정신분열병 환자에서 비정형 항정신병 약물이 프로락틴과 테스토스테론 농도에 미치는 영향

한덕현* · 박두병*† · 김영돈** · 민경준* · 이길홍*

Effects of Atypical Antipsychotics on Serum Prolactin and Testosterone Levels in Schizophrenic Patients

Duck-Hyun Han, M.D.,* Doo-Byung Park, M.D.,*† Young-Don Kim, M.D., Kyung-Joon Min, M.D.,* Kil-Hong Lee, M.D.***

ABSTRACT

Objectives : The dopamine-blocking effects and the associated side effects(amenorrhea, lactation, sexual dysfunction) of classical antipsychotics in schizophrenic patients have been studied for a long time. The purpose of this study was to find out these effects of new antipsychotics(risperidone, olanzapine) in schizophrenic patients treated with clinically relevant doses.

Method : Plasma levels of both prolactin and testosterone were measured in 91 schizophrenic patients(28 taking haloperidol, 4 - 20mg/day ; 31 taking risperidone, 2 - 6mg/day ; 32 taking olanzapine, 5 - 20mg/day).

Results : In male schizophrenic patients, the prolactin levels of risperidone group(76.44±38.85ng/ml) and haloperidol group(60.26±20.74ng/ml) had no significant difference, but were significantly higher than that of olanzapine(26.90±5.36ng/ml). In female, the prolactin level of olanzapine group(36.66±17.55) was significantly lower than those of risperidone(121.7±48.33) and haloperidol group(161.66±37.53). And prolactin level of risperidone group was lower than that of haloperidol group. While the testosterone plasma level of risperidone, haloperidol and olanzapine in both male and female schizophrenic patients had no significant difference.

Conclusions : At doses known to be effective in popular clinical setting, prolactin level in patients taking risperidone was higher than that of haloperidol, while olanzapine showed no significant difference in terms of prolactin plasma level from haloperidol. New antipsychotics may not influence the testosterone plasma level.

KEY WORDS : Olanzapine · Risperidine · Haloperidol · Testosterone · Prolactine.

서 론

고전적 항정신병 약물의 도파민 D2 수용체의 차단 효과와 이와 관련된 prolactin 분비 효과는 이미 잘 알려져 있다. 이러한 효과는 약물투여와 함께 빠르게 나타나고 약물 중단과 함께 빠르게 없어진다. prolactin은 뇌하수체 홀몬으로서 융기누루로(tuberoinfundibular pathway)의 도파민 신경세포의 억제 작용에 의해 그 분비가 조절된다. 즉 융기누루로 신경세포에서 분비된 도파민은 뇌하수체 문맥혈을 통해 뇌하수체 전엽의 도파민 D2 수용체에 직접적으로 작용하여 prolactin 분비를 억제한다고 알려져 있다(Leong 등 1983). 그러므로 도파민 수용체 차단 효과가 있는 기존의 항정신병 약물의 농도가 증가되면 남자에서는 여성형 유방이나 발기 부전이(Clemens 등 1974), 여자에서는 유즙

*중앙대학교 의과대학 신경정신과학교실
Department of Neuropsychiatry, College of medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea
**을지의과대학 신경정신과학교실
Department of psychiatry, School of medicine, Eul-ji University, Taejon, Korea
†교신저자 : 박두병, 100 - 272 서울 중구 필동 2가 82 - 1
전화) (02) 2260 - 2268, 전송) (02) 2279 - 8474

분비나 월경불순(Claghorn 등 1987) 같은 부작용이 생기기도 한다. 따라서 prolactin분비 측정은 정신분열병에서 도파민활동을 알아보거나 항정신병 약물치료에 의한 도파민 차단 정도를 간접적으로 평가해 볼 수 있는 방법으로 이용될 수 있다(Meltzer 등 1974).

