλακτοτρόπων κυττάρων της υποφύσεως δεν φαίνεται να ισχύει. Και τούτο διότι το χρονικό διάστημα των τριών ωρών διατήρησης υψηλών τιμών της PRL μετά την έναρξη της έγχυσης πρέπει να θεωρηθεί μικρό αν ληφθεί υπ' όψη, ότι η στάθμη της PRL στο αίμα εγκύων γυναικών αυξάνει σημαντικά και διατηρείται στο ίδιο υψηλό επίπεδο για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από το παραπάνω μετά από εφ' άπαξ μόνο χορήγηση 10mg μετοκλοπραμίδης ενδοφλεβίως (Brandes και συν. 1981). Ακόμα έχει παρατηρηθεί ότι η χρόνια από το στόμα χορήγηση μετοκλοπραμίδης σε γυναίκες οδηγεί σε αύξηση και διατήρηση υψηλής της στάθμης της PRL με συνοδό γαλακτόρροια για όσο χρόνο διαρκεί η χορήγηση της ουσίας αυτής (McNeilly και συν. 1974, Μεσσήνης 1984). Τέλος αν γίνει δεκτή η εξάντληση των εφεδρειών του κυττάρου, δεν μπορεί να εξηγηθεί η νέα σημαντική αύξηση των τιμών της PRL που παρατηρήθηκε αμέσως μετά τον τοκετό. Εδώ θα πρέπει ν' αναφερθεί ότι η έκκριση της PRL από τα γαλακτοτρόπα κύτταρα της υποφύσεως δεν ρυθμίζεται από την επίδραση διεγερτικού αλλά ανασταλτικού υποθαλαμικού παράγοντα και συνεπώς η έλλειψη του

παράγοντα αυτού οδηγεί σε συνεχώς αυξημένη έκκριση της PRL, χωρίς εξάντληση των κυττάρων. Αυτό έχει παρατηρηθεί μετά από διατομή του μίσχου της υποφύσεως στον άνθρωπο, οπότε η έκκριση της PRL διατηρείται αυξημένη (Turkington και συν. 1971). Μόνο η συνεχής επίδραση ενός διεγερτικού παράγοντα μπορεί να οδηγήσει, μετά από αρχική αύξηση της έκκρισης της αντίστοιχης ορμόνης, σε σημαντική ελάττωσή της για όσο διαρκεί η επίδραση του παράγοντα αυτού. Αυτό έχει διαπιστωθεί και για την PRL σε άνδρες μετά συνεχή ενδοφλέβια έγχυση TRH, δηλ. της υποθαλαμικής ορμόνης που διεγείρει τη θυρεοειδοτρόπο ορμόνη της υποφύσεως (Mongioi και συν. 1983). Το φαινόμενο αυτό αποδίδεται σε απευαισθητοποίηση των υποδοχέων TRH στα γαλακτοτρόπα κύτταρα της υποφύσεως.

Τα δεδομένα, τα σχετικά με τη χορήγηση βρωμοκρυπτίνης στην παρούσα εργασία αξιολογήθηκαν με επιφύλαξη, λόγω του μεγάλου εύρους τιμών. Οποσδήποτε η χορήγηση της ουσίας αυτής στις έγκυες γυναίκες οδήγησε σε σημαντική ελάττωση της στάθμης της PRL στο αίμα. Αυτό βρίσκεται σε συμφωνία με ευρήματα τόσο σε μη έγκυες (Thorner και συν. 1980), όσο και σε έγκυες γυναίκες (DeI Pozo και συν. 1980). Η ελάττωση της PRL στις περιπτώσεις αυτές οφείλεται στη ντοπαμινεργική δράση της βρωμοκρυπτίνης, η οποία φαίνεται ότι ασκείται τόσο στον υποθάλαμο (Hökfelt και Fuxe 1972) όσο και στην υπόφυση (Pasteels και συν. 1971). Και στην ομάδα των γυναικών που δόθηκε βρωμοκρυπτίνη παρατηρήθηκαν διακυμάνσεις των τιμών της PRL κατά το τοκετό παρόμοιες με αυτές των δύο άλλων ομάδων, που αναφέρθηκαν παραπάνω. Η εκτίμηση όμως των μεταβολών αυτών χρειάζεται παραπέρα έρευνα.

Εάν λοιπόν, όπως προκύπτει από τ' αποτελέσματα της πα-

ρούσης εργασίας, η ντοπαμίνη δεν είναι υπεύθυνη για τις μεταβολές στην έκκριση της PRL κατά τον τοκετό, τότε δημιουργείται το ερώτημα που οφείλονται οι διακυμάνσεις των τιμών της PRL στο αίμα. Όπως αναφέρθηκε ήδη, η έκκριση της PRL από την υπόφυση βρίσκεται κάτω από την ανασταλτική ρύθμιση του υποθαλάμου. Χωρίς να έχει απομονωθεί μέχρι σήμερα κάποιος υπεύθυνος παράγοντας, έχει διατυπωθεί η υπόθεση για την ύπαρξη ενός τέτοιου παράγοντα στον υποθάλαμο, ο οποίος έχει ονομασθεί P.I.F (Prolactin Inhibiting Factor) και ο οποίος έχει ταυτισθεί με την ντοπαμίνη (Ben-Jonathan και συν. 1977). Είναι πιθανόν λοιπόν οι δύο αυτοί παράγοντες, δηλ. η ντοπαμίνη και ο P.I.F. να είναι διαφορετικοί και ανεξάρτητοι ο ένας από τον άλλο λειτουργικά. Στην περίπτωση αυτή θα μπορούσε να υποτεθεί, ότι οι προαναφερθείσες μεταβολές των τιμών της PRL στον τοκετό οφείλονται σε πρόσκαιρη αύξηση της δραστηριότητας του P.I.F. στο Κ.Ν.Σ. Από τ' αποτελέσματα της παρούσης εργασίας προκύπτει ακόμα, ότι δεν υπήρχε διαφορά στην ποσοτική ελάττωση των τιμών της PRL πριν και μετά τον τοκετό στις γυναίκες της ίδιας ομάδας. Αυτό σημαίνει ότι οι μεταβολές αυτές στην έκκριση της PRL πριν και μετά τη γέννηση του εμβρύου μπορεί να προκλήθηκαν από τον ίδιο παράγοντα.

