

Sigurður P. Guðmundsson¹⁾, Ólafur Kjartansson²⁾

FRUMEINKENNI OG FARNADUR 20 KVENNA MEÐ OFGNÓTT MJÓLKURHORMÓNS Í BLÓÐI

INNGANGUR

Sjúkleg ofgnótt mjólkurhormóns í blóði (hyperprolactinemia) er heilsuspillir og blæbrigði þeirra spjalla margvísleg (sjá töflu I).

Einstaklingar beggja kynja fá ofþéttni hormónsins, konur þó mun oftar. Aldursdreifing er víð, eða frá fyrstu stigum kynþroska fram á miðjan aldur að minnsta kosti. Mjólkurýringur (galactorrhea) úr brjóstum án tengsla við meðgöngu og barnsburð var lengi vel álitinn aðaleinkenni ofgnóttarinnar og hafði fyrirbrigðinu verið veitt athygli við margvíslegar aðstæður, svo sem fram kom í yfirlitsgrein Schwartz 1973 (1) samanber töflu II, en þar vekur athygli, að ekki er minnst á mjólkurhormónæxli (prólaktínóma) sem orsakavald. Orsakirnar sem nú eru þekktar eru taldar upp í töflu III.

Árið 1973 birtust tvær greinar um mjólkurhormónæxli samfara dæmigerðum einkennum (2, 3) og síðan er ljóst, að ofgnóttin tengist oft fjölgun eða æxli mjólkurhormónframleiðandi frumna í heiladingli (4), sem langflestu eru það lítil að valda ekki einkennum heilaæxlis nema mjög grannt sé skoðað (5). Sjaldnar er ofþéttin tilkomin vegna röskunar á hömlu- og ræsipáttum (prolactin-inhibiting-/releasing factors, PIF-PRF) í heilastúku, og enn sjaldnar samstíga offramleiðslu stýrihormóns skjaldkirtils (TSH) (6), vaxtarhormóns (somatotropin) eða jafnvel af völdum þeirra hormóna.

Mjólkurhormóni, sem fimmta hormóni heiladinguls, var fyrst lýst 1933 (7), en áður voru þekktir ACTH, VH, TSH og FSH-LH. Margir efuðust og sannfærðust ekki fyrr en óyggjandi mælingar voru kynntar

Tafla I. Afleiðingar mjólkurhormónofgnóttar.

Tíðaleysi
Tíðatruflanir
Mjólkurýringur
Ófrjósemi
Kynhvatartruflanir
Kyngetutruflanir
Beinrýrnun
Geð- og taugatruflanir

Tafla II. Orsakir hækkunar mjólkurhormóns í blóði (Schwartz (1)).

Rof heiladingulsstíls	Heilkenni vaxtarhormón- ofstarfsemi (acromegalia)
Heilkenni Chiari-Fommel	Skjaldkirtilsbilun
Heilkenni Del Castillo	Brjóstveggjarmeisli
Heilkenni ofhömlunar	Ósértæk streita
Heilkenni Forbes-Albright	Lyfjagjöf

Tafla III. Orsakir sjúklegðar mjólkurhormónofgnóttar.

1. Heilastúkusjúkdómar:	3. Lyf:
Æxli góðkynja/illkynja	Sefandi lyf
Ífarandi bólgur	Geðlæggðarlyf
Sýndaræxli	Háþrýstingslyf
Eftir röntgengeislun heila	Estrógen
	Ópiöt
	Verapamil
	Címetidín
2. Heiladingulssjúkdómar:	Annað ástand:
Mjólkurfrumuæxli	4. Skjaldkirtilsbilun
Heilkenni vaxtarhormónofstarfsemi	5. Nýrnabilun
Cushings sjúkdómur	6. Skorpulífur
Stílsrof heiladinguls	7. Mænu- eða brjóstveggjarskaði
Tómur söðull	8. Streita
Önnur heiladingulsæxli	(líkamleg/andleg)
Heiladingulsíferð	9. Óþekkt

Frá lyflækningadeild¹⁾ og röntgendeild²⁾ Landspítalans. Fyrirspurnir, bréfaskipti: Sigurður P. Guðmundsson.

1971 (8) og hormóninn hreinframleiddur úr heiladlingum manna 1972 (9). Hérlandis hafa prólaktín-mælingar verið tiltækar frá 1974, fyrst með hjálp Medicinsk Laboratorium í Kaupmannahöfn, en 1979 voru geisla-mótefna-mælingar þróaðar á rannsóknastofu Landspítalans (10) og síðar á öðrum stofnunum.

