

فیزیوپاتولوژی پرولاکتین

مجله نظام پزشکی

سال هفتم ، شماره ۶ ، صفحه ۳۸۸ ، ۱۳۵۹

دکتر فردریک علیین *

مقدمه :

حساس اندازه گیری (Radioimmuno assay) در عصاره هیپوفیز انسان هورمون پرولاکتین را اندازه گیری نماید (۲). بعد از پیدایش این روش حساس اندازه گیری ، مطالعات گسترده ای از سال ۱۹۷۲ در مورد پاتوفیزیولوژی هورمون پرولاکتین شروع شد ، که در این مرکز M.H. Brooks عهده دار ادامه قسمتی از این مطالعات میباشد. فیزیوپاتولوژی پرولاکتین: افزایش سطح خونی پرولاکتین زننگه خطری است که باید پزشکان در تفسیر آن هوشیار باشند. ترشح شیر در خارج از دوره شیردهی (Nonpuerperal Galactorrhea) اغلب توأم با افزایش سطح خونی پرولاکتین میباشد که علل مختلف آن در جدول شماره ۱ نشان داده شده است (۳). تومور هیپوفیز در درجه دوم بوده و ۲۰٪ افراد مبتلا به افزایش سطح خونی پرولاکتین،

هورمون پرولاکتین برای نخستین بار در سال ۱۹۲۸، در عصاره هیپوفیز گاو کشف شد. ولی دانشمندان فقط از سال ۱۹۷۰ به بعد موفق به اندازه گیری این هورمون در سرم خون انسان شدند. علت این تأخیر طولانی وجود خاصیت لاکتوژنی هورمون رشد میباشد که مانع اندازه گیری هورمون پرولاکتین در عصاره هیپوفیز انسان میشد. Frantz و همکارانش نخستین بار بوسیله روش حساس بیولوژیائی (Bioassay) موفق شدند که هورمون پرولاکتین را مجزا از هورمون رشد در سرم خون انسان در بسیاری از موارد فیزیولوژیائی و مرضی اندازه گیری کنند (۱). در سال ۱۹۷۱، دانشمند دیگری بنام Friesen موفق شد بوسیله روش بسیار

DIAGNOSIS	FREQUENCY %	PROLACTIN MEAN RANGE	
			ng/ml
Idiopathic with menses	32	18	1-120
Pituitary tumor (including acromegaly)	20	658	4.5-10,000
Oral contraceptive related	10	47	4.8-180
Idiopathic with amenorrhea	9	89	4.6-285
Chiari - Frommel syndrome	8	46	3.2-230
Primary hypothyroidism	4	29	12-55
Phenothiazines	4	40	8.2-110
Other drugs	4	12	3-30
Empty - sella syndrome	2	10	4.1-20
Miscellaneous	7	89	6.9-300

جدول شماره ۱- علل مختلف گالاکتوره غیر زایمانی و غلظت خونی پرولاکتین. استخراج شده از مطالعه ۳۳۵ بیمار زن مبتلا به ترشح شیر غیر زایمانی (۳).

* دانشگاه LOYOLA - شیکاگو.

پستان سبب میشوند، وجود دارند. درمورد بررسی و درمان بیماران مبتلا به گالاکتوره، توصیه این مرکز پزشکی و دیگر مراکز علمی بر آنستکه تحقیقات لازم برای پیدا کردن علل قابل درمان مانند تومور هیپوفیز، کم کاری تیروئید و مصرف بعضی داروها بعمل آورده و در صورت لزوم آنها را درمان کرد. اگر چنانچه مصرف دارو عامل اصلی باشد، با قطع دارو گالاکتوره بهبود خواهد یافت. در بعضی موارد علیرغم درمان عامل شناخته شده مانند کم کاری تیروئید گالاکتوره ادامه مییابد و یا اصلاحی برای آن پیدا نمیشود. در چنین موارد، روش پیشنهادی برای آنستکه اگر گالاکتوره شدید و آزاردهنده نباشد، درمان گالاکتوره به تنهایی ضرور نیست. مصرف قرصهای ضد حاملگی در بیشتر موارد سبب کاهش و یا قطع شیر میشود، ولی در اغلب بیماران قطع درمان سبب عود و برگشت ترشح شیر میشود. فعلاً مؤثرترین دارو که اثر درمانی آن به مراتب بیشتر از قرصهای ضد حاملگی میباشد، برم ارگو کریپتین (Bromergocryptine) ازمشتقات ارگواست. این دارو تقریباً در تمام موارد سبب کاهش سطح خونی پرولاکتین میشود. با مصرف این دارو گالاکتوره کاهش و یا قطع میگردد و جالب اینکه اثرات رضایت بخش دارو در مواردیکه سطح خونی پرولاکتین در حدود طبیعی بوده و گالاکتوره وجود دارد نیز مشاهده میگردد.

