

Budowa i czynność podwzgórza i przysadki

MAREK PAWLIKOWSKI

ANATOMIA

POŁOŻENIE PODWZGÓRZA

Podwzgórze (hypothalamus) i przysadka (hypophysis, glandula pituitaria) to ściśle powiązany układ, tak pod względem anatomicznym, jak i czynnościowym. Podwzgórze jest strukturą nerwową wchodzącą w skład międzymózgowia (diencephalon). Znajduje się poniżej wzgórz (thalamus) i stanowi dolną część ścian bocznych i dno III komory mózgu. Na podstawie mózgu podwzgórze uwidacznia się jako guz popielaty (tuber cinereum), w centrum którego znajduje się wyniosłość pośrodkowa (eminentia mediana) stanowiąca początkową część lejka (infundibulum), czyli szypuły przysadki.

STRUKTURY PODWZGÓRZA

Podwzgórze zawiera wiele skupisk komórek nerwowych (neurocytów), określanych jako jądra podwzgórza. Dla funkcji endokrynnych najważniejsze są:

- parzyste jądra nadwzrokowe (nucleus supraopticus) w przedniej części podwzgórza – są miejscem syntezy przede wszystkim hormonu antydiuretycznego (wazopresyny), a w mniejszym stopniu oksytocyny
- jądra nadskrzyżowaniowe (nucleus suprachiasmaticus) w przedniej części podwzgórza – odpowiadają za sterowanie okołodobowymi rytmami wydzielania neurohormonów i hormonów przysadkowych
- jądra przykomorowe (nucleus paraventricularis) w bocznych ścianach komory III – są miejscem wytwarzania oksytocyny, w mniejszym stopniu wazopresyny oraz tyreoliberyny (TRH – thyrotropin-releasing hormone) i kortykoliberyny (CRH – corticotropin-releasing hormone; CRF – corticotropin-releasing factor)
- jądro łukowate (nucleus arcuatus) – zlokalizowane w wyniosłości pośrodkowej; tu syntetyzowane są GHRH (growth hormone-releasing hormone) i dopamina
- pole przedwzrokowe (area preoptica) w przedniej części podwzgórza – tu znajdują się neurony wydzielające GnRH (gonadoliberynę).

POŁOŻENIE PRZYSADKI

Przysadka znajduje się w siodle tureckim (sella turcica), zamkniętym od góry fragmentem opony twardej, określanym jako przepona siodła (diaphragma sellae). Przez otwór w przeponie siodła przechodzi wraz z towarzyszącymi jej naczyniami szypuła przysadki, łącząca przysadkę z podwzgórzem.

CZĘŚCI PRZYSADKI

Pod względem anatomicznym przysadka dzieli się na płat przedni i tylny, a pod względem histologicznym – na część gruczołową (adenohypophysis) i część nerwową (neurohypophysis). Pierwsza jest zbudowana z wewnątrzwydzielniczych komórek gruczołowych, a druga jest strukturą nerwową (stanowi skupisko zakończeń nerwowych włókien nerwowych pochodzących z neuronów podwzgórzowych).

● Część gruczołowa

W części gruczołowej przysadki wyróżnia się:

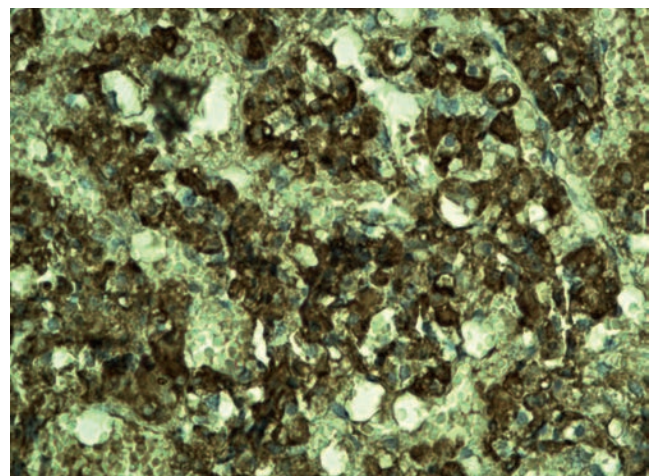
- część obwodową (pars distalis), tożsamą z płatem przednim
- część guzową (pars tuberalis), którą tworzą pasma komórkowe tapetujące od zewnątrz szypułę przysadki
- część pośrednią (pars intermedia) tworzącą wraz z częścią nerwową płat tylny; część pośrednia u człowieka występuje jedynie w życiu płodowym, choć grupy komórek właściwych dla części pośredniej mogą znajdować się w tylnej części przedniego płata.

Część gruczołowa przysadki zawiera pasma lub zrzutki utworzone z wielu rodzajów komórek gruczołowych, które różnią się barwnością, wielkością i kształtem ziaren wydzielniczych oraz ekspresją poszczególnych hormonów przysadkowych, co można wykazać za pomocą odczynów immunohistochemicznych (ryc. 1). Nie stosuje się już dawnych klasyfikacji opartych na barwności komórek, podstawą obowiązującej klasyfikacji komórek gruczołowych jest rodzaj wydzielanych przez nie hormonów. I tak wyróżnia się:

- somatotropy – wydzielające hormon wzrostu (GH); najliczniejsze
- laktotropy – wydzielające prolaktynę
- gonadotropy – wydzielające gonadotropiny (LH i FSH)
- tyreotropy – wydzielające tyreotropinę (TSH)
- kortykotropy – wydzielające kortykotropinę (ACTH); najmniej liczne.

W części gruczołowej przysadki znajdują się ponadto:

- komórki niezróżnicowane, pozbawione ziaren wydzielniczych
- komórki pęcherzykowo-gwiazdziste, tworzące często układy pęcherzykowe; nie są komórkami gruczołowymi przysadki, lecz są pokrewne monocytom. Ich funkcja polega m.in. na wytwarzaniu cytokin, np. interleukiny 6
- komórki dendrytyczne
- makrofagi.



Rycina 1. Odczyn immunohistochemiczny na hormon wzrostu w przysadce 25-letniej kobiety (fragment prawidłowej tkanki na obrzeżu guza przysadki). Somatotropy wybarwione na ciemnobrązowo. Powiększenie 400-krotne

● **Część nerwowa**

Część nerwowa przysadki jest zbudowana z:

- licznych zakończeń nerwowych obładowanych ziarnami neurosekrecyjnymi zawierającymi neurohormony – wazopresynę i oksytocynę (połączone z białkowym nośnikiem – neurofizyną)
- licznych naczyń włosowatych
- komórek glijowych (nazywanych pituicytami).

NARZĄDY OKOŁOKOMOROWE

● **Położenie i budowa**

Pomiędzy krwią a tkankami mózgowia istnieje bariera utrudniająca obustronnie przenikanie wielu cząsteczek (bariera krew-mózg). Zapewnia ją ciągła struktura śródbłonna w naczyniach włosowatych mózgowia oraz ich tapetowanie z zewnątrz przez komórki glicju. Wyjątek stanowią sploty opony naczyniowej oraz kilka innych szczególnych obszarów, w tym tzw. narządy okołokomorowe (ryc. 2):

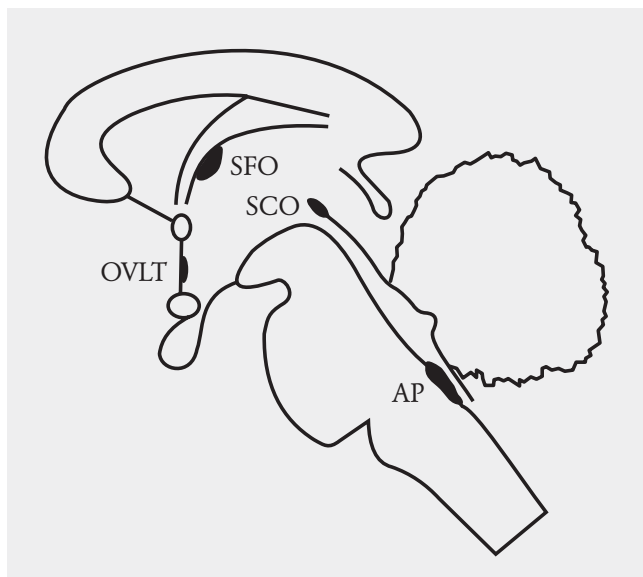
- narząd podsklepieniowy (organum subfornicale) – parzysta struktura umiejscowiona w III komorze mózgu, w przednio-górnym obrzeżu otworu międzykomorowego
- narząd naczyniowy blaszki krańcowej (organum vasculosum laminae terminalis) – zlokalizowany w obrębie blaszki krańcowej (lamina terminalis) stanowiącej część przedniej ściany komory III
- narząd podspondilowy (organum subcommissurale) w grzbietowej części początkowego odcinka wodociągu mózgu
- pole najdalsze (area postrema) w dnie komory IV mózgu.

Niektórzy zaliczają do narządów okołokomorowych także wyniosłość pośrodkową podwzgórza, tylny płat przysadki oraz szyszynkę.

Wspólną cechą narządów okołokomorowych jest ich bliski kontakt ze światłem komór mózgowych (głównie komory III) oraz silne unaczynienie (z wyjątkiem narządu podsklepieniowego). Śródbłonek naczyń włosowatych narządów okołokomorowych zawiera fenestracje, a komórki glijowe w sąsiedztwie naczyń rozmieszczone są luźno i nie wyściełają dokładnie ich ścian.

Narządy okołokomorowe mają także:

- liczne połączenia nerwowe – eferentne i aferentne – z różnymi obszarami mózgowia, zwłaszcza z jądrami



Rycina 2. Schemat strzałkowego przekroju mózgowia z zaznaczonym rozmieszczeniem struktur okołokomorowych. OVL – narząd naczyniowy blaszki krańcowej; SFO – narząd podsklepieniowy; SCO – narząd podspondilowy; AP – miejsce najdalsze

podwzgórza; ułatwia to przenikanie różnych substancji między krwią, płynem mózgowo-rdzeniowym i tkankami mózgowia

- bardzo liczne receptory dla neurohormonów peptydowych, amin biogennych oraz hormonów steroidowych.

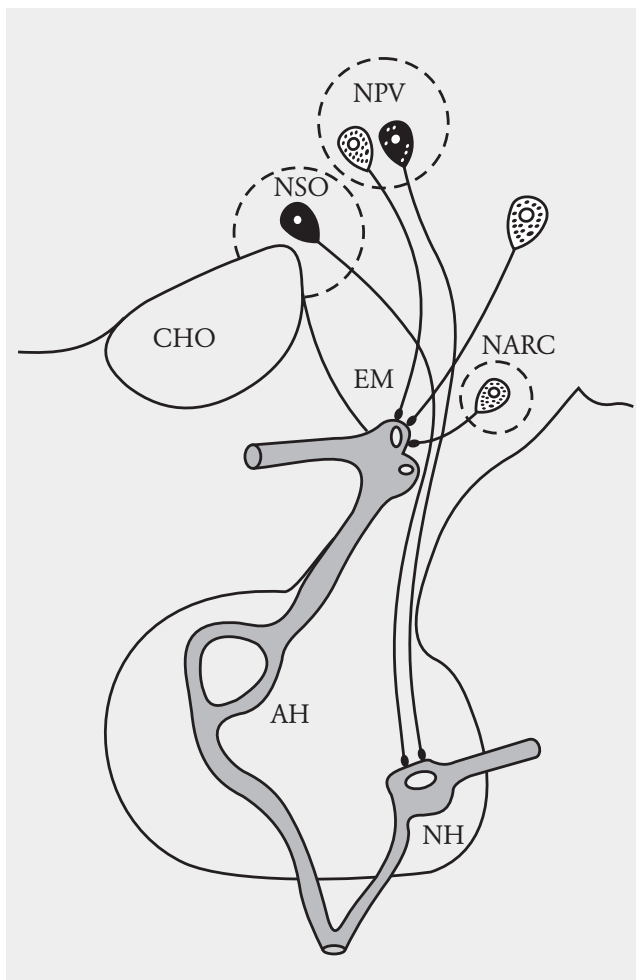
● **Funkcja**

Narządy okołokomorowe odgrywają rolę czujników informujących mózg o stanie organizmu i uruchamiających ośrodkowe reakcje kompensacyjne. Najlepiej poznano rolę narządu podsklepieniowego, narządu naczyniowego blaszki krańcowej i pola najdalszego w regulacji gospodarki wodno-elektrolitowej, w tym regulacji pragnienia i spożycia sodu.

UNACZYNIENIE PODWZGÓRZA I PRZYSADKI

● **Układ wrotny przedniego płata przysadki**

Poza włóknami nerwowymi biorącymi początek w jądrach podwzgórza i biegnącymi w szypule przysadki do części nerwowej, podwzgórze i przysadkę łączy specjalny układ naczyń krwionośnych, tzw. przysadkowy układ wrotny (ryc. 3). Naczynia tętnicze nie wnikają bezpośrednio do przedniego płata przysadki, lecz dochodzą do wyniosłości pośrodkowej podwzgórza. Wytwarzają tutaj pierwotną sieć naczyń włosowatych, w pobliżu których kończą się liczne włókna nerwowe pochodzące z różnych jąder podwzgórza.



Rycina 3. Schemat unaczynienia podwzgórza i przysadki. AH – część gruczołowa przysadki (adenohypophysis); NH – część nerwowa przysadki (neurohypophysis); CHO – skrzyżowanie nerwów wzrokowych (chiasma opticum); EM – wyniosłość pośrodkowa (eminentia mediana); NSO – jądro nadwzrokowe (nucleus supraopticus); NPV – jądro przykomorowe (nucleus paraventricularis); NARC – jądro łukowate (nucleus arcuatus). Na podstawie: Zaburzenia hormonalne, red. M. Pawlikowski, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2003

Z sieci tej biorą początek żyły wrotne przysadki, którymi krew spływa do przedniego płata gruczołu. Tam z kolei żyły wrotne wytwarzają ponownie sieć naczyń włosowatych. Opisany układ wrotny ma ważne znaczenie czynnościowe - umożliwia bezpośrednie (z pominięciem ogólnego układu krążenia) przenikanie neurohormonów wydzielanych w podwzgórzu do przedniego płata przysadki.

● Unaczynienie tylnego płata przysadki

W odróżnieniu od przedniego płata przysadki płat tylny jest zaopatrywany bezpośrednio przez naczynia tętnicze, a ze znajdujących się w nim naczyń włosowatych krew odpływa żyłami przysadkowymi do zatok jamistych i międzyjamistych opony twardej mózgowia.

EMBRIOLOGIA

Przysadka rozwija się z dwóch zawiązków: kieszonki Rathkego (będącej wypukleniem pierwotnej jamy ustnej), z której powstaje część gruczołowa, oraz wypuklenia dna III komory mózgu, tworzącego szypułę i część nerwową gruczołu. Pozostałości kieszonki Rathkego stanowią punkt wyjścia guzów zwanych czaszokogardlakami (craniopharyngioma).

FIZJOLOGIA

POZAHORMONALNE ASPEKTY REGULACYJNE CZYNNOŚCI PODWZGÓRZA

Poza czynnością neurosekrecyjną (wydzielaniem neurohormonów) jądra podwzgórza odgrywają rolę ośrodków nerwowych zawiadujących wieloma funkcjami regulującymi podstawowe czynności życiowe. Są to m.in. ośrodki:

- łaknienia i sytości
- pragnienia
- termoregulacji
- snu i czuwania.

