

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА**

Д-р Интесар-Виктория Айман Малла Хуеш

ДИСЕРТАЦИЯ

**СОФИЯ
2019 г.**

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА

Д-р Интесар-Виктория Айман Малла Хуеш
асистент в

КАТЕДРА ПО ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА

**ЗТ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНА ДИАГНОСТИКА
НА ХИПОФИЗАТА**

ДИСЕРТАЦИЯ

за присъждане на образователната и научна степен
“Доктор”

Научен ръководител: Доц. д-р Дора К. Златарева, дм

Област на висше образование 7. “Здравеопазване и спорт”
Професионално направление 7.1. “Медицина”
Докторска програма “Образна диагностика”

СОФИЯ
2019 г.

Съдържание	2
Използвани съкращения	4
I. УВОД	5
II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	7
1. Анатомия на хипофизата	7
2. Образни методи	9
2.1. Нормално изобразяване на хипофизната жлеза	11
3. Заболявания на хипофизата	17
3.1. Аплазия, хипоплазия	17
3.2. Дупликация	18
3.3. Pituitary Stalk intersection syndrome	19
3.4. Идиопатичен дефицит на растежния хормон	20
3.5. Ектопична неврохипофиза	22
3.6. Киста от джобчето на Ратке	23
3.7. Хипогонадизъм	24
3.8. Хиперплазия	25
3.9. Empty sella синдром	26
3.10. Първичен автоимунен хипофизит	27
3.11. Хипофизит като нежелана лекарствена реакция (НЛР)	27
3.12. Поликистозен овариален синдром (ПОВС)	28
3.13. Централен инсипиден захарен диабет (ЦИЗД)	28
3.14. Хипофизни тумори	29
3.15. Апоплексия на хипофизата	42
3.16. Питуитарни метастази	43
3.17. Травматични състояния	45
3.18. Ендокринопатии	46
3.18.1. Специфични заболявания - Туберкулозен менингит	46
4. Обобщение	47
III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	48
IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ	49
1. Материал	49
2. Методи	50
2.1. Магнитно-резонансни изследвания	51
2.1.1. Магнитно-резонансно изследване на хипофиза	52
2.1.2. Магнитно-резонансно изследване на главен мозък	55
2.2. Компютърна томография на главен мозък	58
2.3. Статистически методи	58
V. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	60
1. РЕЗУЛТАТИ	60
1.1. Групиране на пациентския материал	60

1.2.	Морфометрия	71
1.2.1.	Морфометрия на хипофизата	71
1.2.2.	Морфометрия на аденохипофизата	75
1.2.3.	Морфометрия на неврохипофизата	78
1.3.	Хипофиза и репродуктивно състояние при жените	81
1.4.	Проучване върху инфундибулума	83
1.5.	МР при аденом на хипофизата	86
1.6.	Хипофиза и хормони	94
1.7.	Варietetи и аномалии	96
1.7.1.	Киста на Rathke	96
1.7.2.	Empty sella	97
1.7.3.	Агенезия и дупликация на инфундибулума	98
1.7.4.	Вариант в развитието на хипофизата	99
1.7.5.	Ектопична неврохипофиза	100
1.8.	Друга патология на хипофизата	101
1.8.1.	Апоплексия	101
1.8.2.	Хеморагия	102
1.8.3.	Вторична хематогенна дисеминация в хипофизата и региона на села турцика	103
1.9.	Странични находки при образно изследване на хипофизата	104
1.10.	Пред- и следоперативна образна диагностика на хипофизата и мониториране (КТ и МР)	106
2.	ОБСЪЖДАНЕ	126
	ИЗВОДИ	141
	ПРИНОСИ	142
	ПРОТОКОЛ за МР изследване на хипофиза	143
VI.	ЛИТЕРАТУРА	145
VII.	ПРИЛОЖЕНИЯ	156
	Списък на публикациите, свързани с дисертационния труд .	170

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АДХ	Антидиуретичен хормон
ДИХ	Диаметър на инфундибулума на ниво инсерция в хипофизата
ДОХ	Диаметър на инфундибулума на ниво оптична хиазма
ЗД	Захарен диабет
ИДРХ	Идиопатичен дефицит на растежен хормон
КТ	Компютърна томография
МР	Магнитен резонанс
ПОВС	Поликистозен овариален синдром
РХ	Растежен хормон
ХХО	Хипоталамо-хипофизарна ос
ЦИ	Централен инсипиден
3D - SGE	Three-dimensional spoiled gradient echo
3D TOF	3 Dimensional Time of flight
3T	3 Tesla
ACTH	Adrenocorticotrope hormone
ADC	Apparent diffusion coefficient
AT	Acquisition time
CISS	Constructive interference in steady state
DSW	Dynamic susceptibility-weighted first-pass perfusion magnetic resonance
DTI	Diffusion tensor imaging
DWI	Diffusion weighted imaging
ET	Echo time
FDG/PET (CT)	Fluorodeoxyglucose/positron emission computed tomography
FIESTA	Fast Imaging Employing Steady-state Acquisition
FLAIR	Fluid Attenuation inversion recovery
FSH	Follicle stimulating hormone
GARSP	Golden-Angle Radial Sampling
GH	Growth hormone
LH	Luteinizing hormone
MSN	Melanocytestimulating hormone
PRL	Prolactin
SWI	Susceptibility weighted imaging
T1W	T1 weighted
TR	Repetition time
TSE	Turbo spin echo
TSH	Thyroidstimulating hormone
TTP	Time to peak
VIBE	Volume Interpolated Breath-hold Examination

I. У В О Д

Заболяванията на ендокринната система спадат към социално значимите заболявания. Нерядко болестните промени на хипоталамо-хипофизарната ос протичат безсимптомно и протрахирано, и имат различни клинични проявления свързани с промени в ендокринната функция на жлезата. През последните години се наблюдава нарастване на честота на заболявания на хипофизата, като често се откриват инцидентни находки в жлезата при проведено образно изследване по повод друга патология. Понастоящем образната диагностика и специализирана апаратура дава възможност да се прилагат съвременни медицински подходи и алгоритми на действие.

От няколко десетилетия магнитно-резонансното изследване заема първо място в образната диагностика на редица заболявания, сред които са и заболяванията на главния мозък и особено тези на хипофизата. Техническият прогрес в разработването на високо технологична медицинска апаратурата, позволи получаване на по-информативни образи и с подобрена диагностична стойност. Стана възможно детайлното изучаване на морфологичните характеристики на питуитарната жлеза, на малформативните състояния и придобитите изменения. Магнитно-резонансната томография, като неинвазивен метод, е неотменим при диагностиката на туморните заболявания. Чрез този метод има възможност да се отграничава тъканния състав на пространство-заемащите процеси, което дава възможност да се прецизира вида на аденома и други заболявания. Разработват се съвременни методики, които чрез модерна диагностична апаратура се използват за оценка на резултати от хормонално лечение на хипофизната жлеза. Предимствата на този метод като нейонизиращ намира широко приложение при диагностициране на заболявания и в детско-юношеската популация.

Магнитно-резонансното изследване не елиминира необходимостта от компютър-томографското изследване, поради различната им характеристика. Магнитно-резонансният метод се основава на

движението на протоните в организма на изследвания пациент под въздействие на силно магнитно поле и полученият образ има висока разделителна способност, което го прави незаменим при изследване на меките тъкани. Компютърната томография е метод, който използва рентгенови лъчи и е с висока чувствителност за костни структури.

Прилагането на контрастно средство при всичките образно-диагностични методи е отдавна познат прием сред научните среди. Неговото използване при диагностициране на заболявания трябва да е оправдано и да се прилага по абсолютна необходимост.

Поставянето на точна диагноза след проведена образна диагностика изисква мултидисциплинарен подход и комплексна оценка на образно-диагностичния резултат с клиничните и лабораторните данни на пациента. Този подход е необходимо да се прилага и в процеса на лечение и наблюдение на пациента.

II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. Анатомия на хипофизата

Хипофизата е миниатюрна структура, която се намира в главния мозък на кръстопът между съдови, нервни, костни и паренхимни структури. Тази жлеза, която тежи около 0,3 - 0,7 g [2] е от огромно значение за хуморалната регулация в организма и с това за поддържането на хомеостазата. Намира се в sella turcica. Отгоре е отграничена от твърдата обвивка на мозъка – diaphragma sella turcicae. През нея преминава инфундибулумът, който осъществява връзката с хипоталамуса в хипоталамо-хипофизарната ос. Самата жлеза е отграничена от костите в турското седло с дебел слой съединителна тъкан. При жените по време на бременност тя се увеличава и никога не се връща до изходните си размери, поради това при много раждали жени тя достига до 1 g. Размерите на хипофизата варират от 8-10 mm за дължина (предно-задно направление), 12-15 mm за широчина (напречно - от дясната до лявата граница) и 5-6 mm за височина (горно - долно направление) [1].

Хипофизата е приплесната в горно-долно направление. Състои се от две части – преден дял, т.нар. аденохипофиза и заден дял – неврохипофиза (фигура 1).

Аденохипофизата е по-голямата част от хипофизата и съставлява около 75% от обема ѝ. Състои се от три части – pars tuberalis, pars distalis и pars intermedia. Pars tuberalis се представя от eminentia mediana на хипоталамуса и част от инфундибулума. Pars distalis е най-големият дял от аденохипофизата. Pars intermedia се намира между адено- и неврохипофизата и представлява зачатък в ембриологичното развитие. Честа локализация е за формиране на кисти.

Предният дял на хипофизата произлиза от джобчето на Rathke, което се формира в 4-та седмица на ембриогенезата. Обикновено регресира в ранното развитие на плода. В случай, че персистира след раждането се образува, т.нар. киста в джобчето на Ратке (Rathke's cleft cyst). Ендокринната функция на аденохипофизата се състои в продукцията и

секретиране на редица хормони – адренекортикотропен (ACTH), растежен (GH), пролактин (PRL) лутеинизиращ (LH), фоликулостимулиращ (FSH), тиреотропен (TSH) и меланоцитстимулиращ хормон (MSH) .

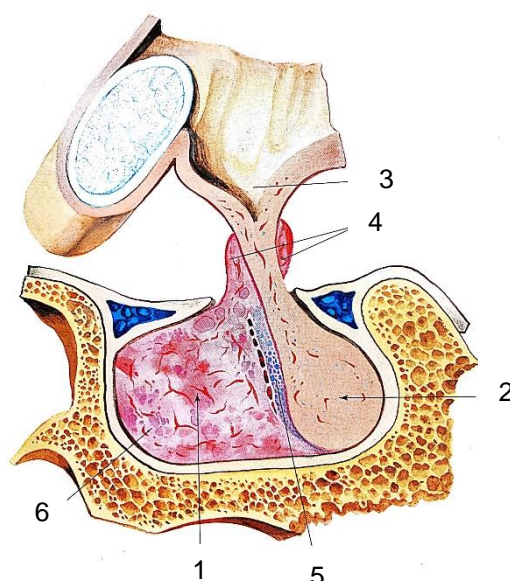
Инфундибулумът или “фунийката” съединява хипофизата със сивия хълм на хипоталамуса (tuber cinereum).

Неврохипофизата представлява задният дял на хипофизата. Инфундибулумът транспортира хипоталамичните хормони до нея. Задният дял е отговорен за секрецията на два хормона – окситоцин и вазопресин (антидиуретичен).

Кръвоснабдяването на жлезата е сложно. Предният дял няма собствена артериална система. Тя получава кръвоснабдяване от т.нар. хипофизна портална система.

Аденохипофизата се кръвоснабдява от горната хипофизна артерия, клон на артерия каротис интерна или циркулус артериозус церебри. Неврохипофизата се кръвоснабдява от долната хипофизна артерия, клон на артерия каротис интерна. Клончета от горната хипофизна артерия внасят кръв в синусоидите и в клончета, които образуват капилярна мрежа в инфундибуларното краче и средното възвишение. Кръвта от хипофизата се оттича по хипофизните вени, които се вливат в синус кавернозус [1].

1. Аденохипофиза
2. Неврохипофиза
3. Инфундибулум
4. Pars tuberalis
5. Pars intermedia
6. Pars distalis



Фиг. 1. Анатомия на хипофизата (По [2]).

2. Образни методи

Компютърната томография все по-рядко се прилага при диагностиката на хипофизната жлеза и е напълно изместена от магнитно-резонансното (МР) изследване. Но остава полезен метод за визуализиране на калцификати, а в условията на спешност и данни за повишено интракраниално налягане и апоплексия дава бърза информация [38].

Златен стандарт за изследване на хипоталамо-хипофизарната ос (ХХО) е МР образна диагностика. През 1996 г. Vozzola и сътр. се изказват в подкрепа на възможностите на метода и за детската популация [46].

При МР изследване на хипоталамо-хипофизарната ос се изследва и целият мозък, тъй като други аномалии могат да бъдат свързани с хипофизни промени. Стандартното МР изследване обикновено включва тънки срезове от 1-1,5 mm в T1, в коронарен и сагитален план. T2 коронарните срезове са полезни при оценката на хипоталамуса, инфундибулума на хипофизата, хиазмата, ядрата на олфакторния нерв и сулкусите, когато е необходимо. FLAIR – секвенцията, която има за цел подтискане сигнала от ликвора, дава информация при менингеално засягане, което може да се наблюдава при хипофизит. DWI – намира приложение при съмнение за апоплексия и некротични зони, в случаите на исхемия. В редица случаи контрастното усилване е необходимо, особено в по-ранна възраст. Контрастното средство е на базата на Gadolinium, дозирано според телесната маса. Нови проучвания са насочени към възможността да се провеждат МР изследвания с по-малко количество контрастно средство при медицинска апаратура с по-висока разделителна способност като 3Т апаратите [96]. Манка и сътр. целят в своя труд да определят дали T2W секвенциите с т.нар техника Dynamic susceptibility-weighted first-pass perfusion magnetic resonance (DSW) са приложими при 3Т резонансите и каква би била подходящата доза за апликация на контрастно средство. Авторите установяват, че DSW техниката е съвместима със силното магнитно поле на 3Т апаратурата като отклоненията в образа са недоловими. Също така дозата за 3Т МР изследванията може да се сведе до 0,1 mmol в сравнение с 1,5Т, което е

важен фактор при пациенти от детската популация или такива с гранична бъбречна функция [151]. Изпъкват се предимствата на 3Т апаратурата и използването на T2-W образите при изследвания за макроаденоми и оценка на ангажиране на синус кавернозус по-специално по медиалната му стена и на дурата там. Авторите отново подкрепят идеята да се използва по-малко количество контрастно средство чрез T2-W образите [44].

При апликация на контрастно средство нормалната хипофиза се контрастира хомогенно. Нейното приложение има важно значение за оценка на инфундибулума при състояния на хипопитуитаризъм и безвкусен диабет. 3D TOF ангиография с реконструиран образ в аксиална равнина дава възможност да се визуализира задния дял на хипофизата. Meugignas и сътр. съобщават за 83% успеваемост в изобразяването на неврохипофизата в кохортно проучване на 250 пациенти. Тази модификация в протокола дава възможност за откриване на малки кисти в неврохипофизата [155]. МР ангиография е полезна при оценка на вътрешната каротидна артерия и клоновете ѝ, както и на кавернозния синус. Понастоящем липсата на йонизираща радиация и техническото усъвършенстване на методите на МР изобразяване водят до получаване на образи с добра пространствена разделителна способност, с приемливо ниво на отношението сигнал-шум [56]. Тенденцията към неинвазивност в медицината се доказва и при МР изследвания. С тази си способност е възможна диагностика на заболявания на ХХО и тяхното проследяване във времето [76, 180].

Развитието на метода включва три-димензионалния обемен анализ, високоразделителната МР диагностика на 3Т, образите получени с дифузионната техника, МР спектроскопия, трансферът на магнетизация и интраоперативната МР диагностика. Agati и сътр. изказват своите аргументи в полза на 3Т МР диагностиката пред 1,5Т. Според тях за качествена визуализация на хипофизната жлеза и повлияването ѝ от контрастното средство са необходими добра разделителна способност, каквато може да бъде получена от модерните 3Т оборудвани апарати [7].

Използването на динамичните контрастни методики с цел качествена оценка на перфузията на аденохипофизата намира приложение при пациенти с дефицит на растежен хормон от идиопатичен тип. Целта на метода е да покаже, че липсата на нормална перфузия би могла да обясни ролята на микроваскуларна патология при състояния на идиопатичен дефицит на растежен хормон [55]. Високата разделителна способност на динамичните образи заедно с GARSР реконструкции дава възможност за по-точно локализиране на нормалната хипофизна тъкан при наличие на макроаденом [202]. Провеждането на късна фаза на 45-та минута има възможност за визуализиране на пикоаденоми, когато нативните T1 и T2, както и контрастните T1 секвенции не са достатъчно ясни [49].

Известно е, че артефактите на образите при използване на апаратите с напрегнатост на магнитното поле 3T са силно изразени. Най-честите са flow-артефакти от пулсиращите каротидни артерии, частичен обемен ефект при изпълнение на секвенции на 3 mm дебелина на среза на ниво аденохипофиза и сфеноидален синус, артефакти на трансфера на намагнетизирането върху отделни зони – planum sphenoidale и по пода на села турцика. Артефакти на химичното отместване са в зоната на dorsum sellae, поради наличието на мастна тъкан. В този случай секвенцията с мастно подтиксане би била от полза [42].

2.1. Нормално изобразяване на хипофизната жлеза

Неонаталният период се различава от всички други периоди на живота относно оценяването на хипоталамо-хипофизарната ос, поради асимптоматичността на хормоналните дефицити, което усложнява интерпретацията на патологичните състояния [137]. Нормално, хипофизната жлеза се изобразява хиперинтензна на T1 секвенциите в периода на новородено, родено на термин. Този интензитет започва да намалява от около 2-месечна възраст. В проучване на Kitamura E. и сътр. са изследвани 88 новородени, 78 - родени преждевременно и 10 - на термин. Използвани са T1 секвенция за изследване на хипофиза с тънки срезове, както и стандартни T1 и T2 секвенции на главен мозък за изключване на аномалии. Проучването показва обратна връзка между

постнаталната възраст и сигнала от T1 секвенциите в областта на аденохипофизата при децата с коригирана възраст. Аденохипофиза с нисък интензитет е нормална находка при преждевременно родени, изследвани около термина [128].

Интензитетът на хипофизата намалява след неонаталния период и достига този на сивото мозъчно вещество. Сигналът от аденохипофизата се сравнява с този на понса. Нормалният образ на хипофизната жлеза показва скъсяване на T1-релаксационното време в областта на неврохипофизата. Този изглед се наблюдава в резултат на наличието на невросекреторни гранули, транспортиращи хормони от хипоталамуса до задния дял на хипофизата. Невросекреторните гранули са обвити от липидна стена, което дава хиперинтензния сигнал, еквивалентен на мастно съдържимо в T1 секвенциите. От изключителна важност при децата е наличието на т.нар. "bright spot" на неврохипофизата, защото е доказателство за хидратираността на детето. В миналото се е смятало, че 10% от популацията имат като нормална находка хипоинтензитет на неврохипофизата, а сега се смята, че това е оспоримо тъй като прецизността на апаратурата е по-била по ниска [79, 96].

При апликация на контрастно средство хипофизата и инфундибулума се контрастират хомогенно, поради липсата на кръвно-мозъчна бариера в тази област. Кръвоснабдяването на хипофизата от различни източници обяснява неедновременното контрастиране на цялата жлеза при динамичните секвенции. Аденохипофизата показва по-късно контрастиране от неврохипофизата и средната част на жлезата [25].

T2 секвенциите показват жлезата като хипоинтензна във всичките си структури. Rousset и сътр. показват разликата при съпоставката между T1 и T2 секвенциите. Според тях е необходима съпоставка между хипоинтензитет от T2 секвенциите с образите от T1 секвенциите [191]. Препоръчва се прилагането на T2 секвенцията в коронарна равнина към стандартния протокол в началото на изследването, като тя е с висока диагностична стойност при първоначалната оценка на хипофизната жлеза

и са достатъчно информативни за визуализиране на аденоми, дори без използването на контрастно средство [192].

Размерите, височината и обема на жлезата варират според възрастта и състоянието. Още Takano и сътр. описват възможността на 3D MR изследване на обема в диференциране на размерите на жлезата и установяват, че те се различават както по пол, така и по възраст [222].

Според проучвания на Marziali и сътр. тези възможности на MR апаратурата за произвеждане на 3D коронарни срезове би помогнала за диагностициране на ендокринни заболявания в детската популация [152]. Pratiksha и сътр. потвърждават ползата на динамичната серия контрастни образи. Информацията за средните размери на хипофизата за дадена популация е от изключителна важност за разграничаването на патологичните състояния [185].

Въпреки високите възможности на MR диагностиката, по отношение на вътреутробното развитие, не е възможно да се прецизира с точност жлезата. Формата и структурите на хипофизата са трудно разграничими чрез този метод. Препоръчва се в пренатално състояние да се извършва ултразвукова диагностика [118].

Хипофизната жлеза също така може да се различава и според формата си. Представя се под формата на вдлъбната, полукръгловата, кръгловата, конвексна и плоска. Неврохипофизата може да изглежда удължена или плоска. Най-често срещаният тип на хипофизата е плоската – 46%, последвана от такава с конвексна горна граница – 31,2% и вдлъбната – 22,8%. Трябва да се има предвид, че при малка по размери села турцика, като вариант в развитието, жлезата е с конвексна горна граница, което не бива да се приема за патологичен процес [43].

Височината на жлезата при жените е с по-високи стойности от тази при мъжете [185, 195]. В литературата се посочва намаляване на височината на хипофизата с възрастта при изследвани в периода 20-30-годишна възраст. Също така се установява, че при жените по-често се визуализира вдлъбнатата форма на жлезата [87].

Средната височина на хипофизата установена при жените е $5,80 \pm 1,32$ mm, а при мъжете - $5,37 \pm 1,25$ mm. Средната височина, дължина и обем на жлезата при жените имат по-високи стойности от тези при мъжете [197, 209]. Установява се намаляване на височината на хипофизата с възрастта, по-изразено след 4-5-та декада [159].

Средната широчина на хипофизата е измерена до $9,03 \pm 2,48$ mm и $9,21 \pm 1,84$ mm при мъжете и жените съответно. Не се установява сигнификантно значима корелация между широчината на хипофизата и възрастта и пола [228].

Някои автори установяват отрицателен коефициент на корелация между възрастта и обема на жлезата при жените. Средни измерени стойности на дължина са $10,374$ mm, широчина – $14,239$ mm, височина – $5,336$ mm и обем – 957 mm³. Не се открива корелация между размерите на жлезата и менструалния цикъл, брой бременности и периода на менопаузата. В малка степен се открива отрицателен коефициент на корелация с възрастта и височината единствено, такава не се открива с дължината и широчината [102].

Измерените величини на села турцика показват, че средната дължина и дълбочина е по-голяма при жените, а предно-задният размер на турското седло не показва значима разлика между двата пола [75].

Установява се линейна зависимост на обема на хипофизата с възрастта при децата и незначима корелация с ръста или индекса на телесната маса. Не се установява зависимост по пол [89].

По време на бременност, жлезата увеличава размерите си и може да промени интензитета си и аденохипофизата да се изобразява с хиперинтензитет. Същото може да се наблюдава и по време на лактация [32]. При изследвания на аденохипофизата се установява, че средната ѝ височина е до $7,7 \pm 2,60$ mm като не се установява сигнификатна разлика във височините при двата пола [53].

При пациенти в нигерийска популация се установява среден обем на хипофизата до $334,1 \pm 145,8$ mm(3) and $328,1 \pm 129,2$ mm(3) и средни

височини до $6,45 \pm 1,7$ mm and $6,46 \pm 1,57$ mm, съответно за мъже и жени. Намаляване на двете величини се установява с напредване на възрастта. Средна широчина се описва до $9,08 \pm 2,59$ mm and $9,21 \pm 1,86$ mm съответно за мъже и жени и не показва зависимост с възрастта [110]. Размерите на височината на хипофизата в индийската популация при мъжете е $6,00 \pm 2,3$ mm, а при жените – $6,29 \pm 1,87$ mm [204].

В последните години често се обръща внимание на обема на хипофизата. За златен стандарт за изчисляване на обема на жлезата се използва методът на Cavalieri, който представлява сумата от срезове (sum of slices - SOS). Установява се, че SOS-методиката и подходът за определяне на размери на хипофизата са еднакво надеждни при предоперативната диагноза като измерванията са по-точни чрез SOS в малка степен [171].

Установя се, че средните стойности на обема на жлезата при жените са по-големи от тези при мъжете (жени – до $643,2$ mm³, за мъжете е изчислен до $505,4$ mm³), както и увеличаване на обема при пубертет, бременност, употреба на екзогенни естрогени и при психотични прояви. Интересно е, че съществува отрицателен коефициент на корелация между обема и възрастта при двата пола [114, 173].

За измерване обема на хипофизата някои автори използват софтуерен метод и 3D подход за определяне на обема (slicer software), а не стандартната формула за обем на елипса. Изтъкват предимството му при големи неправилни по форма тумори, с инвазия на кавернозен синус [61].

Група автори приемат за дължина на неврохипофизата дългата ѝ ос (предно-задна посока) и за височина перпендикулярната на нея ос (в кранио-каудална посока) и измерванията се правят на T1 сагиталните образи. Измерили са средни стойности на дължина до $4,8$ mm, а за височина – до $2,4$ mm. Установява се намаляване на размера по дългата ос с възрастта [64]. Други автори съобщават за измерена средна стойност на дължината $2,01$ mm и средна стойност на височината - $4,55$ mm без значима разлика между двата пола [52]. Трета група автори при измервания на неврохипофизата на аутопсионен материал съобщават за

дължина до 2,9 mm и височина - 5,8 mm [115]. Установява се и намаляване на сигналния интензитет с възрастта при двата пола, като той е по-силен при жените [250].

Авторите не са единни за начина на определяне на размера на инфундибулума. Някои използват аксиалната, други сагиталната и трети коронарната равнина. Японски учени установяват размери на инфундибулума на 1,5T апарат в аксиални образи. Те измерват дължината, диаметър на нивото на оптичната хиазма (ДОХ) и диаметър на нивото на инсерция на инфундибулума в хипофизата (ДИХ). Средните стойности за дължина са $5,91 \pm 1,24$ mm, ДИХ – $2,16 \pm 0,37$ mm, ДОХ – $3,35 \pm 0,44$ mm. Диаметърът на нивото на инсерция на инфундибулума в хипофизата е по-малък от този на нивото на оптичната хиазма. Те подчертават повишаването на сигналния интензитет след приложение на контрастно средство и визуализирането на инфундибулума по цялото му протежение [193, 199, 208].

За средна дължина на инфундибулума са описани стойности в индийска популация до $0,55 \pm 0,16$ mm, а за широчина на нивото на оптична хиазма – до $0,24 \pm 0,06$ mm, а на нивото на инсерция в хипофизата – $0,19 \pm 0,03$ mm. Измерванията са в сагитална и аксиална равнина, съответно за дължината и широчината. Установява се статистически значима корелация между дължината на инфундибулума и пола, като средната стойност при мъжете е по-голяма, но такава корелация за широчината не се установява [66, 189, 198].

Изследванията на размерите на хипофизната жлеза, нейната форма и обем не показват корелация с нивата на хормоните на предния дял. Описва се намаляване на размера на хипофизата при мъже с намаляване на LH и FSH стойностите, но данните не са достатъчни, за да се прави заключение [225]. В пубертетния период се открива линейна зависимост между нивата на тестостерон, LH и естрадиол с обема на жлезата, като за жените това е валидно за периода преди менархе [174, 248].

MP дава възможност да се изследва морфологията на оптичните нерви. Те могат да бъдат наблюдавани заедно с отклонения в ХХО и като

отделна нозологична единица. Birkebæk и сътр. потвърждават клиничната диагноза хипоплазия на оптичните нерви при деца над 12 - месечна възраст с нисък ръст описват при 46 деца с доказана хипоплазия на оптичните нерви след офталмоскопия [27].

Yamashita и сътр. изтъкват предимството на МР в оценка на морфометричните показатели на селарната и параселарната област. Те установяват, че широчината на сфеноидалния синус под селата е по-голяма при мъже отколкото при жени и нараства с възрастта. Това, заедно с вариациите в сфеноидалния синус са важни критерии при неврохирургичните интервенции. Те посочват, че при двата пола широчината и височината на оптичната хиазма са съизмерими [252].

Според Venieratos и сътр. МР би могло да се използва за измерване обема на села турцика и промените в параметрите ѝ при различните заболявания, каквито по-рядко се срещат при хипофиза с нормални размери. Те заключават, че при микроаденом хипофизата е с по-малки размери отколкото при здрави контроли [22, 238].

3. ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ХИПОФИЗАТА

3.1. Аплазия, хипоплазия на хипофизата

Аплазия на хипофизата е много рядка патология и обикновено се асоциира с множество други аномалии – лицев дисморфизъм, аномалии в ЦНС, хипогонадизъм, микроцефалия. Чистата аплазия е несъвместима с живота и се открива в първите часове след раждането, най-често с клиника на тежка хипогликемия. При аплазията липсват аденохипофизата, неврохипофизата и инфундибулумът. Селата се визуализира плоска и понякога покрита с дура матер. При хипоплазия се отдиференцират жлеза и инфундибулум, но с намалени размери. Vinayagamani и сътр. съобщават за дете на 13-годишна възраст с двоен краниофарингеален канал, придружен от липом и цефалоцеле, но въпреки невъзможността да се визуализира хипофизата е имало нормални хормонални данни [240]. Хипоплазията може да е в резултат на травма по време на бременността, хипоксия в областта на хипоталамуса или дефект в ембриогенезата [205].

Scomegna S. и сътр. препоръчват незабавно МРТ изследване при новородени с хипогонадизъм и неясни тежки хипогликемични състояния за предотвратяване на необратими последици на панхипопитуитаризма [200].

3. 2. Дупликация

Тъй като нормалната ембриогенеза на хипофизата е все още въпрос на дискусия, диагностицирането на малформациите може да се окаже много полезно за изясняването на произхода им. От малформациите на хипофизата особен интерес представляват тези свързани с броя. Изключителна рядкост е дупликация на жлезата, но Manara и сътр. описват случай на 7-годишно момиче с тройна хипофиза – две слети хипофизи с овална форма, всяка със собствен инфундибулум, свързани за задебелен под на трети вентрикул [150]. Според авторите това състояние силно потвърждава тезата за произхода на хипофизата от джобчето на Ратке и как тази структура има централна роля в образуването на хипоталамо-хипофизарната ос. [233]. Дупликацията на хипофизата се класифицира към аномалиите на ЦНС по срединната линия [194]. Тя обикновено е придружена от други аномалии – агенезия на корпус калозум, ектопични хамартоми на аденохипофизата, лицев дисморфизъм, аномалии в развитието на език, небце, хоани. Такива пациенти имат ниска преживяемост.

При съмнение за дупликация на хипофизата важен е коронарният срез на МР. Vittore и сътр. описват дупликация с липса на *massa intermedia* и пълна дупликация на базиларните артерии [241]. Lushchenkova и сътр. препоръчват МР изследване при пациенти с ранен пубертет или аномалии по срединната линия за изключване на дупликация на хипофизата. Авторите подчертават значението на нормалните размери на хипофизата и то в детската популация [145]. Zhang и сътр. смятат МР изследването за необходимо в детската популация, както в начален стадий, така и за проследяване при хормонални нарушения. Изтъкват го като клиничен и биохимичен маркер за хормонална дисфункция на жлезата [210]. В литературата са описани случаи

на дубликация на инфундибулума при наличие на една жлеза [117, 193], и асимптоматично протичащи случаи на дубликация на хипофизата [214].

3.3. Pituitary Stalk intersection syndrome

Това е рядко състояние, което се характеризира с различен по степен и вид хормонален дефицит. Най-честите находки на МР са липса на инфундибулума и неврохипофизата, която се представя като ектопична. Аденохипофизата е обикновено с намалени размери [25]. Причина за това състояние може да бъде родова травма, дефект в ембриогенезата, седалищно предлежание по време на раждане. Може да се проявяват още в неонаталния период тежки хипогликемии, хипотермии и конвулзии и изоставане в растежа. По-често се засягат момичетата [234]. Японската асоциация установява отрицателен коефициент на корелация на сигналния интензитет на инфундибулума на T1W образите с възрастта при децата. Те го смятат за резултат на промени в *pars tuberalis* на инфундибулума след раждането [223]. Wang и сътр. показват, че в 98% от случаите хипоплазията на предния дял се наблюдава с липса на инфундибулум и в 91% - ектопия на задния дял. [243].

В случаите с ектопична неврохипофиза, последната се намира по-високо, под хипоталамуса. Според Laino и сътр. МР данните за мястото на ектопичната неврохипофиза и прекъснатият инфундибулум са прогностични фактори за структурата и функцията на жлезата [138].

Характерни за идиопатичния дефицит на растежния хормон са прекъснат или тънък инфундибулум. При това състояние Kulkarni и сътр. изтъкват предимството на CISS секвенциите за визуализиране на инфундибулум и че може да спести използването на контрастно средство [136]. Нужно е своевременно изследване за провеждане на заместителна терапия и проследяване с МР във времето [83]. Özlem и сътр. смятат, че МР служи за установяване на произхода на дефицита на РХ при деца и би могъл да се използва като прогностичен метод при лечение [172].

Berkowitz и сътр. описват случай на пациент със спонтанна ремисия на множествен хипофизарен дефицит. МР показва задебелен

инфундибулум. Авторите смятат, че това се дължи на разрастване на функционално активна хипофизарна тъкан в областта на инфундибулума [24]. Друга причина за дисхормонални състояния може да бъде аневризма в кавернозния сегмент на вътрешна каротидна артерия. Аневризмите в тази зона съставляват 2 - 9% от тези в интракраниалния отдел [218]. Описва се случай на хипопитуитаризъм вследствие на компресия на хипофизата от двустранни аневризми в кавернозните сегменти на двете вътрешни каротидни артерии. Такава симптоматика се среща в 0,17% от случаите на аневризми в този регион [107, 188].

3.4. Идиопатичен дефицит на растежния хормон (ИДРХ)

ИДРХ може да се класифицира към Pituitary Stalk intersection syndrome. Nagel и сътр. смятат, че МР при деца с нисък ръст може да установи връзката между морфологията и хормоналната активност на хипофизата. Според тях важна е височината на жлезата. Малките размери на жлезата имат корелация с нивата на хормоните [162]. Изтъква се предимството на МР за диагностиката и определяне тежестта на хипопитуитаризма при ИДРХ и за отдиференциране между идиопатичен и множествен хипопитуитарен дефицит. Отличаваща находка на последния е липсата на инфундибулум и аденохипофиза [131, 216].

За първи път Binder и сътр. показват, че находките от МР на хипофизната жлеза може да корелира с етиологията на тежък ИДРХ. Нормална морфология на жлезата се установява и при мутация на GH-1 гена. Тежка хипоплазия придружена с други малформации може да бъде резултат както от неизвестни мутации, така и от травматични инсулти [26].

Дефицитът на растежния хормон е израз на различни генетични дефекти. Maghnie и сътр. смятат, че пациенти с нормални МР находки в ХХО и изолиран идиопатичен дефицит на РХ се намират в преходно състояние на дефицит на този хормон. Такива пациенти следва да бъдат редовно проследявани до достигане на ръст, отговарящ на възрастта [148]. В 27% от случаите с дефицит на РХ се откриват МР данни за аномалии на хипофиза, най-често са ектопична неврохипофиза – 7,8% и хипоплазия на аденохипофизата – в 6.8% [149].

MP спомага и за отграничаване дефицита на хормоните, като класическата триада на хиполастична аденохипофиза, липса на инфундибулум и ектопична неврохипофиза се открива при 11% с ИДРХ и при 60% от случаите с множествен хипофизарен дефицит [231].

Установява се сигнификантно значима разлика между размерите, обема и морфологията на хипофизата при деца с изолиран дефицит на РХ, множествен хипопитуитаризъм и здрави контроли. Височината и обемът корелират сигнификантно с пика на РХ. Чувствителността на MP е 100% за изолиран ДРХ и 95% за МДРХ [17].

При пациенти с доказан идиопатичен дефицит на растежния хормон, ТТР е било значително по-дълго от това на контролната група. Авторите установяват обратна връзка на нивото на хормоните с пика на контраста и спадане на wash-in фазата. Това показва увеличен кръвен обем в хипофизата при пациенти с ИДРХ [242].

Do Amaral и сътр. описват предимството на T2 секвенцията в такива случаи, в които жлезата променя размера си, но не и морфологичната си характеристика [82].

Ролята на MP не се изчерпва до диагностиката. Kemp и сътр. подлагат деца с нисък ръст на MP изследване на хипофизата. Резултатите варират от нормални находки до липса на инфундибулум, малка аденохипофиза, загуба на интензитета от неврохипофизата до тумори. Авторите смятат, че този метод може да се използва не само за оценка на хипоталамо-хипофизарната ос, за потвърждаване или изключване на хормонален дефицит, но и за определяне кои пациенти биха били подходящи за хормон-заместителна терапия [8, 120, 244]. Чувствителността на MP за откриване на аномалии на хипофизата при изолиран дефицит на РХ е около 47%, а при множествен хипофизен дефицит - 93,5% [112].

Според Ödev и сътр. при пациенти от детската популация с патологично нисък ръст е важно да бъдат изследвани височината на хипофизата, предно-задния размер и широчината. Тези данни имат по-

голяма диагностична стойност, отколкото обема [166]. Установява се, че при такива деца размерите на жлезата са значително по-малки в сравнение със здравите контроли [74].

При пациенти с идиопатичен хипопитуитаризъм след приложение на контрастно средство инфундибулумът е много по-достъпен за оценка. Освен това то спомага и за оценка на кръвотока на жлезата, контрастира се аденохипофизата и артериалната система, така се показва намаляване или дори липса на кръвоток от порталната система [97].

Децата с височина на хипофизата под 3 mm имат значително по-забавен растеж от тези с нормална височина. След едногодишно лечение с РХ се установила сигнификантна корелация между изходните стойности на хипофизата и актуалните размери на жлезата. МР показва, че деца с хипопластични хипофизи реагират по-добре на лечение с РХ [108, 122].

3.5. Ектопична неврохипофиза

Това вродено състояние е рядко срещано и се характеризира с неврохипофиза, разположена на различно място от нормалното. Може да е съпроводено както с намалени размери на аденохипофизата, къс до липсващ инфундибулум, така и с други аномалии от страна на главния мозък. Първата клинична изява е нисък ръст, но се наблюдава и дефицит на останалите хипофизни хормони. Наблюдава се също агенезия на корпус калозум и перивентрикуларна хетеротопия на сивото мозъчно вещество [16]. Тъй като последната нерядко съпровожда ектопичната неврохипофиза и двете състояния имат характерен образ на МР, следва да се мисли за генетично свързани аномалии или еднакъв произход. Проследяването на такива пациенти трябва да се извършва не само с МР, но и с лабораторни и клинични критерии с оглед лечение на хипопитуитаризма и епилепсия [157]. При пациенти с изолиран дефицит на РХ и при такива с множествен дефицит на хипофизата, мултидисциплинарният подход - клиничен, биохимичен и образен - е от голямо значение. МР има възможността да изключи неопластични или инфилтративни процеси, които биха довели до ангажиране на хипофизата и с това до вторична хипофизна дисфункция [19].

El Sanharawi и сътр. изтъкват предимството на T2-W секвенциите при деца с ектопична хипофиза пред T1 контрастните образи с дебелина на среза 1,5 mm. Техните резултати показват, че T2-W образите са по-информативни и за оценка на инфундибулума и в този случай не се налага прилагане на контрастно средство [84].

MP се използва като индикатор за тежестта на ИДРХ. При 67% от пациентите с пик на стойностите на РХ по-ниски от 3 ng/ml, изследвани с MP се установява триадата за ИДРХ – малка/липса на аденохипофиза, тънък или прекъснат инфундибулум и ектопична неврохипофиза. При стойности над 3 ng/ml не са установени хипофизни аномалии [6].

3.6. Киста от джобчето на Ратке

Кистата на Ратке представлява бенигнена формация, която произлиза от зачатък от джобчето на Rathke. Характеризира се с малки размери, обикновено се открива като случайна находка по повод друго изследване, не предизвиква оплаквания и не изисква лечение. Когато притиска структури и води до мас ефект, е нужно проследяване чрез MP и евентуално неврохирургично лечение. Патогномонична находка е неконтрастиращ се интракистичен нодул [170]. Тя е втората по честота инцидентна находка след аденома (инциденталом) [113].

Според състава и визуализацията си на магнитно-резонансното изследване, кистата на Ратке може да се класифицира в два типа:

- Серозна – изобразява се като хипоинтенсна T1 и хиперинтенсна T2 находка.
- Мукоидна – хиперинтенсна T1 и хипоинтенсна T2 находка.

Кистата на джобчето на Ратке изисква активно проследяване с MP при проява на симптоматика при пациентите. Важно е да се отграничи кистата от аденом, използвайки контрастно средство, тогава кистите не променят интензитета си. В случаите със suspectна хеморагия при аденом в полза на отдиференциране от мукоидна киста служи хомогенността на образите при кистата [36].

3.7. Хипогонадизъм

Хипогонадизмът е състояние на намалена функционална активност на гонадите – тестиси или яйчници, която може да доведе до намалена продукция на половите хормони. Когато е резултат от хипоталамо-хипофизарен дисбаланс се налага изключването на процес в хипофизата. Обикновено рядко се открива такъв. Също така липсва връзка между нивата на тестостерона и наличието на хипофизна аномалия и ползата от МР на хипофиза е спорна. Уместно е провеждане на такова изследване при тежък вторичен хипогонадизъм [68, 69, 109].

МР се прилага при синдром на Калман - хипогонадотропен хипогонадизъм. Установява се хиполазия до липса на олфакторни булбуси и нерв, хиполастични до апластични олфакторни сулкуси и хипопластична аденохипофиза [255]. Освен като конгенитално състояние, аденом също може да бъде причина за появата на характерните за синдрома симптоми – аносмия, хипогонадотропен хипогонадизъм [5].

Хипогонадизъм може да се наблюдава при пациенти с хемохроматоза. Обичайни находки на МР изследването са скъсяване на T2 релаксационното време и хипофизата се представя хипоинтензна, поради натрупване на желязо в нея. Не се установяват деформации както в селарната, така и в параселарната област. Диагнозата хемохроматоза трябва да се постави след като бъдат изключени други заболявания, които могат да доведат до хипоинтензен T2 сигнал като меланом, аневризма, киста на Ратке и др. [213].

Arcuri и сътр. провеждат ретроспективно проучване с цел оценка на хипофизата при бета-таласемични пациенти на трансфузионна терапия. Депонирането на желязо се отразява и на ХХО. Резултати показали, че при мъжете хипофизата е с по-големи размери от жените, а намалени размери на жлезата са били установени при пациенти с хипогонадизъм. Важен критерий при такива пациенти е намаляването размерите на жлезата, който довежда до намален T2 сигнален интензитет. Последният е измерен като съотношение спрямо интензитета от мастната тъкан. Авторите смятат, че редуцията на T2 интензитета и намалените

размери на хипофизата могат да се използват за оценка на дисфункционалните състояния на жлезата. Освен това те забелязват, че интензитетът намалява преди да се редуцират размерите на жлезата [13]. Според Argyporoulo и сътр. натрупването на желязо се увеличава с възрастта, но са нужни повече проучвания в тази насока. Те също използват T2 сигнала интензитет и съотношението му с мастната тъкан за оценка и смятат, че протоколът за МР на хипофизата при такива пациенти би следвало да бъде разширен с изпълнение на МР Relaxometry [14]. В друго проучване Argyporoulo и сътр. са на мнение, че с възрастта T2 промените при пациенти на трансфузионна терапия са главно хипофизна сидероза и мастна дегенерация на панкреаса. Колкото повече прогресира сидерозата, толкова повече намалява размерът на жлезата [15].

3.8. Хиперплазия

Това е състояние на уголемена жлеза, без наличието на туморен процес. На МР образи тя се контрастира хомогенно и е с конвексна горна граница. Трябва да се изключи макроаденом или лимфоцитен хипофизит [235]. Unlu и сътр. с МР наблюдават увеличен обем на жлезата дори в млада възраст при жени, страдащи от поликистозен овариален синдром (ПОВС). Те откриват връзка между размерите на хипофизата и отношението на лутеинизиращия към фоликуло-стимулиращия хормон. МР изследване в такива случаи би спомогнало за детекция на ПОВС и за избягването на ненужни интервенции [232]. Доказани са случаи на физиологична хиперплазия на хипофизата в подрастващия период при две деца, водеща до зрителни нарушения. МР изследване може да изключи патология при уголемена жлеза [253].

Хиперплазия на жлезата е описана в литературата след травми през детските години и се смята, че стресът в ранните години от живота може да доведе до хиперплазия на хипофизата [95, 175].

Хиперплазия на хипофизата при пациенти с хипотиреоидизъм е лесно диагностицируема на 3D-обемни образи. Важни са тези данни при остро появило се състояние на хипотиреоидизъм, съпътстван с бързо увеличаване размерите на предния дял на хипофизата [206]. При

диагностициране на хиперплазия на хипофизата на МР е нужно да се мисли за хипотиреоидизъм с цел избягване на ненужна интервенция [123]. Такъв случай е описан от Shivaprasad и сътр. на 10-годишно момиче с клинични белези на първичен хипотиреоидизъм и TSH над 150 $\mu\text{U/ml}$, и МР образ на уголемена хипофиза. Контролният МР показва значително намаляване на размерите на жлезата след консервативно лечение [207].

3.9. Empty sella синдром

При empty sella се касае за плоска и намалени по размери хипофиза и села, последната е изпълнена с цереброспинална течност, няма отклонения в лабораторните показатели на хипофизни хормони и обикновено се открива случайно [51].

В някои случаи може да се касае за единичен или множествен хипофизен дефицит. Бива първичен и вторичен, като за вторичния са отговорни тумори, хирургични намеси или след радиационна терапия. Първичният се среща в 8-35% и е 5 пъти по-често сред жените [18]. В проучване на 12 414 пациенти се установява честота на empty sella в 1,94% от случаите [73]. На КТ се открива нископлътностна зона в sella turcica. Уточняването на находката е направено чрез МР, което показва образа на empty sella [103].

Съществуват хипотези, че идиопатично повишено вътречерепно налягане (ВЧН) може да доведе до херниране на селарната диафрагма, в резултат на което селата се изпълва с ликвор. Ranganathan и сътр. провеждат проучване насочено към пациенти с наднормено тегло с повишено ВЧН, при които се установява по-голяма по размери селарна област [187].

Вторична empty sella може да бъде в резултат на мозъчен тумор, което налага МР изследване. Когато синдромът е диагностициран е нужно редовно проследяване с МР на ХХО с цел контрол на хипопитуитаризма, при оплаквания от нарушения на зрението и при повишено ВЧН [126].

След изследване на спортисти и други, използвали екзогенни хормонални препарати – РХ, тестостерон и тиреоидни лекарства, някои

автори смятат, че екзогенните хормони и повишеното ВЧН влияят за развитието на частично празна села [81].

3.10. Първичен автоимуен хипофизит

Това е възпалително заболяване, при което се засяга отделянето на повече от един хормон от хипофизата. Може да се прояви като аденохипофизарен, инфундибуло-неврохипофизарен и панхипофизарен дефицит. Група автори смятат, че разликата между трите вида дефицити може да се прави на базата на определени размери на инфундибулума – диаметър на нивото на оптичната хиазма (ДОХ) и диаметър на ниво инсерция в хипофизата (ДИХ). Авторите показват, че чрез МР образите, сравненията между диаметрите на инфундибулума и корелацията с клиничните данни биха могли да доведат до поставяне на правилна диагноза за вида на дефицитното състояние [139]. По този начин се избягва хирургичната намеса при иначе златния стандарт – биопсия [224]. Други наблягат на значението на МР в диагностиката на първичния автоимуен хипофизит и провеждането с контрастно усилване, тъй като при това заболяване инфундибулумът се контрастира интензивно [58].

От изключителна важност е отдиференцирането от хипофизарен аденом. Munoz Lopez и сътр. обобщават, че при МР изследването, може да се направи разграничаване на двете заболявания в 95% от случаите оценявайки “bright spot” на неврохипофизата, обем на жлезата, симетричност, размер на инфундибулума и оток на мукозата на сфеноидалния синус [161].

Описват се случаи на автоимуен хипофизит, който се представя на МР образни изследвания като солидна кистична маса. Важно е да се направи съпоставка с лабораторните данни за изключване на аденом [21].

3.11. Хипофизит като нежелана лекарствена реакция (НЛР)

В литературата все по-често се описват случаи на НЛР от страна на имуномедирана терапия. Vaz и сътр. описват хипофизит като ефект на моноклонални антитела, насочени срещу меланом. Важно е провеждането на МР изследването да бъде осъществено в острия стадий, тъй като

находките са преходни и дори при проследяване и евентуално подобрене не корелират с лабораторните данни. Характеризира се с дифузно уголемена жлеза, различно задебелен инфундибулум, липса на хиперинтенсна неврохипофиза на нативните образи. На постконтрастните серии се контрастира хомогенно, като не е изключена и липсата на хипоинтензни фокуси. При проследяване се откриват зони на некроза и атрофия на жлезата [237].

3.12. Поликистозен овариален синдром (ПОВС)

Счита се, че има връзка между ПОВС и обема на хипофизата. При болните с ПОВС, МР изследвания на хипофизата показват значително уголемени размери на жлезата. От клинична важност за диагнозата на това заболяване е изключване на аденом чрез съпоставяне на лабораторните данни за отношението между лутеинизиращия и фоликул-стимулиращия хормони [232]. Същото откриват и Sezen и сътр. Те изказват мнение, че излишъкът на лутеинизиращ хормон играе главна роля в уголемените размери на хипофизата [203].

3.13. Централен инсипиден захарен диабет (ЦИЗД)

Заболяването се среща по-често в детска възраст. Причини могат да бъдат тумори, които нарушават целостта на неврохипофизата, Langerhans Cell Histiocytosis, локални възпалителни промени, автоимунни заболявания, специфични процеси и др. Характеризира се с дефицит на антидиуретичен хормон и пациентите страдат от полидипсия и полиурия. Единодушно е мнението на авторите, че такива пациенти трябва да бъдат изследвани с МР. Обичайна находка е липсата на физиологичната T1 хиперинтензност на неврохипофизата. Някои автори заключават, че визуализирането на тази т.нар. "bright spot" на задния дял на хипофизата не изключва диагнозата ЦИЗД. Обръща се внимание на инфундибулума, като задебеляването му може да подскаже наличието на възпалителен процес [9]. Голям процент от случаите на ЦИЗД са идиопатични и новите проучвания показват, че МР би могла да бъде в помощ за поставяне на диагноза [98]. Според Di Iorgi и сътр. STIR секвенцията, която подтиска

интензитета от мастната тъкан има обещаваща роля за ранна детекция на на ЦИЗД, в резултат на Langerhans Cell хистиоцитоза [78]. Изследването на инфундибулума има голяма прогностична стойност за оценка на риска от развитие на такова заболяване [77]. Alter и сътр. предлагат провеждането на МР изследване на хипофизата с цел отдиференциране на Langerhans Cell хистиоцитоза от гермином като причина за ЦИЗД [10].

Kitagawa и сътр. описват случай на пациентка с хипонатриемия и дългогодишна хипотония. Проведеният МР показва липса на T1 хиперинтензен сигнал на неврохипофизата. Авторите наблягат на факта, че това явление се дължи на изчерпване на запасите от АДХ. Въпреки това, липсата на T1 сигнал на задния дял на хипофизата се установява и при възрастни пациенти, пациенти на хемодиализа, пациенти страдащи от ЦИЗД и при бременни [153].

В литературата се изказва съмнение за възможността ЦИЗД да е в резултат на нарушено кръвоснабдяване на неврохипофизата. Преди използването на МР с контрастно усилване това е било трудно да се докаже. Maghnie и сътр. провеждат динамично МР изследване за хипофизната жлеза с контрастно средство на пациенти с клинично доказан ЦИЗД. Те използват контрастирането на Sinus rectus като референтна точка. При част от пациентите адено- и неврохипофизата се изобразяват за нормално време, а при друга – контрастирането на Sinus rectus не корелира с това на неврохипофизата, която не се изобразява [147]. Установява се, че при постоперативния инсипиден диабет, липсва характерният T1 хиперинтензитет на задния дял на хипофизата [245].

3.14. Хипофизни тумори

Според последната класификация на СЗО за туморите на хипофизата от 2017 година, те съставляват около 15% от всички интракраниални неоплазми. Обикновено са доброкачествени, но при 0,2% се откриват карциноми. Хистологично се делят на соматотропни, лактотропни, тиреотропни, кортикотропни, гонадотропни, нулево-клетъчни аденоми, плурихормонални и двойни тумори. От соматотропните, най-чести са плътно-гранулираните доказвани чрез имунофенотипизиране на

растежен хормон и пролактин; лактотропни – чрез имунофенотипизиране с PRL; тиреотропни - TSH; кортикотропни - ACTH; гонадотропни - LH, FSH; нулево-клетъчният няма имунофенотипизиращи маркери; плурихормоналните – TSH, PRL и растежен хормон; двойни тумори - обикновено PRL и ACTH. Соматотропните тумори съставляват около 10-15% от туморите на хипофизата и се срещат на средна възраст около 47 години. Лактотропните са най-честите тумори на хипофизата и са около 41-52% от всички, срещат се от 21 до 50-годишна възраст. Тиреотропните са рядко срещани - < 2%. Кортикотропни са около 15% от случаите при средна възраст 30-50 години, като мъжкият пол превалява в предпубертетния период, а женският – при израсналия индивид. Гонадотропните тумори често се срещат при млади мъже, честота им е променлива – около 25-29% от секретиралите аденоми и около 43-64% от несекретиралите [142, 143].