오랫동안 항정신병 약물을 투여 받은 환자에 있어서 prolactin의 증가와 testosterone의 감소가 보고되었으며(Laughren 등 1978), prolactin과 dopamine이 testosterone의 분비에 중요한 역할을 한다는 보고가 있었다(Siris 등 1980). prolactin은 gonadotropin releaseing hormone(GnRH)을 분비하는 신경에 직접적으로 작용하여 gonadotropins를 억제하며 그 결과로 leutenizing hormone(LH), follicular stimulating hormone(FSH)와 testosterone의 농도를 낮추게 된다(Gilbert 등 1996).

비정형적 항정신병 약물인 clozapine, risperidone과 olanzapine은 haloperidol이나 chlorpromazine과 같은 전형적 항정신병약물과 같이 우수한 항정신병 효과를 나타내면서도 추체외로 증상이나 무월경증, 지연성 운동부전증을 적게 유발하지 않는 것으로 알려져 있다(Casey 1989). 더욱이 Meltzer(1989)는 전형적 항정신병 약물에서 공통적으로 나타나는 prolactin 증가가 거의 없다는 점도 비정형적 항정신병 약물분류의 한 기준으로 제안하고 있다.

Seeman 등(1996)의 연구에 따르면 clozapine은 약물 투여 초반에 많은 양의 D2 수용체를 점유하지만 내인성 도파민에 의해 D2 수용체로부터 빨리 방출되는데 이것은 clozapine의 낮은 D2 수용체 점유율에 의하며 이로 인해 약물들을 끊었을 때 빠른 임상적 재발을 보여주게 된다. 또한 고용량의 haloperidol과 clozapine이 전 처치된 설치류의 동물실험에서 clozapine은 투여 후 한 두 시간 내에 혈청 prolactin치가 최고치에 도달하고 이후에는 급격히 감소하나 haloperidol은 투여 후 4시간이 지난 후에도 높은 수치를 계속 유지한다(Gudelsky 등 1987). Shitij 등(1998)은 방사선 동위 원소를 이용하여 정신분열병 환자에서 olanzapine 용량에 따른 D2 수용체의 점유율을 연구하였으며 clozapine과 olanzapine, risperidone의 D2 수용체 점유율을 측정 후 임상 양상과 비교하였다(Shitij 등 1999). 그러나 이 방법은 약물 투여 후 단지 수 시간 내에 D2 수용체의 반응만을 평가한 연구로 약물 투여에 따른 장기간의 변화는 보여주고 있지 못하다. 이영호와 우경종은(1994) 만성 정신분열병 환자에서 항정신병약물 투여에 대한 임상증상과 혈청 prolactin치의 반응을 연구하였고 주진형 등(1995)은 급성정신분열병 환자의 haloperidol 치료시 임상 호전도와 혈중 prolactin 농도의 관계에 대해 연구하였고, 이홍식 등(1994)은 만성 정신분열병 환자에 있어 clozapine 투여에 의한 비정형적 prolactin반응을 최낙경 등(1995)은 정상인에서 clozapine 및 haloperidol 투여에 따른 혈청 prolactin 및 cortisol 농도의 변화를 연구하였다.

저자는 정신분열병 환자들에게 흔히 사용되고 있는 전형적 항정신병 약물인 haloperidol과 비정형적 항정신병 약물인 olanzapine및 risperidone의 장기 투여로 D2 수용체에 대한 효과를 간접적으로 비교하기 위해 혈청 prolactin과 testosterone의 농도를 비교하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구대상의 포함 기준은, 1) 중앙대학교 정신과 입원 및 외래 방문 환자로써 DSM-IV 기준에 의하여 진단된 정신분열병 환자, 2) 본 연구에 동의한 18세 이상 60세 이하의 환자, 3) 약물 투여 72시간이 지난 환자로 계속적인 haloperidol, risperidone, olanzapine 약물 복용자 : 이것은 혈청 prolactin 반응이 주로 72시간내에 일어난다는 Meltzer와 Fang(1976)의 보고를 고려하여 일정 시간경과후의 반응이 임상적으로 유용하다는 견해에 따랐다(이영호와 우경종 1994). 4) 뇌 전산화 촬영이나 자기 공명 촬영 상 이상이 없는 환자로 하였다.