HORMONY PODWZGÓRZA

● Wazopresyna

BUDOWA I POCHODZENIE

Wazopresyna (ADH - hormon antydiuretyczny) jest cyklopeptydem zbudowanym z 9 reszt aminokwasowych o sekwencji CYFQNCPRG (cysteina-tyrozyna-fenylalanina-kwas glutaminowy-asparagina-cysteina-prolina-arginina-glicyna). Za cykliczną budowę cząsteczki odpowiada mostek dwusiarczkowy między dwiema resztami cysteiny. Wazopresyna jest wytwarzana głównie przez komórki nerwowe (neurony olbrzymiokomórkowe) jąder nadwzrokowych podwzgórza oraz (w mniejszej ilości) bocznych i górnych części jąder przykomorowych, transportowana ich aksonami poprzez szypułę do części nerwowej przysadki. Tam wazopresyna zostaje zmagazynowana w zakończeniach nerwowych, z których pod wpływem różnych bodźców jest uwalniana do krwi.

Początkowo sądzono, że wazopresyna jest wytwarzana przez (uważaną za samodzielny gruczoł dokrewny) część nerwową przysadki. Z tego okresu pochodzi mylna nazwa „hormony tylnego płata przysadki”, którą określano wazopresynę i oksytocynę.

DZIAŁANIE

- Najlepiej poznanym działaniem wazopresyny jest zmniejszenie ilości wydalanego moczu, stąd jej druga nazwa - hormon antydiuretyczny. Odbywa się to poprzez nasilenie zwrotnego wchłaniania wody w cewkach zbiorczych nerek. Wazopresyna odgrywa także rolę w gospodarce

elektrolitowej, zwiększając wchłanianie zwrotne Na^{2+} , Cl^- i K^+ w grubym ramieniu wstępującym pętli Henlego.

- Nazwa „wazopresyna” związana jest z działaniem zwężającym naczynia (wazokonstrykcyjnym). Pobudza uwalnianie VIII czynnika krzepnięcia i czynnika von Willebranda ze śródbłonna.
- Wazopresyna powoduje też obkurczanie macicy, ale działa ok. 60 razy słabiej od oksytocyny.
- Wazopresyna jest drugim po kortykoliberynie podwzgorzowym czynnikiem uwalniającym ACTH z przysadki. Mimo że to kortykoliberyna odgrywa kluczową rolę w regulacji wydzielania ACTH, udział wazopresyny jako fizjologicznego stymulatora wydzielania tego hormonu nie ulega wątpliwości.
- Wazopresyna działa też ośrodkowo, usprawniając procesy pamięciowe.
- Działanie biologiczne wazopresyny zachodzi poprzez specyficzne receptory określane jako V_1 i V_2 . Receptor V_1 uruchamia kaskadę fosfatydyloinozytolu, a V_2 aktywuje cyklazę adenylową i wytwarzanie cyklicznego AMP.

ZALEŻNOŚĆ MIĘDZY WAZOPRESYNĄ A CRH

Wazopresyna (wytwarzana głównie w jądrach nadwzrokowych) współwystępuje z CRH w neuronach drobnokomórkowej części jądra przykomorowego. Neurony tych neuronów kierują się do wyniosłości pośrodkowej i tworzą tam zakończenia na naczyniach włosowatych układu wrotnego przysadki. W ten sposób wazopresyna i CRH docierają w relatywnie wysokim stężeniu do przedniego płata przysadki.

Podanie egzogennej wazopresyny, podobnie jak egzogennej CRH, nasila wydzielanie ACTH. CRH jest silniejszym stymulatorem wydzielania ACTH niż wazopresyna, jednak CRH-podobne działanie wazopresyny wzrasta w stanie przewlekłego stresu. Bezsporne jest synergiczne działanie obu neurohormonów: efekt łącznego podania wazopresyny i CRH u człowieka 30-krotnie przewyższa efekt podania samej CRH. W przewlekłym stresie wzrasta liczba neuronów wykazujących ekspresję i CRH, i wazopresyny. W przysadce dochodzi do zwiększenia (up-regulation) liczby receptorów dla wazopresyny przy równoczesnym zmniejszeniu (down-regulation) liczby receptorów dla CRH.

PRAWIDŁOWE STĘŻENIE

Stężenie wazopresyny w osoczu krwi obwodowej wynosi 1-5 pg/ml i zależy od stanu nawodnienia. W stanach dużego nawodnienia może być nieoznaczalne nawet u ludzi zdrowych.

REGULACJA WYDZIELANIA

Fizjologicznymi bodźcami nasilającymi wydzielanie wazopresyny są:

- wzrost stężenia sodu w osoczu
- spadek wypełnienia układu naczyniowego - zmniejszenie objętości krwi krążącej nasila wydzielanie wazopresyny, w czym biorą udział receptory w lewym przedsionku serca, łuku aorty i zatoce tętnicy szyjnej.

● Oksytocyna

BUDOWA I WYTWARZANIE

Oksytocyna jest 9-aminokwasowym cyklicznym peptydem o strukturze zbliżonej do wazopresyny. Różni się od niej jedynie dwiema resztami aminokwasowymi - zawiera izoleucynę w miejscu fenyloalaniny oraz leucynę w miejscu argininy. Głównymi miejscami jej biosyntezy są jądro przykomorowe (nucleus paraventricularis) i (w mniejszym stopniu) jądro nadwzrokowe podwzgórza, skąd - podobnie

jak wazopresyna – jest transportowana wewnątrz aksonów szypuły do części nerwowej przysadki.

DZIAŁANIE

- Najlepiej poznanym działaniem oksytocyny jest pobudzanie skurczów mięśnia macicy.
- Oksytocyna obkurcza też mięśnie gładkie przewodów mlecznych, przez co ułatwia odessanie mleka z gruczołu (działa galaktokinetycznie).
- U mężczyzn oksytocyna nasila kurczliwość nasieniowodów.
- Ośrodkowe działanie oksytocyny jest słabo poznane. Na procesy pamięciowe działa przeciwstawnie do wazopresyny (przyspiesza zacieranie śladów pamięciowych) oraz powoduje prospołeczny efekt behawioralny.

REGULACJA WYDZIELANIA

Wydzielanie oksytocyny nasilają: poród, drażnienie brodawek sutkowych (karmienie piersią), stosunek płciowy. Może ono sprzyjać nawiązywaniu pozytywnej więzi uczuciowej matki z dzieckiem oraz między partnerami seksualnymi. Inne sygnały nasilające wydzielanie oksytocyny są takie same jak te, które zwiększają wydzielanie wazopresyny.

● Tyreoliberyna

Tyreoliberyna (TRH – thyrotropin releasing hormone, hormon uwalniający tyreotropinę) jest tripeptydem o sekwencji pEHP (piroglutamylometylohistydyloprolinamid). Jest najmniejszym neurohormonem peptydowym. Powstaje z większej cząsteczki prekursorowej. Wytwarzana jest w różnych obszarach podwzgórza i mózgowia, a także poza ośrodkowym układem nerwowym – w przewodzie pokarmowym, wyspach trzustkowych i gruczole krokowym. Podwzgórzowa TRH (wytwarzana głównie przez neurony drobnokomórkowe w przyśrodkowych częściach jąder przykomorowych) gromadzi się w zakończeniach nerwowych wyniosłości pośrodkowej i stąd układem naczyń wrotnych dociera do przysadki. W przysadce stymuluje wydzielanie TSH z tyreotropów i prolaktyny z laktotropów, a także pobudza ich proliferację. Biosyntezę i działanie TRH na przysadkę hamują hormony tarczycy, w szczególności trijodotyronina.

● Somatoliberyna

Somatoliberyna (GHRH – growth hormone-releasing hormone, hormon uwalniający hormon wzrostu) jest peptydem zawierającym 40 lub 44 reszty aminokwasowe, wytwarzanym przez neurony podwzgórzowe o różnej lokalizacji (głównie jądra łukowatego). Występuje także w rozproszonych komórkach neuroendokrynych przewodu pokarmowego. W przysadce pobudza wydzielanie hormonu wzrostu i proliferację somatotropów poprzez działanie antagonistyczne do somatostatyny. Somatoliberyna działa przeciwstawnie także do somatostatyny, ponieważ pobudza proliferację komórek w tkankach obwodowych.

● Gonadoliberyna

Gonadoliberyna (GnRH – gonadotropin-releasing hormone, hormon uwalniający gonadotropiny) jest neurohormonem peptydowym zbudowanym z 10 reszt aminokwasowych (dekapeptydem) o sekwencji pEHWSYGLRPG (kwas piroglutaminowy-histydyna-tryptofan-seryna-tyrozyna-glicyna-leucyna-arginina-prolina-glicyna). Powstaje z prohormonu w neuronach okolicy przedwzrostkowej i innych rejonów podwzgórza, a także poza podwzgórzem, m.in. w jajniku, jądrze, łożysku oraz zwojach układu autonomicznego. Poprzez działanie na przysadkę GnRH pobudza wydzielanie obu gonadotropin – lutropiny (LH – lute-

inizujący hormon) i folitropiny (FSH – follicle stimulating hormone). W okresie dojrzałości płciowej silniejszy jest jednak wpływ na LH, dlatego jako synonim GnRH jest stosowana nazwa „luliberyna”, czyli hormon uwalniający LH (LHRH – LH-releasing hormone).

Nie wykonuje się pomiarów stężenia GnRH, która jest wydzielana pulsacyjnie z różną częstotliwością w cyklu miesięczkowym u kobiet, a jej działanie wyraża się miejscowo, pobudzaniem wydzielania gonadotropin. Syntetyczny analog gonadoliberyny wykorzystuje się niekiedy w teście pobudzania wydzielania gonadotropin (jego wyniki są trudne do interpretacji), a jej analogi o przedłużonym działaniu przeznaczone do podawania domięśniowego – do wywołania hipogonadyzmu hipogonadotropowego, np. w leczeniu raka stercza lub endometriozy.

● Kortykoliberyna

BUDOWA I WYTWARZANIE

Kortykoliberyna (CRH, CRF – hormon uwalniający kortykotropinę) jest 41-aminokwasowym peptydem. Powstaje głównie w części drobnokomórkowej jądra przykomorowego (pars parvocellularis nuclei paraventricularis) podwzgórza, choć występuje także poza podwzgórzem, m.in. w hipokampie, jądrze migdałowatym (nucleus amygdalae) i w korze mózgowej. CRH wytwarzana jest również poza ośrodkowym układem nerwowym – w rdzeniu nadnerczy, układzie nerwowym autonomicznym i w rozproszonych komórkach neuroendokrynych.

DZIAŁANIE

- Najlepiej poznanym działaniem CRH jest nasilenie wydzielania kortykotropiny (ACTH), dochodzi do niego w wyniku zwiększenia ekspresji cząsteczki prekursorowej – proopiomelanokortyny (POMC) i wydzielania produktów jej metabolizmu, w tym ACTH.
- CRH wykazuje także działanie:
 - ośrodkowe (hamujący wpływ na łaknienie oraz działanie nasilające lęk)
 - obwodowe (skurczowe na mięsień macicy – CRH wydzielana jest przez łożysko, a jej wpływ na mięsień macicy blokowany jest poprzez wiązanie z białkiem wiążącym kortykoliberynę [CRH-BP]. W ostatnich tygodniach ciąży stężenie CRH-BP się obniża. Uważa się, że wynikający z tego wzrost stężenia CRH lub zwiększenie stosunku stężenia CRH/CRH-BP zapoczątkowuje poród).
- CRH działa zarówno ośrodkowo, jak i obwodowo za pośrednictwem dwóch podtypów receptorów (CRH₁ i CRH₂).

REGULACJA WYDZIELANIA

Wydzielanie podwzgórzowego CRH podlega głównie dwóm rodzajom bodźców: związanym ze stresem i związanym z rytmem dobowym. Te ostatnie warunkują wysoką aktywność CRH w godzinach porannych i niską między godziną 1 a 3 w nocy.

PRAWIDŁOWE STĘŻENIE

Stężenie CRH w warunkach prawidłowych wynosi <34 pg/ml (<68 pmol/l). Szczególnie wysokie stężenie CRH we krwi obwodowej występuje w okresie ciąży, źródłem tego neurohormonu jest bowiem łożysko. W trakcie ciąży stężenie kortykoliberyny stopniowo wzrasta i w III trymestrze osiąga wartości do 847 pg/ml (1694 pmol/l). W okresie okołoporodowym stężenie CRH jest znacznie podwyższone (średnio 1680 pg/ml), a po porodzie normalizuje się w ciągu kilkunastu godzin.

● Somatostatyna

BUDOWA I WYTWARZANIE

Somatostatyna (SST, SR-IH – somatotropin release-inhibiting hormone, hormon hamujący wydzielanie somatotropiny; SR-IF – somatotropin release-inhibiting factor, czynnik hamujący wydzielanie hormonu wzrostu) jest neurohormonem peptydowym występującym w dwóch postaciach: 14-aminokwasowej (SST-14) i 28-aminokwasowej (SST-28) (ryc. 4). Obie powstają w wyniku potranslacyjnej przemiany większej cząsteczki prekursorowej – preprosomatostatyny zbudowanej ze 116 reszt aminokwasowych. Hormon ten wydzielany jest nie tylko w podwzgórzu (głównie w regionie okołokomorowym nad skrzyżowaniem nerwów wzrokowych), ale także w innych obszarach ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, komórkach D wysp trzustkowych, komórkach neuroendokrynych przewodu pokarmowego oraz komórkach C tarczycy.

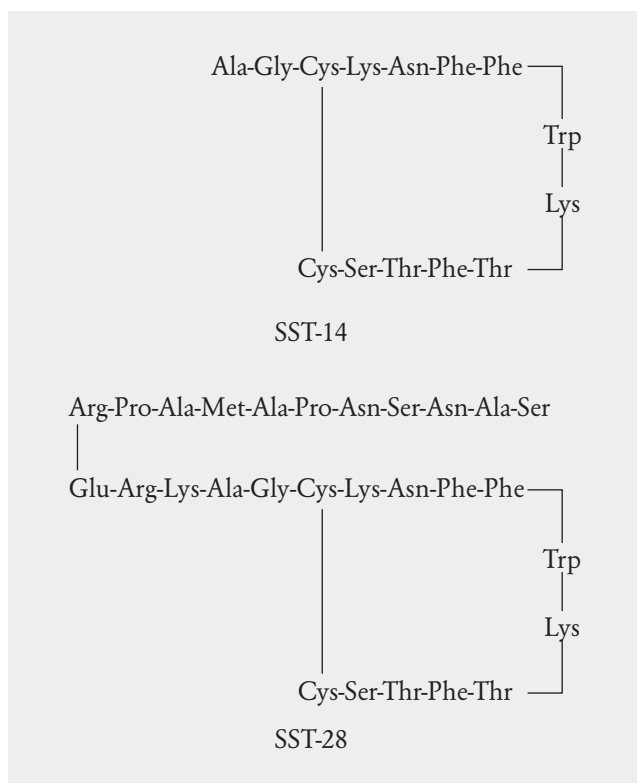
DZIAŁANIE

Pierwszą poznaną funkcją somatostatyny (której zawdzięcza ona swoją nazwę) było hamowanie wydzielania hormonu wzrostu przez przysadkę. Później wykazano, że jest też inhibitorem wydzielania tyreotropiny. Dziś wiadomo, że somatostatyna pełni wiele funkcji, przeważnie hamujących. W ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym:

- działa jako modulator neurotransmisji – zwiększa uwalnianie serotoniny i dopaminy, zmniejsza uwalnianie kwasu γ -aminomasłowego (GABA – γ -aminobutyric acid) i noradrenaliny
- działa przeciwbólowo i przeciwzapalnie, antagonizycznie do substancji P.