Είναι γνωστό ότι η στάθμη των οιστρογόνων στο αίμα εγκύων γυναικών αυξάνει σημαντικά από την αρχή μέχρι το τέλος της κύησης. (Goebelmann και συν. 1973). Ακόμα θεωρείται ότι τα οιστρογόνα είναι ο κύριος υπεύθυνος παράγοντας για τη σημαντική αύξηση της έκκρισης της PRL κατά την κύηση, αφού αφ' ενός έχει βρεθεί σημαντική συσχέτιση μεταξύ των τιμών των οιστρογόνων και της PRL κατ' αυτή (Barberia και 1975) και αφετέρου οιστρογόνα χορηγούμενα σε υπογοναδικές γυ-

ναίκες διεγείρουν την έκκριση PRL (Seppälä και συν. 1976). Ο μηχανισμός με τον οποίο τα οιστρογόνα αυξάνουν την έκκριση της PRL στην κύηση δεν είναι γνωστός. Ενδείξεις από *in vitro* μελέτες σε ποντίκια έχουν δείξει, ότι τα οιστρογόνα ανταγωνίζονται την ντοπαμίνη στο επίπεδο των γαλακτοτρόπων κυττάρων της υποφύσεως (Gudelsky και συν. 1981). Εάν παρόμοιος ανταγωνισμός υπάρχει και μεταξύ οιστρογόνων και P.I.F. τότε μία πρόσκαιρη μείωση της έκκρισης οιστρογόνων κατά τον τοκετό θα μπορούσε ν' αυξήσει τη δραστηριότητα του P.I.F. και να εξηγήσει τις διακυμάνσεις στην έκκριση της PRL που αναφέρθηκαν. Η μέτρηση όμως των τιμών των οιστρογόνων στο αίμα στη διάρκεια του τοκετού, τόσο της οιστραδιόλης όσο και της οιστρόνης, δεν έδειξε σημαντικές μεταβολές της στάθμης τους (Rigg και Yen 1977α). Αντίθετα, η στάθμη τους μειώθηκε σημαντικά τις δύο πρώτες ώρες μετά τον τοκετό (Rigg και Yen 1977α), πράγμα που θα μπορούσε ίσως, σύμφωνα με τον προαναφερθέντα υποθετικό μηχανισμό, να εξηγήσει την ελάττωση της PRL, η οποία παρατηρείται στο χρονικό αυτό διάστημα. Μέτρηση ακόμα της στάθμης της κορτιζόλης στο αίμα, για την οποία έχει βρεθεί ότι μπορεί να επηρεάσει την έκκριση της PRL (Corin-schi και συν. 1975), δεν έδειξε μεταβολές σχετιζόμενες με τις μεταβολές της στάθμης της PRL (Rigg και Yen 1977α).

Η χορηγηθείσα ωκυτοκίνη στις γυναίκες της παρούσης εργασίας, με σκοπό την υποβοήθηση του τοκετού, δεν πρέπει να θεωρηθεί ότι συμμετείχε στο μηχανισμό ελάττωσης της PRL. Κι' αυτό γιατί αφ' ενός η έγχυση της ήταν σταθερή μέχρι το στάδιο της εξωθήσεως αυξανόμενη στη συνέχεια, δηλ. σε χρόνο μετά την αναφερθείσα ελάττωση της PRL και αφ' ετέρου γιατί δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα δεδομένα, που να δείχνουν ότι η

ωκυτοκίνη μπορεί να επηρεάσει την έκκριση της PRL. Μεταξύ προσθίου και οπισθίου λοβού της υποφύσεως έχει βρεθεί ότι υπάρχει αιματική επικοινωνία (Oliver και συν. 1977). 'Αν λοιπόν υποτεθεί, ότι η ενδογενής ωκυτοκίνη μπορεί να επηρεάσει την έκκριση της PRL φθάνοντας στον πρόσθιο λοβό της υποφύσεως αιματογενώς, τότε θα αναμένεται αύξηση και όχι ελάττωση της PRL αφού έχει βρεθεί, ότι η ωκυτοκίνη, εκτός από την έκθλιψη των πόρων των μαζικών αδένων, εμφανίζει και γαλακτοποιητικές ιδιότητες (Cowie και συν. 1980). Ακόμα έχει βρεθεί, ότι η στάθμη της ωκυτοκίνης στο αίμα γυναικών στη διάρκεια του φυσιολογικού τοκετού παραμένει σταθερή, αυξανομένης δε της εξωγενούς χορήγησης αυξάνει και η στάθμη της στο αίμα (Fuchs και συν. 1983).

Από τ' αποτελέσματα της παρούσης εργασίας, ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης το γεγονός ότι, ενώ είναι γνωστό πως οι καταστάσεις stress αυξάνουν την έκκριση της PRL (Yen 1978), η στάθμη της PRL όχι μόνο δεν αυξήθηκε κάτω από το stress του τοκετού, αλλά αντίθετα στην ενεργό φάση του τοκετού ελαττώθηκε. Τα δεδομένα αυτά παρέχουν ενδείξεις, ότι στον τοκετό διαφοροποιείται ο μηχανισμός που διεγείρει την έκκριση της PRL σε καταστάσεις stress.

