МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА

Д-р Интесар-Виктория Айман Малла Хуеш
асистент в

КАТЕДРА ПО ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА

3Т МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНА ДИАГНОСТИКА НА ХИПОФИЗАТА

АВТОРЕФЕРАТ

на
ДИСЕРТАЦИЯ
за присъждане на образователната и научна степен
“Доктор”

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

Научно жури:
Проф. д-р Васил Г. Хаджидеков, дм
Доц. д-р Атанаска П. Еленкова, дм
Проф. д-р Начко И. Тоцев, дм
Доц. д-р Николета И. Трайкова, дм
Доц. д-р Лъчезар А. Петров, дм

Резервни членове:
Доц. д-р Мария Т. Недевска, дм
Проф. д-р Милан П. Тотев, дм

СОФИЯ
2019 г.

Дисертационният труд е написан на 170 страници и съдържа 25 таблици, 48 фигури и 13 приложения, оформени в 7 глави, общи изводи и списък на използваната литература от 258 заглавия, от които 2 на кирилица и 256 на латиница.

В автореферата номерацията на фигурите, таблиците и др. е запазена както е в дисертационния труд.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за официална защита от катедрения съвет на Катедра по Образна диагностика при Медицинския факултет на Медицинския Университет - София на 12. 04. 2019 г.

Официалната защита ще се проведе на ..... в аудиторията на .....

Съдържание 3
Използвани съкращения 4
I. УВОД 5
III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ 6
IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ 7
1. Материал 7
2. Методи 7
2.1. Магнитно-резонансни изследвания 8
2.1.1. Магнитно-резонансно изследване на хипофиза 9
2.1.2. Магнитно-резонансно изследване на главен мозък 9
2.2. Компютърна томография на главен мозък 9
2.3. Статистически методи 10
V. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ 10
1. РЕЗУЛТАТИ 10
1.1. Групиране на пациентския материал 11
1.2. Морфометрия 13
1.2.1. Морфометрия на хипофизата 13
1.2.2. Морфометрия на аденохипофизата 15
1.2.3. Морфометрия на неврохипофизата 17
1.3. Хипофиза и репродуктивно състояние при жените 19
1.4. Проучване върху инфундибулума 20
1.5. МР при аденом на хипофизата 21
1.6. Хипофиза и хормони 25
1.7. Вариетети и аномалии 26
1.7.1. Киста на Rathke 26
1.7.2. Empty sella 26
1.7.3. Агенезия и дупликация на инфундибулума 27
1.7.4. Вариант в развитието на хипофизата 27
1.7.5. Ектопична неврохипофиза 27
1.8. Друга патология на хипофизата 27
1.8.1. Апоплексия 27
1.8.2. Хеморагия 28
1.8.3. Вторична хематогенна дисеминация в хипофизата и региона на села турцика 28
1.9. Странични находки при образно изследване на хипофизата 28
1.10. Пред- и следоперативна образна диагностика на хипофизата и мониториране (КТ и МР) 29
2. ОБСЪЖДАНЕ 31
ИЗВОДИ 40
ПРИНОСИ 41
ПРОТОКОЛ за МР изследване на хипофиза 42
Списък с публикациите, свързани с дисертационния труд .. 44

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	Folicule 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 ендрокринната 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 прийом 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.

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 – поотделно

    при 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-резонасно (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.

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 3T – 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.

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

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.

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.

2.3. Използвани статистически методи

А. Описателни методи и методи за оценка

1. Вариационен анализ; 2. Честотен анализ; 3. Графични изображения.

Б. Методи за проверка на хипотези

1. Параметрични; 2. Непараметрични методи.

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 P стойността (P-value) е по-малка α.