Ponadto:

- w wyspach trzustkowych somatostatyna jest umiejscowiona w komórkach D i hamuje wydzielanie insuliny i glukagonu



Rycina 4. Sekwencja aminokwasowa somatostatyny 14 (SST-14) i somatostatyny 28 (SST-28)

- w przewodzie pokarmowym somatostatyna wytwarzana jest przez komórki D należące do układu rozproszonych komórek endokrynych (umiejscowione są w błonie śluzowej, głównie żołądka i dwunastnicy); somatostatyna hamuje wydzielanie gastryny, cholecystokininy i innych hormonów jelitowych, hamuje perystaltykę żołądka i jelit oraz zmniejsza miejscowy przepływ krwi
- w tarczycy somatostatyna współwystępuje z kalcytoniną w komórkach C; hamuje indukowane przez TSH wydzielanie hormonów tarczycy oraz blokuje rozrost tyreocytów powodowany czynnikami wzrostowymi i goitrogenami
- ważnym aspektem działania somatostatyny jest bezpośredni wpływ na komórki różnych tkanek, hamujący ich proliferację i nasilający apoptozę
- egzogenna somatostatyna działa też immunomodulatoryjnie; w organizmie człowieka efekt ten jest związany z peptydami o zbliżonej do somatostatyny strukturze – kortykostatynami.

Somatostatyna działa za pośrednictwem 5 podtypów receptorów somatostatynowych (SSTR1-5).

PRAWIDŁOWE STĘŻENIE

Stężenie somatostatyny w osoczu wynosi w warunkach prawidłowych po posiłku 10-33 pmol/l, a na czczo <10 pmol/l. We krwi żyłnej neurohormon ten pochodzi głównie ze źródeł obwodowych, a jego stężenie nie informuje o stanie czynnościowym podwzgórza.

REGULACJA WYDZIELANIA

Wydzielanie somatostatyny nasilają:

- hiperglikemia
- IGF1 (insulinopodobny czynnik wzrostowy typu 1)
- kortyzol.

● Dopamina

BUDOWA I WYTWARZANIE

Dopamina to wyjątek spośród hormonów podwzgórza regulujących czynność przysadki, jest bowiem katecholaminą, a nie peptydem. Pełni funkcję neuromodulatora i neurotransmitera w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym, ale jest też uwalniana z zakończeń neuronów podwzgórzowych, umiejscowionych głównie w guzkokolejkowym regionie dopaminergicznym podwzgórza (TIDA – tuberoinfundibular dopaminergic area) zlokalizowanym w jądrze łukowatym, do przysadkowych naczyń wrotnych. Sprawia to, że jest obecna w relatywnie dużych stężeniach w przednim płacie przysadki.

DZIAŁANIE

W przysadce dopamina hamuje wydzielanie prolaktyny i TSH, jest także inhibitorem proliferacji i czynnikiem proapoptotycznym laktotropów. W obrębie przysadki dopamina działa za pośrednictwem podtypu D₂ receptorów dopaminowych. Dopamina jest prawdopodobnie podwzgórzowym czynnikiem hamującym prolaktynę (PIF – prolactin inhibiting factor), czyli prolaktostatyną.

HORMONY PRZEDNIEGO PŁATA PRZYSADKI

● Kortykotropina

BUDOWA I WYTWARZANIE

Kortykotropina (ACTH – adrenocorticotropic hormone) jest peptydem zbudowanym z 39 aminokwasów. Cząsteczką prekursorową dla ACTH jest proopiomelanokortyna (POMC – proopiomelanocortin). Gen *POMC* ulega ekspresji w:

- kortykotropach przedniego płata przysadki
- części pośredniej przysadki
- niektórych neuronach podwzgórzowych
- komórkach skóry (melanocytach, keratynocytach i śródbłonku)
- łożysku.

○ Przemiany potranslacyjne proopiomelanokortyny (ryc. 5)

Cząsteczka proopiomelanokortyny składa się z 241 reszt aminokwasowych i ulega przekształceniom potranslacyjnym przy udziale konwertaz prohormonów (PC - prohormone convertases). Znane są dwie konwertazy prohormonów - PC1/3 i PC2. PC1/3 występuje w kortykotropach. Głównym produktem jej działania jest ACTH.

W komórkach części pośredniej (pars intermedia) i w neuronach podwzgórza występuje i PC1/3, i PC2, dlatego z POMC powstają tam także inne związki, np.:

- α -melanotropina (α -MSH)
- podobny do kortykotropiny peptyd płata pośredniego przysadki (CLIP - corticotropin-like intermediate lobe peptide).

Z innego fragmentu POMC (β -lipotropiny) powstają:

- odmienny wariant melanotropiny - β -MSH
- β -endorfina.

DZIAŁANIE

- Kortykotropina wraz z oboma wariantami melanotropiny (α - i β -MSH) należy do rodziny melanokortyn, działających za pośrednictwem receptorów melanokortynowych. Wyróżniono 5 podtypów tych receptorów (MCR1-5 - melanocortin receptors type 1-5). ACTH jest głównym fizjologicznym agonistą MCR2, obecnych w komórkach gruczołowych kory nadnerczy.
- Działanie ACTH polega na stymulacji przemiany cholesterolu w δ -5-pregnenolon (pierwszy etap steroidogenezy). Komórkami docelowymi dla ACTH są przede wszystkim komórki warstwy pasmowatej (zona fasciculata) i siatkowatej (zona reticularis) kory nadnerczy, tak więc ACTH pobudza wytwarzanie kortyzolu i androgenów nadnerczowych, w tym dehydroepiandrosteronu (DHEA), a jedynie w nieznacznym stopniu wydzielanie aldosteronu. Działając przewlekłe, ACTH powoduje efekt wzrostowy w odniesieniu do kory nadnerczy.

ACTH stymuluje melanogenezę w skórze za pośrednictwem MCR1, co tłumaczy hiperpigmentację obserwowaną w stanach nadmiernego wydzielania ACTH (choroba Addisona, zespół Nelsona).

- ACTH stymuluje melanogenezę w skórze za pośrednictwem MCR1, co tłumaczy hiperpigmentację obserwowaną w stanach nadmiernego wydzielania ACTH (choroba Addisona, zespół Nelsona).

PRAWIDŁOWE STĘŻENIE I REGULACJA WYDZIELANIA

- Stężenie ACTH w osoczu wynosi w warunkach prawidłowych 10-60 pg/ml i wykazuje rytm dobowy, który jest odbiciem dobowych wahań wydzielania CRH przez podwzgórze. Stężenie ACTH jest najwyższe w godzinach porannych, a najniższe między 1 a 3 w nocy.
- Wydzielanie ACTH jest silnie pobudzane przez stres.
- Głównym czynnikiem obwodowym hamującym ekspresję POMC i wydzielanie ACTH są glikokortykosteroidy (u człowieka kortyzol).

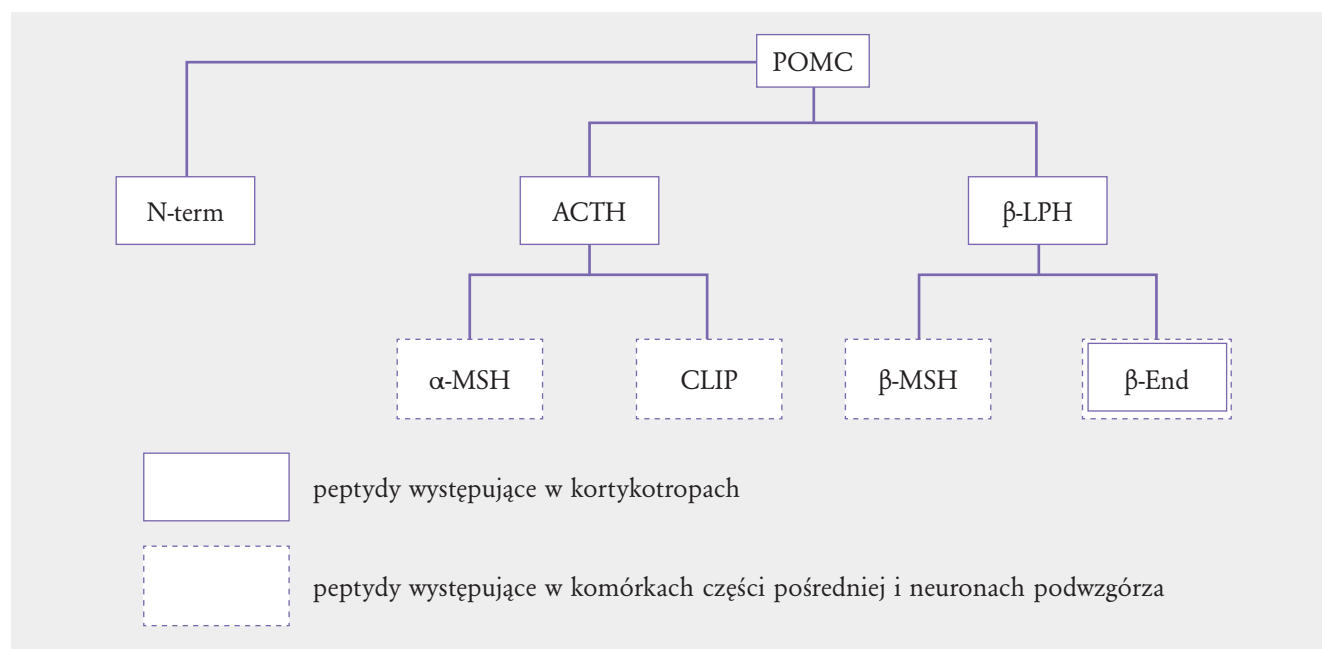
● Inne biologicznie aktywne peptydy wytwarzane z POMC

Z cząsteczki POMC powstaje wiele innych niż ACTH peptydów. Należą do nich:

- melanotropiny (MSH)
- β -endorfina z rodziny peptydów opioidowych (redukuje odczuwanie bólu, hamuje wydzielanie gonadotropin i nasila wydzielanie prolaktyny w przednim płacie przysadki)
- lipotropiny (o niewyjaśnionej roli fizjologicznej)
- podobny do kortykotropiny peptyd pośredniego płata przysadki (CLIP - corticotropin-like intermediate lobe peptide); jego rola fizjologiczna również nie została wyjaśniona.

MELANOTROPINY

W przysadce α -MSH jest wytwarzana w niewielkich ilościach w życiu płodowym i u kobiet w ciąży. Jest to peptyd powstający w wyniku potranslacyjnej proteolizy proopiomelanokortyny, złożony z 13 aminokwasów o sekwencji



Rycina 5. Uproszczony schemat przemian potranslacyjnych proopiomelanokortyny (POMC). N-term - N-końcowy fragment POMC; ACTH - kortykotropina; β -LPH - β -lipotropina; α -MSH - α -melanotropina; β -MSH - β -melanotropina; CLIP - podobny do kortykotropiny peptyd płata pośredniego przysadki; β -End - β -endorfina. Na podstawie: Otto-Buczowska E (red.) Endokrynologia wieku rozwojowego - co nowego? Wydawnictwo Cornetis, Wrocław 2008.

identycznej jak ACTH1-13. MSH powstaje także w neuronach podwzgórza, głównie w jądrze łukowatym. MSH:

- nasila melanogenezę w skórze, działając poprzez MCR1
- pobudza czynność gruczołów łojowych – poprzez MCR5
- działa przeciwzapalnie – poprzez MCR1
- hamuje łaknienie – poprzez MCR3 i MCR4.

Poza okresem życia płodowego i ciążą α -MSH i β -MSH nie odgrywają roli jako osobne hormony u ludzi.

● Hormon wzrostu

BUDOWA I WYTWARZANIE

U człowieka hormon wzrostu kodują dwa położone na chromosomie 17 geny homologiczne, powstałe prawdopodobnie w wyniku duplikacji genu pierwotnego. *bGH-N* ulega ekspresji w przysadce, *bGH-V* – w łożysku; produkt *bGH-V*, GH-V, jest krótszy od głównego produktu *bGH-N* o 13 aminokwasów. Produktami genu *bGH-N* są: białko złożone ze 191 aminokwasów, stanowiące około 75% wydzielanego przez przysadkę hormonu wzrostu, białko krótsze o 32-46 aminokwasów (5-10%) oraz warianty o nieznannej aktywności biologicznej (15%).

DZIAŁANIE

- Głównym działaniem GH jest stymulacja wzrostu – zarówno całego ciała, jak i lokalnego, tj. tkanek i narządów (GH działa, wpływając na wydzielanie IGF1).
- GH wywiera także bezpośredni wpływ metaboliczny, nasilając lipolizę w tkance tłuszczowej.

PRAWIDŁOWE STĘŻENIE I REGULACJA WYDZIELANIA

- GH jest wydzielany pulsacyjnie, przy czym amplituda i częstość pulsów są największe w czasie snu. Stężenie GH w surowicy w okresie między pulsami wydzielniczymi wynosi 0,5-2 ng/ml. Oznaczenie stężenia GH w warunkach podstawowych jest jednak mało użyteczne, gdyż trudno przewidzieć, czy moment pobierania krwi do badania przypada na okres międzypulsacyjny, czy też na okres pulsu.
- Wydzielanie GH jest przeciwnie regulowane przez dwa neurohormony podwzgórzowe: somatoliberynę (GHRH) oraz somatostatynę. Somatoliberyna nasila, a somatostatyna hamuje sekrecję GH.
- Na wydzielanie GH wpływa także wiele innych czynników. Należą do nich:
 - czynniki zmieniające wydzielanie GHRH lub somatostatyny w podwzgórzu:
 - glikemia (hiperglikemia hamuje, a hipoglikemia nasila wydzielanie GH)
 - IGF1 (hamuje zwrotnie wydzielanie GH)
 - grelina, która działa na somatotropy bezpośrednio, tj. łącząc się ze swoistymi receptorami na ich powierzchni.

● Prolaktyna

BUDOWA

Prolaktyna (PRL) jest białkiem o masie cząsteczkowej 23 kDa zbudowanym ze 199 reszt aminokwasowych, wydzielanym przez komórki prolaktynowe (laktotropy) przedniego płata przysadki. Obok typowej cząsteczki PRL (stanowiącej 85-95% krążącej PRL) występują dwie inne formy molekularne – jedna o masie cząsteczkowej 45-50 kDa (big PRL), druga o masie cząsteczkowej 150-170 kDa (big-big PRL, makroprolaktyna).

DZIAŁANIE

Najlepiej poznanym działaniem PRL, któremu zawdzięcza ona swą nazwę, jest pobudzanie wydzielania mleka przez

gruczoły mlekowe w okresie fizjologicznej laktacji. W stężeniach ponadfizjologicznych oraz występujących w okresie karmienia piersią PRL hamuje wydzielanie gonadotropin, zmniejsza bowiem ekspresję receptorów dla GnRH.

PRL wpływa też na czynność jajników (działa luteotropowo) oraz na układ immunologiczny, gdzie działa jako immunostymulator. Receptory PRL znajdują się także w gonadzie męskiej, w komórkach Sertolego, ale ich rola pozostaje niejasna.

STĘŻENIA PRAWIDŁOWE

W warunkach prawidłowych (poza okresem ciąży i laktacji) stężenia PRL w surowicy obwodowej krwi żyłnej nie przekraczają 20 ng/ml u kobiet i 15 ng/ml u mężczyzn. Wydzielanie PRL wykazuje wyraźny rytm dobowy, z wyższym stężeniem w godzinach nocnych niż w ciągu dnia.

REGULACJA WYDZIELANIA

Wydzielanie PRL jest regulowane przez neurohormony podwzgórzowe oraz hormony obwodowych gruczołów dokrewnych:

- głównym czynnikiem podwzgórzowym hamującym wydzielanie PRL jest dopamina
- do podwzgórzowych neurohormonów pobudzających wydzielanie PRL należą:
 - tyreoliberyna (TRH)
 - wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP – vasoactive intestinal peptide)
 - oksytocyna
 - galanina
 - substancja P
 - peptydy opioidowe
- stymulatorem wydzielania PRL jest angiotensyna II wytwarzana w miejscowym przysadkowym układzie renina-angiotensyna
- z hormonów obwodowych najsilniej na wydzielanie PRL wpływają estrogeny – pobudzają syntezę i wydzielanie PRL i nasilają proliferację laktotropów, a podawane w dużych dawkach zwierzętom doświadczalnym powodują powstawanie guzów przysadki typu prolaktynoma
- wydzielanie PRL nasila się w niektórych stanach fizjologicznych, takich jak ciąża i okres karmienia; w mniejszym stopniu także pod wpływem stresu i wysiłku fizycznego oraz stosunku płciowego.