Η σκοπιμότητα των παραπάνω μεταβολών στην έκκριση της PRL κατά τον τοκετό δεν είναι γνωστή. Η ελάττωση της στάθμης της PRL στο αίμα κατά την ενεργό φάση του τοκετού, δηλ. κατά τη φάση της ταχείας εξέλιξης του τοκετού, θα μπορούσε να οδηγήσει στη σκέψη ότι υψηλές τιμές PRL δρουν ανασταλτικά στην εξέλιξη του τοκετού. Δεδομένα που να υποστηρίζουν την παραπάνω άποψη δεν υπάρχουν στη βιβλιογραφία. Εκείνο που είναι γνωστό είναι, ότι μεταβολές στη στάθμη της PRL

στην κύηση δεν επηρεάζουν την έκκριση ορισμένων ορμονών εκκρινόμενων από τον πλακούντα (Andersen και συν. 1980, Ylikorkkala και συν. 1980). Ακόμα δεν είναι γνωστό αν μεταβολές της στάθμης της PRL, παρόμοιες με αυτές της μητέρας, συμβαίνουν και στην κυκλοφορία του εμβρύου και στο αμνιακό υγρό κατά τον τοκετό. Μεταξύ των τριών αυτών διαμερισμάτων δεν φαίνεται να γίνεται μεταφορά PRL, η δε πηγή προέλευσής της είναι διαφορετική για το καθένα (Aubert και συν. 1975, Riddick και Kusmik 1977, Messinis και συν. 1982α).

Συμπερασματικά, η παρούσα εργασία παρέχει για πρώτη φορά ενδείξεις σχετικά με το ρόλο της ντοπαμίνης στην έκκριση της PRL εγκύων γυναικών κατά τον τοκετό. Από τα δεδομένα αυτά προκύπτει, ότι η δεόμηση της ντοπαμινεργικής δράσης στο Κ.Ν.Σ. αύξησε μεν την έκκριση της PRL, αλλά δεν επηρέασε τον τύπο έκκρισής της. Επομένως, ενώ η ντοπαμίνη εξακολουθεί να ασκεί ανασταλτική επίδραση στην έκκριση της PRL και κατά τη διάρκεια του τοκετού, η ίδια δεν φαίνεται να συμμετέχει στην πρόκληση της πολυφασικής μορφής έκκρισης της ορμόνης αυτής. Για το τελευταίο υπεύθυνοι πρέπει να θεωρούνται μηχανισμοί στο Κ.Ν.Σ. που λειτουργούν ανεξάρτητα από τους ντοπαμινεργικούς.

Σ Υ Μ Π Ε Ρ Α Σ Μ Α Τ Α

1. Η στάθμη της PRL στο αίμα εγκύων γυναικών κατά τον τοκετό δεν ήταν σταθερή, αλλά εμφάνισε σημαντικές διακυμάνσεις, οι οποίες δείχνουν ότι η έκκριση της PRL των γυναικών αυτών έχει πολυφασική μορφή.
2. Στην ενεργό φάση του τοκετού η στάθμη της PRL στο αίμα των γυναικών ελαττώθηκε σημαντικά και επανήλθε στη βασική τιμή μετά τον τοκετό. Άν γίνει δεκτό, ότι ο τοκετός είναι μία κατάσταση stress, παρέχονται ενδείξεις ότι οι μηχανισμοί με τους οποίους το stress διεγείρει την έκκριση της PRL δεν λειτουργούν κατά τον τοκετό.
3. Η συνεχής ενδοφλέβια έγχυση μετοκλοπραμίδης σε φυσιολογικές έγκυες γυναίκες προκάλεσε σημαντική αύξηση των επιπέδων της PRL στο αίμα αυτών. Αυτό δείχνει, ότι η έκκριση της PRL κατά τον τοκετό εξακολουθεί να βρίσκεται κάτω από την ανασταλτική επίδραση της ντοπαμίνης.
4. Η στάθμη της PRL στο αίμα γυναικών κατά τον τοκετό μετά από έγχυση μετοκλοπραμίδης διατηρήθηκε σε σημαντικά υψηλότερο επίπεδο από την ομάδα μαρτύρων και παρουσίασε διακυμάνσεις αντίστοιχες εκείνων της ομάδας μαρτύρων. Δηλ. η χορήγηση της μετοκλοπραμίδης δεν επηρέασε την πολυφασική μορφή έκκρισης της PRL.
5. Οι ποσοτικές μεταβολές της στάθμης της PRL στο αίμα φυ-

σιολογικών γυναικών κατά τον τοκετό δεν διέφεραν μετά από χορήγηση μετοκλοπραμίδης ή φυσιολογικού ορού, δηλ. ήταν ανεξάρτητες από την ελάττωση της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας ή όχι στο Κ.Ν.Σ.

6. Η χορήγηση βρωμοκρυπτίνης σε φυσιολογικές γυναίκες κατά τον τοκετό οδήγησε σε σημαντική ελάττωση της στάθμης της PRL. Η πολυφασική μορφή έκκρισης της PRL παρατηρήθηκε και μετά από τη χορήγηση βρωμοκρυπτίνης.
7. Τα παραπάνω δεδομένα παρέχουν για πρώτη φορά ενδείξεις,ότι η ντοπαμίνη στο Κ.Ν.Σ. δεν πρέπει να θεωρείται υπεύθυνη για την πολυφασική μορφή έκκρισης της PRL κατά τον τοκετό. Η ελάττωση της έκκρισης πρέπει να αποδοθεί στην επίδραση κάποιου άγνωστου παράγοντα, που αν θεωρηθεί ότι είναι ο PIF, τότε θα πρέπει ο PIF να μην ταυτίζεται με την ντοπαμίνη.

