



УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КЛИНИЧКА МЕДИЦИНА

**УТВРЂИВАЊЕ МОРФОЛОШКИХ
ТИПОВА ПИНЕАЛНЕ ЖЛЕЗДЕ
ХИСТОЛОШКОМ И МЕТОДОМ
КОМПЈУТЕРИЗОВАНЕ ТОМОГРАФИЈЕ**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ментори:
Проф. др Душан Лалошевић
Проф. др Виктор Тил

Кандидат:
Валерија Мунтеану

Нови Сад, 2016. године

Универзитет у Новом Саду

Медицински факултет

Кључна документацијска информација

Редни број	
Идентификациони број	
Тип документације	Монографска документација
Тип записа	Текстуални штампани материјал
Врста рада	Докторска дисертација
Име и презиме аутора	Валерија Мунтеану
Ментори(титула,име,презиме,звање)	Проф.др Душан Лалошевић,редовни професор Проф.др Виктор Тил,редовни професор
Наслов рада	Утврђивање морфолошких типова пинеалне жлезде хистолошком и методом компјутеризоване томографије
Језик публикације	Српски (ћирилица)
Језик извода	Српски,Енглески
Земља публикавања	Србија
Уже географско подручје	Војводина
Година	2016.
Издавач	Ауторски репринт
Место и адреса	Медицински факултет, Нови Сад, Хајдук Вељкова 3
Физички опис рада	Дисертација има 8 поглавља, 95 страница, 46 слика,18 графикана, 18 табела,131 референцу

Научна област	Медицина
Научна дисциплина	Радиологија
Предметне одреднице, кључне речи	пинеална жлезда; калциноза; старосни фактори; хистолошке методе; компјутеризована томографија; магнетна резонанца
УДК	616.43:612.43]-073
Чува се:	У библиотеци Медицинског факултета у Новом Саду, 21000 Нови Сад, Хајдук Вељкова 3
Важна напомена	
Извод	Увод: Пинеална жлезда је неуроендокрини, циркумвентрикуларни орган филогенетски пореклом органа вида. Калцификације пинеалне жлезде су чест налаз приликом радиолошких претрага, без још увек довољно доказа да ли су оне нормалан налаз. Магнетна резонанца описује три морфолошка типа пинеалне жлезде. Циљеви: Утврдити степен корелације морфолошких типова пинеалне жлезде утврђених патохистолошким налазом са налазом компјутеризоване томографије, као и степен корелације присуства калцификација у пинеалној жлезди утврђених патохистолошким налазом и налазом компјутеризоване томографије. Утврдити степен калцификације пинеалне жлезде патохистолошким налазом у зависности од старости. Материјал и методе: Макроскопском морфолошком и микроскопском, хистолошком

	<p>анализом обухваћено је 111 изолованих пинеалних жлезди особа оба пола, не млађих од 18 година од којих је 27 снимљено апаратом Somatom Sensation 64 са дебљинама реконструисаних пресека 5 и 1mm, а још 9 апаратом Somatom Emotion 16.</p> <p>Резултати: Постоји статистички значајна разлика у одређивању сва три дијаметра епифизе петомилиметарским реконструкцијама, и при утврђивању два дијаметра једномилетарским реконструкцијама. Постоји статистички значајна разлика у утврђивању морфолошких типова хистолошком и методом компјутеризоване томографије. Присутна је позитивна корелација калцификованости жлезде одређене мерењем њене густине у Хаунсфилдовим јединицама и утврђене микроскопски. Калцификованост пинеалног паренхима не корелира старости.</p> <p>Закључак: Наша студија је показала да су једномилетарске реконструкције тачније у одређивању дијаметара жлезде. Макроскопским и микроскопским мерењем утврђена су сва три типа пинеалне жлезде описана магнетнорезонантним осликавањем. Утврђена је статистички значајна повезаност густине пинеалне жлезде измерене у Хаунсфилдовим јединицама на једномилетарским реконструкцијама и степена калцификованости израженог у процентима. Није утврђена повезаност калцификованости епифизе мерене микроскопски и старости.</p>
--	--

Датум прихватања теме од стране НН већа:	02.06.2016.
Датум одбране:	
Чланови комисије: (имеипрезиме/титула/звање/називоргани зације/статус) КО	Проф.др Душко Козић , редовни професор Медицинског факултета, Нови Сад, ЦИД, Сремска Каменица Проф.др Olivera Николић , ванредни професор Медицинског факултета Нови Сад, Центар за радиологију, КЦВ Проф.Љиља Мијатов Укропина , редовни професор Медицинског факултета, Нови Сад Доц. Десанка Костић , доцент Природно-математичког факултета, Нови сад

University of Novi Sad

ACIMSI

Key word documentation

Accession number (ANO) ANO	
Identification number (INO)	
Document type (DT)	Monograph documentation
Type of record (TR):	Textual printed material
Contents code (CC):	PhD Thesis
Author (AU):	Valerija Munteanu
Mentor (MN):	Dušan Lalošević PhD Viktor Till PhD
Title (TI):	Pineal Gland Morphology Types Determined with Histology and Computed Tomography Method
Language of text (LT):	Serbian (Cyrilic)
Language of abstract (LA):	English and Serbian
Country of publication (CP):	Serbia
Locality of publication (LP):	Vojvodina
Publication year (PY):	2016.
Publisher (PU):	Author reprint
Publication place (PP):	Medical faculty, 21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Physical description (PD):	8 Chapters, 95 pages,46 illustrations, 18 charts, 18 tables, 131 reference titles
Scientific field (SF):	Medicine
Scientific discipline(SD):	Radiology
Subject,Key words(SKW):	Pineal Gland; Calcinosis; Age Factors; Histological Techniques; Tomography, X-Ray Computed; Magnetic Resonance Imaging
UC	616.43:612.43]-073
Holding data(HD):	Library of medicine faculty Novi Sad,21000 Novi Sad, HajdukVljkova 3
Note(N):	
Abstract	<p>Introduction:Pineal gland is a small neuroendocrine,circumventricular organ wich evolved from the eye. Calcifications were incidentally discovered and frequently without a proof whether they were normal or abnormal. Magnetic resonance imaging describes three morphological types. Aim: To determine if there is a correlation between pineal gland morphology types and calcifications established with histology and with computed tomography (CT) and if there is the correlation between calcifications and age. Method of work and material: Macroscopic and mycrosopic analysis encounted 111 isolated pineal glands of both sexes, no younger than 18, from wich 27 was examed with Somatom Sensation 64 and 9 with Somatom Emotion 16 with 5mm and 1mm reformed pictures. Results: All three diameters measured on 5mm reformed pictures and two measured on 1mm reformed pictures differed statistically compared to diameters measured macroscopically.</p>

	<p>There was significant difference between morphological types established on computed tomography and macroscopically. Pineal gland calcifications measured microscopically and with CT correlated positively. Pineal gland calcifications were not dependant on the patients age. Conclusion: Although 1mm reformated pictures are more accurate than 5mm, the pineal gland morpholgy types determined macroscopically and with CT are not correlated. However, calcification measurement with CT correlates with the microscopic measurement. Calcifications measured microscopically are not correlated with age.</p>
Accepted on Scientific Board on	02.06.2016
Defended	
Thesis Defend Board	<p>Profesor Duško Kozić, Medical faculty, Novi Sad Profesor Olivera Nikolić, Medical faculty, Novi Sad Profesor Ljilja Mijatov Ukropina, Medica faculty, Novi Sad Profesor Desanka Kostić, Faculty for natural science</p>

САДРЖАЈ

1. Увод.....	12
1.1. Пинеална жлезда.....	12
1.1.1. Историјат.....	12
1.1.2. Савремене методе проучавања пинеалне жлезде.....	13
1.2. Преглед литературе.....	15
1.2.1. Филогенеза, ембриогенеза и посленатални развој.....	15
1.2.1.1. Филогенеза	15
1.2.1.2. Ембриогенеза и посленатални развој	17
1.2.2. Анатомија и морфологија	18
1.2.2.1. Анатомски положај, везе и хистологија	18
1.2.2.2. Оживченост.....	24
1.2.2.3. Прокрвљеност.....	25
1.2.2.4. Цисте	26
1.2.2.5. Морфолошки типови	29
1.2.2.6. Калцификације	33
1.2.2.7. Морфодинамски обрт	36
1.2.3. Физиолошка улога	36
1.2.3.1. Формирање вишедневних ритмова	36
1.2.3.2. Мелатонин	38
1.2.3.2.1. Биосинтеза мелатонина.....	39
1.2.3.2.2. Екстрапинеална синтеза мелатонина.....	41
1.2.3.2.3. Дистрибуција и метаболизам мелатонина.....	42
1.2.3.2.4. Ендокрини ефекти мелатонина.....	43
1.2.3.2.5. Неендокрини ефекти мелатонина.....	44
1.2.3.3. Полипептиди.....	48

1.2.4. Патологија.....	48
1.3. Радиолошке методе у евалуацији пинеалне жлезде.....	50
2. Циљеви истраживања.....	54
3. Хипотезе.....	55
4. Материјал и методе.....	56
4.1. Узорак.....	56
4.2. Макроскопске методе.....	56
4.3. Хистолошке методе.....	56
4.3.1. Микроскопска техника.....	57
4.3.1.1. Утврђивање калцификација микроскопски.....	57
4.4. Радиолошка техника.....	57
4.4.1. Снимање жлезде.....	57
4.4.2. Обрада снимањем добијених података.....	58
4.4.3. Утврђивање калцификација.....	58
4.5. Статистичка обрада података.....	59
5. Резултати.....	59
5.1. Утврђивање дијаметара жлезде компјутеризованом томографијом.....	59
5.1.1. Трипланарне петомилиметарске реконструкције.....	59
5.1.2. Трипланарне једномилитарске реконструкције.....	64
5.1.3. Трипланарне субмилиметарске реконструкције.....	66
5.1.4. Једномилитарске и субмилиметарске реконструкције у простору.....	66
5.2. Утврђивање калцификованости жлезде компјутеризованом томографијом.....	67
5.3. Микроскопска мерења калцификованости паренхима жлезде.....	73
5.4. Макроскопско мерење.....	76
5.4.1. Тежина.....	76
5.4.2. Морфолошки типови.....	79

6. Дискусија.....	82
7. Закључак.....	85
8. Литература.....	86

1.Увод

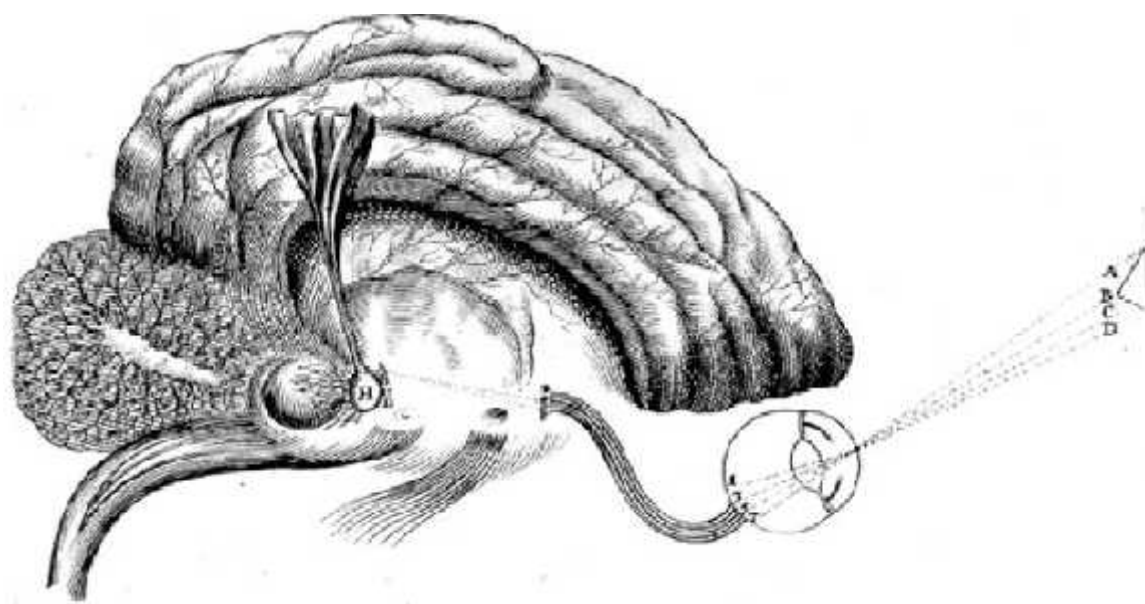
1.1.Пинеална жлезда

1.1.1.Историјат

Пинеална жлезда била је позната још у античко доба. Њен специфичан анатомски положај, дубоко унутар интракранијалних структура, давао је повода различитим тумачењима њене улоге и значаја.