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

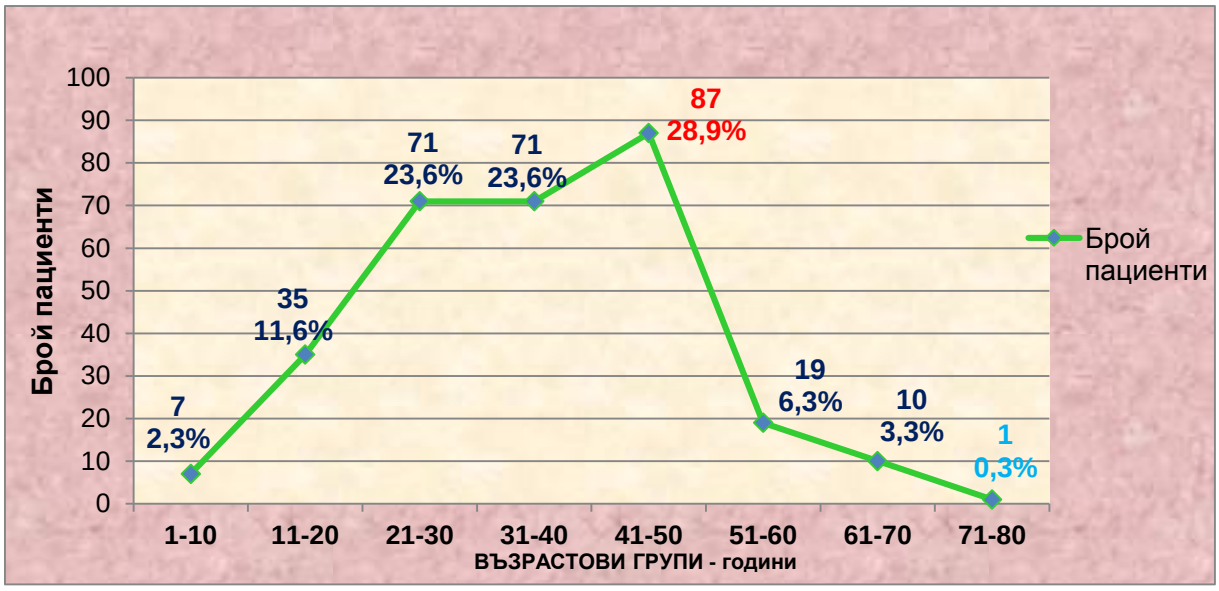
В клиниката по образна диагностика на УМБАЛ "Александровска" за периода от ноември 2015 г. до февруари 2019 г. са насочени за образно изследване 301 пациенти, от които 79 са мъже и 222 – жени. Честотното разпределение на пациентите по пол в брой и проценти е представено на фигура 2.

Фиг. 2. Честотно разпределение на пациентите по пол. Номерацията в автореферата на фигурите, таблиците и др. е запазена както е в дисертационния труд.



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

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.



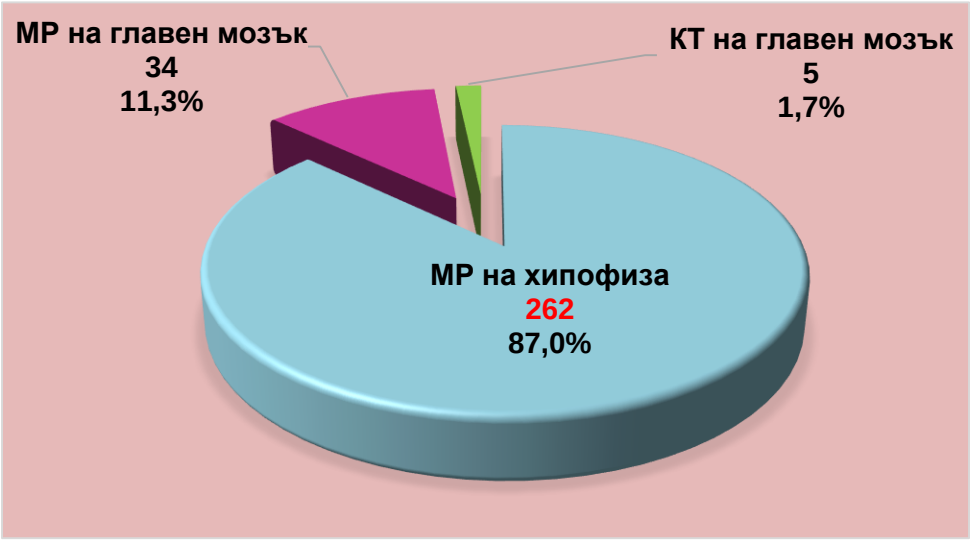
Фиг. 3. Честотно разпределение на всички пациенти по възраст – възрастови групи в брой и %.

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.