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Η

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκε η σημασία της ενδογενούς ντοπαμίνης στην έκκριση της PRL 14 φυσιολογικών εγκύων γυναικών κατά το φυσιολογικό τοκετό. Όλες γέννησαν ισάριθμα φυσιολογικά νεογνά μεταξύ 37 και 42 εβδομάδων της κύησης. Οι γυναίκες χωρίσθηκαν σε τρεις ομάδες: Ομάδα Α: περιέλαβε 5 γυναίκες που είχαν διάρκεια ενεργού φάσης τοκετού 7 ώρες. Σε όλες δόθηκε φυσιολογικός ορός σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση. Ομάδα Β: περιέλαβε 5 γυναίκες με διάρκεια ενεργού φάσης τοκετού 8 ώρες. Μετοκλοπραμίδη σε σταθερή συνεχή ενδοφλέβια έγχυση (167 $\mu\text{g}/\text{min}$) χορηγήθηκε σ' όλες τις γυναίκες. Ομάδα Γ: περιέλαβε τις υπόλοιπες 4 γυναίκες στις οποίες δόθηκε βρωμοκρυπτίνη ανά 4 ώρες (5mg τη δόση). Η χορήγηση των παραπάνω φαρμακευτικών ουσιών άρχιζε πριν από την έναρξη της ενεργού φάσης του τοκετού και συνεχιζόταν μέχρι 7 ώρες μετά τον τοκετό. Δείγματα φλεβικού αίματος λαμβάνονταν απ' όλες τις γυναίκες ανά μία ώρα αρχίζοντας από τη χορήγηση των παραπάνω ουσιών μέχρι 7 ώρες μετά τη γέννηση του εμβρύου. Σε όλα τα δείγματα μετρήθηκε η PRL με ραδιοανοσολογική μέθοδο (ng/ml). Η στατιστική ανάλυση έγινε με το Student's t-test (paired ή unpaired) και την ανάλυση της διακύμανσης. Οι τιμές εκφράζονται σε $\bar{x} \pm \text{SE}$.

Βρέθηκαν τα εξής; Οι τιμές της PRL ελαττώθηκαν σημαντικά από τη χρονική στιγμή 5 ώρες πριν από τη γέννηση του εμβρύου τόσο στην ομάδα Α (343 \pm 57 ng/ml και 179 \pm 27 ng/ml αντίστοιχα, $p < 0,05$) όσο και στην ομάδα Β (481 \pm 59 ng/ml και 278 \pm 42 ng/ml αντίστοιχα $p < 0,05$). Στη συνέχεια οι τιμές 2 ώρες μετά τον τοκετό επανήλθαν στην τιμή, απ' όπου ξεκίνησαν.

Στην ομάδα Β η τιμή της PRL 5 ώρες πριν από τη γέννηση του εμβρύου ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από τη βασική τιμή, δηλ. την τιμή πριν τη χορήγηση μετοκλοπραμίδης (481 ± 50 ng/ml έναντι 296 ± 50 ng/ml, $F_{5,24} = 6.84$, $p < 0,05$) ενώ στην ομάδα Α η τιμή αυτή δεν διέφερε από την αντίστοιχη βασική τιμή (305 ± 29 ng/ml, $p > 0,1$). Οι τιμές της PRL στην ομάδα Β κυμάνθηκαν σε σημαντικά υψηλότερο επίπεδο απ' ό,τι στην ομάδα Α σ' όλη τη διάρκεια της μελέτης ($p < 0,05$). Το πρότυπο όμως μεταβολών των τιμών της PRL ήταν το ίδιο και στις δύο ομάδες. Η μέγιστη ε-κατοστιαία ελάττωση (2 ώρες πριν τη γέννηση του εμβρύου) σε σχέση με τη βασική τιμή (μέσος όρος τιμών στις χρονικές στιγμές 7, 6 και 5 ώρες πριν από τη γέννηση του εμβρύου) δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων (ομάδα Α: $42 \pm 9\%$, ομάδα Β: $43 \pm 5\%$, $p > 0,1$). Η ελάττωση της PRL ήταν επίσης παρόμοια στις δύο ομάδες και μετά τον τοκετό. Η χορήγηση βρωμοκρυπτίνης οδήγησε σε σημαντική ελάττωση των τιμών της PRL σ' όλες τις γυναίκες. Στη διάρκεια του τοκετού παρατηρήθηκαν διακυμάνσεις των τιμών παρόμοιες των ομάδων Α και Β.

Συμπεραίνεται, ότι η έκκριση της PRL φυσιολογικών εγκύων γυναικών κατά τον τοκετό εξακολουθεί να βρίσκεται κάτω από την ανασταλτική επίδραση της ντοπαμίνης. Ενδείξεις παρέχονται για πρώτη φορά, ότι η ντοπαμίνη στο Κ.Ν.Σ. δεν φαίνεται να είναι υπεύθυνη για τις διακυμάνσεις των τιμών της PRL κατά τον τοκετό.

S U M M A R Y

EFFECT OF DOPAMINE ON THE SECRETION
OF PROLACTIN DURING LABOR

by

Theodoros Stefos

The present study was designed to investigate the role of dopamine in the control of PRL secretion during labor. Fourteen pregnant women were included. All had uneventful singleton pregnancies and delivered vaginally normal babies between 37 and 42 weeks gestation.

The women were divided into three groups :

Group A included 5 women whose the duration of active phase of labor was 7 hours. Normal saline infused intravenously.

Group B included 5 women with 8 hours duration of active phase of labor. They were given an intravenous infusion of metoclopramide at a constant rate (167 μ g/min).

Group C included the remaining 4 women whose the duration of the active phase of labor was 7 hours. They received 5 mg of oral bromocriptine every 4 hours. The infusions in group A and B were started before the beginning of the active phase of labor and were stopped 7 hours postpartum. Venous blood samples were taken from all the women every one hour before and during the administration of the drugs or saline. In all samples PRL was measured by a radioimmunoassay (ng/ml). Statistical analysis of the results was performed by student's t test and analysis of variance. The following were found : Serum PRL levels started to decline 5

hours before delivery reaching a nadir 2 hours before delivery in both group A (343 ± 57 ng/ml and 179 ± 27 ng/ml respectively, $p < 0.05$) and group B (481 ± 59 ng/ml and 278 ± 42 ng/ml respectively $p < 0.05$). Thereafter, PRL values started to increase reaching the level before the decline during the first 2 hours after delivery. Metoclopramide administration resulted in a remarkable increase in serum PRL levels. Thus, the PRL value 5 hours before delivery was significantly higher than the value before the onset of metoclopramide infusion (481 ± 59 ng/ml and 296 ± 50 ng/ml, $F_{5,24} = 6.84$; $p < 0.05$). On the contrary, no significant changes in serum PRL values were found in group A during the first 3 hours of the saline infusion ($p > 0.1$). Serum PRL levels of group B were significantly higher than of group A throughout the experiment ($p < 0.05$). In spite of that a pattern of PRL changes similar to that of group A was observed in group B the maximum percent fall in serum PRL levels did not differ significantly between group A and group B either during the active labor ($42 \pm 9\%$ and $43 \pm 5\%$ respectively, $p > 0.1$). Bromocriptine administration resulted in a significant decrease in serum PRL levels in all women.