Стари Грци сматрали су је врстом залиска који регулише токове животних сила на нивоу можданих комора.

У 18.веку Рене Декарт (Rene Descartes) је означава као седиште душе. Овај картезијански концепт није привукао пажњу научне заједнице, све до 20.века када је потврђена неуроендокрина функција пинеалног тела (1,2).



Слика 1.Цртеж анатомске локализације пинеалне жлезде и интерпретација Декартове теорија начињен за Декартово дело De Homine издато 1662. (1.)

Крајем друге половине 19.века, захваљујући компаративној анатомији као и микроскопској анатомији, ближе је сагледана природа пинеалне жлезде.

Почетком 20.века у научној литератури су објављени први подаци о ендокрином аспекту пинеалне жлезде у опису пинеалног тумора и прераног пубертета. 1958. године изолован је мелатонин.

Хормон мелатонин је препознат као посредник у преношењу светлосне информације са ретине у физиолошки одговор (3).

Мелатонин и епифиза постају значајна област неуроендокринолошких студија. Крајем 20.века, библиометријска студија која је обухватила период 1966-1994. показује да је о пинеалној жлезди или мелатонину само у три водећа часописа из области неурологије и неуроендокринологије, објављено 1042 рада, од којих 87% на енглеском језику (4). До тадашња знања о мелатонину се изнова сагледавају (5).

Почетак 21.века обележен је обновљеним интересовањем за пинеалну жлезду.

Изучава се улога мелатонина у биљкама (6), преиспитана је и сагледана у светлу нових сазнања картезијанска теорија (7,8,9,10,11). Примењене су нове, савремене методе које отварају могућност новим схватањима улоге овог органа (12,13,14).

1.1.2. Савремене методе проучавања пинеалне жлезде

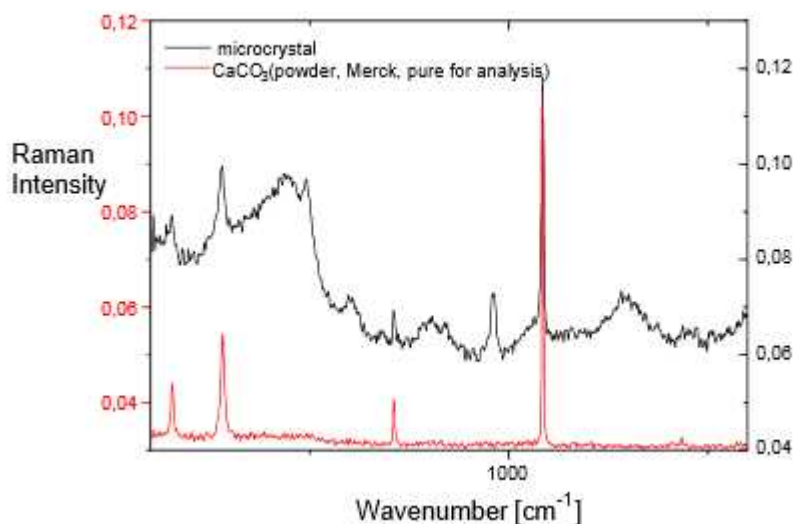
Проучавање пинеалне жлезде крајем двадесетог и почетком двадесетпрвог века обележено је применом достигнућа различитих фундаменталних и примењених наука.

Значајно место у истраживањима имају културе ћелија, као и имунохистохемијске методе.

Изведена су бројна истраживања на лабораторијским животињама, најчешће на заморцима, пацовима и мишевима применом метода савремене генетике и молекуларне биологије. Један од најпогоднијих животињских модела била је и рибица зебрица (*Danio rerio*).

Електронска микроскопија и радиоимуноесеј техника такође значајно унапређују истраживања пинеалне жлезде (15,16).

У испитивању кристала значајну улогу има скенирајућа електронска микроскопија (СЕМ), енергетске дисперзије спектроскопија (ЕДС), електронска дифракција селектоване регије (САЕД) и блиска инфрацрвеном Раман спектроскопија (РФ-ЕМФ) (Слика 2.)(13).



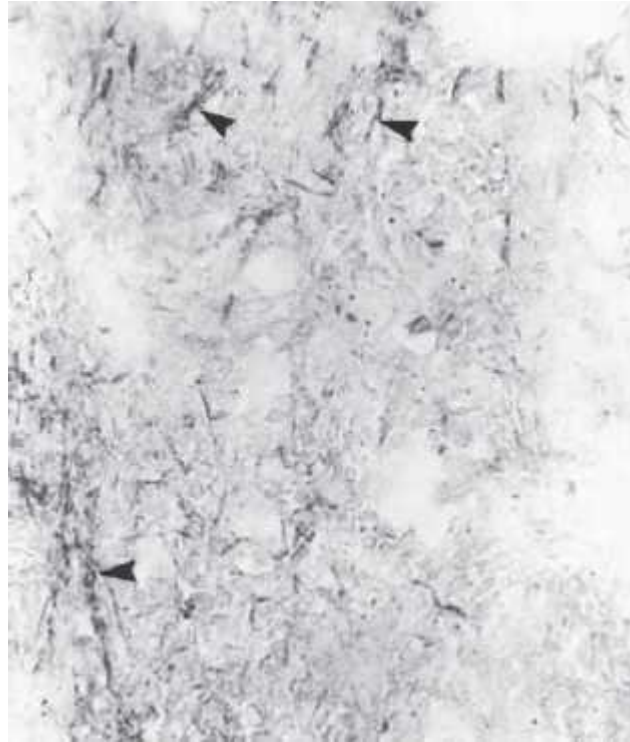
Слика 2. Раман спектар микрокрстала пинеалне жлезде и чистог калцитног пудера

Посебно место у изучавању пиналне жлезде заузимају методе радиолошке дијагностике које омогућавају посматрање неких, пре свега морфолошких, карактеристика пинеалне жлезде на живим људима.

Прва радиолошка метода којом се пинеална жлезда могла приказати била је рендгенолошка (17).

Данас се од радиолошких метода за приказивање пинеалне жлезде најчешће користе компјутеризована томографија и магнетна резонанца(18,19).

Комбинација различитих метода као што су имунохистохемија и електронска микроскопија омогућавају добијање темељних увида у грађу и функцију пинеалне жлезде (Слика 3.) (20).



Слика 3. Имунохистохемијски приказ пептидергичких нервних влакана пинеалне жлезде одраслог човека

1.2.Преглед литературе

1.2.1.Филогенеза, ембриогенеза и посленатални развој

1.2.1.1 Филогенеза

Првобитни органи вида у филогенетском погледу названи су медијалне очи.

Медијалне очи припадају пинеалном комплексу међумозга, филогенетски оне су његова веома стара диференцијација.

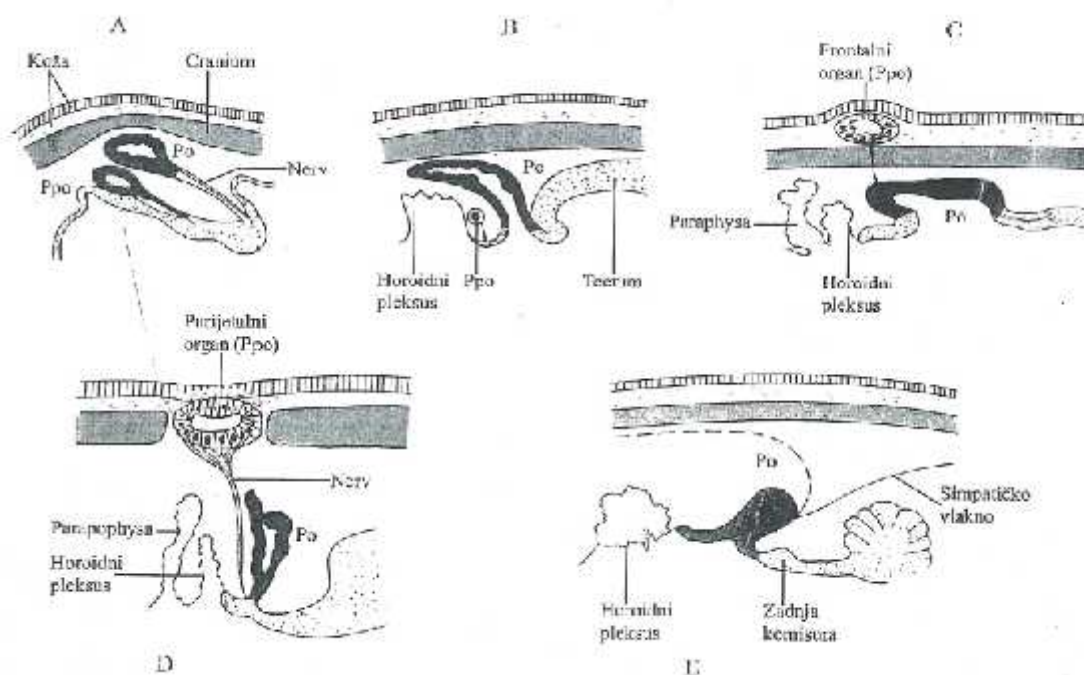
Код савремених животиња оне се развијају једна иза друге; напред се, као предња евагинација међумозга, развија парапинеални орган, од кога настају

паријетални орган или фронтални орган, док се иза парапинеалног органа развија пинеални орган (пинеална жлезда, epiphysis) (21).

Парапинеални и пинеални орган су сличне грађе. Унутрашњи зид садржи фоторецепторне ћелије које успостављају везу са ганглијским неуронима чији аксони одлазе преко хабенуларних тела у зидове међумозга. Апикални израштаји сензитивних ћелија пружају се у централни лумен органа и састоје се од ламела сличних ламелама купастих видних ћелија мрежњаче парних очију.

Оба органа садрже и пигментне ћелије. За разлику од парних очију, недостају интермедијарни биполарни неурони. Дорзални зид евагинације међумозга код неких група животиња развија се у сочиво које се наслања на провидни део коже који има улогу рожњаче.

За разлику од парних очију, медијалне очи не стварају слику. Њихова улога је у одређивању интензитета сунчевог зрачења и дужине фотопериода. Код водоземаца пинеални орган прима информације о поларизованости светлости, што је од важности за оријентацију у простору (слика 4) (22).