با مصرف این دارو قاعدگی تخمکی یا بارده (Ovulatory Menses) در اغلب موارد بوجود آمده و احتمال حاملگی افزایش مییابد، ولی عود بیماری بعد از قطع درمان نیز شایع میباشد.

تومورهای هیپوفیز: یکی از علل مهمی که فیزیوپاتولوژی پرولاکتین را مطرح میکند، افزایش سطح خونی آن در افراد مبتلا به تومور هیپوفیز است. در این بیماران هیپروپرولاکتینمی ممکن است بدون گالاکتوره تظاهر نماید. در انستیتو اعصاب دانشگاه کلمبیا ما بین سالهای ۱۹۷۱ و ۱۹۷۵، در ۶۹ بیماری که با بررسی کامل اعمال غددی معلوم شد به تومور هیپوفیز مبتلا بودند مورد مطالعه آماری قرار گرفتند که در ۶۵٪ آنها افزایش پرولاکتین وجود داشت (۴). در این مرکز در مدتی حدود ۵ سال، ۳۶ بیمار مبتلا به تومور هیپوفیز مورد بررسی قرار گرفته و افزایش پرولاکتین در ۷۹٪ آنان تایید شده است. در نمودار شماره ۱ بطور واضح نشان داده شده که در صورت مجزا کردن افراد مبتلا به گالاکتوره و هیپروپرولاکتینمی، شیوع تومور هیپوفیز در افراد مبتلا به افزایش پرولاکتین خون در جنس مذکر ۷۲٪ و در مؤنث ۶۷٪ میباشد که از اهمیت خاص بالینی برخوردار است (۴). بنابراین احتمال وجود هیپروپرولاکتینمی در تومورهای محور هیپوتالامو-هیپوفیزی فوق العاده زیاد بوده و ممکن است بیماران گالاکتوره داشته و یا فاقد آن باشند.

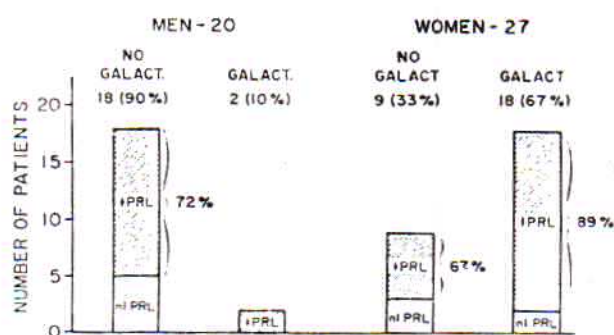
تومور هیپوفیز داشته اند. این رقم چنانچه فقط جنس مؤنث مبتلا به گالاکتوره مورد مطالعه قرار گیرد به ۳۴٪ خواهد رسید (۳). بنظر میرسد که شیوع تومور هیپوفیز در میان افراد مبتلا به گالاکتوره توأم با افزایش پرولاکتین خون بیش از ارقامی باشد که در فوق اشاره شده است، زیرا در بعضی از موارد تومور هیپوفیز با اندازه ای کوچک بوده که تغییرات رادیولوژیائی بوجود نمی آورد. در این مرکز پزشکی مواردی مشاهده شد که بر توئنگاری ساده زین ترکی، پنوموانسفالوگرافی و حتی توموگرافی زین ترکی طبیعی گزارش شده ولی بوسیله عمل جراحی و آسیب شناسی وجود تومور نشان داده شده است.