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

1. Магнитно-резонасно изследване (МР) на хипофиза.
2. Магнитно-резонасно 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 %.

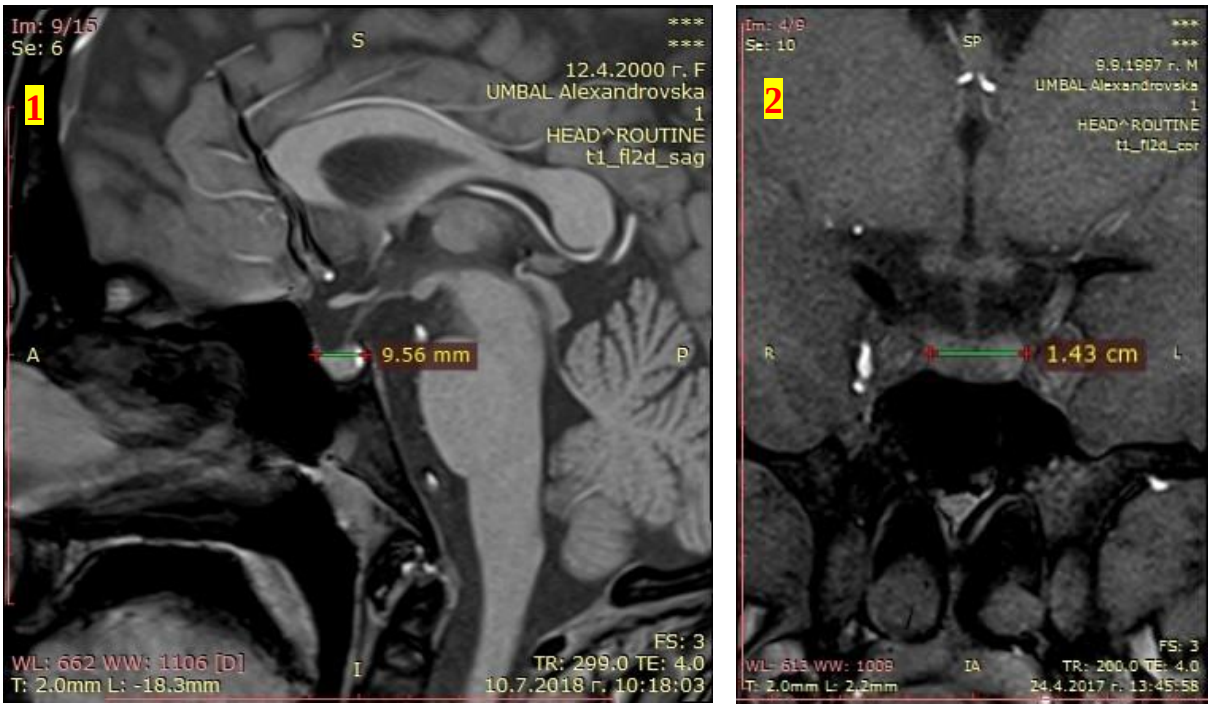
При голям процент от изследванията са използвани контрастни средства. За МР изследванията, които са проведени с контрастно усилване е използвано средството **Gadolinium**, дозирано според теглото на пациента – **по 0,1 mmol/kg.**

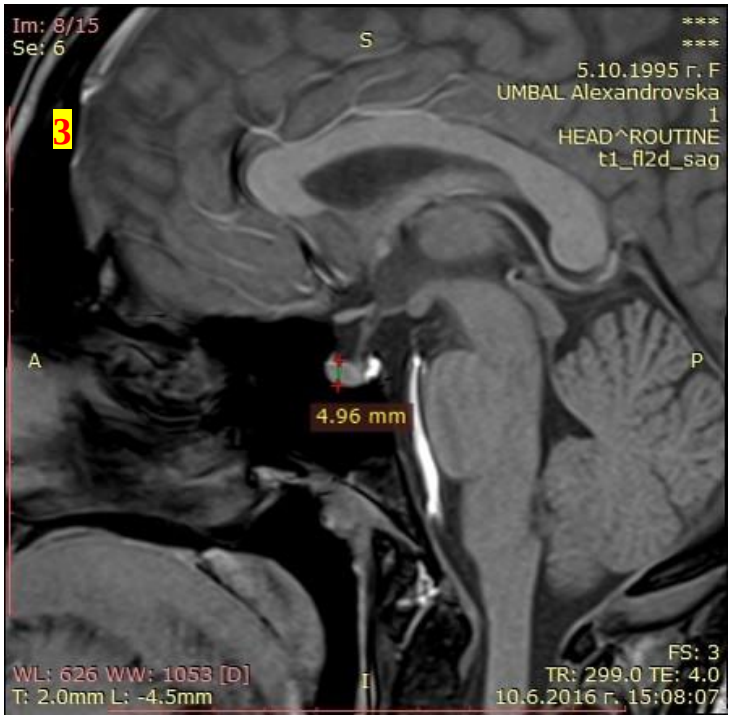
За КТ изследване, интравенозно се въвежда 50 ml йонно йодно контрастно средство с висока йодна концентрация Ultravist 370 Bayer или Scanlux 350.