Слика 4. Пинеални комплекс кичмењака на сагиталном пресеку А-вијуни, Б-кошљорибе, Ц-жабе, Д-гуштери, Е-сисари ,По-пинеални орган и Ппо-парапинеални орган

Током еволуције, морфолошке и функционалне промене које су се догађале ћелијама епифизе водиле су губитку њихових фоторецепторних способности у ужем смислу и развоју способности лучења хормона. Ћелије које могу да стварају и отпуштају хормоне назване су пинеалоцити. Захваљујући способности да светлосни сигнал претвори у неуроендокрини одговор, епифиза кичмењака укључује фоторецепторну улогу у ширем смислу, улогу биолошког сата и ендокрину улогу.

Током еволуције развило се сложено неурохуморално устројство које усклађује све процесе у организму, укључујући и понашање, као и одговоре на утицаје живих и неживих чинилаца средине. На овај начин, веза организма са средином која га окружује, постала је знатно сложенија, омогућавајући му сталан прилив података о променама и могућност прилагођавања на исте (23).

1.2.1.2.Ембриогенеза и посленатални развој

Ембрионално развиће пинеалне жлезде почиње као епително задебљање средишње линије међумозга. У седмој гестацијској недељи започиње евагинација овог задебљања(24).

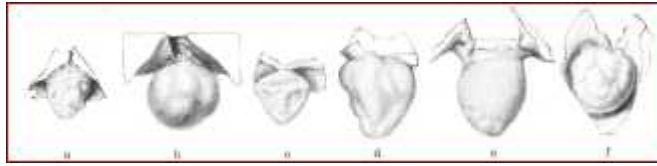
Зачетак пинеалне жлезде уочава се код фетуса крајем 12.недеље, док се пинеалоцити и глија разликују тек крајем 20. недеље. Крвни судови се уочавају 60. дана, а симпатичка влакна између 60. и 80. дана, по неким подацима тек после 5.месеца.

У феталном пинеалоциту постоје све органеле као у пинеалоциту одрасле јединке тако да је пинеална жлезда и у пренаталном периоду спремна да врши своју улогу.

После рођења, пинеалоцити хипертрофишу и после две до три недеље постају метаболички активни (25).

У студији којом је употребом магнетнорезонантне дијагностике на 249 пацијената узраста 2 недеље до 20 година праћена величина епифизе мерењем сва три њена дијаметра, констатовано је да се величина жлезде мењала до 2.године живота пацијента, а након тога готово да и није (26).

Облик пинеалне жлезде новорођенчета описан је као округласт (Слика 5.) (27).



Слика 5. Пинеална жлезда, са лева на десно 3 месеца старог дееа, 6 месеци старог детета, 10 година старог детета,12 година старог детета,14 година старогдетета.

1.2.2. Анатомија и морфологија

1.2.2.1.Анатомски положај, везе и хистологија

Филогенетки, ембриолошки и анатомски, пинеална жлезда припада међумозгу.

Међумозак се састоји од две симетричне половине, леве и десне, које између себе ограничавају шупљину треће мождане коморе.

Преко латералних зидова треће мождане коморе, од церебралног акведукта (*aqueductus cerebri*) до интервентрикуларног форамена (*foramen interventriculare*) прелази хипоталамички сулкус (*sulcus hypothalamicus*). Линија овог жлеба дели сваку половину међумозга на трбушну и леђну (*pars ventralis* i *pars dorsalis*).

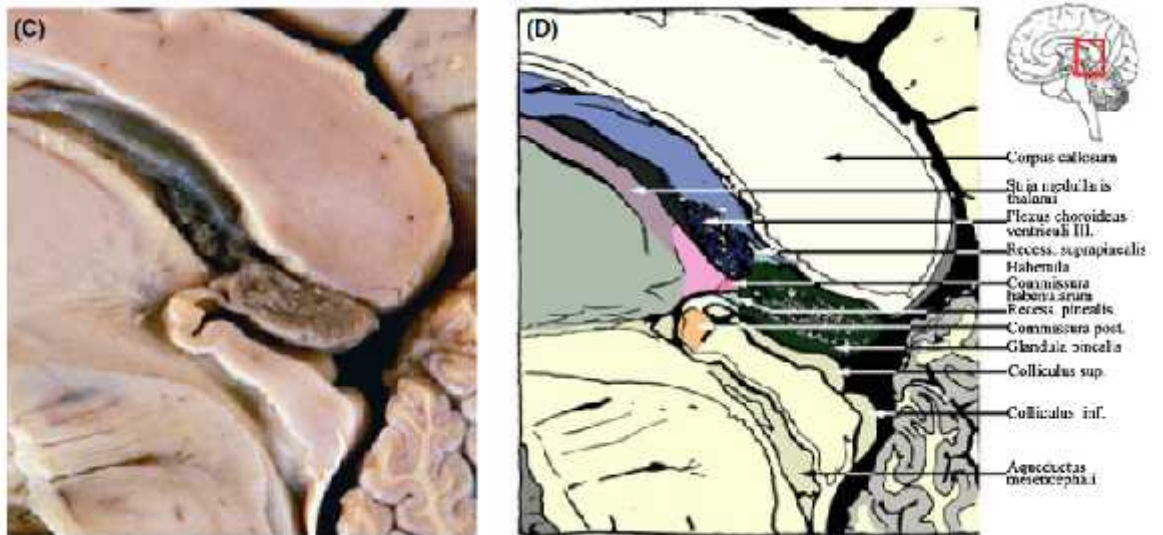
Pars dorsalis diencephali чине:*thalamus dorsalis (thalamus), methalamus* и *epithalamus*.

Pars ventralis diencephali чине:*hypothalamus* и *thalamus ventralis (subthalamus)*.

Пинеална жлезда, хабенуларна једра, хабенуларна комисура и задња комисура чине епиталамус (28).

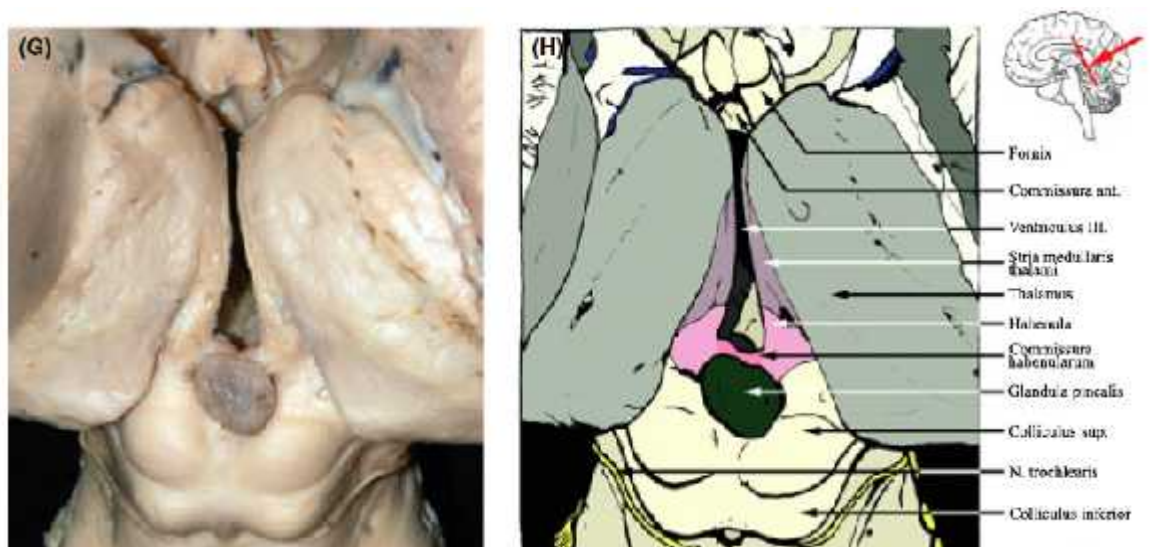
Епифиза се описује као крушколико испупчење на задњем зиду треће мождане коморе. Изнад ње је *corpus callosum-splenium*, од којег га одваја *tela choroidea*.

Епифиза је дужине око 8 милиметара, њена база је управљена према напред, припојена је за корен који је растављен на два слоја-ламине. Горњи садржи хабенуларну комисуру, а доњи задњу комисуру (15,25,28,29) (Слика 6.) (15).



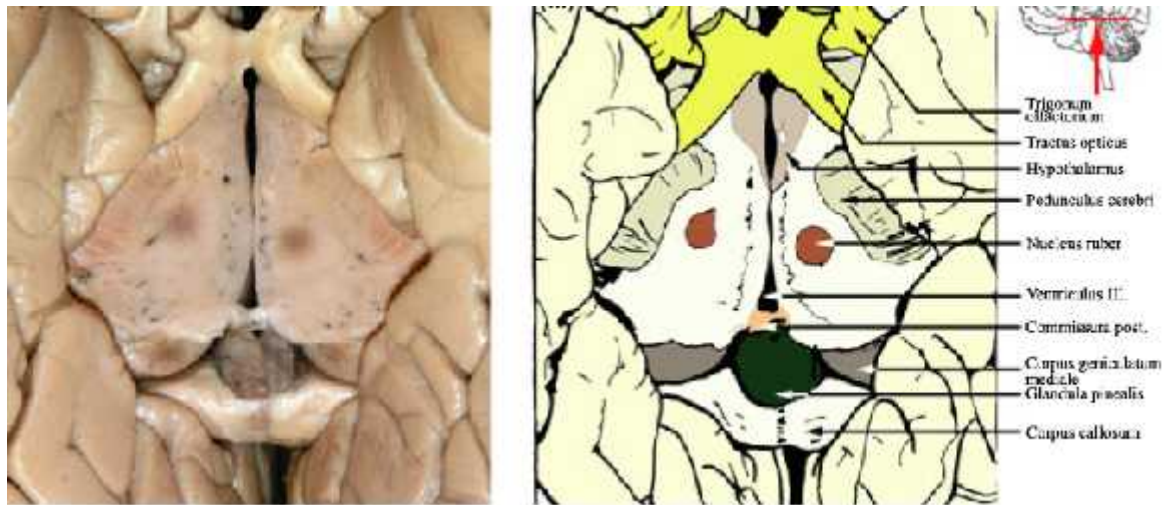
Слика 6. Топографска анатомија пинеалне жлезде на сагиталном пресеку непрепарисаног и необојеног људског мозга (C) и цртеж исте регије на којем су стрелицама обележене анатомске структуре (D). У горњем левом углу приказана регија обележена квадратом.

Хабенула, коју чине хабенуларна једра и хабенуларна комисура, назива се још и сталак епифизе . Два хабенуларна једра која повезује хабенуларна комисура формирају хабенуларни троугао (Слика 7.)(15)(15,29).



Слика 7. Топографска анатомија пинеалне жлезде и хабенуле приказана на непрапарисаном и необојеном људском мозгу (G) са цртежом (H) исте регије на којем су стрелицама обележене анатомске структуре. У горњем десном углу умањени приказ посматране регије.

Антериорно уз пинеалну жлезду налази се и задња комисура (Слика 8.)



Слика 8. Топографска анатомија пинеалне жлезде приказана на непрапарисаном и небојеном људком мозгу (лево) са цртежом исте регије (десно) на којем су стрелицама обележене анатомске структуре. У горњем десном углу умањени приказ посматране регије.