Rannsóknir á verkun dópamínagónista leiddu til uppgötvunar brómergókriptíns 1968 og áhrifa þess á myndun mjólkurhormóns (11), enda þótt þekking á samsetningu og verkun hans væri hvergi nærri fullkomin. Gjörvirk áhrif brómergókriptíns á ofgnótt mjólkurhormóns af öllu tagi hafa síðan verið staðfest og umfjöllun í urmul greina.

Kveikjan að söfnun sjúklinga með ofgnótt mjólkurhormóns voru erindi ýmissa frumherja í klínískum rannsóknum á þessu sviði, flutt á fjögurra vikna námskeiði í innkirtlafræðum í London 1972 (12) og aðgengi íslenskra lækna að áreiðanlegum mjólkurhormónmælingum 1974. Á þingi Félags íslenskra lyflækna 1986 voru kynnt fyrstu 20 tilföllin, greind af höfundum fram til 1985 (13). Þessum sjúklingahópi eru hér gerð ítarlegri skil.

EFNIVIÐUR OG AÐFERÐIR

Sjúklingarnir 20, allt konur, voru greindar frá apríl 1977 til mars 1985. Þær voru á aldrinum 22 til 50 ára. Konurnar hafa verið í eftirliti hjá öðrum höfundum (SPG) og farnaður þeirra gekkannaður í mars 1986 og frá síðari misseri 1989 til febrúar 1990. Ferill þeirra er því þekktur í fjögur til fjórtán ár.

Sjúkdómsgreiningin byggði á sögu um einkenni ofgnóttar mjólkurhormóns og endurteknum mælingum hækkaðs prólaktíns í sermi. Viðmiðunargildi fyrir eðlilegt prólaktín á tímabilinu voru 3.9-21.4 míkrogrömm í lítra (mcg/L) hjá Medicinsk Laboratorium og frá 8-26 fyrst og síðar frá 1.3-20.8 mcg/L á Landspítala.

Orsök ofgnóttar mjólkurhormóns var ráðin af sjúkrasögu fyrst og fremst, en hefðbundinni röntgentækni var beitt með tilliti til möguleika eða útilokunar á æxli í heiladlingi fram til 1981, að tölvusneiðmyndun (TS) varð tiltæk hérlandis. Annar höfunda (ÓK) hefur endurmetið allar TS-skoðanir samkvæmt stígun Hardy (14) á eftirfarandi hátt:

Flokkur 0 = eðlilegur söðull (sella turcica).

Flokkur I = smáæxli í söðli <10 mm í þvermál (microadenoma).

Flokkur II = stóræxli í söðli >10 mm í þvermál (macroadenoma).

Flokkar III og IV = ífarandi smá- eða stóræxli með rofi í söðulveggi fram, aftur eða niður úr, og hver flokkur síðan stigaður eftir stærð æxlisins í 1, 2 eða 3, og sé um uppvöxt úr söðlinum að ræða, er enn undirflokkad í A, B og C.

Einn sjúklinganna fékk thyroxín, en allir hinir dópamínvirk lyf, þ.e. brómergókriptín (Parlodel, Sandoz) í 5-15 mg dagskammti og þess gætt að byrja smátt og auka hægt. Einn sjúklingur fékk um skeið annað dópamínvirk lyf náskylt, metergólín.

NIÐURSTÖÐUR

Töflur IV-X sýna það sem athyglisverðast þótti. Frumeinkenni sem fram koma í töflu IV voru valdurinn að ferð á læknisfund, en þau ásamt ýmsum öðrum (sjá töflu V) höfðu verið fyrir hendi í mjög mislangan tíma, eða frá einni viku til rúmlega 30 ára.

Serum prólaktín kvennanna mældist 44-580 mcg/L. Að staðfestri mjólkurhormónofgnótt var leitast við að greina orsök með skoðun sjúkrasögu með tilliti til fæðinga, notkunar getnaðarvarnalyfja, hormóna og annarra lyfja með áhrif á mjólkurhormónframleiðslu, auk þess sem sértækum röntgenrannsóknum var beitt. Þessi atriði eru títunduð í töflu VI.

Tafla IV. Frumeinkenni.