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 МР на хипофиза, наличие на макроаденоми, постоперативни





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.**

пациенти и такива с белези на хеморагия в хипофизата и др. Измерванията на дължината и височината на хипофизата бяха направени в сагитална равнина на Т1 безконтрастните образи. Широчината на хипофизата бе измерена на нативните Т1 и Т2 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= (Дължина x Височина x Широчина)/2) в кубични милиметри (mm^3).

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 mm^3, а най-малкият - 47 mm^3.

1.2.1.1. Хипофиза и пол

Установява се, **че дължината и височината на хипофизата** имат нормално разпределение за двата пола.

Открихме **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**.

Резултатите показват **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**.

Намерихме, 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**. Данните ни сочат, че **има статистически значима разлика** на разпределнията 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

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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 mm^3, а най-малък – 46,49 mm^3.

1.2.2.1. Аденохипофиза и пол

Установява се, **че широчината и височината на аденохипофизата** имат нормално разпределение за двата пола. 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.

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.

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.

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 – $p < 0,0001$.

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 – $p < 0,0001$.

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

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 Т1 нативните образи в сагитална равнина на нивото на инфундибулума. Дължината на неврохипофизата е измерена като предно-заден диаметър, започваща от дорзалната стена на инфундибулума до предната стена на dorsum sellae turcicae.

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 Стюдент показва, че **има статистически значима разлика** на средните стойности на височини. По-голяма е средната стойност на височина при жените – $p=0,006$.

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.

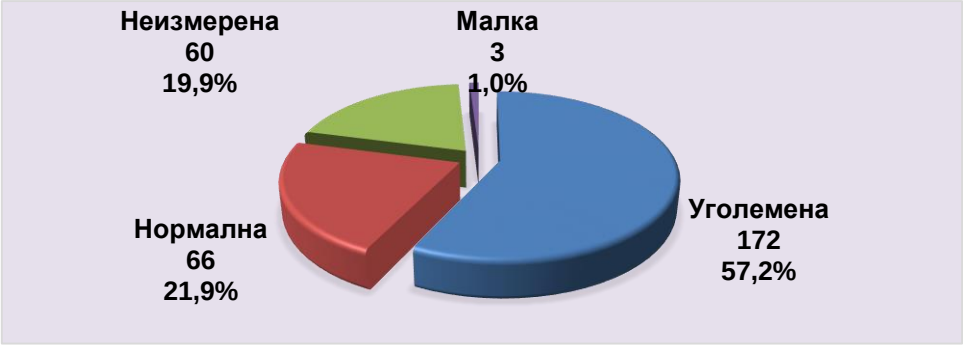
1.2.3.4. Неврохипофиза и тегло

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.

<u>Големина на хипофизата според височината ѝ</u>

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.

<u>Горна повърхност на хипофизата</u>

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 хипофизи, поради вече споменатите нарушения, е 18,3.

1.3. Хипофиза и репродуктивно състояние на жените

Еднофакторният дисперсионен анализ (ANOVA) показва, че **има статистически значими** различия между средните стойности на **дължината на хипофизата** ($p < 0,0001$). 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 ($p = 0,004$).

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.