Все повече се увеличава честотата на хипофизните тумори. Този възход изисква коректна диагноза, както по клинични показатели, така и с образна методика. Магнитният резонанс е метод на избор в оценка на тези състояния [220]. Метаанализ от 2004 г. на наличните данни в MEDLINE показал средна честота на хипофизните тумори 16,7%, открити с образни методи - 22,5%, а от аутопсионен материал - 14,4%. Авторите заключават, че с макроаденом е всеки 1 от 600 души и вероятно има много хора с неоткрити макроаденоми [86]. Данни на Шведския питуитарен регистър за периода 2001-2011 г. показват, че най-честите хипофизни тумори са били несекретиралци - 54%, пролактиноми - 32%, акромегалия - 9%, болест на Кушинг - 4% и TSH-продуциращи - 0,7% [227].

Хипофизните аденоми са добокачествени тумори, които се делят главно на микро-, макро- и гигантски аденоми според размера си. Микроаденомите с размери до 1 cm най-често са пролактиноми и засягат предния дял на хипофизата. Обикновено не водят до процеси на притискане и често се откриват случайно. Макроаденомите са с размери над 1 cm и поради големите си размери нерядко дебютират със симптоми на мас ефекта, който причиняват. Гигантските са с размери над 4 cm [142, 143].

Стандартното МР изследване е по протокол за селарната област. От диагностична стойност е приложението на контрастно средство Gadolinium, при което аденомите се изобразяват като хипоинтенсна находка на фона на хомогенно контрастираната жлеза [130]. Приложението на контраст усилващи средства е необходимо и в случаите, в които има микроаденом и когато T1 и T2 turbo spin echo секвенциите не са достатъчно информативни. Освен това е уместно и провеждането на динамични контрастни серии, късни фази и използване на по-малко количество контрастно средство [39].

Група автори съобщават за резултати от мултидетекторна компютърна томография на хипофиза с използването на динамични фази на контрастиране. Авторите стигат до извода, че микроаденоми, които са били пропуснати на стандартните МР на хипофизата могат да бъдат диагностицирани чрез КТ и по-късно контрастиране на жлезата, и с провеждането на реконструирани образи [127].

По-често се срещат несекретиращите тумори. Диференциалната диагноза между аденом и епителни кисти на хипофизата все още е трудна. Съчетаването на образната находка с клиничните и лабораторните данни би довело до разграничаване на туморите и кистите по вид [217].

Все повече от хипофизните тумори попадат в графата на инциденталомите. Според Galland и сътр. честота им варира спрямо метода на диагностициране – 1,4-27% след аутописия и 3,7-37% чрез образно изследване [94]. По-големият процент от тях са несекретиращите тумори, които изискват редовно проследяване с МР. В случаите, когато находката е в близост до chiasma opticum, рутинни изследвания се провеждат на всеки 6 месеца. Единодушно е мнението на авторите, че МР диагностицирането се извършва на тънки срезове и с проложение на контрастно средство. При големите и секретиращите, както и растящите тумори, предизвикващи симптоматика, се прилага активно проследяване по клинични, лабораторни и образни показатели [54, 167, 236].

Jenny и сътр. предлагат подход на действие при открити инцидентни находки на хипофизата в зависимост от състава, размера и

разпространението им. Когато находка е открита чрез FDG PET, авторите препоръчват изследване с КТ или МР, като се изказват в полза на МР [113].

При децата обаче инцидентните находки значително по-често се откриват при момичетата. Най-често срещаните са хипертрофия на хипофизата (29,3%), арахноидни кисти (17,1%), аденоми в 14,6% и киста в джобчето на Ратке – 12,2% от случаите [215].

Pinker и сътр. описват превъзходството на високочестотното МР изследване за ранното откриване на микроаденоми, инвазирали съседни структури. Те изтъкват възможностите на метода за по-добро планиране на хирургична интервенция и при проследяване в хода на лечението [178]. Откриването на косвените белези, които туморите причиняват е важно за диагностиката [124]. Според Trattinig и сътр. това е достъпно и то с висока информативност [229].

МР като нейонизиращ метод е приложим при детската популация. С навлизането на магнитните резонанси с по-силно магнитно поле става възможно диагностицирането на микроаденоми и при деца [80].

De Rotte и сътр. смятат, че използването на апаратура с по-силно магнитно поле и високо ниво сигнал-шум допринасят за детекцията на микроаденомите, което е било трудно с 1,5T апаратите [72].

Преди навлизането на 3T МР апаратурата, аденоми с размери до 3 mm често са били пропускани. Оно и сътр. описват случай с клинични данни за болест на Кушинг и негативна находка при 1,5T МР, но на 3T МР се доказва наличието на 3 mm аденом. Те изтъкват предимствата на 3T пред 1,5T – по-високо ниво сигнал-шум, по-добра разделителна способност и по-информативен образ. Те смятат, че 3T МР е метод на избор за диагностика при евентуална болест на Кушинг [169]. Диагностичната стойност на МР с провеждането на постконтрастни серии по отношение на Кушинг е в около 50-60% по-висока от нединамичните образи. Приложението на тези секвенции би довело до по-добра и бърза диагностика на дисхормонални състояния [91].

Noriaki и сътр. препоръчват 3Т МР образната диагностика за визуализация на микроаденомите и използват допълнителна секвенция - 3D spoiled gradient echo (3D - SGE), с която откриват микроаденоми до 2 mm. Те предпочитат провеждане на МР с цел проследяване, когато не се открива аденом, а ендокринните нарушения персистират [165].

Размерите и обемът на хипофизата се увеличават при наличие на аденом, като това е по-изразено при мъжете и не се открива връзка с възрастта на пациентите. Установява се, че горно-граничните размери на нормалната хипофиза се припокриват с долно-граничните обеми на хипофизата в началните стадии на микроаденоми [190].

Група автори откриват зависимост между размерите на аденома и нивото на пролактина при пациенти с макропролактином [156] Описват се корелации с обема на аденома и нивата на пролактина [33]. Установено е, че единствено стойностите на пролактина имат статистическа зависимост с обема на тумора и то с 95% чувствителност. Не се открива такава зависимост на туморите, секретиратци растежен хормон [160].

Резултатите показват, че РХ - секретиратците тумори по-често се представят с Т2 хипоинтензен сигнал за разлика от несекретиратците РХ, където само пролактин секретиратците са с хипоинтензна находка, а останалите са с Т2 хиперинтензна [105]. Kreutz и сътр. потвърждават, че пролактиномите имат Т2 хипоинтензен сигнал. Според тях това може да се смята за фактор, отграничаващ вида на аденомите. Твърдението е с по-голяма валидност при пациентите от мъжки пол [133]. Оказва се, че РХ-секретиратците тумори по-рядко имат супраселарна експанзия. При тях се наблюдава по-дълбока села отколкото при РХ-несекретиратците тумори. От своя страна обаче последните често показват инвазия на кавернозните синуси, особено пролактин секретиратците. Двете находки – по-голяма дълбочина на селата и свободни кавернозни синуси - са в полза на твърдението, че РХ-секретиратците аденоми се характеризират с по-голяма по размери села. Тези особености могат да бъдат използвани като диагностични критерии за РХ-секретиратците тумори [105].

Френски учени препоръчват използването на T2-W секвенциите при PХ-секретиращите тумори, които са подложени на соматостатинова терапия. Те установяват корелация между сигналния интензитет на формацията с намалените размери и нива на хормони, изследвайки хипоинтензния T2 сигнал на тумора на фона на лечение. Като референтен сигнален интензитет се взема този на сивото мозъчно вещество на нивото на темпоралните дялове [184]. Boneville и сътр. смятат, че T2 секвенция би могла да се използва в класификацията на различните типове PХ тумори - хипо-, изо- или хиперинтензни. Установяват по-голяма статистическа значима връзка между интензитета на хипоинтензните T2 тумори и лечението отколкото тази при изоинтензните тумори, сравнени със сигнала на сивото мозъчно вещество [37, 183].

Срещат се данни показващи, че T2 секвенциите биха могли да се използват за класифициране на аденомите при пациенти с растежен хормон секретиращи аденоми. Potoras и сътр. провеждат ретроспективно проучване с около 300 пациенти, диагностицирани с акромегалия. Те смятат, че липсата на количествена оценка на T2 интензитета и невъзможността да се оцени степента на хетерогенността на хипофизата в зависимост от дегенеративните изменения са недостатък на проучването [182].

Пролактиномите се представят като хиперинтензни в около 80% от случаите. Хетероинтензни се срещат в 40% от аденомите като те са по-чести при мъжете, с по-големи размери и по-високи нива на пролактина. Установява се, че те имат по-малък терапевтичен отговор към лечение с допаминови агонисти от хомогенните кистични аденоми. Последните са по-чести при жените и се изявяват с по-ниски нива на пролактина. Рядко пролактиномите са хипо- или изоинтензни на T2-образите. Използвайки качествена оценка на T2-сигнала и хомогенността на пролактиномите, хетероинтензният сигнал може да се използва за терапевтична оценка на фона на лечение с допаминови агонисти [41, 47].

Интерес представлява поведението на макроаденомите, които са в контакт с преселарната дуга матер. Няма единодушно мнение по този

въпрос. Според едни втори при такива макроденоми при приложение на контрастно средство не изобразят т.нар. “dural tail” (контрастно усилване на менингите по съседство на тумора) [57]. Но Bonneville и сътр. споменават, че в серия от макроденоми при 20 пациента са наблюдавали контрастиране на менингите в около 40%. Въпреки това са нужни повече изследвания в тази насока [35, 50].

Според Portocarrero-Ortiz и сътр. възможността на МР-изследване с напрегнатост на магнитното поле 3 Тесла е достатъчно висока и за детекцията на микроденоми на хипофизата е достатъчна половин доза от стандартната за контрастно средство – 0,05 mmol/kg. Микроденомите са разпознати като хипоинтензни зони, заобиколени от нормално контрастирана тъкан [181]. Според Trattinig и сътр. използването на 3Т апаратурата спрямо 1,5Т с контрастно усилване е с по-голяма стойност за диагностична оценка на кавернозните синуси при макроденом [230]. Bonneville и сътр. смятат, че при наблюдения на макроденомите за оценка на инвазията на кавернозните синуси, използването на контрастно средство не е задължително условие. Според тях T2W образи с висока разделителна способност дават ясна представа за образа на кавернозния синус и за резидуални формации в случаите, когато е налице нормална хипофизна тъкан [45]. МР венографията е по-детайлизирана, отнема същото време и е с по-добра разделителна способност. 3Т дава и по-висока информативност за главния мозък, което е от особено важност, тъй като често аномалиите на ХХО се съпровождат с такива на мозъка [162]. 3Т апаратурата може да е изключително полезна за интраоперативна навигация при микрохирургична или ендоскопска резекция на параселарни тумор и при инвазия на кавернозния синус [247].

Някои автори предлагат подход, който би бил от полза за оценката на кавернозните синуси. Според тях е нужно да се оцени в проценти до колко синусът е облитериран. Над 66% се приема за облитериран, а под 25% за свободен. В границите между 25% и 66% авторите предлагат да се провежда анализ на кавернозния отдел компартмент и на размерите му, също и изобразяването на интеркаротидните линии [65].

За детекцията на микроаденоми от особено значение е приложението на контрастно средство. В рутинните диагностични МР изследвания на хипофиза след приложение на Гадолинииево контрастно средство се провежда T1 секвенция в коронарна равнина. По този повод Lee и сътр. изказват своето предложение за провеждане на постконтрастни серии не само в коронарна, но и в сагитална равнини. Спорно е мнението за приложението на динамичните контрастни серии. Авторите смятат, че използването на такива секвенции в различни равнини увеличава възможностите на изследването за детекцията на микроаденоми. Разширяването на протокола на МР диагностиката не отнема повече време и за такъв вид изследване е нужна само една болусна доза контрастно средство [140].

Според други автори в зависимост от клиниката на пациента, провеждането на динамични контрастни серии не е необходимо за диагностицирането на микроаденомите. Това се отнася за случаите, в които находката на T1 и T2 постконтрастните серии е диагностична. Провеждането на динамичните изследвания е необходимо при пациенти с неясна клинична картина и съмнителна МР находка. Обръща се внимание на косвените белези за наличие на аденом като размерите на селарната област и дискретните изменения по пода на селата [38].

Davis и сътр. смятат, че VIBE секвенция (Volumetric interpolated breath-hold examination), която е стандартна при МР изследванията на абдомена би била приложима и за оценка на главния мозък, още повече за селарната област. Авторите сравняват VIBE образите с T1 коронарните образи. Техните данни са в полза на VIBE за по-добро контрастиране на хипофизата и при засягане на кавернозни синуси в случаите с макроаденомите и за изобразяване на анатомията. По отношение на хиазмата, двете техники са съпоставими [70].

В ретроспективно проучване за сравняване на предоперативните образи на макроаденоми с хистологичните резултати, авторите използват дифузия и ADC-тар за определяне консистенцията на туморите. Според тях DW образите биха били от полза за идентифициране, характеризиране

на туморното съдържание и наличието на фиброза. Те препоръчват DW секвенциите да бъдат включени в рутинните протоколи при изследване на туморните процеси. Оценката на консистенцията на туморите, постигнати с дифузия, е в тясна връзка с резектабилността на туморите в условията на минимално инвазивна хирургия. От оперативна гледна точка, е важно да се планира подходът и да се избегнат сложни хирургични процедури при случаите с твърди и фиброзни тумори [177].

Предоперативното разпознаване на консистенцията на тумора е важен въпрос за планирането на хирургичния процес. Установява се, че използването на съотношението между интензитета на аденома и този на малкомозъчното краче на T2 секвенцията е приложимо за оценка на консистенцията. Съотношение между сигналите $> 1,8$ има висока прогностична стойност за мекотъканни аденоми, а $< 1,5$ – за твърди тумори [212]. Други автори смятат, че използването на BLADE техниката, която се използва за неутрализиране на двигателните артефакти и DWI имат приложение в определяне състава на тумора. ADC при тумори с високо колагеново съдържание е с по-ниска стойност - $< 1,077$ [144]. Според други автори не може да се разчита на DWI образите за определяне тъканния състав на туморите и не се открива зависимост между наличието на колаген и вида на тумора [221].

Сравнения са направени и между интензитета на аденома и бялото мозъчно вещество на T2 образите. В проучване от общо 91 изследвани пациенти, при 86 хиперинтензитет на аденома на T2 образите е открит при меки тумори и 5 – при твърди тумори [226].

Много автори обръщат внимание на T2 секвенциите при MR изследванията на хипофизата. Quedi de Araujo и сътр. предлагат за оценка на консистенцията на тумора да се съди по T2 образите като се изчислява отношението между сигналния интензитет на аденома с този на малкомозъчното краче. Целта на тази методика се заключава в това, че T2 образите са подходящи при водносъдържащи структури, както и при аденомите. Интензитетът на малкомозъчното краче служи за естествена “референтна стойност” [186].

Watanabe и сътр. са на мнение, че за предоперативната диагностика на супраселарните тумори би било полезно приложението на FIESTA (TrueFISP - Siemens). От проучването става ясно, че с тази методика и контраст-усилените образи може да се оценят оптичните нервни пътища, дори и такива които са изтънени или деформирани, вследствие на заемащ пространството процес. Това се явява от изключителна важност за преценяване на обема на операцията и да бъде изобразена прецизно анатомията на тази област [246].

Провеждането на редовни проследяващи МР изследвания е съществено важно за ранното откриването на рецидиви. Освен това, тъй като някои находки се диагностицират като инциденталомии без корелация с лабораторните данни, контролните изследвания са задължителни за по-нататъшно изключване на нескретиращи аденоми и киста от джобчето на Rathke. В такива случаи лечението е консервативно [34]. Други автори смятат за ненужно проследяването на макропролактиномите при пациенти с дългогодишни нормални нива на пролактина на фона на лечение с допаминов агонист. Имайки предвид, че хеморагия в тези аденоми може да протече безсимптомно, тя няма ефект върху размера на тумора [85]. Обаче при тумори, които са с големи размери, причиняващи дисбаланс по отношение на хормоналната активност и водят до мас ефект, проследяването трябва да се извършва активно и целенасочено от мултидисциплинарен екип [236].

В литературата значително внимание се обръща на размерите на инфундибулума. Задебеляването му може да се дължи както на възпалителни процеси, така и на неопластични. Важно е отграничаването на питуицитомата – тумор засягащ неврохипофизата и инфундибулума. Обикновено се диагностицират като изоинтезни на T1 и хиперинтезни на T2 секвенциите, които след приложение на гадолиниев контрастно средство се контрастират хомогенно [60]. Този вид глиални тумори нямат патогномонични белези на магнитно-резонансно изследване и диагнозата им е трудна. По-често се срещат при мъже в шестата декада от живота и

протичат агресивно със зрителни нарушения и хипоталамо-хипофизарна дисфункция [196].

Интерес представлява разположението на инфундибулума в аденомите при провеждане на предоперативни изследвания. Diffusion tensor imaging (DTI) има възможността да проследи хипоталамо-хипофизарния тракт и да способства за установяване на инфундибулума. Трактографското изследване се извършва, като първият тракт се построява между оптичната хиазма и базата на тумора, а другият - между хипоталамуса и горната повърхност на тумора. Двата тракта се сливат и се установява връзката по между им [92].

Грануларно-клетъчните тумори на неврохипофизата са с ниска честота, тяхното познаване е необходимо за предоперативната диагноза. Fang и сътр. съветват в случаите на хипердензна добре отграничена интраселарна находка на КТ и хипоинтензен T2 образ с интензивно хомогенно контрастиране, да се има предвид грануларно-клетъчен тумор или да се проведе проследяващ МР [88].

Краниофарингеомът съставлява до 5% от интракраниалните тумори. В 75% от случаите се представя като селарна и супраселарна находка. Главно се дели на кистичен, с калцификати или солиден. Chen и сътр. предлагат неинвазивен модел за установяване на типовете краниофарингеоми и свързаните с тях мутации. Използването на биомаркери в съчетание с МР дава висока точност за вида и прогнозата, което би могло да бъде в полза на клиничния подход [249]. Фууи и сътр. представят модел за прогнозиране локализацията на инфундибулума чрез *in vivo* визуализиране на хипоталамо-хипофизарния тракт при краниофарингеомите. Използване на DTI показва пропускливостта на хипоталамо-хипофизарния тракт при пациенти с краниофарингеоми. Този метод е важен както за хирургичната намеса, така и за по-детайлно изучаване на тракта [93].

Перифокалният едем причинен от краниофарингеомите, се смята за потенциална причина за хипоталамо-хипофизарна дисфункция. По литературни данни това е по-често при възрастни – в 73,7% от случаите, в

сравнение с децата – до около 25%. МР позволява визуализиране на отока и стадирането на тумора – стадий 1 – без едем, стадий 2 – едем в непосредствена близост до тумора и стадий 3 – едем достигащ капсула интерна или оптичната хиазма. Пациентите с тумори, които причиняват оток и се разпростратират до капсула интерна или оптична хиазма са били по-често и с хидроцефалия преди и след операция, както и с хипоталамична дисфункция [106].

Yamasaki и сътр. смятат, че използването на ADC (Apparent Diffusion Coefficient) секвенциите би могло да помогне в разграничаването на мозъчните тумори. Те установяват, че стойността на ADC на краниофарингеомите е значително по-висока от тази на макроаденомите и менингеомите. Разликите в ADC на менингеомите и аденомите е била несъществена. Според авторите на базата на ADC може да се направи диференциация между краниофарингеомите и аденомите, и краниофарингеомите и менингеомите, но е недостъпно за разграничаване на аденоми от менингеомите [251].

Според Gibbs и сътр., тъй като няма специфични МР образи на питуицитом, допълнително провеждането на селективна каротидна ангиография би могла да помогне за диагностицирането на този тумор. Авторите първи описват възможността този вид тумори да се диагностицира според кръвоснабдяването им. Тъй като отграничаването от аденом или менингиом в областта на селарната дура матер би представлявало диагностичен проблем, проследяването на васкуларизацията на тумора и от кои артерии се изхранва може да бъде предимство в диференциално-диагностично отношение [99].

Хеморагия в аденом често причинява диференциално-диагностична трудност при съмнение за киста на Ратке. Важен показател в тези случаи е, че аденомите притискат околния паренхим и кистата в близост до тях. Кистата от своя страна рядко може да окаже сериозен мас ефект и се открива в близост до неврохипофизата. Bonneville и сътр. смятат, че за откриването на киста на Ратке е нужен аксиален T1W образ.

Аденомите по-често се откриват в средата на жлезата и хеморагията при тях се характеризира с T2 хипоинтензен хемосидеринов пръстен [40].

Познаването на материалите, използвани при трансфеноидални процедури е необходимо условие за разграничването на интра- и параселарните структури при пациенти след операция на хипофизарен тумор на МР образите. Според Bladowska и сътр. T2-образите биха били полезни в отдиференцирането на туморно от нетуморно засягане на sella turcica и сфеноидалния синус в постоперативните случаи, при които интензитетът на контрастирането на хипофизата и тумора са еквивалентни на T1 образите. T2 образите намират приложение при пациенти, при които мускул е имплантиран заедно с фасцията за дълъг период от време [28]. Хемостатичните материали се визуализират за кратко време след операцията - до 1 месец [29]. Абсцес вследствие на трансфеноидална аденомектомия е рядко срещан. Въпреки това, се съпровожда с менингит или е в резултат на вторично ангажиране при възпаление на мозъчните обвивки. Счита се, че в 67% от случаите, след приложение на контрастно средство се установява характерно пръстеновидно контрастиране около абсцеса [62]. МР изследване в пост-оперативния период с наличие на нови находки, съчетано с клиника на менингиално дразнене, дават възможността за поставяне на диагнозата [258].

Рядко се среща агресивен пролактином под формата на карцином. Той се установява на МР изследване, както и далечните му метастази [168].

Интерес представляват ектопичните хипофизни тумори. Според Mitsuya и сътр. такива тумори могат да бъдат открити в кавернозния синус. За тази цел са нужни образи на тънки срезове, за да може да бъдат добре огледани синусите [158]. В откриването на ектопични хипофизарни тумори могат да се съчетаят МР и хибридните методи. Kim и сътр. откриват на PET/CT ектопичен TSH-продуциращ тумор на хипофизата [125].

От изключителна важност е постоперативният резултат след хирургична интервенция на хипофизните тумори. За хормон несекретиращите тумори контролът след процедурата се осъществява чрез МР изследване на 3 или 6 месеца и след това на 1 година. В случай, че при

MP резултатите се открие едемна тъкан проследяването се удължава във времето до 5-та година, на 7-ма, 10-та и 15-та [63, 201, 256]. В полза на твърдението, че пациенти с аденоми на хипофизата трябва редовно да бъдат проследявани е публикация на Livadas и сътр. Авторите за пръв път описват случай на пациент с диагностициран РХ-секретиращ макроаденом, подложен на соматостатинова терапия. В хода на лечението туморът вече не се е визуализирал на MP изследвания, а след преустановяване на терапията, се е открил рецидив [141].

Редица автори подчертават колко важно е изследването на хипофизната жлеза. Така например при пациенти с хронично главоболие тази зона може да се окаже ключова. De Rue и сътр. описват случай на пациент с главоболие, резистентно на терапията. Според тях трябва да се обръща особено внимание на селарните структури при изследване на такива пациенти при стандартно проведено MP изследване на главен мозък за изключване аденоми на селарната област [71].

3.15. Апоплексия на хипофизата

Апоплексията се смята за фатално усложнение на макроаденомите. Съпровожда се с тежко главоболие, повръщание, нарушено зрение, възможно и отклонения в психиката [239]. Често се диагностицира чрез компютър томографско изследване, но то не дава достатъчна информация. Според Voellis и сътр. в случай, че КТ не е достатъчно информативен, следва да се проведе MP изследване на селарната област. MP показва зони на инфаркт, хеморагия и притискане на оптичната хиазма. Използването на дифузия, MP-ангиография и T2 секвенциите са от полза за поставяне на правилна диагноза в зависимост от клиничното състояние. Проследяването на такива пациенти трябва да се извършва чрез MP изследвания [30]. Има данни за случаи на апоплексия на хипофизната жлеза при пациенти, които са лекувани консервативно за несекретиращ аденом и са били подложени на антикоагулантна терапия. Проследяващите MP изследвания са показали намаляване обема на тумора и подобряне състоянието на пациентите [257].

В литературата се описват случаи на исхемичен инсулт вследствие на хипофизен аденом или апоплексия, причиняващи компресия на артериални съдове. Така Abbass и сътр. описват случай на пациент, при който се установява компресия на предни церебрални артерии вследствие на хематом в селарната област. Според авторите е необходимо провеждане на ангиографска програма винаги при съмнение за съдов инцидент [4].

Няколко автора описват случаи на остро бъбречно увреждане при пациент с неподозирана апоплексия на хипофизата. Персистират оплакванията от гадене и световъртеж и на КТ се открива хипердензна хипофиза. МР изследването доказва диагнозата апоплексия [164].

3.16. Питуитарни метастази

Метастазите в хипофизата са рядко явление. Ракът на гърдата при жената и белодробният карцином при мъжа са най-честите първични тумори [100]. Метастаза в хипофиза от карцином на гърдата се открива в крайния стадий на заболяването. Най-често се засягат неврохипофиза и инфундибулум [48]. Метастаза от малко-клетъчен белодробен карцином в хипофиза се описва в литературата под формата на вторична надбъбречна недостатъчност. Проблемът с късното им откриване е липсата на патогномонични образи. Обикновено се съчетават с мозъчни метастази и инвазия на кавернозен синус [219].

В литературата са описани и случаи на вторична хематогенна дисеминация от хепатоцелуларен, бъбречен и простатен карцином [129, 211]. Хематогенното разпространение на простатния карцином в хипофизата се открива в напреднал стадий. Описан е случай с ангажиране на синус кавернозус и наличие на костни метастази [135]. Обикновено се засяга инфундибулума или неврохипофизата, заради кръвоснабдяването им и по-късно аденохипофизата, която е свързана с порталното кръвообращение [146]. Най-често се проявяват със симптоми на инсипиден диабет, парализа на черепно-мозъчни нервни или нарушения в

зрението. Находките при МР образите варират от нодули до кисти и задебелен инфундибулум, дават представа за компресия на хиазма, загуба на нормалния хиперинтензитет на неврохипофизата на T1 образите, инвазия на кавернозни синуси. Възможно е засягането на села турцика по типа на остеосклеротични изменения [12].

При левкемия често се засяга ЦНС. Описват се случаи на хипотиреодизъм при пациенти с хематологични заболявания. Тъй като хипофизата няма кръвно-мозъчна бариера, възможна е вторична хематогенна дисеминация. Въпреки това, не винаги се доказва инфилтрация на хипофизата при такива пациенти на МР [254].

Описан е рядък случай на миелосарком на хипофизата при пациент с остра миелоидна левкемия. Разграничаването на МР постконтрастните образи се прави с аденом при анамнеза за ОМЛ. Характерна е липсата на T1 хиперинтензния сигнал. Нормален резултат от костно-мозъчната биопсия изключва диагнозата миелосарком [90].

Описва се случай на остра лимфоцитна левкемия със засягане на хипофизата при дете открит чрез МР изследване. След интратекална химиотерапия и хормонално заместително лечение, контролният МР показва намаляване на хипофизното ангажиране. Описва се като формация, различна от паренхима на жлезата, силно контрастираща се на динамичните образи [179].

Въпреки че в хипофизата рядко метастазират тумори, при пациенти с известно онкологично заболяване и отклонения в хормоналния статус трябва да бъде обсъдена МР образна диагностика за изключване ангажиране на хипофизата [154]. Вторично засягане на хипофизата е описано и от сарком на Юинг в тибията при дете. МР образът не се различава от този на макроаденом [104]. В много редки случаи на аденокарцином на шийката на матката се установява хематогенна дисеминация в хипофизата [134].

Метастатичен процес в хипофизата може да се представи с клинични данни за IgG4 хипофизит. Капакo и сътр. описват случай на жена с известно онкологично заболяване на гърдата, при която на проведеното МР изследване присъстват характерните образни находки на IgG4 хипофизит - хипоинтензна хипофиза, придружена с уголемени размери, повишени нива на IgG4, зрителни нарушения и главоболие. Поради неповлияване от кортикостероидното лечение, се е пристъпило към биопсия, доказваща метастатичния характер на заболяването [116].

3.17. Травматични състояния

Травматичните засягания на хипофизата са рядко явление, въпреки това се откриват в около 27-37,7% от случаите на травми на главата. Могат да бъдат класифицирани на функционални, които настъпват веднага след травмата и са преходни и на морфологични, които варират според степента и засегнатата част от хипоталамо-хипофизарната ос и могат да доведат до траен хипопитуитаризъм [31, 101]. Въпреки това в литературата зачестяват случаите на травма - индуциран хипопитуитаризъм след фрактура на базата на черепа. Обикновено в острия стадий се асоциира с хеморагия в областта на хипофизата или прекъсване на инфундибулума, а загуба на обем и емпти села са видими на МР изследванията в хроничния стадий [111,121]. Възможна находка на МР образите е представянето на структурите от ХХО като оточни [119]. Според Venvega и сътр. травмата би могла да се получи директно върху хипофизата като всички нейни структури могат да се отдиференцират чрез образно изследване [23].

Стасиunas и сътр. провеждат проучване върху пациенти след прекаран травматичен инцидент. Установяват чрез морфометрични методи, че хипофизната жлеза се уголемява още в острия период след травмата. Увеличените размери на жлезата обаче персистират и в подострия стадий. Според МР може да се използва за оценка и

предвиждане дисфункцията на жлезата, но винаги в корелация с хормоналните изследвания [67].

3.18. Ендокринопатии

3.18.1. Специфични заболявания (Ангажиране на жлезата от специфични процеси) Туберкулозен менингит

Туберкулозата в селарната област е изключително рядко срещана. Може да се локализира в жлезата, инфундибулума, хипоталамуса или да се прояви под формата на туберкуломи или грануломи [40]. Когато се характеризира с наличие на туберкуломи, те са хипоинтензни на T1 секвенцията и изо- до хиперинтензни на T2 с перифокален едем. Често се наблюдава разпространение на туберкуломите супраселарно и задебеляване на инфундибулума [163].

Приема се, че магнитният резонанс има превъзходство пред компютърната томография в диагностицирането на туберкулозния менингит. Характерни за това заболяване са инфарктите, които могат да бъдат множествени и дифузно разположени. Pienaar и сътр. потвърждават тези способности на MR. Използването на “diffusion weighted” секвенции е полезно за дефиниране на инфарктните зони в острия стадий. КТ може да намери приложение само в спешната практика в случаите на хидроцефалия [176].

Andronikou и сътр. провеждат ретроспективно проучване при деца с туберкулозен менингит. На MPT изследване се установява, че при такива пациенти хиперинтензитетът от неврохипофизата липсва или е намален. Тъй като този интензитет е показател за функционалната активност на жлезата, тази находка не бива да се пренебрегва. Авторите обобщават, че при пациенти с липсващ “pituitary bright spot” на T1 секвенциите се наблюдава по-забавено развитие при 6 месечно проследяване. Авторите изтъкват възможността на MR изследването като прогностичен метод при такива пациенти [11].

Саркоидозата в качеството си на системно заболяване дава своето отражение и в главния мозък. Тя има афинитет към

черепномозъчните нерви, най-често към лицевия нерв, предизвиквайки парализа. В случаите, когато клиничните прояви са белезите на инсипиден диабет, е редно да се мисли за засягане на хипофизата. При тези пациенти се загубва T1 хиперинтензния сигнал на неврохипофизата. FLAIR образите помагат за установяване хиперинтензитета на хиазмата, когато е засегната от заболяването [132]. Чести находки са грануломи по инфундибулума, хиазмата и пода на третия вентрикул. На постконтрастните серии често пациентите не показват патологични находки. МР помага за изключване или докаване на тази диагноза и за проследяване в хода на лечението [59]. Установява се пахименингеално контрастиране и задебеляване на лептоменингите. МР помага за изключване или докаване на тази диагноза и за проследяване в хода на лечението [3, 59]. Според Athyal и сътр. наличието на хипоинтензна находка в хипофизата при дълги TR-Weighted секвенции, в инфундибулума или в параселараната област, включително и в кавернозните синуси са суспектни за саркоидоза [20].

4. Обобщение

Преди въвеждането в медицинската практика на многосрезовите образни изследвания установяването на заболяванията на хипоталамо-хипофизарната ос е създавало диагностични трудности. С внедряването на новите методи на образна диагностика в практиката, става възможно по-точно и детайлно диагностициране на тези заболявания. Магнитният резонанс е удобен, информативен и от клинично значение за оценка на хипоталамо-хипофизарната ос. Въпреки това, няма единство по отношение изпълняването на МР протоколите. МР с висока напрегнатост на магнитното поле разкрива нови перспективи за получаване на образи с по-високо качество, по-добра диагностична стойност и възможност за изпълняване на секвенции на тънки срезове и получаване на реконструкции в различни равнини на хипофизната жлеза.

III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел на настоящата работа е:

Проучване на възможностите на **3Т магнитно-резонансната диагностика на хипофизата**

За изпълнение на посочената цел си поставяме следните **задачи**:

1. Да предложим комбинация от секвенции като оптимален протокол за 3Т магнитно-резонансно изследване на хипофизата.
2. Да определим средните метрични показатели, установими с 3Т магнитно-резонансното изследване на непроменената хипофиза
 - a. като цяло
 - b. и на нейните части – аденохипофиза, неврохипофиза и инфундибулум – поотделнопри контингент български пациенти и зависимостта им от пол, възраст и хабитус на пациента.
3. Да определим зависимостта на метричните показатели на хипофизата от репродуктивното състояние на жените.
4. Да определим характера на пространство-заемащите процеси в хипофизата при първото образно магнитно-резонансно изследване.
5. Да определим средните метрични показатели на хипофизата при различни нива на някои хормони.
6. Да опишем случайните находки при магнитно-резонансното изследване на хипофизата.
7. Да предложим стандартизиран протокол за 3Т магнитно-резонансно изследване на хипофизата.

IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

1. МАТЕРИАЛ

Настоящият дисертационен труд обхваща 301 пациенти на клиниката по образна диагностика към Университетска многопрофилна болница за активно лечение (УМБАЛ) “Александровска”. Пациентите, включени в изследванията са насочени от клиники по ендокринология, неврохирургия, от амбулаторни практики на поликлиниките и други медицински звена.

Пациентите са насочени за поне едно от следните образни изследвания – магнитно-резонансно (МР) изследване на хипофиза, МР на главен мозък и компютърна томография (КТ) на главен мозък. Периодът на проучването обхваща пациентите от октомври 2015 г. до февруари 2019 г.

Разпределението на пациентите по годината, когато е извършено изследването е представено на таблица 1.

Таблица 1. Разпределение на пациентите по година на изследване.

Година	Брой	Процент	Валиден %	Кумулативен %
2015	3	1,0	1,0	1,0
2016	82	27,2	27,2	28,2
2017	88	29,2	29,2	57,5
2018	117	38,9	38,9	96,3
2019	11	3,7	3,7	100,0
Общо	301	100,0	100,0	

Пациентите включваха 79 мъже (26,2%) и 222 жени (73,8%), които се представени на таблица 2.

Таблица 2. Разпределение на пациентите по пол.

Пол	Брой	Процент	Валиден %	Кумулативен %
Мъж	79	26,2	26,2	26,2
Жена	222	73,8	73,8	100,0
Общо	301	100,0	100,0	

Повечето пациенти са от столицата (около 2/3). Разпределението на всички пациенти относно населеното място е представено на таблица 3.

Таблица 3. Разпределение на пациентите относно населеното място.

Нас. място	Общо	Процент	Валиден %	Кумулативен %
София	227	75,4	75,4	75,4
Провинция	74	24,6	24,6	100,0
Общо	301	100,0	100,0	

2. МЕТОДИ

- Анамнеза - снемане на подробна анамнеза на пациентите.
- Анкета, която се попълва от пациента или от придружаващите го близки след обяснения от медицинския персонал и съдържа паспортни данни на пациента, оплакванията му, стойности от някои негови лабораторни изследвания и друга допълнителна информация за състоянието към момента на изследването. Анкетата е представена като част от протокол за МР на хипофиза.
- Физикален метод - Общ преглед на пациента.
- Детайлно запознаване с придружаващата пациента медицинска документация - данни от предходни епикризи, проведени в миналото образни изследвания, данни от лабораторни изследвания и др.

Подготовка на пациентите:

- Контрол на нивата на серумен креатинин и урея по данни от лабораторни изследвания.
- При анамнестични данни за предходни странични реакции към медикаменти или контрастни средства е провеждана консултация с алерголог и евентуална премедикация.
- Важно е пациентите да са приели достатъчно количество течности преди и се наставляват да приемат също след изследването
- Не е противопоказан приемът на редовна медикаментозна терапия.

- При наличие на метални импланти, пейсмейкър и др. в тялото на пациента, се изисква документация за тяхната съвместимост с магнитно-резонансната апаратура.
- Преди началото на изследването пациентът попълва и подписва информирано съгласие относно предстоящото изследване.
- Пациенти, които не са готови или не могат да съдействат при провеждането на изследването, или страдащи от клаустрофобия, могат да бъдат изследвани под седация със специализиран екип от анестезиолози и реаниматори.
- Контрастно средство не се прилага при пациентите с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс), както и при такива, които изрично отказват нейното прилагане при тяхното изследване.

2.1. Магнитно-резонансни изследвания

Магнитно-резонансните изследвания на хипофиза и главен мозък са извършени на апарат с напрегнатост на магнитното поле 3Т – Magnetom Verio, A Tim+ Dot System, Siemens, Germany. Обработката на образите (т.нар. "постпроцесинг") се осъществява на специализирана работна станция със софтуер Syngo MR D13.

Пациентът се поставя да легне на масата на магнитния резонанс. Позиционира се така, че главата е имобилизирана в бобина. Лазерният локализиращ лъч се центрира над глабелата. На пациентите се предоставят шумоизолиращи антифони с цел намаляване дискомфорта от изследването.

Всяко изследване се започва с получаване на топограми – локалайзери - в трите равнини - сагитална, коронарна и аксиална, които се използват за построяване на диагностичните образи. Локалайзерите са образи в T1 секвенция с ниска резолюция. Времето за провеждане на всеки един е до 25 секунди.

За изследванията, които са проведени с контрастно усилване е използвано контрастното средство Gadolinium, дозирано според теглото на пациента – по 0,1 mmol/kg.

2.1.1 Магнитно-резонансно изследване на хипофиза

Изследването е осъществено от нас по стандартен протокол по ред на изпълнение на секвенциите според съответните им параметри.

Секвенците на протокола са:

1. T2 Axial TSE (Turbo spin echo) overview
2. T1 sagittal FLAIR (Fluid-attenuated inversion recovery)
3. T2 sagittal
4. T2 TSE coronal
5. T1 FLAIR Coronal
6. T1 TSE dynamic – series – включва T1 TSE dynamic и T1 TSE dynamic subtraction
7. T1 FLAIR coronal
8. T1 sagittal post contrast
9. T1 axial post contrast
10. T1 FLAIR coronal delayed

T2 Axial TSE overview – секвенция обхващаща цялата глава. Използва се за оглеждане на главния мозък и евентуално наличие на патологични изменения. Образът се построява върху локалайзера в сагитална равнина. Позиционното поле (ПП) се ориентира успоредно на коляното на калозното тяло (genu corporis callosi). Броят на срезове трябва да бъде достатъчен, за да може да обхване зоната от вертекса на черепа (vertex cranii) до нивото на foramen Magnum. Допълнително се проверява позиционното поле на коронарните и аксиалните образи. В коронарна равнина образът се донаглася до получаване на такъв образ с подходящ

ъгъл, че да може позиционното поле да е ориентирано перпендикулярно на третия вентрикул и мозъчния ствол.

Параметри на T2 Axial TSE overview:

Време за аквизиция (Acquisition time - AT) 1 min 59 s, Матрица (Matrix): 448x302; Поле на образа (FOV - Field of view): 220mm; Дебелина на среза (ST - Slice thickness): 4 mm; Slice Gap: 30%; Репетиционно време (TR - Repetition time): 3500 msec; Ехо време (TE - Echo Time): 109 ms; Ъгъл на наклон (Flip Angle): 120°.

T1 sagittal FLAIR

Сагиталните образи се построяват на срезове в аксиална равнина. Позиционното поле се наклонява успоредно на турското седло (Sella Turcica). Броят на срезовете трябва да бъде достатъчен, за да се покрие цялата област на хипофизата – от нивото на дясната вътрешна каротидна артерия (Arteria carotis interna) до нивото на лявата. Проверява се разположението на ПП в останите две равнини. На коронарните срезове, ПП се нагласява успоредно на линията между трети вентрикул и мозъчния ствол с подходящ ъгъл на наклон.

Параметри T1 sagittal FLAIR:

AT 3 min 1 s; Matrix: 224x168; FOV: 140 mm; Slice thickness: 2 mm; Slice Gap: 5%; TR: 299 ms; TE: 3.97 ms; Flip Angle 80°.

T2 sagittal

Образите се построяват по гореописания начин. Различават се единствено по параметрите си: AT 3 min 02 s; Matrix: 192x144; FOV: 130 mm; Slice thickness: 2 mm; Slice Gap: 20%; TR: 2800 ms; TE: 113 ms; Flip Angle 160°.

T2 TSE coronal

Коронарните образи се построяват по тези в сагиталната равнина. ПП се ориентира перпендикулярно на Sella Turcica. Срезозите трябва да бъдат достатъчно на брой, за да се покрие цялата област на хипофизната жлеза – от нивото на предната страна на сфеноидалния синус (Sinus sphenoidalis)

до нивото на предната граница на понса (Pons). ПП се проверява и на останалите две равнини. В аксиална равнина, образът се нагласява с наклон на ПП – перпендикулярно на срединната линия на мозъка.

Параметри T2 TSE coronal:

AT 2 min 47 s; Matrix: 256x256; FOV: 140 mm; Slice thickness: 2 mm; Slice Gap: 5%; TR: 4500 ms; TE: 124 ms; Flip Angle 150°.

T1 FLAIR coronal

Образите се построяват по гореописания начин.

Параметрите на T1 FLAIR coronal са следните: AT 2 min 34 s; Matrix: 128x192; FOV: 70 mm; Slice thickness: 2 mm Slice Gap: 5%; TR: 200 ms; TE: 3.96 ms; Flip Angle 80°.

T1 TSE dynamic – series

Серията от динамични изследвания, след приложение на контрастно средство, се построява в коронарна равнина. Редуват се контраст-усилени образи с т.нар. SUB (subtraction), които показват нагледно единствено контрастираните зони.

Параметрите се следните:

AT 2 min 31 s; Matrix: 128x128; FOV: 110 mm; Slice thickness: 2 mm; Slice Gap: 10%; TR: 466 ms; TE: 10 ms; Flip Angle 150°.

T1 flair coronal след контрастно усилване

Образът се построява по гореописания начин.

Параметрите се следните:

AT 2 min 34 s; Matrix: 128x192; FOV: 70 mm; Slice thickness: 2 mm; Slice Gap: 5%; TR: 200 ms; TE: 3.96 ms; Flip Angle 80°.

T1 FLAIR sagittal след контрастно усилване

Образът се построява по гореописания начин.

Параметрите се следните:

AT 2 min 34 s; Matrix: 128x192; FOV: 70 mm; Slice thickness: 2 mm; Slice Gap: 5%; TR: 200 ms; TE: 3.96 ms; Flip Angle 80°.

T1 axial след контрастно усилване

Образът се построява по гореописания начин.

Параметрите се следните:

AT 0:52 s; Matrix: 352x234; FOV: 220 mm; Slice thickness: 4 mm; Slice Gap: 30%; TR: 200 ms; TE: 2.46 ms; Flip Angle 80°

T1 flair coronal delayed

Образът се построява по гореописания начин.

Параметрите се следните:

AT 2 min 34 s; Matrix: 128x192; FOV: 70 mm; Slice thickness: 2 mm; Slice Gap: 5%; TR: 200 ms; TE: 3.96 ms; Flip Angle 80°

2.1.2. Магнитно-резонансно изследване на главен мозък

Изследването на главен мозък е проведено по следния протокол:

1. T1 MPR (Multiplanar reconstruction) sagittal;
2. T2 FLAIR axial;
3. T2 TSE (Turbo spin echo) axial;
4. Diffusion weighted imaging (DWI) 0-500-1000-1500 TRACEW;
5. Diffusion weighted imaging 0-500-1000-1500 ADC;
6. T2 SWI (susceptibility weighted imaging) axial;
7. T2 TSE coronal;
8. T1 MPR (Multiplanar reconstruction) sagittal post contrast.

T1 MPR (Multiplanar reconstruction) sagittal

Сагиталните образи се построяват на срезове в аксиална равнина. Позиционното поле се ориентира успоредно на срединната линия на

мозъка. Проверява се разположението на ПП в другите две равнини. Броят на срезове трябва да бъде достатъчен, за да се покрие мозъка от единия темпорален дял до другия. На коронарните срезове образите се нагласяят като ПП се наклонява успоредно на линията между трети вентрикул и мозъчния ствол с подходящ ъгъл на наклон.

Параметри:

AT 4 min 10 s; Matrix: 256x256; FOV: 240 mm; Slice thickness: 0.9 mm; Slice Gap: 50%; TR: 1800 ms; TE: 3.01 ms; Flip Angle 9°.

T2 FLAIR axial

Секвенцията се построява върху локалайзера в сагитална равнина. ПП се ориентира успоредно на коляното и на сплениума (Splenum) на corpus callosum. Броят на срезове трябва да бъде достатъчен, за да може да бъде обхваната зоната от вертекса на черепа до нивото на foramen Magnum. Допълнително се проверява позиционното поле на коронарните и аксиалните образи. В коронарна равнина образът се донаглася като се построява такъв с лек наклон под определен ъгъл, за да може позиционното поле да е ориентирано перпендикулярно на линията свързваща трети вентрикул и мозъчния ствол.

Параметри:

AT 3 min 54 s; Matrix: 320x182; FOV: 220 mm; Slice thickness: 4 mm; Slice Gap: 30%; TR: 9000 ms; TE: 119 ms; Flip Angle 150°.

T2 TSE (Turbo spin echo) axial

Построява се по гореописания начин.

Параметрите са следните:

AT 1 min 59 s; Matrix: 448x302; FOV: 220 mm; Slice thickness: 4 mm; Slice Gap: 30%; TR: 3500 ms; TE: 109 ms; Flip Angle 120°.

Diffusion weighted imaging (DWI) 0-500-1000-1500 TRACEW

DWI аксилните образи се ориентират в сагитална равнина. ПП се ориентира успоредно на линията свързваща глабелата с foramen Magnum.

Този наклон намалява артефактите въздух-кост, които се получават от въздухоносните кухини. Броят на срезове трябва да бъде достатъчен за да може да обхване зоната от вертекса до нивото на foramen Magnum. Допълнително се проверява позиционното поле на коронарните и аксиалните образи. В коронарна равнина образът се донаглася като се построява такъв с лек наклон под подходящ ъгъл, за да може позиционното поле да е ориентирано перпендикулярно на третия вентрикул и мозъчния ствол.

Параметри:

AT 2 min 29 s; Matrix: 134x134; FOV: 220 mm; Slice thickness: 4 mm; Slice Gap: 30%; TR: 4500 ms; TE: 72 ms; Fat Suppression: Fat sat., strong; B value 0-500-1000-1500.

T2 SWI (susceptibility weighted imaging) axial

Секвенция, която е чувствителна към материи, които дезинтегрират сигнала на магнитното поле на дадено място (при наличие на кръв, калций и други), се построява по гореописания начин за T2 TSE (Turbo spin echo) axial.

Параметри:

AT 2 min 59 s; Matrix: 448x203; FOV: 220 mm; Slice thickness: 1.6 mm; Slice Gap: 20%; TR: 28 ms; TE: 20 ms; Flip angle 15°. Flow Compensation: Yes.

T2 TSE coronal

Коронарните образи се построяват по образите в сагитална равнина. ПП се ориентира перпендикулярно на мозъчния ствол. Срезове трябва да бъдат достатъчни на брой, за да се покрие целия мозък – от нивото на фронталните синуси до protuberantia occipitalis. ПП се проверява и на останалите две равнини. В аксиална равнина, образът се донаглася с лек наклон на ПП – перпендикулярно на срединната линия на мозъка.

Параметри:

AT 1 min 59 s; Matrix: 448x302; FOV: 220 mm; Slice thickness: 4 mm; Slice Gap: 30%; TR: 3500 ms; TE: 109 ms; Flip Angle 120°.

2.2. Компютърна томография на главен мозък

Компютърна томография на главен мозък е проведена на 64-срезов мултидетекторен апарат Aquillion 64 TSX 101-A; Toshiba Medical System, Japan, 2009. Обработката на образите (т.нар “постпроцесинг”) се осъществява на специализирана работна станция Vitrea Workstation.

Компютър-томографското изследване е проведено при пациенти, които имат противопоказания за изследване с магнитен резонанс (пейсмейкъри и метални протези несъвместими с апаратурата и пациенти, страдащи от клаустрофобия).

Изследването започва с топограма (скенограма). Покрива се главата. Първото скениране се осъществява без контрастно средство. Следващото скениране е на 20-та секунда от прилагането на контраста. Провежда се и паренхимна фаза на главния мозък на 120-та секунда от прилагането на контраста.

За контрастната серия на изследването, интравенозно се въвежда 50 ml йонно йодно контрастно вещество с висока йодна концентрация Ultravist 370 Bayer или Scanlux 350. Скенирането започва при 120 Хънсфилдови единици (ХЕ) в зоната на интерес (ROI – region of interest). Зоната на интерес е на ниво общи каротидни артерии.

2.3. Използвани статистически методи

А. Описателни методи и методи за оценка

1. Вариационен анализ на количествени променливи – средна стойност, медиана, стандартно отклонение, минимум, максимум.

2. Честотен анализ на качествени променливи (номинални и рангови), който включва абсолютни честоти, относителни честоти (в проценти), кумулативни относителни честоти (в проценти).

3. Графични изображения.

Б. Методи за проверка на хипотези

1. Параметрични

1.1 Т-тест за две независими извадки (Independent Samples T-Test) – проверка за равенство на две средни

2. Непараметрични методи

2.1 Методи на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov) и Шапиро-Уйлк (Shapiro-Wilk) – проверка за нормалност на разпределението на количествена променлива

2.2 Метод на Ман-Уйтни (Mann-Witney) – сравняване на две групи на една количествена променлива, когато разпределението ѝ не е нормално. Тестът проверява дали средните рангове в двете групи се различават статистически значимо.

2.3 Метод хи-квадрат (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – търсене на връзка между две качествени променливи.

В. Корелационен анализ

1. Параметричен коефициент на линейна корелация – Пирсън;

2. Непараметричен коефициент на линейна корелация – Спирман.

Използваното от нас критично ниво на значимост е $\alpha = 0.05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р стойността (P-value) е по-малка α .

За обработка на данните от проучването, свързано с дисертационната работа, беше използвана версията на SPSS – SPSS for Windows 13.0.

Използвана литература:

1. Paul Kinnear, Colin Gray. SPSS for Windows Made Simple. Psychology Press, East Sussex, UK, 1997, p386.
2. Lloyd Fisher, Gerald van Belle. Biostatistics. A Methodology for the Health Sciences. John Wiley & Sons, INC. New York. 1993, p991.
3. S. McKillup. Statistics Explained. An Introductory Guide for Life Scientists. cambridge university press 2005.

V. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

1. РЕЗУЛТАТИ

Заболяванията на хипофизната жлеза заемат едно от първите места по честота сред ендокринните патологични процеси на човешкия организъм. Нерядко те протичат безсимптомно, поради което се откриват в напреднал стадий.

Все повече се увеличава честотата на хипофизните тумори. Тази тенденция изисква правилен диагностичен подход, както по отношение на клинични показатели, така и с образно-диагностични методи.

Хипофизните аденоми са доброкачествени тумори, които се делят на микро- и макроаденоми според размерите си. Макроаденомите са с размери над 1 cm, а микроаденомите са с размери до 1 cm най-често са пролактиноми и засягат предния дял на хипофизата. При образни изследвания на хипофизата за подобряване на диагностичните възможности се прилага контрастно средство. Все по-голям брой от хипофизарните тумори попадат в графата на инциденталомите.

1.1. Групиране на пациентския материал

В клиниката по образна диагностика на УМБАЛ "Александровска" за периода от ноември 2015 г. до февруари 2019 г. са насочени за образно изследване 301 пациенти, от които 79 са мъже и 222 – жени. Честотното разпределение на пациентите по пол в брой и проценти е представено на фигура 2.

Фиг. 2. Честотно разпределение на пациентите по пол.