شایع ترین نوع گالاکتوره نوعی است توأم با قاعدگی منظم که در ۸۵٪ این افراد سطح خونی پرولاکتین در حدود طبیعی میباشد. در بسیاری از این افراد جواب به آزمایش TRH (هورمون آزاد کننده تیروتروپین) و L-Dopa و منحنی تغییرات ۲۴ ساعته پرولاکتین طبیعی گزارش شده است. بنابراین بنظر میرسد که ضایعه اولیه بیشتر در نسج پستانی این افراد بوده و تغییرات هورمونی بطور ثانوی بوجود می آیند. در یکی از گزارشها نشان داده شد که در بیش از ۵۰٪ افراد بعد از وضع حمل و شروع ترشح شیر، علیرغم گذشت زمان و طبیعی بودن سطح خونی پرولاکتین، ترشح شیر همچنان ادامه پیدا میکند. بنا بر این شباهت زیادی بین این افراد و افراد مبتلا به گالاکتوره توأم با خونریزی ماهانه منظم وجود دارد. ولی نباید فراموش کرد که علیرغم طبیعی بودن سطح خونی پرولاکتین، رابطه نزدیکی بین گالاکتوره و پرولاکتین در این افراد وجود دارد، زیرا با تجویز مشتقات ارگو و پائین آوردن سطح پرولاکتین در بسیاری از موارد گالاکتوره متوقف میگردد. افزایش پرولاکتین خون (هیپروپرولاکتینمی) در اغلب بیمارانیکه مبتلا به آمنوره و گالاکتوره میباشد مشاهده میشود. افزایش پرولاکتین برای ادامه ترشح شیر لازم، ولی به تنهایی برای شروع گالاکتوره کافی بنظر نمیرسد. مثلاً در جنس مذکر اگر نسج پستانی قبلاً در معرض استروژن و پروژسترون قرار نگرفته باشد، افزایش پرولاکتین خون به تنهایی ندرتاً سبب گالاکتوره میشود. در نزد زنان نیز افزایش ترشح پرولاکتین تنها عامل گالاکتوره نبوده و عوامل محرکی مانند وضع حمل، سقط جنین، قطع مصرف قرصهای حاملگی و یا برداشتن تخمدانها در سابقه اکثر بیماران مشاهده میشود. در این گونه موارد قطع و تغییرات ناگهانی سطح خونی استروژن و پروژسترون در افراد مبتلا به هیپروپرولاکتینمی عوامل شروع و ادامه دهنده گالاکتوره میباشد. ناگفته نماند که در اغلب موارد به آسانی نمیتوان عوامل محرک را در سابقه بیماران پیدا کرد، بنابراین بنظر میرسد که هنوز عوامل شناخته نشده دیگر که شروع ترشح شیر را از

میرسد بالاترین مقدار گزارش شده باشد. آزمونهای تحریکی و مهاري پرولاکتین در تشخیص افتراقی هیپرپرولاکتینمی تومورال و غیر تومورال، برعکس آنچه در ابتدا فکر میکردند چندان مطمئن و مفید نمیباشند. چنانکه از ۱۶ بیمار مبتلا به تومور ترشح کننده پرولاکتین، فقط يك بیمار به آزمایش تحریکی هورمون آزاد کننده تیروتروپین (TRH) جواب مثبت داده و سطح خونی پرولاکتین به دو برابر قبل از آزمایش رسیده است (۳).