Einkenni	Fjöldi	(%)
Amenorrhea secundaria (tíðatap)	7	(35)
Sterilitas secundarium (frjósemisbrestur)	5	(25)
Sterilitas primarium (ófrjósemi)	3	(15)
Galactorrhea (mjólkurýringur)	2	(10)
Cephalgia (höfuðverkur)	2	(10)
Amenorrhea primaria (tíðaleysi)	1	(5)

Tafla V. Einkenni um mjólkurhormónofgnótt.

Einkenni	Fjöldi	(%)
Tíðaleysi	1	(5)
Tíðatap	11	(55)
Tíðaóregla (Oligomenorrhea)	5	(25)
Mjólkurýringur	14	(70)
Höfuðverkur	5	(25)
Sjónsviðsskerðing	2	(10)

Tafla VI. Orsakafræðilegir þættir.

Getnaðavarnalyf (GVL)	(10)* 4
GVL ± hormónalyf	(5)* 4
Mjólkurhormónfrumuæxli	10
TSH-ofgnótt	1
Bastæxlisaðgerð + dínulæxli	1

*Tala í sviga: Fyrri neysla án tímalegs samhengis.

Tafla VII. Niðurstöður TS-skoðana.

Flokkur 0	6 sjúklingar
Flokkur I,1	4 sjúklingar
Flokkur I,2	3 sjúklingar
Flokkur II,A	2 sjúklingar
Flokkur III,2	2 sjúklingar

Tafla VIII. Stig ofgnóttar eftir orsök.

GVL	79 mcg/L	(44-119)
GVL ± hormónalyf	72 mcg/L	(53-106)
Æxli	144 mcg/L	(46-580)
TSH-ofgnótt	57 mcg/L	
Bastæxlisaðgerð	193 mcg/L	

Tafla IX. Farnaður af meðferð.

Frjósemistruflanir:	
Punganir	25
Lífandi börn	19
Útanlegsþykkt	1
Fósturlát*	5
Tíðatruflanir:	
Óreglulegar tíðir löguðust	í 6 af 6 tilvikum
Tíðaleyfi og -tap hurfu	í 12 af 12 tilvikum
Mjólkurýringur:	
Hvarf/minnkaði	

*Par af tvö framkölluð.

Tafla X. Vanhrif af brómergókriptín-meðferð.

Velgja/ ógleði	í 10 tilvikum
Uppköst	í 2 tilvikum
Lystarleysi	í 1 tilviki
Uppþemba	í 1 tilviki
Svimi ± ortostatismi	í 9 tilvikum
Yfirlit	í 3 tilvikum
Depurð	í 3 tilvikum
Dugleysi	í 2 tilvikum
Preyta	í 1 tilviki
Spenna	í 1 tilviki
Höfuðverkur	í 3 tilvikum
Sjóntruflanir	í 2 tilvikum

Endurmat TS-skoðana var framkvæmt

1989 (af ÓK), en 17 sjúklingar höfðu verið rannsakaðir á þann hátt, alls 42 skoðanir (tafla VII). Tólf sjúklingar voru rannsakaðir tvisvar eða oftar. Alls fundust 11 æxli með útliti samrýmanlegu mjólkurhormónæxli.

Fjögur féllu í »stór-æxli«-flokk og sköguðu tvö þessara upp úr söðli, en hin tvö uxu um botn söðuls niður í fleygbeinsskúta (sinus sphenoidalis). Sjö æxlanna voru »smá-æxli«. Aðeins eitt æxli reyndist minna við endurrannsókn (II A í I3), staðfest eftir átta vikna brómergókriptín-meðferð. Ekkert æxli stækkaði samkvæmt endurteknum TS-skoðunum.

Athugun á því, hvort munur væri á stigi mjólkurhormónofgnóttarinnar, eftir því hver orsök hennar væri talin, leiddi til niðurstaðna sem sjást í töflu VIII.

Áhrif mjólkurhormónlækkandi lyfja, þ.e. dópamínvirkra og thyroxíns í einu tilviki, getur að líta í töflu IX.

Vanhrif alls konar eru tíð, þegar dópamínvirkum lyfjum er beitt (sjá töflu X).

UMRÆÐA

Meirihluti efniviðarins, sem hér er kynntur, voru 16 konur með frjósemisvandamál sem vísað var til innkirtlafræðilegrar athugunar hjá öðrum höfunda. Ein kona var send af heilsugæslulækni sínum og þrjár greindust á lyflækningadeild Landspítala, þar af tvær eftir bráðar innlagnir vegna gruns um heilæxli.