제외 기준은 1) 간, 심장, 신장의 이상 병력이 있는 환자, 2) 약물 알레르기가 있는 환자, 3) 녹내장이나 전립선 비대 증이 있는 환자, 4) 임산부 및 수유부, 5) 약물 및 알코올 남용의 과거력이 있는 환자, 6) 두 가지 이상의 항 정신병 약물이나 벤조다이아제핀 이외의 다른 정신과 약물이 투여되고 있는 환자 등이었다.

이상의 연구 대상 기준에 부합되는 환자들에게는 환자 및 보호자에게서 본 연구 참여에 대한 서면동의를 받았다.

2. 연구방법

3가지 항정신병 약물 haloperidol(10 20mg/day), risperidone(2 6mg/day), olanzapine(5 20mg/day), 중 한 종류의 약물을 복용하고 있는 환자를 각각의 약물에 따라 3군으로 분류한 후 환자의 혈청에서 prolactin과 testosterone을 측정하였다.

혈청 prolactin과 testosterone농도를 측정하기 위해 환자들은 검사 전날 자정부터 금식하도록 하였고 다음날 오전 8시에 상완에서 정맥혈을 채취하였다. 체취된 혈액은 상온에서 즉시 원심분리 후에 혈청 prolactin치는 DPC(Diagnostic Products Corporation) 제품의 COAT-A-COUNT® 검사 기구를 이용한 방사면역측정법에 의하여 측정하고 혈청 Testosteron치는 Bio-Chem Immuno Systems(New York) 제품의 MAIA®(Los Angeles) 검사 기구를 이용한 방사면역측정법에 의하여 측정하였다. 이와 같이 측정된 prolactin과 testosterone 농도는 월경, estrogen의 여성 인자(Fuente와 Rosenbaum 1981)의 영향을 최소화하기 위해 남 · 여로 구분하였다.

Table 1. Demographic characteristics of the patients(mean±SD)

	Sex	Haloperidol	Risperidone	Olanzapine	p value
No. of patients	M	16	15	22	
	F	12	16	10	
Age(year)	M	29.12±8.67	31.40±6.80	28.81± 6.45	0.54
	F	40.50±6.59	32.00±9.43	36.20±17.64	0.16

ANOVA

세 약물간의 prolactin 및 testosterone 농도의 비교는 성별로 변량분석(ANOVA) 및 Bonferroni 방법으로 사후 검증하였으며 약물의 농도는 미국 정신과 학회에서 제시한 기준(APA 1997)에 따라 chlorpromazine 당량으로 환산하였다. 유의 수준은 $p<0.05$로 하였고 통계처리는 SPSS 8.0을 사용하였다.

결 과

1. 대상환자의 인구학적 특징

본 연구의 대상자는 총 91명으로(남자 53명, 여자 38명) 평균 연령은 32.2±9.8세(남자 29.6±7.23 : 여자 35.7±11.7)였고, 약물 투여기간은 평균 38.2±28.4일(남자 29.8±15.98 : 여자 49.94±36.88)이었다. 남자 환자 및 여자 환자 모두에서 haloperidol, risperidone, olanzapine 치료 군 사이에 연령, 약물의 용량과 사용 기간에 유의한 차이는 없었다. 인구학적 특성도 유의한 차이를 볼 수 없었다(표 1, 2).

2. 남자 환자에서 Prolactin 및 Testosterone 치의 비교

세 집단 사이에 prolactin의 level에는 차이가 있었으나($p=0.00$) testosterone의 level에는 차이가 없었다($p=0.17$) olanzapine(26.9ng/ml) 복용자의 혈청 prolactin치는 risperidone(76.44ng/ml)이나 haloperidol(60.26ng/ml) 복용자의 혈청 치보다 낮았으나($p=0.00$) risperidone 복용자와 haloperidol 복용자의 혈청 prolactin치는 상호 유의한 차이가 없었다(표 3).

3. 여자 환자에서 Prolactin 및 Testosterone 치의 비교

세 집단 사이에 prolactin의 level에는 차이가 있었으나($p=0.00$) testosterone의 level에는 차이가 없었다($p=0.39$). Olanzapine(36.66ng/ml) 복용자의 혈청 prolactin치는 risperidone(121.7ng/ml)이나 haloperidol(121.7ng/ml) 복용자의 혈청 치보다 낮았으며($p=0.00$) risperidone 복용자의 prolactin치는 haloperidol 복용자보다 낮았다($p=0.00$)(표 4).