● Tyreotropina

BUDOWA I WYTWARZANIE

Tyreotropina (TSH – thyroid-stimulating hormone, hormon tyreotropowy) jest hormonem glikoproteinowym o masie cząsteczkowej 28 kDa, zbudowanym z dwóch podjednostek – α i β :

- podjednostka α ma identyczną strukturę aminokwasową jak podjednostki α innych przysadkowych hormonów glikoproteinowych (np. FSH i LH) czy podjednostka α ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG – human chorionic gonadotropin)
- podjednostka β jest swoista dla TSH i odpowiada za działanie biologiczne tego hormonu.

TSH wydzielana jest przez tyreotropy przedniego płata przysadki, a w niewielkich ilościach także w układzie immunologicznym (głównie w monocytach).

DZIAŁANIE

- Najlepiej poznanym działaniem TSH jest pobudzanie czynności wydzielniczej i wzrostu komórek pęcherzykowych tarczycy.

- W układzie immunologicznym TSH działa jako immunostymulator, m.in. nasila uwalnianie interleukiny 2 przez limfocyty T.
- Receptory TSH należą do receptorów błonowych związanych z białkami G (aktywujących m.in. wytwarzanie cyklicznego AMP). Znajdują się w błonach tyreocytów, komórek tłuszczowych i fibroblastów.

PRAWIDŁOWE STĘŻENIE I REGULACJA WYDZIELANIA

- Stężenie TSH w surowicy krwi żyłnej wynosi w warunkach prawidłowych 0,3-3,8 mJ.m./l.
- Wydzielanie TSH przez przysadkę regulują neurohormony podwzgórzowe i hormony tarczycy: tyreoliberyna (TRH) pobudza, a somatostatyna i dopamina hamują wydzielanie TSH.
- Hormony tarczycy, głównie trijodotyronina (T_3) powstająca lokalnie w przednim płacie przysadki z odjodowania tyroksyny (T_4), hamują biosyntezę TSH oraz odpowiedź tyreotropów na TRH, a także proliferację tyreotropów. Hormony tarczycy działają także na poziomie podwzgórzowym, hamując wytwarzanie TRH.

● **Gonadotropiny – folitropina i lutropina**

BUDOWA I WYTWARZANIE

Przedni płat przysadki wydziela dwie gonadotropiny – folitropinę (FSH – follicle-stimulating hormone, hormon folikulotropowy, hormon dojrzewania pęcherzyków) oraz lutropinę (LH – luteinizing hormone, hormon luteinizujący). Obie gonadotropiny są hormonami glikoproteinowymi zbudowanymi z dwóch podjednostek (α i β); pierwsza jest identyczna z podjednostką α TSH i hCG, a druga ma budowę swoistą dla każdej z gonadotropin.

Obie gonadotropiny wydzielane są przez gonadotropiny przedniego płata przysadki, każda przez odrębny podtyp, choć możliwe jest równoczesne wydzielanie obu gonadotropin przez ten sam typ komórek.

PRAWIDŁOWE STĘŻENIA

- U dorosłych mężczyzn stężenie FSH w surowicy krwi żyłnej wynosi 1-14 j.m./l, a stężenie LH 2-9 j.m./l.
- Stężenia FSH i LH u kobiet w wieku reprodukcyjnym zależą od fazy cyklu miesięcznego i wynoszą:
 - FSH – 2-12 j.m./l w fazie folikularnej i lutealnej, 8-30 j.m./l w okresie okołooowulacyjnym
 - LH – 2-13 j.m./l w fazie folikularnej, 15-79 j.m./l w fazie owulacji, 1-19 j.m./l w fazie lutealnej.
- Wysokie stężenia gonadotropin, a zwłaszcza FSH (11-61 j.m./l), obserwuje się u kobiet w okresie pomenopauzalnym.
- U mężczyzn w starszym wieku również obserwuje się zwiększone stężenia FSH i LH, ale są one niższe niż u kobiet.

DZIAŁANIE

Głównymi narządami docelowymi dla gonadotropin są gonady – jajniki i jądra:

- w jajniku FSH pobudza wzrost pęcherzyków jajnikowych oraz nasila ekspresję aromatazy – enzymu odpowiedzialnego za biosyntezę estrogenów w komórkach warstwy ziarnistej (zona granulosa) pęcherzyków
- w jądrze komórkami docelowymi dla FSH są komórki Sertolego, w których hormon ten nasila ekspresję szeregu substancji niezbędnych do prawidłowej spermatogenezy, w tym białka wiążącego androgeny (ABP), zapewniającego wysokie miejscowe stężenie testosteronu
- LH w jajniku działa na komórki tekalne i powoduje wytwarzanie przez nie androstendionu i testosteronu, będącego prekursorem estrogenów. Ponadto w wysokich stężeniach (w okresie okołooowulacyjnym) LH powoduje owulację (wydalanie komórki jajowej) oraz przekształcenie reszty pęcherzyka jajnikowego w ciało żółte (luteinizacja), które następnie pobudza do syntezy progesteronu
- w jądrze komórkami docelowymi dla LH są komórki śródmięzszowe Leydiga odpowiedzialne za biosyntezę testosteronu i innych androgenów jądrowych. Gonadotropiny działają przez dwa rodzaje receptorów: receptor FSH (FSHR) oraz wspólny receptor dla LH i gonadotropiny kosmówkowej (luteinizujący hormon/chorionic gonadotropin receptor, LH/CGR). Ekspresja tych receptorów ma miejsce nie tylko w wyżej wymienionych elementach dokrewnych jajnika i jądra, ale także w komórkach innych narządów. Obecność FSHR wykryto m.in. w gruczole krokowym, monocytach, osteoklastach, chondrocytach, adipocytach, łożysku, a także w niektórych śródbłonekach naczyniowych. Z kolei LH/CGR zidentyfikowano w gruczole krokowym, korze nadnerczy oraz w neuronach ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Wskazuje to na możliwość bezpośredniego pozagonadowego działania gonadotropin, zwłaszcza u kobiet w wieku pomenopauzalnym, kiedy stężenie gonadotropin we krwi jest bardzo wysokie.

REGULACJA WYDZIELANIA

Wydzielanie FSH i LH jest regulowane przez podwzgórzową gonadoliberynę (GnRH) oraz przez hormony obwodowe:

- GnRH pobudza wydzielanie obu gonadotropin; u osób dojrzałych płciowo silniej pobudza wydzielanie LH niż FSH
- wydzielanie gonadotropin zwrótnie hamują estrogeny, androgeny oraz progesteron; u kobiet estrogeny (oprócz działania hamującego, typowego dla obu płci) w wysokich stężeniach, osiągniętych bezpośrednio przed owulacją, stymulują wydzielanie LH
- wydzielanie FSH jest hamowane przez inhibiny – hormony peptydowe wytwarzane przez komórki warstwy ziarnistej jajnika oraz komórki Sertolego jąder. ■

Diagnostyka laboratoryjna układu podwzgorzowo-przysadkowego

JOLANTA KUNERT-RADEK

Hormony przedniego płata przysadki

WSTĘP

Hormony przysadki oznacza się metodami radioimmunologicznymi i nieizotopowymi metodami immunoenzymatycznymi o wysokiej czułości i swoistości. Laboratorium ma obowiązek podawania przy każdym wyniku zakresu norm dla zastosowanej metody. Hormony przysadki oznacza się we krwi rano, na czczo – jest to ważne z uwagi na rytm dobowy wydzielania hormonów tropowych, szczególnie istotny przy oznaczaniu ACTH. Oznacza się stężenia:

- hormonu wzrostu (GH – growth hormone)
- prolaktyny (PRL)
- tyreotropiny (TSH – thyroid stimulating hormone)
- kortykotropiny (ACTH – adrenocorticotropic hormone)
- gonadotropin (FSH – follicle stimulating hormone, folitropina i LH – lutinizing hormone, lutropina)
- podjednostki α hormonów glikoproteinowych (wspólnej dla FSH, LH, TSH i hCG).

Laboratorium oznaczające dany hormon określa warunki pobrania (osocze lub surowica) i transportu próbek (czas i temperatura).

Wyniki oznaczeń hormonalnych należy interpretować łącznie z obrazem klinicznym i wynikami innych badań, włącznie z badaniami obrazowymi.

WYSOKIE STĘŻENIA HORMONÓW TROPOWYCH

Wysokie stężenia hormonów tropowych:

- pozwalają na wstępne rozpoznanie nadczynności przysadki, której towarzyszy wtórna nadczynność obwodowych gruczołów dokrewnych (np. zespół Cushinga zależny od ACTH, postać przysadkowa)
- mogą być objawem niedoczynności obwodowych gruczołów wydzielania wewnętrznego (np. wysokie stężenie ACTH w chorobie Addisona)
- mogą świadczyć o ektopowym wydzielaniu hormonów przysadkowych przez nowotwory (np. zespół Cushinga zależny od ACTH, postać ektopowa).

NISKIE STĘŻENIA HORMONÓW TROPOWYCH

Niskie stężenia hormonów tropowych mogą:

- świadczyć o niedoczynności przysadki i wtórnej niedoczynności gruczołów wydzielania wewnętrznego (np. obniżone stężenie ACTH we wtórnej niedoczynności kory nadnerczy)
- być objawem pierwotnej nadczynności obwodowych gruczołów dokrewnych (np. obniżone stężenie ACTH w niezależnym od ACTH zespole Cushinga).

Interpretując wyniki oznaczeń hormonów tropowych, należy pamiętać o wielu stanach fizjologicznych przebiega-

jących z wysokimi stężeniami hormonów (np. wysokim stężeniu PRL w okresie ciąży, gonadotropin w okresie klimakterium, ACTH w stanach stresowych).

RYTMY DOBOWE WYDZIELANIA HORMONÓW TROPOWYCH

- Obok porannych oznaczeń hormonów przysadki bada się również rytmy dobowe hormonów tropowych, szczególnie ACTH, PRL i GH. Jest to badanie istotne również ze względu na pulsacyjny charakter wydzielania hormonów przysadki.
- Zniesienie fizjologicznego rytmu dobowego badanego hormonu tropowego świadczy o autonomicznym jego wydzielaniu i najczęściej przemawia za hormonalnie czynnym gruczolakiem przysadki (rzadziej wskazuje na nowotwór pozaprzysadkowy ektopowo wydzielający hormony).
- W ocenie wydzielania ACTH można również stosować tzw. skróconą ocenę rytmu dobowego (z oceną stężenia ACTH i kortyzolu w czasie najwyższego i najniższego dobowego wydzielania tych hormonów).

WYKORZYSTANIE OZNACZEŃ HORMONÓW TROPOWYCH W BADANIACH PRZESIEWOWYCH

Powszechne jest oznaczanie TSH u noworodków w celu wczesnego wykrycia wrodzonej niedoczynności tarczycy.

PULAPKI DIAGNOSTYCZNE

Przy oznaczaniu hormonów tropowych trzeba pamiętać o pułapkach diagnostycznych, do których należy tzw. efekt haka. Zjawisko to zostało opisane przy oznaczaniu PRL metodami immunoradiometrycznymi u chorych z makroprolaktynoma – polega ono na tym, że mimo bardzo wysokiego stężenia PRL w surowicy badanie wykazuje prawidłowe stężenie tego hormonu. W warunkach bardzo dużych stężeń badanej substancji w próbce wszystkie miejsca wiążące przeciwciała używane podczas oznaczenia zostają wysyczone i nie jest wykrywany nadmiar antygenów. Efekt ten można podejrzewać, gdy ewidentnych objawów klinicznych hiperprolaktynemii nie potwierdzają wyniki badań laboratoryjnych. W celu uzyskania rzeczywistego wyniku konieczne jest wtedy oznaczenie PRL przy 100-1000-krotnym rozcieńczeniu surowicy. Rozcieńczenie surowicy pozwala na uniknięcie efektu haka, dlatego powinno być standardem w diagnostyce makrogruczolaków przysadki.

DYNAMICZNE TESTY CZYNNOSCIOWE

Zasadnicze znaczenie diagnostyczne, szczególnie w przypadku granicznych stężeń hormonów tropowych, mają dynamiczne testy czynnościowe (tab. 1).

Tabela 1. Testy czynnościowe w diagnostyce zaburzeń układu podwzgórzowo-przysadkowego

Testy czynnościowe	Badany hormon i zakres normy w warunkach podstawowych	Wynik testu u osoby zdrowej	Interpretacja wyniku nieprawidłowego
Testy pobudzające			
Test z GHRH 100 µg i.v. 0, 30, 60 min	GH 0-2 µg/l	GH >10 µg/l ↑ 5-10 × Uwaga: taki wzrost GH jak u osoby zdrowej nastąpi również we wtórnej somatotropinowej niedoczynności przysadki	GH <10 µg/l Pierwotna somatotropinowa niedoczynność przysadki
Test z insuliną (hipoglikemii bezwzględnej) 0,1 j./kg i.v. 0, 30, 60, 90, 120 min	GH 0-2 µg/l	GH >10 µg/l ↑ 5-10 ×	GH <10 µg/l Somatotropinowa niedoczynność przysadki
Test z glukagonem (hipoglikemii względnej) 1 mg s.c. 0, 60, 90, 120, 180 min	GH 0-2 µg/l	GH >10 µg/l ↑ 5-10 ×	GH <10 µg/l Somatotropinowa niedoczynność przysadki
Test z klonidyną 0,075 mg p.o. 0, 30, 60, 90, 120 min	GH 0-2 µg/l	GH >10 µg/l ↑ 5-10 ×	GH <10 µg/l Somatotropinowa niedoczynność przysadki
Test z TRH ¹ 200 µg i.v. 0, 30, 60 min	TSH 0,4-4,0 mj.m./l	↑ TSH 3-5 × w 30 min Uwaga: także we wtórnej niedoczynności tarczycy – ale odpowiedź będzie upośledzona bądź przedłużona	Brak pobudzenia lub niedostateczne pobudzenie – pierwotna nadczynność tarczycy Nadmierne pobudzenie – pierwotna niedoczynność tarczycy Brak pobudzenia
Test z GnRH (LHRH) 100 µg i.v. 0, 30, 60, 90, 120 min	LH (0,8-16,0 j.m./l) FSH (1,4-12,0 j.m./l)	↑ 2-5 × Uwaga: również we wtórnej (pochodzenia podwzgórzowego) niedoczynności przysadki w zakresie wydzielania gonadotropin	Brak pobudzenia ▪ pierwotna niedoczynność przysadki ▪ pierwotna nadczynność gonad
Test z CRH 100 µg i.v. 0, 15, 30, 60 min	ACTH 10-60 ng/l Kortyzol 5-25 µg/dl	↑ 2-4 × w 30 min ↑ o >10 µg/dl w stosunku do wartości wyjściowej w 60 min	W chorobie Cushinga nadmierny wzrost stężenia kortyzolu (powyżej 20%) i ACTH (powyżej 35%) W zespole Cushinga pochodzenia nadnerczowego brak odpowiedzi w teście Wzrost większy niż 6-krotny – hiperprolaktynemia czynnościowa
Test z metoklopramidem (MCP) 10 mg p.o. 0, 60, 120 min	PRL do 25 µg/l u kobiet do 18 µg/l u mężczyzn	↑, ale mniejszy niż 6-krotny	Zwiększone stężenie PRL w 0 min i brak wzrostu w teście – prolaktynoma/uszkodzenie podwzgórza lub szypuły
Testy hamujące			
Doustny test obciążenia glukozą (test hamowania GH) glukoza 75 g p.o. 0, 30, 60, 90, 120 min	GH 0-2 µg/l	<0,4 µg/l	Brak hamowania wydzielania GH <0,4 µg/ml – akromegalia
Test hamowania z deksametazonem 1 mg p.o. godz. 23:00 8 mg przez 2 doby	ACTH 10-60 ng/l Kortyzol 5-25 µg/dl	↓ do <10 µg/l ↓ do <1,8 µg/dl godz. 8:00 ↓ wolnego kortyzolu w moczu o ponad 50%	Brak hamowania (1 mg) – hiperkortyzolemia Hamowanie (8 mg) – choroba Cushinga Brak hamowania (8 mg) – zespół ektopowego wydzielania ACTH