Eins og fram kom (tafla IV) var frumeinkenni skilgreint sem það einkenni er réði fyrstu ferð á læknisfund og leiddi til greiningar á ofþéttni mjólkurhormóns sem orsök ástandsins. Bæling á starfsemi eggjastokka með tíðatruflunum, tíðaleyfi, tíðatapi og truflun frjósemi var mest áberandi, eða í 80% tilvika. Samfara frumeinkennum voru fleiri eða færri dæmigerðra einkenna um ofgnótt mjólkurhormóns, þar sem hæst bar mjólkurýring úr brjóstum (í 70% tilvika), stundum allt að sjálfrennandi yfir í að þurfa meiri eða minni hreytingu til að sýna fram á fyrirbærið. Tíðni mjólkurýrings er sögð mismikil í heimildum, eða frá 30-80% (15, 16). Tíðatruflanir koma fyrir hjá öllum konunum og er það í samræmi við niðurstöður annarra (1, 4, 6, 12, 15, 16).

Höfuðverkur var frumeinkenni í tvígang og leiddi til greiningar mjólkurhormónæxla, en aðeins annað þessara skar sig þó úr um stærðarauka umfram hin, sem greind voru. Höfuðverkur og þyngsli yfir höfði er þess utan tíður fylgifyiskur ofgnóttar mjólkurhormóns (17). Óljósari vanlíðan af ýmsu tagi var og tíð, stundum tengd hypóestrógenemíunni, sem alltaf fylgir, en einnig af taugafræðilegum eða geðrænum uppruna. Sjónsviðsskerðing kom tvisvar fyrir. Í annað skiptið í sambandi við uppvöxt æxlisins úr tyrkjasöðli, í hinu tilvikinu var æxlið innan dingulsins, en því hefur verið veitt athygli, að uppvöxtur æxlis úr söðli ræður ekki öllu um, hvort sjónsviðstruflun verður eða ekki (18). Í bæði skiptin lagaðist sjóntruflunin á undraskömmum tíma við meðferð, annarsvegar með thyroxíni hinsvegar með brómergókriptíni.

Átta konur falla ekki undir neina skráða orsök (tafla II) aðra en töku estrógena í einhverju formi. Þessar konur voru taldar hafa ofgnótt mjólkurhormóns af völdum annarra hormóna og/eða getnaðarvarnalyfja með áhrif á kynkirtla eða stýrihormón þeirra. Þáttur estrógena í tilurð ofgnóttar mjólkurhormóns er engan veginn ljós. Athuganir Hull o.fl. (19) sýndu fram á, að einungis í einu tilviki af 1000 megi ætla, að ofgnótt mjólkurhormóns stafi af notkun getnaðarvarnalyfja, og sama gildir um áhrif getnaðarvarnalyfja á myndun mjólkurhormónæxlis svo sem Coulam o.fl. lýstu (20).

Greining æxla í heiladingli með tölvusneiðmyndataekni hófst um miðjan áttunda áratuginn. Þróun þessarar tækni var hröð. Með styttri myndgerðartíma, betri upplausn í myndum og möguleika á þynnri sneiðum, má sneiða heiladingulinn og umhverfi hans í kransskurði og greina þannig smæstu heiladingulsæxli og minnsta rof í veggj söðulsins. Segulskoðun (magnetic resonance imaging) hefur alla burði til að víkja TS-tækinni frá. Með henni má skoða heiladingulinn og umhverfi hans í öllum plönnum. Notkun »paramagnetískra« skuggaefna hefur einnig aukið greiningaröryggi á smáæxlum og innvexti í groppustokk (sinus cavernosus).

Hérlendis komu EMI 5005 tölvusneiðmyndataeki á röntgendeild Borgarspítalans 1981, GE 8800 tæki á

Landspítalann 1982 og síðast Toshiba 600S tæki á Borgarspítalann 1988. Þrátt fyrir tilkomu þessa tækjabúnaðar voru aðeins fimm af sjúklingunum 20 skoðaðir neð TS-tækni fyrir 1984 og aðeins einn greindur með æxli. Við endurskoðun var æxli þó staðfest þrisvar. Notkun TS-rannsóknna á heiladingli varð hvorki almenn né markviss hérlendis fyrir en eftir 1984-85. Þess utan gætti nokkurs ósamræmis í útfærslu og túlkun TS-skoðana heiladinguls í upphafi notkunarkeiðs þeirra.