고 찰

본 실험에서 비정형적 항정신병 약물인 olanzapine은 혈청 prolactin 치를 전형적 항정신병 약물인 haloperidol이나 비정형적 항정신병 약물인 risperidone보다 혈청 prolactin 치가 낮음을 알아내었다. 이는 김찬형 등(1995)이 시행한 clozapine과 haloperidol 과의 비교 연구에서 비정형적 약물인 clozapine이 haloperidol에 비해 적은 prolactin 치의 증가를 보인 결과와 유사한 결과를 보이고 있다. 이 결과는 PET 연구에서 olanzapine이 10 20mg/day의 임상적 치료 용량에서 71 80%의 도파민 D2 수용체 점유율을 보임에도 불구하고 추체외로 부작용이나 prolactin 치의 상승이 없는 것은 olanzapine이 도파민 D2 수용체에 부착되더라도 곧 이내 내인성 도파민에 의해 대치된다는 연구(Shitij 등 1998)와도 밀접한 관련이 있다.

Table 2. Drug-related Variable(mean±SD)

		Haloperidol	Risperidone	Olanzapine	p value
Male	Dose (mg/day)*	643±254	520±197	568±174	0.25
	Duration (day)	25.25±13.94	25.06±14.22	36.31±16.81	0.40
Female	Dose (mg/day)*	600±225	487±108	410±229	0.07
	Duration (day)	39.83±17.74	52.68±22.79	44.90±13.87	0.32

*Chlorpromazine equivalent dose

Table 3. Serum prolactin and testosterone level(mean±SD) in male patients

	Haloperidol	Risperidone	Olanzapine	p value
Prolactin (ng/ml)	60.26±20.74	76.44±38.85	26.90±5.36*	0.00
Testosterone (ng/ml)	6.36± 2.17	5.19± 4.22	5.65±3.45	0.17

ANOVA, post hoc Bonferroni test :
*lower than haloperidol and risperidone($p=0.00$, $p=0.00$)

Table 4. Serum prolactin and testosterone level(mean±SD) in female patients

	Haloperidol	Risperidone	Olanzapine	p value
Prolactin (ng/ml)	161.66±37.53	121.70±48.33*	36.66±17.55**	0.00
Testosterone (ng/ml)	0.48± 0.19	0.58± 0.28	0.36± 0.27	0.39

ANOVA, post hoc Bonferroni test :
*Lower than haloperidol($p=0.03$)

한편 세로토닌이 활성화되면 prolactin 분비가 촉진되는 것으로 알려져 있는데(Clemens등 1978), 이러한 세로토닌 효과는 뇌하수체에서의 직접적인 효과보다는 시상하부 수준에서의 작용으로 생각된다. 이 가정을 뒷받침하는 연구결과로서 내측 기저 시상하부 부위에 세로토닌을 주사하면 prolactin 분비가 증가됨이 관찰되고(Willoughby등 1988), 전기생리학적 연구에 의하면 중뇌에 위치한 배측 및 내측 봉선핵이(raphe nuclei) prolactin 분비 조절과 관련됨이 입증되었다(Fessler 1984).

Olanzapine은 세로토닌 길항효과가 있음이 많은 동물실험이나 임상 연구에서 밝혀졌다(Kapur등 1998 ; Zhang와 Bymaster 1999). 이것은 haloperidol 복용자에 비해 세로토닌 수용체 길항효과가 있는 olanzapine을 투여받는 환자군에서 혈청 pr-

olactin치가 상대적으로 둔화된 반응을 보이는 것은 세로토닌의 관련 가능성을 말해준다. 또한 P.E.T를 통해 연구(Lavalaye 등 1999)한 바에 의하면, risperidone과 olanzapine에 의한 D2 수용체 점유율은 양자간의 차이가 거의 없이 높아져 있다는 점을 감안할 때 olanzapine이 낮은 prolactin치를 보이는 것은 olanzapine의 낮은 도파민 D2 수용체 점유율 때문이 아니라고 주장하였다.