It is concluded that in normal pregnant women PRL secretion during labor is still under the inhibitory control by dopamine.

The results provide evidence, for the first time, showing that central dopamine does not seem to be involved in the mechanisms which regulate the multiphasic secretion of maternal PRL during labor.

BIBΛIOΓΡΑΦΙΑ

1. ANDERSEN A.,HERTZ J., KJER JJ.,ESKILDSEN PS.,LARSEN PS, SVENSTRUP B.,NIELSEN J.,and ARENAS J. : Ovarian and placental hormones during prolactin suppression and stimulation in early human pregnancy. Clin. Endocrinology 13 : 151, 1980.
2. APOSTOLAKIS M : Prolactin in Vitamins and Hormones, Academic press, p. 197-235, 1968.
3. ARCHER D. : Prolactin physiology in normal and abnormal conditions. Fertil. Steril. 28:125, 1977.
4. ARCHER DF., JOSIMOVICH JB., MAROON JC. : Chlorpromazine induced changes in serum prolactin in women with oligomenorrhea, amenorrhea and pituitary adenomas. Fertil. Steril. 28:1164, 1977
5. ARCHER D. : Physiology of prolactin. Clinic . Obst. and Gynecol. 23:525, 1980.
6. ARVELA P., JOUPPILA R., KAUPPILA A., PAKARINEN A., PELCONEN D., TULMALA R (1983) : Placental transfer and hormonal effects of metoclopramide. Eur. J. Clin. Pharmacol. 24:345, 1983 .
7. AUBERT ML., GRUMBACH MM., and KAPLAN SL. : Heterologous radioimmunoassay for human prolactin (hPRL): Values in normal subjects puberty, pregnancy and in pituitary disorders. Acta Endocrinol. 77:460 , 1974.

8. AUBERT ML., GRUMBACH MM., and KAPLAN SL.: The ontogenesis of human fetal hormones, III Prolactin Clin. Invest. 56:155, 1975.
9. BARBERIA JM, ABU-FADIL S., KLETZKY O., NACAMURA RM., MISHELL DR. :Serum prolactin patterns in early human gestation. Am.J. Obstet. Gynecol. 121:1107,1975.
10. BEN-JONATHAN N, OLIVER C., WEINER HJ, MICAL RS., PORTER JC.: Dopamine in hypophysial portal plasma of the rat during the estrus cycle and throughout pregnancy. Endocrinology 100:452, 1977.
11. BIGAZZI M., POLLICINO G., and NARDI E.: Is human decidua a specialized Endocrine organ? J. Clin. Endocrinol and Metab. 49:647, 1979.
12. BRANDES JM., ITSKOVITZ J., FISHER M., SHEN-ORR Z., BARZILAI D : The acute effect of metoclopramide on plasma prolactin during pregnancy. Acta Obstet.Gynecol. Scand.60: 243, 1981.
13. CHANG RJ. : Normal and abnormal prolactin metabolism Clin. Obstet. Gynecol. 21:125, 1978.
14. CHANG RJ., CARLSON HE., LU KH., JUDD HL. : Prolactin response to cimetidine in normal women and hyperprolactinemic pituitary tumors (HPT) (Abst 134). Society for Gynecol. Investigation, 1979.

15. GHEN CL.,MEITES L. : Effects of estrogen and progesterone on serum and pituitary prolactin levels in ovariectomized rats. *Endocrinology* 86:503, 1970.
16. CHOCHINOR RG.,KETUPANYA A.,MARIZ IK.,UNDERWOOD LE.,DAUGHADAY WH. : Amniotic fluid reactivity, detected by somatomedin C radioreceptor assay. Correlation with growth hormone, prolactin and fetal renal maturation.*J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 42:983, 1976.
17. COPINSCHI G.,L'HERMITE M.,LACHERCQ R.,GOLDSTEIN J.,BANGAELST L.,VIRASORO E.,ROBYN C. : Effect of glucocorticoids on pituitary hormonal responses to hypoglycemia, inhibition of prolactin release. *J. Clin.Endocrinol.Metab.* 40: 442, 1975.
18. COWIE AT.,FORSYTH IA.,HART IC : Hormonal control of lactation. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York,p.146, 1980.
19. DELITALA G.,MASALA A.,ALAGNA S.and DEVILLA L. : Metoclopramide prolactin secretion in man: Effects of pretreatment with L-dopa and a-bromo-a-ergocryptine. (CB, 154) *IRCS Med.Sci. (Endocrinol.Syst.* 30:274, 1975).
20. DELITALA G.,MASALA A. and ALAGNA S.: Effect of metoclopramide on serum prolactin levels in humans. *Clin. Endocrinol.* 5:73, 1976.
21. DELITALA G.,MASALA A.,ALAGNA S.,DEVILLA L. : Effect of pyridoxine on human hypophyseal trophic hormone release: A possible sti-

- mulation of hypothalamic dopaminergic pathway. *J. Clin. Endocrin. Metabol.* 42:603, 1976.
22. DELITALA G., MASALA A., ALAGNA S., DEVILLA L., ROVASIO :
Inhibition of prolactin release by metergoline administration in man. *Biomed. Express (Paris)* 27:31, 1977.
 23. DEL POZO E., BIGAZZI M. and CALAF J : Induced human gestational hypoprolactinemia: Lack of action on fetal adrenal androgen synthesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 5:936, 1980.
 24. FINE SA., FROHAM LA. : Loss of central nervous system component of dopaminergic inhibition of prolactin secretion in patients with prolactin-secreting tumors. *J. Clin. Invest.* 61:976, 1978.
 25. FRAME LT., WILEY L. and ROGOL A. : Indirect immunofluorescent localization of prolactin to the cytoplasm of decidua and trophoblast cells in human placental membranes at term. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 49:435, 1979.
 26. FRANTZ AG., KLEINBERG DL. and NOEL GL. : Studies on prolactin in man. *Recent. Prog. Horm. Res.* 28:527, 1972.
 27. FREDRICSSON B., CARLSTROM K., BJORK G. and MESSINIS I. : Effects on prolactin and Bromocriptine on the luteal phase in infertile women. *Europ. J. Obstet. Gynec.-reprod.-Biol.* 11:319, 1981.