Хабенуларна једра добијају аферентна влакна преко *stria medullaris thalami* и из олфакторне туберкуле, *substantiae perforatae anterior*, преоптичке и септалне арее, као и из једра таламуса. Већина влакана медуларне стрије се завршава у хабенуларном једру исте стране. Мањи део прелази у једро на супротној страни. Тако настаје хабенуларна комисура. Главни еферентни путеви из хабенуларних једара иду према интерпедункуларном нуклеусу, дорзалном једру таламуса и ретикуларној формацији средњег мозга. Највећи од ових путева се назива фасцикулус ретрофлексус (*fasciculus retroflexus syn.tractus habenulointerpeduncularis, fasciculus retroflexus of Meynert*). Из ових центара десцедентна влакна тектотегментоспиналног тракта и дорзалног лонгитудиналног фасцикулуса успостављају везу са вегетативним преганглијским центрима који контролишу саливацију, гастричну и интестинлну секрецију и мотилитет. Успостављају везу и са моторним центрима за мишиће жвакања и гутања (25,30).

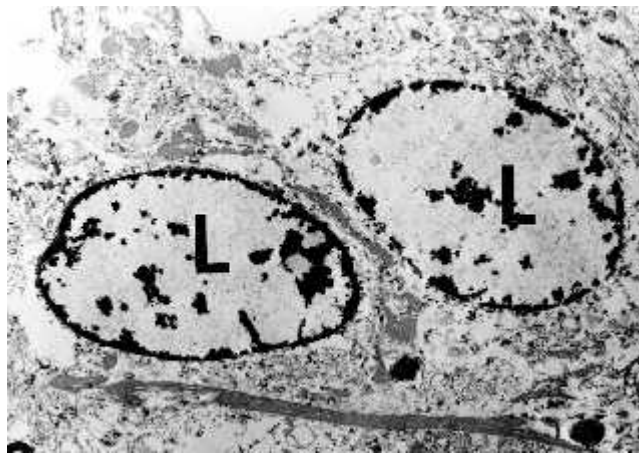
Commissura posterior представља сноп укрштених влакана медијалног лонгитудиналног фасцикулуса уз доњи део епифизе (Слика 8.)(15).

Комисури је придружена група малих једара названа интерстицијална једра, док се у перивентрикуларној сивој маси налази дорзално једро задње комисуре. Са уздужним медијалним фасцикулусом повезано је и Даркшевићево једро у кранијалном делу периакведуталне сиве масе, као и интерстицијално једро – *n.interstitialis* Cajal, смештено уз једро окуломоторног нерва.

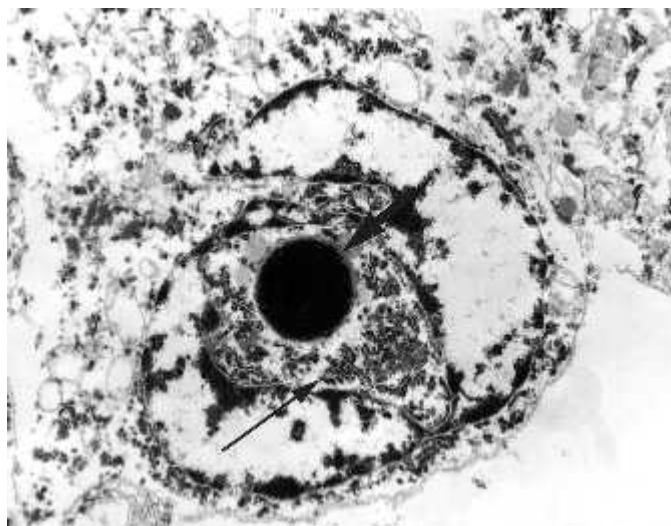
У комисуру долазе влакна из задњих једара таламуса, претекталних једара, једара *colliculus superior-a* и спојнична влакна између тектума и хабенуларних једара (25,30).

Жлезда се налази унутар везивне капсуле која настаје од меке мождане овојнице, а од које полазе септе делећи жлезду на неправилне лобусе (29,31).

Паренхимске ћелије су пинеалоцити који се на основу микроскопског изгледа и грађе деле на светле, који су бројнији и тамне. слика (Светли и тамни пинеалоцити разликују се по карактеристикама једра и ендоплазматског ретикулума, као и по садржају пигмента слика (Слика 9. и Слика 10.)(32).

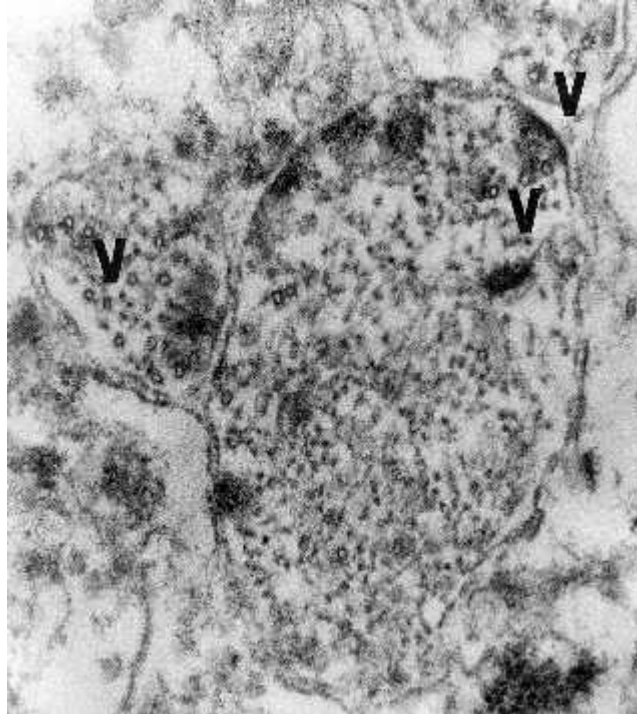


Слика 9. Светли пинеалоцити(L)

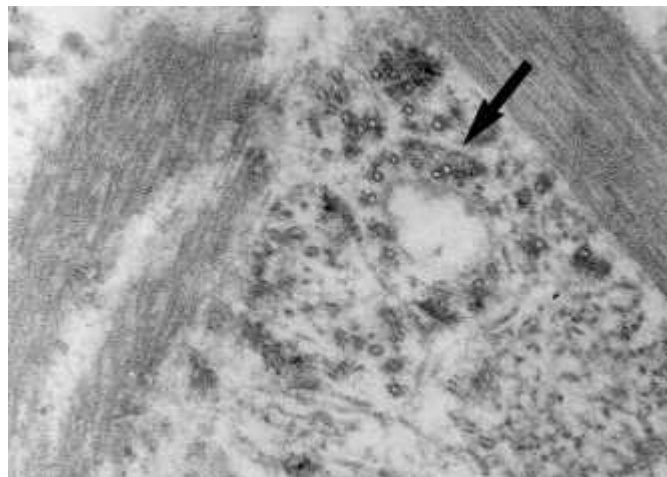


Слика 10. Тамни пинеалоцити. Танком стрелицом означен је ендоплазматски ретикулум, дебелом пигмент.

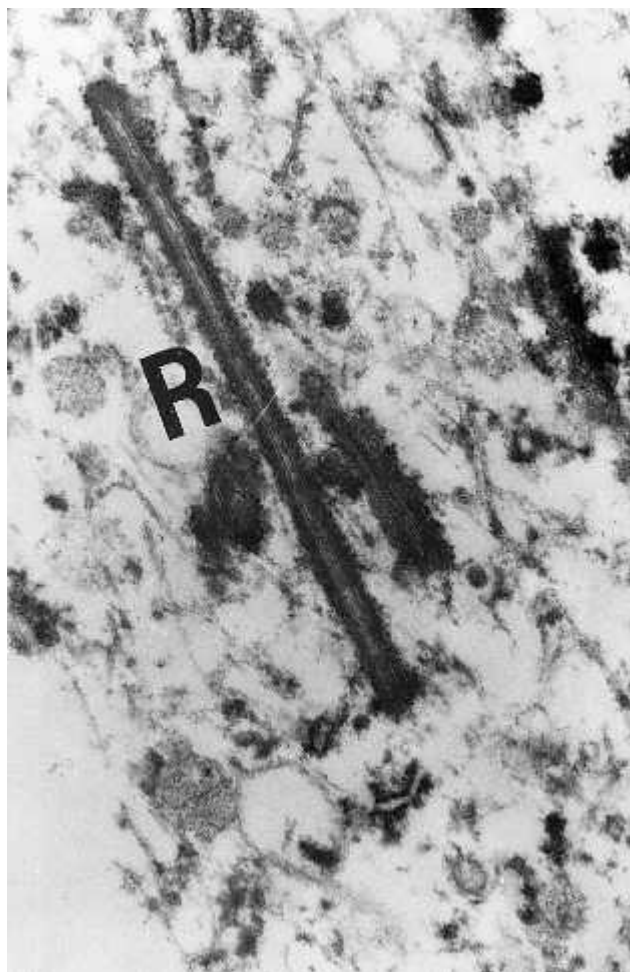
Карактеристике светлих пинеалоцита чине и вакуоле, цилиуми и тракасте органеле (траке, енгл.ribon) (Слике 11.,12. и 13.)(32).



Слика 11. Вакуоле светлих пинеалоцита



Слика 12.Цилиум са 9x2+0 организацијом микротубула



Слика 13. Рибон(R) светлог пинеалоцита

Светли пинеалоцити се сматрају метаболички активнијим ћелијама и бројнији су и код деце и код одраслих особа (31,32).

Нека својства пинеалоцита се са узрастом мењају (Табела 1.)(33).

Табела 1. Присутне(+) и одсутне(-) карактеристике светлих и тамних пинеалоцита у зависности од узраста.

Одлика/узраст	Фетус	Деца	Одрасли	Стари
Нуклерани набори	-	+	+	+
Пигменти	+	+	+	-
Везикуле	+	+	+	-
Траке	-	+	+	+
Цилиуми	+	+	+	+

Пинеалоцити сисара имају сва својства паранеурона, односно имају својства и неурона и ендокриних ћелија.

Имунохистохемијским методама у наставцима пинеалоцита доказан је протеин П38-синаптофизин, карактеристичан за неуроендокрине ћелије, док је синапсин карактеристичан за неуроне, локализован на интерпинеалним нервним завршецима, а пинеалоцити га нису садржали (33,34).

Изглед пинеалоцита није сталан и зависи од доба дана, старости и репродуктивне фазе јединке. Између пинеалоцита се налазе интерстицијалне ћелије које код човека најчешће одговарају астроцитима (25).

1.2.2.2. Оживченост

Иако је део централног нервног система, пинеална жлезда добија функционално врло важну периферну инервацију.

Симпатичка и парасимпатичка инервација пинеалне жлезде птица и сисара је веома богата, за разлику од нижих кичмењака(35).

Код човека постганглијска симпатичка влакна из горњег вратног ганглиона (*ganglion cervicale superius*), пратећи *a.carotis interna* улазе у лобањску дупљу, одвајају се од артерије и улазе у шатор малог мозга (*tentorium cerebeli*) градећи *n. conarii* пре него што уђу у жлезду.

N.conarii се непосредно пре уласка у жлезду спајају, њихова влакна пробијају капсулу пинеалне жлезде и богато се гранају завршавајући се између продужетака пинеалоцита. Ова нервна влакна не граде праве синапсе са пинеалоцитима, већ се завршавају између њихових продужетака градећи такозване синапсе на даљину. Сматра се да и парасимпатичка влакна учествују у инервацији, највише из *n.salivarius superior*-а и *n.petrosus majora*, улазећи са *n.connarii* у жлезду.