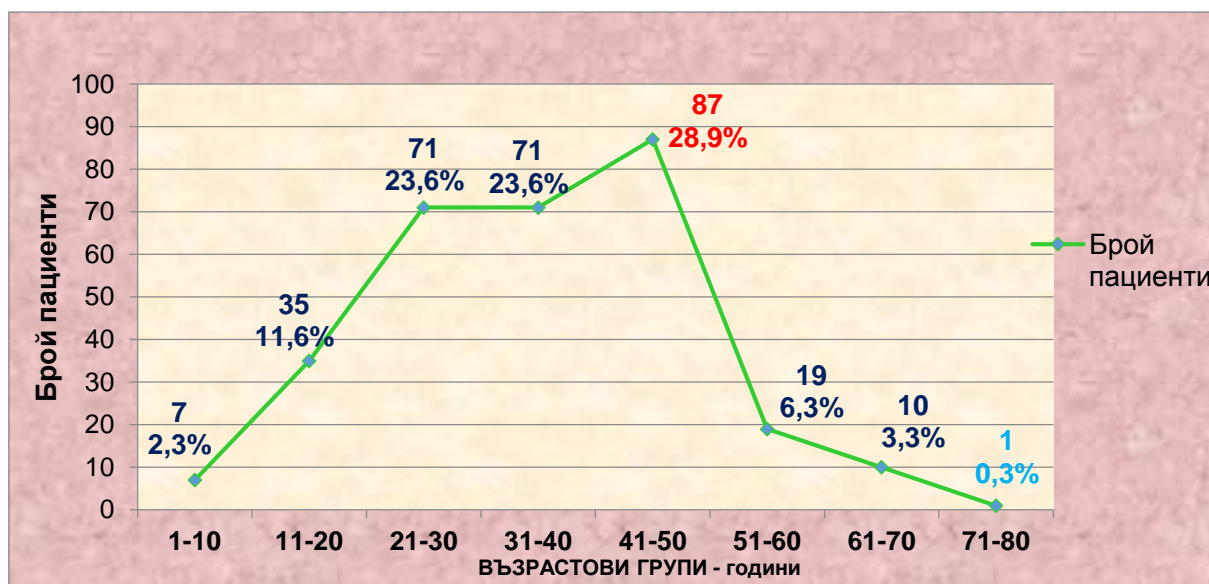
От фигурата се установява големият относителен дял на жените спрямо дела на мъжете в изследваната популация.

Най-големият брой пациенти са изследвани през 2018 г. – 117. Разпределението на пациентите по години и пол в брой и проценти е представено на таблица 4.

Таблица 4. Честотно разпределение на пациентите по години и пол в брой и %.

Година	Пол	Брой	% от общия брой пациенти	Валиден %	Общо
2015	Мъж	0	0	0	3
	Жена	3	0,996	0,996	
2016	Мъж	24	7,973	7,973	82
	Жена	58	19,27	19,27	
2017	Мъж	24	7,973	7,973	88
	Жена	64	21,262	21,262	
2018	Мъж	28	9,3	9,3	117
	Жена	89	29,57	29,57	
2019	Мъж	3	0,996	0,996	11
	Жена	8	2,66	2,66	
Общо		301	100	100	301

За целта на проучването разделихме пациентите на възрастови групи, като всяка една обхваща 10-годишен период. На фигура 3 са представени всичките пациенти по възраст в брой и проценти.



Фиг. 3. Честотно разпределение на всички пациенти по възраст– възрастови групи в брой и %.

Най-големият брой пациенти е във възрастовата група между 41-50 години – 87 пациенти. Последвани от възрастовите групи 21-30 и 31-40

години (по 71 пациенти). Най-малкият дял е на възрастовата група от 71-80 години – 1 пациент.

На таблица 5 е представена възрастта на пациентите от мъжки пол в брой и проценти.

Таблица 5. Честотно разпределение на мъжете по възраст в брой и %.

Възрастова група год.	Брой	% от общия брой пациенти	Валиден %	Кумулативен %
1-10	4	5,1	5,1	5,1
11-20	12	15,2	15,2	20,3
21-30	11	13,9	13,9	34,2
31-40	17	21,5	21,5	55,7
41-50	23	29,1	29,1	84,8
51-60	8	10,1	10,1	94,9
61-70	3	3,8	3,8	98,7
71-80	1	1,3	1,3	100
Общо	79	100	100	

Най-големият брой пациенти от мъжки пол е във възрастовата група 41-50 години – 23 пациенти. Последвани от възрастовите групи от 31-40 и 11-20 години (17 и 12 пациенти). Най-малкият дял е на възрастовата група от 71-80 години – 1 пациент.

Възрастта на пациентите от женски пол е представена в брой и проценти на таблица 6.

Таблица 6. Честотно разпределение на жените по възраст в брой и %.

Възрастова група год.	Брой	% от общия брой пациенти	Валиден %	Кумулативен %
1-10	3	1,4	1,4	1,4
11-20	23	10,4	10,4	11,7
21-30	60	27	27	38,7
31-40	54	24,3	24,3	63,1
41-50	64	28,8	28,8	91,9
51-60	11	5	5	96,8
61-70	7	3,2	3,2	100
Общо	222	100	100	

Най-големият брой пациенти от женски пол е във възрастовата група между 41-50 години – 64 пациенти, последвана от възрастовите

групи от 21-30 и 31-40 години (60 и 54 пациенти – жени). Най-малкият дял е на възрастовата група от 1-10 години – 3 пациенти.

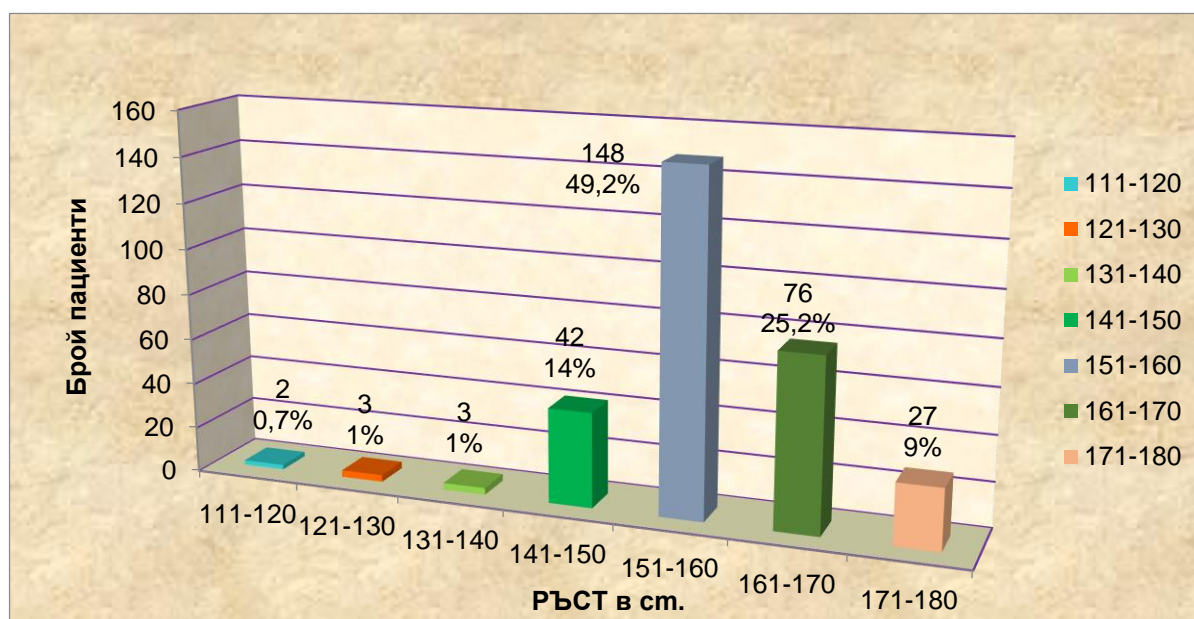
Обобщаващи статистически характеристики за възрастта, като количествена променлива по пол и общо са представени в таблица 7.

Таблица 7. Статистически характеристики на възрастта, като количествена променлива по пол и общо.

Пол	Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
Мъж	38,63	79	18,225	37,00	6	77
Жена	36,76	222	14,606	34,00	5	77
Общо	37,25	301	15,627	35,00	5	77

От таблицата се установява, че най-младият пациент от мъжки пол е на 6-годишна възраст, а най-възрастният е на 77-годишна възраст. При жените най-младата е на 5-годишна възраст и най-възрастната е също на 77-годишна възраст.

За целта на проучването разделихме пациентите по ръст на групи, като всяка група обхваща пациенти в диапазон от 10 см. На фигура 4 са представени всичките пациенти по ръст в брой и проценти.



Фиг. 4. Честотно разпределение на всички пациенти по ръст в брой и %.

Най-големият брой пациенти се пада на групата с ръст между 151-160 cm – 148 пациенти. Последвани от ръстовите групи 161-170 и 141-150 cm (76 и 42 пациенти). Най-малкият дял има ръстовата група от 111-120 cm – 2 пациенти.

На таблица 8 е представен ръстът на пациентите от мъжки пол в брой и проценти по групи в cm.

Таблица 8. Честотно разпределение на мъжете по ръст в брой и %.

Ръст в cm.	Брой	% от общия брой пациенти	Валиден %	Кумулативен %
111-120	1	1,3	1,3	1,3
121-130	2	2,5	2,5	3,8
131-140	1	1,3	1,3	5,1
141-150	3	3,8	3,8	8,9
151-160	11	13,9	13,9	22,8
161-170	38	48,1	48,1	70,9
171-180	23	29,1	29,1	100
Общо	79	100	100	

Най-големият брой пациенти се пада на ръста между 161-170 cm – 38 пациенти. Последвани от ръстовите групи 171-180 и 151-160 cm (76 и 42 пациенти). Най-малкият дял има ръстовата група от 111-120 и 131-140 cm – по 1 пациент.

Ръстът на пациентите от женски пол в брой и проценти е представен по групи на таблица 9.

Таблица 9. Честотно разпределение на жените по ръст в брой и %.

Ръст в cm.	Брой	% от общия брой пациенти	Валиден %	Кумулативен %
111-120	1	0,5	0,5	0,5
121-130	1	0,5	0,5	0,9
131-140	2	0,9	0,9	1,8
141-150	39	17,6	17,6	19,4
151-160	137	61,7	61,7	81,1
161-170	38	17,1	17,1	98,2
171-180	4	1,8	1,8	100
Общо	222	100	100	

Най-големият брой пациенти жени се пада на групата между 151-160 cm – 137 пациенти. Последвани от групите 141-150 и 161-170 cm (39 и 38 пациенти). Най-малкият дял има ръстовата група от 111-120 и 121-130 cm – по 1 пациент.

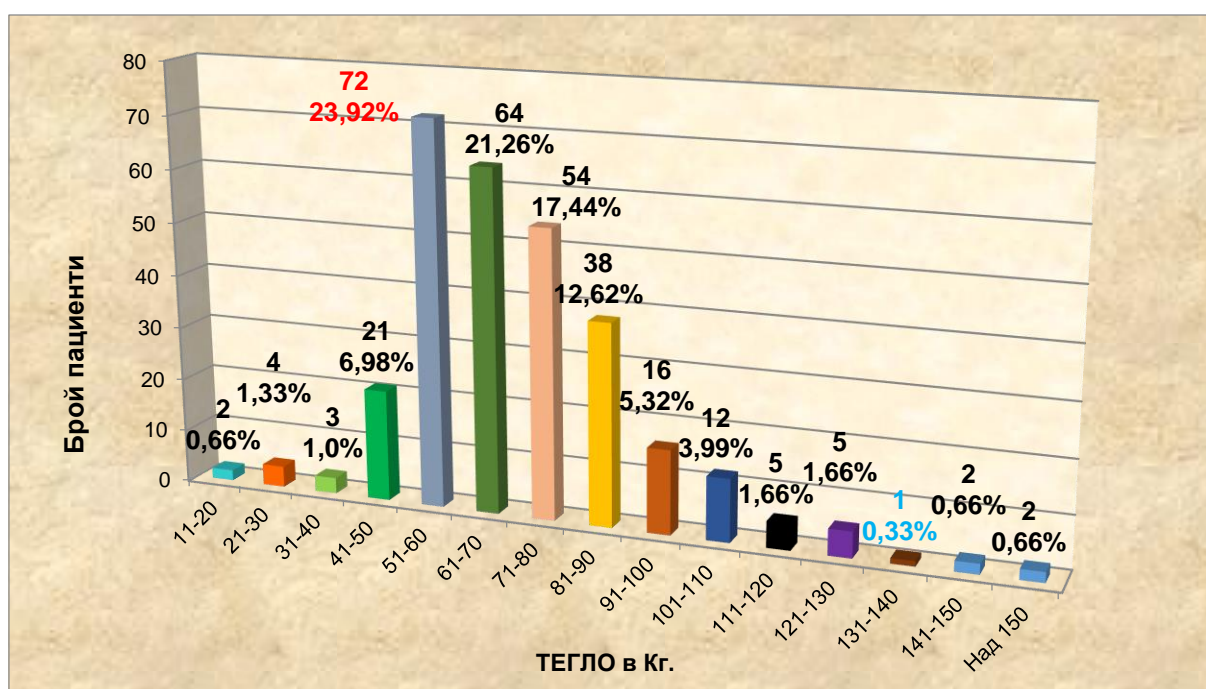
Обобщаващи статистически характеристики за ръстта, като количествена променлива по пол и общо са представени на таблица 10.

Таблица 10. Статистически характеристики на ръста в см., като количествена променлива по пол и общо.

Пол	Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
Мъж	175,53	79	14,178	177	118	196
Жена	165,86	222	7,969	167	116	186
Общо	168,4	301	10,826	168	116	196

От таблицата се установява, че най-високият пациент от мъжки пол е 196 cm, а най-ниският е на 118 cm. Докато при жените най- високата е 186 cm и най-ниската е 116 cm.

За целта на проучването разделихме пациентите по тегло на групи, всяка група обхваща диапазон от 10 килограма (кг). На фигура 5 са представени всички пациенти по тегло в брой и проценти по групи.



Фиг. 5. Честотно разпределение на всички пациенти по тегло в брой и %.

Най-големият брой пациенти е в групата с тегло между 51-60 кг. – 71 пациенти. Последвани от групите с тегло от 61-70 и 71-80 кг. (63 и 54 пациенти). Най-малкият дял има групата с тегло от 121-130 кг. и 141-150 кг. – по 1 пациент.

На таблица 11 са представени пациентите от мъжки пол по телесно тегло в кг. на групи в брой и проценти.

Таблица 11. Честотно разпределение на мъжете по тегло в брой и %.

Тегло в Кг.	Брой	% от общия брой пациенти	Валиден %	Кумулативен %
11-20	1	1,27	1,27	1,27
21-30	2	2,53	2,53	3,80
31-40	1	1,27	1,27	5,06
41-50	2	2,53	2,53	7,59
61-70	4	5,06	5,06	12,66
71-80	24	30,38	30,38	43,04
81-90	18	22,78	22,78	65,82
91-100	11	13,92	13,92	79,75
101-110	6	7,59	7,59	87,34
111-120	3	3,80	3,80	91,14
121-130	2	2,53	2,53	93,67
131-140	1	1,27	1,27	94,94
141-150	2	2,53	2,53	97,47
Над 150	2	2,53	2,53	100,00
Общо	79	100	100	

Най-големият брой пациенти от мъжки пол се пада на група с телесно тегло от 71-80 кг. – 24 пациенти. Последвани от групите с телесно тегло от 81-90 и 91-100 кг. (18 и 11 пациенти). Най-малкият дял имат групите с телесно тегло от 11-20, 21-30 и 131-140 кг. – по 1 пациент.

Най-големият брой пациенти от женски пол има групата с тегло от 51-60 кг. – 72 пациенти. Последвани от групите с телесно тегло между 61-70 и 71-80 кг. (60 и 30 пациенти). Най-малкият дял има групата с телесно тегло от 11-20 кг. – 1 пациент.

Пациентите от женски пол са представени по телесно тегло в кг. на групи в брой и проценти в таблица 12.

Таблица 12. Честотно разпределение на жените по тегло в брой и %.

Тегло в Кг.	Брой	% от общия брой пациенти	Валиден %	Кумулативен %
11-20	1	0,45	0,45	0,45
21-30	2	0,90	0,90	1,35
31-40	2	0,90	0,90	2,25
41-50	19	8,56	8,56	10,81
51-60	72	32,43	32,43	43,24
61-70	60	27,03	27,03	70,27
71-80	30	13,51	13,51	83,78
81-90	20	9,01	9,01	92,79
91-100	5	2,25	2,25	95,05
101-110	6	2,70	2,70	97,75
111-120	2	0,90	0,90	98,65
120-130	3	1,35	1,35	100
Общо	222	100	100	

Обобщаващи статистически характеристики за теглото, като количествена променлива по пол и общо са представени на таблица 13.

Таблица 13. Статистически характеристики на теглото в кг., като количествена променлива по пол и общо.

Пол	Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
Мъж	88,37	79	27,388	85	20	200
Жена	67,1	222	17,002	64,5	20	130
Общо	72,68	301	22,266	69	20	200

От таблицата се установява, че пациентът с най-голяма телесна маса от мъжки пол тежи 200 кг., а с най-ниско тегло тежи 20 кг. Докато при жените най-високото тегло е 130 кг. и най-ниското е 20 кг.

Извършените от нас изследвания на пациентите от женски пол се отнасят за различен период от време спрямо менструалния цикъл. Относно времето на извършване на изследването, разделихме жените с редовна менструация (132 пациенти) на три групи – от 1-10-ти ден, от 11-20-ти ден и от 21-30-ти ден, с цел установяване на евентуална разлика в размерите на хипофизата през тези периоди.

Бяха изследвани и момичета на малка възраст - още нямат менструация; жени с нередовна менструация; с първична аменорея; с

вторична аменорея; с индуцирана менопауза; с физиологична менопауза, една бременна – 36 г.с. и една кърмачка – 4 мес. след раждането.

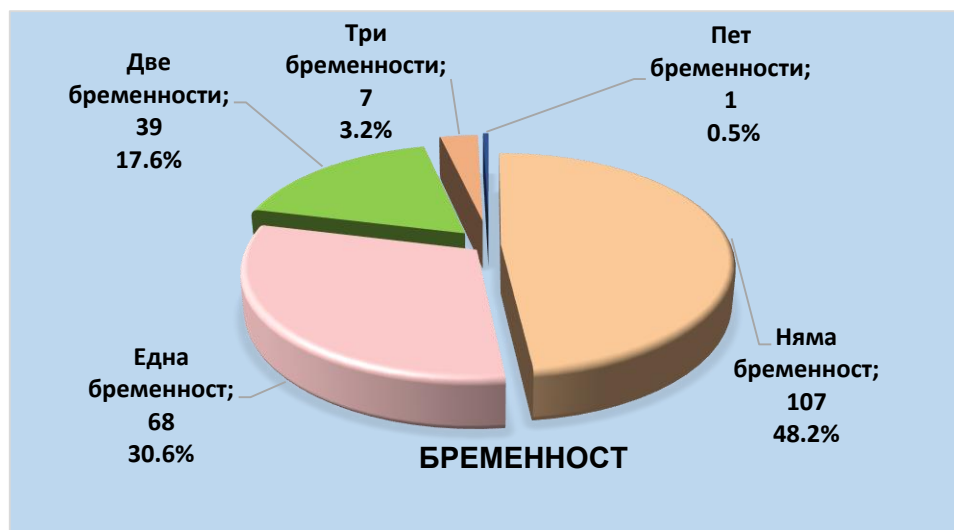
Разделението на пациентите от женски пол спрямо менструацията по гореспоменатите групи в брой и проценти е представено в таблица 14.

Таблица 14. Честотно разпределение на жените спрямо менструацията по групи в брой и %.

Време на изследването	Брой	% от общия брой пациенти	Валиден %	Кумулативен %
От 1-10 на М. Цикъл	65	29,3	29,3	29,3
От 11-20 на М. Цикъл	45	20,3	20,3	49,5
От 21-30 на М. Цикъл	22	9,9	9,9	59,5
още няма менструация	4	1,8	1,8	61,3
нередовна менструация	23	10,4	10,4	71,6
първична аменорея	1	0,5	0,5	72,1
вторична аменорея	12	5,4	5,4	77,5
индуцирана менопауза	4	1,8	1,8	79,3
физиологична менопауза	44	19,8	19,8	99,1
По време на бременност	1	0,5	0,5	99,5
Кърмачка 4 м. след раж.	1	0,5	0,5	100
Общо	222	100	100	

Обработване на данните от менструацията по възраст при извършените изследвания (крос-табулация) е показано в приложение 1.

Повече от половината от изследваните жени са прекарвали поне по една бременност, като някои са прекарвали по две и три, а една жена – 5 бременности. Данните са показани в брой и проценти на фигура 6.

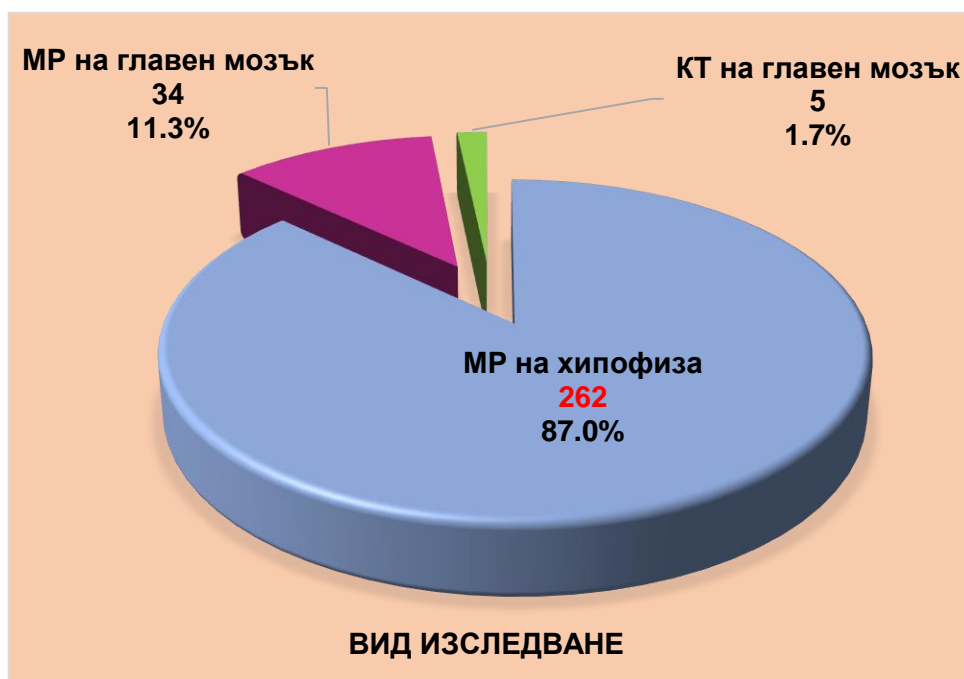


Фиг. 6. Честотно разпределение на бременността в брой и %.

Проучените 301 пациенти са насочени към нашата клиника за различни образно-диагностични изследвания, които са:

1. Магнитно-резонансно изследване (МР) на хипофиза.
2. Магнитно-резонансно изследване (МР) на главен мозък.
3. Компютър-томографско изследване (КТ) на главен мозък.

Разпределението на първите извършени изследвания по вид са представени в брой и проценти на фигура 7.



Фиг. 7. Честотно разпределение на първите извършени изследвания в брой и %.

При голям процент от изследванията са използвани контрастни средства. За МР изследванията, които са проведени с контрастно усилване е използвано средството **Gadolinium**, дозирано според теглото на пациента – по **0,1 mmol/kg**.

За КТ изследване, интравенозно се въвежда 50 ml йонно йодно контрастно средство с висока йодна концентрация Ultravist 370 Bayer или Scanlux 350.

Първите извършени изследвания с и без контраст са представени в брой и проценти в таблица 15.

Таблица 15. Честотно разпределение на първите извършени изследвания с и без контрастно усилване в брой и %.

Контраст	Брой	% от общия брой пациенти	Валиден %	Кумулативен %
Без контраст	27	9	9	9
С контраст	274	91	91	100
Общо	301	100	100	

От таблицата се установява, че контрастно средство е използвано при 274 пациенти – 91%.

Разпределението на първите извършени изследвания по вид с и без използване на контрастно средство са представени в таблица 16.

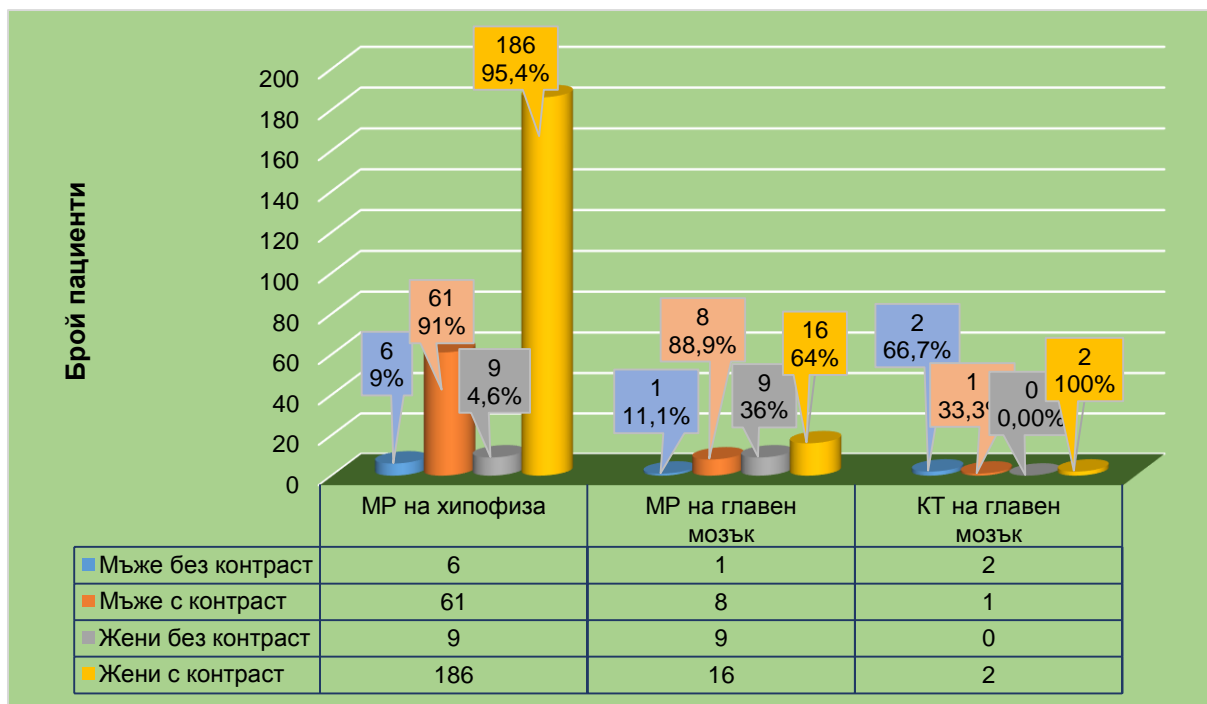
Таблица 16. Честотно разпределение на първите извършени изследвания с и без използване на контрастно усилване в брой и %.

Вид изследване	Пациенти	контраст		Общо
		Без контраст	С контраст	
МР на хипофиза	Брой	15	247	262
	%	55,60%	90,10%	87,00%
МР на главен мозък	Брой	10	24	34
	%	37,00%	8,80%	11,30%
КТ на главен мозък	Брой	2	3	5
	%	7,40%	1,10%	1,70%
Общо	Брой	27	274	301
	%	100,00%	100,00%	100,00%

От таблицата се установява, че най-голям брой се пада на МР изследванията на хипофиза – 262 (87%), 247 от тях с контрастно усилване. Те представляват 90,10% от първите изследвания с контраст и 94,3% от пациентите насочени за МР на хипофиза. Следващото по брой извършено първо изследване е МР на главен мозък при 34 пациенти – с контраст 24, без контраст – 10.

Най-малък брой първи изследвания са КТ на главен мозък при петима пациенти, три от които са с контраст и две – без такъв.

Честотното разпределение на извършените първи изследвания с и без контрастно вещество по пол в брой и процент е представено на фигура 8.



Фиг. 8. Честотно разпределение на извършените първи изследвания с и без контрастно средство по пол в брой и %.

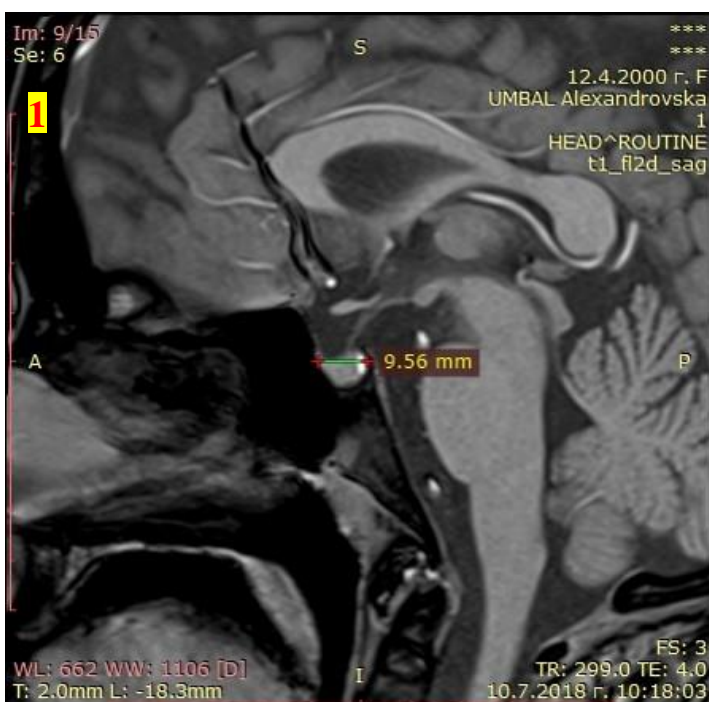
Резултатите от фигурата показват, че значително по-голям е процентът на изследванията **MR на хипофиза**. При 61 от мъжете и 186 жени изследването е извършено с контрастна материя, а при 6 мъже и 9 жени - без контраст. Следващата група е **MR на главен мозък**, където изследването е проведено с контраст при 8 мъже и 16 жени, а без контраст при – 1 мъж и 9 жени. Най-малко на брой изследвания са **КТ на главен мозък**, където с контрастно усилване са изследвани 1 мъж и 2 жени, а без контрастно средство са изследвани само 2-ма мъже.

1.2. Морфометрия

1.2.1. Морфометрия на хипофизата

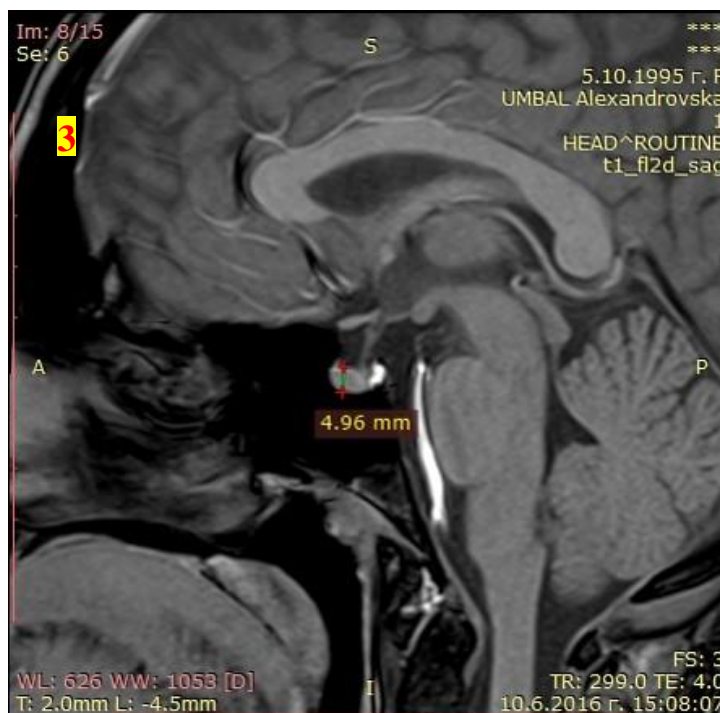
При проведените изследвания се извършиха измервания на хипофизата. Случаите, в които не е било възможно измерване на размерите на хипофизата, са били поради много малки неизмерими стойности, ектопична неврохипофиза, изследване извършено не по протокол за MR на хипофиза, наличие на макроаденоми, постоперативни пациенти и такива с белези на хеморагия в хипофизата и др. Измерванията

на дължината и височината на хипофизата бяха направени в сагитална равнина на T1 безконтрастните образи. Широчината на хипофизата бе измерена на нативните T1 и T2 секвенциите в коронарна равнина. Размерите са в милиметри (Фигура 9). Обемът на хипофизата беше изчислен по формулата за обем на елипса – произведението от трите размера, разделено на 2 ($V = (\text{Дължина} \times \text{Височина} \times \text{Широчина})/2$) в кубични милиметри (mm^3).



Фиг. 9. Нормален образ на хипофиза

1. Дължина на хипофизата – измерва се на T1 образите в сагитална равнина – от вътрешния контур на предната стена на sella turcica до dorsum sellae.
2. Широчина на хипофизата – измерва се на T1 (или T2) образите в коронарна равнина – от нивото на едната латерална граница на хипофизата до другата латерална граница.
3. Височина на хипофизата – измерва се на T1 образите в сагитална равнина (или в коронарна) – от най-ниската до най-високата точка на хипофизата.



Дължината и широчината на хипофизата при мъжете е измерена при 46 пациенти, а височината – при 49. При жените дължината и широчината са измерени при 167 жени, а височината при 169. При 3 мъже и 2 жени не са измерени дължината и широчината, поради наличието на ектопична неврохипофиза при тях. Тъй като неврохипофизата при тези пациенти не се открива на анатомичното си място, измерването на цялата дължина и широчина на хипофизата е невъзможно, следователно и определянето на нейния обем. За височина на хипофизата е взета тази, която се измерва на нивото на аденохипофизата.

Най-дългата измерена от нас хипофиза е 15 mm, а най-късата – 7 mm. Най-широката хипофиза е с размер 19 mm, а най-тясната – 6 mm. Хипофизата с най-високи размери е 9,38 mm, а с най-ниски – 1,4 mm. Най-големият изчислен обем на жлезата е 1111 mm³, а най-малкият - 47 mm³.

1.2.1.1. Хипофиза и пол

Установява се, **че дължината и височината на хипофизата имат нормално разпределение за двата пола.** За сравняване на средните стойности се използва параметричният **Т-критерий на Стюdent**.

Статистическото обработване и тестове на данните от дължината и височината на хипофизата по пол в брой са представени в приложение 1.

Т-критерият на Стюdent показва, **че има статистически значима разлика на средните дължини на хипофизата** между двата пола в популацията, от която е направена извадката – $p = 0,010$. **По-голяма е дължината при жените** (Приложение 2).

Т-критерият на Стюdent показва, **че има статистически значима разлика на средните височини на хипофизата** между двата пола в популацията, от която е направена извадката – $p < 0,0001$. **По-голяма е височината при жените.**

За широчината и обема се използва **непараметричният тест на Ман-Уитни**. Статистическото обработване и тестове на данните за широчината и обема на хипофизата при двата пола в брой са представени на таблици в приложение 1.

Тестът на Ман-Уитни показва, че **има статистически значима разлика** на разпределенията на **широчината** между двата пола в популацията, от която е направена извадката – $p < 0,0001$. **По-голям среден ранг (122,47)** има при жените.

Тестът на Ман-Уитни показва, че **има статистически значима разлика** на разпределенията на **обема** между двата пола в популацията, от която е направена извадката – $p < 0,0001$. **По-голям среден ранг (126,99)** има при жените.

1.2.1.2. Хипофиза и възраст

Данните показват връзка между размерите на хипофизата и възрастта, в различна степен при двата пола. За търсене на корелация бе използван непараметричният коефициент на корелация на Спирман.

Установи се статистически значима зависимост между **възрастта** и **дължината на хипофизата** - коефициент на корелация $0,183 - p = 0,07$; **височината на хипофизата** - коефициент на корелация $0,207 - p = 0,002$; и **обема на хипофизата** - коефициент на корелация $0,505 - p < 0,0001$.

При изследваната мъжка популация статистически значима зависимост се установи между възрастта и дължината на хипофизата - коефициентът на корелация по Пирсън е $0,579 - p < 0,0001$ (Прил. 2).

При изследваните пациенти от **женски пол** се откри статистически значими зависимост между възраст и два показателя - **височината на хипофизата** – отрицателен коефициент на корелация - $0,268 - p < 0,0001$, и с **обема на хипофизата** – отрицателен коефициент на корелация - $0,200 - p = 0,001$ (Приложение 2).

1.2.1.3. Хипофиза и ръст

Откри се **статистически значима зависимост** само при изследваните пациенти от **мъжки пол** между ръста и **дължината на хипофизата** - коефициент на корелация $0,513 - p < 0,0001$ и с **широчината на хипофизата** - коефициент на корелация $0,367 - p = 0,12$ (Приложение 3).

1.2.1.4. Хипофиза и тегло

При изследване на връзката между размерите на хипофизата и теглото при общата популация се откриха **статистически значими зависимости** с **височината на хипофизата** – отрицателен коефициент на

корелация - 0,271 – $p < 0,0001$; и **обема на хипофизата** – отрицателен коефициент на корелация - 0,182 – $p = 0,008$.

При пациентите от **мъжки пол** **статистически значими зависимости** се откриха между теглото и три от величините на хипофизата - с **дължината хипофизата** - коефициент на корелация 0,485 – $p = 0,001$, с **височината на хипофизата** - коефициент на корелация 0,291 – $p = 0,050$; с **обема на хипофизата** - коефициент на корелация 0,308 – $p = 0,037$ (Приложение 4).

При изследваните пациенти от **женски пол** се откри **статистически значима зависимост** между тегло и **височината на хипофизата** – отрицателен коефициент на корелация - 0,235 – $p = 0,002$ (Приложение 4).

1.2.2. Морфометрия на аденохипофизата

Извършиха се измервания на аденохипофизата при проведените изследвания. Измерванията на дължината, височината, широчината и изчисляването на обема на аденохипофизата бяха направени по описания модел за измерванията на цялата хипофиза.

Величините на аденохипофизата при мъжете бе измерена при 46 пациенти и при 168 жени.

От направените измервания се установи, че аденохипофизата с най-къса дължина е 3,75 mm, а с най-дълга – 14 mm. Най-широката аденохипофиза е с размери 18,32 mm, а най-тясната – 3,28 mm. Най-голяма стойност на височината на предния дял бе измерена 9 mm, а най-ниска – 1,40 mm. Най-голям изчислен обем за аденохипофиза е 1110,55 mm³, а най-малък – 46,49 mm³.

1.2.2.1. Аденохипофиза и пол

Проведе се статистическа обработка на данните от размерите на аденохипофизата по пол в брой, която е представена в приложение 5.

Установява се, **че широчината и височината на аденохипофизата** имат нормално разпределение за двата пола. За сравняване на средните стойности се използва параметричният **T-**

критерий на Стюdent. Т-критерият на Стюdent показва, че има статистически значима разлика между средните широчини на аденохипофизата в популацията, от която е направена извадката - $p = 0,039$. Средната стойност при жените е по-голяма. Т-критерият на Стюdent показва, че има статистически значима разлика между средните височини на аденохипофизата в популацията, от която е направена извадката - $p = 0,001$. Средната стойност при жените е по-голяма.

За дължината и обема на аденохипофизата на изследваната популация се използва непараметричният тест на Ман-Уитни. Данните от статистическия анализ са представени на таблица в приложение 5.

Критерият на Ман-Уитни показва, че има статистически значима разлика между разпределенията на дължините на аденохипофизата в популацията, от която е направена извадката - $p = 0,002$. Средният ранг при жените е по-голям.

Т-критерият на Стюdent показва, че има статистически значима разлика между разпределенията на обема на аденохипофизата в популацията, от която е направена извадката - $p < 0,0001$. Средният ранг при жените е по-голям.

1.2.2.2. Аденохипофиза и възраст

След статистическа обработка на данните за размерите на аденохипофизата се откри връзка с възрастта в общата извадка пациенти. Данните са представени в приложение 6.

Статистически значими зависимости се откриха между възрастта на пациентите и трите размера на аденохипофизата - с дължината - коефициент на корелация $0,227 - p = 0,001$, широчината - коефициент на корелация $0,230 - p = 0,001$ и височината – отрицателен коефициент на корелация - $0,178 - p = 0,009$.

При пациентите от мъжки пол статистически значима зависимост се откри между възрастта и дължината - коефициент на корелация на Пирсън $0,522 - p < 0,0001$ и между възрастта и широчината - коефициент

на корелация на Пирсън $0,389 - p = 0,008$. Данните са представени в приложение 6.

За изследване на връзката между възрастта на мъжете от извадката и обема е използван непараметричен метод (непараметричен коефициент на корелация на Спирман). Статистически значима зависимост се откри между възрастта и обема на аденохипофизата - коефициент на корелация на Спирман $0,420 - p = 0,004$. Обработката от статистическия анализ е представена в приложение 7.

При жените се установи статистически значима зависимост между възрастта и широчината на аденохипофизата - коефициент на корелация $0,181 - p = 0,019$ и височината на аденохипофизата – отрицателен коефициент на корелация - $0,265 - p = 0,001$ (Приложение 7).

1.2.2.3. Аденохипофиза и ръст

След обработка на данните за ръста на пациентите и размерите на аденохипофизата в общата популация се откриха разлики, но те не са статистически значими.

При мъжете се откри статистически значима зависимост между ръста и дължината на аденохипофизата - коефициент на корелация $0,561 - p < 0,0001$, както и с обема на аденохипофизата –коефициент на корелация $0,473 - p = 0,001$. Данните са представени на в приложение 8.

При жените не се откри статистически значима зависимост между ръста и величините на аденохипофизата.

1.2.2.4. Аденохипофиза и тегло

Изследва се връзката между размерите на аденохипофизата и теглото в общата популация. Установи се статистически значима зависимост между теглото и височината на аденохипофизата – отрицателен коефициент на корелация - $0,261 - p < 0,0001$ (Приложение 8).

При мъжете се откри статистически значима зависимост между теглото и три величини на аденохипофизата – с дължината - коефициент на корелация $0,511 - p < 0,0001$, широчината - коефициент на корелация

0,381 – $p = 0,009$ и обема – отрицателен коефициент на корелация - 0,548 – $p < 0,0001$. Данните от обработката са представени в приложение 9.

Статистически значима зависимост при жените се установи само между теглото и височината на аденохипофизата – отрицателен коефициент на корелация - 0,233 – $p = 0,002$ (Приложение 9).

1.2.3. Морфометрия на неврохипофизата

Извършиха се измервания на неврохипофизата при проведените изследвания. Величините, които са измервани са дължина и височина на неврохипофизата на T1 нативните образи в сагитална равнина на нивото на инфундибулума. Дължината на неврохипофизата е измерена като предно-заднен диаметър, започваща от дорзалната стена на инфундибулума до предната стена на dorsum sellae turcicae. В случаите, в които неврохипофизата се визуализира с неправилна форма, е приет друг модел за измерване - дължината на задния дял на хипофизата е взета като разстоянието между два перпендикуляра, спуснати по протежение на предната и задната граница на неврохипофизата. Височината от своя страна е разстоянието между две тангенциални линии, построени спрямо най-високата и най-ниската част на неврохипофизата. Измерванията са направени на 215 пациенти - 47 мъже и 168 жени.

След обработката на данните от размери за неврохипофизата се установи, че най-голямата дължина е 6,25 mm, а най-малката - 0,94 mm. Най-голямата височина е 7,9 mm, а най-малката - 0,83 mm.

1.2.3.1. Неврохипофиза и пол

Височината на неврохипофизата има нормално разпределение за двата пола. Параметричният Т-тест на Стюdent показва, че **има статистически значима разлика** на средните стойности на височини. По-голяма е средната стойност на височина при жените – $p=0,006$.

Дължината няма нормално разпределение за двата пола. Непараметричният тест на Ман-Уитни показва, че разпределенията на дължината при двата пола **не са статистически значимо различни** – $p=0,485$.

1.2.3.2. Неврохипофиза и възраст

Височината има нормално разпределение за всички възрастови групи. Дисперсионният анализ – Oneway- ANOVA показва, че при $P=0,061$ – **няма статистически значимо** различни средни стойности по възрастови групи.

Дължината няма нормално разпределение за всички възрастови групи. Непараметричният тест на Крускал-Уолис показва, че разпределенията на дължините **не се различават статистически значимо** във възрастовите групи – $p = 0,867$.

1.2.3.3. Неврохипофиза и ръст

Височината има нормално разпределение за всички ръстови групи. Дисперсионен анализ – Oneway- ANOVA показва, че $P = 0,474$ – **няма статистически значимо различни** средни стойности по ръстови групи.

Дължината няма нормално разпределение за всички ръстови групи. Непараметричният тест на Крускал-Уолис показва, че разпределенията на дължините **не се различават статистически значимо** във възрастовите групи – $p = 0,386$.

1.2.3.4. Неврохипофиза и тегло

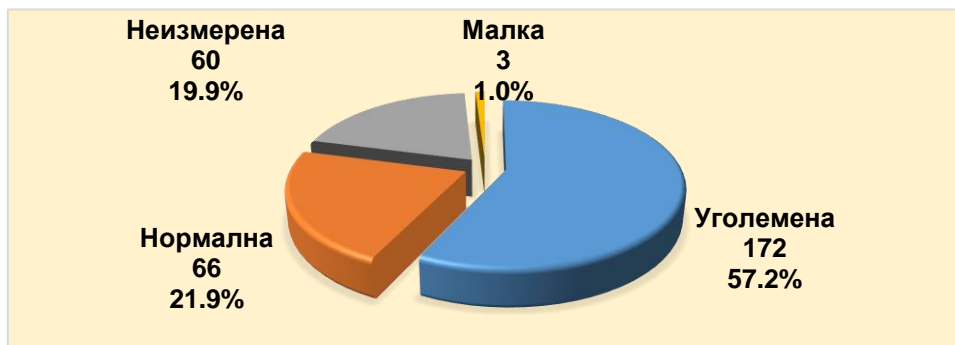
Височината има нормално разпределение за всички теглови групи. Дисперсионният анализ – Oneway- ANOVA показва, че $P = 0,134$ – **няма статистически значимо различни** средни стойности по теглови групи.

Дължината няма нормално разпределение за всички теглови групи. Непараметричният тест на Крускал-Уолис показва, че разпределенията на дължините **не се различават статистически значимо** в тегловите групи – $p = 0,176$.

Големина на хипофизата според височината ѝ

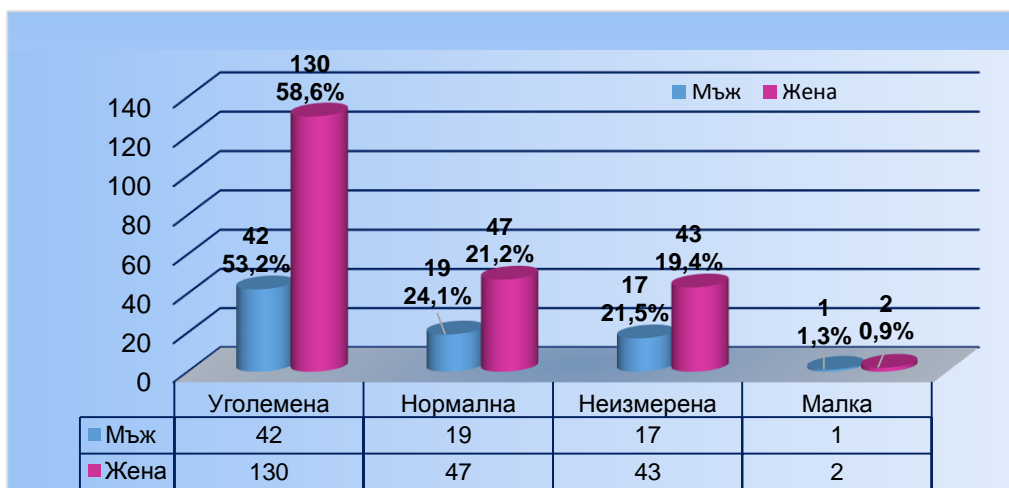
За нормална големина на хипофизата се приема размерът ѝ по височина да не е по-малко от 2 mm (под тази стойност се смята за малка) и да не надвишава 5 mm (над тази стойност се смята за уголемена). Установихме 172 уголемени хипофизи (57,2%) от измерените, 66 (21,9%) нормални от измерените и 3 (1%) малки. При 60 пациенти хипофизата не

бе измерена по различни причини – поради наличие на макроаденоми, хеморагии в жлезата, empty sella и вариант в развитието и др. – фигура 10.



Фиг. 10. Хипофиза по големина.

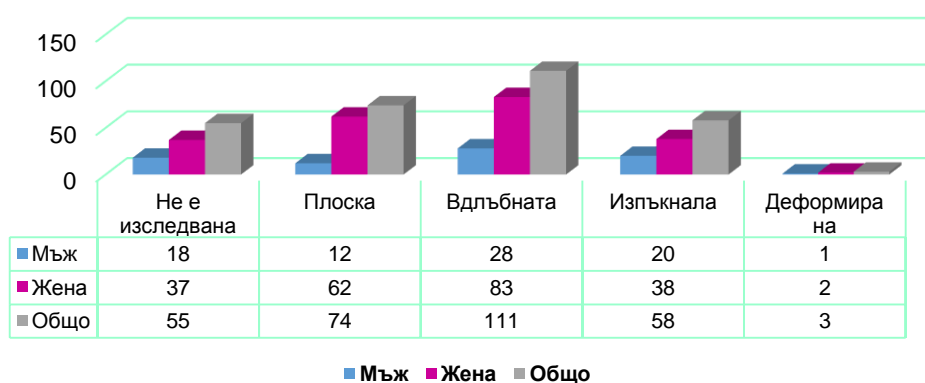
Разпределението на хипофизата по големина по пол в брой и проценти е представено на фигура 11.



Фиг. 11. Честотно разпределение на хипофизата по големина в брой и % по пол.

Горна повърхност на хипофизата

Горната повърхност на хипофизата е класифицирана по форма. Установените форми са вдлъбната, плоска и изпъкнала (фигура 12).



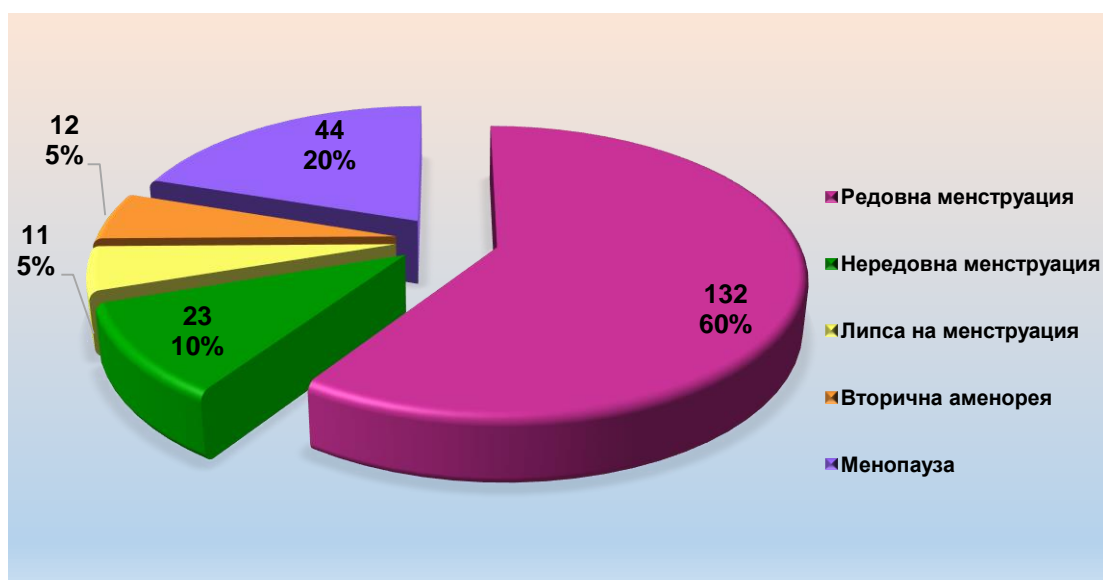
Фиг. 12. Вид на горната повърхност на хипофизата по пол в брой.

Най-преобладаващата форма е вдлъбнатата, както при мъжете, така и при жените и съставлява 36% от общия брой изследвани. Плоската форма е втората по честота и е 24,6% от всички. Изпъкналата форма се установява при 19,3%. Процентът на неизследвани хипофизни, поради вече споменатите нарушения, е 18,3. Като деформирана бе приета тази, при която формата не отговаря на основните три групи. При тези пациенти се установи вариант в развитието на хипофизата.

1.3. Хипофиза и репродуктивно състояние на жените

Според репродуктивното състояние, пациентките в проучването бяха разделени на следните пет групи:

1. с редовна менструация; 2. с нередовна менструация; 3. с липса на менструация (поради това, че всяка група от тях е много малка за статистическата обработка - тук включихме 4 момичета, при които още няма менструация, една бременна, една кърмачка и 5 с индуцирана менопауза); 4. с вторична аменорея; 5. с физиологична менопауза. На фигура 13 са представени групите, разпределени в брой и процент.



Фиг. 13. Честотно разпределение на репродуктивното състояние при изследваните жени в брой и %.

При така образуваните групи за сравняване на средните стойности се използва дисперсионен анализ.

Еднофакторният дисперсионен анализ (ANOVA) показва, че **има статистически значими различия** между средните стойности на **дължината на хипофизата** ($p < 0,0001$). За да се определи кои групи се различават по дължина се използва подходящ пост-хок тест на Tamhane.

Установяват се следните статистически значими различни средни стойности:

1. Групата на жени с редовна менструация с групата, при която липсва менструация ($p = 0,044$) и с групата физиологична менопауза ($p < 0,0001$);
2. Групата на жени с нередовна менструация с групата на тези, при които липсва менструация ($p = 0,039$) и с групата физиологична менопауза ($p = 0,004$) (приложение 10).