본 연구에서 나타난 또 하나의 결과는 risperidone 복용 남자 환자와 haloperidol 복용 남자 환자에 있어서 prolactin치의 차이가 없이 높다는 것인데 이는 Markianos등(1999)이 남성 정신분열병 환자에서 haloperidol에서 risperidone으로 약물을 바꾸었을 때 일어나는 성 호르몬의 변화를 관찰한 결과 prolactin 치는 여전히 유의하게 높다는 연구로 뒷받침될 수 있다. Philip과 Teresa(1999)는 risperidone을 복용한 남성 환자에서 고 prolactin 혈증에 의한 유즙 분비 증례를 보고하였고 Popli 등(1998)도 risperidone을 복용한 환자에 있어서 같은 사례들을 보고하였다. 또한 Kim 등(1999)이 risperidone 복용 여성 환자에서 5증례의 무월경 증상을 동반한 환자를 보고하였고위의 사실들은 risperidone이 추체외로 부작용을 적게 일으킨다는 사실과는 오히려 상반된 결과를 보인다. 이에 대해 Farde 등(1995)은 risperidone이 도파민 D2 수용체 뿐 만 아니라 세로토닌 수용체에도 강력하게 결합하여 5HT2 수용체가 corticostriatal pathway에 작용하는 도파민 D2 수용체를 조절하는 것으로 설명하였다. 또한 적은 추체외로 증상에 비해 강력한 prolactin 분비의 성질이 있다는 것은 risperidone이 융기누두로에 선택적으로 또는 강력하게 작용한다는 것을 예상할 수 있다는 Shiwach 등(1998)의 주장으로 설명될 수 있을 것이다.

Testosterone에 대해서는 전형적 약물, 비정형적 약물 양자 모두에서 혈청 testoseterone 치에 차이가 없었는데 이는 Samuel 등(1980)이 시행한 Pimozide 투여에 따른 남성호르몬 변화에 대한 실험 결과 항정신병 약물이 남성호르몬에는 영향을 미치지 못한다는 주장과 Markianos 등(1999)이 haloperidol에서 risperidone으로 약을 바꾼 후에 남자 환자에서 성 호르몬의 변화를 보고하면서 도파민과 세로토닌 수용체 차단 효과는 testosterone에 아무런 영향을 끼치지 못했다는 결과와 일치했다.

항정신병 약물 투여에 의한 고 prolactin 혈증이 지속되는 상황에서도 serum testosterone 치가 변화가 없는 것은 만성 고 prolactin 혈증 시 모든 성적 기능이 억압됨에도 불구하고 혈청 testosterone 치에는 변화를 일으키지 않는데, 성적 기능의 억압은 아마도 고 prolactin 혈증이 음성 되먹이기 기전을 자극하기보다는 GABA(γ-aminobutyric acid)나 opioid의 활동성을 자극하여 증상이 나타난다는 Roni 등(1999)의 가설에 부합되는 것이 아닌가 생각된다. 또한 Bartke(1977)의 동물 실험에 따르면 prolactin 자체가 testosterone을 자극하는 효과가 있으며 설치류에서도 급성 testosterone 자극원으로 설명되기도 하였다(Rubin 등 1976). 이에 따르면 고 prolactin 혈증에 의한 음성 되먹이기 기전을 통한 testosterone 치의 감소는 Bartke(1977)와 Rubin 등(1976)이 주장하는 바에 의해 상쇄되어 정상 혈청치를 유지할 수도 있을 것이다.