Код човека пинеална жлезда добија податке о светлости индиректно преко немијелизованих влакана ганглијских ћелија ретине која се завршавају у *nucleus supraiasmatis*, делимично се укрштајући. Одатле нервни пут води до медијалног тубера хипоталамуса, затим до латералног хипоталамуса где се налазе неурони који шаљу влакна до горњих грудних сегмената интермедиолатералног стуба кичмене мождине. Из ових сегмената полазе преганглијска симпатичка влакна која се завршавају у горњем вратном ганглиону (*ganglion cervicale superior*)(25).

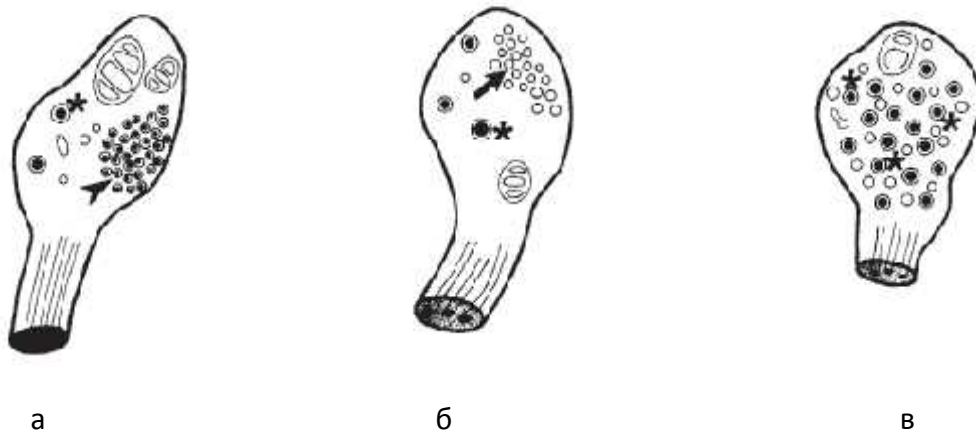
Аутономна нервна влакна која улазе у жлезду прате ток септи и завршавају се на крвним судовима у облику вазомоторних завршетака, чиме се регулише

снабдевање жлезде крвљу у складу са циркадијалним и циркумануалним ритмовима и променама метаболичке активности органа и тиме утичу на секрецију пинеалних неурохормона, укључујући и мелатонин (36).

Централна инервација је такође заступљена и важна. Пинеалопетална нервна влакна полазе из различитих можданих региона: паравентрикуларног и супрахиазматичког нуклеуса као и из амигдале, олфакторног центра, латералног геникулатног тела и стрије медуларис.

На крајевима ових нервних влакана ослобађају се различити пептиди као што су окситоцин, вазопресин и лутеинизирајући-ослобађајући хормон (35).

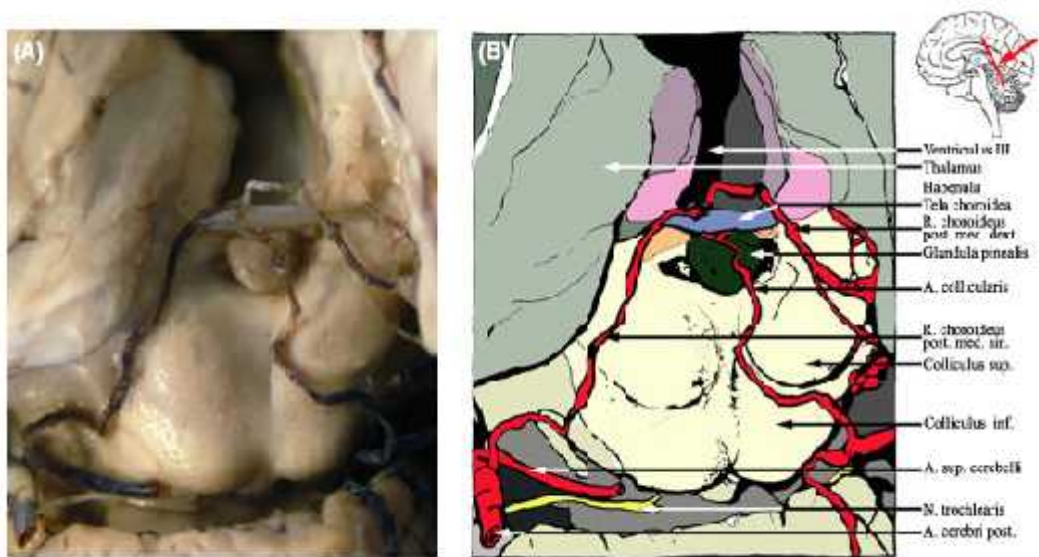
Захваљујући примени имунохистохемије и електронске микроскопије приказане су карактеристике три различита типа нервних завршетака пинеалног органа (Слика 14.) (20).



Слика 14. Цртеж карактеристика нервних завршетака: а-симпатички нервни завршеци садрже бројне везикуле обично са ексцентричним густим средиштем (стрелица) и веће везикуле густог једра (звездица); б-холинергични нервни завршеци садрже бројне светле синаптичке везикуле (стрелица) и веће везикуле густог средишта (звездица); в-пептидергички завршеци садрже бројне везикуле густог средишта.

1.2.2.3.Прокрвљеност

Пинеална жлезда је превасходно исхрањена крвним судовима задњег слива Слика (15.)(15).



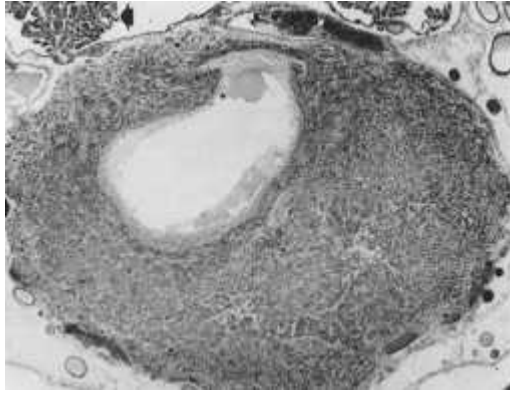
Слика 15. Топографска анатомија пинеалне жлезде на пресеку непрепарисаног и необојеног људског мозга (А) и цртеж исте регије на којем су стрелицама обележене анатомске структуре (В). У горњем левом углу приказана регија обележена квадратом.

Опскрбљују је *a.cerebelaris posterior*, гране *a.vertebralis* и *a.choroidea posterior medialis*, гране *a.cerebri posterior* мањим делом из предњег слива, из *a.choroidea anterior*, која може потицати било из *a.carotis interna*-е или *a.cerebri media*-е. Венска дренажа се одвија преко *v.cerebralis externa* и *v.cerebralis interna*(28,36,37).

1.2.2.4. Цисте

Особеност грађе пинеалне жлезде је често присуство цисте, на чега упућују бројни радови (38,39,40).

Оне су најчешће глијалне (Слика 16.)(41).



Слика 16. Фотографија пинеалне жлезде одраслог човека са хороидним плексусом (обележен стрелицом), видљивом лобуларном организацијом паренхима и глијалном цистом.

Студија којом је ретроспективно обухваћено 14516 пацијената прегледаних магнетном резонанцом показала је чешћу појаву пинеалних цисти код особа женског пола (2.4%) у односу на појаву код особа мушког пола (1.5%)(39). Потом је из ове велике групе издвојена група од 106 пацијената која је имала интервалне прегледе са интервалом праћења не краћим од три године. Код 98 пацијената није било промене у величини цисте, код 6 пацијената је дошло до пораста, а код 2 су се догодиле промене карактеристика цисте, без промене величине. Примећено је да су се карактеристике циста мењале у млађем добу, где је узраст пацијената у просеку износио 5.5 година, док је узраст пацијената са стабилним налазом износио у просеку 12.2 године. Иницијална величина и изглед цисте нису били предиктори за даљи раст или стагнацију, такође ни пол није био предиктор (42).

У студији која је пратила природну историју пинеалних циста већих од 5 мм код одраслих особа обухваћен је 151 пацијент са просечним интервалом праћења од 3.4 године од иницијалне студије. Утврђено је да у највећем броју случајева (124 пацијента) није било промене, код 23 пацијента величина цисте се смањила, док је у 4 случаја порасла. Закључено је да се цисте пинеалне жлезде развијају и мењају током детињства, досежу релативно стабилан период и инволуирају у одраслом добу (43).

Раније студије учесталости појаве пинеалних цисти које су рађене на аутопсијском материјалу, указивале су на нешто већу инциденцу појаве цисти (40%) (44).

Магнетном резонанцом утврђивана је учесталост од 1.3 до 10.8% цисти дијаметра већег од пет милиметара (36,37,38,39), међутим, ова разлика је последица величине промене која се узима у обзир током прегледа, што је

приказано студијом која је обухватила 100 здравих младих волонтера. У овој студији магнетном резонанцом високе резолуције утврђена је учесталост од 23% цисти величине 2 до 14 mm, а 13% цистичних промена дијаметра мањег од 2 mm, што је резултат који је у складу са налазима ранијих студија на аутопсијском материјалу (45).

Пинеалне цисте су најчешће глијалне. Њихов зид чине три слоја од којих је први унутрашњи сачињен од глијалних ћелија, средњи слој чини паренхим жлезде, а спољашњи је грађен од везивног ткива (46).

У студијама са употребом интравенског контрастног средства приликом магнетнорезонантних прегледа, пинеалне цисте се карактеристично приказују као промене чија је унутрашњост нешто другачијег интензитета сигнала од интензитета сигнала ликвора, а сам зид се приказује као танка, линеарна, структура. На одложеним студијама, после 30 до 60 минута од давања контраста пребоји се и унутрашњост цисте (47,48).

Волумен цисте је у значајној корелацији са волуменом пинеалне жлезде (49).

Асимптоматске цисте су најчешће мање од 15 mm. Када су веће јављају се симптоми који могу бити следећи:

- главобоља
- мучнина и повраћање
- диплопије и замагљен вид
- хемисензорне аберације и Parinaud sy (50,51).

Описани су случајеви апоплексије који су узроковали изненадну смрт због интрацистичне хеморагије.

Код пацијената код којих се пинеална циста прати јер је постала симптоматска треба мислити увек на могућност апоплексије. Најчешћи симптом је јака главобоља са изненадним погоршањем стања. У овим случајевима есенцијално је постављање дијагнозе магнетном резонанцом. Иако је хируршки третман најефикаснији и стеротаксична аспирација је успешно кориштена за третирање овог стања (52).

Приказани су и случајеви апоплексије као последица постојања паренхималних тумора унутар жлезде. Пинеална апоплексија може бити ретка презентација пинеалних паренхимских тумора (53).

Третман цисти пинеалне жлезде је различит. Оперативно лечење се разматра код цисти које су симптоматске и показују знаке радиолошке прогресије. Код појаве асимптоматских цисти предлаже се праћење (54).

1.2.2.5. Морфолошки типови

Најчешће наведени облик пинеалне жлезде је шишарасти или крушкасти (25,28,29).

Сам назив пинеалне жлезде такође говори о утисцима првих научника и филозофа који су се њоме бавили, пре свега њеном морфологијом. Гален је назива *conarium* јер личи на шишарку. Назив се задржао у имену нервних влакана *nervi conarii*. Данашњи назив жлезде такође садржи у себи асоцијацију на шишарасти облик, јер је пинеал употребљен у значењу оног што потиче од *Pinus* (латински назив за бор),односно шишарка бора.