چرا سطح خونی پرولاکتین در تومورهای هیپوفیز افزایش مییابد؟ در این مورد فرضیه های مختلفی وجود دارد. اولاً ممکن است در اثر وجود آسیب هیپوتالاموس، ترشح فاکتورهای ترشح کننده پرولاکتین (PIF) کاهش یابد و یا ترشح TRH و یا هورمون دیگری بنام تحریک کننده ترشح پرولاکتین (PSH) در هیپوتالاموس افزایش یافته و به مرور زمان سبب بوجود آمدن تومور هیپوفیز شوند. این فرضیه را در وضع فعلی نمیتوان به آسانی رد کرد، زیرا هنوز وسائل کافی و روش مطمئن برای مطالعه تمام هورمونهای هیپوتالاموس در مایعات خارج سلولی موجود نمیباشد. ثانیاً تومور هیپوفیز ممکن است قبلاً تشکیل شده و در اثر فشار به هیپوتالاموس، جریان ترشح PIF را متوقف ساخته و سبب افزایش ترشح پرولاکتین از طرف بافت طبیعی هیپوفیز گردد. مطالعات انجام شده از طرف Frantz و Zimmerman احتمال صحت این فرضیه را ضعیف میسازد، زیرا در اغلب موارد بعلت حجم و وزن کم تومور هیپوفیز، بعید بنظر میرسد تا ناحیه هیپوتالاموس انتشار یافته و مراکز ترشح کننده را تحت فشار قرار دهد. از طرف دیگر مطالعه شیمیائی و ایمنی سلول بافت تومورال (Immunocytochemical) نشان داده است که مقدار پرولاکتین در بافت تومورال خیلی بیشتر از بافت طبیعی همجوار است (۶). این مطالعه نیز در جهت رد فرضیه دوم میباشد. ثالثاً ممکن است نسج تومورال بی وابستگی به نظام کنترلی هیپوتالاموس بطور خود مختار بمقدار زیاد پرولاکتین ساخته و ترشح نماید. عده طرفداران این فرضیه روز بروز افزایش مییابند.

درمان تومورهای ترشح کننده پرولاکتین مانند درمان اکرومگالی یا عمل جراحی است و یا اشعه درمانی. روش جراحی معمولاً از راه استخوان شب پره ای (Trans - Sphenoidal) مییابد و اما چنانچه میدان بینائی دچار گرفتاری شدید باشد، در این صورت اغلب از طریق استخوان پیشانی (Trans - Frontal) عمل میشود. کاهش سطح پرولاکتین با عمل جراحی سریع تر از اشعه درمانی است. ولی رویهمرفته نتیجه درمان یکسان و مقدار کاهش پرولاکتین نیز يك اندازه مییابد. درمان با برامارگو کریپتین



نمودار شماره ۱ - تفاوت جنسی، وجود یا عدم وجود گالاکتوره نوام با افزایش سطح پرولاکتین در ۴۷ بیمار مبتلا به تومور هیپوفیز درمان نشده (۴).

در نمودار شماره ۱، ۹۰٪ جنس مذکر و ۳۳٪ جنس مؤنث مبتلا به تومور هیپوفیز فاقد گالاکتوره میباشند. بنابراین در افراد مشکوک به تومور هیپوفیز، اندازه گیری سطح خونی پرولاکتین یکی از آزمایشهای مهم غددی است، زیرا اگر علیرغم وجود زین ترکی طبیعی در پرتونگاری ساده، افزایش پرولاکتین در خون مشاهده شود، لزوم مطالعات بیشتر رادیولوژیائی و استفاده از روشهای جدید پولی توموگرافی و اسکن کامپیوتری زین ترکی را یادآوری مینماید. در این مرکز در يك بیمار مشکوک به تومور هیپوفیز فقط پولی توموگرافی زین ترکی، غیر متجانس بودن کف زین ترکی را نشان داد که با در نظر گرفتن علائم بالینی و افزایش سطح خونی پرولاکتین عمل جراحی هیپوفیز توصیه و وجود تومور در مطالعه آسیب شناس تأیید گردید.