약물 투여에 따른 장·단기적 혈청 호르몬 변화를 보면, Todd (1999) 등은 적은 용량의 성호르몬 자극 호르몬을 주사하여 24시간 내에 성호르몬의 변화를 관찰하였으며 Meltzer 등(1976)은 항정신병 약물을 투여 후 72시간 이내에 모든 환자의 혈청 prolatin이 증가하였으며 항정신병 약물을 끊은 후에 48 96시간 이내에 혈청 prolatin이 정상화되는 것을 관찰하였다. 이것을 이용한 앞으로의 연구로는 시간 변화에 따른 도파민 수용체의 점유율을 호르몬 변화를 통하여 알아볼 수 있을 것이다. 실제로 olanzapine 투여 초기 D2 수용체 평균 점유율이 43 89%로 risperidone의 평균 점유율 63 89%와 큰 차이가 없었는데(Shitij 1999) 이는 기존의 P.E.T 연구의 기술적 문제로 인한 제한 때문에 몇 시간 이내의 D2 수용체의 점유율만 측정 가능했지만 앞으로는 시간 변화에 따른 호르몬 변화의 장기적인 추적 조사로 D2 수용체의 점유율 변화를 예상할 수 있을 것이다.

Olanzapine은 언급한 이전의 연구 자료들을 종합해 볼 때 D2 수용체의 점유율이 예상보다 높았으며 이를 통한 항 정신병 효과와 본 연구에서 밝혀진 낮은 prolactin 치를 통한 성호르몬 부작용 및 추체외로 부작용의 감소로 많은 환자들에 있어서 증상 개선 효과의 상승 및 약의 순응도 향상을 예상할 수 있겠다.

본 연구의 제한점으로는 첫째 prolactin의 분비에는 도파민에 의한 억제뿐만 아니라 세로토닌계, 기타 여러 가지 신경 펩타이드 등이 작용 및 길항작용을 하고 있고 월경, 수면, 스트레스, thyrotropine releasing hormone(TRH), estrogen 등에 의해 prolactin 분비가 증가되는데(Fuente와 Rosenbaum 1981), 이에 대한 자세한 고려가 없었다. 특히 정신분열병 환자의 prolactin 치는 정상인과 비교하여 차이가 없거나 다소 증가하는 경향을 보이는 것은 Gruen 등(1978)이나 Meltzer와 Fang(1976)이 언급한 바와 같이 행동장애나 입원 등의 일시적 스트레스에 의한 prolactin 증가를 배제하지 못했다. 둘째로 Shitij 등(1998)의 연구에 따르면 olanzapine 투여 량이 하루 30mg/day 이상이 되면 도파민 D2 점유율이 80% 이상이 되면서 prolactin 치의 증가와 추체외로 증상의 빈도가 증가한다는 보고가 있는데 본 연구에서는 olanzapine의 최고 투여량이 20mg을 넘지 않았기 때문에 다른 약과의 prolactin치 비교에 차이가 있을 수 있었다고 본다.

요 약

본 연구의 목적은 치료 용량의 비정형적 항정신병 약물(ris-

peridone, olanzapine)의 성 호르몬(prolactin과 testosterone)에 대한 효과를 알아보기 위해 총 91명의 정신분열병 환자들의 혈청에서 prolactin과 testosterone의 농도를 측정하였다(haloperidol 28명, 4 20mg/day ; risperidone 31명, 2 6mg/day ; olanzapine 32명, 5 20mg/day). 그 결과 남자 환자에서 olanzapine 복용자의 혈청 prolactin 농도가 risperidone이나 haloperidol 복용자의 혈청 농도보다 낮았으나 risperidone 복용자와 haloperidol 복용자의 혈청 prolactin 농도는 상호 유의한 차이가 없었다. 여자 환자에서는 olanzapine 복용자의 혈청 prolactin 농도가 risperidone이나 haloperidol 복용자의 혈청 농도보다 낮았으며 risperidone 복용자의 prolactin 농도는 haloperidol 복용자보다 낮았다. 또한 남자, 여자 환자 모두에서 haloperidol, risperidone, olanzapine을 각각 복용한 사람들의 혈청 testosterone 농도는 유의한 차이가 없었다. 위의 결과로 저자는 치료 용량에서 risperidone은 혈청 prolactin 농도를 haloperidol 만큼이나 증가시키지만 olanzapine의 경우 혈청 prolactin 농도에는 영향을 끼치지 않으며 비정형적 항정신병 약물은 testosteron의 농도에는 영향을 끼치지 않는다는 것을 알 수 있었다.

중심 단어 : 올란자핀 · 리스페리돈 · 할로페리돌 · 테스토스테론 · 프로락틴.