Назив *epiphysis*-„оно што расте на нечему“ дао је пинеалној жлезди *Vesalius* (1514-1564) описујући детаљно њену топографију (41).

У литератури су поменути још и облик јагоде или округласт облик нарочито ако је повећана тежина жлезде и облик спљоштеног бадема, са вредностима дужине 8 до 12 мм и ширине 5 до 8 мм (55).

Приликом описа морфологије пинеалне жлезде најчешће се наводи само једна њена димензија, дужина (25,26,28).

У неколико студија мерене су вредности свих њених дијаметара и вршени прорачуни у циљу израчунавања повезаности волумена пинеалне жлезде са узрастом испитаника (26,56),висином и тежином (56).

У једној од морфометријских студија утврђена је просечна дужина од $6.1\text{mm}\pm 1.2$, просечна висина $3.7\text{mm}\pm 0.8$ и просечна ширина $4.8\text{mm}\pm 1.1$, са великим варијацијама. Најмање измерене вредности биле су: дужина 3.5mm, висина 2mm, ширина 2mm, а највеће: дужина 8.5mm, висина 6mm, ширина 7.5mm (26).

У студији која је имала задатак да утврди да ли постоји повезаност животне доби, висине или тежине са величином жлезде, добијене су следеће просечне вредности дијаметара жлезде у појединим добним скупинама (Табела 2.) (56).

Табела 2. Вредности дијаметара пинеалне жлезде изражене у милиметрима у појединим добним скупинама

Године живота	Просечна дужина	Стандардна девијација	Просечна ширина	Стандардна девијација	Просечна дебљина	Стандардна девијација
До 30	7.54	1.47	7.12	1.47	4.39	0.92
31 до 40	8.21	1.54	6.37	0.84	5.61	1.39
41 до 50	7.26	1.01	7.05	0.93	4.01	0.83
Преко 50	7.92	1.43	6.78	0.85	4.26	0.98

Нису утврђене инволутивне промене жлезде повезане са старењем особе(56).

На испитаницима који нису боловали од малигнух, ендокринолошких или цереброваскуларних болести, утврђено је да волумен пинеалне жлезде расте до 17-21 године, затим у извесном периоду опада и стабилизује се у старости (57).

Поједини радови упућују на постојање различитих морфолошких типова пинеалне жлезде човека.

Један од типова је прстенасти тип који је одређен цистиформном компонентом. Цистиформне промене пинеалне жлезде чији је барем један дијаметар већи од 5mm сматрају се правим пинеалним цистама. Уколико је дијаметар цистиформног дела жлезде мањи од 5мм, сматра се да се ради о прстенастом типу жлезде (38,39).

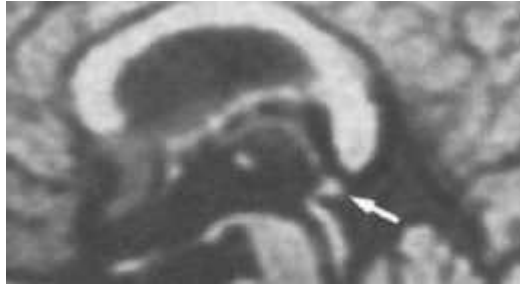
Наводе се три типа жлезде који се могу разликовати употребом магнетне резонанце и посматрањем њене морфологије на сагиталним пресецима.На овим пресецима могу се одредити дужина и висина (дебљина) пинеалне жлезде, као и одсуство, односно присуство цистичне компоненте.

На основу изгледа жлезде на овом пресеку описани су следећи типови:

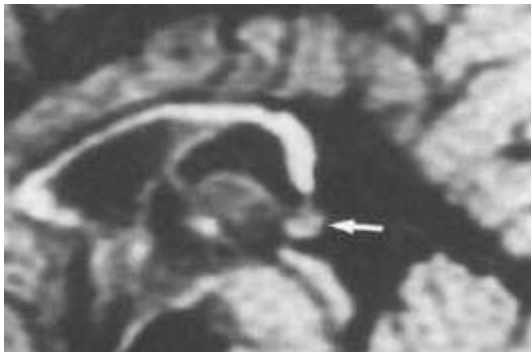
шишарасти или нодуларни тип (Слика 17. и 18.)

полумесечастии тип (Слика 19.)

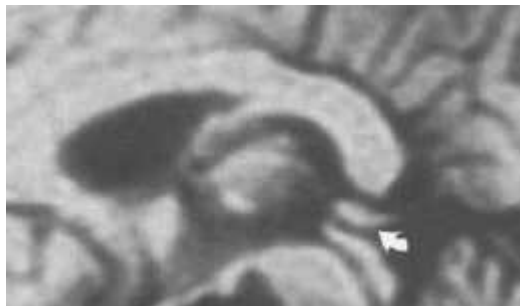
прстенасти тип (Слика 20.).



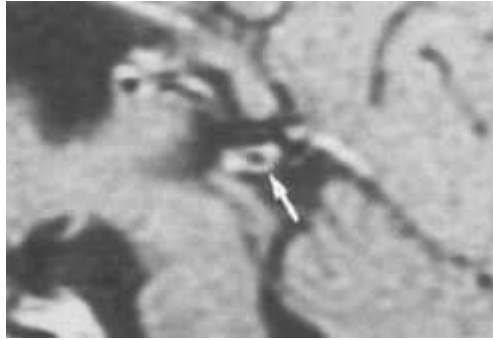
Слика 17. Нодуларни тип жлезде код детета старог пет година на сагиталном T1 приказу магнетном резонанцом



Слика 18. Нодуларни тип жлезде код детета старог годину дана на сагиталном T1 приказу

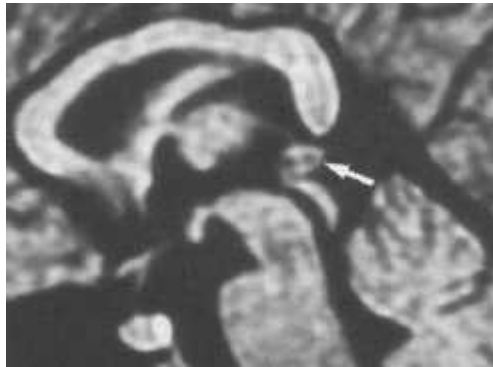


Слика 19. Полумесечастни тип жлезде код детета старог 15 година на сагиталном T1 приказу



Слика 20. Прстенасти тип жлезде на сагиталном постконтрастном T1 приказу магнетном резонанцом

Прстенасти тип може бити са комплетним паренхимским прстеном (Слика 20.) или са непотпуним (Слика 21.).



Слика 21.Прстенасти тип жлезде са непотпуним паренхимским прстеном на сагиталном T1 приказу магнетном резонанцом

Шишарасти или нодуларни тип жлезде се јавља у 52% случајева, полумесечасту у 26% и прстенасти тип у 22% случајева. Поређењем јављања појединих типова код деце и одраслих утврђена је слична заступљеност шишарастог типа код деце (50%) и одраслих (52%), већа учесталост полумесечастог типа код одраслих (32%) него код деце (26%) и већа учесталост прстенастог типа (24%) код деце него код одраслих (13%)(Табела 3.)(39).

Табела 3. Заступљеност појединих морфолошких типова жлезде утврђених магнетном резонанцом у зависности од узраста испитаника

Тип жлезде	Деца	Одрасли	Све узрасне групе
нодуларни	50%	52%	52%
полумесечасту	26%	35%	26%
прстенасти	24%	13%	22%

1.2.2.6.Калцификације

Интракранијалне калцификације се најчешће класификују у шест група на основу етиопатогенезе:

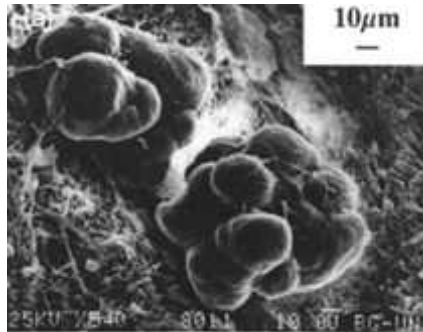
- повезане са узрастом и физиолошке,
- конгениталне,
- инфективне,
- ендокрине и метаболичке и
- васкуларне и неопластичне

Физиолошким интракранијалним калцификацијама сматрају се оне које не настају као последица патолошког процеса и у њих се сврставају калцификације у пинеалној жлезди, хабенули, хороидном плексусу, фалксу церебри, тенториуму церебелума, дури матер, петроклиноидном лигаменту и сагиталном синусу (58).

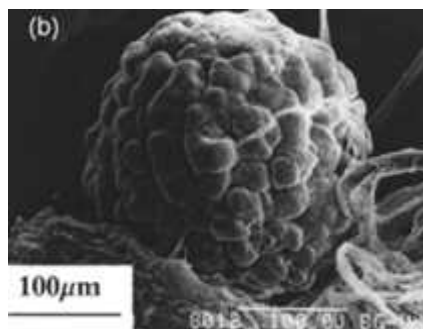
Калцификације у пинеалној жлезди спадају у најчешће инцидентално откривене калцификације на прегледима главе компјутеризованом томографијом. Иако се још увек често наводе као физиолошке, још увек је недовољно доказа да ли су оне нормалан или абнормалан налаз (59).

Калцификације у пинеалној жлезди су најчешће удружене са калцификацијама у хабенулима и хороидним плексусима латералних комора (58,59), нешто учесталије код мушкараца(59).

Калцификације у жлезди се јављају у два облика. Један тип калцификација је аморфан и уобичајено је назван ацервули (61,62).Ацервули (*corpora aranacea*, brain sand) налазе се унутар лептоменингеалне капсуле жлезде и унутар паренхима. Калцификације присутне у менингеалном омотачу разликују се од оних унутар паренхима. Интрапинеалне калцификације се карактеришу глобуларним структурама које настају током времена (13,61,63). Ове глобуларне калцификације унутар жлезданог паренхима подсећају изгледом на дудиње (Слика 22.) и временом прерастају у конгломерате (Слика 23.)(13).



Слика 22. Дудињасте (глобуларне) калцификације виђене електронским микроскопом



Слика 23. Конгломерат глобуларних калцификација виђен електронским микроскопом

Калцификације унутар омотача жлезде имају концентрично слојевиту структуру, са тамним и светлим (електрон луцентним) слојевима. Светли слојеви су богатији калцијумом. Постоји корелација старости индивидуе и броја слојева у највећем ацервулу. Сматра се да је таква структура лептоменингеалног ацервула последица циркануалних промена нивоа калцијума у организму. Пинеални конкременти код сисара су углавном менингеалног типа. Ацервули су већи и бројнији у паратиреоидектомисаних пацова, те се сматра да и паратиреоидне жлезде имају улогу у њиховом настанку. Ацервули су нађени и у пинеалним жлездама неких птица.

Ултраструктурним хистохемијским доказивањем присуства калцијума у пинеалној жлезди утврђено је да је присутан дуж ћелијских мембрана како код човека, тако и код нижих кичмењака. Стога се сматра да је присуство конкремената код човека, а одсуство код нижих кичмењака повезано са метаболизмом калцијума, односно лакоћом његове дифузије (63).

Аморфне калцификације се мењају током старења, не само у величини, већ и у свом саставу (61,62).