1.3.1. Хипофиза при жени с редовна менструация

Еднофакторният дисперсионен анализ (ANOVA) показва, че няма статистически значими различия между средните стойности на размерите на хипофизата в трите групи изследвани жени (от 1-10 ден, от 11-20 ден и от 21-30 ден на цикъла) - четирите p -стойности са по-големи от 0,05. Тестът на Крускал-Уолис потвърждава същия извод.

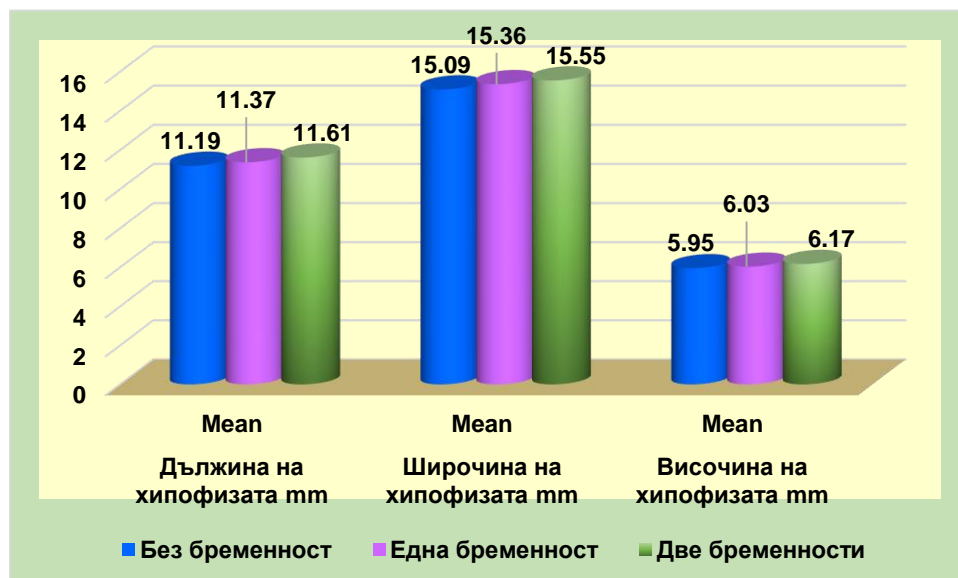
1.3.2. Хипофиза и бременност

Тъй като с 3 и 5 бременности са малко жени от проучването, то временно ги изключихме от анализа (третираме ги като липсващи значения). Така остават три групи – без бременности, с една бременност и с две бременности.

Тестът на Крускал-Уолис показва, че групите не се различават значимо по отношение на широчината – $p = 0,542$.

Еднофакторният дисперсионен анализ (ANOVA) показва, че има статистически значими различия между средните стойности на **дължината на хипофизата** ($p < 0,0001$), а средните на останалите два размера на хипофизата в трите групи жени не се различават статистически значимо - съответните p -стойности са по-големи от 0,05. За да се определи

кои групи се различават по дължина, се използва подходящият пост-хок тест на Tamhane. Установяват се следните статистически значими различни средни стойности на дължината: 1. Групата без бременности с групата с две бременности ($p = 0,030$) (Фигури 14 и 15) (приложение 10).



Фиг. 14. Статистическа обработка на дължина, широчина и височина на хипофизата по брой бременности.



Фиг. 15. Статистическа обработка на обема на хипофизата по брой бременности.

1.4. Проучване върху инфундибулума

На проведените магнитно-резонансни изследвания на хипофиза и главен мозък бяха измерени величините на инфундибулума. Една

широчина е измерена на ниво инсерцията му в хипофизата, а друга - на ниво хиазма оптикум и височина на инфундибулума. Измерванията са извършени в коронарна равнина на T1 постконтрастните образи и са в милиметри. Общият брой на пациентите, при които са измерени е 226, което съставлява 75% от общия брой пациенти - 50 мъже и 176 жени. При останалите 25% от образните изследвания, измервания не са проведени, поради наличие на агенезия на инфундибулума, дупликация, макроадемом на хипофизата и др. Най-голямата широчина на инфундибулума на нивото на инсерцията в хипофизата при мъжете е 3,3 mm, а при жените - 4,46 mm, най-малката стойност при мъжете е 0,95 mm, а при жените - 0,18 mm. Най-голямата стойност на широчината на инфундибулума на нивото на хиазма оптикум при мъжете е 4,42 mm, при жените - 6,59 mm, а най-малката при мъжете е 1,63 mm, при жените - 1,5 mm. Най-висок инфундибулум при мъжете - 12,2 mm, при жените - 21,67 mm, а най-нисък при мъжете - 2,16 mm, при жените - 3,07 mm (таблица 17).

Таблица 17. Статистически данни за размери на инфундибулум по пол.

Пол	Стат. инфо	Широчина на инфундибулум на ниво ИНС/mm	Широчина на инфундибулум на ниво ХИАЗМА оптикум/mm	Височина на инфундибулум в КОР равнина/mm
Мъже	Брой	50	50	50
	mean	2,22	3,04	7,67
	median	2,2	3,01	7,72
	max	3,3	4,42	12,2
	min	0,95	1,63	2,16
	St.Dev	0,47	0,67	2,49
Жени	Брой	176	176	176
	mean	2,20	3,18	7,44
	median	2,19	3,19	7,265
	max	4,46	6,59	21,67
	min	0,18	1,5	3,07
	St.Dev	0,52	0,67	2,27

Класифицирането на разположението на инфундибулума се разделя на три типа - срединно, отклонение надясно и отклонение наляво. Местоположението на инфундибулума се оценява на коронарните образи. Установи се срединно разположен инфундибулум при 118 пациенти, което

съставлява 39,2%. Забелязва се, че отклонението наляво има по голям дял от отклонението надясно и при двата пола. Отклонението наляво се установи при 73 пациенти (24,2%), а надясно при 42 (14%). Срединно разположен инфундибулум се откри при 24 пациенти от мъжки пол и при 95 от жените.

Агенезия на инфундибулума се визуализира при трима пациенти. Те са с установена ектопична неврохипофиза. При една жена се откри вариант в развитието на **инфундибулума - дупликация, раздвояване или двоен**. Находката се откри на коронарните T1 и T2 образи като раздвояването на инфундибулума е от към хипоталамуса и се установи херниране на трети вентрикул (Фигура 16-1 и 2).

Фиг. 16-1. Раздвоен инфундибулум. МР на хипофиза. T1 нативен образ в коронарна равнина.



Фиг. 16-2. Раздвоен инфундибулум. МР на хипофиза. T1 нативен образ в сагитална равнина.



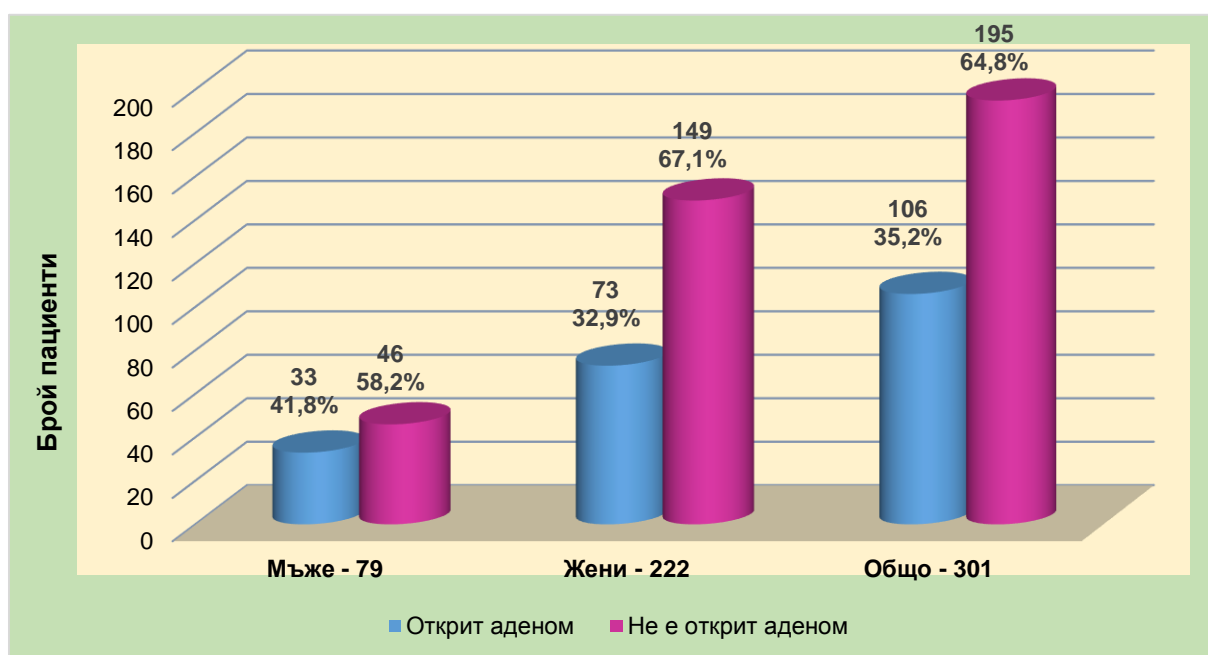
Съотношение на разположението на инфундибулума с видовете открити макро- и микроаденоми е отразено на таблица 18.

Таблица 18. Съотношение на разположението на инфундибулума с видовете открити аденоми.

Разположение на инфундибулума	Макроаденом	Микроаденом
Девиация наляво	8	17
Девиация надясно	4	9
Срединно	2	33
Не се отиференцира	8	0

1.5. МР при аденом на хипофизата

Най-честата патологична находката, която открихме на хипофизата е аденом. При проведените първи образни изследвания на 301 пациенти, при 106 се откриха аденоми. Общият брой на откритите аденоми при мъжете е 33, а при жените – 73 (фигура 17).



Фиг. 17. Честотно разпределение на открит аденом по пол в брой и %.

В най-голям процент, тумори се откриха чрез МР изследване на хипофиза (при 98 пациенти). Това се установи при 35,2% от всички проведени образни изследвания. Откритите аденоми при МР изследвания на главен мозък са 7, а при КТ изследвания – 3. Честотата на откритите аденоми при всички изследвания превалява при жените, освен на

компютър-томографското. Общият брой открити аденоми при мъжете е 33, а при жените – 73. Съотношението на открит аденом по пол е около 1:2,21 мъже спрямо жени. Честотното разпределение на открит аденом по вид изследване и по пол е представено в брой и проценти на таблица 19.

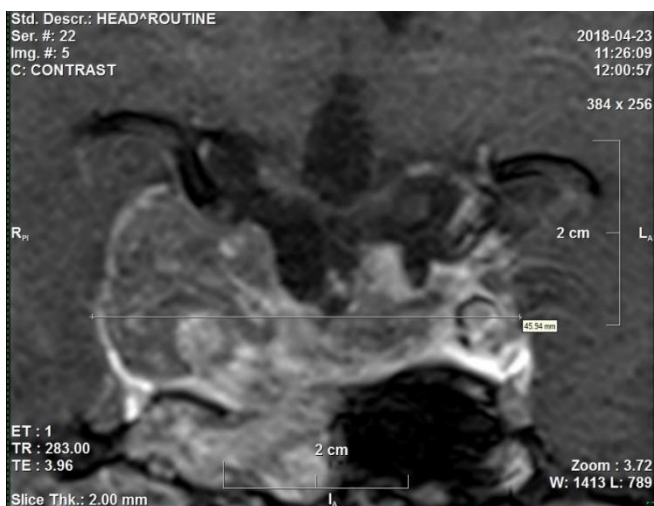
Таблица 19. Честотно разпределение на открити аденоми по вид изследване по пол в брой и %.

Вид изследване	Аденом	Мъже		Жени		Общо	
		Брой	%	Брой	%	Брой	%
MP на хипофиза	Не е открит аденом	37	55,2	127	65,1	164	62,6
	Открит аденом	30	44,8	68	34,9	98	37,4
	Общо	67	100	195	100	262	100
MP на главен мозък	Не е открит аденом	7	77,8	20	80	27	79,4
	Открит аденом	2	22,2	5	20	7	20,6
	Общо	9	100	25	100	34	100
КТ на главен мозък	Не е открит аденом	2	66,7	2	100	4	80
	Открит аденом	1	33,3	0	0	1	20
	Общо	3	100	2	100	5	100
Общо	Не е открит аденом	46	58,2	149	67,1	195	64,8
	Открит аденом	33	41,8	73	32,9	106	35,2
	Общо	79	100	222	100	301	100

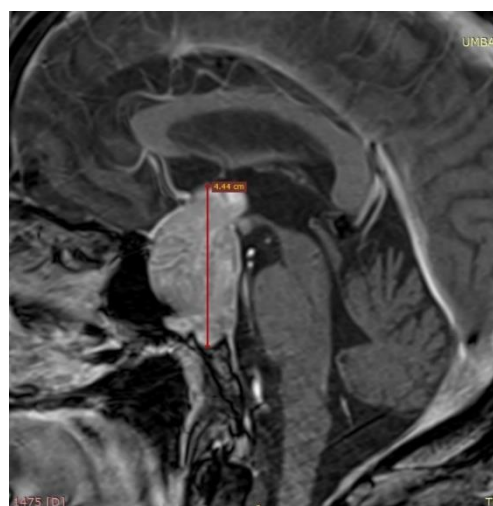
Данните от статистическата обработка на размерите на аденомите показват, че при **мъжете** най-голямата измерена дължина на аденом е 30 mm, а най- малката – 1 mm. При **жените**, най-висока измерена стойност на дължината е 28 mm, а най- ниска - 2 mm (Фигура 18).

Фиг. 18. MP - макроаденом на хипофиза. T1 постконтрастен образ в коронарна равнина - максимална дължина.





Фиг. 19. МР - макроаденом на хипофиза. Т1 постконтрастен образ в коронарна равнина - максимална широчина.



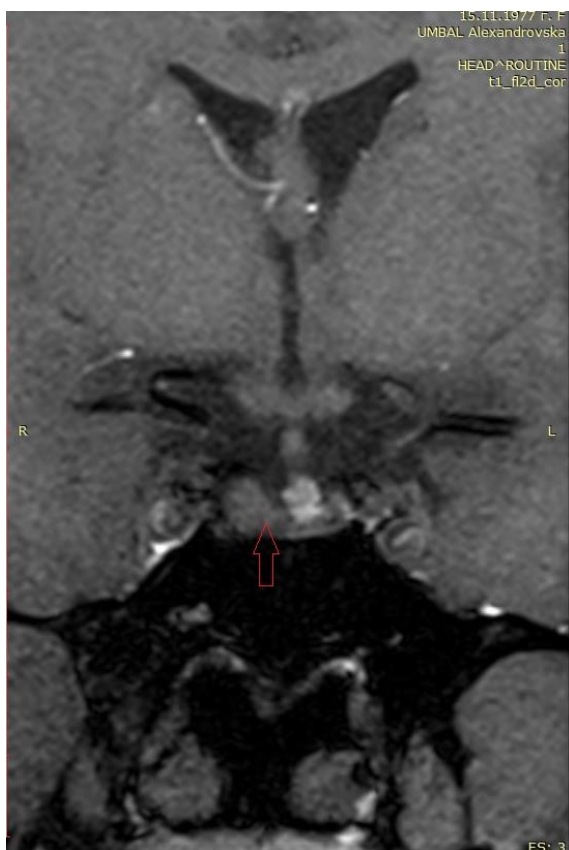
Фиг. 20. МР - макроаденом на хипофиза. Т1 постконтрастен образ в сагитална равнина - максимална височина.

Най-голяма широчина на аденом при **мъжете** е 46 mm (Фигура 19), а най- малката широчина – 1 mm. При пациентите от **женски пол**, най-голямата измерена широчина е 40 mm, а най-малката е 2 mm. Аденом с най-голяма измерена стойност за височина при **мъжете** бе 44 mm (Фигура 20), а с най- малка – 1 mm. При **жените** най-голямата височина на аденома е 39 mm, а най-малката – 2 mm. Данните от честотното разпределение на размерите на аденомите по пол са представени на таблица 20.

Таблица 20. Честотното разпределение за размерите на аденомите по пол в mm.

	Пол	Стат. Инфо.	Дължина на Аденома в САГ равнина/mm	Широчина на Аденома в КОР равнина/mm	Височина на Аденома в САГ равнина/mm
открит аденом	Мъж	Mean	9	10,89	12,08
		N - брой	33	33	33
		Std. Dev.	7,82	9,71	11,33
		Median	5,4	7	7
		Minimum	1	1	1
		Maximum	30	46	44
	Жена	Mean	6,34	7,31	7,45
		N - брой	73	73	73
		Std. Dev.	5,42	6,084	6,564
		Median	4,33	5	5
		Minimum	2	2	2
		Maximum	28	40	39
	Общо	Mean	7,17	8,43	8,89
		N - брой	106	106	106
		Std. Dev.	6,35	7,541	8,563
Median		4,5	5,5	5	
Minimum		1	1	1	
Maximum		30	46	44	

От общия брой открити аденоми (106), най-голям дял съставляват микроаденомите – при 64 пациенти (60,4%), следвани от макроаденомите – 25 (23,6%). Пикоаденомите се срещнаха при 7 пациенти (6,6%). Резидуална аденомна тъкан при проведените от нас първи изследвания на пациентите се откри при 9 човека (8,5%). Дифузен аденом, обхващащ цялата тъкан на хипофизната жлеза се откри при една жена (0,9%) (Фигура 21-1 и 2).



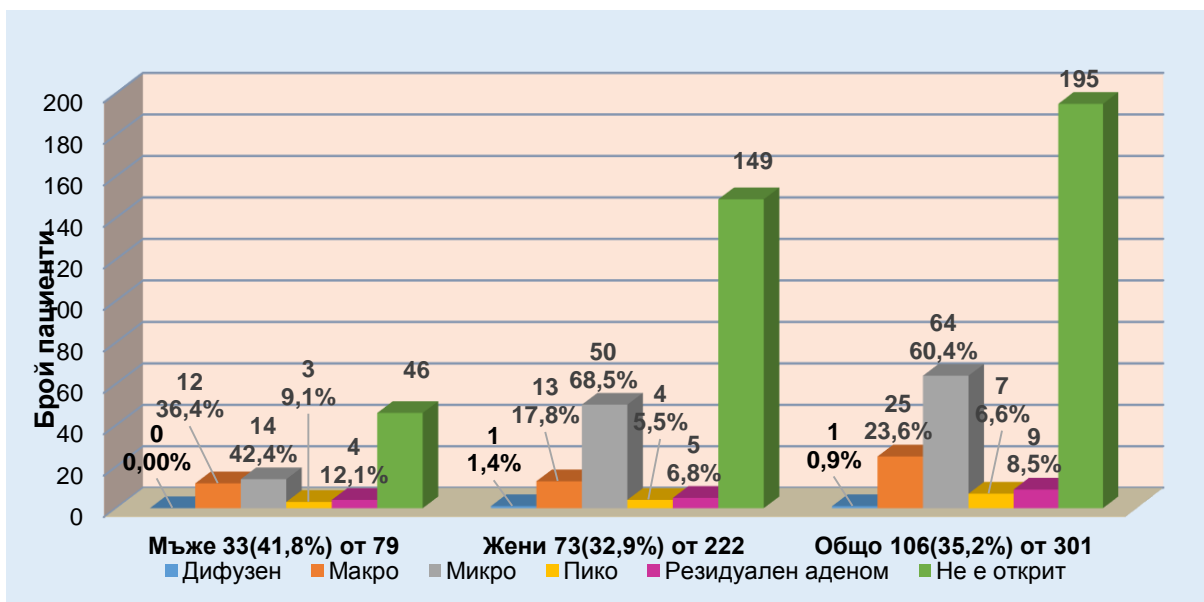
Фиг. 21-1. МР аденом на хипофизата. Т1 нативен образ в коронарна равнина (стрелката посочва аденома в хипофизата).



Фиг. 21-2. МР - аденом на хипофизата - дифузен. Т1 постконтрастен образ в коронарна равнина (стрелката посочва аденома в хипофизата).

Установи се, че при двата пола най-често срещаният вид е микроаденомът. Той бе открит при 14 мъже, които представляват 42,4% от откритите аденоми при тях, макроаденоми при мъжете се откриха при 12 пациенти (36,4%), пикоаденоми се изобразиха при трима мъже (9,1%), резидуална аденоматозна тъкан се откри при 4-ма пациенти от мъжки пол (12,1%). Микроаденом се установи при 50 жени, който представлява 68,5%

от откритите аденоми при жените, макроаденоми – 13 (17,8%), пикоаденоми - 4 (5,5%) и резидуална аденоматозна тъкан при 5 жени (6,8%). Един дифузен аденом, открит при една жена съставлява 1,4% от общия брой открити аденоми при жените. Честотното разпределение на видовете открити аденоми по пол в брой и процент е представено на фигура 22.



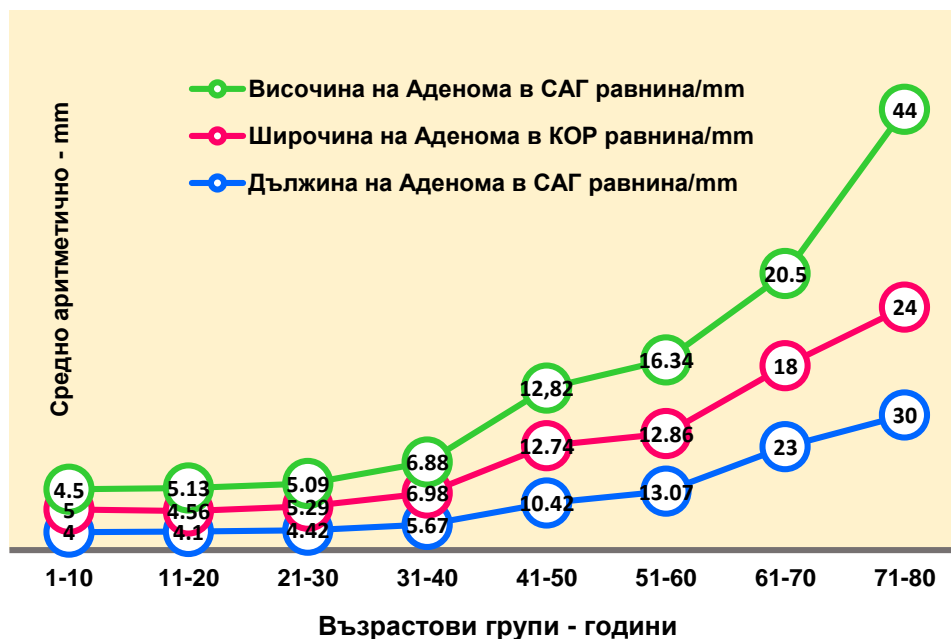
Фиг. 22. Честотно разпределение на видовете открити аденоми по пол в брой и %.

1.5.1. Аденом и възраст

Най-голям брой открити аденоми са във възрастовата група 21-30-годишна възраст. Най-малко аденоми се диагностицираха в две възрастови групи – групата от 1-10 и от 71-80-годишна възраст. Установи се, че най-младият пациент от мъжки пол е 12-годишен, а най-възрастният – 77-годишен. При жените, най-младата пациентка е на 5-годишна възраст, а най-възрастната е на 72-годишна възраст.

Откри се зависимост между средно аритметичните стойности на трите величини на откритите аденоми при различните възрастови групи. При възрастовите групи от 1-11, 11-20 и 21-30-годишна възраст се наблюдава линейно нарастване на средно аритметичните размери на аденомите с увеличаване на възрастта на пациентите. Тази зависимост, представена в графичен вид показва по-стръмен характер на кривата след

групата от 31-40-годишна възраст. Увеличаването на средните стойности на височината е по-голямо отколкото на другите две величини (дължина и широчина) (фигура 23). Това е валидно и за двата пола поотделно.



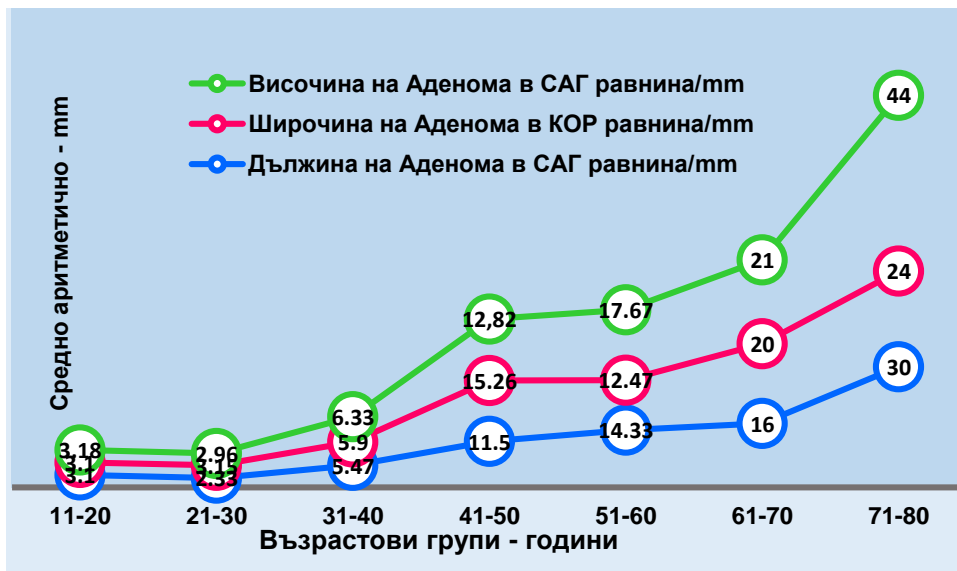
Фиг. 23. Размери на откритите аденоми (средно аритметрична стойност) при различните възрастови групи

Честотното разпределение на размерите на открит аденом по възраст за всички пациенти е представено в приложение 11.

1.5.2. Аденом и възраст при мъже

Откритите аденоми при мъжете са 33 на брой. Най-често срещани са във възрастова група 41-50-годишна възраст – при 15 мъже. Най-малко тумори са открити при групите 61-70 и 71-80-годишна възраст – по един пациент.

Същата зависимост на средното аритметично от трите величини - дължина, широчина и височина и възрастта я откриваме в мъжката група с по-полегат характер на линиите между 41-60-годишна възраст (Фиг. 24).

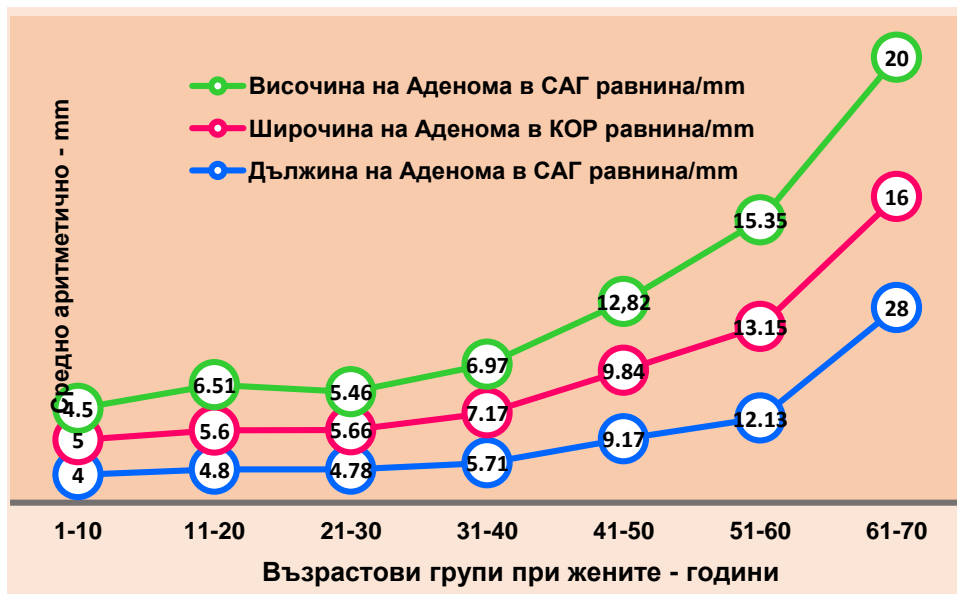


Фиг. 24. Размери на откритите аденоми (средно аритметрична стойност) при различните възрастови групи при мъжете

1.5.3. Аденом и възраст при жени

Най-голям брой аденоми се откриха при жените – 73. Най-често срещани са във възрастовата група 21-30 години – при 29 жени. Най-малко се диагностицираха при две групи 1-10 и 61-70-годишна възраст – по един.

Същата зависимост на средно аритметичните от трите величини - дължина, широчина и височина с възрастта я откриваме в групата за жени.



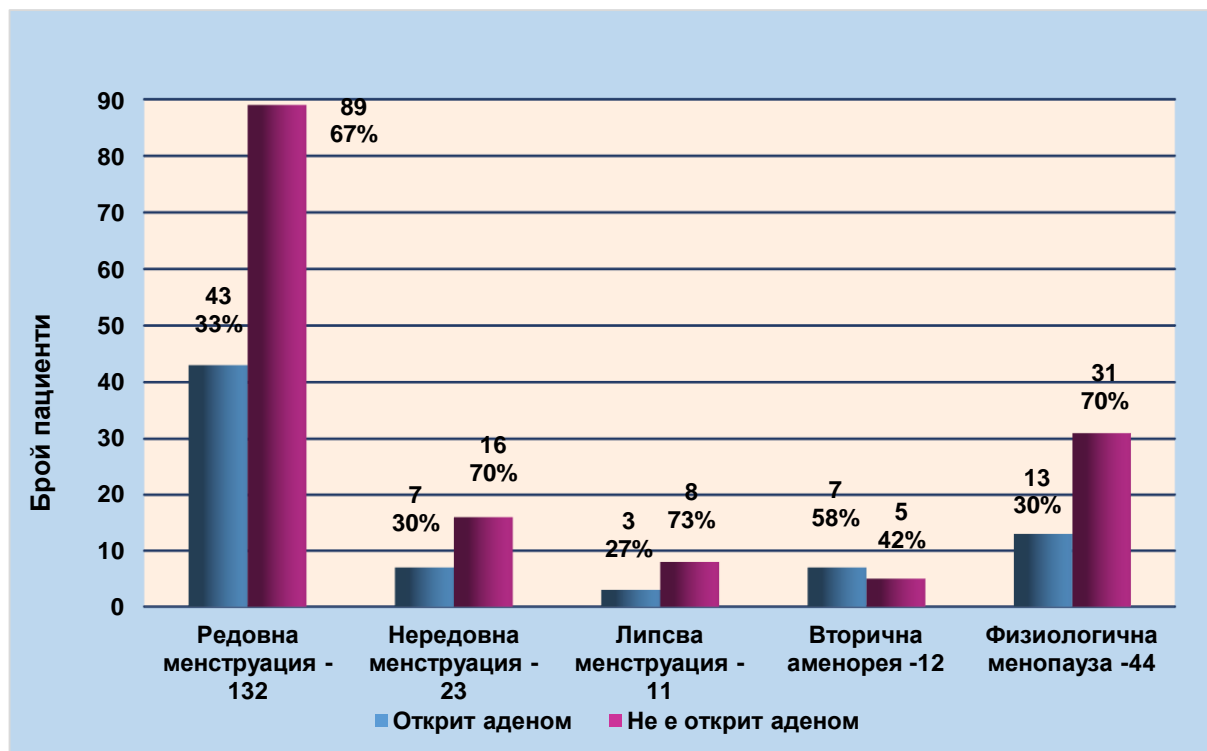
Фиг. 25. Размери на откритите аденоми (средно аритметрична) при различните възрастови групи при жените

Тук има по-стръмен характер на кривите в групите след 31-40-годишна възраст (Фигура 25).

Установява се, че средно аритметичната стойност на обема на хипофизата се увеличава с 80,57 mm³ при пациентите от женски пол, а при мъжете с 68,32 mm³ при открит микроаденом (Приложение 12).

1.5.4. Аденом при различните репродуктивни състояния на жените

Пациентите от женски пол са разпределени по групи според репродуктивното си състояние, както е описано по-горе. Най-големият брой аденоми са открити в групата жени с редовен менструален цикъл - при 43, което съставлява 33% от тази група, последвани от тези с физиологична менопауза - при 13 (30% от групата). Процентното съотношение на открит спрямо неоткрит аденом е в полза на неоткрития и е едно и също в групите на жените с редовна менструация, нередовна менструация, липсваща менструация и физиологична менопауза. Единствено в групата вторична аменорея, процентното съотношение надделява за откритите аденоми - при 7 към 5 жени. При шест от 7-те жени стойностите на пролактина са над установената референтна горна граница за жените (650 IU/L) и при седмата нямаме резултат от хормонални изследвания (Фигура 26).



Фиг. 26. Аденом при различните репродуктивни състояния на жените

Точният критерий на Фишер показва, че няма статистически значима зависимост между репродуктивното състояние и открит аденом при жените – $p = 0,700$.

1.6. Хипофиза и хормони

Пролактин

От лабораторните данни за пролактин, най-високата измерена стойност при жените е 180136 IU/L, а най-ниската - 61,18 IU/L, стойностите при мъжете са съответно 28971 IU/L и 25 IU/L (референтни стойности на пролактина при мъжете до 350 IU/L, а при жените - до 650 IU/L).

Относно данните от лабораторните стойности на пролактина и размерите на хипофизата по пол, при **мъжете** се откриха **две статистически значими зависимости**. Едната между пролактин и **дължина** на хипофизата - коефициент на корелация 0,745 – $p = 0,013$. Втората е между пролактина и **обема** на хипофизата - коефициент на корелация 0,806 – $p = 0,005$ (приложение 13).

При **жените** не се установиха значими корелации между пролактина и размерите на хипофизата (приложение 13).

TSH - тиреостимулиращ хормон

От представените лабораторни изследвания, най-високата стойност на тиреостимулиращ хормон при жените е 22 IU/L, а най-ниската - 0,007 IU/L, стойностите при мъжете са съответно 11,6 IU/L и 0,1 IU/L (референтни стойности са 0,3-4 mIU/L).

При двата пола анализите показват, че няма значими корелации между TSH и размерите на хипофизата.

FT4

От пациентите с изследван fT4 хормон най-високата стойност при жените е 21,2 pmol/L, а най-ниската - 0.72 pmol/L, стойностите при мъжете са съответно 30,6 pmol/L и 2,6 pmol/L (референтни стойности 9-22 pmol/L).

Статистически значими корелации между стойностите на fT4 хормон и размерите на хипофизата не се установиха и при двата пола.

FSH

Най-високата стойност на фоликуло-стимулиращия хормон при жените е 15,94 IU/L, а най-ниската - 0,23 IU/L, стойностите при мъжете са съответно 5,6 IU/L и 0,1 IU/L (референтни стойности при жени - 1-10 IU/L; при мъже - 3-12 IU/L).

При двата пола не се откриха значими корелации между стойностите на **FSH** хормон и размерите на хипофизата. Броят на пациентите с изследван **FSH** хормон е малък.

LH

При пациентите с изследван LH хормон най-високата стойност при жените е 27,2 IU/L, а най-ниската - 0,1 IU/L, стойностите при мъжете са съответно 4,27 IU/L и 0,17 IU/L (референтни стойности при жените - 2-8 IU/L; при мъжете - 2,9-10 IU/L).

Между стойностите на LH хормон и размерите на хипофизата **не се откриха значими корелации** при пациентите от мъжки пол.

При жените се откри **статистически значима корелация между LH и широчината на хипофизата** - коефициентът на корелация 0,476 – $p = 0,025$.

Кортизол

От лабораторните данни за сутрешен плазмен кортизол най-високата стойност при жените е 1176 nmol/L, а най-ниската - 9,21 nmol/L, стойностите при мъжете са съответно 456,2 nmol/L и 32 nmol/L (референтни стойности 265-385 nmol/L).

Поради малкия брой на пациентите с изследвания хормон не бяха изчислени коефициенти на корелация при пациентите от мъжки пол. При жените **се откриха две значими корелации, но поради малък брой на пациентите - 4**, резултатът не бива да се интерпретира.

Тестостерон

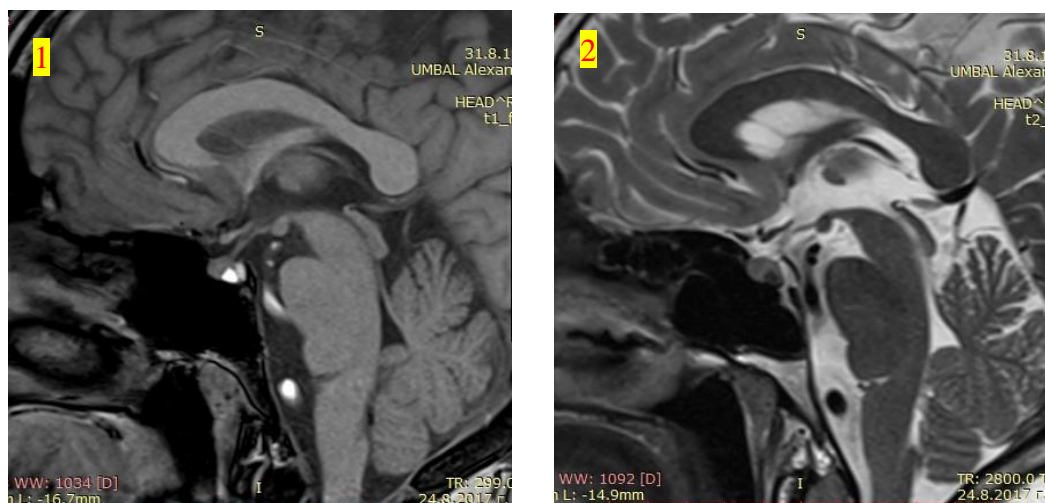
Най-високата стойност на този хормон при жените е 4,1 nmol/L, а най-ниската - 0,09 nmol/L, стойностите при мъжете са съответно 22,4 nmol/L и 0,025 nmol/L (при жени - 0,3-3,5 nmol/L; при мъже - 9,16-33,3 nmol/L).

Броят на пациенти от мъжки пол с изследван хормон е малък. При жените не се установиха статистически значими корелации между стойностите на хормона и размерите на хипофизата.

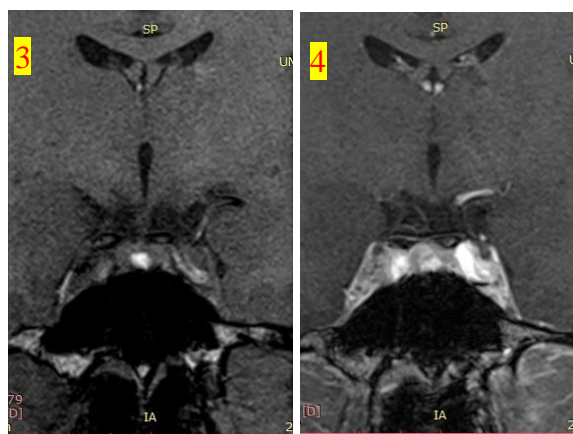
1.7. Вариетети и аномалии

1.7.1. Киста на Rathke

Киста на Rathke бе установена от нас при 10 пациенти, разпределени еднакво между двата пола - по 5. Най-младият пациент с такава киста беше на 8 години (мъжки пол), а най-възрастният е на 68 години (женски пол). Относно установените от нас размери на кистите по трите величини - дължина, ширина и височина - най-големите стойности бяха 4, 6, 7 mm и съответно най-малките - 1, 2, 2 mm (Фигура 27).



Фиг. 27. 1. МР на хипофиза. Т1 образ в сагитална равнина - хиперинтензна окръглена зона (без контраст). 2. Т2 образ в сагитална равнина - хипоинтензна окръглена зона (без контраст). 3. Т1 образ в коронарна равнина - хиперинтензна окръглена зона (без контраст). 4. Т1 постконтрастен образ в коронарна равнина - хиперинтензна окръглена зона (с контраст).



Данните след статистиката за размерите на кистите са представени на таблица 21.

Таблица 21. Статистически данни за размерите на установени кисти на Ратке по пол.

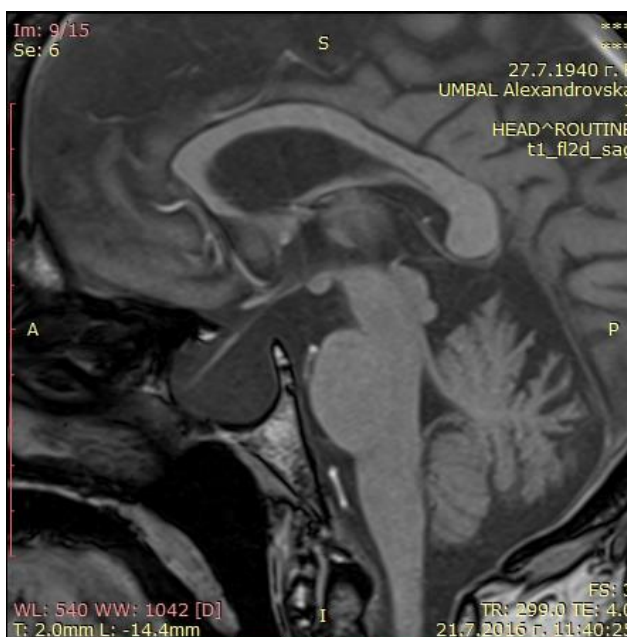
пол	Stat. inf.	Дължина на Киста на Rathke в САГ равнина/mm	Широчина на Киста на Rathke в КОР равнина/mm	Височина на Киста на Rathke в САГ равнина/mm
Мъж	Mean	3,2	4,08	4,32
	N	5	5	5
	Std. Dev.	1,304	1,154	1,847
	Median	4	4	4
	Minimum	1	3	2
	Maximum	4	6	7
Жена	Mean	2,42	2,98	2,54
	N	5	5	5
	Std. Dev.	0,427	0,955	0,555
	Median	2,5	2,6	2,5
	Minimum	2	2	2
	Maximum	3	4	3
Общо	Mean	2,81	3,53	3,43
	N	10	10	10
	Std. Dev.	1,003	1,155	1,592
	Median	2,8	3,7	3,1
	Minimum	1	2	2
	Maximum	4	6	7

1.7.2. Empty sella

Синдромът empty sella е диагностичен термин, използван в образната диагностика, означаващ невъзможно установяване на хипофизна тъкан като цял орган (хипофиза) или част от него и отдиференцирането ѝ чрез образните методи като такава.

Empty sella (“празна” села турцика) се установи при 7 пациенти - двама мъже и пет жени и всички са неоперирани преди изследването (Фигура 28- 1,2 и 3).

Фиг. 28 - 1. МР на хипофиза. Т1 нативен образ в сагитална равнина.





Фиг. 28 - 2. МР на хипофиза. Т2 нативен образ в сагитална равнина.



Фиг. 28 - 3. КТ на главен мозък. Контрастно изследване в сагитална, аксиална и коронарна равнини.

Честотното разпределение на пациентите с открита empty sella по пол в брой и в проценти е представено на таблица 22.

Таблица 22. Честотно разпределение на пациентите с empty sella по брой и процент при двата пола в брой и %.

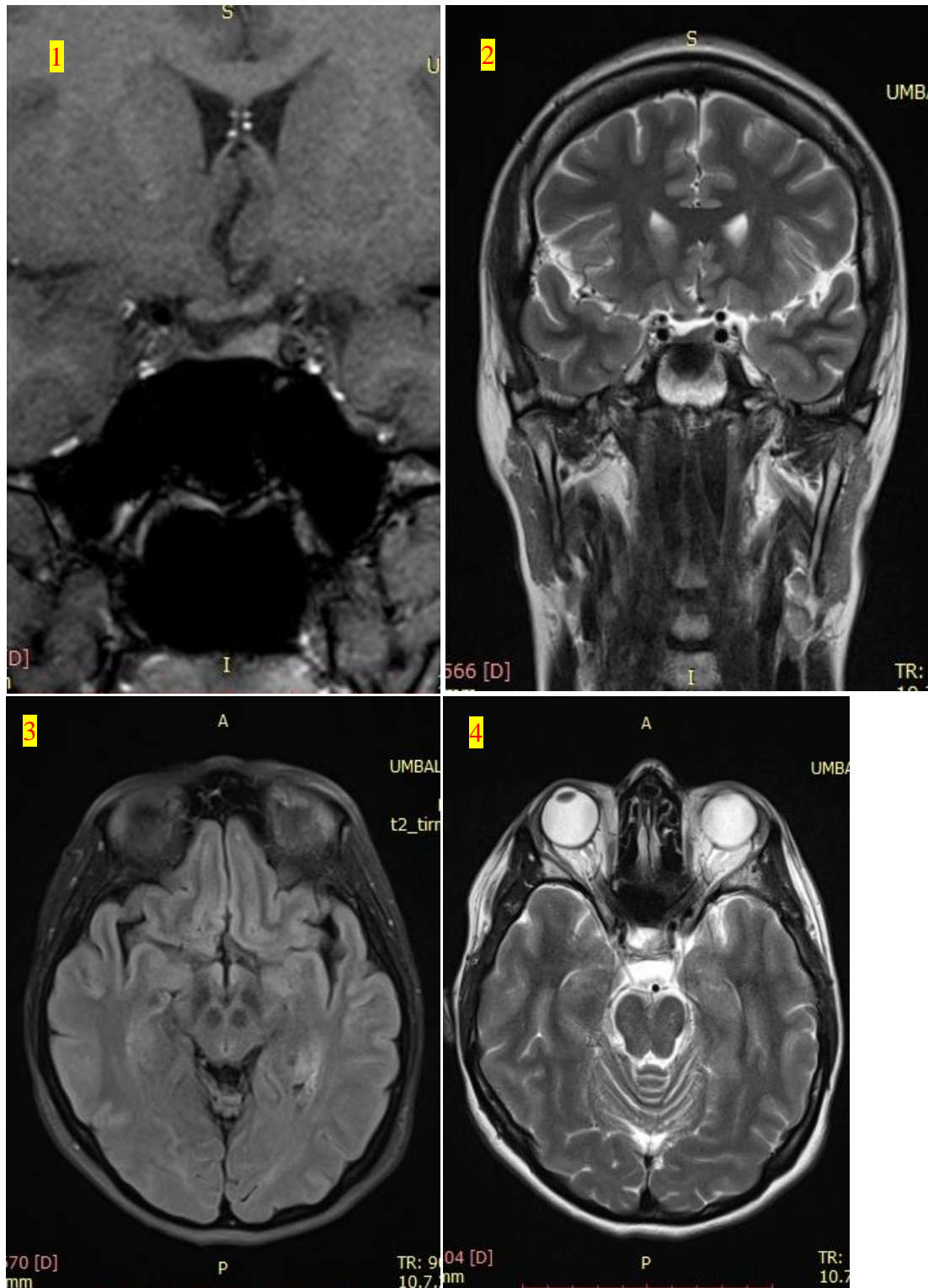
Операции	Empty sella	Пациенти	пол		Общо
			Мъж	Жена	
Неоперирани	Няма Empty sella	Брой	68	203	271
		%	97,1%	97,6%	97,5%
	Има Empty sella	Брой	2	5	7
		%	2,9%	2,4%	2,5%
	Общо	Брой	70	208	278
		%	100,0%	100,0%	100,0%
Оперирани	Няма Empty sella	Брой	9	14	23
		%	100,0%	100,0%	100,0%
	Общо	Брой	9	14	23
		%	100,0%	100,0%	100,0%

1.7.3. Агенезия и дупликация на инфундибулума

Агенезия на инфундибулума се установи при трима пациенти (двама мъже и една жена), а дупликация на инфундибулума се откри при една жена (случаите са описани по-горе в точка 1.4)

1.7.4. Вариант в развитието на хипофизата

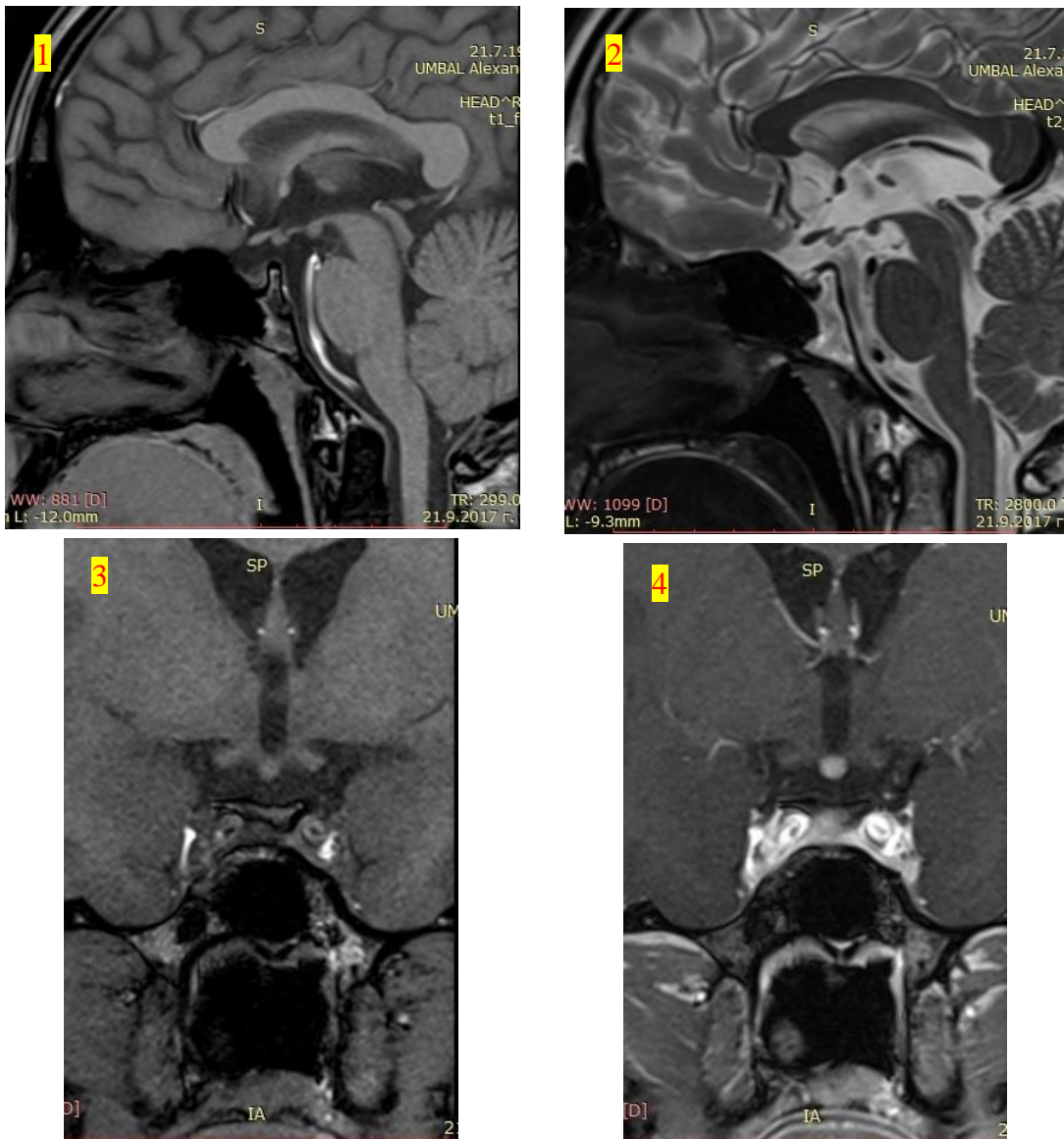
Вариант в развитието на хипофизата се установи при една жена, при която жлезата се представи в дясната половина на турското седло. При нея се откри гирус ректус допирателен до краниалния контур на дисталната част на десния оптичен нерв и до част от хиазма оптикум (Фигура 29-1,2,3,4).



Фиг. 29. Вариант в развитието на хипофизата. МР на главен мозък. 1. T1 нативен образ в коронарна равнина. 2. T2 нативен образ в коронарна равнина. 3. T2 FLAIR нативен образ в аксиална равнина. 4. T2 нативен образ в аксиална равнина.

1.7.5. Ектопична неврохипофиза

Ектопична неврохипофиза се откри при шест пациенти, разпределени по равно за двата пола с липса на хиперинтенсния сигнал на неврохипофизата на T1 образите на анатомичното си място. Открива се на нивото на еминенция медиана, оптичната хиазма и дистално в инфундибулума. Липса на инфундибулум се установи при трима пациенти и неврохипофизата се контрастира интензивно след прилагане на контрастна средство. В 5 от случаите състоянието е вродено, а при един пациент - след оперативна намеса (Фигура 30-1,2,3 и 4).