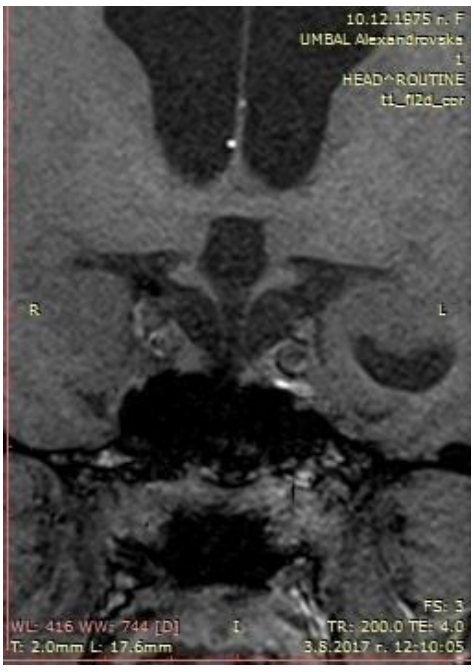
1.3.2. Хипофиза и бременност

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.

1.4. Проучване върху инфундибулума

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.

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 Т1 и Т2 образи като раздвояването на инфундибулума е от към хипоталамуса и се установи херниране на трети вентрикул (Фигура 16-1 и 2).



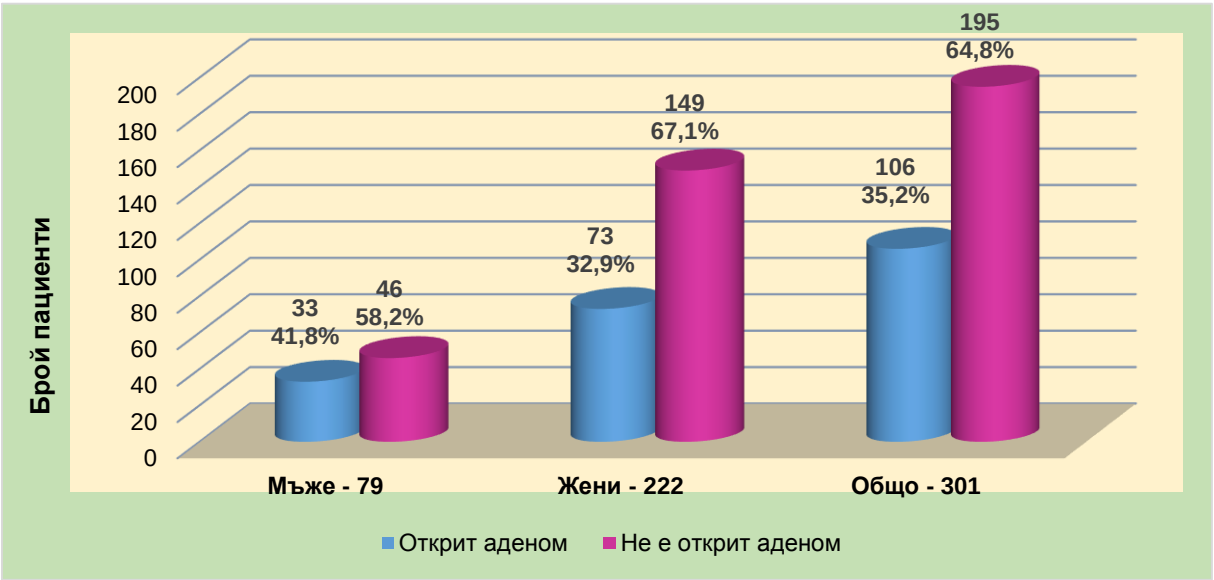
Фиг. 16-1. Раздвоен инфундибулум. МР на хипофиза. Т1 нативен образ в коронарна равнина.



Фиг. 16-2. Раздвоен инфундибулум. МР на хипофиза. Т1 нативен образ в сагитнална равнина.

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 %.