Посматрањем суперфицијалне жлезде монголског гербила уочени су иницијални центри калцификације унутар цитоплазматског матрикса, вакуола,

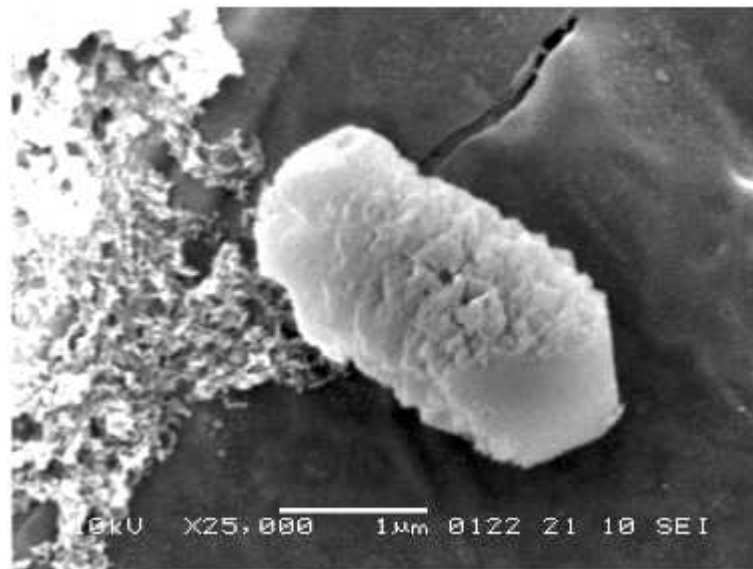
митохондрија и ендоплазматског ретикулума у великим светлим пинеалоцитима. Ови центри се трансформишу у ацревуле даљим додавањем кристала хидроксиапатита. Постепеном дегенерацијом, умирањем и нестајањем ћелије ацервули доспевају у екстрацелуларни простор.

Метаболизам пинеалне жлезде је тесно везан за метаболизам калцијума. Сматра се да неспособност калцијум атепазе да одржи нижи ниво калцијума интрацелуларно ствара миље погодан за настанак иницијалне кристализације.

Примарна екстрацелуларна минерализација се одвија у калцијумом богатом флокулентном материјалу (64).

Неки радови доводе у везу калцификованост пинеалне жлезде са различитим болестима које настају као последица смањења њене функције (65,66). С обзиром да величина пинеалне жлезде показује знатна индивидуална варирања, као и концентрација једног од главних продуката њене ендокрине секреције, мелатонина, начињени су индекси њене калцификованости у циљу процене очуваности индивидуалне активности, применом методе компјутеризоване томографије и магнетне резонанце (18,19).

Поред ацервула, недавним студијама утврђено је присуство још једног типа калцификација које су видљиве електронским микроскопом (Слика 24)(13).



Слика 24. Кристал калцита пинеалне жлезде виђен електронском микроскопијом

Овај тип калцификација чине кристали калцита који садрже искључиво угњеник, кисеоник и калцијум. Величине су 20 микрона, имају увек исту структуру, а

сматра се да је њихова улога у нетермалној интеракцији са електромагнетним пољем (11,12,13).

1.2.2.7. Морфодинамски обрт

Морфофункционални обрт пинеалне жлезде подразумева морфолошке промене жлезде у одговору на различита стања која доводе до одступања од хомеостазе.

Карактер морфофункционалног обрта је такав да убрзава фиброзу, условљава пролиферацију неуроглијских ћелија и појаву ацервулуса. Знак овог морфолошког тријаса може се разумети као знак минуле функционалне ангажованости жлезданог паренхима. За процену морфодинамског обрта компаративна истраживања нису од велике помоћи с обзиром да се она јавља једино код човека.

При повећаним захтевима за секрецијом долази до дезинтеграције пинеалног епитела и истовременог стварања ацервулуса који ограничавају бурни регулаторни утицај пинеалне жлезде. Тиме би се појава ацервулуса довела у везу са променом равнотеже између продукције и одашиљања пинеалног секрета.

Морфодинамски обрт пинеалне жлезде распознаје се по:

- проширењу међућелијских простора,
- појави ацервулуса,
- узнапредовалој глиози,
- присуству неуроглијских псеудоцита и
- у смањивању волумена нуклеуса.

Развој везивно-ткивних путања доводи се у везу са разгранаванем крвних капила (55).

1.2.3. Физиолошка улога

1.2.3.1. Формирање вишедневних ритмова

Улога пинеалне жлезде је вишеструка и сматра се да се остварје на неколико начина.

Једна од структура за коју се сматра да има значаја у нетермалној интеракцији са електромагнетним пољем су кристали калцита (12,13).

Иако су бројна истраживања спроведена у циљу упознавања циркадијалних ритмова, мало је радова у биоритмологији који се односе на вишедневна циклична понављања названа инфрадијани ритмови.

Сматра се да пинеална жлезда утиче у обликовању ових ритмова, као и да су калцификоване структуре које се налазе унутар ње повезане управо са овом њеном улогом.

У пинеалној жлезди су присутне две органо минералне структуре које се у много чему између себе разликују. Једно су кристали хидроксиапатита, а друго аморфне калцификације чији су структура и састав променљиви.

Калцификације које су микронске величине, до 20 микрона, видљиве електронским микроскопом, назване још и микроацервули имају следеће особине:

- имају правилну кристалну структуру
- облика су игле или сфере
- налазе се интрацитоплазматично или непосредно уз продужетке пинеалоцита
- равномерно су распрострањени у целој жлезди.

Калцификације, назване ацервули, видљиве светлосним микроскопом, имају следеће одлике:

- немају правилну кристалну структуру, већ аморфну, која се са старењем организма мења, како по облику, величини, тако и по саставу;
- грађени су од концентричних слојева, ламела
- налазе се у близини глијалних влакана или у близини другог везивног ткива.

Лунасенсорна хипотеза која покушава да објасни учешће епифизе у обликовању вишедневних ритмова полази од следећег:

- пинеална жлезда је орган специјализован у опажању периодичних промена гравитационог привлачења месеца и сунца употребом биоминералних зрна
- учествује у стварању ендогеног хормоналног вишедневног ритма који је завистан од утицаја месечевог гравитационог поља
- резултујући хормонални ритмови користе се као елемент сата дугог живота локализованог у мозгу.

У лунасенсорној хипотези централну улогу имају микроацервули који се налазе у близини вакуола пинеалоцита богатих потентним садржајем или у близини њихових наставака. Промене у гравитационом пољу довољне да изазову мала померања ацервула могу да учине да ови кристали својим оштрим ивицама оштете зид вакуоле и доведу до ослобађања њеног садржаја што даље покреће програмирану, каскадну реакцију.

Са старењем се повећава густина и чврстина глијалног ткива у мозгу па и унутар пинеалне жлезде. Ова повећана вискозност може отежати функцију лунасенсора. Да би се ово превазишло, из Стоксове формуле следи да би требало:

- смањити вискозност средине
- повећати густину минералне партикуле.

С обзиром да ни једно ни друго није доступно пинеалној жлезди, трећи могући начин је увећати партикулу. Како је брзина седиментације директно пропорционална квадрату дијаметра партикуле двоструко повећање дијаметра довешће до четвороструког повећања брзине (14).

На овај начин аморфне калцификације би биле резултат физиолошке активности пинеалне жлезде.

1.2.3.2. Мелатонин

1958. доктор Арон Лернер објавио је резултате својих истраживања о утицају једињења добијеног из екстракта пинеалне жлезде на промену боје коже жабе. Изолованој активној супстанци дато је име мелатонин, њено дејство је било супротно активности меланостимулирајућег хормона, а активност је описана као 100 пута интензивнија од адреналина и норадреналина(67).

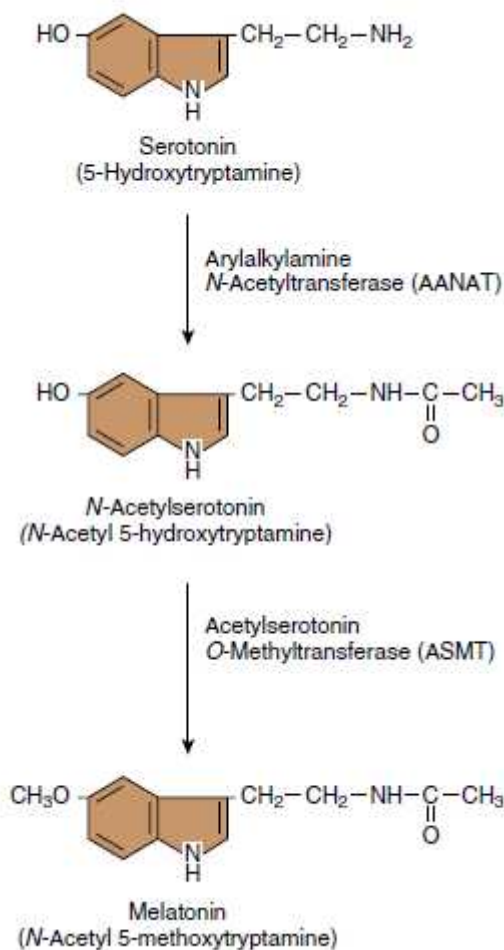
Даља истраживања су била усмерена на изучавање ендокрине улоге и путева биосинтезе мелатонина(68).

Упознавање улоге мелатонина, довело је до појаве препарата мелатонина на тржишту, као и његових агониста који се користе за лечење депресије и несанице (69,70,71).

1.2.3.2.1. Биосинтеза мелатонина

Мелатонин, индолни хормон, широко је заступљен у живом свету. Поред његовог присуства у организму кичмењака, налази се и код неких биљака, бактерија и бескичмењака (72).

Биосинтеза мелатонина се одиграва у неколико корака, а полазно једињење је аминокиселина триптофан. Први корак у синтези мелатонина је хидролаксилација ензимом триптофан хидроксилазом (ТПХ) чиме се добија хидрокситриптофан. Дуги корак је декарбоксилација посредована ензимом ароматичном аминокиселином декарбоксиласом (ААДЦ) која уклања карбоксилну групу са ароматичних аминокиселина. У трећем кораку долази до ацетилације посредством ензима арилалкиламин Н ацетилтрансферазе (ААНАТ). Последњи корак у синтези мелатонина одвија се преношењем метил групе са С-аденозил метионина на хидрокси групу индолног прстена Н-ацетилсеротонина (Слика 25.) (72,73).