28. FRIESEN H. : Prolactin level in cases of hydramnios. In Horrobin Annual research reviews. Prolactin (Eden Press , Montreal, 1977).
29. FROHMAN LA. and SZAB O. : Evidence for the existence of prolactin, releasing activity distinct from TRH in porcine hypothalamic extracts. Program of 57th Annual Meeting of the endocrine. Society New York (Abstract 86), 1975.
30. FUCHS AR, GOESCHEN K, HUSSLEIN P, RASMUSSEN AB, FUCHS F : Oxytocin and initiation of human parturition III. Plasma concentrations of oxytocin and 13,14-dihydro-15-keto-prostaglandin F_{2a} in spontaneous and oxytocin-induced labor at term. Am.J. Obstet.Gynecol. 147:497, 1983.
31. GOEBELSMANN U, CHEN LC, SAGA M, NAKAMURA RM, JAFFE RB : Plasma concentration and protein binding of oestriol and its conjugates in pregnancy. Acta Endocrinol.(Kbh) 74: 592, 1973.
32. GOLANDER A., HURLEY T., BARRETT J., HIZI A., HANDWERGER S. : Prolactin synthesis by human chorion-decidual tissue. A possible source of prolactin in the amniotic fluid. Science 202:311, 1978.
33. GOLANDER A., HURLEY T., BARRET J., HANDWRGER S. : Synthesis of prolactin by human decidua in vitro. J. Endocrin. 82: 263, 1979.
34. GREENHILL JP, FRIEDMAN EA : Biological principles and modern practice of Obstetrics. WC Saunders Co. Philadelphia,

London, Toronto, p.199, 1974.

35. GUDELSKY GA, DALE NANSEL D, PORTER JC : Role of estrogen in the dopaminergic control of prolactin secretion. Endocrinology 108:440, 1981.
36. HAUTH JC., PARKER CJ., MACDONALD DC., PORTER JC., JHONSTON JM. : A role of fetal prolactin in lung maturation. Obstet. Gynecol. 51:81, 1978.
37. HEALY DL., KIMPTON WC., MULLER HH., BURGER HG. : The synthesis of immunoreactive prolactin by decidua chorion. Br.J. Obstet. Gynaecol. 86: 307, 1970.
38. HOKFELT T., and FUXE K. : Effect of prolactin and ergot alkaloids on the tubero-infundibular dopamine (DA) neurons. Neuroendocrinology. 4, 100-122, 1972.
39. HWANG P., GUYDA H., FRIESEN HG. : A radioimmunoassay for human prolactin. Proc. Nat. USA 68:1902, 1971.
40. JACOBS LS., SNYDER PJ., WILBER JF., UTIGER RD. and DAUGNADAY WH. : Increased serum prolactin after administration of synthetic thyrotropin releasing hormone (TRH) in man. J. Clin. Endocrinol. Metab. 33:996, 1971.

41. JACOBS LS. : Prolactin response to thyrotropin releasing hormone in normal subjects. J. Clin. Endocrinol. Metab. 36:1069, 1973.
42. JACOBS LS. : The role of prolactin in mammogenesis and lactogenesis. Advances in experimental Medicine and Biology Vol. 80, 1974.
43. JOSIMOVICH JB., WEISS G. and HUTCHINSON P. : Sources and disposition of pituitary prolactin in maternal circulation, amniotic fluid, fetus and placenta in the pregnant rhesus monkey. Endocrinology 94:1364, 1974.
44. JOSIMOVICH JB. , ARCHER DF. : The role of pituitary prolactin in fetal amniotic fluid water and salt balance. In Crosignani, PG Robyn C (eds). Prolactin and human reproduction. Academic Press, London 27, 1977a.
45. JOSIMOVICH JB., ARCHER DF. : The role of lactogenic hormones in the pregnant woman and the fetus. Am.J. Obstet. Gynecol. 127:777, 1977b.
46. JOSIMOVICH JB., ARCHER DF. : Primate lactogenic hormones and functions. In Larsen B(ed): Lactation: A comprehensive treatment. N. York, Academic Press 1978.
47. KIVINEN S., YLIKORKALA O. and PUUKKA M. : Prolactin response to TRH in normal and complicated late pregnancies. Obstet. Gynecol. 54:695, 1979.
48. KLETZKY OA, MARSS RP., HOWARD WF : Prolactin synthesis and

- release during pregnancy and puerperium. Am. J. Obstet. Gynecol. 136:545, 1980.
49. KNIGGE U., DAJGAARD A., WOLLESEN F., THUESEN B. and CHRISTIANSEN PM. : Histamine regulation of prolactin secretion through H₁- and H₂-receptors. J. Clin. Endocrinol. Metab. 55:118, 1982.
50. KOCHENOUR NK. : Lactation suppression. Clin. Obstet. Gynecol. 23:1045, 1980.
51. KRIEGER DT., HOWANITZ PJ., FRANTZ AG. : Absence of non actual elevation of plasma prolactin concentration in Cushing's disease. J. Clin. Endocrinol Metab. 42:269, 1976.
52. KULSENG-HANSEN S. TORJESEN DA., HANSEN KF.: Serum prolactin and thyroid stimulating hormone levels following TRH stimulation in preeclamptic patients. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 58:245. 1979.
53. LABELLA FS., DULAR R. and VIVIAN SR.: Purification of bovine hypothalamic factor which inhibit (P.I.F.) or enhance (P.R.F.) the release of prolactin from bovine anterior pituitary in vitro. Excerpta Medica International Congress Series 256, Excerpta Medica (abstract) No 354 p 141, 1972.
54. LEBLANC H., LACHELIN GCL, ABU-FADIL S. YEN SSC: Effects of dopamine infusion on pituitary hormone secretion in humans. J. Clin. Endocrinol. Metab. 43:665, 1976.