GHRH – somatoliberyna; CRH – kortykoliberyna; TRH – tyreoliberyna; GnRH – gonadoliberyna; LHRH – hormon uwalniający lutropinę; GH – hormon wzrostu; TSH – tyreotropina; LH – lutropina; FSH – folitropina; ACTH – kortykotropina; PRL – prolaktyna. ¹ Test stosowany również w diagnostyce utajonej nadczynności i niedoczynności tarczycy oraz w tyreotropinoma

TESTY POBUDZAJĄCE WYDZIELANIE HORMONÓW TROPOWYCH

Testy te stosuje się do oceny czynnościowej rezerwy hormonalnej przysadki. Wykorzystuje się w nich:

- liberyny podwzgórzowe – stymulacja hormonów przysadki następuje po podaniu syntetycznych liberyn podwzgórzowych, np.
 - GHRH (growth hormone releasing hormone – somatoliberyny) lub analogów greliny w celu pobudzenia wydzielania GH
 - kortykoliberyny (CRH – corticotropin releasing hormone) w celu pobudzenia wydzielania ACTH
 - tyreoliberyny (TRH – thyrotropin releasing hormone) w celu pobudzenia wydzielania TSH i PRL
 - gonadoliberyny (GnRH – gonadotropin releasing hormone, LHRH – luteinizng hormone releasing hormone) w celu pobudzenia wydzielania FSH i LH
- czynniki stymulujące wydzielanie hormonów przysadkowych – należą do nich ligandy receptorowe, np.:
 - klonidyna – stymulująca receptory α_2 -adrenergiczne
 - L-DOPA – pobudzająca receptory dopaminergiczne i stymulująca uwalnianie GH
 - metoklopramid, antagonist receptorów D_2 w podwzgórzu, lek hamuje działanie endogennej dopaminy na komórki laktotropowe przysadki, pozwalając na odróżnienie typu wydzielania prolaktyny fizjologicznego od autonomicznego
- testy prowokacyjne
 - w ocenie wydzielania GH stosuje się test hipoglikemii bezwzględnej po podaniu insuliny lub hipoglikemii względnej po zastosowaniu glukagonu
 - test doustnego obciążenia glukozą (OGTT – oral glucose tolerance test) z brakiem zahamowania wydzielania GH $<0,4 \mu\text{g/ml}$ jest patognomoniczny dla rozpoznania czynnej akromegalii i jest badaniem potwierdzającym pełne z niej wyleczenie.

● Wykorzystanie kliniczne

Testy pobudzające potwierdzają pierwotny lub wtórny charakter niedoczynności przysadki:

- w pierwotnej niedoczynności przysadki obserwuje się niskie stężenia hormonów tropowych w badaniu wyjściowym i brak pobudzenia w testach stymulacyjnych
- we wtórnej niedoczynności przysadki, spowodowanej zaburzeniami czynności podwzgórza i brakiem liberyn podwzgórzowych, obserwuje się niskie podstawowe stężenia hormonów przysadki i ich wzrost po stymulacji liberynami podwzgórzowymi.

Są pomocne w różnicowaniu różnych postaci endokrynopatii:

- test z CRH służy różnicowaniu postaci zespołu Cushinga
- test z TRH pozwala odróżnić gruczolaka tyreotropowego przysadki od obwodowej oporności na hormony tarczycy.

Niedoczynność hormonalna w układzie podwzgórzowo-przysadkowym jest najczęściej całkowita (wielohormonalna), rzadziej monohormonalna. Niedoczynność monohormonalna przysadki, np. niedoczynność somatotropinowa u dzieci, wymaga zestawienia kilku badań czynnościowych i wykazania braku pobudzenia GH w minimum 2 testach pobudzających.

TESTY HAMUJĄCE WYDZIELANIE HORMONÓW TROPOWYCH

Testy te stosowane są głównie w diagnostyce nadczynności przysadki.

● Test z deksametazonem i oceną stężeń ACTH i kortyzolu

Jest klasycznym testem pozwalającym na rozpoznanie i różnicowanie postaci zespołu Cushinga. Oparty jest na zasadzie hamowania porannej aktywności osi ACTH-kortyzol przez deksametazon.

Test z 1 mg deksametazonu jest prostym ambulatoryjnym testem przesiewowym pozwalającym na odróżnienie osób zdrowych od chorych z hiperkortyzolemią.

Test z 8 mg deksametazonu (podanym poprzedniego wieczoru o 23.00) pozwala na rozróżnienie hiperkortyzolemii zależnej od ACTH i niezależnej od ACTH dzięki reakcji gruczolaka kortykotropowego na hamowanie zwrotne, która w chorobie Cushinga jest częściowo zachowana.

● Test doustnego obciążenia glukozą

Test doustnego obciążenia glukozą (OGTT) hamuje uwalnianie GH u osób zdrowych i jest stosowany w diagnostyce akromegalii.

● Testy dynamiczne z analogami somatostatyny i agonistami receptorów dopaminowych

Testy te pozwalają oceniać reakcję na leki stosowane w farmakoterapii gruczolaków przysadki. W akromegalii test z podanym podskórnie krótko działającym analogiem somatostatyny pozwala przewidywać korzystny wpływ leczenia analogami somatostatyny o przedłużonym działaniu.

STĘŻENIE IGF1 W SUROWICY

Stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostowego typu 1 (IGF1 – insulin-like growth factor 1) ocenia się w diagnostyce zaburzeń układu podwzgórzowo-przysadkowego w zakresie wydzielania GH. IGF1 wytwarza się pod wpływem GH i pośredniczy w działaniu GH na tkanki. Prawidłowe stężenie IGF1 ma różne zakresy zależnie od grupy wiekowej i płci. Stężenie IGF1 przekraczające górną granicę normy dla płci i wieku przemawia za nadczynnością przysadki w zakresie GH (akromegalia), a niskie świadczy o somatotropinowej niedoczynności przysadki (wtórny niedobór IGF1). Wyjątek stanowi zespół Larona z izolowanym pierwotnym niedoborem IGF1 (w tym przypadku niskie stężenie IGF1 nie wynika z niedoczynności przysadki w zakresie wydzielania GH).

Hormony tylnego płata przysadki

WAZOPRESYNA

Wazopresyna (ADH – antidiuretic hormone, hormon antydiuretyczny) wytwarzana jest w podwzgórzu i magazynowana w tylnym płacie przysadki. Niedawno zaczęto oznaczać ten neurohormon w osoczu czułymi metodami radioimmunologicznymi (norma: $0,46-1,85 \text{ pmol/l}$; $0,5-2 \text{ pg/ml}$). Stężenie wazopresyny w osoczu zależy ściśle od nawodnienia. Wazopresynę oznacza się głównie w testach dynamicznych.

TEST ODWODNIENIOWO-WAZOPRESYNOWY

● Test zagęszczania moczu

Prowokacyjny test odwodnieniowy – test zagęszczania moczu (pierwszy etap testu odwodnieniowo-wazopresynowe-

go) pozwala odróżnić moczówkę prostą od nerwicy pragnieniowej (moczówki psychogennej):

- stężenie wazopresyny pozostaje niskie w moczówce prostej centralnej, a u chorych z moczówką prostą nerkową jest wysokie, wzrasta również stopniowo w czasie testu u chorych z nerwicą pragnieniową
- w nerwicy pragnieniowej w czasie testu stopniowo zwiększa się osmolalność i ciężar właściwy moczu; oba te parametry są natomiast niskie zarówno w moczówce prostej centralnej, jak i nerkowej.

● Test wazopresynowy

Jest to drugi etap testu odwodnieniowo-wazopresynowego. Pacjentowi podaje się syntetyczny analog wazopresyny o przedłużonym działaniu – desmopresynę (0,2 mg p.o.) i mierzy się po godzinie osmolalność i ciężar właściwy moczu. Celem jest odróżnienie moczówki prostej centralnej od nerkowej. Oba te parametry wzrastają istotnie (osmolalność o >50%, często o 200-400%) w centralnej moczówce prostej, a nie ulegają zmianie w moczówce nerkowej. ■

Diagnostyka obrazowa układu podwzgórzowo-przysadkowego

WOJCIECH ZGLICZYŃSKI, JACEK BRZEZIŃSKI

WSTĘP

Pomimo olbrzymiego postępu metod laboratoryjnych i obrazowych diagnostyka układu podwzgórzowo-przysadkowego nadal stanowi poważne wyzwanie dla klinicystów i radiologów. Na złożoność problemu składają się: różnorodność procesów patologicznych (których efektem są podobne objawy kliniczne) i niewielkie rozmiary obrazowanych struktur. Przy interpretacji badań obrazowych układu podwzgórzowo-przysadkowego zawsze należy uwzględniać wyniki badań laboratoryjnych oraz obraz kliniczny choroby.

ANATOMIA UKŁADU PODWZGÓRZOWO-PRZYSADKOWEGO W BADANIACH OBRAZOWYCH

Podwzgórze i przysadka są strukturami ściśle powiązаныmi ze sobą zarówno anatomicznie, jak i czynnościowo. Stanowią integralny system określany jako układ podwzgórzowo-przysadkowy.

PODWZGÓRZE

Podwzgórze (hypothalamus) stanowi dolną część międzymózgowia. W jego skład wchodzi: istota szara dna i ściany boczne komory trzeciej, wyniosłość pośrodkowa (eminentia mediana) oraz ciała suteczkowate, guz popielaty wraz z lejkiem i częścią nerwową przysadki. Jako jego granice

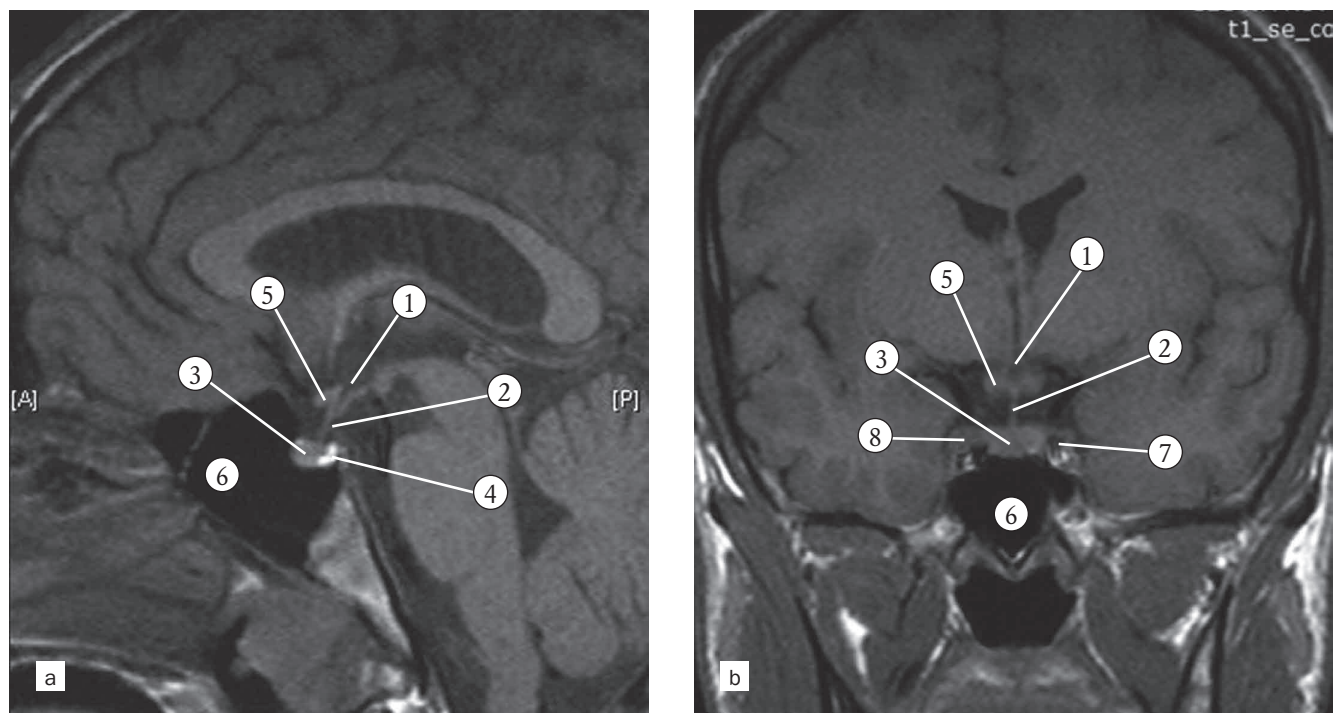
anatomiczne przyjmuje się od przodu skrzyżowanie nerwów wzrokowych, po bokach pasma wzrokowe, a od tyłu ciała suteczkowate. W obrazach uzyskanych za pomocą rezonansu magnetycznego (MR) obejmuje to niewielki obszar dna komory trzeciej (ryc. 1).

PRZYSADKA

Przysadka (hypophysis) jest gruczołem o masie ok. 0,5-0,8 g, położonym w zagłębieniu trzonu kości klinowej zwanym siodłem tureckim. Przysadka zbudowana jest z płatów: przedniego – wykazującego w badaniu MR sygnał zbliżony do pozostałych elementów mózgowia, oraz tylnego – dającego w obrazach MR T1-zależnych sygnał hiperintensywny (jasno świecący; ryc. 1a). Brak charakterystycznego obrazu tylnego płata przysadki często stwierdza się u pacjentów z moczówką prostą z niedoboru wazopresyny. W miejscu zespolenia obu płatów przysadki znajduje się płat pośredni, najczęściej niewidoczny w obrazowaniu MR, ale będący czasami obszarem powstawania torbieli kieszonki Rathkego jeszcze w okresie organogenezy (torbiel taka z reguły nie ma znaczenia klinicznego).

• Wymiary przysadki

Wymiary przysadki są dość zróżnicowane. Szerokość gruczołu, tj. wymiar poprzeczny, wynosi 12-15 mm, a wymiar przednio-tylny ok. 8 mm. Dużym wahaniom ulega wysokość przysadki, ponieważ u dorosłych wynosić może 3-8 mm, a największy wymiar osiąga w okresie dojrzewania. Wraz z wiekiem obserwuje się stopniowe zmniejszanie się



Rycina 1. Prawidłowy obraz układu podwzgórzowo-przysadkowego w badaniu MR; obraz T1-zależny: a) płaszczyzna strzałkowa; b) płaszczyzna czołowa. 1 – podwzgórze (dno komory III); 2 – lejek; 3 – część gruczołowa przysadki; 4 – część nerwowa przysadki; 5 – skrzyżowanie wzrokowe; 6 – zatoka klinowa; 7 – tętnica szyjna wewnętrzna; 8 – zatoka jamista

rozmiarów części gruczołowej. U kobiet przysadka jest zazwyczaj większa niż u mężczyzn i może ulec powiększeniu nawet o 50% w okresie ciąży i laktacji.