참고문헌

김성윤 · 우종인 · 주진형(1996) : 급성정신분열장애환자의 *haloperidol* 치료시 임상 호전도와 혈중 *prolactin* 농도의 관계. 신경정신의학 *35 : 433-440*

김찬형 · 기선완 · 이홍식(1994) : 만성정신분열병 환자에 있어 *clozapine* 투여에 의한 비정형적 *prolactin* 반응. 신경정신의학 *33 : 612-618*

김찬형 · 유계준 · 이홍식 · 최낙경(1995) : 정상인에서 *clozapine* 및 *haloperidol* 투여에 따른 혈청 *prolactin* 및 *cortisol* 농도의 변화. 신경정신의학 *34 : 1886-1893*

이영호 · 우경종(1994) : 만성정신분열병 환자에서 항정신병 약물 투여에 대한 임상증상과 혈청 *prolactin*치의 반응. 신경정신의학 *33 : 599-610*

American Psychiatry Association : *Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 154 (4, suppl) : 1-63, 1997*

Bartke A(1977) : *Prolactin and the physiological regulation of the mammalian testis. In : Troen P, Nankin H. (eds), The Testis in Normal and Infertile Men. New York, Raven Press, pp367-378*

Casey DE(1989) : *Clozapine : neuroleptic-induced EPS and tardive dyskinesia. Psychopharmacology 99 (supl) : 47-53*

Claghorn JL, Honigfeld G, Abzzahab FS, Wanf R, Steinbook R, Tuason V, Klerman FL(1987) : *The risk and benefit of clozapine versus chlopromazine. J Clin Psychopharmacol 7 : 377-384*

Clemens JA, Smalsig FG, Sawyer GA(1974) : *Antipsychotic drugs stimulate prolactin release. Psychopharmacology 40 : 123-127*

Clemens JA, Roush ME, Fuller RW(1978) : *Evidence that serotonin neurons stimulate secretion of prolactin releasing factor. Life Sci 22 : 2209-2214*

Farde L, Nyberg S, Oxentierna G, Nakashima Y, Halldin C, Ericsson B(1995) : *Positron emissionn tomography studies on D2 and 5HT2 receptor binding in risperidone treated schizophrenic patients. J Clin Psychopharmacology 15 (suppl.1) : 19-23*

Fessler RG, Deyo SN, Meltzer HY, Miller RJ(1984) : *Evidence that the medical and dorsal raphe nuclei mediate serotonergically-induced increases in prolactin release from the pituitary. Brain Res 299 : 231-237*

Fuente JR, Rosenbaum AH(1981) : *Prolactin in psychiatry. Am J psychiatry 1381 : 1150*

Gilbert H. Daniels(1994) : *Neuroendocrinology regulation and disease of the anterior pituitary and hypothalmus, In : Principle of Internal medicine. 13th ed. Ed by Isselbacher, Braunwald, Wilson, Martin, Fauci, Kasper McGraw-Hill, Inc, pp1908-1917*

Gruen PH, Sachar EJ, Langer G, Altman N, Leifer M, Frantz A, Halpeern FS(1978) : *Prolactin response to neuroleptics in normal and schizophrenic subjects. Arch Gen Psychiatry 35 : 108-116*

Gudelsky GA, Koenig JI, Simonovic M, Koyama T, Ohmori T, Meltzer HY(1987) : *Differential effects of haloperidol, clozapine and fluperlapine on tuberoinfundibular dopamine neurons and prolactin secretion in rat. J Neural Transm 68 : 227-240*

Kapur S, Zipursky RB, Remington G, Jones C, DaSilva J, Wilson AA, Houle(1998) : *5-HT2 and D2 receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia : a PET investigation. Am J Psychiatry 155 : 921-928*

Kim YK, Kim L, Lee MS(1999) : *Risperidone and associated amenorrhea : a report of 5 cases. J Clin Psychiatry 1999 60 : 315-317*

Laughren TP, Brown WA, Petrucci JA(1978) : *Effects of thioridazine on serum testosterone. Am J Psychiatry 135 : 982-984*