55. LEONTIC EA., SCHRVELFER JJ., ANDREASSEN B., PITOTT, TYSON JE. : Further evidence of the role of prolactin in human fetal placental osmoregulation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 133:435, 1977.
56. L'HERMITE M., ROBYN C. : Pathological secretion of human prolactin. *Endocrinology* N. York Academic Press, 1974.
57. Li C.H. Recent Knowledge of the chemistry of lactogenic hormones. In: *LACTOGENIC HORMONES*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1972, p. 7-22.
58. MAC-CALLUM RW., SOWERS JR., HERSHMAN JM. and STURDEVANT R. : Metoclopramide stimulates prolactin secretion in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 42:1148, 1976.
59. MAC-DONALD PC., and SIITERI PK. : Origin of estrogen in woman pregnant with an anencephalic fetus. *J. Clin. Invest.* 44:465, 1965.
60. MAC-LEOD RM., and LEHMEYER JE. : Studies on the mechanism of the dopamine-mediated inhibition of prolactin secretion. *Endocrinology*, 94:1077, 1974.
61. MAC-LEOD RM. : Regulation of prolactin secretion in : *Frontiers in Neuroendocrinology* Vol. 4, edited by L Martin and WF Ganong pp 169-194, Raven Press, New York, 1976.
62. MAC-NATTY KD., SAWERS RS., MAC-NEILLY AS. : A possible role for prolactin in control of steroid secretion by the human graafian follicle. *Nature (Lond.)* 250:653., 1974.
63. MAC-NEILLY AS., THORNER MO., VOLANS E., BESSERGM. : Metoclopramide and prolactin *Br. Med. J.* 2:729, 1974.

64. MASLAR IA., KAPLAN BM., LUCIANO AA. and RIDDICK DH. : Prolactin production by the endometrium of early human pregnancy. J. Clin. Endocrinol. Metab.. 51:78, 1980.
65. MESSINIS I., LOLIS D., KANELLOPOULOS N., DALCALITSIS N., KANARIS CH. : TRH injection during labor : effect of maternal and fetal prolactin secretion. Clin. Endocrinol. 16:193, 1982a.
66. MESSINIS I., LOLIS D., DALCALITSIS N., KANARIS CH., SOUVATZOGLU A. : Effect of Metoclopramide on maternal and fetal prolactin secretion during labor. Obstet. Gynecol. 60:686, 1982b.
67. MESSINIS IE, SOUVATZOGLU A, FAIS N, LOLIS D : Effect of cimetidine on prolactin secretion in postpartum women. Horm. metabol. Res. 15:360, 1983.
68. MESSINIS I., SOUVATZOGLU A., MICHALAS S., KOUTRAS D., KASKARELIS D. : Suppression of puerperal prolactin secretion by methylergometrine and bromoergocryptin. Acta Endocrinol. Suppl. 244:14, 1981.
69. ΜΕΣΣΗΝΗΣ ΙΕ : Αδημοσίευτες παρατηρήσεις, 1984
70. MONGIOI A, ALIFFI A, VICARI E, CONIGLIONE F, SCAPAGNINI U, D'AGATA R : Down regulation of prolactin secretion in men during continuous thyrotropin-releasing hormone infusion: Evidence for induction of pituitary desensitization by continuous TRH administration. J. Clin. Endocrin. Metab. 56:904, 1983.

71. MULLER E. :Nomifensene: Diagnostic test in hyperprolactinemic states. J. Clin. Endocrinol.Metab. 47:1352, 1978.
72. NICOLL CS. and MEITES J. : Prolactin secretion in vitro: effects of gonadal and adrenal cortical steroids:Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 117:579, 1964.
73. NICOLL CS. : Physiological actions of prolactin in Greep RO, Astwood EB (eds) : Handbook of Endocrinology Vol.V, Part 2, Washington DC. , Amer. Physiolog. Society, 1974.
74. NOEL GL., SUH HK.,STONE G.,and FRANZ AG. : Human production and growth hormone release during surgery and conditions of stress.J.Clin. Endocrinol.Metab.. 35:840, 1972.
75. NOEL GL.,SUH HK.,and FRANZ AG. : Prolactin release during nursing and breast stimulation in postpartum and non postpartum subjects. J. Clin. Endocrinol. Metab.38:413, 1974
76. OLIVER C,MICAL RS, PORTER JC : Hypothalamic-pituitary vasculature : Evidence for retrograde blood flow in the pituitary stalk. Endocrinology 101:598, 1977.
77. PARKER DS.,ROSSMAN LG.,VANDERLAAN EF. : Relation of sleep-entrained human prolactin release to REM-non REM cycles. J. Clin. Endocrinol.Metab. 38:646, 1974.
78. PASTEELS JL.,DANGUY A.,FREROTTE M.,ECTORS F. : Inhibition de la secretion de prolactine par 1 ergocornine et la 2-Br-a ergocryptine : action directe sur 1 hypophyse en culture. Ann. Endocrinol.(Paris) 32:188, 1971.

79. PHIFER RF., SPICER SS., HENNIGAR GR. : Histochemical reactivity and staining properties of functionally defined cell types in the human adenohypophysis. *Am. J. Path.* 73:569, 1973.
80. PONTIROLI A., CASTRO E., MAZZOLENI F., ALBERETTO M., BAIO G., PELLICCIOTTA G., DE PASQUA A., STELLA L., GIRARDI A. and POZZA G. : The effect of histamine and H₁ and H₂ receptors on prolactin and luteinizing hormone release in humans: Sex differences and the role of stress. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 52:924, 1981.
81. QUIGLEY ME., JUDD SJ., GILLILAND GB.; YEN SSC : Effects of a dopamine antagonist on the release of gonadotropin and prolactin in normal women and women with hyperprolactinemic anovulation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 48:718, 1979.
82. RAMIREZ VD. and MAC-CANN SM. : Induction of prolactin secretion by implants of estrogen into the hypothalamo-hypophysial region of female rats. *Endocrinology* 75:206, 1964.
83. REID RL., HOFF JD., YEN SSC : Effects of exogenous b-endorphin on pituitary hormone secretion and its disappearance rate in normal human subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 52:1179, 1981.
84. RIDDICK DH., KUSMIK MF : Decidua: A possible source of amniotic fluid prolactin. *Am. J. Obst. Gynecol.* 127:187, 1977.
85. RIDDICK DH., LUCIANO AA., KUSMIK WF., MASLAR IA. : The new synthesis of prolactin by human decidua. *Life Sci.* 23:1913, 1978.