STRUKTURY SĄSIEDNIE PRZYSADKI

● Siodło tureckie

Granice siodła tureckiego wyznaczone są z przodu przez guzek siodła i wyrostki pochyłe przednie, od tyłu przez wyrostki pochyłe tylne i grzbiet siodła. Dno siodła stanowi blaszka kostna będąca fragmentem stropu zatoki klinowej (właśnie przez strop zatoki klinowej prowadzi „dojście przezklinowe” w operacjach przysadki). Wymienione struktury kostne uwidocznić można w badaniach RTG (ryc. 2) i TK (ryc. 3). Po bokach obustronnie siodło ograniczają zatoki jamiste.

● Zatoki jamiste

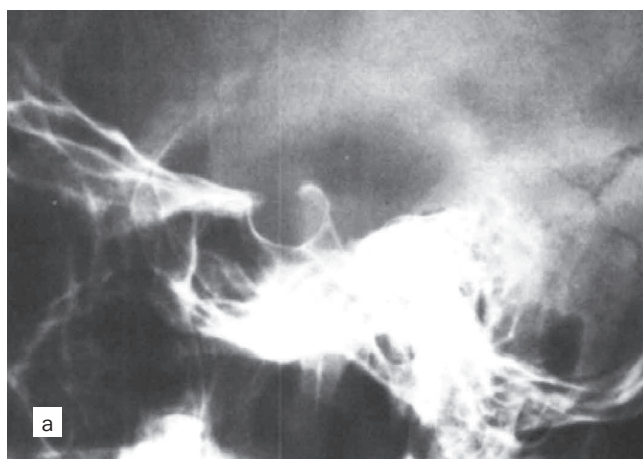
Są to zatoki opony twardej mózgowia zbudowane z blaszek: zewnętrznej, która jest jednocześnie okostną wnętrza czaszki, oraz blaszki wewnętrznej. Zatoki jamiste tworzą parzyste zbiorniki żyłne pośredniczące w odpływie krwi z mózgowia (w tym również z układu podwzgórzowo-przysadkowego) i oczodołu do układu żylnego zewnątrzczaszkowego. Przez zatoki jamiste przebiegają tętnice szyjne wewnętrzne oraz nerwy czaszkowe: gałkoruchowe (nerw okoruchowy, bloczkowy i odwodzący) oraz gałęzie oczna i szczękowa nerwu trójdzielnego. Nowotwory penetrujące do zatok jamistych albo inne procesy prowadzące do nagłego ucisku na ich ściany, np. udar, często powodują porażenie nerwów czaszkowych przez nie przebiegających. Zatoki jamiste najlepiej uwidocznić można w przekrojach czolowych badania MR (ryc. 1b).

● Przepona siodła

Przysadkę oddziela od położonego powyżej zbiornika nad-siodłowego pozioma warstwa opony twardej, zwana przeponą siodła tureckiego, rozciągająca się między wyrostkami pochyłymi przednimi i guzkiem siodła a grzbietem siodła i wyrostkami pochyłymi tylnymi, tworząc górne ograniczenie dołu przysadki. Przechodzi przez nią szypuła przysadki łącząca ją z podwzgórzem. W przypadku nieszczelności przepony siodła znajdująca się nad nią przestrzeń podpajęczynówkowa może wpuklać się w głąb siodła tureckiego, prowadząc do obrazu „pustego siodła”.

● Skrzyżowanie nerwów wzrokowych

Nad przeponą siodła, do przodu od szypuły przysadki położone jest skrzyżowanie nerwów wzrokowych (uwidoczniące się tylko w badaniu MR), którego wygląd i położenie



Rycina 2. Przeglądowe badanie RTG okolicy siodła tureckiego: a) prawidłowy obraz siodła tureckiego; b) siodło tureckie nieznacznie powiększone z niewielką erozją w tylnej części (strzałka)

nie powinien opisać radiolog w przypadku procesów patologicznych obejmujących okolice nadsiodłową.

METODY OBRAZOWANIA UKŁADU PODWZGÓRZOWO-PRZYSADKOWEGO

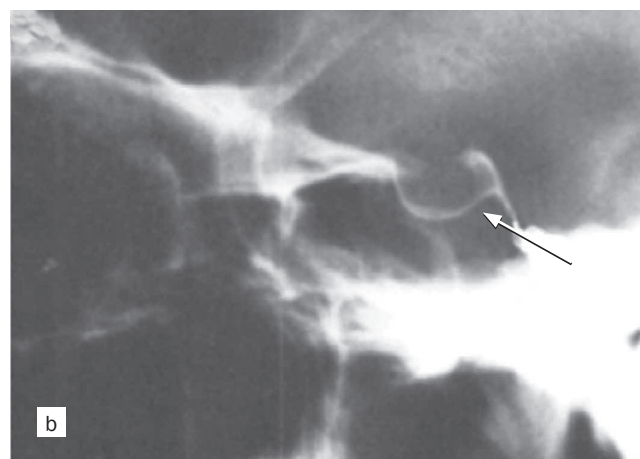
Do ustalenia przyczyn zaburzeń czynności układu podwzgórzowo-przysadkowego niezbędne jest zastosowanie odpowiednich metod obrazowania.

KLASYCZNE BADANIE RENTGENOWSKIE

Na podstawie stosowanych od ponad stu lat badań rentgenowskich (RTG) okolicy siodła tureckiego można wnioskować o procesie rozrostowym w jego obrębie jedynie w sposób pośredni (przykład – ryc. 2b), tj. w oparciu o objawy niszczenia struktur kostnych siodła tureckiego. Na tej podstawie nie można wnioskować o charakterze rozrastającej się śródsiodłowo zmiany, czy jest to np. lity gruczołak, guz



Rycina 3. Badanie TK w płaszczyźnie osiowej. Makrogruczołak przysadki z zaawansowanymi zmianami wstecznymi (gwiazdka) z ekspansją do zatoki klinowej, naciekającej jej struktury kostne



torbielowaty czy może proces ziarniniakowy. Nie można również określić, czy proces chorobowy toczy się aktualnie, czy też zmienione struktury siodła tureckiego są jedynie jego pozostałością. Ujawnienie zwapnień w przeglądowych radiogramach okolicy nadsiodłowej może czasami sugerować charakter patologii, na przykład obecność czaszkogardłaka, gdy układają się one w sposób charakterystyczny – kuliście w okolicy nadsiodłowej, odpowiadając uwapnionej otoczce guza. Tradycyjne badanie rentgenowskie jest już raczej metodą historyczną.

TOMOGRAFIA KOMPUTEROWA

Wprowadzenie w połowie lat 70. metody obrazowania za pomocą tomografii komputerowej (TK) umożliwiło bezpośrednią ocenę tkanek miękkich, a zastosowanie podczas badania środków kontrastujących ułatwiło różnicowanie pomiędzy gruczolakami przysadki, czaszkogardłakami, oponiakami czy tętniakami tętnicy szyjnej wewnętrznej.

Niewątpliwymi zaletami badania metodą tomografii komputerowej są:

- możliwość bezpośredniej oceny świeżego krwawienia (np. tzw. ukrwotoczenie udaru)
- ocena wielkości guza, w tym jego ekspansji pozasiodłowej
- uwidocznienie destrukcji struktur kostnych, stanowiących ściany siodła tureckiego i jego otoczenie (ryc. 3).

Metoda ta nie pozwala jednak na:

- dokładną ocenę szypuły przysadki
- rozróżnienie części gruczołowej i nerwowej.

Obrazowanie szypuły oraz części gruczołowej i nerwowej przysadki ma fundamentalne znaczenie w ocenie przyczyn zaburzeń czynności układu podwzgórzowo-przysadkowego. Tomografia komputerowa odgrywa rolę metody uzupełniającej, gdy wskazana jest ocena struktur kostnych lub istnieją przeciwwskazania do badania MR.

REZONANS MAGNETYCZNY

Przełomem w obrazowaniu okolicy okołosiodłowej było wprowadzenie na początku lat 80. badania metodą rezonansu magnetycznego (MR). W Polsce pierwsze badanie układu podwzgórzowo-przysadkowego tą metodą przeprowadzono pod koniec 1991 roku. W odróżnieniu od wcześniej stosowanych metod wykorzystujących różnice w pochłanianiu promieniowania rentgenowskiego przez różne tkanki, obrazowanie za pomocą MR oparte jest na analizie różnic właściwości magnetycznych tkanek poddanych działaniu fal radiowych w silnym zewnętrznym polu magnetycznym. Ogromną zaletą obrazowania MR jest większa rozdzielczość liniowa i kontrastowa w porównaniu z TK, co umożliwia lepsze zróżnicowanie badanych tkanek i struktur. Dzięki temu metoda MR z dużą czułością wykrywa mikrogruczolaki przysadki i precyzyjnie ocenia stosunek struktur guza do tkanek otaczających (ich ucisk lub naciekanie), przewyższając pod tym względem TK, oraz lepiej koreluje z obrazem śródoperacyjnym. Metoda ta umożliwia precyzyjne obrazowanie:

- struktur podwzgórza
- szypuły przysadki
- części gruczołowej i nerwowej przysadki
- skrzyżowania nerwów wzrokowych.

Może zatem ujawniać przyczyny uszkodzenia układu podwzgórzowo-przysadkowego. Obrazowanie MR, w przeciwieństwie do TK, jest w stanie:

- odróżnić przerost od guza przysadki

- dokładnie ocenić nie tylko morfologię tkanek, lecz także toczące się w nich procesy, takie jak
 - obrzęk
 - naciek zapalny
 - krwotok
 - demielinizacja
- obrazować zaburzenia rozwojowe
 - ektopowe położenie przedniego i tylnego płata przysadki
 - niedorozwój
 - części gruczołowej lub szypuły przysadki w karłowatości przysadkowej
 - wędchomóżgowia w zespole Kallmanna.

Zaletą obrazowania MR jest również możliwość uzyskania obrazów w dowolnych płaszczyznach.

Rezonans magnetyczny jest obecnie metodą z wyboru w diagnostyce obrazowej układu podwzgórzowo-przysadkowego. Niemniej jest to jedynie technika komplementarna do innych metod diagnostyki klinicznej, w tym do badań laboratoryjnych. Inne techniki obrazowe, takie jak klasyczne metody radiologiczne, odgrywają obecnie znacznie mniejszą rolę.

W obrazowaniu układu podwzgórzowo-przysadkowego za pomocą MR stosowane są sekwencje pozwalające na uzyskanie obrazów o różnych wartościach czasów relaksacji, tj. T1- i T2-zależnych, w warstwach co 2-3 mm, w płaszczyznach strzałkowej i czołowej – równoległych do szypuły oraz poprzecznej. Zazwyczaj wykonywane jest badanie dwufazowe – przed i po podaniu paramagnetycznego środka kontrastowego. Średni czas badania MR to 30-40 min, podczas których pacjent nie powinien się poruszać.

METODY MEDYCZYNY NUKLEARNEJ

W diagnostyce obrazowej układu podwzgórzowo-przysadkowego metody radioizotopowe mają niewielkie znaczenie.

● Scyntygrafia

Stosowana najczęściej scyntygrafia receptorów somatostatynowych ma z praktycznego punktu widzenia małe znaczenie. Wskazuje jedynie na obecność receptorów dla somatostatyny w badanych tkankach. Ekspresję tych receptorów stwierdzić można w różnych nowotworach (gruczolakach i oponiakach), w tkankach zmienionych zapalnie, ale też w prawidłowej przysadce. Wykazanie obecności receptorów dla somatostatyny w guzie przysadki nie zawsze łączy się ze skutecznością farmakologicznego zastosowania ligandów tych receptorów.

● PET

Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) jest metodą odzwierciedlającą nasilenie procesów metabolicznych, a nie obrazującą morfologię badanych zmian. W praktyce metoda ta pomocna może być w ocenie skuteczności leczenia zmierzającego do zahamowania procesów metabolicznych nowotworu układu podwzgórzowo-przysadkowego. PET nie ma jednak przewagi nad MR w zakresie ujawniania małych zmian w obrębie tego układu.

ZASADY PRZEPROWADZANIA BADANIA MR

Obrazowanie układu podwzgórzowo-przysadkowego, nawet przy pomocy nowoczesnych metod z zastosowaniem MR, jest badaniem uzupełniającym, które należy zawsze interpretować w odniesieniu do stanu klinicznego pacjenta oraz wyników badań laboratoryjnych. Bardzo istotne znaczenie ma ścisła współpraca klinicysty z radiologiem,

obejmująca m.in. przekazywanie wszelkich istotnych informacji wraz ze skierowaniem na badania obrazowe.

WSKAZANIA DO BADANIA MR

Wskazaniem do wykonania badania MR okolicy siodła tureckiego są objawy kliniczne lub wyniki badań laboratoryjnych wskazujące na:

- obecność nieprawidłowej masy uciskającej struktury okolicy siodła tureckiego, tj. podwzgórze, przysadkę, skrzyżowanie wzrokowe
- nadczynność lub niedoczynność układu podwzgórzowo-przysadkowego, z moczówką prostą włącznie.

PRZECIWSKAZANIA DO BADANIA MR I JEGO POWIKŁANIA

● Implanty metalowe

Bezwzględny przeciwwskazaniem do badania MR ze względu na bezpieczeństwo pacjenta jest posiadanie przez niego implantów stymulujących serce, ośrodkowy układ nerwowy lub nerwy czaszkowe, albo implantów ślimakowych. Należy jednak mieć na uwadze to, że producenci sprzętu medycznego wprowadzają coraz nowocześniejsze stymulatory, zapewniające bezpieczeństwo pacjentowi nawet w trakcie badania MR.

Posiadanie innych metalowych elementów używanych w zabiegach wykonywanych w obrębie układu krążenia, takich jak stenty, klipsy, stentgrafty, wymaga sprawdzenia możliwości zastosowania silnych pól magnetycznych podczas badania. Generalna zasada, jaką należy się kierować, to zapewnienie pacjentowi maksymalnego bezpieczeństwa. W silne pole magnetyczne można wprowadzać jedynie elementy, co do których istnieje pewność (potwierdzana przez producenta), że nie stanowi to zagrożenia dla badanego. W przypadku innych implantów metalowych, nawet wykonanych ze stopów, które nie stanowią zagrożenia dla badanego, należy pamiętać, że metalowe elementy zniekształcają pole magnetyczne i obrazy uzyskane w ich bezpośrednim sąsiedztwie mogą być trudne do interpretacji.

● Ciąża i karmienie piersią

Pierwszy trymestr ciąży stanowi względne przeciwwskazanie do wykonania badania MR pomimo braku danych o jego szkodliwym wpływie na organizm. Należy jednak pamiętać o potencjalnej toksyczności środków paramagnetycznych zawierających gadolin, które używane są podczas badania. Z tego względu nie należy podawać ich kobietom w okresie ciąży i laktacji.

● Choroby nerek

Szczególną uwagę należy zwrócić na możliwość nefrotoksyczności kontrastujących środków paramagnetycznych. Praktycznie jest to jedyny element stanowiący potencjalne zagrożenie dla badanych osób (zwłaszcza z niewydolnością nerek), dlatego też każdy pacjent poddany badaniu MR powinien być dobrze nawodniony. Nie należy również podawać liniowych niejonowych paramagnetycznych środków kontrastowych zawierających gadolin u chorych z ciężką niewydolnością nerek ze względu na ryzyko wystąpienia nerkopochodnego włóknienia układowego/nerkopochodnej dermatopatii włókniejącej (NSF/NFD – nephrogenic systemic fibrosis/nephrogenic fibrosing dermatopathy). Obecnie pojawiają się paramagnetyczne środki kontrastowe zawierające gadolin, charakteryzujące się niską nefrotoksycznością i obniżonym ryzykiem NSF/NFD.