Ellefu kvennana höfðu greinilegt æxli samkvæmt endurmetnum TS-skoðunum (tafla VII), en þau voru talin 12 í upprunalegri skýrslu (13). Fjögur æxlanna voru >10 mm í þvermál (macroadenoma), hin sjö voru <10 mm í þvermál (microadenoma). Sjúklingur, sem hafði ofgnótt mjólkurhormóns vegna truflaðs sambands heilastúku og -dinguls í kjölfar brottnáms heilabastsæxlis ofan tyrkjasöðuls, þ.e. vegna brottfalls hömlupáttar mjólkurhormónframleiðslu (PIF), reyndist hafa stóræxli við TS-skoðun 15 og 19 árum eftir aðgerðina. Þannig eru 50-55% kvennanna líklega með ofgnótt mjólkurhormóns vegna mjólkurhormónæxlis.

TS-skoðanir voru aðeins fimm sinnum gerðar fyrir upphaf meðferðar. Einn þessara sjúklinga var innlagður í skyndi vegna svæsins höfuðverkjar og reyndist hafa sjónsviðsskerðingu (samkvæmt Goldmann sjónsviðsmælingu) og TS-skoðun leiddi í ljós stóræxli. Brómergókriptín-meðferð upprætti höfuðverk og sjónsviðsskerðingu innan tveggja vikna, og tveimur mánuðum síðar var staðfest að æxlið var orðið að smáæxli. Almenn er talið, að tvö af hverjum þremur stóræxlum rými við meðferð með dópamin-agónistum, og jafnvel betur, eða 10 af 12 eins og J. Halse et al lýstu (21). Varðandi örlög smáæxla á brómergókriptín-meðferð er lítið birt. Tölvuleit meðal útgefina heimilda getur aðeins einnar frá 1982 (22), þar sem TS-athugun fyrir og eftir upphaf meðferðar leiddi í ljós hvarf eða minnkun 11 æxla af 15. Hér varð reynslan öll önnur. Aðeins eitt æxli hefur minnkað.

Algengi mjólkurhormónæxla er ekki vitað, en krufningsrannsóknir hafa leitt í ljós 23-27% algengi kirtilæxla af stærðargráðu <2-6 mm. Mikill meirihluti þeirra var <2 mm, eða 36 af 43 æxlum í 120 krufðum (23).

Samferð skjaldkirtilsbilunar með tíðatapi og mjólkurýringi úr brjóstum hafði verið lýst 13 sinnum frá 1960, þegar Edwards o.fl. lýstu enn einu slíku tilvikum 1971 og sönnuðu ofgnótt mjólkurhormóns að baki nefndra einkenna, sem síðan hurfu á thyroxín meðferð í 14 vikur (6). Eitt tilvikanna sem hér er lýst var af þessum toga.

Magn mjólkurhormóns, sem veldur bælingu á starfsemi eggjastokka með viðeigandi einkennum, getur verið frá tæplega tvöföldun efri viðmiðunargilda að tug- eða tugaföldun þeirra, en spárgildi m.t.t. orsakar fyrirbærisins er vægast sagt óvíst nema um sé að ræða gildi í þúsundum mikrógramma í lítra, en þá má telja nær fullvíst, að um stóræxli sé að ræða. Sú skoðun á þó fylgi, að stóræxli sé til staðar, ef mjólkurhormón mælist hærra en 200 mcg/L (4). Staðfest stóræxli í heiladingli með lágreistri gnótt mjólkurhormóns, sem auk heldur svara ekki brómergókriptín-meðferð með minnkun æxlis, kynnu að vera samsett úr óvirkum heiladingulfrumum, eins og lýst er af Boulanger (24).

Í þessum efniviði voru hæstu prólaktín-gildin tengd langstaðinni sjúkdómsmynd samfara stóræxli (>10 mm) eða 580 mcg/L. Hin stóræxlin höfðu annarsvegar 46 mcg/L, en hinsvegar 100 mcg/L af prólaktíni í blóði. Smáæxlin sjö höfðu að meðaltali 122 mcg/L í prólaktíni. Meðaltalsgildi tilvika, sem tengdust notkun getnaðarvarnalyfja og hormóna, voru töluvert lægri en þau, sem fundust í æxlshópnum, þ.e. 79 og 72 mcg/L. TRF-örvunarpróf bættu ekki um betur, þar sem viðbragðið við örvun var ýmist flatt, eða sýndi tvö- til margfalda hækkun grunngilda utan í eitt skipti, að lækkun fékkst þótt stóræxli væri til staðar.