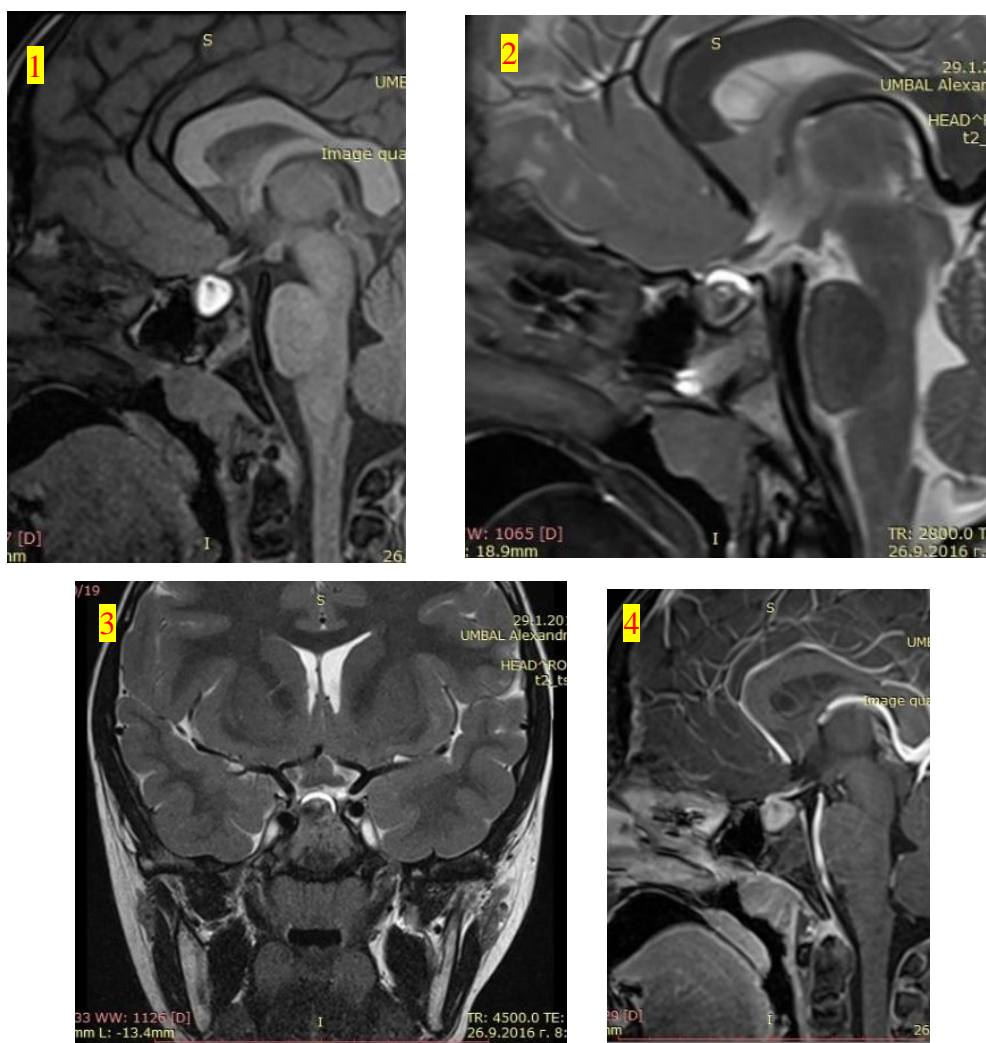
Фиг. 30. Ектопична неврохипофиза. МР на хипофиза. 1. T1 нативен образ в сагитална равнина. 2. T2 нативен образ в сагитална равнина. 3. T1 FLAIR нативен образ в коронарна равнина. 4. T1 постконтрастен образ в коронарна равнина.

При двама пациенти не се установи характерният хиперинтензен T1 сигнал на неврохипофизата. При първия това бе в резултат на черепно-мозъчна травма в миналото. Към момента на изследването е с полидипсия, полиурия и никтурия. Вторият пациент е с вродена ектопична неврохипофиза.

1.8. Друга патология на хипофизата

1.8.1. Апоплексия

Апоплексия на хипофизата се откри при 5 пациенти, всички от женски пол. Най-младата жена е на възраст 5 години, а най-възрастната - на 42-годишна възраст. Образите се идентифицираха като хиперинтенсни T1 и хипоинтенсни T2 на нативните секвенции и хиперинтенсни на T1 постконтрастните секвенции (Фигура 31).



Фиг. 31. Апоплексия МР на хипофиза 1. T1 нативен образ в сагитална равнина. 2. T2 нативен образ в сагитална равнина. 3. T2 нативен образ в коронарна равнина. 4. T1 постконтрастен образ в сагитална равнина.

1.8.2. Хеморагия

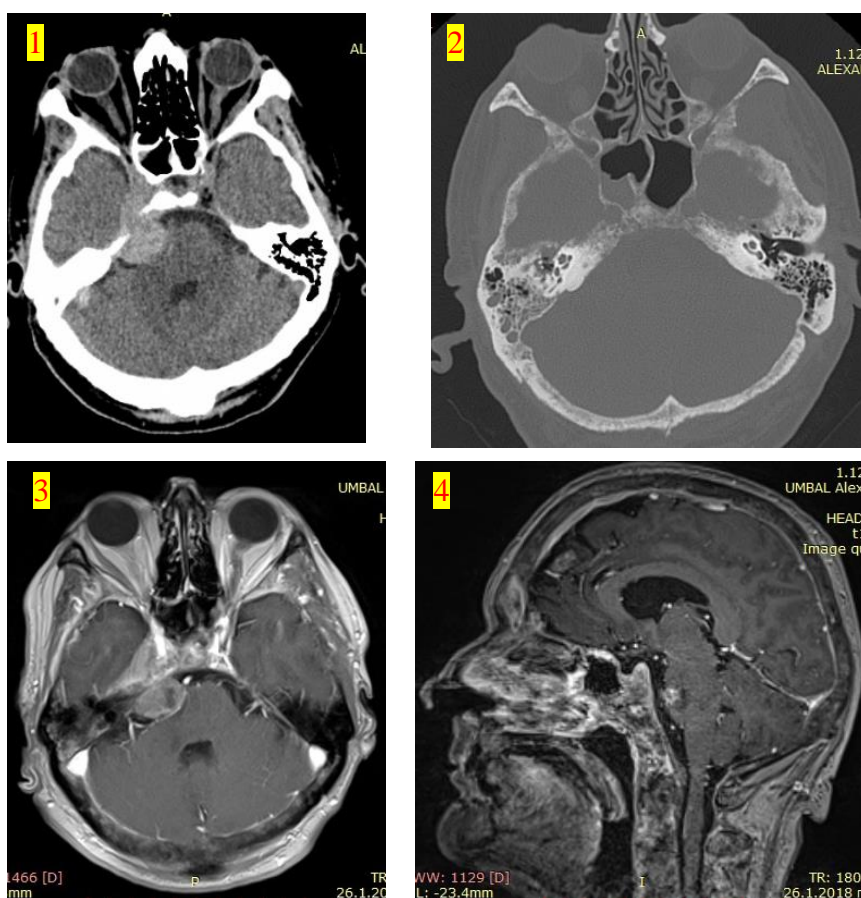
Хеморагия се откри при 8 пациенти. При 7 хеморагиите бяха в микро- или макроаденоми. При един пациент - в краниофарингеом. Диагностицираните кръвоизливи бяха в ранен субакутен стадий (хиперинтенсен сигнал на T1 и хипоинтенсен на T2 нативните образи) и хроничен стадий (хипоинтенсен T1 и T2 сигнал) (Фигура 32).



Фиг. 32. Хеморагия в аденом на хипофизата. МР на хипофиза 1. T1 нативен образ в сагитална равнина. 2. T2 нативен образ в сагитална равнина. 3. T1 нативен образ в коронарна равнина. 4. T1 постконтрастен образ в коронарна равнина

1.8.3. Вторична хематогенна дисеминация в хипофизата и региона на села турцика

Тази патология се установи при двама пациенти от мъжки пол. Промени в хипофизата се откриха при пациент с хронична миелоидна левкемия. Левкемичният инфилтрат в жлезата се изобрази като хипоинтенсна T1 находка на нативните образи, силно контрастираща след прилагане на контрастна материя. Ангажиране на костите на калварията се установи по типа на остеолитични огнища. Другият мъж е с основно онкологично заболяване - карцином на простатната жлеза. При него на образите се визуализира ангажиране на десен кавернозен синус и десен понтоцеребеларен ъгъл от мекотъканна находка силно повишаваща интензитета си на постконтрастните образи, хиперинтенсни T1 постконтрастни инфилтрати по твърдата мозъчна обвивка, остеосклеротични и остеолитични костни изменения по черепа (Фиг. 33).

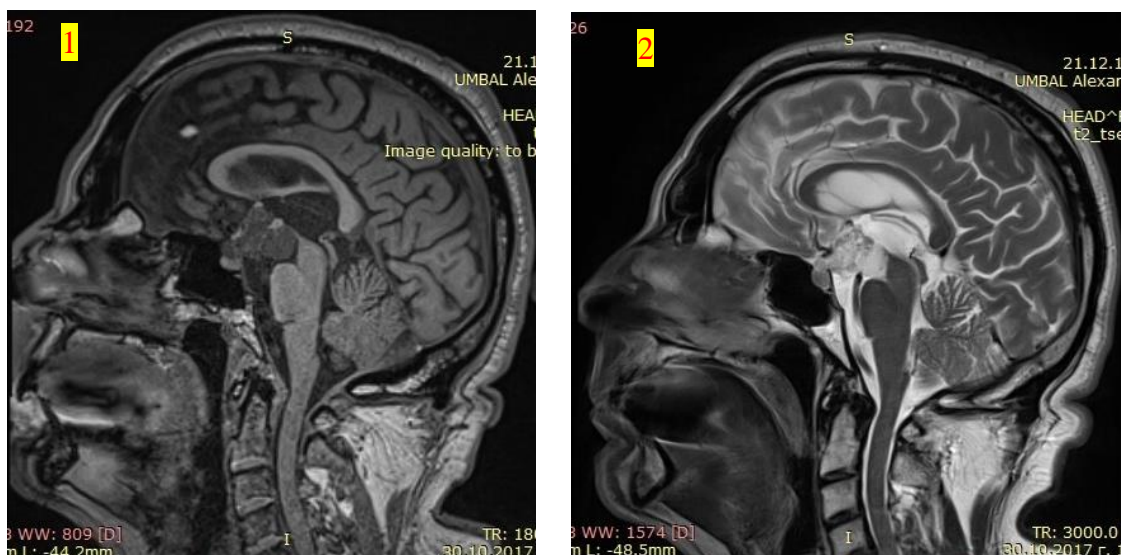


Фиг. 33. Вторична хематогенна дисеминация 1. КТ на главен мозък - нативен, аксиална равнина. 2. КТ на главен мозък - костен прозорец. 3. МР на главен мозък - постконтрастен образ в аксиална равнина. 4. МР на главен мозък - постконтрастен образ в сагитална равнина.

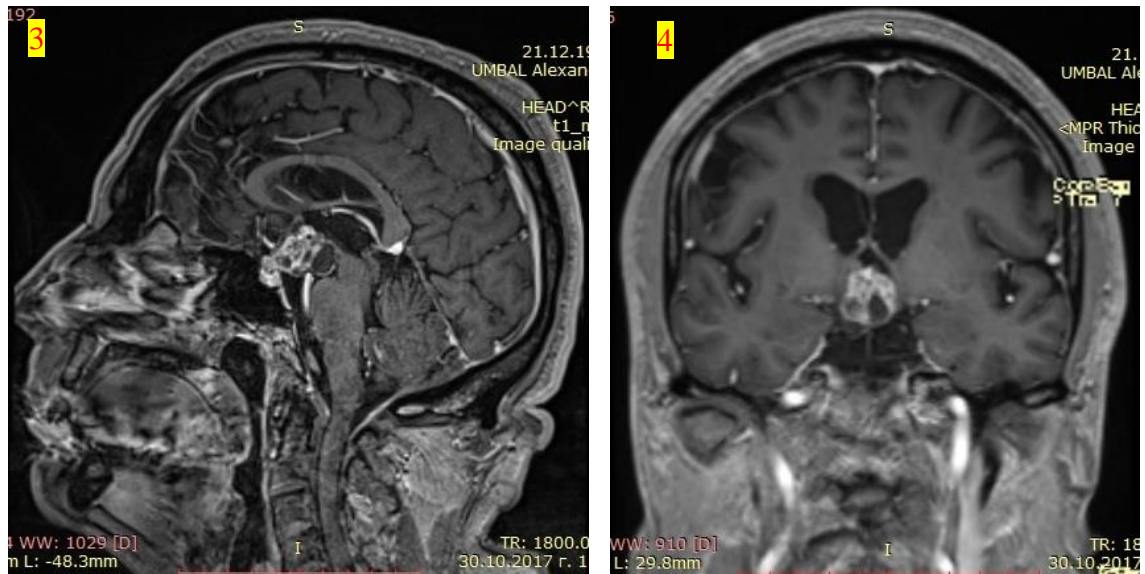
1.9. Странични находки при образно изследване на хипофизата

Странични находки се изобразиха при 7 пациенти, които са на 56-80-годишна възраст. Открити бяха аневризма в кавернозния сегмент на лява вътрешна каротидна артерия (при проведена допълнително МР ангиография), два случая на мукоцеле на сфеноидалния синус (хиперинтенсна Т1 и Т2 находка, която се контрастира по стените си), сфеноидален синуит (изпълнен с хипоинтенсен Т1 и хиперинтенсен Т2 ликвор-еквивалентен сигнал), дисгермином на турското седло, менингеом на tuberculum sellae turcicae и менингеом в синус кавернозус. Последните три процеса значително повишават интензитета си след прилагане на контрастната материя.

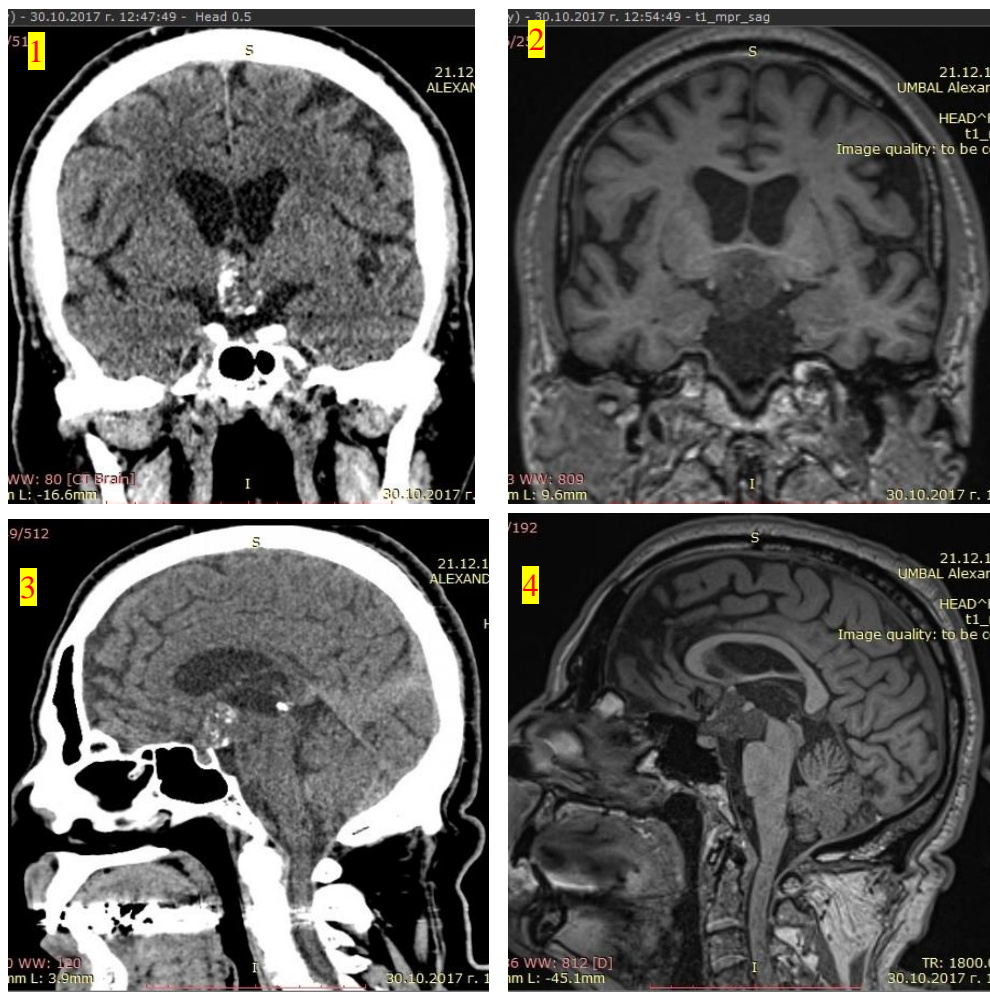
Супраселарни процеси се установиха при 5 пациенти като при четирима - краниофарингеом, а при един - супраселарен кистичен тумор с неаденоматозен образен характер. Краниофарингеомът се изобрази като нехомогенна формация с калциеви и кистични зони, лобулирана повърхност и силно контрастиращ се на постконтрастните серии (Фигура 34 А и Б).



Фиг. 34-А. Краниофарингеом. МР на главен мозък. 1. Т1 нативен образ в сагитална равнина. 2. Т2 нативен образ в сагитална равнина.



Фиг. 34-А. Краниофарингеом. МР на главен мозък. 3. T1 постконтрастен образ в сагитална равнина. 4. T1 постконтрастен образ в коронарна равнина.



Фиг. 34 - Б. Краниофарингеом. 1. КТ на главен мозък - нативен образ в коронарна равнина. 2. МР на главен мозък - нативен образ в коронарна равнина. 3. КТ на главен мозък - нативен образ в сагитална равнина. 4. МР на главен мозък - нативен образ в сагитална равнина.

При изследванията на хипофиза се откриха допълнителни находки, касаещи главния мозък - каверном, менингеоми, епифизарни кисти и др.

Операции за аденом на хипофизата

Оперираните пациенти преди пристигането им за първи път за изследване при нас са **23**. От тях 9 (14%) са мъже, а 14 (6,3%) жени. След първото изследване **12** пациенти са били оперирани, разпределени поравно за двата пола.

1.10. Пред- и следоперативна образна диагностика на хипофизата и мониториране (КТ и МР)

За проследяване на състоянието бяха проведени 65 изследвания при 39 пациенти, от които мъжете са 16, а жените са 23. Изследванията са представени в таблица 23.

Таблица 23. Проведени изследвания за наблюдение при 39 пациенти в брой и %.

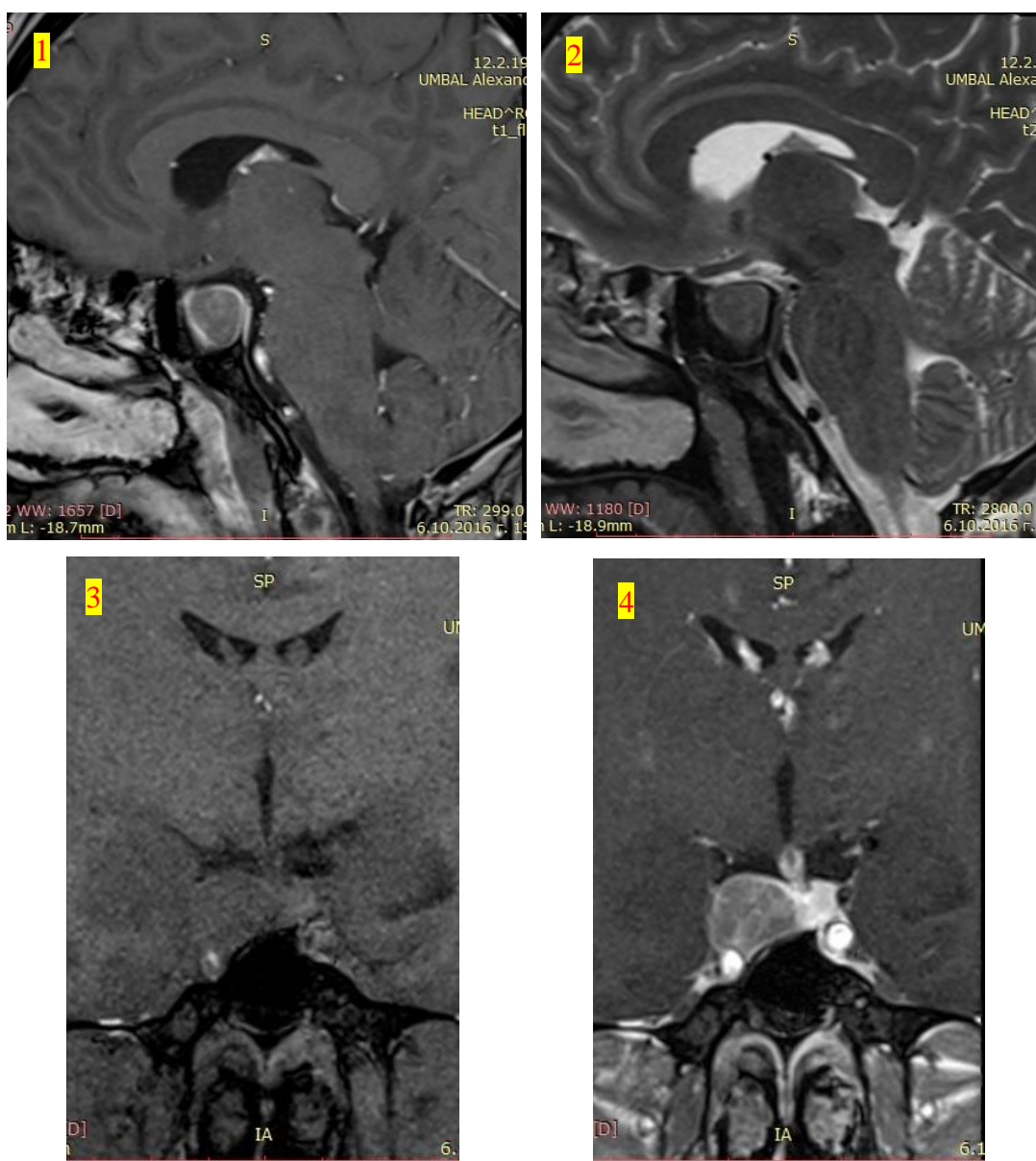
Вид изследване	Пациенти	контраст		Общо
		Без контраст	С контраст	
МР на хипофиза	Брой пациенти	2 - 5,26%	36 - 94,74%	38
	%	8%	90%	58,46%
МР на главен мозък	Брой пациенти	0	0	0
	%	0,00%	0,00%	0,00%
КТ на главен мозък	Брой пациенти	23 - 89,2%	4 - 10,8%	27
	%	92%	10%	41,54%
Общо	Брой пациенти	25	40	65
	%	100,00%	100,00%	100,00%

Тук съобщаваме резултатите от образната диагностика на някои от оперираните, поради това, че не всички пациенти са се върнали при нас за провеждане на съответните изследвания.

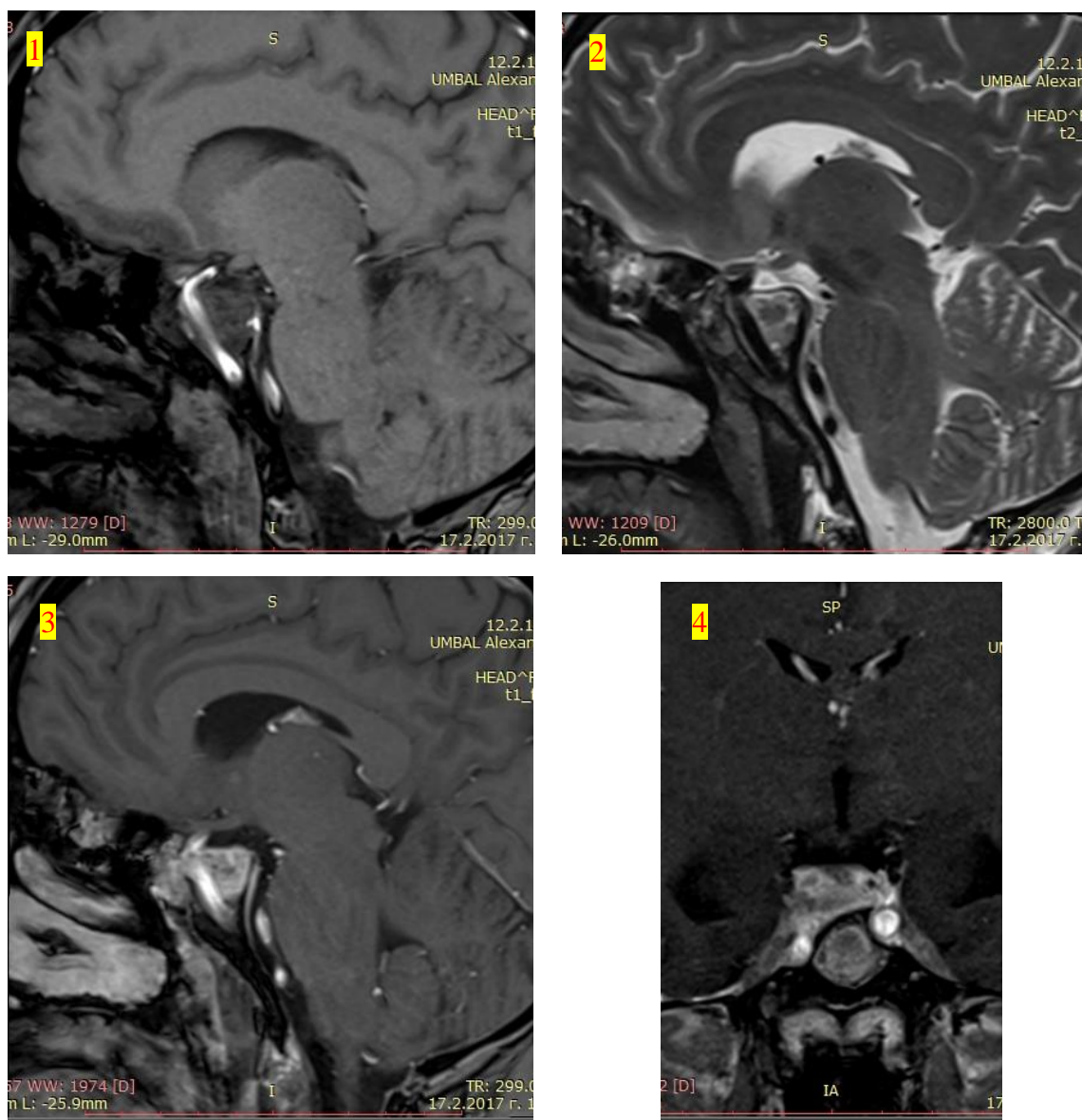
От проследените пациенти имаше **трима** мъже, при които са били извършени оперативни интервенции, преди първото им изследване при нас. При един от тримата се установява намаляване на размерите на хипофизата. При другите двама се наблюдава прогресиране на образната

находка, като при единия е ангажиран кливусът, а при другия се установява супраселарна експанзия.

От първото изследване при **петима** мъже бяха открити макроаденоми, а при **един** - микроаденом. Следоперативно при трима от петимата мъже се визуализира резидуална аденомна тъкан, в една от които е налице хеморагия. При другите двама не се открива резидуална формация. При пациента с микроаденома не се установи резидуална тъкан (Фигура 35 – А и Б).



Фиг. 35 - А. Макроаденом с инвазия на кавернозен синус вдясно. МР на хипофиза. 1. T1 постконтрастен образ в сагитална равнина. 2. T2 нативен образ в сагитална равнина. 3. T1 нативен образ в коронарна равнина. 4. T1 постконтрастен образ в коронарна равнина.



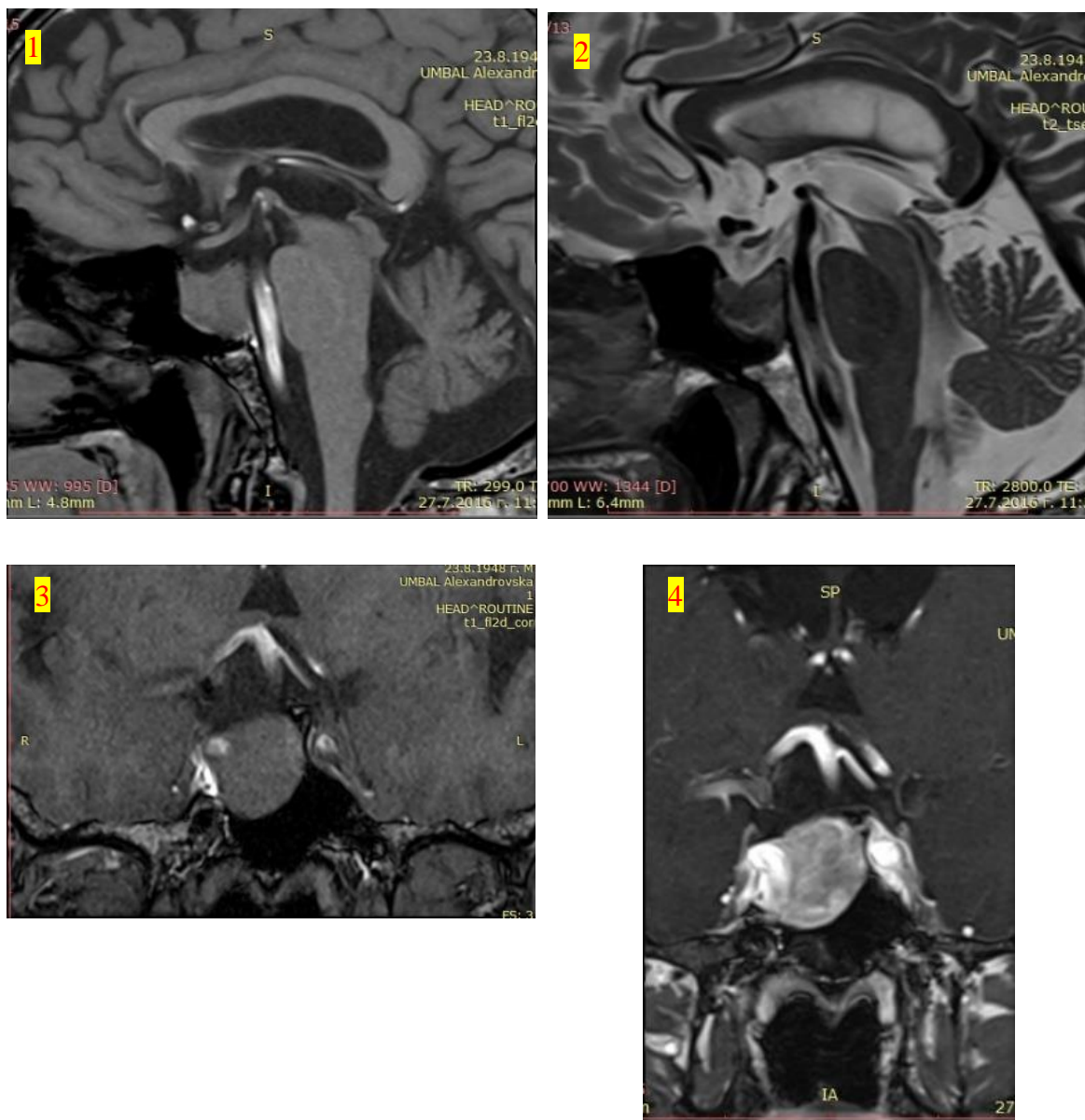
Фиг. 35 – Б. Резидуална формация от макроаденом на хипофизата с инвазия на кавернозен синус вдясно. МР на хипофиза. 1. T1 нативен образ в сагитална равнина. 2. T2 нативен образ в сагитална равнина. 3. T1 постконтрастен образ в сагитална равнина. 4. T1 постконтрастен образ в коронарна равнина.

При **четири жени** бяха открити макроаденом, при **една** - краниофарингеом и **една** с микроаденом с белези на хеморагия. След извършените оперативни интервенции при три от макроаденомите и при краниофарингеома се открива резидуална формация. При четвъртия макроаденом не се установява резидуална формация. Микроаденомът е без динамика следоперативно.

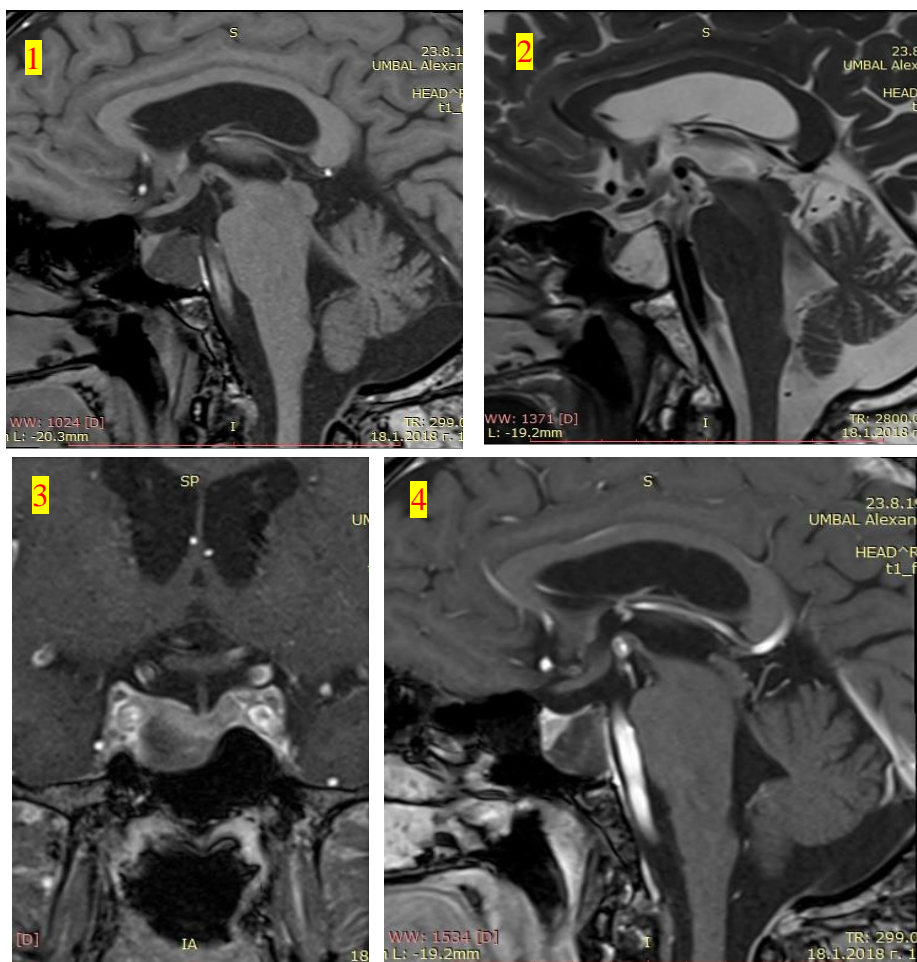
При четирима мъже и шест жени, проследени чрез образни методи при нас не е открита сигнификантна динамика.

От проследените пациенти, при една жена се установи намаляване на размера на микроаденома за период от една година.

При един мъж от проследяваните пациенти с макроаденом, една година и шест месеца след първото изследване се откри хеморагия в макроаденома (Фигура 36 - А и Б).



Фиг. 36-А. Макроаденом на хипофизата с инвазия на десен кавернозен синус и ангажиране на сфеноидален синус вдясно. МР на хипофиза. 1. T1 нативен образ в сагитална равнина. 2. T2 нативен пбраз в сагитална равнина. 3. T1 нативен образ в коронарна равнина. 4. T1 постконтрастен образ в коронарна равнина.



Фиг. 36-Б. Резидуална формация с наличие на хеморагия. МР на хипофиза. 1. T1 нативен образ в сагитална равнина. 2. T2 нативен образ в сагитална равнина. 3. T1 постконтрастен образ в коронарна равнина. 4. T1 постконтрастен образ в сагитална равнина.

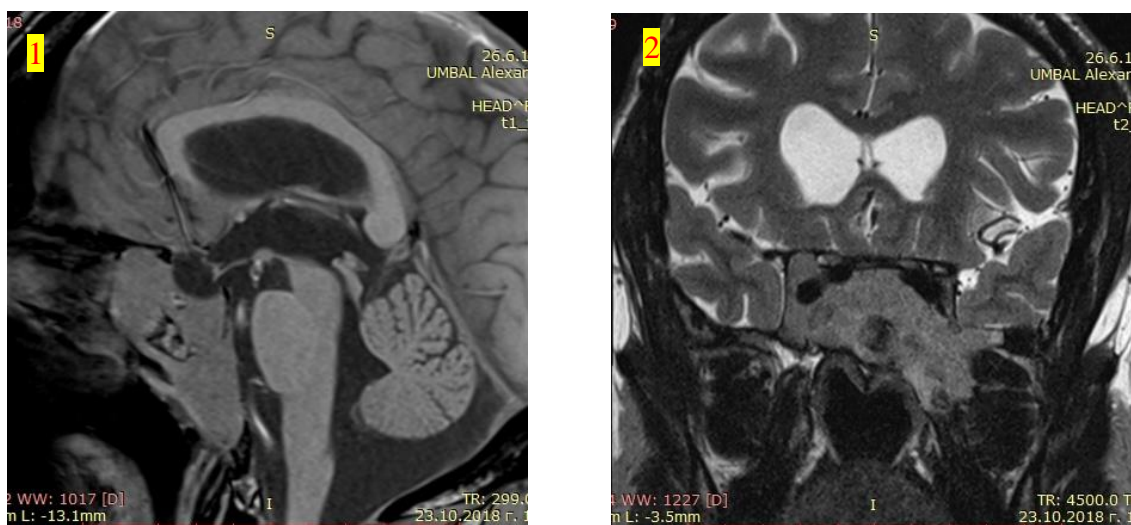
На две жени с първо проведено нативно КТ изследване на главен мозък (без видими образни данни за патология) им беше направено повторно МР образно изследване - при едната след първото изследване 2,5 месеца и 3 месеца при другата. МР изследването показва инциденталомии съответно с размери в диаметър 3.3 mm и 4.8 mm при двете жени.

При един мъж и три жени, при които при първото изследване се установява хеморагия в питуитарен аденом, на повторното изследване се визуализираха микроаденоми с максимални размери до 8 mm и увеличени размери на хипофизите.

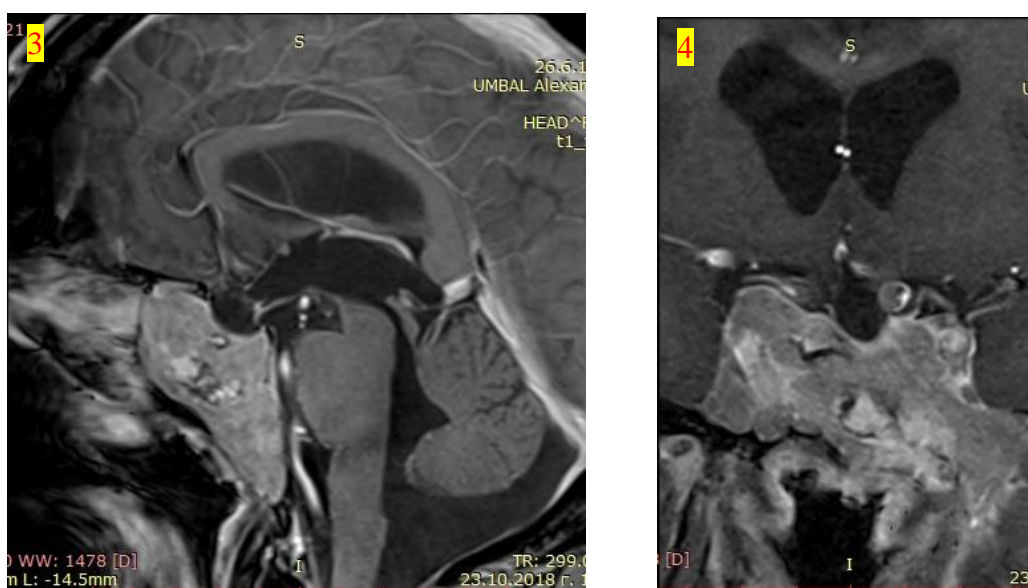
Нормални находки на хипофизата се установиха при един мъж и пет жени при първото и повторно проведените МР изследвания при нас.

От общо проведените **32** КТ, 4-ма пациенти от мъжки пол бяха изследвани само веднъж и не се установи патологична находка при тях.

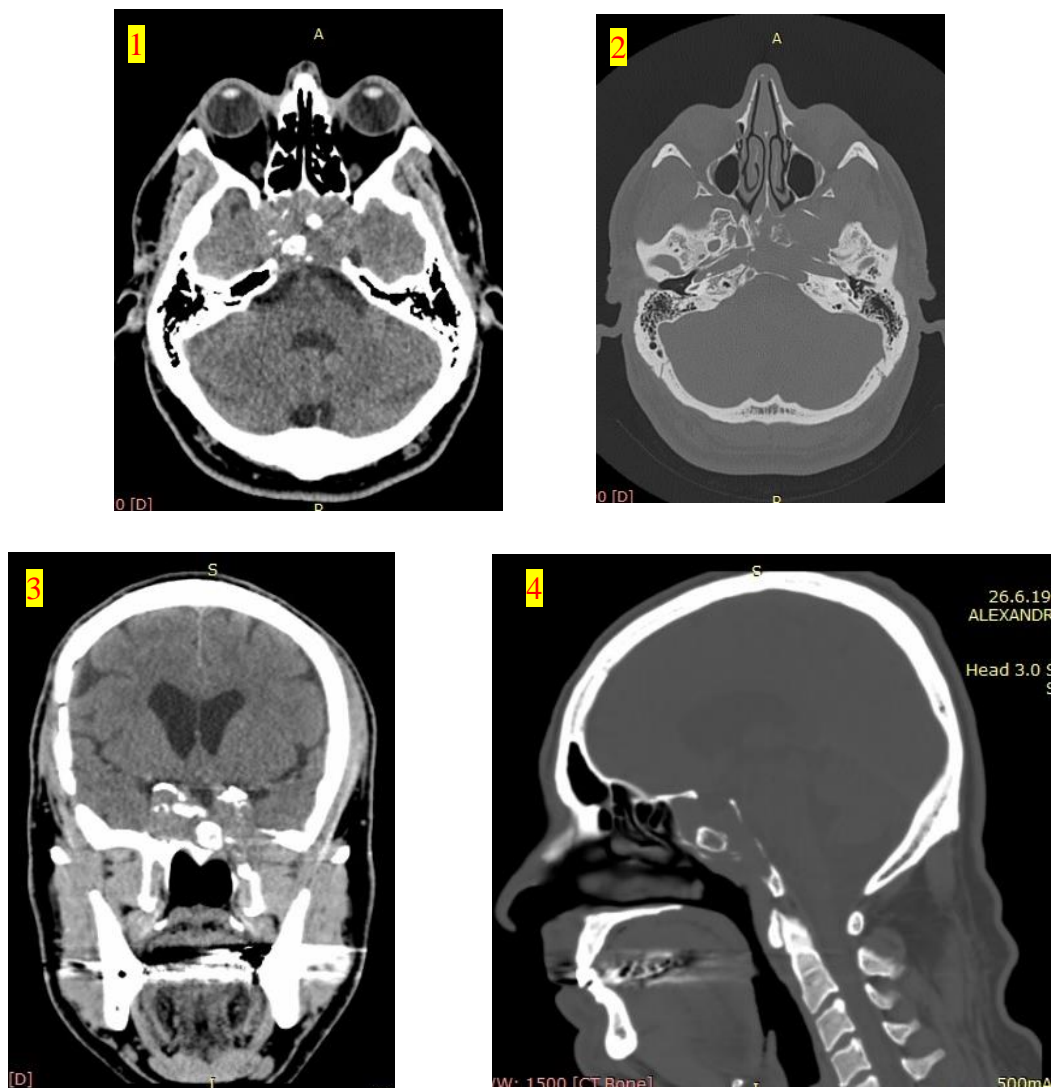
Другите 28 компютър-томографски образни изследвания са проведени с различна цел. **Шест** от тях (на трима мъже и три жени) бяха насочени от нас след МР към КТ за оценка на костни структури и наличие на калцификати в меки тъкани, като двете изследвания се извършиха в един ден. На магнитно-резонансното изследване на един от мъжете бе открит авансирал макроаденом и се видя хетероинтенсно променен кливус на нативното и постконтрастното изследване. КТ показва деструкция на кливуса (Фигура 37 – А и Б).



Фиг. 37. А-1. Авансирал макроаденом с деструкция на кливуса. МР на хипофиза. 1. Т1 нативен образ в сагитална равнина. 2. Т2 нативен образ в коронарна равнина.



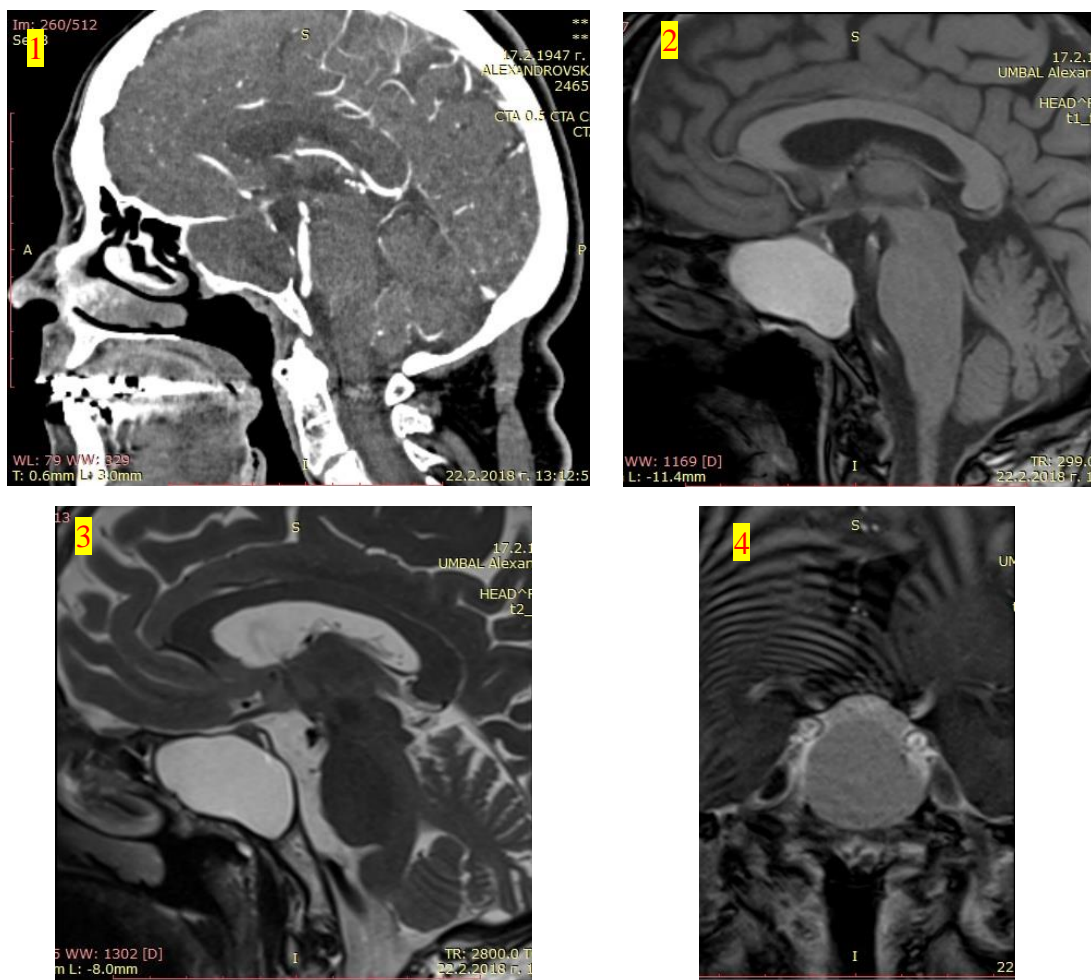
Фиг. 37 – А-2. Авансирал макроаденом с деструкция на кливуса. МР на хипофиза. 3. Т1 постконтрастен образ в сагитална равнина. 4. Т1 постконтрастен образ в коронарна равнина.



Фиг. 37 – Б. Деструкция на кливуса. КТ на главен мозък. 1. Нативен образ в аксиална равнина - мекотъканен прозорец. 2. Образ в аксиална равнина - костен прозорец. 3. Нативен образ в коронарна равнина - мекотъканен прозорец. 4. Образ в сагитална равнина - костен прозорец.

При пациент от мъжки пол с простатен карцином се визуализира ангажиране на синус кавернозус вдясно и на твърдата мозъчна обвивка с контрастиращи се нодули по нейното протежение, с ангажиране на костните структури. Това се потвърди чрез компютър-томографски образ, изобразявайки се като остеосклеротични и остеолитични зони. При третия пациент от мъжки пол се установи МР находка на хетероинтесна супраселарна кистична формация с характер на краниофарингеом. Наличието на калцификати в нея се откриха чрез КТ изследването.

Процес в сфеноидалния синус, с белезите на мукоцеле на МР изследване се прояви при една жена. Налице е компресия и изместване на хипофизата краниално към супраселарната цистерна. Образът на КТ изследването ясно визуализира уголемените размери на села турцика и деструкция на нейния под (Фиг. 38).

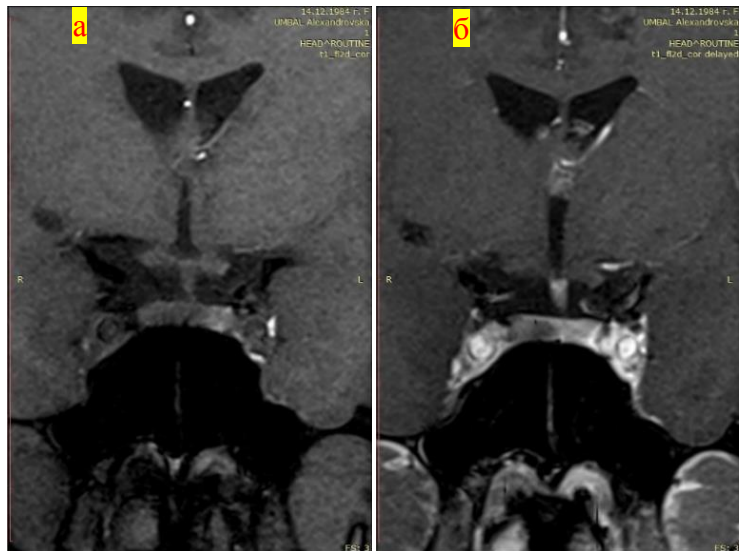


Фиг. 38. Мукоцеле на сфеноидалния синус. 1. КТ на главен мозък - постконтрастен образ в сагитална равнина. 2. МР на хипофиза - T1 нативен образ в сагитална равнина. 3. МР на хипофиза - T2 нативен образ в сагитална равнина. 4. МР на хипофиза - T1 постконтрастен образ в коронарна равнина.

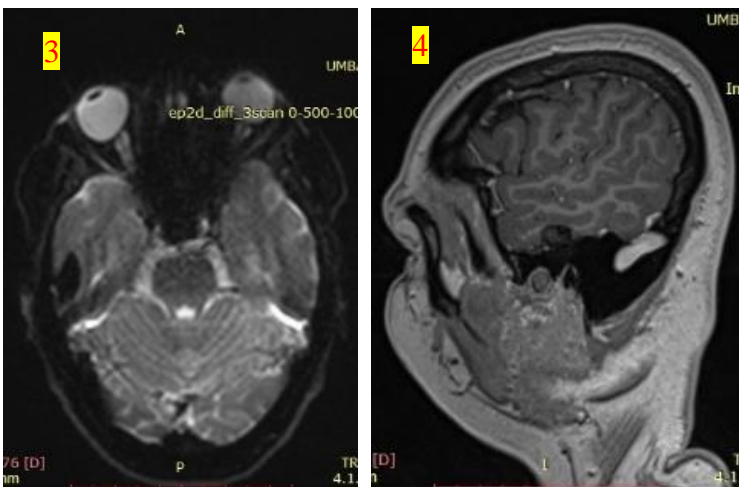
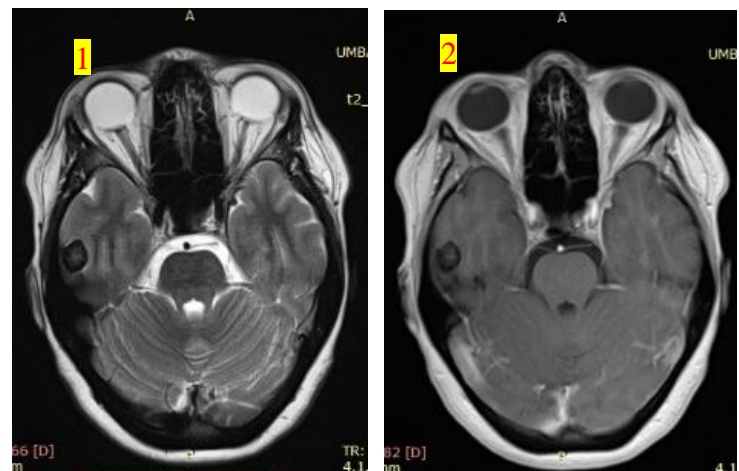
При друга жена на МР изследване се установи значително уголемена села турцика, изпълнена с ликвор-еквивалентен T1 и T2 сигнал, хипофизна тъкан не се установи както при empty sella. КТ потвърди големите размери на села турцика.

По повод установяване на калцификати в меки тъкани при един пациент (жена) с микроаденом, след проведено МР с на хипофизата и инцидентно открит менингеом, беше назначен КТ, на която се изобрази последния като напълно калцирала структура (Фигура 39 - А, Б и В).

Фиг. 39 – А. Микроаденом на хипофизата. МР на хипофиза. а. Т1 нативен образ в коронарна равнина. б. Т1 постконтрастен образ в коронарна равнина.



Фигура 39 – Б. Менингеом. МР на главен мозък. 1. T2 нативен образ в аксиална равнина. 2. T1 постконтрастен образ в аксиална равнина. 3. DWI. 4. T1 постконтрастен образ в сагитална равнина.