Frantz و همکارانش در سال ۱۹۷۷، ۹ بیمار مبتلا به آدنوم ترشح کننده پرولاکتین هیپوفیز را که در پرتونگاری ساده زین ترکی طبیعی بود، مورد مطالعه قرار داده و نتیجه جالب زیر بدست آمد: در ۸ بیمار توموگرافی زین ترکی غیر طبیعی بود و در يك بیمار که دارای توموگرافی طبیعی بود، از آنجائیکه سطح خونی پرولاکتین فوق العاده بالا و در حدود ۹۰۰ نانوگرم در میلی لیتر گزارش شده بود، تحت عمل جراحی هیپوفیز قرار گرفت و وجود آدنوم کوچک در مطالعه آسیب شناسی تأیید گردید (۵). اغلب متخصصان وجود رابطه ای بین سطح خونی پرولاکتین و تومور محور هیپوتالامو - هیپوفیزی را قبول دارند. مثلاً در این مرکز پزشکی تقریباً در اکثر افراد مبتلا به تومور هیپوفیز ترشح کننده پرولاکتین، غلظت خونی پرولاکتین بیشتر از ۳۰۰ نانوگرم در میلی لیتر بوده است. در مطالعه Kleinberg و همکارانش، در ۵۷٪ افراد مبتلا به گالاکتوره و تومور هیپوفیز، مقدار پرولاکتین بیشتر از ۱۰۰ نانوگرم در میلی لیتر گزارش شده است. در مطالعه Noel در يك زن مبتلا به تومور هیپوفیز بدون گالاکتوره، غلظت خونی پرولاکتین ۴۶۰۰ نانوگرم در میلی لیتر بوده که بنظر

به آمنوره ثانوی با هیپر پرولاکتینمی هورمون آزاد کننده لو تئین تزریق گردد، جواب هورمون گونادوتروپین به این تزریق طبیعی خواهد بود. ثالثاً ممکن است افزایش پرولاکتین در سطح تخمدانها اثر کرده، سبب بوجود آمدن اختلال در متابولیسم استروئیدها شود. طرفداران این فرضیه در سالهای اخیر از اکثریت قابل ملاحظه ای برخوردار میباشند. در سال ۱۹۷۴، مطالعات McNatty و همکارانش نشان داد که اضافه کردن پرولاکتین به محیط کشت سلولهای گرانولوزای تخمدان سبب کاهش ترشح پروژسترون میشود (۱۰). Besser و همکارانش نیز نشان دادند که بعد از پائین آوردن سطح پرولاکتین با مشتقات ارگو، تحریر تخمدانها با تزریق گونادوتروپین سبب افزایش ترشح استروئیدهای تخمدان میشود (۱۱). با در نظر گرفتن این مطالعات چنین بنظر میرسد که اثر مستقیم افزایش پرولاکتین بر تخمدانها بوده و سبب بوجود آمدن اختلال در قاعدگی میشود. اما در افراد مبتلا به آمنوره ثانوی با مقدار طبیعی پرولاکتین و اثرات مفید درمانی با کاهش سطح پرولاکتین در این افراد، احتیاج به مطالعه بیشتری دارد. بطور خلاصه بعد از مطالعاتی که در سالهای اخیر انجام گرفته، پیشنهاد شده است که در درمان افراد مبتلا به آمنوره ثانوی با پرولاکتین طبیعی از داروهای مهار کننده و کاهش دهنده پرولاکتین استفاده شود.

پرولاکتین و سرطان پستان: اخیراً رابطه پرولاکتین در وجود آوردن سرطان پستان نیز مورد بحث قرار گرفته است (۱۲). در حیوانات آزمایشگاهی نوعی رابطه نشان داده شده است. در نوعی موش از خانواده Sprague - Dawley میتوان بوسیله ماده شیمیایی سرطانزا بنام دی متیل بنز آنتراسن (Dimethyl Benzan Thracene) سرطان پستان بوجود آورد. از طرف دیگر شیوع سرطان پستان در این خانواده موش زیاد میباشد. آزمایشهای انجام یافته وجود رابطه ای را بین سرطان پستان و سطح پرولاکتین نشان داده است، چنانکه با افزایش سطح پرولاکتین در موشهای مبتلا به سرطان پستان تسریع در رشد سرطان و کاهش سطح آن و یا هیپوفیز کتومی توقف و یا حتی کوچک شدن حجم غده پستانی مشاهده شده است. آیا میتوان از این آزمایشها استفاده کرده و رابطه ای بین پرولاکتین و سرطان پستان در انسان را حدس زد؟ در وضع فعلی امکان دادن جواب قاطع به این سؤال وجود ندارد. زیرا بین جواندگان و پستانداران از نظر ساختمان بافت پستانی، خواص رشد و اثرات عوامل سرطانزا اختلاف زیادی وجود دارد. در بعضی از آزمایشهای انجام گرفته وجود رابطه ضعیف سرطان پستان به پرولاکتین در انسان شرح داده شده است (۱۳).