Árangur meðferðar með brómergókriptíni var lækkun mjólkurhormónmagns í öllum tilvikum, og í 19 af 20 tilvikum náðist eðlileg þétni. Tvisvar varð að hætta meðferð vegna óþols. Í annað skiptið hefur prólaktín haldist eðlilegt en í hitt skiptið hefur magn mjólkurhormóns farið hækkandi, án þess að viðkomandi hafi annan boga af en brjóstapungli og stöðugan mjólkurýring. Í önnur tvö skipti var meðferð árangursrík með farsælum þungunum eftir langvarandi óbyrjuástand og hvarfi mjólkurhormónofgnóttar eftir fæðingarnar og síðari fimm þungunum

án meðferðar, þó ekki eins happasælum, þar sem lifandi börn urðu aðeins tvö. Mjólkurhormónofgnótt sem fylgifiskur skjaldkirtilsbilunar læknaðist gersamlega með thyroxínuppþót eftir undangengna, árangurslausa brómergókriptínmeðferð. Punganir urðu alls 25 og lifandi börn í kjölfarið 19. Allar blæðingartruflanir löguðust. Mjólkurýringur úr brjóstum hvarf eða minnkaði, en staðfesting á farnaði þessa einkennis er ekki vel til haga haldið með því, að markviss skoðun þess er látin undir höfuð leggjast (12).

Óþægindi af völdum parlóðels eru afar tíð og margbreytileg, stundum svo óþolandi að uppgjöf er óhjákvæmileg, samanber framansagt, niður í það að vera svo óveruleg að markvissa eftirgrennslan þarf til að fá þau fram. Kveneðlið er slíkt, að það lætur sig hafa alls kyns hremmingar sé það kvenímyndinni til framdráttar. Aðeins þrjár konur af 19 töldu sig engin óþægindi finna, en af hinum 16 höfðu 14 svo veruleg vandkvæði, að einungis vonin um bót kvenímyndarinnar gerði þeim kleift að »halda sjó« í upphafi ferðarinnar, en strax og örlaði á feng í því efni, tóku þær að »sjóast« og hafa lifað amalausri tilveru, þrátt fyrir parlódel meðferð um árabíl. Í lok tímabilsins eru 14 konur á parlódel meðferð um ófyrirsjáanlega framtíð og ein á thyroxíni ævilangt.

SUMMARY

The presentation and fate of 20 women, aged 22 to 50 years, diagnosed with hyperprolactinemia from April 1977 to March 1986 are described. Their follow-up spans 4 to 14 years to March 1990. Original complaints were 2° (7) or 1° (1) amenorrhea, 2° (5) or 1° (1) infertility, and two each with galactorrhea or acute headaches. Galactorrhea was demonstrable, however, in 14 of the 20 women at initial examination. Fifteen women were or had been on contraceptive therapy (10) alone or connected with other hormonal therapy (5). One woman had 1° hypothyroidism and another presented with galactorrhea of seven years after removal of suprasellar meningeoma in 1970. Subsequently CT-scans of the sella turcica 15 and 19 years after surgery revealed prolactinoma-like lesion. Eleven other women had prolactinoma on CT-scans, seven of which were microadenomas and four macroadenomas, according to the grading of Hardy. Hyperprolactinemia was corrected with bromocriptine therapy in 19 instances

and thyroxine in one resulting in alleviation of menstrual irregularities, 25 pregnancies and 19 living babies, and disappearance of acute headaches and visual disturbances. Presently 14 women continue bromocriptine therapy, and one remains on thyroxine lifelong. Adverse affects of bromocriptine therapy were very common with only three women reporting no ill affects and twice side affects were so severe as to necessitate discontinuation of treatment.