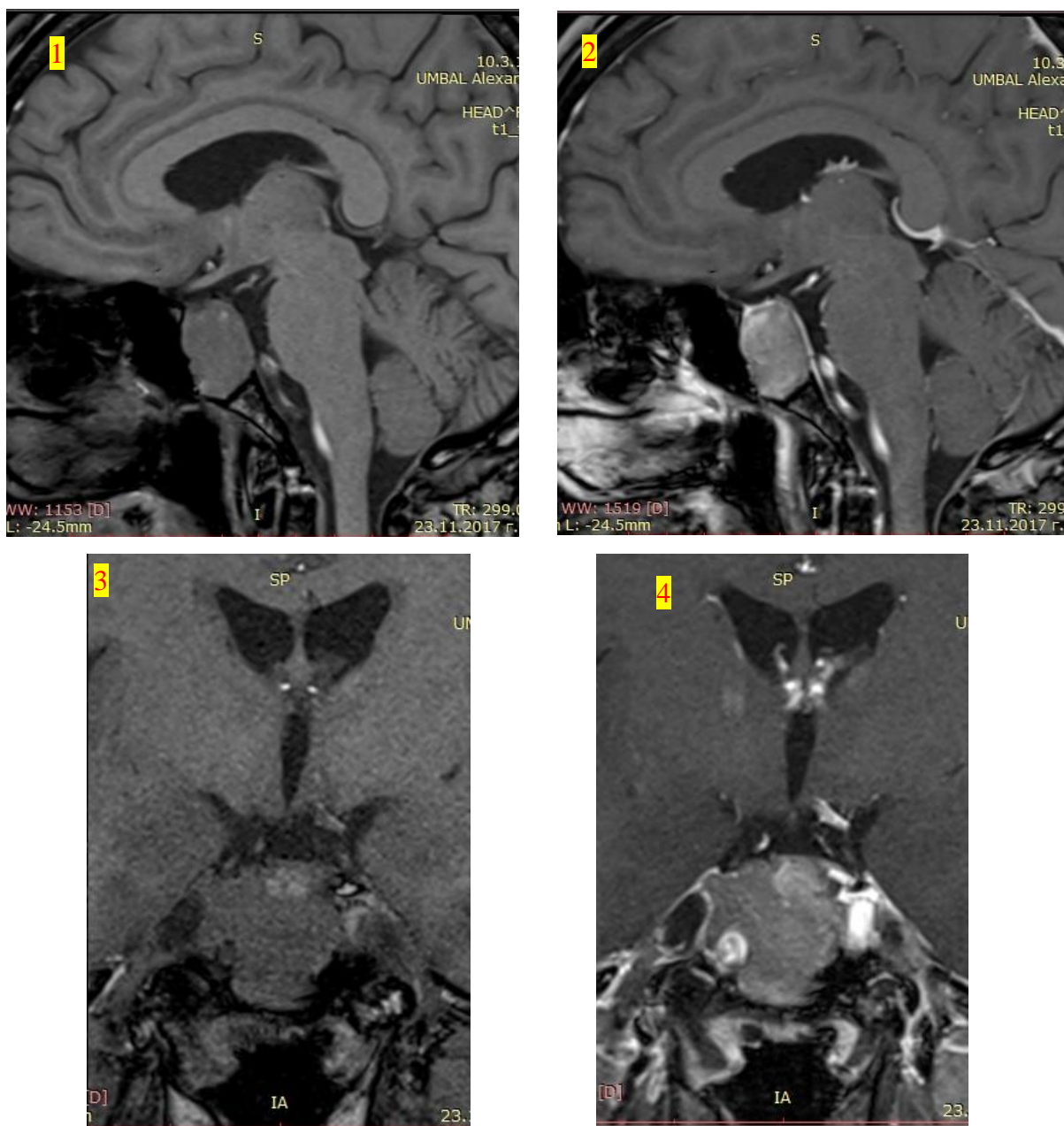
Фиг. 39 – В. Калцирал менингеом. КТ на главен мозък. 1. Нативен образ в аксиална равнина - мекотъканен прозорец. 2. Образ в аксиална равнина - костен прозорец. 3. Образ в коронарна равнина- мекотъканен прозорец. 4. Образ в сагитална равнина - мекотъканен прозорец.

КТ изследване бе повторено при двама мъже и една жена от гореспоменатите 6-ма пациенти, за проследяване на заболяването.

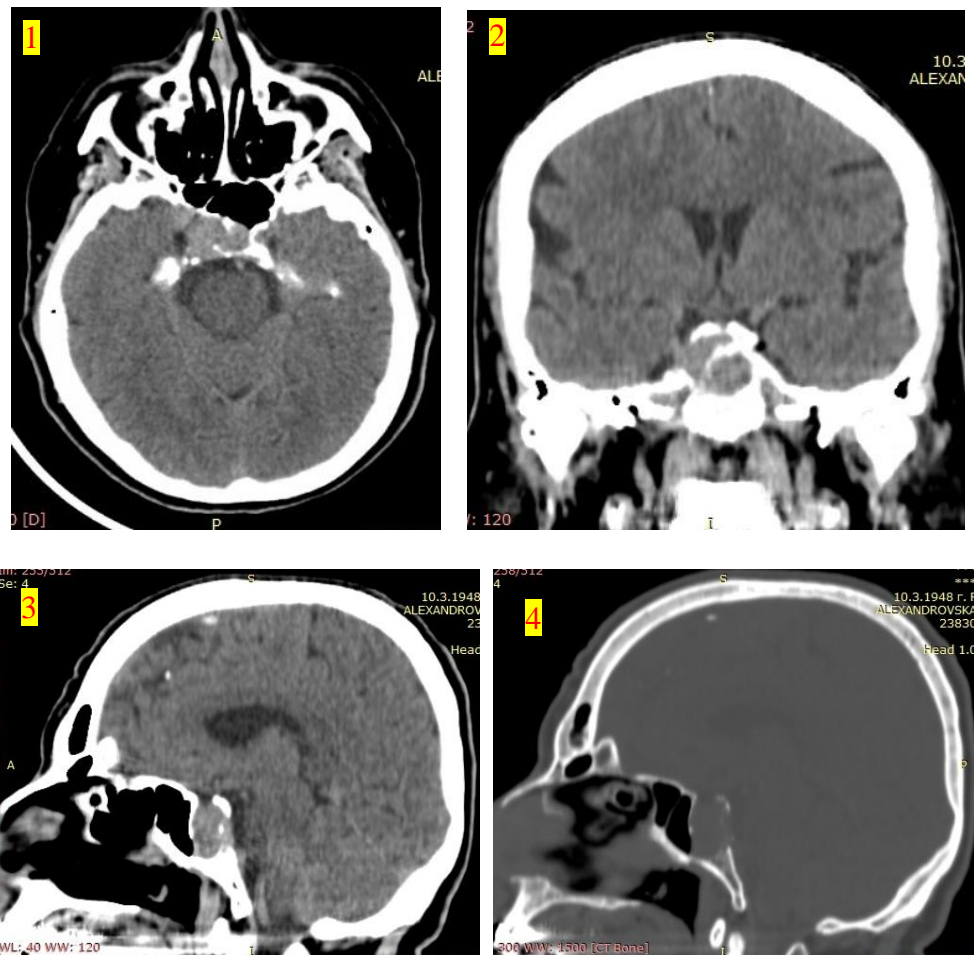
При други 7 пациенти - трима мъже и четири жени - първото проведено образно изследване бе КТ на главен мозък, последвано от МР

на хипофиза с цел доуточняване на находката, като двете изследвания се извършиха в един ден.

На КТ изследване при четирима пациенти (двама мъже и две жени) се установи уголемена хипофиза. След проведеното МР изследване, в три от тези случаи се установиха добре отграничени макроаденоми. При един пациент от женски пол макроаденомът бе с инвазия на десен кавернозен синус и проминиране към дясната половина на сфеноидалния синус (Фигура 40 – А и Б).



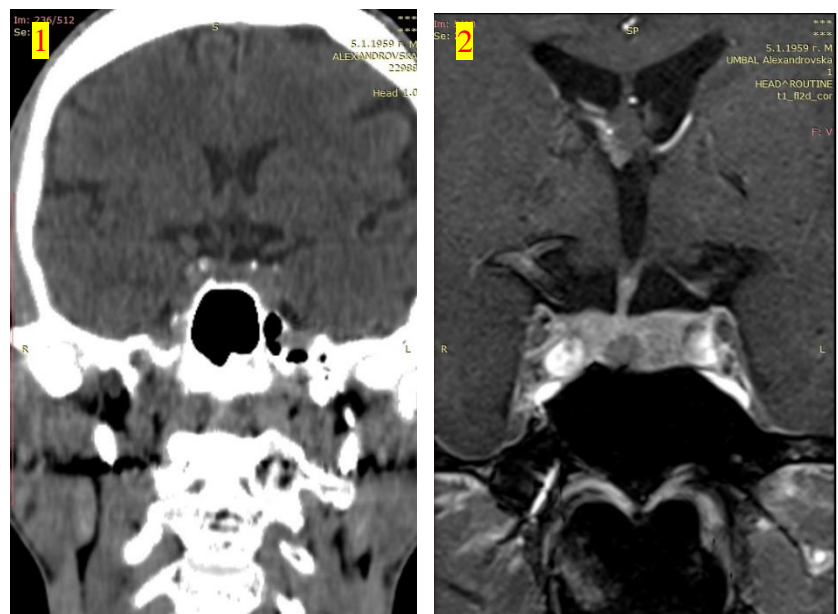
Фиг. 40 – А. Макроаденом на хипофизата с инвазия на кавернозен синус и проминиране към десен сфеноидален. МР на хипофиза 1. T1 нативен образ в сагитална равнина. 2. T1 постконтрастен образ в сагитална равнина. 3. T1 нативен образ в коронарна равнина. 4. T1 постконтрастен образ в коронарна равнина.



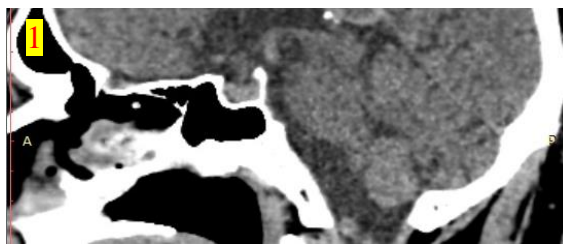
Фигура 40 – Б. КТ на главен мозък. 1. Образ в аксиална равнина - мекотъканен прозорец. 2. Образ в коронарна равнина - мекотъканен прозорец. 3. Образ в сагитална равнина - мекотъканен прозорец. 4. Образ в аксиална равнина - костен прозорец.

При друг пациент от мъжки пол се видя супраселарна експанзия на процеса. Четвъртият случай е при мъж, с уголемена хипофиза, където на МР изследването се откри микроаденом (Фигура 41).

Фиг. 41. Микроаденом на хипофизата. 1. КТ на главен мозък - нативен образ в коронарна равнина. 2. МР на хипофиза - постконтрастен образ в коронарна равнина.



При пациент от мъжки пол, претърпял черепно-мозъчна травма в миналото и с доказан инсипиден диабет, изследван чрез компютърна томография се установиха уголемени размери на хипофизата. Поради персистирането на оплакванията предложихме провеждането на МР, което потвърди уголемените размери на хипофизата и показва липса на характерния хиперинтензен Т1 сигнал на неврохипофизата (Фигура 42).



Фиг. 42. 1. Уголемена хипофиза. КТ на главен мозък - нативен образ в сагитален срез. 2. Уголемена хипофиза и липса на Т1 хиперинтензен сигнал на неврохипофизата. МР на хипофиза - нативен образ в сагитална равнина.

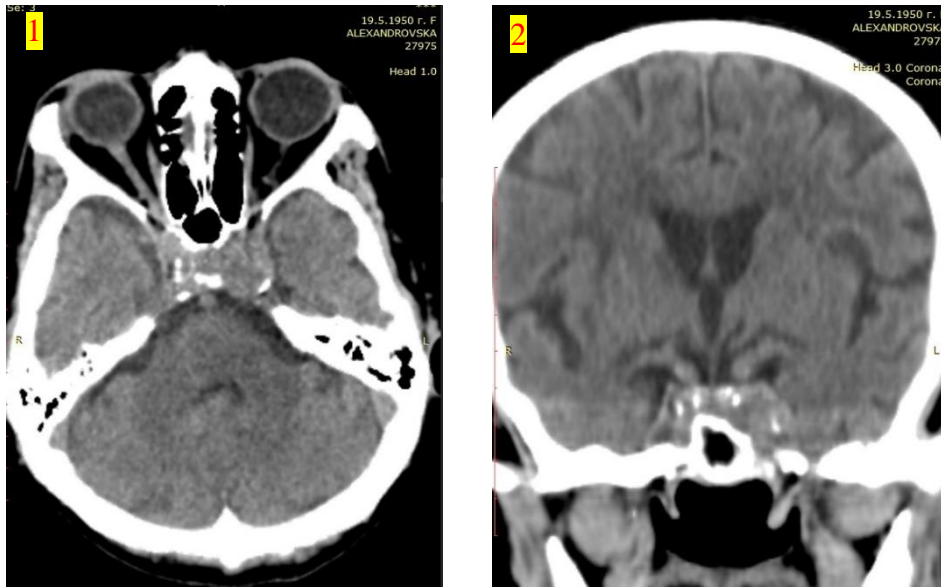
На КТ изследване при една пациентка с прогресиращо главоболие, хипофизата се визуализира хипердензна. На проведеното МР изследване се установи хеморагия в питуитарен аденом с хиперинтензен Т1 и хипоинтензен Т2 сигнал.

При последната жена от тази група на КТ се визуализира находка за хетеродензна кистична супраселарна формация с характер на краниофарингеом и компресия на пентагоналната цистерна. Проведе се МР изследване, отграничи се разпространението на формацията, кистичните зони и отношението към околните структури.

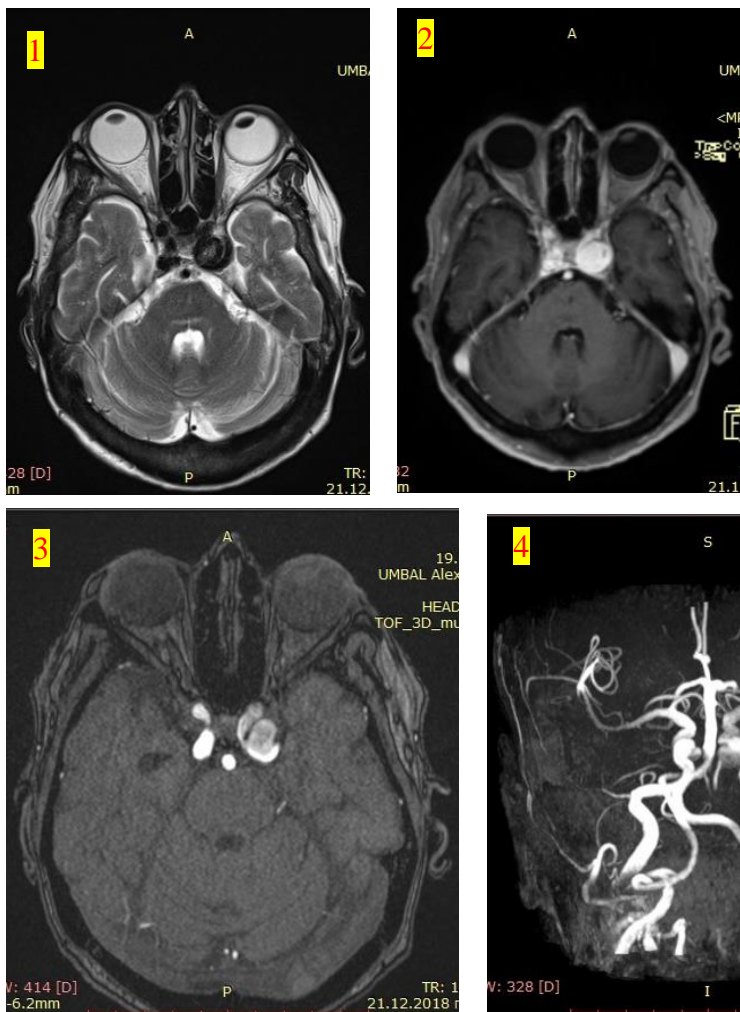
КТ бе проведено при 12 пациенти, 10 жени и двама мъже като първо изследване. Два до три месеца след това, поради персистиране на оплакванията при същите пациентите се проведе магнитно-резонансно изследване за доуточняване.

При две от жените с нормален компютър-томографски образ на хипофизата, МР изследване потвърди наличието на микроаденом само при едната като хипоинтензен на Т1 постконтрастните серии, а при другата се установи нормален МР образ на хипофизата.

При КТ на главен мозък при една жена се установи параселарна хипердензна формация, при изследване чрез МР метод и МР ангиография се уточни образа като аневризма в кавернозния сегмент на вътрешната каротидна артерия (Фигура 43 – А и Б).



Фигура 43 - А. Параселарен процес вляво. КТ на главен мозък. 1. Нативен образ на аксиален срез. 2. Нативен образ в коронарна равнина.



Фигура 43 - Б. Аневризма в кавернозния отдел на лява вътрешна каротидна артерия. МР на главен мозък. 1. T2 нативен образ в аксиална равнина. 2. T1 постконтрастен образ в аксиална равнина. 3. МР ангиография с контрастно средство. 4. 3D МР ангиография.

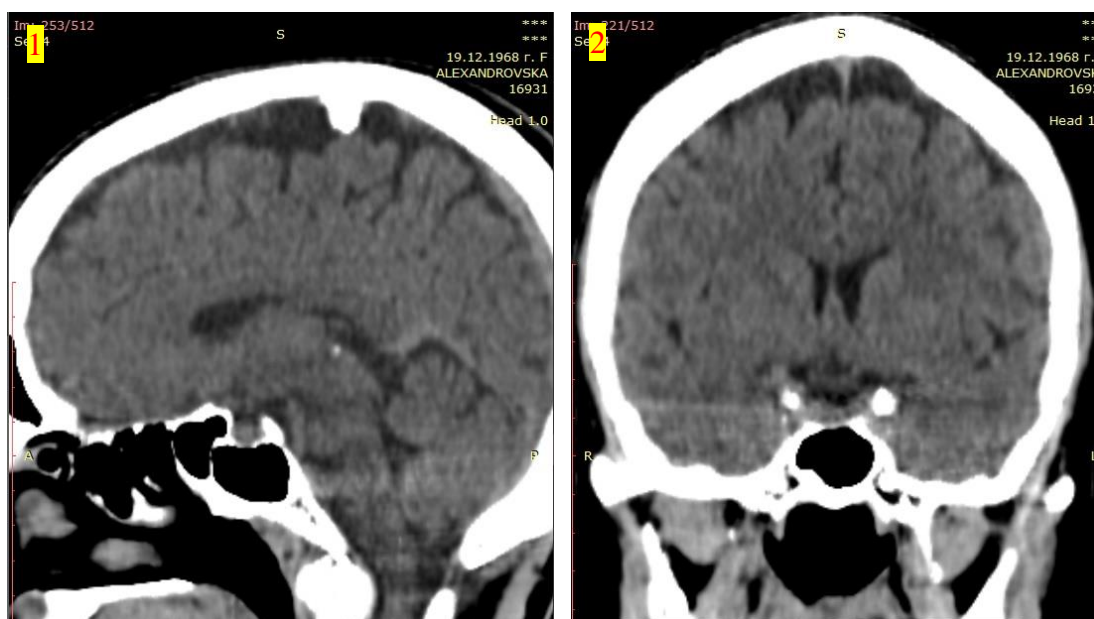
При друга жена на КТ се установи течност-еквивалентна формация в сфеноидалния синус. МР показва характерния образ на мукоцеле с хиперинтензен Т1 и Т2 сигнал на нативните образи.

При друга пациентка от същата група на КТ се визуализира мекотъканна формация с калцификати, която на МР изследване даде ясен образ на краниофарингеом.

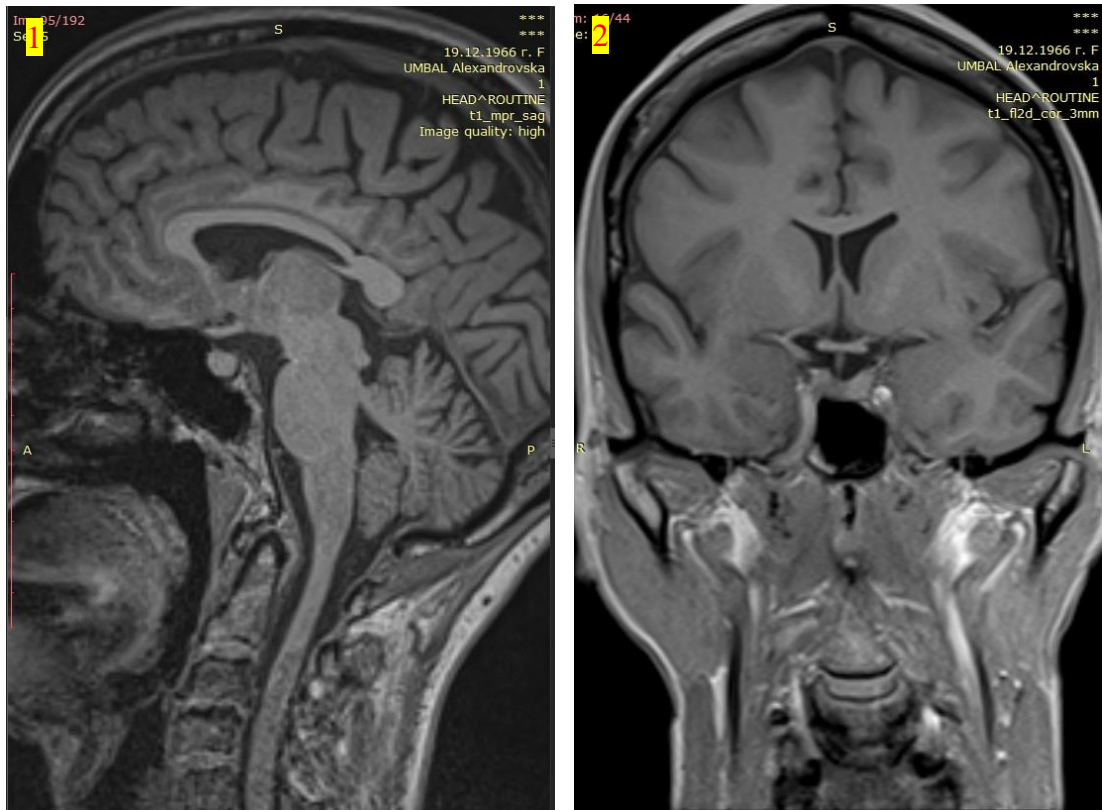
Значително уголемена хипофиза на КТ образ се установи при други две жени. При първата жена се видя и уголемена села турцика. На МР изследване след 2 седмици находката се прецизира като макроаденом, хипоинтензен на Т1 постконтрастните серии. Границите и размерите му се отдиференцираха по-точно на МР, отколкото на КТ. При втората жена, на МР изследване два месеца по-късно персистираха уголемените размери на хипофизата без наличие на патологична находка.

При КТ на главен мозък на жена не се установиха патологични изменения. На проведения магнитен резонанс, се видя хипоинтензна зона на Т1 постконтрастните серии в хипофизата, както при микроаденом.

При друга жена от същата група на КТ бе установен менингеом по фалкс церебри и уголемена хипофиза. На МР образите се визуализираха увеличените размери на хипофизата и отклонение на инфундибулума на дясно (Фиг. 44-А и Б).



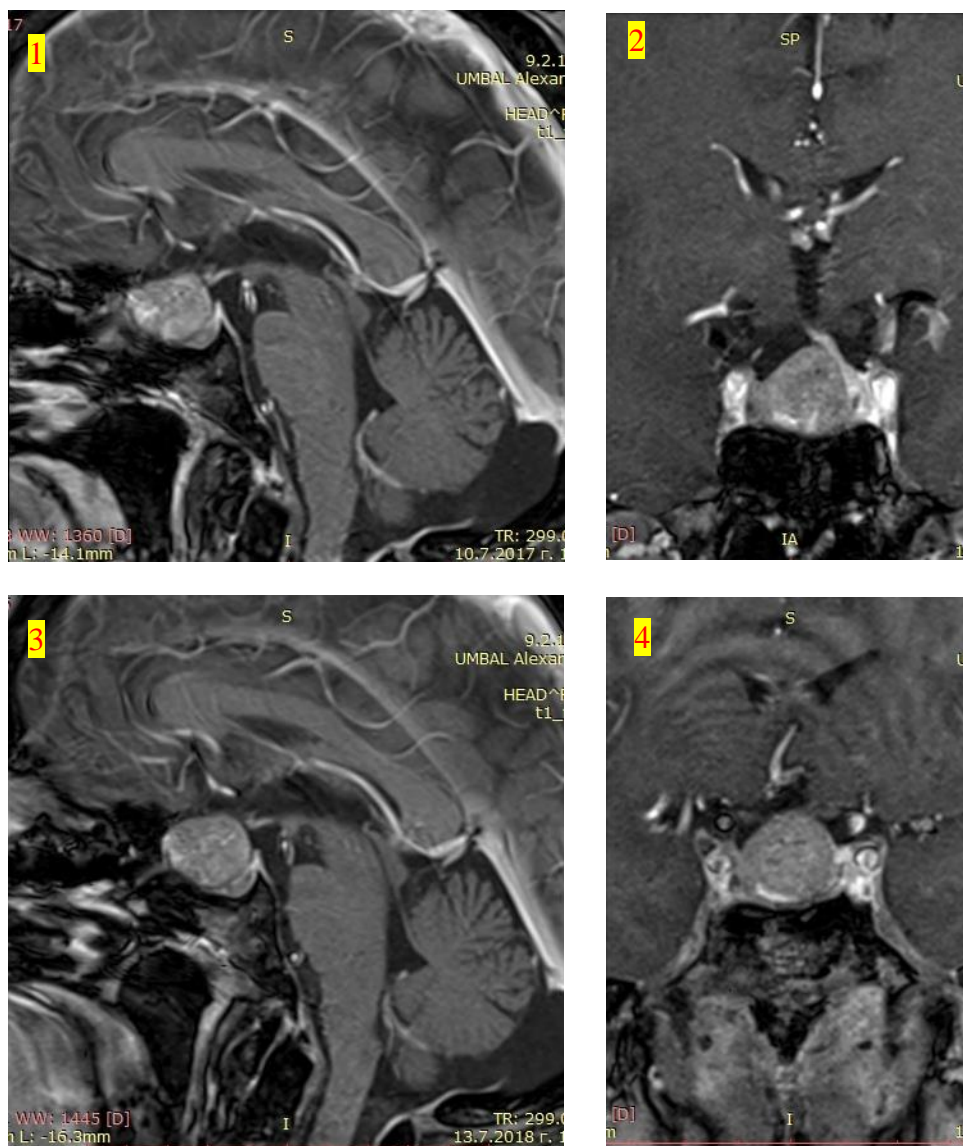
Фиг. 44 – А. КТ на главен мозък. Менингеом на фалкс церебри. Уголемена хипофиза. 1. КТ нативен образ в сагитална равнина. 2. КТ нативен образ в коронарна равнина.



Фиг. 44 – Б. Уголемена хипофиза и девиация на инфундибулума. МР на главен мозък. 1. T1 нативен образ в сагитална равнина. 2. T1 образ в коронарна равнина.

Поради силно главоболие при една жена бе проведен КТ на главен мозък, който бе с нормален образ. Към МР се пристъпи две седмици по-късно и се установи гирус ректус вдясно допирателен до краниалния контур на дисталната част на десен оптичен нерв и до хиазма оптикум. Хипофизата се представи в лявата половина на села турцика, без патологични изменения и нейният образ бе интерпретиран като вариант в развитието.

При двамата мъже на КТ изследването се видя значително уголемена хипофиза. Два месеца по-късно на МР при единия се установи макроаденом с ангажиране на кавернозен синус и компресия на оптичната хиазма. Три месеца след проведена оперативна интервенция при втория мъж се установи резидуална формация със супраселарна експанзия чрез МР на хипофизата (Фигура 45).



Фиг. 45. 1. Макроаденом на хипофизата - T1 постконтрастен образ в сагитална равнина. 2. T1 постконтрастен образ в коронарна равнина. 3. Резидуална формация - MR на хипофиза, T1 постконтрастен образ в сагитална равнина. 4. T1 постконтрастен образ в коронарна равнина.

Общ брой изследвания за периода на проучването

В хода на лечение и проследяване на пациентите, някои от тях бяха насочени за повече от едно изследване, през различен период от време. При някои се извършиха два вида изследвания – КТ, последван от MR за доуточняване, повторна следоперативна образна диагностика за установяване на резултата от оперативната интервенция, а при други - за проследяване на развитието на процесите в динамика и наблюдаване на пациентите за по-дълъг период.

Общият брой на извършените от нас изследвания от трите вида образно-диагностични методи на тези 301 пациенти през периода на проучването надвиши броя на пациентите. При някои от тях се извършиха по две, три и повече изследвания. Общият брой на извършените изследвания за периода на проучването при тези пациенти е представен на фигура 46.



Фигура 46. Честотно разпределение на общия брой извършени изследвания в брой и %.

Общият брой изследвания извършени при проучените пациенти за периода на проучването (ноември 2015 – февруари 2019 г.) е 366, като най-големият дял съставлява МР на хипофиза – 300 (82%), последван от МР на главен мозък – 34 (9,3%) и КТ на главен мозък – 32 (8,7%).

Честотното разпределение на всички извършени изследвания с и без използване на контрастно средство е представено на таблица 24.

Таблица 24. Честотно разпределение на извършени изследвания с и без използване на контрастно средство в брой и %.

Контраст	Брой	% от общия брой пациенти	Валиден %	Кумулативен %
Без контраст	52	14,2	14,2	14,2
С контраст	314	85,8	85,8	100
Общо	366	100	100	

Общият брой изследвания с контрастно вещество е 314 (85,5%), а без контраст – 52 (14,2%).

Разпределението на всички извършени изследвания по вид с и без използване на контрастно средство са представени в таблица 25.

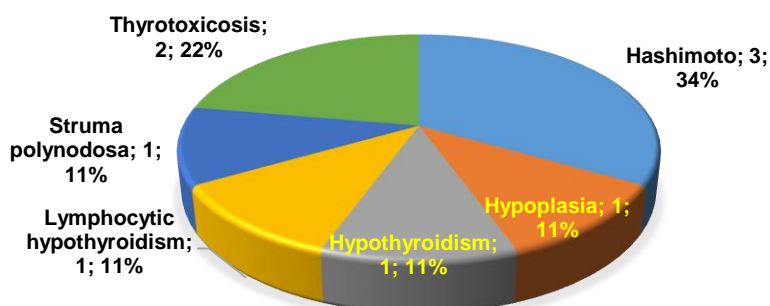
Таблица 25. Разпределение на извършените изследвания по вид в брой и %.

Вид изследване	Пациенти	контраст		Общо
		Без контраст	С контраст	
МР на хипофиза	Брой пациенти	17	283	300
	%	32,70%	90,10%	82,00%
МР на главен мозък	Брой пациенти	10	24	34
	%	19,20%	7,60%	9,30%
КТ на главен мозък	Брой пациенти	25	7	32
	%	48,10%	2,20%	8,70%
Общо	Брой пациенти	52	314	366
	%	100,00%	100,00%	100,00%

Хипофизата и други заболявания

Щитовидна жлеза

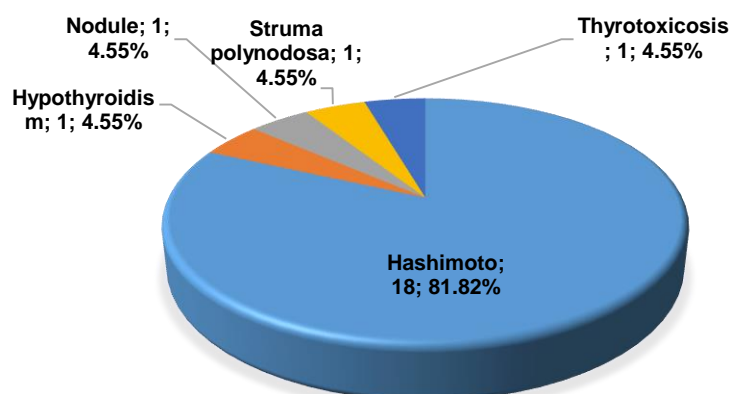
Общият брой на пациентите от мъжки пол с придружаваща патология на щитовидната жлеза е 9. Най-често срещаната е тиреоидит на Хашимото - при 3-ма пациенти (34%), следвана от тиреотоксикоза. Останалите нозологични единици са представени в равни проценти - струма полинодоза, лимфоцитарен хипотиреозидизъм, хипотиреозидизъм и хипоплазия на щитовидната жлеза. Пациентите с придружаваща патология на щитовидната жлеза при мъжете са показани на фигура 47.



ФИГ. 47. ПРИДРУЖАВАЩА ПАТОЛОГИЯ НА ЩИТОВИДНАТА ЖЛЕЗА
МЪЖЕ - 9

Придружаващи заболявания на щитовидната жлеза имаше при 22 жени. Най-големият процент се пада на тиреоидита на Хашимото при 18

от тях. Други заболявания са като тиреотоксикоза, полинодозна струма и други са показани на фигура 48.



ФИГУРА 48. ПРИДРУЖАВАЩА ПАТОЛОГИЯ НА ЦИТОВИДНАТА ЖЛЕЗА ЖЕНИ - 22

Яйчници

Придружаваща патология на яйчниците под формата на поликистозен овариален синдром се установи при 14 жени от общо 222, което представлява 6,3%. Всички 14 пациенти са на възраст под 33 годишна възраст. При 10 от тях, хипофизата се представи уголемена. Аденом се откри при 8 случая, 2 - макроаденома и 6 - микроаденома. Три от пациентките са имали по една бременност.

2. ОБСЪЖДАНЕ

От началото на 70-те години на миналия век, магнитно-резонансната апаратура търпи прогресивно техническо развитие. Нейното приложение е широко застъпено в различни области на медицината. Новите апарати с високо ниво на съотношение на сигнал-шум дават възможност за получаване на високоинформативни образи с по-добра разделителна способност. Особено място заема магнитният резонанс в диагностиката на главния мозък. Откриването на магнитния резонанс и успехите при прилагането му в диагностиката не изключиха възможностите и необходимостта от компютър-аксиалната томография. Последната намира своето изключително място при особени случаи в диагностичния процес.

Метод на избор за образна диагностика на хипофизата и свързаните с нея заболявания е магнитно-резонансното изследване. С навлизането на новата апаратура и нейното усъвършенстване стана възможно детайлното визуализиране на нормалната хипофизна жлеза, варианти в развитието ѝ и патологични промени. Използването на контрастна материя при МР изследвания, проведени на апарати с напрегнатост на магнитното поле 3 Тесла, значително повишава чувствителността на метода при изобразяване на хипофизата. Заболяванията на хипофизата са едни от най-честите сред ендокринните и се откриват нерядко късно, поради безсимптомното или с оплаквания от общ характер протичане. През последните години се наблюдава увеличаване на честотата на туморите на хипофизата. Това изисква насочване на вниманието на медиците за намиране на най-подходящ и своевременен подход особено в диагностичен план при наличие на съмнения за заболяване на хипофизната жлеза.

Аденомите на хипофизата са едни от най-честите туморни образувания в черепната кухина и съставляват около 15% от тях. Голяма част от тях са в групата на инциденталомите, открити при изследване на главен мозък по повод разнообразна клинична патология и лабораторни отклонения от нормата.

В настоящия труд се разглежда нормалното визуализиране на хипофизната тъкан на образно изследване, както и патологии, които водят до структурни промени в жлезата. Обект на това проучване са 301 пациенти. Броят на жените представлява 75% от общия брой пациенти, а мъжете - останалите 25%.

Установено бе, че се разболяват все по-млади в активна възраст. 47,2% от пациентите бяха между 21-40-годишна възраст, разделени поравно за двете десетилетия. Около 29% от пациентите бяха между 41-50-годишна възраст. Под 20-годишна възраст са 13,9%, а над 50-годишна възраст са 9,9%. Забелязва се, че при жените със заболявания на хипофизната жлеза възрастово преобладават по-младите.

Преобладаващият ръст на пациентите е в групите от 151-160 cm и 161-170 cm. Сред изследваните пациенти нямаше такива с патологично обусловен ръст нисък или висок. Средната стойност за ръст при мъжете е 175,53 cm и 165,58 cm за жените.

В корелация със средната стойност на ръста на пациентите, малко над $\frac{1}{4}$ от тях са с наднормено тегло (над 80 kg). Относителният дял на пациентите с наднормено тегло при мъжете е 57%, а при жените - 16,2%. Сред мъжката група сме установили двама с над 150 kg телесно тегло. Средната стойност на телесното тегло на пациентите ни от мъжки пол е 88,33 kg, а при жените - 67,1 kg.

Изследваните жени бяха в различно репродуктивно състояние, като най-голямата част от тях (около 60%) имаха редовен менструален цикъл. Около 20% бяха във физиологична менопауза, а 1,8% още нямаха менструация. Останалите жени имаха нарушения на менструалния цикъл в различна степен по различни причини.

Около 50% от изследваните жени не бяха прекарвали нито една бременност, около 30% бяха прекарвали по една, 17,6% бяха прекарвали две бременности, а останалите - над две.

По време на проучването бяха извършени МР на хипофиза при 87% от пациентите, МР на главен мозък - при 11,3% и КТ на главен мозък

- при 1,7%. При 91% от тези изследвания бе приложено контрастно средство - Gadolinium 0,1 mmol/kg спрямо телесно тегло.

При извършените от нас МР изследвания на хипофиза установихме, че значително по-добре се визуализира хипофизната жлеза на образи с дебелина на среза 2 mm. Всичките размери бяха измерени двукратно за контрола. Едното е извършено от автора на дисертационния труд, а второто - от неврорентгенолог. Коронарните и сагиталните образи бяха с най-голяма значимост при визуализирането на хипофизата. T2 секвенцията добре представи оптичната хиазма, инфундибулума и супраселарната цистерна. Провеждането на динамичните изследвания показва сложното кръвоснабдяване на жлезата спрямо фазите на контрастиране. Контраст-усилените образи позволиха да се откриват микроаденоми и да се разграничаване киста на Rathke от микроаденом или хеморагия. Литературният преглед потвърждава това като златен стандарт на избор при изследване на хипофиза, особено в по-ранна възраст.

При използване на МР за изследване на главен мозък за диагностика на различни патологични процеси и клинични прояви като мозъчен инсулт, епилепсия, демиелинизираци процеси, тумори и др., се установиха различия при изобразяване на хипофизата в сравнение с МР на хипофиза. Изследванията на главен мозък са проведени на срезове с по-голяма дебелина и не дадоха достатъчно добра разделителна способност в селарната област. Визуализирането на микроаденоми на изследването на главен мозък бе затруднено, поради по-ниската точност. МР образите с дебелина на среза 0,9 mm и възможност за реконструкция в коронарна и аксиална равнина, не позволяваха извършване на детайлна оценка на хипофизата. Подобряване на образа на хипофизата се установи след приложение на контрастно средство, но не с такава информативност както при МР на хипофиза.

Компютър-томографските изследвания показаха недостатъчно ясно визуализиране на хипофизата, за да се оценят границите, размерите и тъканта на жлезата. МР показва по-добро отграничаване на хипофизата спрямо околните тъкани. Прилагането на контрастна материя при КТ

изследвания показва контрастирането на хипофизата и инфундибулума, но не с такава диагностична стойност както при МР. Артефактите от костите в областта на sella turcica при КТ изследването значително затрудняваха установяването на жлезата. КТ не успя да визуализира микроаденоми, диагностицирани на последващо МР изследване на хипофизата. Не се визуализира ясно компресията на оптичната хиазма при макроаденоми, както стана чрез МР. МР даде по-детайлен образ на инфундибулума от КТ. МР успя да оцени сигнала от неврохипофизата, което е невъзможно при КТ. КАТ прояви своите предимства при оценката на костни структури и наличието на калцификати в меките тъкани. Това наложи провеждането на компютърни томографии при пациенти, на които бяхме извършили МР изследване.

При изследваните бяха извършени измервания на хипофизата, когато е било възможно. Не е извършено измерването при случаи като прекалено малки размери, наличие на макроаденом или изследването не е било на хипофизата и др. Техниката на измерване на хипофизата е стандартизирана и е описана в глава резултати.

Използвани са Т1 сагиталните образи за измерване на дължината и височината на хипофизата, и коронарни – за измерване на широчината. Методът е общоприет за установяване на размерите на хипофизата. Някои автори използват за измерване на широчината на хипофиза аксиалните срезове, а за височината – коронарните секвенции.

За обема на хипофизата използвахме известния морфометричен метод чрез формулата за обем на елипса – $[V = (\text{Дължина} \times \text{Височина} \times \text{Широчина})/2]$. Мненията в литературата по отношение на обема на хипофизната жлеза не са еднозначни. За златен стандарт се приема методът на Cavalieri – сумата от измерванията на различните срезове. Съществува възможност за измерване на обема на хипофизата чрез софтуерна обработка, който е най-подходящ при значително променена форма на хипофизата. Единодушно е мнението, че при наличие на макроаденоми, формулата за елипса не е подходяща и по-достоверно е измерването на обема чрез софтуерен програмен продукт.

Най-дългата измерена хипофизата от контингента изследвани пациенти е 15 mm, най-късата – 7 mm, а средната дължина е определена на 11,16 mm. Данните са съпоставими с литературните, като при нашите пациенти се установява с около 7-19% по-дълга хипофиза.

Единодушно е мнението на авторите, че е по-достоверно при сравнения и анализи да се взимат под внимание средните размери за анатомична структура в дадена популация, а не горно- и долнограничните им.

При проведените морфометрични изследвания на височина на хипофизата бяха установени следните стойности: най-голяма - 9,38 mm, най-малка – 1,4 mm и средна стойност – 5,83 mm. При сравнение с литературните данни се забелязва различие както по отношение на по-големия, така и за по-малкия размер с около 10%.

Измервания за дължината и височината на хипофизата показаха нормално разпределение за двата пола. А статистическата обработка показва, че има статистически значима разлика на средните стойности на дължината и височината на хипофизата между двата пола в изследваната от нас популация като по-голяма е дължината и височината при жените. Авторите се обединяват около твърдението, че височината на хипофизата при жените има по-голяма стойност отколкото при мъжете, докато един автор споменава за по-високи стойности на средната височина при мъжете.

Най-широката хипофиза при изследваните пациенти е с размер 19 mm, а най-тясната – 6 mm, като средна широчина е 14,9 mm. Средните стойности на широчината установени при контингента изследвани са идентични с тези установени при австрийска група учени при изследване на женска популация и с около 60% по-високи в сравнение с други източници.

Най-големият изчислен обем на жлезата е 1111 mm³, най-малкият - 47 mm³ и средният обем е 494,5 mm³. Средната стойност е с около 130-190% по-малка и с около 67-130% по-висока при сравнение с резултати, публикувани в научната литература.

Данните показаха, че има статистически значима разлика на разпределенията на широчината и на обема на хипофизата между двата пола, като по-голям е средният ранг при жените, което кореспондира с литературните данни.

Установи се статистически значима зависимост между възрастта и дължината, височината и обема на хипофизата за двата пола. При мъжката популация статистически значимата зависимост бе установена само между възрастта и дължината на хипофизата, докато при жените зависимостта е между възрастта и два показателя - височина и обем на хипофизата, установено чрез отрицателен коефициент на корелация.

При изследване на показателя възраст се установиха статистически значими зависимости при двата пола с височината и обема на хипофизата. Определеният коефициентът на корелация е отрицателен, както се описва и по литературните данни сочат намаляване на обема и височината при двата пола с възрастта, докато за средната широчина не се открива зависимост с възрастта. При децата е описана зависимост между обема и възрастта, като с теглото се установява много слаба корелация.

Изследването установи статистически значима зависимост само при мъжете от изследваната популация между ръста и два показателя - дължина и широчина на хипофизата.

При проучените мъже статистически значимата зависимост на теглото е с трите величини на хипофизата - дължина, височина и обем. Докато при изследваните жени се установи статистически значима зависимост на теглото само с височината на хипофизата с отрицателен коефициент на корелация. Според литературата при децата индексът на телесната маса показва незначителна зависимост с обема на хипофизата.

Измерването на аденохипофизата бе извършено по същия стандартен начин и в същите равнини както за хипофизата. Не са определени морфометрични параметри на аденохипофизата по същите причини за хипофизата описани в частта с резултатите.

Широчината и височината на аденохипофизата имат нормално разпределение за двата пола.

Установи се наличие на статистически значима разлика между средните широчини и височини на аденохипофизата в популацията изследвани пациенти, като средната стойност за двата показателя при жените е по-голяма.

Относно дължината и обема на аденохипофизата се установи статистически значима разлика между разпределенията им за двата пола в популацията, от която е направена извадката като средният ранг на двата показателя при жените е по-голям. Такава зависимост не открихме в литературата.

При изследваните пациенти, средната височина на аденохипофизата е 5,81 mm. При сравняване с литературни данни, тези резултати са с около 32% по-ниски от докладваните като не се установява разлика между двата пола.

Установи се статистически значима зависимост между възрастта на пациентите и дължината и широчината на аденохипофизата с положителен коефициент на корелация, а при височината този коефициент е отрицателен.

При мъжете зависимостта на възрастта е само с дължината, широчината и обема на аденохипофизата с положителен коефициент на корелация. При жените се откри статистически значима зависимост между възрастта и широчината с положителен коефициент на корелация, докато с височината бе установена отрицателна корелация.

Само при пациентите от мъжки пол се откри статистически значима зависимост между ръста и дължината и обема на аденохипофизата (положителен коефициент на корелация), а при жените не се откри такава зависимост при нито един от морфометричните параметри на аденохипофизата.

При всички пациенти се откри значима зависимост между теглото и височината на аденохипофизата с отрицателен коефициент на корелация.

Отличава се мъжката популация със статистически значима зависимост между теглото и дължината, широчината на аденохипофизата с положителен коефициент на корелация, а на обема с отрицателен коефициент на корелация. При жените се установи такава зависимост с височината с отрицателен коефициент на корелация.

Измерихме височина и дължина на неврохипофизата по начина, който е описан по-горе. В литературата се описва измерване на същите величини на аутопсионен материал. Техните измервания са направени на нивото на най-големия размер на неврохипофизата.

Откри се, че височината на неврохипофизата има нормално разпределение за двата пола и се установи статистически значима разлика на средните стойности на височините по-голяма при жените, като дължината няма нормално разпределение и при нея не се установява статистически значима разлика между двата пола. Такива зависимости по пол не се откриха по литературни данни.

Най-голямата дължина на неврохипофизата е 6,25 mm, а най-малката - 0,94 mm. Най-голямата височина е 7,9 mm, а най-малката - 0,83 mm. Тези стойности за височина са с около 79% по-високи от описаните в литературата, а спрямо дължината – с около 36% по-високи.

Средни стойности за дължина на неврохипофизата са 2,54 mm, а за височина – 4,85 mm. Според проучвания на аутопсионен материал, измерената при нас средна стойност на дължината е с 14% по-малка от тази при корейска популация, а височината – с около 20% по-ниска.

Установи се, че разпределенията на височината и дължината на неврохипофизата не се различават статистически значимо при различните възрастови групи. За разлика от мнението на авторите в литературата, че размерите на неврохипофизата намаляват с възрастта.

Не се откри статистически значима зависимост между ръста и височината и дължината на неврохипофизата при възрастовите групи.

За параметъра тегло на пациентите също не се откри статистически значима зависимост с височината и дължината на неврохипофизата.

Единствено при двама от изследваните пациенти на МР не установихме характерния хиперинтензен сигнал на неврохипофизата. Единият мъж е на 26-годишна възраст с известен хипогонадотропен хипогонадизъм. МР установи наличието на ектопична неврохипофиза, хипоинтензна на T1 образите, която повиши интензитета си след прилагане на контрастно средство. Другият мъж е на 76-годишна възраст с анамнеза за претърпяна в миналото черепно-мозъчна травма (на 40-годишна възраст) и от тогава е с диагностициран инсипиден диабет. При него също не се установи хиперинтензният сигнал на задния дял. Липсата на този сигнал се описва в литературата в подкрепа на диагнозата централен инсипиден захарен диабет. Споменава се, че и при възрастни хора този интензитет намалява или изчезва, поради по-високия осмоларитет на кръвта.

При изследване на инфундибулума при 291 от нашите пациенти се потвърди известното отношение между диаметър на ниво оптична хиазма (ДОХ) и диаметър на ниво инсерция в хипофизата (ДИХ), като ДОХ е по-голям от ДИХ. При 9 пациенти ДИХ беше по-голям от ДОХ и находката им в хипофизата беше разностранна – уголемена, хипопластична, наличие на макроаденом, метастаза. Преобладаваше уголемената хипофиза. При една жена, изследвана на МР, тези диаметри бяха равни. От общо десетте пациенти, седем бяха жени.

Липса на инфундибулум както и намалени размери на аденохипофизата са установени при трима пациенти в контекста на ектопичната неврохипофиза. По литературни данни в над 90% от случаите тези находки са характерни за множествен хипофизен дефицит, какъвто бе диагностициран и при нашите пациенти.

Хипофизата се класифицира по големина само по един показател - височина. В литературата за нормална височина се описват различни

стойности - до 5 mm, от 5-7, 6-7, както и до 9 mm. Ние приехме стойността за нормална височина на хипофизата да е до 5 mm.

При около 57% от проучените пациенти, при които е измерена хипофизата се откри уголемена хипофиза. Нормални стойности са установени - при около 22% и с малки размери - при 1%.

Видът и формата на горната повърхност на хипофизата е пряко свързана с нейното развитие, както и с развиващи се патологични процеси в нея. Преобладава вдлъбнатата форма, която съставляваше 36% от изследваните ни пациенти от двата пола. Плоската форма е около 25% и изпъкналата - около 19%. В литературата най-често се описват плоска форма – около 46% или вдлъбнатата форма на хипофизата, като при жените се описва преобладаваща вдлъбнатата форма.

За изследваните пациенти от женски пол се откри, че са налице статистически значими различия между средните стойности на дължината на хипофизата. Тези различия са между групата с редовна менструация от една страна и две групи - с липса на менструация и с физиологична менопауза. Същото се отбелязва между групата с нередовна менструация и двете групи - с липса на менструация и с физиологична менопауза.

Интересно е, че не установихме статистически значими различия между средните стойности на размерите на хипофизата и различните периоди на менструалния цикъл, което е в съответствие с литературните данни. Но в литературата се описва нарастване на размерите на хипофизата по време на менопауза и последващо намаляване с възрастта.

При проучените пациенти се откриха статистически значими различия между средните стойности на дължината, широчината, височината и обема на хипофизата и броят бременности. За отбелязване е, че е налице статистически значима разлика в средни стойности на посочените параметри в линейна зависимост, която се увеличава с броя бременности. В литературата открихме и обратни становища.

Измерванията на инфундибулума са направени по описания в главата резултати. Размерите му са важен диагностичен белег при

заболявания като хипофизит, синдром на прекъснат инфундибулум, ангажиране от специфични процеси и др. Рядко се срещат малформации в броя на инфундибулума. Ние открихме случай на раздвоен инфундибулум и една хипофиза. В литературата е споменат случай на два инфундибулума при наличие и на две хипофиза. Среща се в литературата като дубликация и като раздвояване на инфундибулума.

Отклонението на инфундибулума наляво е два пъти по-голямо от отклонението вдясно при пациентите, при които е открит и макро- и микроаденом.

Една от честите причини за ендокринни нарушения е аденом на хипофизата. В литературата се срещат различни класификации на аденомите на хипофизата, най-известната от тях е разделянето им на секретирани и несекретирани, още по-профилирано по име на хормона като пролактином, соматотропином и др.

При проучените пациенти открихме аденоми при 106, 33-ма от тях са мъже и 73 са жени.

Магнитно-резонансно изследване на хипофизата заема първото място за откриване на аденоми и чрез него са диагностицирани 92,5% от откритите аденоми при изследваните пациенти, последва го в това МР с главен мозък с дял 6,6%. Най-малкият дял от 0,9% при диагностицирани аденоми при нашите пациенти е на КТ на главен мозък, където е диагностициран с аденом само един пациент.

След извършване на МР на хипофизата, от четиримата пациенти без открит аденом на КТ на главен мозък, открихме аденом при един от тях. Описанието на случая е при проследяване на пациентите.

Важно е да споменем, че микроаденомите съставляваха 60,4% от откритите аденоми, докато макроаденомите - 23,6%, а пикоаденомите - 6,6%. Открихме дифузен аденом, обхващащ цялата жлеза при една жена.

Микроаденомите са най-често срещани при двата пола във възрастовата група 21-30-годишна възраст. Най-младите пациенти, при които открихме микроаденом са 12-годишно момче и 5-годишно момиче.

При проучените пациенти с открит аденом се установи зависимост между възрастовите групи и средно аритметичните стойности на величините - височина, широчина и дължина на аденома. При графично изобразяване на размерите на аденома за всичките открити аденоми в различните възрастови групи, се открива тенденция на нарастване на възрастта по трите показателя. Тази крива на зависимостта при мъжете е с по-полегат характер от 41-60-годишна възраст, докато при жените не се установява такъв момент. По-стръмното покачване на кривата започва от 31-годишна възраст при жените. В литературата такава зависимост между възрастта и размерите на аденомите не открихме. При нашите пациенти не установихме статистически значима зависимост между наличието на аденома и репродуктивното състояние на жената.

В литературата срещнахме автори, които описват намаляване на обема на хипофизата при наличие на микроаденом. При нашите пациенти с микроаденоми установихме, че средноаритметичната стойност на обема на жлезата се увеличавата с около 80 mm^3 при жените, а при мъжете с около 68 mm^3 . Други автори изказват мнението си, че обемът на жлезата се увеличава при наличие на аденом.

Изследванията показват, че при мъжете се откриват статистически значима зависимост между пролактина и дължината и обема на хипофизата, докато при жените такава зависимост не се открива. Литературните източници описват зависимост на стойностите на пролактина единствено с обема на аденома.

Относно TSH, fT4, FSH не се откри статистически значима зависимост между тях и размерите на хипофизата.

Само при изследваните пациенти от женски пол се откри статистически значима корелация между LH и широчината на хипофизата (положителен коефициент на корелация). Описаните в литературата резултати, които срещнахме се отнасят за увеличен обем на хипофизата, но не за определена нейна величина.