● Przebyte operacje neurochirurgiczne

Obraz przysadki i struktur okołosiodłowych po operacjach neurochirurgicznych zależy bezpośrednio od prze-

biegu procesów wstecznych i naprawczych oraz ewolucji krwawienia w łożu pooperacyjnej. Kluczowym elementem w jego ocenie jest czas, jaki upłynął od wykonania operacji i ta informacja bezwzględnie powinna się znaleźć w każdym skierowaniu na badanie MR. Procesy gojenia w miejscu zabiegu neurochirurgicznego mogą trwać nawet do 6 miesięcy, jednakże jako rozsądny czas do wykonania badania MR po operacji przyjmuje się okres nie krótszy niż 2 miesiące. Wykonanie badania po upływie krótszego czasu zmniejsza wiarygodność oceny.

SKIEROWANIE NA BADANIE MR

Sekwencje obrazowe są dobierane przez radiologa w zależności od charakteru zmian, których poszukuje i z tego względu konieczne jest dostarczenie przez klinicystę w skierowaniu informacji obejmujących:

- potwierdzenie braku przeciwwskazań do badania z ewentualnym opisem posiadanych przez pacjenta wszczepów metalowych
- informację, czy jest to badanie pierwsze czy kolejne
- opis objawów klinicznych z uwzględnieniem wyników badań hormonalnych, okulistycznych i neurologicznych
- opis dotychczasowego leczenia z wyszczególnieniem farmakoterapii, przeprowadzonych operacji czy radioterapii z zaznaczeniem czasu, w jakim procedury te realizowano, ponieważ zmiany wsteczne związane z terapią w obrazach MR mogą przypominać procesy patologiczne, a ich obraz może z upływem czasu ewoluować
- przedstawienie, co jest celem badania i co ma ono wyjaśnić, najlepiej w formie krótkiego pytania.

OPIS BADANIA MR

W odpowiedzi na swoje pytanie klinicysta powinien wymagać od radiologa informacji dotyczącej:

- wyglądu poszczególnych struktur układu podwzgórzowo-przysadkowego
- obecności lub braku widocznych zmian patologicznych
- charakteru ewentualnych zmian z sugestią, czy odpowiadać mogą procesom rozrostowym, naciekowo-zapalnym bądź wstecznym
- wielkości i zasięgu widocznych zmian z ich stosunkiem do okolicznych struktur (ze względu na grubość warstwy wynoszącą 2-3 mm ocena małych zmian o rozmiarach zbliżonych do tej wartości oraz ich pomiary mogą być obarczone dużym błędem)
- w przypadku badań kontrolnych określenia, czy są widoczne różnice w porównaniu z obrazami uzyskanymi poprzednio.

OBRAZOWANIE MR W NAJCZĘSTSZYCH STANACH PATOLOGICZNYCH UKŁADU PODWZGÓRZOWO-PRZYSADKOWEGO

GRUCZOLAKI PRZYSADKI

Gruczolaki to różnych rozmiarów nowotwory przysadki zbudowane z tkanki gruczołowej. W obrazach jednofazowych MR ich sygnał zwykle jest zbliżony do sygnału prawidłowej tkanki gruczołowej i innych struktur mózgowia.

● Makrogruczolaki

Zmiany duże, o średnicy >10 mm (makrogruczolaki) w badaniu MR widoczne są zwykle jako guzy wykraczające poza granice anatomiczne siodła tureckiego, o jednorodnym izointensywnym sygnale, ulegające homogenemu wzmocnieniu kontrastowemu. Guzy te rozrastają się najczęściej w kierunku miejsc o większej podatności,

tj. w kierunku zatok jamistych i przepony siodła, ale mogą również penetrować poprzez dno siodła do zatoki klinowej (ryc. 4). Gruczolaki przysadki dużych rozmiarów, najczęściej makroprolaktynoma, mogą zawierać zmiany torbielowate, charakteryzujące się wydłużonym czasem T1 i T2 (hipointensywne w obrazach T1 i hiperintensywne w obrazach T2).

● Mikrogruczolaki

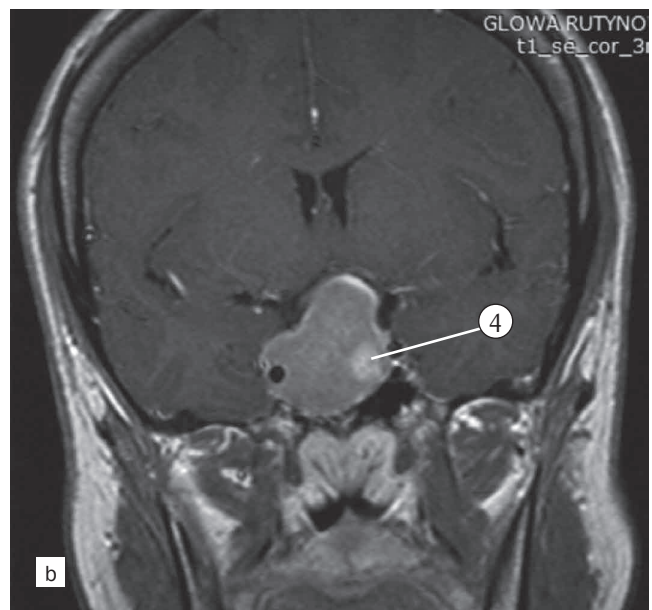
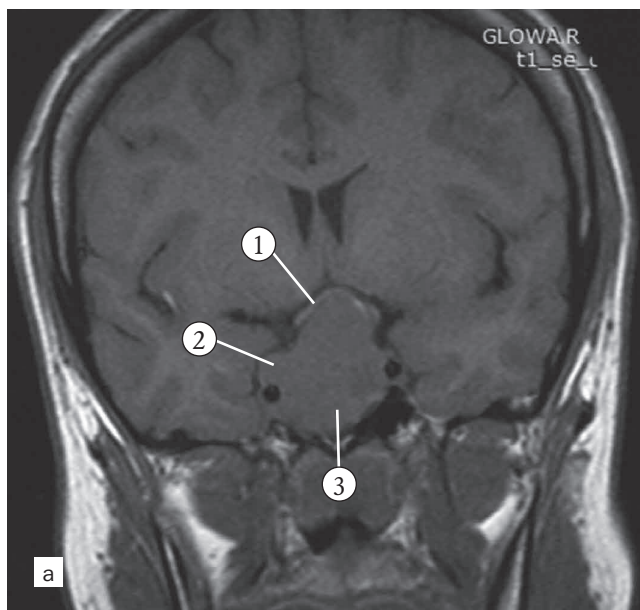
Mikrogruczolaki (nieprzekraczające 10 mm średnicy), zlokalizowane zwykle śródsiodłowo, najczęściej widoczne są jako obszary izo- lub hipointensywne w stosunku do reszty części gruczołowej przysadki, ulegające słabszemu od niej wzmocnieniu kontrastowemu (ryc. 5). Objawy pośrednie przemawiające za obecnością mikrogruczolaka to najczęściej zbaczanie szypuły oraz asymetryczna wypukłość górnej powierzchni części gruczołowej przysadki.

TORBIEL PRZYSADKI

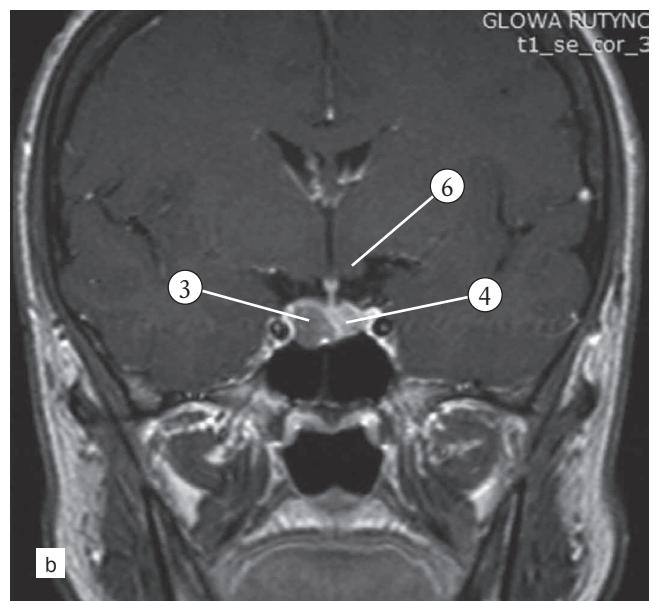
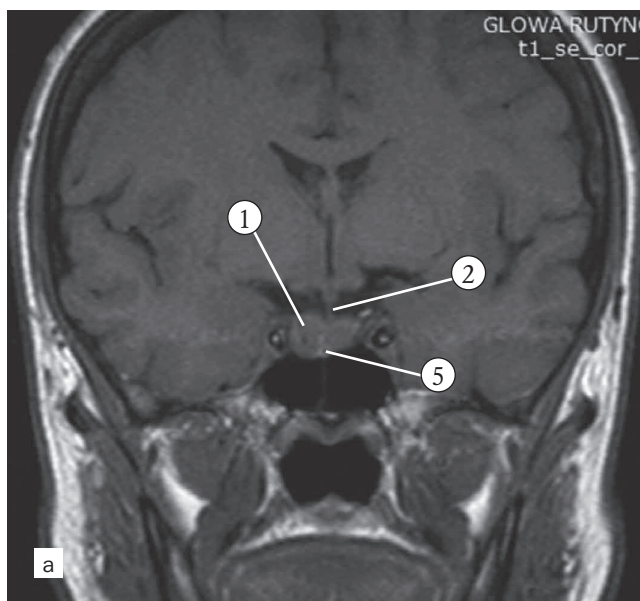
Torbiel przysadki widoczna jest w badaniu MR jako obszar o płynowych parametrach sygnału. Taki zbiornik płynowy może powstać:

- jako wariant rozwojowy – zwykle w części pośredniej przysadki z pozostałości kieszonki Rathkego
- w wyniku zejścia innych procesów chorobowych, najczęściej
 - martwicy w obrębie guza przysadki (ryc. 6)
 - udaru przysadki.

Torbiel z pozostałości kieszonki Rathkego najczęściej zawiera skąpobiałkowy płyn i widoczna jest jako obszar hipointensywny w obrazach T1-zależnych (podobnie jak mikrogruczolak) i hiperintensywny w obrazach T2-zależnych (co zwykle jest cechą różniącą ją od mikrogruczolaka – ryc. 7).

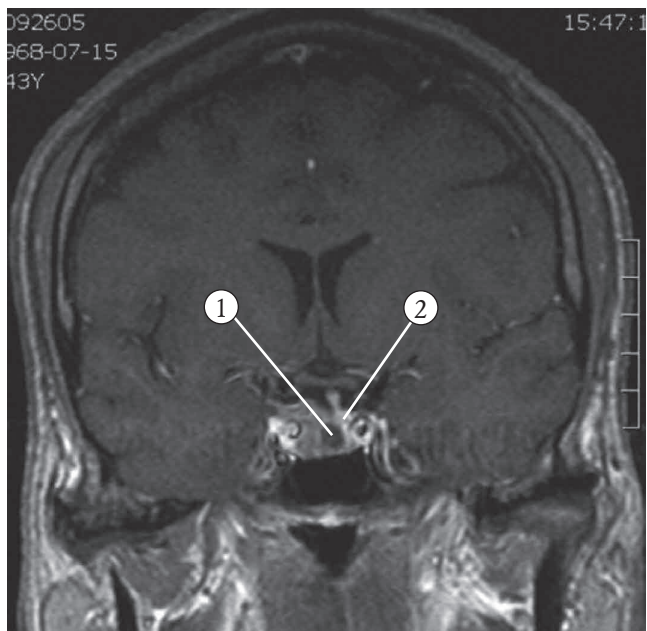


Rycina 4. Obraz MR makrogruczolaka przysadki. Badanie w płaszczyźnie czołowej: a) przed; b) po podaniu środka kontrastującego. Guz wykazuje ekspansję pozasiodłową, uciska skrzyżowanie wzrokowe (1), nacieka zatokę jamistą (2) i zatokę klinową (3), ulega jednolitemu wzmocnieniu kontrastowemu z ujawnieniem ogniska martwicy wewnątrz guza (4)

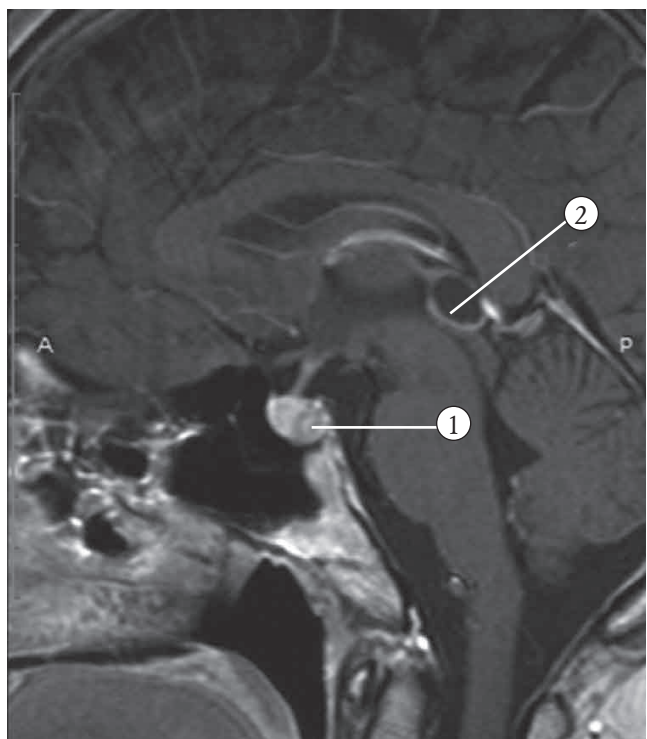


Rycina 5. Obraz MR gruczolaka przysadki o średnicy 10 mm: a) badanie w płaszczyźnie czołowej w warunkach podstawowych – widoczne pośrednie cechy obecności guza: asymetria części gruczołowej przysadki z wypukleniem jej górnej powierzchni (1), zboczenie szypuły w stronę przeciwną niż guz (2); b) badanie po podaniu środka kontrastowego – obraz guza nie ulega wzmocnieniu (3) w przeciwieństwie do części gruczołowej przysadki (4). Część nerwowa (5) i skrzyżowanie wzrokowe (6) obrazują się prawidłowo

Torbiel powstała w wyniku zejścia procesów chorobowych w zależności od zawartości białka i innych składników, jak np. zmetabolizowane elementy morfotyczne krwi, może mieć zróżnicowany obraz w badaniu MR: od hiperintensywnego w obrazach T1-zależnych (białko, methemoglobina) do hipointensywnego w obrazach T2-zależnych (metabolity zawierające żelazo, takie jak hemosyderyna).



Rycina 6. Obraz MR torbieli wewnątrz gruczołka przysadki. Badanie w projekcji czołowej po zastosowaniu środka kontrastowego ujawnia w obrębie guza torbiel (1) o obniżonym sygnale, powstała w wyniku zmian wstecznych (martwicy). Przysadka z szypułą przesunięta przez guz na stronę lewą (2)



Rycina 7. Obraz MR torbieli przysadki i szyszynki. Badanie w przekroju strzałkowym po zastosowaniu środka kontrastowego przedstawia hiperintensywny sygnał torbieli przysadki (1) związany z obecnością methemoglobiny oraz hipointensywny sygnał torbieli szyszynki (2) związany z zawartością skąpobiałkowego płynu

PRZEROST PRZYSADKI

● Przyczyny

Przysadka może ulec powiększeniu w wyniku nienowotworowego rozrostu komórek części gruczołowej. Do fizjologicznego przerostu przysadki dochodzi zazwyczaj w okresach:

- ciąży i laktacji, kiedy to objętość przysadki może zwiększyć się nawet o połowę
- w okresie pokwitania.