نیز تا مدتی که دارو تجویز میشود، غلظت خونی پرولاکتین را کاهش داده و در اغلب بیماران اگر چنانکه آمنوره وجود داشته باشد، خونریزی ماهانه تخمکی شروع میشود. در مصرف این دارو در تومورهای هیپوفیز باید کمی محتاط بود، زیرا در بیمار مبتلا به تومور هیپوفیز چنانچه دارو مؤثر بوده و سبب حاملگی شود، خطر افزایش سریع حجم هیپوفیز و تشدید اختلالهای میدان بینائی وجود دارد و حتی ممکن است خونریزی داخل هیپوفیز با پیش آگاهی وخیم خود بوجود آید. بدین جهت در این مرکز پزشکی و بعضی از مراکز رسم بر اینست که قبل از درمان با مشتقات ارگو، تومور هیپوفیز بوسیله عمل جراحی و یا اشعه تحت درمان قرار گیرد.

آمنوره و هیپر پرولاکتینمی: آیا پرولاکتین در بوجود آمدن آمنوره نقشی بازی میکند یا نه؟ برای دادن جواب به این سؤال مطالعات زیادی شده است. آمارهای موجود افزایش پرولاکتین را در ۱۳٪ الی ۲۸٪ بیماران مبتلا به آمنوره ثانوی که فاقد علائم رادیولوژیائی تومور هیپوفیز بودند، نشان میدهد (۸، ۷).

گالاکتوره تقریباً در ۵۰٪ موارد مشاهده شده است. مشتقات ارگو مخصوصاً برم ارگو کریپتین مؤثر بوده و سبب برگشت عادت ماهانه تخمکی میشود. جالب اینکه در یکی از مطالعات که اخیراً توسط Seppala انجام گرفته، در ۹ بیمار از ۱۸ بیمار مبتلا به آمنوره ثانوی، درمان با ارگو کریپتین مؤثر بوده و سبب برگشت خونریزی ماهانه شده است (۹). طریقه عمل برم ارگو کریپتین در درمان آمنوره ثانوی توام با هیپر پرولاکتینمی هنوز بطور کامل روشن نیست. شواهد نشان میدهد که اثر درمانی دارو بعلا پائین آمدن سطح خونی پرولاکتین میباشد، ولی بعید بنظر میرسد که این تنها اثر دارو باشد. از طرف دیگر اگر پذیرفته شود که تنها عامل مؤثر در برگشت خونریزی ماهانه کاهش سطح پرولاکتین افزایش یافته میباشد، در این صورت هیپر پرولاکتینمی در بوجود آوردن آمنوره بچه نحوی عمل میکند؟ در جواب به این سؤال فرضیه و نظرات مختلفی وجود دارد. اولاً اینکه افزایش پرولاکتین ممکن است در سطح هیپوتالاموس اثر کرده و مانع ترشح هورمون آزاد کننده گونادوتروپین (LHRH) شود. در بیماران مبتلا به آمنوره ثانوی از بین رفتن تغییرات متناوب و فیزیولوژیائی هورمون لو تئین (LH) و عدم وجود افزایش گونادوتروپین در مرحله کاهش استروژن در جهت این نظریه است. ثانیاً ممکن است افزایش پرولاکتین یک نوع عدم حساسیت به LHRH در هیپوفیز بوجود آورد که نتیجه آن اختلال در ترشح گونادوتروپین باشد. احتمال صحت این فرضیه در پاتو- فیزیولوژی آمنوره ضعیف میباشد، زیرا اگر به بیماران مبتلا

مبنی برافزایش شیوع سرطان پستان در زنانی که از ترکیبات و مشتقات رزپین در درمان افزایش فشارخون استفاده میکنند، مشاهده شده است.