Относно нивата на кортизола и тестостерона, тъй като броят на изследваните пациенти е малък, въпреки откриване на корелации, резултатите не бива да се интерпретират. Данните в литературата посочват, че нивата на тестостерона при мъжете с хипогонадизъм не корелират с устновените при тях хипофизни аномалии, открити с образна диагностика на хипофизата.

Киста на Rathke е находка, която не се среща рядко при магнитно-резонансни изследвания на главен мозък или хипофиза. Лесно се отдиференцира на нативните образи като хиперинтезен T1 и хипоинтезен T2 сигнал, когато кистата е с високо протеиново съдържание. А когато е серозна киста - хипоинтезен T1 и хиперинтезен T2 сигнал. Срегнахме такава киста при 5 жени и 5 мъже от нашите пациенти. Описаното в литературата затруднение в диагностиката при наличие на хеморагия в аденом на хипофизата не го срещнахме при нашите пациенти.

Разглеждаме синдрома empty sella като образ, при който е невъзможно установяване на хипофизна тъкан като цял орган (хипофиза) или част от него и отдиференцирането ѝ чрез образните методи като такава. В литературата срещнахме описание на термина като липсваща или изключително малка по размери хипофиза. Открихме empty sella при двама мъже и пет жени от неоперирани пациенти. За сравнение, в литературата е описано увеличаване вероятността за откриване на empty sella с възрастта и този синдром се среща при 1,94% от 12 414 души. При нас този процент е 2,1% от проучените пациенти.

Апоплексията на хипофизата се установи при пет жени, от които най-младата е момиче на пет години, съчетано с наличие на микроаденом на хипофизата. Литературните данни показват по-голяма честота на апоплексията при макроаденомите.

Хеморагия е установена при осем от нашите изследвани пациенти. Използвахме нативните T1 и T2 секвенции и постконтрастните T1 за отграничаване на стадията на хеморагия. Някои автори предлагат използването на Diffusion weighted imaging (DWI) при съмнение за хеморагия.

Открехме двама пациенти с ангажиране на хипофизата и региона на села турчика. Единият е с авансирал простатен карцином на 66-годишна възраст. При него се установи ангажиране на синус кавернозус от мекотъканна формация, което кореспондира с образната находка и описанията срещнати в литературата. Другият пациент е на 80-годишна възраст с остра миелоидна левкемия - такава находка е описана в литературата при хематологични заболявания в детска възраст.

Образно диагностицирахме параселарни находки при 7 пациенти, една от тях е аневризма в кавернозния сегмент на лявата вътрешна каротидна артерия чрез МР ангиография. В литературата е описан случай на двустранни аневризми в посочения регион, причиняващи компресия на хипофизата и последващ хипопитуитарузм.

Други открити от нас находки включваха костни тумори. Мукоцеле се откри в два случая.

Най-често срещаните от нас супраселарни находки са краниофарингеомите, които установихме при четирима пациенти и един кистичен тумор. В литературата се описва селарната и супраселарната област като най-честа локализация за краниофарингеомите - 75%.

Ектопична неврохипофиза е рядко срещано състояние, за което раждането в седалищно предлежание, съпроводено с хипоксия, често се описва в литературата като най-вероятна причина. Пет наши случая бяха с вродено такова състояние като само един от тях съобщава, че раждането е било седалищно. Шестият ни пациент с ектопична неврохипофиза е след оперативна намеса.

По време на изследванията открехме други допълнителни находки, касаещи главния мозък като епифизарни кисти, менингеоми, каверном и др.

При голям брой от пациентите, при които като първо изследване им беше проведено КТ на главен мозък, им бе извършено и магнитно-резонансно изследване за доуточняване на състоянието на хипофизата и

образната находка. Резултатите са описани подробно в част Резултати. КТ не дава достъчно информативност за диагностициране на процесите.

Обикновено заболяванията на хипофизата често се придружават или са причина за проява на друга ендокринна патология. Такива пациенти открихме с патология на щитовидната жлеза при 9 пациенти, в най-големия процент Хашимото, както и патология на яйчниците - поликистозен овариален синдром при 14 жени.

Магнитно-резонансната образна диагностика я проведохме и за проследяване на състоянието на различни находки при 39 пациенти.

Установените находки бяха много разнообразни като хеморагия в макро- и микроаденом, резидуална аденоматозна тъкан, без динамика и др. Резидуална аденоматозна тъкан при случаите на инвазия на кавернозния синус се изобрази по-ясно на нативната T2 секвенция. Според нас тази секвенция ги изобразява с висока информативност и може да замести постконтрастните серии. Този наш опит кореспондира с резултати от подобни изследвания, представени в научната литературата.

В класическата образна диагностика се съдеше за промените в хипофизата по измененията в обграждащите я костни структури. Днес МР метод позволява морфологичната оценка на хипофизата, а апаратурата с напрегнатост на магнитното поле 3Т има възможността да се изучат още повече данни.

ИЗВОДИ

От проведеното проучване могат да се направят следните изводи:

- 1 Предложената от нас съвкупност от секвенции за 3Т магнитно-резонансно изследване на хипофизата позволява получаването на цялостно информативни диагностични образи.
- 2 Определените средни стойности за обем, дължина и височина на хипофизата са статистически по-големи за женския пол. При двата пола обемът и височината показват статистически значим отрицателен коефициент на корелация с теглото.
- 3 Широчината и височината на аденохипофизата имат нормално разпределение и при двата пола. Средните им стойности при жените са статистически значимо по-високи.
- 4 Височината на неврохипофизата е статистически значимо по-голяма при жените, докато разпределенията на дължината ѝ не са статистически значими при двата пола.
- 5 Няма статистически значими различия в средните стойности на размерите на хипофизата при жени, определени на 3Т магнитно-резонансните образи за трите периода на редовен менструален цикъл.
- 6 Аденомите са най-често откриваните пространство-заемащи процеси в хипофизата. Размерите им при откриването нарастват с възрастта.
- 7 Не се откриват статистически значими зависимости между нивата на TSH, FT4 и размерите на хипофизата. При жени не се откриват такива и в зависимост от нивата на пролактина, докато при мъжете те са налице.
- 8 Най-честа случайна находка в изследвания материал са краниофарингеомите и вариетети на хипофизата.
- 9 Предложените стандартизирани за 3Т магнитно-резонансно изследване на хипофизата последователност и описание на измененията осигуряват съпоставимост на магнитно-резонансните находки с клинично-лабораторните.

ПРИНОСИ (според автора)

1. Детайлни проучвания на възможностите на 3Т магнитно-резонансната образна диагностика на хипофизата се провеждат за първи път в България.
2. Определени са средните метрични показатели на непроменената хипофиза като цяло и поотделно на нейните части при контингент български пациенти, с детайлен анализ на зависимостта им по отношение на пол, възраст, ръст, тегло, ниво на някои хормони и репродуктивното състояние на жените.
3. Описани са най-честите магнитно-резонансни находки при откриването на пространство-заемащи процеси в хипофизата и зависимостта им от възрастта.
4. Предложен е стандартизиран протокол за описание при магнитно-резонансно изследване при очаквани промени в хипофизната жлеза.

Протокол за МР изследване на хипофиза

1. Анкета

1. Име:
2. Дата на изследването:
3. Дата на раждане: Ръст (cm): Тегло (kg):
4. Пол М Ж
5. Оплаквания:
.....
.....
6. Стойности от лабораторни изследвания:
.....
.....
7. Дата на последна редовна менструация:.....
8. Бременности:.....
9. Фамилна обремененост:
.....
10. Провежда ли се в момента хормонално лечение или прием на орални контрацептиви?
.....
11. Провежда ли се лечение за забременяване към момента и какво е?
.....
12. Кърмите ли?
13. Менопауза – начало?
14. Заболявания или операции в миналото:
.....
15. За първи път ли се провежда МР изследване на хипофиза?
16. Телефон за връзка:

2. Анамнеза

3. Секвенции при провеждане на МР на хипофиза – описани са в глава Материал и Методи.

4. План са описание на МР находка, който включва:

1. Главен мозък на нативните образи - образ на субарахноидни пространства, мозъчни цистерни и вентрикулна система. Описване на евентуални промени в сивото и бялото мозъчно вещество супра- и субтенториално. Описание на понто-церебеларните ъгли.
2. Главен мозък след контрастно усилване - наличие или липса на нарушена кръвно-мозъчна бариера.
3. Села турцика - размери и форма.
4. Хипофизата на нативните образи - измерване на морфометрични параметри на хипофизата - дължина и височина на Т1 сагиталните образи, широчина - на Т1 или Т2 коронарните образи. Наличие или липса на хиперинтензен Т1 сигнал на неврохипофизата на сагиталните образи.
5. Хипофизата на контрастните образи - описание на хомогенно контрастиране на жлезата, наличие на хипоинтензни зони на аденоми.
6. Инфундибулума - оценяване на разположението и дебелината на инфундибулума на постконтрастните Т1 образи.
7. Оптичната хиазма - на коронарните Т2 нативни образи и на постконтрастните Т1 образи за оценка анатомичното ѝ разположение, наличие или липса на компресия на оптичната хиазма.
8. Допълнителни находки - интракраниално разположени, инцидентно открити.

VI. ЛИТЕРАТУРА

- 1 Гълъбов Г., Ванков В., *Анатомия на човека*, Трето издание, Издателство Медицина и Физкултура София 1977 г., страница 426-430.
- 2 Синелников, Р.Д., Синелников, Я.Р., Синелников, А.Я. *Атлас по анатомия на човека - том 2*. Под редакция на чл. кор. проф. д-р Владимир Овчаров. Издание седмо преработено. Софтпрес 2010 г., 222-231.
- 3 Abad, A. P. (2019). "Sellar and Parasellar Pain Syndromes." *Current Pain and Headache Reports* **23**(1): 7.
- 4 Abbas, M. S., M. N. AlBerawi, et al. (2016). "Unusual Complication of Pituitary Macroadenoma: A Case Report and Review." *Am J Case Rep* **17**: 707-711.
- 5 Ach, Taieb & Marmouch, H & Elguiche, Dorra & Achour, Asma & Hajer, Marzouk & Sayadi, Hanene & Khochtali, Ines & Golli, Mondher. (2018). A case of Kallmann syndrome associated with a non-functional pituitary microadenoma. *Endocrinology, Diabetes and Metabolism Case Reports*. 1. 10.1530/EDM-18-0027.
- 6 Acharya, V., S. R. Gopal, et al. (2010). Phenotype and Radiological Correlation in Patients with Growth Hormone Deficiency.
- 7 Agati S., G. M., Ghedin P., Leonardi M. (2006). Benefit of 3Tesla in pituitary gland studies. ECR 2006.
- 8 Alenazi, Badi. (2018). PITUITARY STALK INTERRUPTION SYNDROME: CASE REPORT WITH ISOLATED GROWTH HORMONE DEFICIENCY.
- 9 Alonso, G., I. Bergada, et al. (2000). "Magnetic resonance imaging in central diabetes insipidus in children and adolescents. findings at diagnosis and during follow-up" *An Esp Pediatr* **53**(2):100-105.
- 10 Alter, C. A. and L. T. Bilaniuk (2002). "Utility of magnetic resonance imaging in the evaluation of the child with central diabetes insipidus." *J Pediatr Endocrinol Metab* **15** Suppl 2: 681-687.
- 11 Andronikou S, van Toorn R, Boerhout E. MR imaging of the posterior hypophysis in children with tuberculous meningitis. *Eur Radiol*. 2009 Sep;**19**(9):2249-54. doi: 10.1007/s00330-009-1408-4. Epub 2009 Apr 28.
- 12 Aouini, R., Chennoufi, H., Ben Amara, I., Attia, I., Zidi, A. (2017). Uncommon sites of breast cancer metastases: Imaging Findings. ECR 2017. Vienna Austria.
- 13 Arcuri, P., Galati, M. C., Roccia, S., Fodero, G., Arcuri, V. (2012). Magnetic resonance imaging T2* signal reduction may be correlated to volume loss in the pituitary gland of transfusion dependent beta-thalassemic patients. ECR 2012. Vienna, Austria.
- 14 Argyropoulou, M. I. and L. Astrakas (2007). "MRI evaluation of tissue iron burden in patients with beta-thalassaemia major." *Pediatr Radiol* **37**(12): 1191-1200; quiz 1308-1199.
- 15 Argyropoulou, M. I., D. N. Kiortsis, et al. (2007). "Liver, bone marrow, pancreas and pituitary gland iron overload in young and adult thalassemic patients: a T2 relaxometry study." *Eur Radiol* **17**(12): 3025-3030.
- 16 Arslan H, Saylık M, Akdeniz H. MRI Findings of Coexistence of Ectopic Neurohypophysis, Corpus Callosum Dysgenesis, and Periventricular Neuronal Heterotopia. *Journal of Clinical Imaging Science*. 2014;**4**:22.
- 17 Arslanoğlu I, Kutlu H, İşgüven P, Tokuş F, İşik K. Diagnostic value of pituitary MRI in differentiation of children with normal growth hormone secretion, isolated growth hormone deficiency and multiple pituitary hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;**14**:517-23.
- 18 Aruna, P., B. Sowjanya, et al. (2014). "Partial empty sella syndrome: a case report and review." *Indian J Clin Biochem* **29**(2): 253-256.
- 19 Ashim Kumar Lahiri, Ramanivas Sundareyan, David Jenkins, Anjumara Nilak (2018) MRI of ectopic posterior pituitary gland with dysgenesis of pituitary stalk in a patient with hypogonadotropic hypogonadism, Case Report, *Radiology Case Reports*, <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2018.05.004>
- 20 Athyal R P, Singh S. Sellar and Parasellar Neurosarcoidosis : magnetic resonance imaging features. *Indian J Radiol Imaging* 2002;**12**:487-9
- 21 Baruah, M. (2016). "Autoimmune Hypophysitis Presenting as Solid-Cystic Mass Managed Conservatively." ResearchGate.
- 22 Beiba, C. A., A. Iahlou, B. Alami, M. Y. Alaoui Lamrani, M. Boubbou, M. Maaroufi; Fez, Fez/MA, Fez/MA, Fes/MA (2017) Radiological spectrum of pituitary disease, ECR 2017, Poster No.: C-0203, DOI: 10.1594/ecr2017/C-0203
- 23 Benvenga, S. (2005). "Brain injury and hypopituitarism: the historical background." *Pituitary* **8**(3-4): 193-195.
- 24 Berkowitz F1, Lee PJ, Martin AL, Martin MM. Enlargement of the proximal pituitary stalk associated with spontaneous recovery from multiple pituitary hormone deficiencies. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 Sep;**29**(8):1601-2.
- 25 Bessou, P., Hanquinet, S., Chateil, J-F. (2012). Hypophysis and Hypothalamus. *Imaging Endocrine Diseases in Children*. F. Avni. Verlag Berlin Heidelberg, Springer.

- 26 Binder, G., B. H. Nagel, et al. (2002). "Isolated GH deficiency (IGHD) type II: imaging of the pituitary gland by magnetic resonance reveals characteristic differences in comparison with severe IGHD of unknown origin." *Eur J Endocrinol* 147(6): 755-760.
- 27 Birkebæk Niels Holtum, Optic nerve size evaluated by magnetic resonance imaging in children with optic nerve hypoplasia, multiple pituitary hormone deficiency, isolated growth hormone deficiency, and idiopathic short stature. (2004).
- 28 Bladowska J, Bednarek-Tupikowska G et al: MRI image characteristics of materials implanted at sellar region after transsphenoidal resection of pituitary tumours. *Pol J Radiol*, 2010; 75: 46–54
- 29 Bladowska J, Biel A, Zimny A, et al. Are T2-weighted images more useful than T1-weighted contrast-enhanced images in assessment of postoperative sella and parasellar region? *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2011;17(10):MT83-MT90. doi:10.12659/MSM.881966.
- 30 Boellis A, di Napoli A, Romano A, Bozzao A. Pituitary apoplexy: an update on clinical and imaging features. *Insights into Imaging*. 2014;5(6):753-762. doi:10.1007/s13244-014-0362-0.
- 31 Bondanelli, M., M. R. Ambrosio, et al. (2005). "Hypopituitarism after traumatic brain injury." *Eur J Endocrinol* 152(5): 679-691.
- 32 Bonneville F, Cattin F, Marsot-Dupuch K, Dormonnt D, Bonneville JF, Chiras J. T1 signal hyperintensity in the sellar region: spectrum of findings. *Radiographics*. 2006;26:93–113.
- 33 Bonneville J-F, Bonneville F, Cattin F, Nagi S. Prolactinoma and Dopamine Agonists .MRI of the Pituitary Gland. 2016. 45-35 p.
- 34 Bonneville JF1, Bonneville F, Schillo F, Cattin F, Jacquet G. [Follow-up MRI after trans-sphenoidal surgery] *J Neuroradiol*. 2003 Sep;30(4):268-79.
- 35 Bonneville, F., F. Cattin, et al. (2003). "[About enhancement of the presellar dura]." *J Neuroradiol* 30(2): 127.
- 36 Bonneville, F., F. Cattin, et al. (2003). "[Rathke's cleft cyst]." *J Neuroradiol* 30(4): 238-248.
- 37 Bonneville, Fabrice, Louis-David Rivière, Stephan Petersenn, John S Bevan, Aude Houchard, Caroline Sert and Philippe J Caron on behalf of the PRIMARYS Study Group (2019) MRI T2 signal intensity and tumor response in patients with GH-secreting pituitary macroadenoma: PRIMARYS post hoc analysis, *European Journal of Endocrinology*, 180, 155–164, <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0254>
- 38 Bonneville, J. F. (2016). "Magnetic Resonance Imaging of Pituitary Tumors." *Front Horm Res* 45: 97-120.
- 39 Bonneville, J. F., F. Bonneville, et al. (2005). "Magnetic resonance imaging of pituitary adenomas." *Eur Radiol* 15(3): 543-548.
- 40 Bonneville, J.-F. (2016) Hemorrhagic Pituitary Adenoma versus Rathke Cleft Cyst: A Frequent Dilemma, *LETTERS*, <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A4653>
- 41 Bonneville, J.-F. (2016). *Prolactinoma and Dopamine Agonists. MRI of the Pituitary Gland*. Cham, Springer International Publishing: 45-52.
- 42 Bonneville, J.-F. (2016). *Traps and Artifacts. MRI of the Pituitary Gland*. Cham, Springer International Publishing: 13-17.
- 43 Bonneville, Jean-François & Cattin, Françoise. (2016). *Small Sella and Convex Pituitary Gland*. 10.1007/978-3-319-29043-0_3.
- 44 Bonneville, Jean-François (2018) A plea for the T2W MR sequence for pituitary imaging, *Pituitary*, Published online: Nov.28, 2018, <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0928-9>
- 45 Bonneville, Jean-Francois (2019) Long term MRI surveillance of pituitary macroadenomas: gadolinium is not obligatory, *Pituitary*, <https://doi.org/10.1007/s11102-018-00931-x>
- 46 Bozzola, M., C. Adamsbaum, et al. (1996). "Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and prognosis of growth hormone deficiency". *Clin Endocrinol (Oxf)* 45(1): 21-26.
- 47 Burlacu, M. C., D. Maiter, et al. (2019). "T2-weighted magnetic resonance imaging characterization of prolactinomas and association with their response to dopamine agonists." *Endocrine* 63(2): 323-331. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1765-3>
- 48 Cai H, Liu W, Feng T, Li Z, Liu Y (2018) Clinical Presentation and Pathologic Characteristics of Pituitary Metastasis From Breast Carcinoma: Cases and a Systematic Review of the Literature, *World Neurosurgery* (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.12.126>.
- 49 Cattin, F. (2016). *MRI Technique and Radiological Anatomy of the Pituitary Gland. MRI of the Pituitary Gland*. Cham, Springer International Publishing: 1-11.
- 50 Cattin, F., F. Bonneville, et al. (2000). "Dural enhancement in pituitary macroadenomas." *Neuroradiology* 42(7): 505-508
- 51 Cervantes LF, Altman NR, Medina LS. Case 102: pituitary aplasia. *Radiology*. 2006; 241:936–938.
- 52 Chaitanya Tapasvi, Paramdeep Singh, Isha Tapasvi, Anirudh Sharma, Sukhpreet Singh (2017). Normal Measurements of Posterior Pituitary Bright Spot on Magnetic Resonance Imaging (MRI)- A

- Study in a tertiary care Hospital of North India. *Indian Journal of Basic and Applied Medical Research*; September 2017: Vol.-6, Issue- 4, P. 217-224.
- 53 Chaitanya Tapasvi, Paramdeep Singh, Isha Tapasvi, Anirudh Sharma, Sukhpreet Singh (2017). Quantitative Determination of Normal Anterior Pituitary Gland Dimensions in North Indian Population by Magnetic Resonance Imaging (MRI). *Indian Journal of Basic and Applied Medical Research*; March 2017: Vol.-6, Issue- 2, P. 535-542.
 - 54 Chanson, P., G. Raverot, et al. (2015). "Management of clinically non-functioning pituitary adenoma." *Ann Endocrinol (Paris)* 76(3): 239-247.
 - 55 Chao-Ying Wang, Hsiao-Wen Chung, Nai-Yu Cho, Hua-Shan Liu, Ming-Chung Chou, Hung-Wen Kao, Chun-Jung Juan, Meei-Shyuan Lee, Guo-Shu Huang, and Cheng-Yu Chen Idiopathic Growth Hormone Deficiency in the Morphologically Normal Pituitary Gland Is Associated with Perfusion Delay *Radiology* 2011 258:1, 213-221.
 - 56 Chaudhary V, Bano S. Imaging of pediatric pituitary endocrinopathies. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2012;16(5):682-691. doi:10.4103/2230-8210.100635.
 - 57 Chelaifa, K., K. Bouzaïdi, et al. (2002). "[Lymphocytic hypophysitis]." *J Neuroradiol* 29(1): 57-60.
 - 58 Chiloiro S, Tartaglione T, Angelini F, Bianchi A, Arena V, Giampietro A, Mormando M, Sciandra M, Laino M, E, De Marinis L, An Overview of Diagnosis of Primary Autoimmune Hypophysitis in a Prospective Single-Center Experience. *Neuroendocrinology* 2017;104:280-290.
 - 59 Christoforidis, G. A., E. M. Spickler, et al. (1999). "MR of CNS sarcoidosis: correlation of imaging features to clinical symptoms and response to treatment." *AJNR Am J Neuroradiol* 20(4): 655-669.
 - 60 Chu, J., Z. Yang, et al. (2011). "Pituitary adenoma: case report and literature review." *Br J Radiol* 84(999): e55-57.
 - 61 Chuang CC, Lin SY, Pai PC, et al. Different Volumetric Measurement Methods for Pituitary Adenomas and Their Crucial Clinical Significance. *Sci Rep*. 2017;7:40792. Published 2017 Jan 18. doi:10.1038/srep40792
 - 62 Corsello, S. M. and R. M. Paragliola (2017). "Differential diagnosis of pituitary masses at magnetic resonance imaging." *Endocrine* 58(1): 1-2.
 - 63 Cortet-Rudelli, C., J.F. Bonneville, F. Borson-Chazot, L. Clavier, B. Coche Dequeant, R. Desaillood, D. Maiter, V. Rohmer, J.L. Sadoul, E. Sonnet, P. Toussaint, P. Chanson, Post-surgical management of non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris)* 76(3), 228–238 (2015). doi:10.1016/j.ando.2015.04.003
 - 64 Côté M, Salzman KL, Sorour M, Couldwell WT. Normal dimensions of the posterior pituitary bright spot on magnetic resonance imaging. *J Neurosurg*. 2014;120:357–62.
 - 65 Cottier, J. P., C. Destrieux, et al. (2000). "[MRI diagnosis of cavernous sinus invasion by pituitary adenomas]." *Ann Endocrinol (Paris)* 61(3): 269-274.
 - 66 Cox TD, Elster AD. Normal pituitary gland: Changes in shape, size, and signal intensity during the first year of life at MR imaging. *Radiology* 1991;179:721-4.
 - 67 Craciunas, S., Cirstea, C., Yeh, H., et al. (2012). Longitudinal volumetric MRI study of pituitary gland following severe traumatic brain injury. *Romanian Neurosurgery*, 19(3), pp. 193-202.
 - 68 Crawford, M., & Kennedy, L. (2016). Testosterone replacement therapy: role of pituitary and thyroid in diagnosis and treatment. *Translational andrology and urology*, 5(6), 850–858. doi:10.21037/tau.2016.09.01
 - 69 Dalvi, M., Walker, B. R., Strachan, M. W., Zammit, N. N. and Gibb, F. W. (2016), The prevalence of structural pituitary abnormalities by MRI scanning in men presenting with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Clin Endocrinol*, 84: 858-861. doi:10.1111/cen.13015
 - 70 Davis, M. A. and M. Castillo (2013). "Evaluation of the pituitary gland using magnetic resonance imaging: T1-weighted vs. VIBE imaging." *Neuroradiol J* 26(3): 297-300.
 - 71 De Pue A, Lutin B, Paemeleire K. Chronic cluster headache and the pituitary gland. *The Journal of Headache and Pain*. 2016;17:23. doi:10.1186/s10194-016-0614-0.
 - 72 De Rotte AAJ, Groenewegen A, Rutgers DR, et al. High resolution pituitary gland MRI at 7.0 tesla: a clinical evaluation in Cushing's disease. *European Radiology*. 2016;26(1):271-277. doi:10.1007/s00330-015-3809-x.
 - 73 Debnath, J., Ravikumar, R., Sharma, V., Senger, K. P., Maurya, V., Singh, G., ... Singh, A. (2015). 'Empty sella' on routine MRI studies: An incidental finding or otherwise?. *Medical journal, Armed Forces India*, 72(1), 33–37. doi:10.1016/j.mjafi.2015.11.012
 - 74 Deeb, A., Attia, S., Elhag, G., et al. (2014). Pituitary gland size is a useful marker in diagnosing isolated growth hormone deficiency in short children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 28(9-10), pp. 981-984. Retrieved 20 Apr. 2019, from doi:10.1515/jpem-2014-0209
 - 75 Deepak, Anupama & Pradeep, S & Selvanayagam, Delphine Priscilla. (2018). Comparative morphometric analysis of sella turcica in males and females: A radiographic study. *Drug Invention Today*. 10. 3084-3087.

- 76 Di Iorgi, N., A. E. Allegri, et al. (2012). "The use of neuroimaging for assessing disorders of pituitary development". *Clin Endocrinol (Oxf)* 76(2): 161-176.
- 77 Di Iorgi, N., A. E. Allegri, et al. (2014). "Central diabetes insipidus in children and young adults: etiological diagnosis and long-term outcome of idiopathic cases." *J Clin Endocrinol Metab* 99(4): 1264-1272.
- 78 Di Iorgi, N., F. Napoli, et al. (2012). "Diabetes insipidus--diagnosis and management." *Horm Res Paediatr* 77(2): 69-84.
- 79 Di Iorgi, N., G. Morana, et al. (2012). "Pituitary gland imaging and outcome". *Endocr Dev* 23: 16-29.
- 80 Dias, R. P., A. Kumaran, et al. (2010). "Diagnosis, management and therapeutic outcome in prepubertal Cushing's disease." *Eur J Endocrinol* 162(3): 603-609.
- 81 Dickerman, R. D. and S. Jaikumar (2001). "Secondary partial empty sella syndrome in an elite bodybuilder." *Neurol Res* 23(4): 336-338.
- 82 Do Amaral, L.L.F., R.M. Ferreira, N.P.F.D. Ferreira, R.A. Mendonça, V.H.R. Marussi, J.L. da Cunha, B.R. Maranhão, and J.D. Medeiros Combined Pituitary Hormone Deficiency and PROP-1 Mutation in Two Siblings: A Distinct MR Imaging Pattern of Pituitary Enlargement *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2007 28: 1369-1370.
- 83 Eiroa, D., Sánchez, V., Rivero S.B, El Khatib Ghzal Y., Fernandez del Castillo Ascanio M., Garcia V.M. (2017). Pituitary Stalk Interruption Syndrome: A briefing. *ECR 2017*.
- 84 El Sanharawi, I., Tzarouchi, L., Cardoen, L. et al. High-resolution heavily T2-weighted magnetic resonance imaging for evaluation of the pituitary stalk in children with ectopic neurohypophysis. *Pediatr Radiol* (2017). doi:10.1007/s00247-017-3784-2
- 85 Eroukmanoff, J., Eroukmanoff, I Tejedor, I Potorac, T Cuny, J F Bonneville, H Dufour, G Weryha, A Beckers, P Touraine, T Brue and F Castinetti (2017) MRI follow-up is unnecessary in patients with macroprolactinomas and long-term normal prolactin levels on dopamine agonist treatment, *European Journal of Endocrinology*, 176, 323–328, DOI: 10.1530/EJE-16-0897
- 86 Ezzat, S., Asa, S. L., Couldwell, W. T., Barr, C. E., Dodge, W. E., Vance, M. L. and McCutcheon, I. E. (2004), The prevalence of pituitary adenomas. *Cancer*, 101: 613–619.
- 87 Faisal Ikram, Muhammad & Sajjad, Zafar & Shokh, Ishrat & Omair, Aamir. (2008). Pituitary height on magnetic resonance imaging observation of age and sex related changes. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association.* 58. 261-5.
- 88 Fang Han, Lu Gao, Yin Wang, Yingying Jin, Yi Lv, Zhenwei Yao, Jiawen Zhang (2018) Clinical and imaging features of granular cell tumor of the neurohypophysis. A retrospective analysis, *Medicine*, 97:9, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000009745>
- 89 Fink, M., S. Vidmar, et al. (2005). Age-Related Pituitary Volumes in Prepubertal Children with Normal Endocrine Function: Volumetric Magnetic Resonance Data.
- 90 Fleischmann T., Inken Hilgendorf, Tobias Franiel (2018) Das Myelosarkom der Hypophyse – eine Rarität eines isolierten Rezidivs einer akuten myeloischen Leukämie, *Fortschr Röntgenstr*, 190: 273–274, DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-122080>
- 91 Friedman, T. C., E. Zuckerbraun, et al. (2007). "Dynamic pituitary MRI has high sensitivity and specificity for the diagnosis of mild Cushing's syndrome and should be part of the initial workup." *Horm Metab Res* 39(6): 451-456.
- 92 Fuyu Wang, Jiashu Zhang, Peng Wang, Tao Zhou, Xianghui Meng, Jinli Jiang (2018) Prediction of pituitary stalk position in pituitary adenomas by visualization of the hypothalamo-hypophyseal tract using diffusion tensor imaging tractography, *Medicine*, 97:10, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000010052>
- 93 Fuyu Wang, Jinli Jiang, Jiashu Zhang, Qun Wang (2017) Predicting pituitary stalk position by in vivo visualization of the hypothalamo-hypophyseal tract in craniopharyngioma using diffusion tensor imaging tractography, *Neurosurgical Review*, <https://doi.org/10.1007/s10143-017-0933-x>
- 94 Galland, F., M. C. Vantghem, et al. (2015). "Management of nonfunctioning pituitary incidentaloma." *Ann Endocrinol (Paris)* 76(3): 191-200.
- 95 Ganella, D. E., N. B. Allen, et al. (2015). "Early life stress alters pituitary growth during adolescence—a longitudinal study." *Psychoneuroendocrinology* 53: 185-194.
- 96 Garel, C., & Leger, J. (2007). Contribution of magnetic resonance imaging in non-tumoral hypopituitarism in children. *Hormone Research*, 67(4), 194–202.
- 97 Genovese E1, Maghnie M, Beluffi G, Villa A, Sammarchi L, Severi F, Campani R. Hypothalamic-pituitary vascularization in pituitary stalk transection syndrome: is the pituitary stalk really transected? The role of gadolinium-DTPA with spin-echo T1 imaging and turbo-FLASH technique. *Pediatr Radiol.* 1997 Jan;27(1):48-53.
- 98 Ghirardello, S., M. L. Garre, et al. (2007). "The diagnosis of children with central diabetes insipidus." *J Pediatr Endocrinol Metab* 20(3): 359-375.
- 99 Gibbs, W. N., E. S. Monuki, et al. (2006). "Pituicytoma: diagnostic features on selective carotid angiography and MR imaging." *AJNR Am J Neuroradiol* 27(8): 1639-1642.

- 100 Gilard, V. C. Alexandru, F. Proust, S. Derrey, P. Hanneber 2015_ Springer Science+Business Media New York 2015 Pituitary metastasis: is there still a place for neurosurgical treatment? O. Langlois.
- 101 Glynn, N. and A. Agha (2019). "The frequency and the diagnosis of pituitary dysfunction after traumatic brain injury." *Pituitary*. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00938-y>.
- 102 Grams A, E, Gempt J, Stahl A, Förschler A: Female Pituitary Size in Relation to Age and Hormonal Factors. *Neuroendocrinology* 2010;92:128-132. doi: 10.1159/000314196.
- 103 Guo P, Xu ZJ, Hu CE, Zheng YY, Xu DF. (2019) Rare empty sella syndrome found after postoperative hypotension and respiratory failure: A case report. *World J Clin Cases*; 7(5): 663-667, DOI: <https://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v7.i5.663>.
- 104 Gupta V, Aggarwal K, Nishant P, Arora RK. (2018) Rare case of sellar and suprasellar metastasis from Ewing's sarcoma of tibia, *J Neurosci Rural Pract*, 10:158-61, DOI: 10.4103/jnpr.jnpr_139_18.
- 105 Hagiwara, A., Y. Inoue, et al. (2003). "Comparison of growth hormone-producing and non-growth hormone-producing pituitary adenomas: imaging characteristics and pathologic correlation." *Radiology* 228(2): 533-538.
- 106 Hayashi, Y., Y. Sasagawa, et al. (2019). "Radiological and endocrinological evaluations with grading of hypothalamic perifocal edema caused by craniopharyngiomas." *Pituitary* 22(2):146-155.
- 107 Heshmati, H.M., V. Fatourech, S.A. Dagam, D.G. Piepgras (2001), Hypopituitarism caused by intrasellar aneurysms. *Mayo Clin. Proc.* 76(8), 789–793 [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)63222-9](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(11)63222-9).
- 108 Hilczer, Maciej & Szalecki, Mieczysław & Smyczynska, Joanna & Stawerska, Renata & Kaniewska, Danuta & Lewiński, Andrzej. (2005). Growth hormone (GH) secretion and pituitary size in children with short stature. Efficacy of GH therapy in GH-deficient children, depending on the pituitary size. *Neuro endocrinology letters*. 26. 447-52.
- 109 Hirsch D, Benbassat C, Toledano Y, et al. (2015) Pituitary imaging findings in male patients with hypogonadotrophic hypogonadism. *Pituitary*;18:494-9. <https://doi.org/10.1007/s11102-014-0601-x>.
- 110 Ibinaiye, P. O., Olarinoye-Akorede, S., Kajogbola, O., & Bakari, A. G. (2015). Magnetic Resonance Imaging Determination of Normal Pituitary Gland Dimensions in Zaria, Northwest Nigerian Population. *Journal of clinical imaging science*, 5, 29. doi:10.4103/2156-7514.157853.
- 111 Idowu, O. E., J. O. Obafunwa, et al. (2017). "Pituitary gland trauma in fatal nonsurgical closed traumatic brain injury." *Brain Inj* 31(3): 359-362.
- 112 Jagtap, S., V. S. V Acharya, et al. (2011). Ectopic posterior pituitary and stalk abnormality predicts severity and coexisting hormone deficiencies in patients with congenital growth hormone deficiency.
- 113 Jenny K. Hoang, Andrew R. Hoffman, R. Gilberto González, Max Wintermark, Bradley J. Glenn, Pari V. Pandharipande, Lincoln L. Berland, David J. Seidenwurm (2018) Management of Incidental Pituitary Findings on CT, MRI, and 18F-Fluorodeoxyglucose PET: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee , *J Am Coll Radiol*, 1-7, <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2018.03.037>.
- 114 John S, Avinash Kumar K, Nicola S, Sudarshan T, Prasad G. MRI Measurement of Normal Pituitary Size Using Volumetric Imaging in Scottish Patients. *Curr Trends Clin Med Imaging*. 2017; 1(3): 555563. DOI: 10.19080/CTCMI.2017.01.555563.
- 115 Ju KS, Bae HG, Park HK, Chang JC, Choi SK, Sim KB: Morphometric study of the korean adult pituitary glands and the diaphragma sellae. ***J Korean Neurosurg Soc* 47:42–47, 2010.**
- 116 Kanako Nosea, Toshiyasu Ogata, Jun Tsugawa, Tooru Inoue, Kazuki Nabeshima, Yoshio Tsuboi (2019) Pituitary metastasis of breast cancer mimicking IgG4-related hypophysitis, Case report, *eNeurologicalSci*, 14, 13-15, <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2018.11.014>.
- 117 Kandpal H, Seith A, Philip J, et al (2007). Partial duplication of the hypophysis in adult patients: report of 2 cases. *J Comput Assist Tomogr*; 31:365–367.
- 118 Katorza, E., J. P. Bault, et al. (2012). "Prenatal visualization of the pituitary gland using 2- and 3-dimensional sonography: comparison to prenatal magnetic resonance imaging." *J Ultrasound Med* 31(10): 1675-1680.
- 119 Kelly, D. F., I. T. Gonzalo, et al. (2000). "Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report." *J Neurosurg* 93(5): 743-752.
- 120 Kemp, S. F., C. A. Alter, et al. (2002). "Use of magnetic resonance imaging in short stature: data from National Cooperative Growth Study (NCGS) Substudy 8." *J Pediatr Endocrinol Metab* 15 Suppl 2: 675-679.
- 121 Kgosidialwa, O. and A. Agha (2019). "Hypopituitarism post traumatic brain injury (TBI): review." *Irish Journal of Medical Science* (1971 -). <https://doi.org/10.1007/s11845-019-02007-6>.
- 122 Khadilkar, V., H. Krishna Prasad, et al. (2014). Response of Indian Growth Hormone Deficient Children to Growth Hormone Therapy: Association with Pituitary Size.
- 123 Khawaja, N. M., B. M. Taher, et al. (2006). "Pituitary enlargement in patients with primary hypothyroidism." *Endocr Pract* 12(1): 29-34.
- 124 Kim LJ, Lekovic GP, White WL, Karis J. Preliminary Experience with 3-Tesla MRI and Cushing's Disease. *Skull Base*. 2007;17(4):273-277. doi:10.1055/s-2007-985196.

- 125 Kim S, Dillon WP, Hope TA, El-Sayed IH, van Zante A, Wu K, Masharani U, Ectopic thyroid-stimulating hormone-secreting pituitary adenoma of the nasopharynx diagnosed by 68Ga-DOTA-TATE PET/CT, *World Neurosurgery* (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.02.022>.
- 126 Kim, J. H., Ko, J. H., Kim, H. W., Ha, H. G., & Jung, C. K. (2009). Analysis of Empty Sella Secondary to the Brain Tumors. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 46(4), 355–359. <http://doi.org/10.3340/jkns.2009.46.4.355>.
- 127 Kinoshita, M., H. Tanaka, et al. (2015). "Pituitary-Targeted Dynamic Contrast-Enhanced Multisection CT for Detecting MR Imaging-Occult Functional Pituitary Microadenoma." *AJNR Am J Neuroradiol* 36(5): 904-908.
- 128 Kitamura, E., Y. Miki, et al. (2008). "T1 signal intensity and height of the anterior pituitary in neonates: correlation with postnatal time". *AJNR Am J Neuroradiol* 29(7): 1257-1260.
- 129 Komninos, J., V. Vlassopoulou, et al. (2004). "Tumors metastatic to the pituitary gland: case report and literature review." *J Clin Endocrinol Metab* 89(2): 574-580.
- 130 Kornienko, V. N., Pronin, I. N. (2009). *Diagnostic Neuroradiology*, 2009 Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- 131 Kornreich, L., G. Horev, et al. (1998). "MR findings in growth hormone deficiency: correlation with severity of hypopituitarism." *AJNR Am J Neuroradiol* 19(8): 1495-1499.
- 132 Koyama, T., H. Ueda, et al. (2004). "Radiologic manifestations of sarcoidosis in various organs." *Radiographics* 24(1): 87-104.
- 133 Kreutz, Julie, Laurent Vroonen, Françoise Cattin, Patrick Petrossians, Albert Thiry, Liliya Rostomyan, Luaba Tshibanda, Albert Beckers, Jean-François Bonneville (2015) Intensity of prolactinoma on T2-weighted magnetic resonance imaging: towards another gender difference, *Neuroradiology*, DOI 10.1007/s00234-015-1519-3.
- 134 Krishnan Ravindran, Brandon M. Zsigray, Michael P. Wemhoff, John D. Spencer, Ewa Borys, Chirag R. Patel, and Anand V. Germanwala (2019) Sellar Metastasis of Cervical Adenocarcinoma, *Case Reports in Neurological Medicine*, Vol. 2019, Article ID 9769657, 4 pages, <https://doi.org/10.1155/2019/9769657>.
- 135 Kuiper, Brandon & Babikian, Aline & Cruz, Wilfred. (2017). Metastatic Prostate Cancer Manifesting as Cavernous Sinus Syndrome—Case Report and Review of the Literature. *Oncology & Hematology Review (US)*. 13. 59. 10.17925/OHR.2017.13.01.59.
- 136 Kulkarni C, Moorthy S, Pullara SK, Rajeshkannan R, Unnikrishnan AG. Pituitary stalk transection syndrome: Comparison of clinico-radiological features in adults and children with review of literature. *The Indian Journal of Radiology & Imaging*. 2012;22(3):182-185.
- 137 Kurtoglu, Selim & Ozdemir, Ahmet & Hatipoglu, Nihal. (2019). Neonatal Hypopituitarism: Approaches to Diagnosis and Treatment. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 11. 4-12. 10.4274/jcrpe.galenos.2018.2018.0036.
- 138 Laino M. E., B. M., Giampietro A., Giordano F. M., De Marinis L., Tartaglione T. (2017). A rare cause of anterior pituitary deficiency: MR features of the Pituitary Stalk Interruption Syndrome. *ECR 2017*.
- 139 Laino M. E., C. S., Tartaglione T., Gaudino S., Verdolotti T., Colosimo C. (2017). MR appearance of the pituitary stalk in Primary Autoimmune Hypophysitis. *ECR 2017*. <http://dx.doi.org/10.1594/ecr2017/C-1705>.
- 140 Lee, H. B., S. T. Kim, et al. (2012). "Usefulness of the dynamic gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging with simultaneous acquisition of coronal and sagittal planes for detection of pituitary microadenomas." *Eur Radiol* 22(3): 514-518.
- 141 Livadas, S., D. J. Hadjidakis, et al. (2006). "Disappearance of a growth hormone secreting macro adenoma during long-term somatostatin analogue administration and recurrence following somatostatin withdrawal." *Hormones (Athens)* 5(1): 57-63.
- 142 Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J (eds) (2017) *WHO classification of tumours of endocrine organs*, 4th edn. IARC Press, Lyon.
- 143 Lopes, M.B.S. *Acta Neuropathol* (2017) 134: 521. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1769-8>
- 144 Lu Yiping, Xiong Ji, Geng Daoying, Yin Bo, (2015) Prediction of the consistency of pituitary adenoma: A comparative study on diffusion-weighted imaging and pathological results, *Journal of Neuroradiology*, Volume 43, Issue 3, ,Pages 186-194, ISSN 0150- 9861, <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2015.09.003>.
- 145 Lushchenkova, O. Lushchenkova, J. Muchart López, M. Rebollo, P. Casano Sancho, M. Gómez Chiari, M. Serrano Gimare; *Esplugues de Llobregat Complete Duplication Of The Pituitary Gland: Report Of Three Cases And Review Of Imaging Findings and Associated Anomalies* *ECR 2017*
- 146 Magalhaes, J. F., R. P. Bacchin, et al. (2014). "Breast cancer metastasis to the pituitary gland." *Arq Bras Endocrinol Metabol* 58(8): 869-872.
- 147 Maghnie, M., M. Altobelli, et al. (2004). "Idiopathic central diabetes insipidus is associated with abnormal blood supply to the posterior pituitary gland caused by vascular impairment of the inferior hypophyseal artery system." *J Clin Endocrinol Metab* 89(4): 1891-1896.

- 148 Maghnie, M., S. Ghirardello, et al. (2004). "Magnetic resonance imaging of the hypothalamus-pituitary unit in children suspected of hypopituitarism: who, how and when to investigate." *J Endocrinol Invest* 27(5): 496-509.
- 149 Maghnie, Mohamad & Lindberg, Anders & Koltowska-Häggström, Maria & Ranke, Michael. (2012). Magnetic resonance imaging of CNS in 15 043 children with GH deficiency in KIGS (Pfizer International Growth Database). *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 168. 10.1530/EJE-12-0801.
- 150 Manara, R. V. Citton, M. Rossetto, A. Padoan, and D. D'Avella Hypophyseal Triplication: Case Report and Embryologic Considerations *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2009 30: 1328-1329.
- 151 Manka C, Träber F, Gieseke J, Schild HH, Kuhl CK. Three-dimensional dynamic susceptibility-weighted perfusion MR imaging at 3.0 T: feasibility and contrast agent dose. *Radiology.* 2005 Mar;234(3):869-77. Epub 2005 Jan 21.
- 152 Marziali, S., F. Gaudiello, et al. (2004). "Evaluation of anterior pituitary gland volume in childhood using three-dimensional MRI." *Pediatric Radiology* 34(7): 547-551. <https://doi.org/10.1007/s00247-004-1208-6>.
- 153 Masayuki Kitagawa, Yoshihiro Yamanaka, Toru Adachi, Junitsu Ito, Kazutoshi Fukase, Ikuro Ohta and Tadashi Katagiri (2017) Hyponatremia with Loss of High Signal Intensity in the Posterior Pituitary Lobe on T1-weighted Magnetic Resonance Imaging, *Intern Med* 56: 3205-3209, <http://internmed.jp>, doi: 10.2169/internalmedicine.8616-16.
- 154 Mendel Castle-Kirszbaum, Tony Goldschlager, Benjamin Ho, Yi Yuen Wang, James King (2018) Twelve cases of pituitary metastasis: a case series and review of the literature, *Pituitary*, <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0899-x>.
- 155 Meyrignac O, et al. (2015) 3D TOF MR angiography to depict pituitary bright spot and to detect posterior pituitary lobe cyst: Original description at 3 T MR imaging. *J Neuroradiol*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurad.2015.04.009>.
- 156 Mezghani, A., H. Fourati, I. Maaloul, W. Feki, F. Hadj Kacem, M. Abid, E. Daoud, Z. Mnif (2018) Pituitary gland MRI correlation with serum prolactin level in macrolactinoma, Poster No.: C-0264, *ECR 2018*, DOI: 10.1594/ecr2018/C-0264.
- 157 Mitchell, L. A., P. Q. Thomas, et al. (2002). "Ectopic posterior pituitary lobe and periventricular heterotopia: cerebral malformations with the same underlying mechanism?" *AJNR Am J Neuroradiol* 23(9): 1475-1481.
- 158 Mitsuya, K., Y. Nakasu, et al. (2004). "Ectopic growth hormone-releasing adenoma in the cavernous sinus--case report." *Neurol Med Chir (Tokyo)* 44(7): 380-385.
- 159 Mohieldin, E., A. D. A. Mohamed, et al. (2016). Effect of Age and Gender Variation in Normal Pituitary Gland Height Using Magnetic Resonance Imaging.
- 160 Mukherjee, Sudipta & Hamid, R & Barua, K.K.. (2011). Pituitary adenomas: Correlation between size and hormone (GH & PRL) levels. *Pan Arab Journal of Neurosurgery*. 15. 15-19.
- 161 Muñoz López J. I. , H. V. A. C., Riveros Gilardi B., Santoscoy M., Gabutti J. A., Garay A., Rubalcava Ortega J., Higuera J.; (2017). Pituitary gland: beyond adenomas. *ECR 2017*.
- 162 Nagel, B. H., M. Palmbach, et al. (1997). "Magnetic resonance images of 91 children with different causes of short stature: pituitary size reflects growth hormone secretion." *Eur J Pediatr* 156(10): 758-763.
- 163 Nayil, Khurshed et al. Sellar-Suprasellar Tuberculomas in Children: 2 Cases and Literature Review *Pediatric Neurology* 2011, Volume 44 , Issue 6 , 463 - 466
- 164 Nidhi Shankar Kikkeri, Shivaraj Nagalli (2018) A Case Report on Pituitary Apoplexy Presenting as Acute Kidney Injury. *Cureus* 10(11): e3583. DOI 10.7759/cureus.3583
- 165 Noriaki Fukuhara, Naoko Inoshita, Mitsuo Yamaguchi-Okada, Keita Tatsushima, Akira Takeshita, Junko Ito, Yasuhiro Takeuchi, Shozo Yamada and Hiroshi Nishioka (2019) Outcomes of three-Tesla magnetic resonance imaging for the identification of pituitary adenoma in patients with Cushing's disease, *Endocrine Journal*, doi:10.1507/endocrj.EJ18-0458.
- 166 Ödev, K., Saklan, S., Sakarya, M.E., Atabek, M.E., Nayman, A. (2011). The comparison of the sensitivity of height and volume of the pituitary gland via MRG among childhood age group patients with pathologic short stature. *ECR 2011*. Vienna, Austria.
- 167 Oh C. W., G. F., Weerakkody Y. D. (2017). Pituitary Region Tumours: Not Always An Adenoma. *ECR2017*.
- 168 Omalkhaire M. Alshaikh, Sylvia L. Asa, Ozgur Mete, Shereen Ezzat (2019) An Institutional Experience of Tumor Progression to Pituitary Carcinoma in a 15-Year Cohort of 1055 Consecutive Pituitary Neuroendocrine Tumors, *Endocrine Pathology*, <https://doi.org/10.1007/s12022-019-9568-5>.
- 169 Ono E, Ozawa A, Matoba K, et al. Diagnostic Usefulness of 3 Tesla MRI of the Brain for Cushing Disease in a Child. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 2011;20(4):89-93. doi:10.1297/cpe.20.89.
- 170 Osborne, A., Preece, M. (June 2006). Intracranial Cysts: Radiologic-Pathologic Correlation and Imaging Approach. *RSNA 2006*. Volume 239 650-664.

- 171 Øystese, K. A. B., S. Hisanawi, et al. (2019). "Are volume measurements of non-functioning pituitary adenomas reliable?" *Endocrine* 63(1): 171-176. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1752-8>.
- 172 Özlem Kara, İhsan Esen, Derya Tepe, Nadide B. Gülleroğlu, Meltem Tayfun (2018) Relevance of Pituitary Gland Magnetic Resonance Imaging Results with Clinical and Laboratory Findings in Growth Hormone Deficiency, *Med Sci Monit*, 2018; 24: 9473-9478, DOI: 10.12659/MSM.911977.
- 173 Pečina, Hrvoje Ivan et al. "Age and sex related differences in normal pituitary gland and fossa volumes." *Frontiers in bioscience* 9 (2017): 204-213.
- 174 Peper, J. S., Brouwer, R. M., van Leeuwen, M., Schnack, H. G., Boomsma, D. I., Kahn, R. S., & Hulshoff Pol, H. E. (2010). *HPG-axis hormones during puberty: A study on the association with hypothalamic and pituitary volumes. Psychoneuroendocrinology*, 35(1), 133–140. doi:10.1016/j.psyneuen.2009.05.025.
- 175 Perozo, A. F., T. Figueiredo, et al. (2017). "Pituitary Hyperplasia in a Female Patient with a Severe Childhood Abuse History." *J Trauma Dissociation*: 1-7.
- 176 Pienaar M, Andronikou S, van Toorn R. MRI to demonstrate diagnostic features and complications of TBM not seen with CT. *Childs Nerv Syst*. 2009 Aug;25(8):941-7. doi: 10.1007/s00381-008-0785-3. Epub 2008 Dec 24.
- 177 Pierallini A et al (2006) Pituitary macroadenomas: preoperative evaluation of consistency with diffusion-weighted MR imaging--initial experience. *Radiology* 239(1):223–231.
- 178 Pinker, K. et al. The value of high-field MRI (3 T) in the assessment of sellar lesions *European Journal of Radiology*, Volume 54, Issue 3, 327 – 334.
- 179 Pirimoglu B, Ogul H, Ozkorucu-Yildiran D, Keskin-Yildirim Z, Kantarci M, Hypophyseal involvement of acute lymphoblastic leukemia, *World Neurosurgery* (2018), doi: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.09.069>.
- 180 Porcu M., L. V. A., Saba L., Thomsen C. E. (2017). The importance of the clinical data and imaging follow-up in the correct characterization of pituitary gland anomalous findings. *ECR 2017*.
- 181 Portocarrero-Ortiz, L., Bonifacio-Delgadillo, D., Sotomayor-González, A. et al. Pituitary (2010) 13: 230. doi:10.1007/s11102-010-0222-y.
- 182 Potorac, I., P. Petrossians, et al. (2015). "Pituitary MRI characteristics in 297 acromegaly patients based on T2-weighted sequences." *Endocr Relat Cancer* 22(2): 169-177.
- 183 Potorac, Iulia, Albert Beckers, Jean-François Bonneville (2017) T2-weighted MRI signal intensity as a predictor of hormonal and tumoral responses to somatostatin receptor ligands in acromegaly: a prospective, Pituitary, DOI 10.1007/s11102-017-0788-8.
- 184 Potorac, Iulia, Patrick Petrossians, Adrian F Daly et al. (2016) T2-weighted MRI signal predicts hormone and tumor responses to somatostatin analogs in acromegaly, *Endocrine-Related Cancer*, 23, 871–881, <http://erc.endocrinology-journals.org>, DOI: 10.1530/ERC-16-0356.
- 185 Pratiksha Yadav, Shubham Singhal, Surbhi Chauhan, Saumya Harit (2017) MRI Evaluation of Size and Shape of Normal Pituitary Gland: Age and Sex Related Changes, *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017 Dec, Vol-11(12): TC01-TC04, DOI: 10.7860/JCDR/2017/31034.10933
- 186 Quedi de Araujo e Silva, J., Araujo e Silva, G. Q., Pereira Portela, G., Cunha, C. F. J., Klaes, A. M., Scola, F. A., Hehn de Oliveira, F., Antunes, A. M., Duarte, J. Á.; (2017). Soft or firm pituitary adenoma? how to assist the neurosurgeon. *ECR 2017. Vienna Austria*.
- 187 Ranganathan, S., S. H. Lee, et al. (2013). "Magnetic resonance imaging finding of empty sella in obesity related idiopathic intracranial hypertension is associated with enlarged sella turcica." *Neuroradiology* 55(8): 955-961.
- 188 Rattananon, P., S. Saowapa, et al. (2019). "Pituitary crush." *Endocrine*. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-01866-4>.
- 189 Raveendranath, V., K. Nagarajan, et al. (2019). "Three-dimensional magnetic resonance-based morphometry of pituitary stalk." *La radiologia medica* 124(3): 206-210 <https://doi.org/10.1007/s11547-018-0956-6>.
- 190 Roldan-Valadez, Ernesto & García-Ulloa, Ana & Gonzalez-Gutierrez, Omar & Martinez-Lopez, Manuel. (2011). 3D volumetry comparison using 3T magnetic resonance imaging between normal and adenoma-containing pituitary glands. *Neurology India*. 59. 696-9. 10.4103/0028-3886.86543.
- 191 Rousset, P., F. Cattin, et al. (2009). "[Diagnostic significance of T2W hypointensity of the sella]". *J Radiol* 90(6): 693-705.
- 192 Ruken Yuksekkaya, Levent Aggunlu, Yusuf Oner, Halil Celik, Sergin Akpek, and Fatih Celikyay, "Assessment of T2-Weighted Coronal Magnetic Resonance Images in the Investigation of Pituitary Lesions," *ISRN Radiology*, vol. 2014, Article ID 650926, 6 pages, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/650926>.
- 193 Rupp D, Molitch ME. Pituitary stalk lesions (2008). *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. Aug 1;15(4):339-345. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3283050844>.
- 194 Ryals BD1, Brown DC, Levin SW. Duplication of the pituitary gland as shown by MR. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1993 Jan-Feb;14(1):137-9.