Lavalaye J, Linszen DH, Booij J, Reneman L, Gersons BP, van Royen EA(1999) : *Dopamine D2 receptor occupancy by olanzapine or risperidone in young patients with schizophrenia. Psychiatry Res 92 : 33-44*

Leong DA, Frawley LS, Neil JD(1983) : *Neuroendocrine control of prolactin secretion. Ann Rev Physio 45 : 109-127*

Markianos M, Hatzimanolis J, Lykouras L(1999) : *Gonadal axis hormones in male schizophrenic patients during treatment with haloperidol and after switch to risperidone. psychopharmacology 143 : 270-272*

Meltzer HY(1989) : *Clinical studies on the mechanism of action of clozapine : the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia. Psychopharmacology 99 (supl) : 18-27*

Meltzer HY, Sachar EJ, Frantz AG(1974) : *Serum prolactin levels in unmedicated schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry 31 : 564-569*

Meltzer HY, Fang VS(1976) : *The effect of neuroleptics on serum prolactin in schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry 33 : 279-286*

Philip Seeman, Teresa Tallerico(1999) : *Rapid release of antipsychotic drugs from dopamine D2 receptors : An explanation for low recepter occupancy and early clinical relapse upon withdrawal of clozapine or quetiapine. Am J Psychiatry 156 : 876-884*

Popli A, Gupta S, Rangwani SR（1998）： *Risperidone-induced galactorrhea associated with a prolactin elevation. Ann Clin Psychiatry 10：31-33*

Roni Shiloh, David Nutt, Abraham Weinzman（1999）： *Atals of Psychiatric Pharmacotherapy. Martin duniz, pp83*

Rubin RT, Poland RE, Tower BB（1976）： *Prolactin-realted testosterone secretion in normal adult men. J Clin Endocrinol Metab 42：112-116*

Samuel G. Siris, Ethel S. Siris, Daniel P. Van Kammen, John P. Docherty, Paul E Allexander, William E. Bunney（1980）： *Effects of dopamine blockade on gonadotropins and testosterone in Men. Am J Psychiatry 137：211-215*

Seeman P, Van Tol HHM（1995）： *Deriving the therapeutic concentration for clozapine and haloperidol：the appararent dissociation constant of a neuroleptic at the dopamine D2 or D4 receptor varies with the affinity of the competing radioligand. Eur J Pharmacol 291：59-66*

Schiwach RS, armody TJ（1998）： *Prolactogenic effects of risperidone in male patients. Acta Psychiatry Scand 98：81-83*

Shitij Kapur, Robert B. Zipursky, Gary Remington（1999）： *Clinical and theoretical implications of 5-HT2 and D2 receptor occupancy of clozapine, risperdone, and olanzapine in schizophrenia. Am J Psychiatry 156：286-293*

Shitij Kapur, Robert B.Zipursky, Gary Remington, Corey Jones, B.Sc, Jean Dasilva, Alan A. Wilson, Sylvain Houle（1998）： *5-HT2 and D2 receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia：A PET Investigation. Am J Psychiatry 155：921-929*

Siris SG, Siris ES, Van Kammen DP, Docherty JP, Alexander PE, Bunney WE（1980）： *Effects of dopamine blockade on gonadotropins and testosterone in men. Am J Psychiatry 137：211-214*

Todd M. Sanger, Jeffery A. Lieberman, Mauricio Tohen, Starr Grundy, B.Sc.Pharm, Charles Beasley, Jr, Gary D. Tollefson（1999）： *Olanzapine Versus haloperidol treatment in first-episode psychosis. Am J Psychiatry 156：79-87*

Willoughby JO, Menadue MF, Liebelt HJ（1988）： *Activation of 5-HT1 serotonin receptors in the medial basal hypothalamus stimulates prolactin secretion in the unaesthetized rat. Neuroendocrinology 47：83-87*

Zhang W, Bymaster FP（1999）： *The in vivo effects of olanzapine and other antipsychotic agents on receptor occupancy and antagonism of dopamine D1, D2, D3, 5HT2A and muscarinic receptors. Psychopharmacology（Berl）141：267-278*