HEIMILDIR

- Schwartz TB. What you always wanted to know about prolactin – But were afraid to ask. Yearbook of Endocrinology. Chicago: Yearbook Medical Publishers Inc., 1973; 7-24.
- Guinet P, Girot C, Pousset G, Trouillas J, L'Hermite M. Un cas d'adenome à cellulaes à prolactine: dosage de prolactine, étude au microscope électronique, resultats post-operatoires. Ann Endocrinol 1973; 1: 407-17.
- Guyda H, Robert F, Colle E, Hardy J. Histologic, ultrastructural and hormonal characterization of a pituitary secreting both HGH and prolactin. J Clin Endocrinol 1973; 36: 531-47.
- Vance ML, Thorner MO. PROLACTIN. Hyperprolactinemic syndromes and management. In: DeGroot LJ, ed. Endocrinology. 2nd ed. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sidney, Tokyo: WB Saunders, 1989: 408-18.
- Veizina JL, Sutton TJ. Prolactin secreting pituitary microadenoma. Roentgenologic diagnosis. Am J Roentgenol 1974; 120: 46-51.
- Edwards CRW, Forsyth IE, Besser GM. Amenorrhea, galactorrhea and primary hypothyroidism with high circulating levels of prolactin. BMJ 1971; 3: 462-4.
- Riddle O, Bates RW, Dykshorn SW. The preparation, identification and assay of prolactin – a hormone of the anterior pituitary. Am J Physiol 1933; 105: 191-216.
- Hwang P, Guyda H, Friesen H. A radioimmune assay for human prolactin. Proc Natl Acad Sci 1971; 68: 1902-6.
- Hwang P, Guyda P, Friesen H. Purification of human prolactin. J Biol Chem 1972; 247: 1955-8.
- Kjeld M. Munnlegar upplýsingar um mælingaraðferðir.
- Flückiger E, Wagner H. 2-Br-alfa-ergokryptin; Beeinflussung von Fertilität und Laktation bei der Ratte. Experientia 1968; 24: 1130-1.
- McNeilly AS, Besser GM. Abnormalities of prolactin secretion. Postgraduate course in endocrinology, London 1972.
- Hilmarsdóttir I, Guðmundsson SP. Frumeinkenni og farnaður 20 kvenna með ofgnótt mjólkurhormóns í blóði frá 1. apríl 1977 til 31. mars 1986. Í: Útdráttir úr erindum fluttum á VII. þingi Félags íslenskra lyflækna á Akureyri 30. maí til 1. júní 1986. Læknablaðið 1986; 72: 364.
- Hardy J. Transsphenoidal surgery of hypersecreting pituitary tumors. Diagnosis and treatment of pituitary tumors. Proceedings of a conference held in Bethesda, Md., USA. Amsterdam: Excerpta Medica, 1973: 179-84.
- Thorner MO, Besser GM. Bromocriptine treatment of hyperprolactinemic hypogonadism. Acta Endocrinol 1978; 216/Suppl. 88: 131-46.
- Franks S, Nabarro JDN, Jacobs HS. Prevalence and presentation of hyperprolactinemia in patients with »functionless« pituitary tumours. Lancet 1978; 1: 778-80.
- Kemmann J, Jones JR. Hyperprolactinemia and headaches. Am J Obstet Gynecol 1983; 145/6: 668-71.
- Doyle HF. Radiology in metabolic bone disease. Postgraduate course in endocrinology, London 1972.
- Hull MGR, Bromham DR, Savage PE, Barlow TM, Hughes AO, Jacobs HS. Post-pill amenorrhea: A causal study. Fertil Steril 1981; 36: 472-6.
- Coulam CB, Annegers JF, Abboud CF, Laws ER jr, Kunland LT. Pituitary adenoma and contraceptives. A case control study. Fertil Steril 1979; 31: 25-8.
- Halse J, Jervell J, Kjartansson O, Hansen E, Kollevold T. Bromokriptinbehandling av store prolaktinomer. Tidsskr Nor Lægeforen 1986; 106: 328-31.
- Bonneville J-F, Poulignon D, Cattin F, Mollet E, Dietmann J-L. Computed tomographic demonstration of the effects of bromocriptine on pituitary microadenoma size. Radiology 1982; 143: 451-5.
- Burrow GN, Wortzman G, Rewcastle NB, Holgate RC, Kovacs K. Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselected autopsy series. N Engl J Med 1981; 304: 156-8.
- Boulanger CM, Mashak CA, Chang RJ. Lack of tumor reduction in hyperprolactinemic women with extrasellar macroadenomas treated with bromocriptine. Fertil Steril 1985; 44: 532-5.