Do patologicznego przerostu przysadki dochodzi:

- w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego w niewyrównanej niedoczynności obwodowych gruczołów wydzielania wewnętrznego, najczęściej u chorych z pierwotną niedoczynnością tarczycy (ryc. 8)
- w rzadkich przypadkach ektopowego wydzielania podwzgórzowych neurohormonów - kortykoliberyny (CRH), somatoliberyny (GHRH) - przez nowotwory neuroendokrynne.

Przerost przysadki w opisanych sytuacjach jest zazwyczaj odwracalny. Jej rozmiary ulegają zmniejszeniu po zakończonym okresie ciąży i pokwitania, w przypadku wyrównania niedoczynności obwodowych gruczołów wewnętrznego wydzielania (ryc. 8c i f) oraz po usunięciu przyczyny ektopowego wydzielania neurohormonów podwzgórzowych.

● Obraz MR

Przerost przysadki w obrazowaniu MR charakteryzuje się symetrycznym powiększeniem części gruczołowej z pośrednim położeniem szypuły i stożkowatym uwypukleniem jej górnej powierzchni widocznym w przekroju czołowym. W przekroju strzałkowym przysadka przybiera zwykle kształt kulisty, czasami może sięgać skrzyżowania wzrokowego. Sygnał części gruczołowej jest niezmienny i jednorodny, wykazujący prawidłową reakcję na podanie paramagnetycznego środka kontrastowego. Sygnał części nerwowej również nie wykazuje zmian.

UDAR PRZYSADKI

● Udar krwotoczny

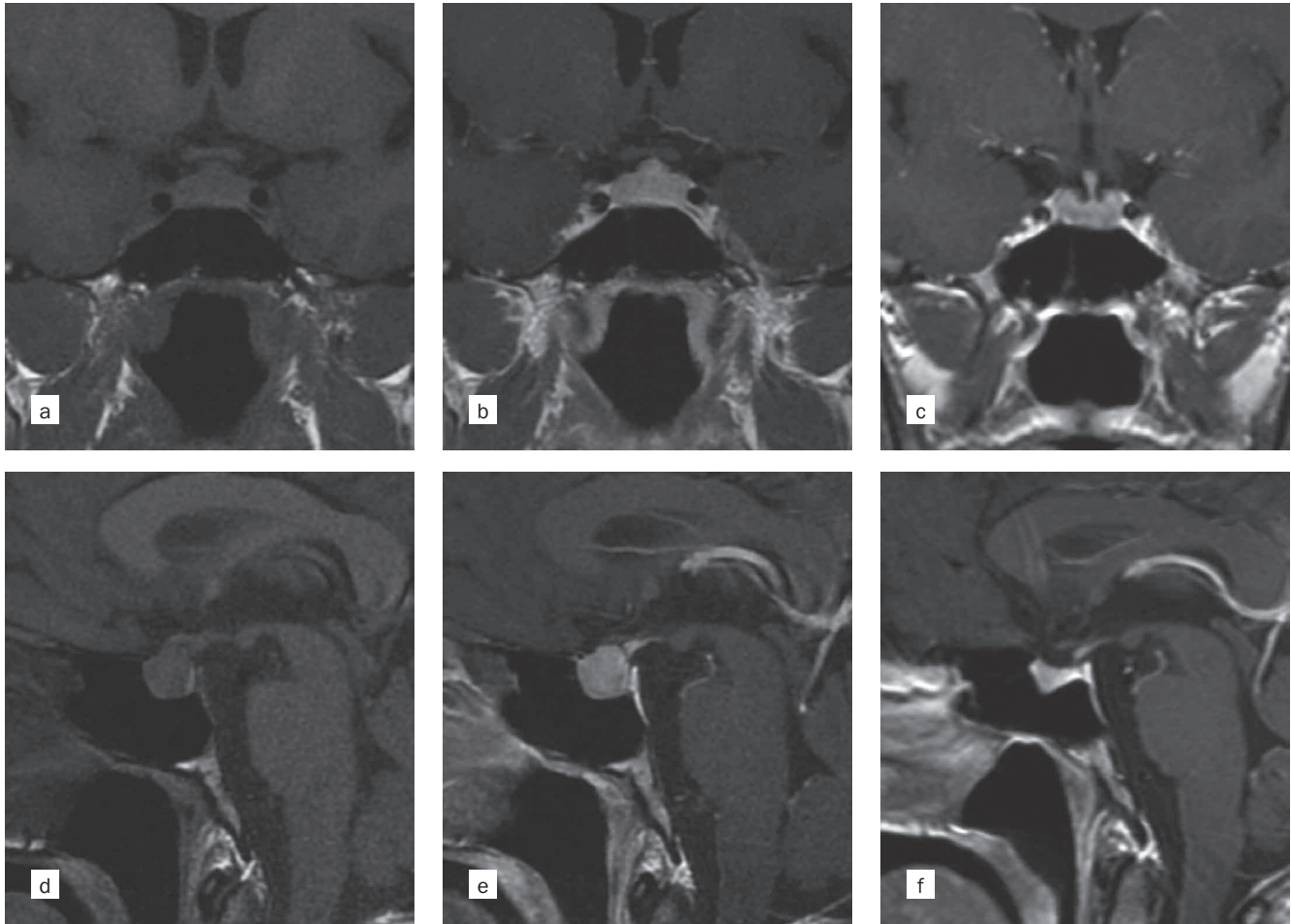
Zmiany obserwowane w przebiegu udaru krwotocznego guza śródsiodłowego lub rzadziej samej przysadki pozostają w ścisłym związku z jego ewolucją.

W początkowej fazie ewolucji udaru, tj. przez pierwsze 3 dni od wynaczynienia krwi do przysadki bądź guza, w ich obrębie można stwierdzić obszary hipointensywny w obrazach T1-zależnych i hiperintensywny w obrazach T2-zależnych (ryc. 9). W późniejszej fazie - obejmującej 3-7 dzień - można zaobserwować pojawienie się obszarów hiperintensywnych w T1, co związane jest z przekształceniem się wynaczynionej hemoglobiny w methemoglobinę (ryc. 10). W ostatnim etapie ewolucji udaru (po miesiącach) methemoglobina przekształcana jest do hemosyderyny, której złogi widoczne są jako obszary hipointensywny w obrazach T2-zależnych.

Częstym zejściem udaru krwotocznego jest wytworzenie torbieli poudarowej. Zwykle sygnał obserwowany w jej obrębie odpowiada sygnałowi wysokobiałkowego płynu, z widocznymi czasami poziomami sedymentacji.

● Udar niedokrwienny

Obraz MR udaru niedokrwiennego przysadki związanego najczęściej z jej martwicą poporodową zależy od okresu, w którym przeprowadzane jest badanie. W pierwszych godzinach od incydentu niedokrwiennego tylko czasami można stwierdzić powiększoną nieznacznie część gruczołową przysadki z wydłużeniem czasów T1 i T2. Z upływem czasu



Rycina 8. Obraz MR przerostu przysadki. Badanie w przekroju czołowym (rzęd górny) i strzałkowym (rzęd dolny) przed (a i d) oraz po zastosowaniu środka kontrastowego (b, c, e, f) u chorej z pierwotną niedoczynnością tarczycy – TSH: 392 µj./ml (a, b, d, e) oraz po jej wyrównaniu lewotyrosyną – TSH: 1,2 µj./ml (c, f); uzyskano wyraźne zmniejszenie wyjściowo symetrycznie powiększonej przysadki wykazującej jednorodny, prawidłowy sygnał po zastosowaniu środka kontrastowego

niedokrwniona przysadka zmniejsza swe rozmiary, dając obraz pustego siodła.

PUSTE SIODŁO

● Definicje

PUSTE SIODŁO

Puste siodło to wpuklanie się przestrzeni podpajęczynówkowej (opony pajęczej wraz z płynem mózgowo-rdzeniowym) do siodła tureckiego, prowadzące do spłaszczenia przysadki, które najczęściej jest spowodowane przepukliną przepony siodła (ryc. 11).

CZĘŚCIOWO PUSTE SIODŁO

Jeśli płyn mózgowo-rdzeniowy wypełnia mniej niż 50% objętości siodła, a wysokość gruczołu przysadki jest ≥ 3 mm, rozpoznaje się częściowo puste siodło.

ZESPÓŁ PUSTEGO SIODŁA

Gdy ujawnionym w badaniach obrazowych zmianom anatomicznym (puste siodło lub częściowo puste siodło) towarzyszą objawy kliniczne, rozpoznaje się zespół pustego siodła.

● Obraz kliniczny zespołu pustego siodła

W zespole pustego siodła mogą wystąpić objawy:

- neurologiczne – najczęściej
 - bóle głowy (u 48% chorych)
 - zaburzenia widzenia (u 19%)
- hormonalne – najczęściej
 - hiperprolaktynemia (u 10% pacjentów)
 - niedoczynność przysadki (u 4%).

● Epidemiologia

Cechy pustego siodła w badaniach autopsyjnych stwierdza się z częstością 5-23%, a w badaniach obrazowych 8-35%. Znacznie częściej występują u kobiet niż u mężczyzn (stosunek 4:1), głównie wieloródek, oraz osób z otyłością i nadciśnieniem tętniczym.

● Etiopatogeneza

W etiopatogenezie pustego siodła możemy wyróżnić przyczyny pierwotne i wtórne.

Przyczyny pierwotne:

- wrodzony brak przepony siodła
- osłabienie przepony siodła spowodowane zmianami ciśnienia wewnątrzczaszkowego albo zmianami objętości przysadki podczas ciąży.

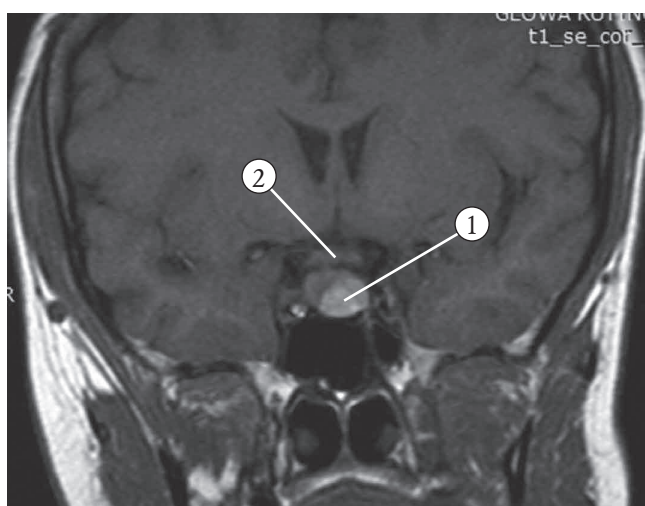
Przyczyny wtórne to uszkodzenie przepony siodła w wyniku:

- udaru przysadki lub guza śródsiodłowego
- rozrostu guza przysadki
- procesu zapalnego o podłożu infekcyjnym lub immunologicznym
- urazu czaszki
- działań jatrogennych.

Przebiecie radioterapii okolicy siodła tureckiego z reguły osłabia przeponę siodła, ale częściej do jej uszkodzenia dochodzi podczas zabiegu neurochirurgicznego. Chirurgiczne usunięcie lub farmakologiczne zmniejszenie gruczolaka przysadki napinającego lub niszczącego przeponę siodła



Rycina 9. Obraz MR wczesnej fazy udaru krwotocznego makrogruczolaka przysadki. Badanie w przekroju strzałkowym przedstawia guz o zróżnicowanym sygnale (1), który nagle zwiększył swoją objętość, prowadząc do ucisku skrzyżowania wzrokowego (2)

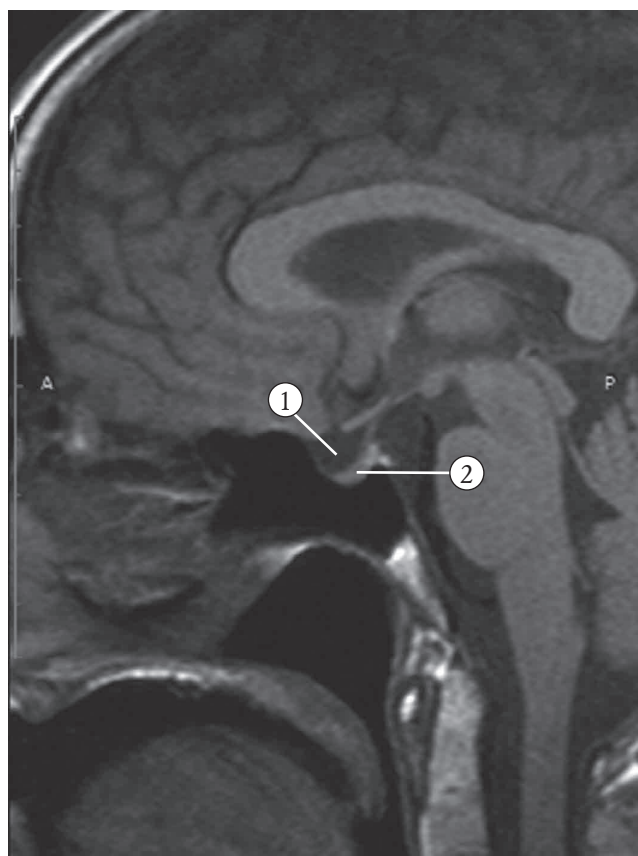


Rycina 10. Obraz MR późniejszej fazy udaru krwotocznego gruczolaka przysadki. Badanie w przekroju czołowym przedstawia hiperintensywne ognisko udaru (methemoglobina) (1), powodujące powiększenie objętości masy śródsiodłowej (gruczoł przysadki wraz z ogniskiem udarowym), ale bez ucisku skrzyżowania wzrokowego (2)

powoduje wpuklanie się przestrzeni podpajęczynówkowej do łoży po guzie.

● Przebieg kliniczny

Przebieg kliniczny bywa zróżnicowany, od całkowitego braku objawów, poprzez zaburzenia neurologiczne i hormonalne, aż do poprawy klinicznej w przypadku, gdy guz przysadki, wcześniej powodujący zaburzenia widzenia, bóle głowy czy nadczynność przysadki, zmniejszy się i tym samym powstanie puste siodło. Wśród objawów neurologicznych dominują bóle głowy o różnym nasileniu i lokalizacji. Zaburzenia pola widzenia występują znacznie rzadziej



Rycina 11. Obraz MR pustego siodła. Badanie w płaszczyźnie strzałkowej; przestrzeń podpajęczynówkowa (1) wypełnia ponad 50% objętości siodła tureckiego, spychając do jego dna gruczoł przysadki (2)

i spowodowane są uciskiem pajęczynówki na skrzyżowanie wzrokowe lub przemieszczeniem skrzyżowania w obręb siodła tureckiego.

Spośród zaburzeń hormonalnych najczęściej pojawia się umiarkowanego stopnia hiperprolaktynemia związana z uciskiem szypuły i przez to zaburzoną kontrolą podwzgórzowej dopaminy nad laktotropową czynnością przysadki. Znacznie rzadziej stwierdza się niedoczynność przysadki.

● Postępowanie

- W przypadku ujawnienia w badaniach obrazowych cech pustego siodła należy wykluczyć niedoczynność przysadki i hiperprolaktynemię.
- Leczenie sprowadza się do postępowania objawowego. W bólach głowy spowodowanych zwiększonym ciśnieniem płynu mózgowo-rdzeniowego znalazł zastosowanie acetazolamid.
- Pacjenci z potwierdzoną niedoczynnością przysadki wymagają leczenia substytucyjnego.
- W objawowej hiperprolaktynemii należy rozważyć zastosowanie agonistów dopaminy.
- Leczenia neurochirurgicznego wymagają rzadkie przypadki nadciśnienia wewnątrzczaszkowego lub płynotoku. ◀