- 195 Saba, M., H. Ebrahimi, et al. (2015). Height, shape and anteroposterior diameter of normal pituitary gland in 15 to 40 years old population.
- 196 Salge-Arrieta, F. J., R. Carrasco-Moro, et al. (2019). "Clinical features, diagnosis and therapy of pituitary adenoma: an update." *Journal of Endocrinological Investigation* 42(4): 371-384. *J Endocrinol Invest* (2019) 42: 371. <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0923-z>.
- 197 Sanobar Bughio, Muhammad Ali, Arsalan Manzoor Mughal (2017) ESTIMATION OF PITUITARY GLAND VOLUME BY MAGNETIC RESONANCE IMAGING AND ITS CORRELATION WITH SEX AND AGE. *PJR*; 27(4): 304-308.
- 198 Sari S, Sari E, Akgun V, Ozcan E, Ince S, Saldır M et al (2014) Measures of pituitary gland and stalk: from neonate to adolescence. *J Pediatr Endocrinol Metab* 27:1071–1076.
- 199 Satogami, N., Y. Miki, et al. (2010). "Normal Pituitary Stalk: High-Resolution MR Imaging at 3T." *American Journal of Neuroradiology* 31(2): 355-359.
- 200 Scommegna S, Galeazzi D, Picone S, Farinelli E, Agostino R, Bozzao A, Boscherini B, Cianfarani S, Neonatal Identification of Pituitary Aplasia: A Life-Saving Diagnosis. *Horm Res Paediatr* 2004;62:10-16.
- 201 Smedova, A., M. Uçar, N. TOKGOZ, E. Ersöz (2018) Effectiveness of pituitary MRI and the necessity of contrast administration in pre-, post-operative and late period followup of pituitary adenomas, Poster No.: C-1618, ECR 2018, DOI: 10.1594/ecr2018/C-1618.
- 202 Sen, R., C. Sen, J. Pack, K.T. Block, J.G. Golfinos, V. Prabhu, F. Boada, O. Gonen, D. Kondziolka, and G. Fatterpekar (2017) Role of High-Resolution Dynamic Contrast-Enhanced MRI with Golden-Angle Radial Sparse Parallel Reconstruction to Identify the Normal Pituitary Gland in Patients with Macroadenomas, *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017 June ; 38(6): 1117–1121. doi:10.3174/ajnr.A5244.
- 203 Sezen Bozkurt Koseoglu, Funda Dinc Elibol (2018) Does the Pituitary Gland Volume Change in Polycystic Ovary Syndrome? *Gynecol Obstet Invest*, DOI: 10.1159/000489495.
- 204 Shah, Nayab & Abdul Rauf, Zakia & Gilani, Syed & Gilani, Syed & Malik, Sajid. (2019). Relationship of Pituitary Gland Size with Both Age & Gender on Magnetic Resonance Imaging in Patients Visiting a Private Diagnostic Center. 10.21276/sjams.2019.7.1.69.
- 205 Shields R, Mangla R, Almast J, Meyers S. Magnetic resonance imaging of sellar and juxtaseellar abnormalities in the paediatric population: an imaging review. *Insights into Imaging.* 2015;6(2):241-260.
- 206 Shimono, T., H. Hatabu, et al. (1999). "Rapid progression of pituitary hyperplasia in humans with primary hypothyroidism: demonstration with MR imaging." *Radiology* 213(2): 383-388.
- 207 Shivaprasad, K.S., Shivaprasad, Kollareddy Siddardha (2019) Pituitary Hyperplasia from Primary Hypothyroidism, *The New England Journal of Medicine*, Chana A. Sacks, M.D., Editor, 380;8, DOI: 10.1056/NEJMicm1805378.
- 208 Simmons GE, Suchnicki JE, Rak KM, et al. MR imaging of the pituitary stalk: size, shape, and enhancement pattern. *AJR Am J Roentgenol* 1992;159:375–77.
- 209 Singh, A., D. Kandasamy, et al. (2018). "Study of pituitary morphometry using MRI in Indian subjects." *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 22(5): 605-609.
- 210 Siwen Zhang, Ye Cheng, Guixia Wang, Yan Feng (2017) Physical development of pituitary and pituitary hypoplasia in children from neonate to adolescent: MRI assessment and comparison, *Int J Clin Exp Med* 2017;10(4):6360-6368, www.ijcem.com /ISSN:1940-5901/IJCEM0044967.
- 211 Smith, J. K. (2005). "Parasellar tumors: suprasellar and cavernous sinuses." *Top Magn Reson Imaging* 16(4): 307-315.
- 212 Smith, K. A., Leever, J. D., & Chamoun, R. B. (2015). Prediction of Consistency of Pituitary Adenomas by Magnetic Resonance Imaging. *Journal of neurological surgery. Part B, Skull base*, 76(5), 340–343. doi:10.1055/s-0035-1549005.
- 213 Sondag, M. J., A. S. Wattamwar, et al. (2012). "Case 179: Hereditary hemochromatosis." *Radiology* 262(3): 1037-1041.
- 214 Sonia Nagi (2016) Pituitary Gland Duplication and Triplication, Springer International Publishing Switzerland 2016 367 J.-F. Bonneville et al., MRI of the Pituitary Gland, DOI 10.1007/978-3-319-29043-0_57.
- 215 Souteiro, Pedro & Maia, Rúben & Santos-Silva, Rita & Figueiredo, Rita & Costa, Carla & Belo, S & Castro-Correia, Cíntia & Carvalho, Davide & Fontoura, Manuel. (2019). Pituitary incidentalomas in paediatric age are different from those described in adulthood. *Pituitary.* 10.1007/s11102-019-00940-4.
- 216 Stanley T. (2012). Diagnosis of growth hormone deficiency in childhood. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 19(1), 47–52. doi:10.1097/MED.0b013e32834ec952.
- 217 Stefanie Bette, Vicki M. Butenschön, Benedikt Wiestler, Alexander von Werder, Roland M. Schmid, Jens Lehmborg, Claus Zimmer, Bernhard Meyer, Jan S. Kirschke, Jens Gempt (2018) MRI criteria of subtypes of adenomas and epithelial cysts of the pituitary gland, *Neurosurgical Review*, <https://doi.org/10.1007/s10143-018-1049-7>

- 218 Stiebel-Kalish, H., Y. Kalish, R.H. Bar-On, A. Setton, Y. Niimi, A. Berenstein, M.J. Kupersmith (2005), Presentation, natural history, and management of carotid cavernous aneurysms. *Neurosurgery* 57(5), 850–857.
- 219 Suheil Albert Atallah-Yunes, Jackson Clark, Shazia Samanani, Myat Soe (2019) Small Cell Lung Cancer with Pituitary Metastasis Presenting as Secondary Adrenal Insufficiency: A Case Report and Literature Review, *Am J Case Rep*, 20: 207-211, DOI: 10.12659/AJCR.913388.
- 220 Sweta Da Silva Pereira, Jeevan A. Vernekar, Sachin Shashikant Amate, JAGADISH A. Cacodcar, Anish J. Vernekar. MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN EVALUATION OF PITUITARY ADENOMAS. *International Journal of Anatomy, Radiology and Surgery*[serial online] 2016 July.
- 221 Taghvaei, Mohammad & Tajik, Farzad & Zeinalizadeh, Mehdi & Ardalan, Farid & Ghanaati, Hossein. (2017). Is There Any Congruity Between Tumor Consistency in Pituitary Macroadenomas and Preoperative Diffusion Weighted Imaging and Apparent Diffusion Coefficient (ADC) Map?. *Archives of Neuroscience*. In Press. 10.5812/archneurosci.14553.
- 222 Takano, K., H. Utsunomiya, et al. (1999). "Normal development of the pituitary gland: assessment with three-dimensional MR volumetry". *AJNR Am J Neuroradiol* 20(2): 312-315.
- 223 Takashi Okazaki, Tetsu Niwa, Keiji Suzuki, Shuhei Shibukawa, Yutaka Imai (2018) Age related signal changes of the pituitary stalk on thin-slice magnetic resonance imaging in infants, *The Japanese Society of Child Neurology*, <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2018.11.009>.
- 224 Tartaglione T., Chiloiro S., Laino M. E. , Gaudino S. , Russo R., Colosimo C. MR features of each subtype of Primary Autoimmune Hypophysitis ECR 2017 doi:10.1594/ecr2017/C-1695.
- 225 Terano T, Seya A, Tamura Y, Yoshida S, Hirayama T. Characteristics of the pituitary gland in elderly subjects from magnetic resonance images: relationship to pituitary hormone secretion. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996 Sep;45(3):273–279.
- 226 Thotakura, A.K., M.R. Patibandla, M.K. Panigrahi, A. Mahadevan, Is it really possible to predict the consistency of a pituitary adenoma preoperatively?, Volume 5293, Issue 6, 12/2017, Pages 433-482, ISSN 0028-3770, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuchi.2017.06.003>.
- 227 Tjornstrand, A., K. Gunnarsson, et al. (2014). "The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001-2011." *Eur J Endocrinol* 171(4): 519-526.
- 228 Towhidur Rahman, Md & Sharif, Md & Mohiuddin, AS. (2018). Three-dimensional pituitary gland volume on MRI - A normative study. *KYAMC Journal*. 9. 53. 10.3329/kyamcj.v9i2.38147.
- 229 Trattinig, S., A. Ba-Ssalamah, et al. (2003). "[Imaging of tumors of the pituitary gland]." *Wien Klin Wochenschr* 115 Suppl 2: 23-27.
- 230 Trattinig, S., A. Ba-Ssalamah, et al. (2003). "MR contrast agent at high-field MRI (3 Tesla)." *Top Magn Reson Imaging* 14(5): 365-375.
- 231 Tsai, S. L., & Laffan, E. (2013). Congenital Growth Hormone Deficiency - A Review with a Focus on Neuroimaging. *European endocrinology*, 9(2), 136–140. doi:10.17925/EE.2013.09.02.136.
- 232 Unlu E, Unlu BS, Turamanlar O, Acay MB, Kacar E, Yıldız Y, Verim O, Okur N, Balçık C, Tasgetiren S, Yucel A. Alterations in pituitary gland volume in polycystic ovary syndrome: a structural magnetic resonance imaging study. *Clin Imaging*. 2015 May-Jun;39(3):449-53.
- 233 Van Damme S., B. W., Jans L. , Herregods N., Verstraete K. L., Achten E., Deblaere K. Embryology, anatomy and pathology of the pituitary gland and perisellar region: MR imaging features. *ECR 2008*.
- 234 Van der Linden, A. S. A., Hendrik W. van Es (2007) Pituitary Stalk Transection Syndrome with Ectopic Posterior Pituitary Gland. *RSNA Volume 243: Pages 594-597*.
- 235 Vara Cilla, R., T. CORBALAN, J. M. Sánchez Reyes, J. Vega villar, L. Núñez Moreno; MRI of sellar and yuxtaseilar region: anatomical approach and pathology review *ECR2017*.
- 236 Vasilev, V., L. Rostomyan, et al. (2016). "MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Pituitary 'incidentaloma': neuroradiological assessment and differential diagnosis." *Eur J Endocrinol* 175(4): R171-184.
- 237 Vaz, N., Vas, D., Berenguer, J., Olondo, M. L. , Bargalló Alabart, N. , Oleaga Zufiría, L., Pujol Farre, M. T., Capurro, S. , Cardenal, C. ; (2016). Hypophysitis associated with immunomodulatory therapies. *ECR 2016*.
- 238 Venieratos, D., S. Anagnostopoulou, et al. "A new morphometric method for the sella turcica and the hypophyseal fossa and its clinical relevance." *Folia Morphol (Warsz)* 64(4): 240-247. 2005.
- 239 Verrees, M., B. M. Arafah, et al. (2004). "Pituitary tumor apoplexy: characteristics, treatment, and outcomes." *Neurosurg Focus* 16(4): E6.
- 240 Vinayagamani, S., Bejoy Thomas, Jaypalsinh Gohil, Sabarish Sekar, Prakash Nair, Chandrasekharan Kesavadas (2019) Bipartite craniopharyngeal canal with a lipoma and cephalocele: a previously unreported entity, CASE REPORT - PEDIATRIC NEUROSURGERY, *Acta Neurochirurgica*, <https://doi.org/10.1007/s00701-018-03795-z>.
- 241 Vittore CP, Murray RA, Martin LS (2005) Case 79: pituitary duplication. *Radiology* 234:411–414.
- 242 Wang C-Y, Chung H-W, Cho N-Y et al (2011) Idiopathic growth hormone deficiency in the morphologically normal pituitary gland is associated with perfusion delay. *Radiology* 258:213–221.

- 243 Wang, C. Z., L. L. Guo, et al. (2017). "Pituitary Stalk Interruption Syndrome: From Clinical Findings to Pathogenesis." *J Neuroendocrinol* 29(1).
- 244 Wang, Qian & Hu, Yanyan & Li, Guimei & Sun, Xiaojun. (2013). Pituitary stalk interruption syndrome in 59 children: The value of MRI in assessment of pituitary functions. *European journal of pediatrics*. 173. 10.1007/s00431-013-2214-1.
- 245 Wang, S., Lin, K., Xiao, D., Wei, L., & Zhao, L. (2018). The Relationship Between Posterior Pituitary Bright Spot on Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Postoperative Diabetes Insipidus for Pituitary Adenoma Patients. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 24, 6579–6586. doi:10.12659/MSM.908349.
- 246 Watanabe, K., S. Kakeda, et al. (2012). "Delineation of optic nerves and chiasm in close proximity to large suprasellar tumors with contrast-enhanced FIESTA MR imaging." *Radiology* 264(3):852-858.
- 247 Wolfsberger, S., A. Ba-Ssalamah, et al. (2004). "Application of three-tesla magnetic resonance imaging for diagnosis and surgery of sellar lesions." *J Neurosurg* 100(2): 278-286.
- 248 Wong, A. P.-Y., Pipitone, J., Park, M. T. M., Dickie, E. W., Leonard, G., Perron, M., ... Paus, T. (2014). *Estimating volumes of the pituitary gland from T1-weighted magnetic-resonance images: Effects of age, puberty, testosterone, and estradiol. NeuroImage*, 94, 216–221. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.02.030.
- 249 Xi Chen, Yusheng Tong, Zhifeng Shi, Hong Chen, Zhong Yang, Yuanyuan Wang, Liang Chen and Jinhua Yu (2019) Noninvasive molecular diagnosis of craniopharyngioma with MRI-based radiomics approach, *BMC Neurology*, 19:6, <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1216-z>.
- 250 Yamamoto, A., H. Oba, et al. (2013). "Influence of age and sex on signal intensities of the posterior lobe of the pituitary gland on T1-weighted images from 3 T MRI." *Japanese Journal of Radiology* 31(3): 186-191. <https://doi.org/10.1007/s11604-012-0168-2>.
- 251 Yamasaki, F., K. Kurisu, et al. (2005). "Apparent diffusion coefficient of human brain tumors at MR imaging." *Radiology* 235(3): 985-991.
- 252 Yamashita, S., L. A. Resende, et al. (2014). "A radiologic morphometric study of sellar, infrassellar and parasellar regions by magnetic resonance in adults." *Springerplus* 3: 291.
- 253 Yasuyuki Kinoshita, Fumiyuki Yamasaki, Atsushi Tominaga, Satoshi Usui, Kaoru Kurisu (2018) Physiologic pituitary hyperplasia causing visual disturbance during adolescence, Case report, *Journal of Clinical Neuroscience*, <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.11.016>
- 254 Yuya Sato, Satomi Koyama, Shigeo Kuwashima, Masaya Kato, Mayuko Okuya, Keitaro Fukushima, Hidemitsu Kurosawa, Osamu Arisaka (2017) Central hypothyroidism in a pediatric case of primary acute monoclastic leukemia with central nervous system infiltration. A case report, *Medicine*, 96:26, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000007329>.
- 255 Zhang, Zengfang & Sun, Xiaolin & Wang, Cuiyan & Wang, Guangbin & Zhao, Bin. (2015). Magnetic Resonance Imaging Findings in Kallmann Syndrome: 14 Cases and Review of the Literature. *Journal of computer assisted tomography*. 40. 10.1097/RCT.0000000000000334.
- 256 Zielinski, G., M. Maksymowicz, et al. (2013). Double, synchronous pituitary adenomas causing acromegaly and Cushing's disease. A case report and review of literature. *Endocr Pathol* 24(2):92-99.
- 257 Zielinski, G., P. Witek, et al. (2013). "Spontaneous regression of non-functioning pituitary adenoma due to pituitary apoplexy following anticoagulation treatment - a case report and review of the literature." *Endokrynol Pol* 64(1): 54-58.
- 258 Ziquan Li, Chengxian Yang, Xinjie Bao, Yong Yao, Ming Feng, Kan Deng, Xiaohai Liu, Bing Xing, Renzhi Wang (2018) Secondary pituitary abscess following transsphenoidal surgery with recurrent meningitis, *Medicine*, 97:48(e13458), <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000013458>.

VII. ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Менструация по възраст (крос-табулация)

Време на изследването	Пациенти	ВЪЗРАСТ - Години							Общо
		1-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	
От 1-10 на М. Цикъл	Брой	0	7	24	20	14	0	0	65
	%	0,00%	30,40%	40,00%	37,00%	21,90%	0,00%	0,00%	29,30%
От 11-20 на М. Цикъл	Брой	0	8	18	12	7	0	0	45
	%	0,00%	34,80%	30,00%	22,20%	10,90%	0,00%	0,00%	20,30%
От 21-30 на М. Цикъл	Брой	0	1	9	9	3	0	0	22
	%	0,00%	4,30%	15,00%	16,70%	4,70%	0,00%	0,00%	9,90%
Още няма менструация	Брой	3	1	0	0	0	0	0	4
	%	100,00%	4,30%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	1,80%
Нередовна менструация	Брой	0	4	3	9	7	0	0	23
	%	0,00%	17,40%	5,00%	16,70%	10,90%	0,00%	0,00%	10,40%
Първична аменорея	Брой	0	1	0	0	0	0	0	1
	%	0,00%	4,30%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,50%
Вторична аменорея	Брой	0	1	6	2	3	0	0	12
	%	0,00%	4,30%	10,00%	3,70%	4,70%	0,00%	0,00%	5,40%
Индуцирана менопауза	Брой	0	0	0	0	4	0	0	4
	%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	6,30%	0,00%	0,00%	1,80%
Физиологична менопауза	Брой	0	0	0	0	26	11	7	44
	%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	40,60%	100,00%	100,00%	19,80%
По време на бременност	Брой	0	0	0	1	0	0	0	1
	%	0,00%	0,00%	0,00%	1,90%	0,00%	0,00%	0,00%	0,50%
Кърмачка 4 м. след раж.	Брой	0	0	0	1	0	0	0	1
	%	0,00%	0,00%	0,00%	1,90%	0,00%	0,00%	0,00%	0,50%
Общо	Брой	3	23	60	54	64	11	7	222
	%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

Статистически тестове за данните от дължината и височината на хипофизата при двата пола

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Дължина в САГ равнина mm	Equal variances assumed	13,532	,000	-3,354	211	,001	-,78820	,23500	-1,25146	-,32494
	Equal variances not assumed			-2,657	56,027	,010	-,78820	,29665	-1,38245	-,19395
Височина в САГ равнина mm	Equal variances assumed	,574	,449	-3,714	216	,000	-,90766	,24437	-1,38931	-,42601
	Equal variances not assumed			-3,456	70,798	,001	-,90766	,26267	-1,43143	-,38389

Статистически тестове за данните от широчината и обема на хипофизата при двата пола

	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	Asymp. Sig. (2-tailed)	Monte Carlo Sig. (2-tailed)		Monte Carlo Sig. (1-tailed)		a Based on 10000 sampled tables with starting seed 2000000.	b Grouping Variable: пол		
					Sig.	99% Confidence Interval		Sig.			99% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound				Lower Bound	Upper Bound
Широчина в КОР равнина mm	2498,000	3579,000	-3,629	,000	,000(a)	,000	,000	,000(a)	,000	,000		
Обем mm ³	1785,000	2866,000	-5,555	,000	,000(a)	,000	,000	,000(a)	,000	,000		

Приложение 2

Статистика на размерите на хипофизата по възраст - мъже и жени

		ВЪЗРАСТ Мъже- години	Дължина на хипофизата в САГ равнина mm	Широчина на хипофизата в КОР равнина mm	Височина на хипофизата в САГ равнина mm	Обем на хипофизата mm ³
ВЪЗРАСТ - Мъже	Pearson Correlation	1	,579(**)	,091	-,100	,169
	Sig. (2- tailed)		,000	,550	,495	,260
	N	79	46	46	49	46
Дължина на хипофизата в САГ равнина mm	Pearson Correlation	,579(**)	1	,148	,006	,478(**)
	Sig. (2- tailed)	,000		,326	,969	,001
	N	46	46	46	46	46
Широчина на хипофизата в КОР равнина mm	Pearson Correlation	,091	,148	1	,277	,608(**)
	Sig. (2- tailed)	,550	,326		,063	,000
	N	46	46	46	46	46
Височина на хипофизата в САГ равнина mm	Pearson Correlation	-,100	,006	,277	1	,777(**)
	Sig. (2- tailed)	,495	,969	,063		,000
	N	49	46	46	49	46
Обем на хипофизата mm ³	Pearson Correlation	,169	,478(**)	,608(**)	,777(**)	1
	Sig. (2- tailed)	,260	,001	,000	,000	
	N	46	46	46	46	46

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

		ВЪЗРАСТ- Жени- години	Дължина на хипофизата в САГ равнина mm	Широчина на хипофизата в КОР равнина mm	Височина на хипофизата в САГ равнина mm	Обем на хипофизата mm ³	
Spearman's rho	ВЪЗРАСТ – Жени	Correlation Coefficient	1,000	,008	,034	-,268(**)	-,200(**)
		Sig. (2- tailed)		,918	,660	,000	,010
		N	222	167	167	169	167
	Дължина на хипофизата в САГ равнина mm	Correlation Coefficient	,008	1,000	-,005	,208(**)	,491(**)
		Sig. (2- tailed)	,918		,947	,007	,000
		N	167	167	167	167	167
	Широчина на хипофизата в КОР равнина mm	Correlation Coefficient	,034	-,005	1,000	,010	,356(**)
		Sig. (2- tailed)	,660	,947		,902	,000
		N	167	167	167	167	167
	Височина на хипофизата в САГ равнина mm	Correlation Coefficient	-,268(**)	,208(**)	,010	1,000	,851(**)
		Sig. (2- tailed)	,000	,007	,902		,000
		N	169	167	167	169	167
	Обем на хипофизата mm ³	Correlation Coefficient	-,200(**)	,491(**)	,356(**)	,851(**)	1,000
		Sig. (2- tailed)	,010	,000	,000	,000	
		N	167	167	167	167	167

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Приложение 3

Статистика на размерите на хипофизата по ръст - мъже

			РЪСТ - Мъже	Дължина на хипофизата в САГ равнина mm	Широчина на хипофизата в КОР равнина mm	Височина на хипофизата в САГ равнина mm	Обем на хипофизата mm ³
Spearman's rho	РЪСТ - Мъже	Pearson Correlation	1,000	,513(**)	,367(*)	-,128	,287
		Sig. (2- tailed)	.	,000	,012	,381	,053
		N	79	46	46	49	46
	Дължина на хипофизата в САГ равнина mm	Pearson Correlation	,513(**)	1,000	,173	,016	,534(**)
		Sig. (2- tailed)	,000	.	,251	,918	,000
		N	46	46	46	46	46
	Широчина на хипофизата в КОР равнина mm	Pearson Correlation	,367(*)	,173	1,000	,125	,483(**)
		Sig. (2- tailed)	,012	,251	.	,407	,001
		N	46	46	46	46	46
	Височина на хипофизата в САГ равнина mm	Pearson Correlation	-,128	,016	,125	1,000	,749(**)
		Sig. (2- tailed)	,381	,918	,407	.	,000
		N	49	46	46	49	46
	Обем на хипофизата mm ³	Pearson Correlation	,287	,534(**)	,483(**)	,749(**)	1,000
		Sig. (2- tailed)	,053	,000	,001	,000	.
		N	46	46	46	46	46
** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).							
* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).							

Приложение 4

Статистика на размерите на хипофизата по тегло – мъже и жени

			ТЕГЛО- Мъже	Дължина на хипофизата в САГ равнина mm	Широчина на хипофизата в КОР равнина mm	Височина на хипофизата в САГ равнина mm	Обем на хипофизата mm ³	
Spearman's rho	ТЕГЛО - Мъже	Pearson Correlation	1,000	,485(**)	,291(*)	-,073	,308(*)	
		Sig. (2-tailed)	.	,001	,050	,618	,037	
		N	79	46	46	49	46	
	Дължина на хипофизата в САГ равнина mm	Pearson Correlation	,485(**)	1,000	,173	,016	,534(**)	
		Sig. (2-tailed)	,001	.	,251	,918	,000	
		N	46	46	46	46	46	
	Широчина на хипофизата в КОР равнина mm	Pearson Correlation	,291(*)	,173	1,000	,125	,483(**)	
		Sig. (2-tailed)	,050	,251	.	,407	,001	
		N	46	46	46	46	46	
	Височина на хипофизата в САГ равнина mm	Pearson Correlation	-,073	,016	,125	1,000	,749(**)	
		Sig. (2-tailed)	,618	,918	,407	.	,000	
		N	49	46	46	49	46	
	Обем на хипофизата mm³	Pearson Correlation	,308(*)	,534(**)	,483(**)	,749(**)	1,000	
		Sig. (2-tailed)	,037	,000	,001	,000	.	
		N	46	46	46	46	46	
	** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).							
	* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).							

			ТЕГЛО - Жени	Дължина на хипофизата в САГ равнина mm	Широчина на хипофизата в КОР равнина mm	Височина на хипофизата в САГ равнина mm	Обем на хипофизата mm ³	
Spearman's rho	ТЕГЛО - Жени	Correlation Coefficient	1,000	,028	,101	-,235(**)	-,147	
		Sig. (2-tailed)	.	,719	,193	,002	,058	
		N	222	167	167	169	167	
	Дължина на хипофизата в САГ равнина mm	Correlation Coefficient	,028	1,000	-,005	,208(**)	,491(**)	
		Sig. (2-tailed)	,719	.	,947	,007	,000	
		N	167	167	167	167	167	
	Широчина на хипофизата в КОР равнина mm	Correlation Coefficient	,101	-,005	1,000	,010	,356(**)	
		Sig. (2-tailed)	,193	,947	.	,902	,000	
		N	167	167	167	167	167	
	Височина на хипофизата в САГ равнина mm	Correlation Coefficient	-,235(**)	,208(**)	,010	1,000	,851(**)	
		Sig. (2-tailed)	,002	,007	,902	.	,000	
		N	169	167	167	169	167	
	Обем на хипофизата mm³	Correlation Coefficient	-,147	,491(**)	,356(**)	,851(**)	1,000	
		Sig. (2-tailed)	,058	,000	,000	,000	.	
		N	167	167	167	167	167	
	** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).							

Приложение 5

Статистика на размерите на аденохипофизата при двата пола

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Широчина на аденохипофизата в КОР равнина mm	Equal variances assumed	3,120	,079	-2,080	212	,039	-,83326	,40061	-1,62294	-,04358
	Equal variances not assumed			-1,867	62,829	,067	-,83326	,44635	-1,72526	,05874
Височина на аденохипофизата в САГ равнина mm	Equal variances assumed	,407	,524	-3,497	212	,001	-,87855	,25125	-1,37381	-,38328
	Equal variances not assumed			-3,238	65,020	,002	-,87855	,27134	-1,42045	-,33664

			Дължина на аденохипофизата в САГ равнина mm	Обем на аденохипофизата mm ³
Mann-Whitney U			2698,000	1887,000
Wilcoxon W			3779,000	2968,000
Z			-3,134	-5,313
Asymp. Sig. (2-tailed)			,002	,000
Monte Carlo Sig. (2-tailed)	Sig.		,002(a)	,000(a)
	99% Confidence Interval	Lower Bound	,001	,000
		Upper Bound	,003	,000
Monte Carlo Sig. (1-tailed)	Sig.		,002(a)	,000(a)
	99% Confidence Interval	Lower Bound	,001	,000
		Upper Bound	,002	,000
a Based on 10000 sampled tables with starting seed 926214481.				
b Grouping Variable: пол				

Приложение 6

Статистика на размерите на аденохипофизата по възраст при двата пола

			ВЪЗРАСТ - Всички	Дължина на аденохипофизата в САГ равнина mm	Широчина на аденохипофизата в КОР равнина mm	Височина на аденохипофизата в САГ равнина mm	Обем на аденохипофизата mm ³
Spearman's rho	ВЪЗРАСТ - Всички	Correlation Coefficient	1,000	,227(**)	,230(**)	-,178(**)	,089
		Sig. (2-tailed)	.	,001	,001	,009	,192
		N	301	214	214	214	214
	Дължина на аденохипофизата в САГ равнина mm	Correlation Coefficient	,227(**)	1,000	,113	,157(*)	,574(**)
		Sig. (2-tailed)	,001	.	,099	,022	,000
		N	214	214	214	214	214
	Широчина на аденохипофизата в КОР равнина mm	Correlation Coefficient	,230(**)	,113	1,000	,034	,556(**)
		Sig. (2-tailed)	,001	,099	.	,618	,000
		N	214	214	214	214	214
	Височина на аденохипофизата в САГ равнина mm	Correlation Coefficient	-,178(**)	,157(*)	,034	1,000	,666(**)
		Sig. (2-tailed)	,009	,022	,618	.	,000
		N	214	214	214	214	214
	Обем на аденохипофизата mm ³	Correlation Coefficient	,089	,574(**)	,556(**)	,666(**)	1,000
		Sig. (2-tailed)	,192	,000	,000	,000	.
		N	214	214	214	214	214

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).
* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Статистика на размерите на аденохипофизата по възраст – мъже

		ВЪЗРАСТ - Мъже	Дължина на аденохипофизата в САГ равнина mm	Широчина на аденохипофизата в КОР равнина mm	Височина на аденохипофизата в САГ равнина mm	Обем на аденохипофизата mm ³
ВЪЗРАСТ - Мъже	Pearson Correlation	1	,522(**)	,389(**)	-,144	,354(*)
	Sig. (2-tailed)	.	,000	,008	,340	,016
	N	79	46	46	46	46
Дължина на аденохипофизата в САГ равнина mm	Pearson Correlation	,522(**)	1	,295(*)	,088	,590(**)
	Sig. (2-tailed)	,000	.	,046	,560	,000
	N	46	46	46	46	46
Широчина на аденохипофизата в КОР равнина mm	Pearson Correlation	,389(**)	,295(*)	1	,136	,699(**)
	Sig. (2-tailed)	,008	,046	.	,368	,000
	N	46	46	46	46	46
Височина на аденохипофизата в САГ равнина mm	Pearson Correlation	-,144	,088	,136	1	,614(**)
	Sig. (2-tailed)	,340	,560	,368	.	,000
	N	46	46	46	46	46
Обем на аденохипофизата mm ³	Pearson Correlation	,354(*)	,590(**)	,699(**)	,614(**)	1
	Sig. (2-tailed)	,016	,000	,000	,000	.
	N	46	46	46	46	46

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).
* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Приложение 7

Статистика на размерите на аденохипофизата по възраст – мъже. Nonparametric Correlations.

			ВЪЗРАСТ - Мъже	Дължина на аденохипофизата в САГ равнина mm	Широчина на аденохипофизата в КОР равнина mm	Височина на аденохипофизата в САГ равнина mm	Обем на аденохипофизата mm ³
Spearman's rho	ВЪЗРАСТ - Мъже	Correlation Coefficient	1,000	,571(**)	,382(**)	-,161	,420(**)
		Sig. (2-tailed)	.	,000	,009	,287	,004
		N	79	46	46	46	46
	Дължина на аденохипофизата в САГ равнина mm	Correlation Coefficient	,571(**)	1,000	,252	,003	,663(**)
		Sig. (2-tailed)	,000	.	,091	,983	,000
		N	46	46	46	46	46
	Широчина на аденохипофизата в КОР равнина mm	Correlation Coefficient	,382(**)	,252	1,000	-,026	,610(**)
		Sig. (2-tailed)	,009	,091	.	,865	,000
		N	46	46	46	46	46
	Височина на аденохипофизата в САГ равнина mm	Correlation Coefficient	-,161	,003	-,026	1,000	,492(**)
		Sig. (2-tailed)	,287	,983	,865	.	,001
		N	46	46	46	46	46
	Обем на аденохипофизата mm ³	Correlation Coefficient	,420(**)	,663(**)	,610(**)	,492(**)	1,000
		Sig. (2-tailed)	,004	,000	,000	,001	.
		N	46	46	46	46	46

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Статистика на размерите на аденохипофизата по възраст - жени

			ВЪЗРАСТ - Жени	Дължина на аденохипофизата в САГ равнина mm	Широчина на аденохипофизата в КОР равнина mm	Височина на аденохипофизата в САГ равнина mm	Обем на аденохипофизата mm ³
Spearman's rho	ВЪЗРАСТ - Жени	Correlation Coefficient	1,000	,084	,181(*)	-,265(**)	-,049
		Sig. (2-tailed)	.	,280	,019	,001	,531
		N	222	168	168	168	168
	Дължина на аденохипофизата в САГ равнина mm	Correlation Coefficient	,084	1,000	,039	,114	,536(**)
		Sig. (2-tailed)	,280	.	,619	,140	,000
		N	168	168	168	168	168
	Широчина на аденохипофизата в КОР равнина mm	Correlation Coefficient	,181(*)	,039	1,000	-,042	,514(**)
		Sig. (2-tailed)	,019	,619	.	,586	,000
		N	168	168	168	168	168
	Височина на аденохипофизата в САГ равнина mm	Correlation Coefficient	-,265(**)	,114	-,042	1,000	,615(**)
		Sig. (2-tailed)	,001	,140	,586	.	,000
		N	168	168	168	168	168
	Обем на аденохипофизата mm ³	Correlation Coefficient	-,049	,536(**)	,514(**)	,615(**)	1,000
		Sig. (2-tailed)	,531	,000	,000	,000	.
		N	168	168	168	168	168

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Приложение 8

Статистика на размерите на аденохипофизата по ръст - мъже. Nonparametric Correlations

			РЪСТ - Мъже	Дължина на хипофизата в САГ равнина mm	Широчина на хипофизата в КОР равнина mm	Височина на хипофизата в САГ равнина mm	Обем на хипофизата mm ³
Spearman's rho	РЪСТ - Мъже	Correlation Coefficient	1,000	,561(**)	,271	-,070	,473(**)
		Sig. (2-tailed)	.	,000	,068	,642	,001
		N	79	46	46	46	46
	Дължина на хипофизата в САГ равнина mm	Correlation Coefficient	,561(**)	1,000	,252	,003	,663(**)
		Sig. (2-tailed)	,000	.	,091	,983	,000
		N	46	46	46	46	46
	Широчина на хипофизата в КОР равнина mm	Correlation Coefficient	,271	,252	1,000	-,026	,610(**)
		Sig. (2-tailed)	,068	,091	.	,865	,000
		N	46	46	46	46	46
	Височина на хипофизата в САГ равнина mm	Correlation Coefficient	-,070	,003	-,026	1,000	,492(**)
		Sig. (2-tailed)	,642	,983	,865	.	,001
		N	46	46	46	46	46
	Обем на хипофизата mm ³	Correlation Coefficient	,473(**)	,663(**)	,610(**)	,492(**)	1,000
		Sig. (2-tailed)	,001	,000	,000	,001	.
		N	46	46	46	46	46

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Размери на аденохипофизата по тегло – за двата пола. Nonparametric Correlations

			ТЕГЛО - всички	Дължина на хипофизата в САГ равнина mm	Широчина на хипофизата в КОР равнина mm	Височина на хипофизата в САГ равнина mm	Обем на хипофизата mm ³
Spearman's rho	ТЕГЛО - всички	Correlation Coefficient	1,000	,076	,089	-,261(**)	-,095
		Sig. (2-tailed)	.	,271	,196	,000	,165
		N	301	214	214	214	214
	Дължина на хипофизата в САГ равнина mm	Correlation Coefficient	,076	1,000	,113	,157(*)	,574(**)
		Sig. (2-tailed)	,271	.	,099	,022	,000
		N	214	214	214	214	214
	Широчина на хипофизата в КОР равнина mm	Correlation Coefficient	,089	,113	1,000	,034	,556(**)
		Sig. (2-tailed)	,196	,099	.	,618	,000
		N	214	214	214	214	214
	Височина на хипофизата в САГ равнина mm	Correlation Coefficient	-,261(**)	,157(*)	,034	1,000	,666(**)
		Sig. (2-tailed)	,000	,022	,618	.	,000
		N	214	214	214	214	214
	Обем на хипофизата mm ³	Correlation Coefficient	-,095	,574(**)	,556(**)	,666(**)	1,000
		Sig. (2-tailed)	,165	,000	,000	,000	.
		N	214	214	214	214	214

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Приложение 9

Статистика на размерите на аденохипофизата по тегло - Мъже. Nonparametric Correlations

			ТЕГЛО - Мъже	Дължина на хипофизата в САГ равнина mm	Широчина на хипофизата в КОР равнина mm	Височина на хипофизата в САГ равнина mm	Обем на хипофизата mm ³
Spearman's rho	ТЕГЛО - Мъже	Correlation Coefficient	1,000	,511(**)	,381(**)	-,025	,548(**)
		Sig. (2- tailed)	.	,000	,009	,868	,000
		N	79	46	46	46	46
	Дължина на хипофизата в САГ равнина mm	Correlation Coefficient	,511(**)	1,000	,252	,003	,663(**)
		Sig. (2- tailed)	,000	.	,091	,983	,000
		N	46	46	46	46	46
	Широчина на хипофизата в КОР равнина mm	Correlation Coefficient	,381(**)	,252	1,000	-,026	,610(**)
		Sig. (2- tailed)	,009	,091	.	,865	,000
		N	46	46	46	46	46
	Височина на хипофизата в САГ равнина mm	Correlation Coefficient	-,025	,003	-,026	1,000	,492(**)
		Sig. (2- tailed)	,868	,983	,865	.	,001
		N	46	46	46	46	46
	Обем на хипофизата mm ³	Correlation Coefficient	,548(**)	,663(**)	,610(**)	,492(**)	1,000
		Sig. (2- tailed)	,000	,000	,000	,001	.
		N	46	46	46	46	46

Размери на аденохипофизата по тегло - Жени. Nonparametric Correlations

			ТЕГЛО - Жени	Дължина на хипофизата в САГ равнина mm	Широчина на хипофизата в КОР равнина mm	Височина на хипофизата в САГ равнина mm	Обем на хипофизата mm ³
Spearman's rho	ТЕГЛО - Жени	Correlation Coefficient	1,000	,044	,064	-,233(**)	-,084
		Sig. (2- tailed)	.	,568	,411	,002	,279
		N	222	168	168	168	168
	Дължина на хипофизата в САГ равнина mm	Correlation Coefficient	,044	1,000	,039	,114	,536(**)
		Sig. (2- tailed)	,568	.	,619	,140	,000
		N	168	168	168	168	168
	Широчина на хипофизата в КОР равнина mm	Correlation Coefficient	,064	,039	1,000	-,042	,514(**)
		Sig. (2- tailed)	,411	,619	.	,586	,000
		N	168	168	168	168	168
	Височина на хипофизата в САГ равнина mm	Correlation Coefficient	-,233(**)	,114	-,042	1,000	,615(**)
		Sig. (2- tailed)	,002	,140	,586	.	,000
		N	168	168	168	168	168
	Обем на хипофизата mm ³	Correlation Coefficient	-,084	,536(**)	,514(**)	,615(**)	1,000
		Sig. (2- tailed)	,279	,000	,000	,000	.
		N	168	168	168	168	168

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Приложение 10

Статистика на размерите на хипофизата и репродуктивното състояние при изследваните жени

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Length - дължина на хипофизата в САГ равнина/mm	Between Groups	994,439	4	248,610	11,829	,000
	Within Groups	4560,704	217	21,017		
	Total	5555,144	221			
Width - широчина на хипофизата в КОР равнина/mm	Between Groups	27,720	4	6,930	1,876	,117
	Within Groups	598,600	162	3,695		
	Total	626,321	166			
Height - височина на хипофизата в САГ равнина/mm	Between Groups	15,466	4	3,867	1,855	,121
	Within Groups	341,822	164	2,084		
	Total	357,288	168			
Volume - обем на хипофизата /mm ³	Between Groups	122118,378	4	30529,594	1,239	,296
	Within Groups	3991835,195	162	24640,958		
	Total	4113953,572	166			

Размери на хипофизата и бременността

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Length - дължина на хипофизата в САГ равнина/mm	Between Groups	216,360	2	108,180	4,526	,012
	Within Groups	5043,496	211	23,903		
	Total	5259,856	213			
Height - височина на хипофизата в САГ равнина/mm	Between Groups	,776	2	,388	,177	,838
	Within Groups	353,051	161	2,193		
	Total	353,828	163			
Volume - обем на хипофизата /mm ³	Between Groups	41525,407	2	20762,703	,836	,435
	Within Groups	3949298,682	159	24838,356		
	Total	3990824,089	161			

Приложение 11

Размери на открит аденом по възраст при всички пациенти

ВЪЗРАСТ		Дължина на Аденома в САГ равнина mm	Широчина на Аденома в КОР равнина mm	Височина на Аденома в САГ равнина mm
1-10	Mean	4	5	4,5
	N	1	1	1
	Std. Deviation	.	.	.
	Median	4	5	4,5
	Minimum	4	5	5
	Maximum	4	5	5
11-20	Mean	4,1	4,56	5,13
	N	12	12	12
	Std. Deviation	1,779	1,746	2,977
	Median	3,65	4,94	4,8
	Minimum	2	2	2
	Maximum	7	7	13
21-30	Mean	4,42	5,29	5,09
	N	34	34	34
	Std. Deviation	2,135	2,714	2,24
	Median	4	4,9	4,85
	Minimum	1	1	1
	Maximum	10	13	13
31-40	Mean	5,67	6,98	6,88
	N	21	21	21
	Std. Deviation	3,741	5,287	5,427
	Median	4	4,7	5
	Minimum	2	2	2
	Maximum	14	19	21
41-50	Mean	10,42	12,74	12,82
	N	28	28	28
	Std. Deviation	9,596	10,888	10,916
	Median	7	10	8,4
	Minimum	2	2	2
	Maximum	40	46	39
51-60	Mean	13,07	12,86	16,34
	N	7	7	7
	Std. Deviation	6,535	6,743	9,495
	Median	10	15	17
	Minimum	4	4	4
	Maximum	23	22	28
61-70	Mean	23	18	20,5
	N	2	2	2
	Std. Deviation	9,899	2,828	0,707
	Median	23	18	20,5
	Minimum	16	16	20
	Maximum	30	20	21
71-80	Mean	30,2	24	44
	N	1	1	1
	Std. Deviation	.	.	.
	Median	30,2	24	44
	Minimum	30	24	44
	Maximum	30	24	44
Total	Mean	7,38	8,43	8,89
	N	106	106	106
	Std. Deviation	7,104	7,541	8,563
	Median	4,5	5,5	5
	Minimum	1	1	1
	Maximum	40	46	44

Приложение 12

Размери на хипофизата по пол при открит и неоткрит аденом.

Аденом	Пол	Статист. Данни	Дължина на хипофизата в САГ равнина mm	Широчина на хипофизата в КОР равнина mm	Височина на хипофизата в САГ равнина mm	Обем на хипофизата mm ³
Не е открит аденом	Мъж	Mean	10,5022	13,7663	4,927	362,742
		N	32	32	33	32
		Std. Dev.	1,86	2,05453	1,76189	139,4217
		Median	10,36	13,3	4,7	362,0885
		Minimum	6,53	10,39	1,4	80,42
		Maximum	14,41	18,7	9,38	737,58
	Жена	Mean	11,2536	15,1833	5,811	503,3953
		N	122	122	124	122
		Std. Dev.	1,26421	2,00244	1,44264	150,3991
		Median	11,295	15,07	5,88	507,624
		Minimum	7,63	6,32	1,7	47,49
		Maximum	14,5	19,42	8,94	840,42
	Общо	Mean	11,0975	14,8888	5,6252	474,1686
		N	154	154	157	154
		Std. Dev.	1,43474	2,08784	1,55187	158,4466
Median		11,1	15,04	5,7	494,3509	
Minimum		6,53	6,32	1,4	47,49	
Maximum		14,5	19,42	9,38	840,42	
Открит аденом	Мъж	Mean	10,5857	14,9279	5,4813	431,055
		N	14	14	16	14
		Std. Dev.	2,06868	1,76506	1,41492	229,4511
		Median	10,965	14,92	5,225	361,74
		Minimum	6,57	11,21	3,49	247,23
		Maximum	14,2	18,8	8,44	1110,55
	Жена	Mean	11,4844	15,3893	6,5793	583,9688
		N	45	45	45	45
		Std. Dev.	1,18882	1,78212	1,36356	162,6165
		Median	11,3	15,59	6,59	576,1994
		Minimum	9,25	12,03	4,31	326,6
		Maximum	14,07	19	9,26	976,8
	Общо	Mean	11,2712	15,2798	6,2913	547,6842
		N	59	59	61	59
		Std. Dev.	1,4765	1,77393	1,44955	190,1742
Median		11,27	15,06	6,33	525,756	
Minimum		6,57	11,21	3,49	247,23	
Maximum		14,2	19	9,26	1110,55	
Общо	Мъж	Mean	10,5276	14,1198	5,108	383,5329
		N	46	46	49	46
		Std. Dev.	1,90291	2,02483	1,66256	172,0763
		Median	10,44	14,05	4,85	362,0885
		Minimum	6,53	10,39	1,4	80,42
		Maximum	14,41	18,8	9,38	1110,55
	Жена	Mean	11,3158	15,2388	6,0156	525,1067
		N	167	167	169	167
		Std. Dev.	1,24504	1,94243	1,45833	157,426
		Median	11,3	15,1	6,01	521,9939
		Minimum	7,63	6,32	1,7	47,49
		Maximum	14,5	19,42	9,26	976,8
	Общо	Mean	11,1456	14,9971	5,8116	494,5321
		N	213	213	218	213
		Std. Dev.	1,44502	2,00939	1,54988	170,5886
Median		11,2	15,04	5,81	500,2143	
Minimum		6,53	6,32	1,4	47,49	
Maximum		14,5	19,42	9,38	1110,55	

Приложение 13

Размери на хипофизата и пролактина при мъжете

			Пролактин при мъжете до 350 IUL	Дължина на хипофизата в САГ равнина mm	Ширина на хипофизата в КОР равнина mm	Височина на хипофизата в САГ равнина mm	Обем на хипофизата mm ³
Spearman's rho	Пролактин при мъжете до 350 IUL	Correlation Coefficient	1	,745(*)	0,588	0,126	,806(**)
		Sig. (2-tailed)	.	0,013	0,074	0,681	0,005
		N	26	10	10	13	10
	Дължина на хипофизата в САГ равнина mm	Correlation Coefficient	,745(*)	1	0,173	0,016	,534(**)
		Sig. (2-tailed)	0,013	.	0,251	0,918	0
		N	10	46	46	46	46
	Ширина на хипофизата в КОР равнина mm	Correlation Coefficient	0,588	0,173	1	0,125	,483(**)
		Sig. (2-tailed)	0,074	0,251	.	0,407	0,001
		N	10	46	46	46	46
	Височина на хипофизата в САГ равнина mm	Correlation Coefficient	0,126	0,016	0,125	1	,749(**)
		Sig. (2-tailed)	0,681	0,918	0,407	.	0
		N	13	46	46	49	46
	Обем на хипофизата mm ³	Correlation Coefficient	,806(**)	,534(**)	,483(**)	,749(**)	1
		Sig. (2-tailed)	0,005	0	0,001	0	.
		N	10	46	46	46	46
* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).							
** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).							

Размери на хипофизата и пролактина при жените

			пролактин при жените до 600 IUL	Дължина на хипофизата в САГ равнина mm	Ширина на хипофизата в КОР равнина mm	Височина на хипофизата в САГ равнина mm	Обем на хипофизата mm ³
Spearman's rho	пролактин при жените до 600 IUL	Correlation Coefficient	1	0,09	0,115	0,049	0,104
		Sig. (2-tailed)	.	0,426	0,309	0,664	0,36
		N	99	80	80	81	80
	Дължина на хипофизата в САГ равнина mm	Correlation Coefficient	0,09	1	-0,005	,208(**)	,491(**)
		Sig. (2-tailed)	0,426	.	0,947	0,007	0
		N	80	167	167	167	167
	Ширина на хипофизата в КОР равнина mm	Correlation Coefficient	0,115	-0,005	1	0,01	,356(**)
		Sig. (2-tailed)	0,309	0,947	.	0,902	0
		N	80	167	167	167	167
	Височина на хипофизата в САГ равнина mm	Correlation Coefficient	0,049	,208(**)	0,01	1	,851(**)
		Sig. (2-tailed)	0,664	0,007	0,902	.	0
		N	81	167	167	169	167
	Обем на хипофизата mm ³	Correlation Coefficient	0,104	,491(**)	,356(**)	,851(**)	1
		Sig. (2-tailed)	0,36	0	0	0	.
		N	80	167	167	167	167
** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).							

Списък на публикациите, свързани с дисертационния труд в пълен текст

1. И-В. Малла Хуеш - „Магнитнорезонансна образна диагностика на хипофизата“ – Рентгенология и Радиология –том LV, кн.2, 154-161, 2016, ISSN 0486-400X (литературен обзор).
2. Интесар-Виктория Малла Хуеш, Дора Златарева - “Ектопична неврохипофиза – рядка причина за хипопитуитаризъм на магнитно-резонансно образно изследване”, Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, ISSN 1311- 9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018. **Приета за печат.**
3. I.-V. Malla Houech, D. Zlatareva – “3T Magnetic resonance morphometric study of the neurohypophysis in Bulgarian population” – C. R. Acad. Bulg. Sci. (Доклади на БАН) 2019. **Приета за печат. IF = 0,270 (2017).**
4. I.-V. A. MALLA HOUECH, D. Z., V. Hadjidekov - MRI - a clinical tool in pituitary apoplexy. ECR 2018. Vienna, Austria.
<http://dx.doi.org/10.1594/ecr2018/C-3013>
5. I.-V. A. MALLA HOUECH, D. Z., H. Malla Houech, A. Nankova (ECR 2019 / C-3403). "Ectopic neurohypophysis - an MRI image of hypopituitarism." Vienna, Austria. <http://dx.doi.org/10.26044/ecr2019/C-3403>
6. И-В. Малла Хуеш, Д. Златарева , В. Хаджидеков - Неврохипофиза при жени от българската популация – 3Т морфометрични корелации с физиологичните състояния - Рентгенология и Радиология –том LVIII, кн.2, 115-119, 2019, ISSN 0486-400X.

Участия на международни форуми

1. I.-V. Malla Houech, D. Zlatareva., V. Hadjidekov - Pituitary gland on 3T MRI” XIV Balkan Congress of Radiology, October 2016, Thessaloniki, Greece, Poster.
2. I.-V. A. MALLA HOUECH, D. Z., H. Malla Houech, A. Nankova (ECR 2019 / C-3403). "Ectopic neurohypophysis - an MRI image of hypopituitarism." Vienna, Austria, Oral presentation.