86. RIGG LA. and YEN SSC.: Multiphasic prolactin secretion during parturition in human subjects. *Am. J. Obstet. Gynaecol.* 128:215, 1977a.
87. RIGG LA., YEN SSC : The pattern of increase in circulating prolactin levels during human gestation. *Am. J. Obstet. Gynaecol.* 129:454, 1977b.
88. ROTI ELIO, ANGELO GNUDI, LEWIS E. BRAVERMAN, GIUSEPPE ROBUSCHI, ROSSELLA EMANUELLE, PATRIZIA BANDINI, LUIGI BENASSI, ATTILIO PAGLIANI and CHARLES H. EMERSON.: Human cord blood concentrations of thyrotropin, thyroglobulin and iodothyronines after maternal administration of thyrotropin-releasing hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 53:813, 1981.
89. SCHENKER JG, BEN-DAVID M., POLISHVSK WS. : Prolactin in normal pregnancy: Relationship of Maternal, fetal and amniotic fluid levels. *Am. J. Obst. Gynecol.* 123:834. 1975.
90. SCHWARTZ D. : *Metode statistiques.* Ed. Flammarion, Med. Sci. Paris p. 183, 1975.
91. SEPPALA M., HIRVONEN E., RANTA T. : Hyperprolactinemia and fetal insufficiency. *Lancet* 1:229, 1976.
92. SHUTT DA., SMITH ID. and SHEARMAN RP. : Oestrone, oestradiol - 17B, and oestriol levels in human luteal plasma during gestation and at term. *J. Endocrinol.* 60:333 1974.
93. SMITH MS., MAC-LEAN BK. and NEILL JD.: Prolactin: the initial luteotropic stimulus of pseudopregnancy in the rat. *Endocrinology* 98, 1370. 1976.

94. SULMAN FG. : Mammotrophic effect of phenothiazine derivatives in : hypothalamic control of lactation USA, 1970.
95. TASHJIAN AH.,BAROWSKY NJ.,and JENSEN DJ. : Thyrotropin releasing hormone. Direct evidence for stimulation of prolactin production by pituitary cells in culture. Biochemical and Biop. 43:516, 1971.
96. THORNER MO,SCHRAN HF,EVANS WS,ROGOL AD, MORRIS JL,MACLEOD RM : A broad spectrum of prolactin suppression by bromocriptine in hyperprolactinemic women : A study of serum prolactin and bromocriptine levels after acute and chronic administration of bromocriptine. J. Clin.Endocrinol. Metab. 50:1026, 1980.
97. ΤΡΙΧΟΠΟΥΛΟΣ Δ.: Ιατρική Στατιστική, Αθήνα, 1975.
98. TURKINGTON RW, UNDERWOOD LE,WYK JJ : Elevated serum prolactin levels after pituitary-stalk section in man. N. Engl. J. Med. 285:707, 1971.
99. TYSON JE.,HWANG P., GUYDA H. and FRIESEN HG. : Studies of prolactin secretion in human pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 113:14, 1972.
100. TYSON JE.,PINTO H. : Identification of the possible significance of prolactin in human reproduction.Clin.Obstet. Gynaecol. 5:411, 1978.

101. WIEBE H. : Endocrine evaluation of hyperprolactinemia. Clin.Obstet. Gynecol. 23:349,1980
102. WINTERS AJ.,COLSTON C.,MAC-DONALD P., and PORTER. J.: Fetal plasma prolactin levels. J. Cl. Endocrinol. Metab. 41:626, 1975.
103. WISE J.,MORRIS MA.,HANDWERGER S. : Measurement of prolactin. Obstet. Gynaecol. 23:315, 1980.
104. WUTTKE W. and MEITES J. : Luteolytic role of prolactin during the estrous cycle of the rat. Proc. of the society for Exper. Biology and Medicine 137:988, 1971.
105. YAGINUMA T.: Possible circadian periodicity of fetal prolactin secretion late in pregnancy. Acta Endocrinol. 98:106,1981.
106. YEN SSC : Physiology of human prolactin. In "Reproductive Endocrinology" edited by Yen SSC, Jaffe RB, WB Saunders Co , Philadelphia, London, Toronto, p. 152, 1978.
107. YEN SSC,YAHARA Y.,SILERT M :Augmentation of prolactin secretion by estrogen in hypogonadal women. J. Clin. Invest. 53:652, 1974.
108. YLIKORKALA O.,KIVINEN S.,REINILA M. : Serial Prolactin and thyrotropin responses to thyrotropin-releasing hormone throughout normal human pregnancy. J. Clin. Endocrinol. Metab. 48:288,1979.

109. YLIKORKALA O., KIVINEN S., and RÜNBERG L. : Bromocriptine treatment during early human pregnancy: effect on the levels of prolactin sex steroids on placental lactogen. Acta Endocrinol. 95:412, 1980
110. YUEN B., CANNON W., LEWIS J., SY L., WOOLLEY S. : A possible role for prolactin in the control of human chorionic gonadotropin and estrogen secretion by the fetoplacental unit. Am.J. Obstet. Gynecol. 136:286. 1980.
111. ZACUR HA., TYSON JE., ZIEGLER MC., LAKE CR.: Plasma dopamine-B-hydroxylase activity and norepinephrine levels during the humans menstrual cycle. Am. J. Obstet. Gynecol. 130:148, 1978