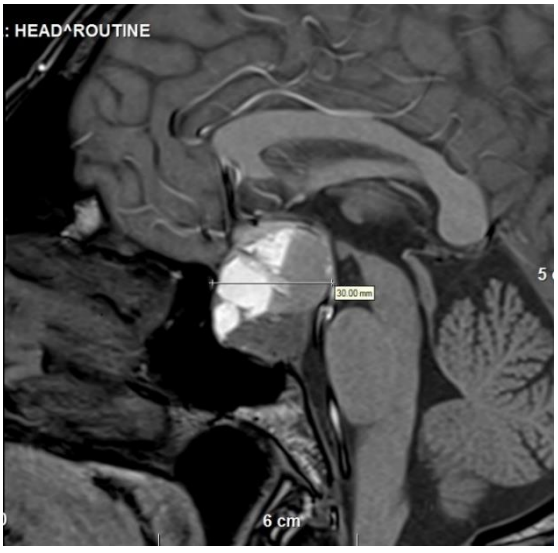
В най-голям процент, тумори се откриха чрез МР изследване на хипофиза (при 98 пациенти). Това се установи при 35,2% от всички проведени образни изследвания. Откритите аденоми при МР изследвания на главен мозък са 7, а при КТ изследвания – 3.

Честотното разпределение на открит аденом по вид изследване и по пол е представено в брой и проценти на таблица 19.

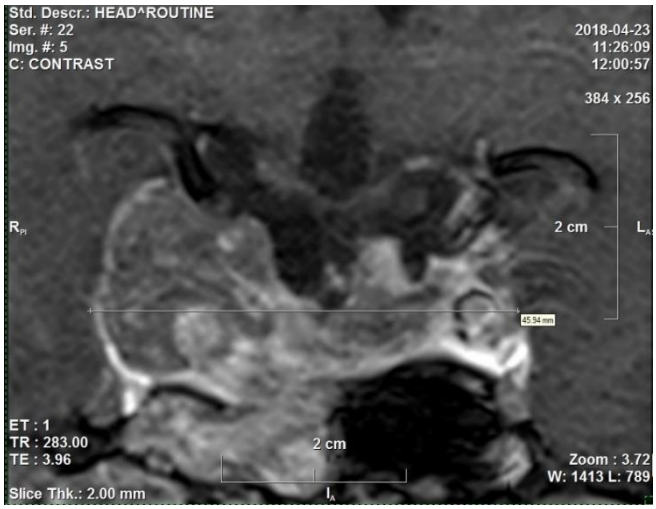
Таблица 19. Честотно разпределение на открити аденоми по вид изследване по пол в брой и %.

Вид изследване	Аденом	Мъже		Жени		Общо	
		Брой	%	Брой	%	Брой	%
МР 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
МР 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

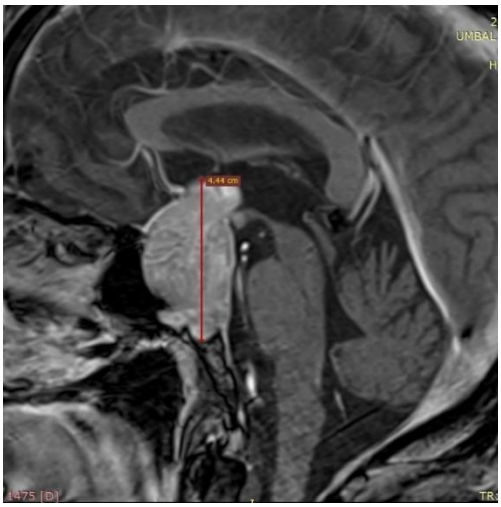
Данните от статистическата обработка на размерите на аденомите показват, че при **мъжете** най-голямата измерена дължина на аденом е 30 mm, а най- малката – 1 mm. При **жените**, най-висока измерена стойност на дължината е 28 mm, а най- ниска - 2 mm (Фигура 18).



Фиг. 18. МР - макроаденом на хипофиза. Т1 постконтрастен образ в коронарна равнина - максимална дължина.