در حال حاضر تنها جوابی که به این گونه مسائل میتوان داد اینستکه اولاًشواهد قاطعی به وجود رابطه بین سطح خونی پرولاکتین و سرطان پستان در دست نیست. در ثانی اگر چنانچه رابطه ای نیز وجود داشته باشد، بستگی به افزایش سطح خونی پرولاکتین ندارد. امید است در آینده بتوان به تمام سؤالاتی که در زمینه رابطه پرولاکتین با سرطان پستان وجود دارد، بامدارك وشواهد قاطع و روشن جواب داد.

از طرف دیگر اثرات مفید هیپوفیز کتومی در کنترل وحتى متوقف کردن پیشرفت سرطان پستان در انسان مسئله ای شناخته شده است. آیا اثرات مفید هیپوفیز کتومی باعث کاهش سطح پرولاکتین بوده و یا اینکه تغییراتی در دیگر هورمونهای هیپوتالامو - هیپوفیزی در این مسئله مؤثر میباشد، هنوز بطور کامل روشن نیست. ناگفته نماند که در اغلب مطالعات اختلالی در سطح خونی پرولاکتین در بیماران مبتلا به سرطان پستانی نشان داده نشده است. از طرف دیگر افزایش شیوع سرطان پستان در افرادی که بمدت طولانی تحت درمان با فنوتیازین ها میباشد، برعکس آنچه ادعا شده بود نسبت به دیگر افراد جامعه زیاد نیست. در سالهای اخیر گزارشهایی

REFERENCES :

- 1- Frantz, AG., Kleinberg, DL: Prolactin: Evidence that it is separate from growth hormone in human blood. *Science* 170: 745 - 747, 1970.
- 2- Hwang, P., Guyda, H., Friesen, H: A radioimmunoassay for human prolactin. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 68 : 1902 - 1906, 1971.
- 3- Kleinberg, DL., Noel, GL., Frantz, AG : Galactorrhea: A study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors. *New Engl. J. Med.* 296: 589-600, 1977.
- 4- Antunes, JL, Honsepian, EM., Frantz, AG. et al: Prolactin-secreting pituitary tumors. *Ann. Neurol.* 2: 148 - 153, 1977.
- 5- Frantz, AG. et al: Prolactin - secreting pituitary tumors. *Ann. Neurol.* 2: 148 - 153, 1977.
- 6- Zimmerman, EA., Defendini, R., Frantz, AG: Prolactin and growth hormone in patients with pituitary adenomas: A correlative study of hormone in tumor and plasma by immunoperoxidase technique and radioimmunoassay. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38 : 577 - 585, 1974.
- 7- Franks, S., Murray, MAF., Jequier, AM., et al : Incidence and significance of hyperprolactinaemia in women with amenorrhea. *Clin. Endocrinol.* 4 : 597 - 607, 1975.
- 8- Bhonet, HG., Dahlen, HG., Wuttke, W. et al : Hyperprolactinemic anovulatory syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 42 : 132 - 143, 1976.
- 9- Seppala, M., Hirvonen, E., Ranta, T: Bromocriptine treatment of secondary amenorrhea. *Lancet*, 1 : 1154 - 1156, 1976.
- 10- McNatty, KP., Sawers, F., McNeilly, AS: A possible role for prolactin in control of steroid secretion by the human graafian follicle. *Nature* 250 : 653 - 655, 1974.
- 11- Besser, GM., Thorner, MO: Bromocriptine in the treatment of the hyperprolactinaemia - hypogonadism syndromes. *Postgrad. Med. J.* 52: Suppl 1 : 64 - 70, 1976.
- 12- Smithline, F., Sherman, L., Kolodny, HD: Prolactin and breast carcinoma. *New. Engl. J. Med.* 292: 784 - 792. 1975.
- 13- De Souza, I., Morgan, L., Lewis, UJ. et al : Growth - hormone dependence among human breast cancers. *Lancet* 2: 182 - 184, 1974.