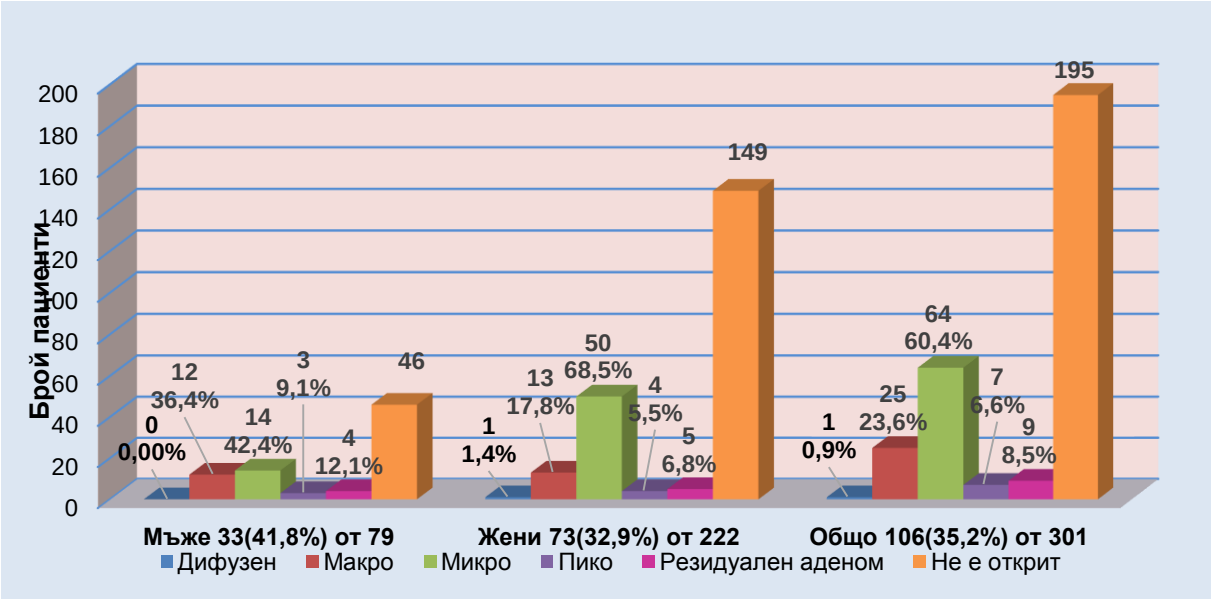
Фиг. 19. МР - макроаденом на хипофиза. Т1 постконтрастен образ в коронарна равнина - максимална широчина.



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.

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.

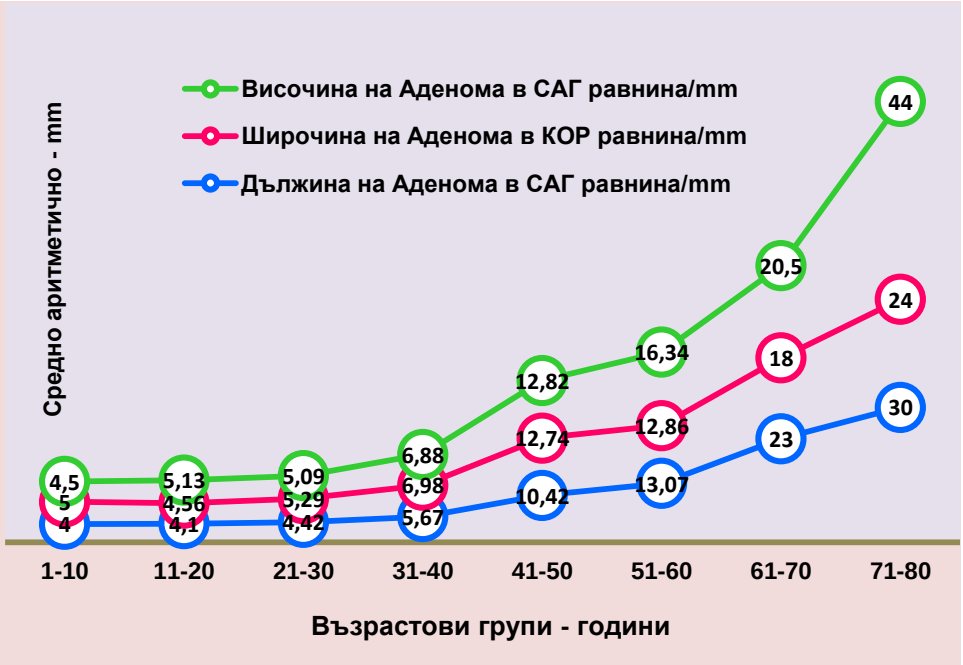


Фиг. 22. Честотно разпределение на видовете открити аденоми по пол в брой и %.

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

1.6. Хипофиза и хормони

Пролактин

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.

При **жените** не се установиха значими корелации между пролактина и размерите на хипофизата.

TSH - тиреостимулиращ хормон

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

FT4

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

FSH

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

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

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 малкя брой на пациентите - 4,** резултатът не бива да се интерпретира.

Тестостерон

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.

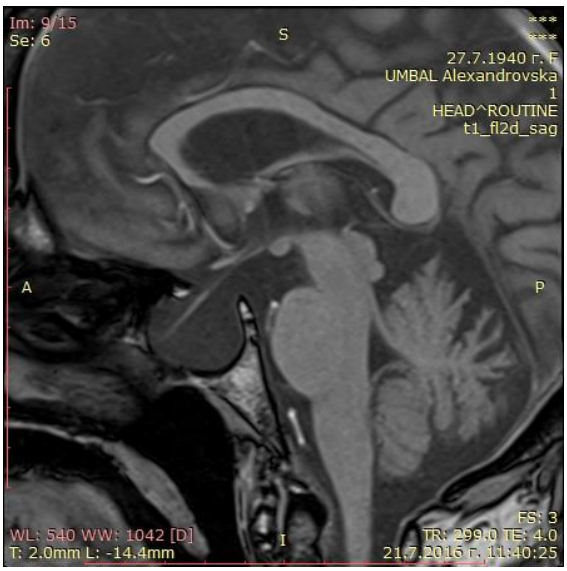
1.7. Вариетети и аномалии

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, широчина и височина - най-големите стойности бяха 4, 6, 7 mm и съответно най-малките - 1, 2, 2 mm.

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 методики 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).



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

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.

1.7.5. Ектопична неврохипофиза

Ектопична неврохипофиза се откри при шест пациенти, разпределени по равно за двата пола с липса на хиперинтесния сигнал на неврохипофизата на Т1 образите на анатомичното си място.

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

Т1 и хипоинтесни Т2 на нативните секвенции и хиперинтенсни на Т1 постконтрастните секвенции.

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 Т1 и хипоинтесен на Т2 нативните образи) и хроничен стадий (хипоинтесен Т1 и Т2 сигнал).

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 хипоинтесна Т1 находка на нативните образи, силно контрастираща след прилагане на контрастна материя.

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 хипоинтесен Т1 и хиперинтесен 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 постконтрасните серии.

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.

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.

При **четири жени** бяха открити макроаденом, при **една** - краниофаригеом 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.

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 показа инциденталоми 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 показа деструкция на кливуса.

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 хипотиреоидизъм, хипотиреодизъм и хипоплазия на щитовидната жлеза.

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. О Б С Ъ Ж Д А Н Е

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.

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 ¼ 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 прекарали нито една бременност, около 30% бяха прекарали по една, 17,6% бяха прекарали 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. Т2 секвенцията добре представи оптичната хиазма, инфундибулума и супраселарната цистерна. Провеждането на динамичните изследвания показа сложното кръвоснабдяване на жлезата спрямо фазите на контрастиране. Контраст-усилените образи позволиха да се открият 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.

Компютър-томографските изследвания показаха недостатъчно ясно визуализиране на хипофизата, за да се оценят границите, размерите и тъканта на жлезата. МР показа по-добро отграничаване на хипофизата спрямо околните тъкани. Прилагането на контрастна материя при КТ изследвания показа контрастирането на хипофизата и инфундибулума, но не с такава диагностична стойност както при МР.

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= (Дължина x Височина x 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.

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 долногранични 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%.

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 mm^3, най-малкият - 47 mm^3 и средният обем е 494,5 mm^3. 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.

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.

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.

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.

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 вдлъбната форма на хипофизата, като при жените се описва преобладаваща вдлъбнатата форма.

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.

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 секретиращи и несекретиращи, 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 хипофиза 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 на 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.

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.

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).

Относно нивата на кортизола и тестостерона, тъй като броят на изследваните пациенти е малък, въпреки откриване на корелации, резултатите не бива да се интерпретират.

Киста на Rathke е находка, която не се среща рядко при магнитно-резонасни 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. Срещнахме 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.

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 апоплескията при макроаденомите.

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

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 случаи 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 открихме 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-резонасно 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.

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 Т2 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.

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 й 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 отриват 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 клинико-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 кръвномозъчна 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 й разположение, наличие или липса на компресия на оптичната хиазма.
    8. Допълнителни находки - интракраниално разположени, инцидентно открити.

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-резонасно 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.