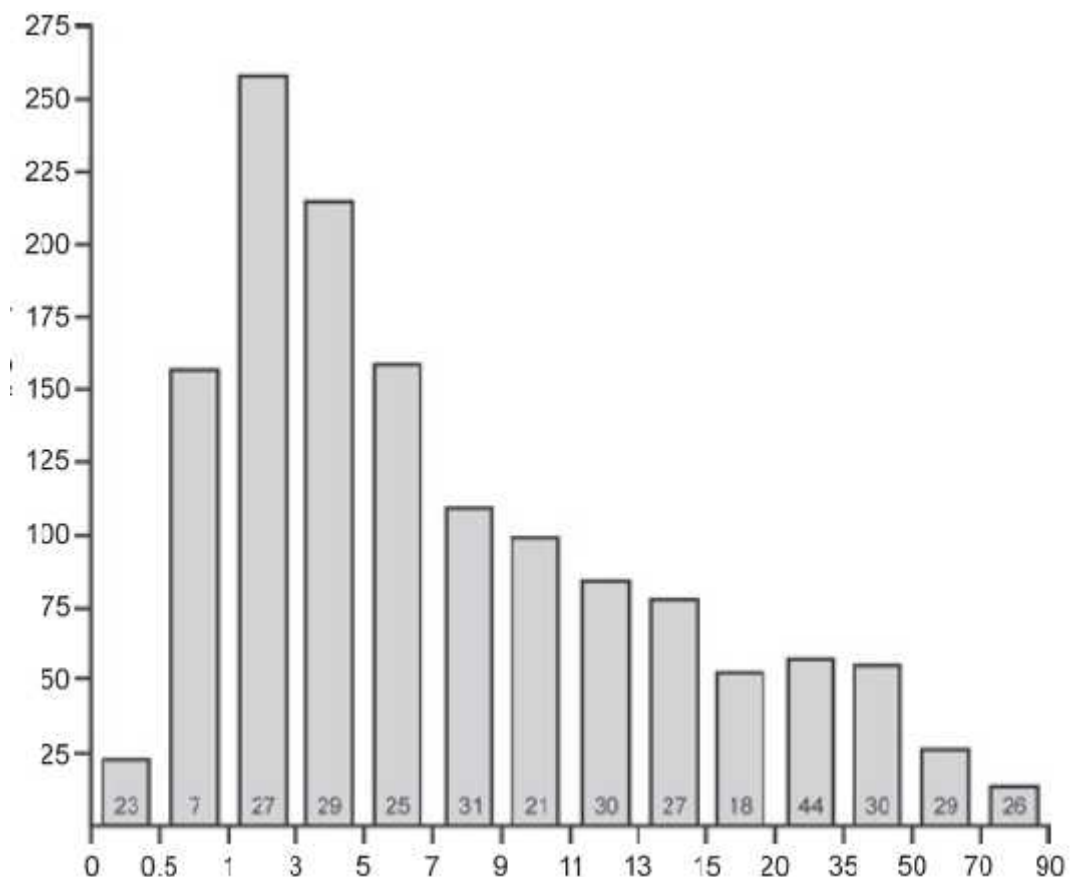


Слика 25. Биосинтеза мелатонина

Одређивање концентрације мелатонина у серуму или урину и саливи врши се посредно, одређивањем главног метаболичког продукта разградње мелатонина, 6 сулфатоксимелатонина. Концентрација мелатонина је циркадијално зависна. Током дана концентрација у серуму износи 20 pg/mL, а током ноћи порасте на 100 pg/mL. (74). Дневно ноћна осцилација забележена је и у хуманом млеку током дојења, са високим вредностима током ноћи и немерљивим током дана (75). Ритмичка синтеза мелатонина код одојчета успоставља се између другог и трећег месеца живота и праћена је ритмичким циркадијалним активностима (76).

Систем генезе циркадијалне ритмике мелатонина остварује се захваљујући аутономном циркадијалном сату смешеном у супрахиазматском нуклеусу хипоталамуса који је повезан са епифизом мултисинаптичким неуралним путем.

У току пубертета долази до пада концентрације мелатонина у плазми и овај пад је у позитивној корелацији са телесном масом и телесном површином. Од друге декаде живота почиње лагано опадање концентрације мелатонина које није зависно од телесне масе и површине (77).Највише вредности у серуму мелатонин има у првој декади живота (Дијаграм 1.) (15).



Графикон 1. Зависност концентрације мелатонина у зависности од година добијена анализом ноктуралних вредности мелатонина у серуму. На ординати су приказане концентрације мелатонина у серуму изражене у pg/ml, на апциси године живота испитаника. Унутар стубаца графикана приказан је број испитаника.

Мелатонин је изузетно липофилан, што му омогућава брз пролазак у све компартмане организма, као и трансплацентарни пролазак и лучење мајчиним млеком.

Синтеза мелатонина зависи од функционалности бета адренергичних рецептора. Норепинефрин активира његову синтезу, док блокатори бета адренергичних рецептора врше супресију мелатонинске секреције. Регулација секреције мелатонина се врши од стране адренергичних нервних влакана. Стога симпатичка денервација пинеалне жлезде код сисара поништава ритмичку синтезу мелатонина и дневно-ноћну контролу његове продукције. Норепинефрин је главни неурални трансмитер. Делује преко бета 1 адренергичних рецептора и могуће алфа 1 рецептора стимулишући синтезу Н ацетил трансферазе и мелатонина. Број бета адренергичних рецептора такође варира током 24 сата тако да их је најмање при крају тамне фазе, али им се број повећава кратко након излагања светлу. Инхибишући утицај на синтезу мелатонина имају ГАБА, допамин, глутамат и пептиди који индукују делта спавање (78).

Синтетисани мелатонин из пинеалоцита највећим делом прелази пасивном дифузијом у крв. Полуживот у крви износи око 10 минута. Из крви мелатонин лако дифундује у друге телесне течности, па се налази у: ликвору, течности преовулаторних фоликула, семеној течности, амнионској течности и млеку (79).

Многи ефекти мелатонина се одвијају везивањем за рецепторе који су доказани и на ћелијској мембрани и на нуклеусу. Мембрански рецептори за мелатонин су хетерогени па се класификују два подтипа: МЛ1 и МЛ2. МЛ1 рецептори припадају фамилији рецептора везаних за Г протеине и карактеришу се високим афинитетом (80). Везивањем за МЛ1 рецепторе мелатонин делује на циркадијалне ритмове и репродуктивну функцију (81). Мелатонински рецептори регулишу неколико секундарних гласника: цАМП, цГМП, диацилглицерол, инозитол-трифосфат, арахидонску киселину и интраћелијску концентрацију јона калцијума, са најчешће инхибиторним ефектом (80). Рецептори МЛ2 типа су ниског афинитета и њихова функција је недовољно расветљена (82).

1.2.3.2.2. Екстрапинеална синтеза мелатонина

Осим у пинеалној жлезди мелатонин се синтетише и у гастроинтестиналном тракту. Имунохистохемијски је потврђен у свим сегментима гастроинтестиналног тракта где га синтетишу ентероендокрине ћелије чиме се доприноси укупној концентрацији мелатонина, али његово лучење у овом систему није циркадијално зависно, већ је одређено уносом хране. Ослобађа се приликом уноса хране, али и

приликом дуготрајног гладовања. Његова концентрација зависна је од количине перорално унетог триптофана(84-86).

Синтеза мелатонина је присутна и у ретини, у малој концентрацији, без утицаја на ниво мелатонина у серуму. Циркадијално је зависна са неколико хијерархијски устројених биолошких циркадијалних сатова који се налазе и у пигментном и неуронском слоју ретине (87-91).

Не тако давно, утврђено је да у кожи сисара настаје серотонин и да долази до његове конверзије у мелатонин.

Рецептори за серотонин и мелатонин налазе се у кератиноцитима, меланоцитима и фибробластима. Функције серотонина и мелатонина у кожи се разликују. Мелатонин утиче на раст длаке, физиологију пигментације и контролу појаве меланома (92).

1.2.3.2.3.Дистрибуција и метаболизам мелатонина

У циркулацију ослобођени мелатонин усвајају сва ткива.

У централном нервном систему постоји неколико путева разградње мелатонина. На учешће различитих катаболичких путева разградње утиче микроглија, оксидативни стрес и нивои мелатонина у мозгу.

Многи од разградних продуката поседују биолошка или фармаколошка својства укључујући и н-ацетилсеротонин, 5-метокситриптамин и 5-метоксилирани кинурамин. Улога ових метаболита је у превенцији штетног дејства слободних радикала и прихватању и везивању реактивних азотних група у чему се посебно издваја 5 метоксилирани кинурамин.

Плазматски мелатонин се предоминантно метаболише у јетри где настаје главни разградни производ мелатонина 6 хидроксимелатонин који седаље коњугује са сулфатима, мањим делом са глукуронатима и екстрахује урином (93).

1.2.3.2.4. Ендокрини ефекти мелатонина

Главно место за везивање мелатонина у централном нервном систему је супрахиазматски нуклеус. До МТ1 рецептора хипоталамуса мелатонин може доћи или путем крви или путем ликвора. Сматра се да модулише секрецију гонадотропних ослобађајућих хормона не директно већ путем комплексног неуронског круга са интернеуронима и укључењем допаминергичних, серотонинергичних и аминоксидергичних неурона. Сматра се и да ова неуронска мрежа пролази кроз морфолошке промене током различитих сезона у години. Код пинеалектомисаних животиња мења се утицај фотопериода на сезонске промене (94).

Егзогено је даван препарат мелатонина здравим младим добровољцима током пролетњег и јесењег периода исте године са циљем да се утврде промене расположења, поспаности, осећаја умора, као и нивоа хормона: ЛХ, ГХ, ТСХ, Т4, тестостерона, кортизола и пролактина. Дневна доза мелатонина износила је 2mg у току месец дана током пролећа и током три седмице јесени. Дан након последњег дана третмана мерени су у пролеће нивои: ЛХ, ГХ, ПРЛ, Т4, кортизол, тестостерон и мелатонин, а у јесен: пролактин, кортизол, мелатонин. Код испитаника није било промене у субјективном осећају умора, нити промене расположења. Код неких испитаника дошло је до померања у почетку вечерњег ослобађања мелатонина и последичне раније поспаности. Такође код неких испитаника дошло је до ранијег ноћног пада пролактина, док других значајних промена није било (95).

Пад концентрације мелатонина при уласку у пубертет повезује се са инхибиторним деловањем овог хормона на ослобађање гонадотропних ослобађајућих хормона (77).

Испитивањем могућности примене споро ослобађајућег мелатонина као лека за несаницу код дијабетичара са дијабетесом тип 2, утврђено је да се краткотрајном применом споро ослобађајућег мелатонина код ових пацијената побољшава континуитет ноћног сна без промена у нивоу гликемије и липидном статусу. Дуготрајна употреба овог препарата довела је до смањења гликолизованог хемоглобина што је упућивало на бољу контролу гликемије (96).

Деловање на тиреоидеу (штитну жлезду) је инхибиторно (антитиреотропно). Мелатонин индукује накупљање тиреостимулишућег хормона у тиреотропним ћелијама *pars tuberalis*-а хипофизе (97).

Мелатонин делује супримирајуће на ТСХ, Т3 и Т4 (98,99).

Пинеалектомијом долази до повећања: волумена тиреоиде, тиреоидног митотичког индекса, висине фоликуларних ћелија, усвајања јода, нивоа ТСХ и Т4 (98,99).

Пинеалектомија код пацова повећава тежину надбубрежне жлезде, као и ниво кортикостерона.

Константан мрак смањује ниво хормона раста у плазми и у хипофизи код пацова, а пинеалектомија има супротан ефекат.

1.2.3.2.5. Неендокрини ефекти мелатонина

Једна од неендокриних улога мелатонина подразумева његову улогу као антиоксиданса. Ову улогу мелатонин остварује:

- директним заробљавањем слободних радикала
- стимулацијом антиоксидативних ензима
- повећавањем ефикасности оксидативне фосфорилације у митохондријама, смањује губитак слободних електрона (њихово „цурење“) и тиме нестанак слободних радикала
- појачава улогу других антиоксиданаса.

Бројне *in vitro* и *in vivo* студије су показале да мелатонин како у физиолошким тако и у фармаколошким концентрацијама штити ћелије од деструктивног дејства слободних радикала (71).

Катаболизам мелатонина у мозгу има неколико различитих могућих путева у току којих се стварају једињења са изразитим антиоксидативним улогама (91).

Деацетилацијом мелатонина настаје 5 метокситриптами. У току даљих реакција које су ензиматске и у којима учествује мијелопероксидаза и неензиматске настаје продукт Н-ацетил-5-метоксикинурамин који је значајан као:

- неутрализатор слободних радикала
- модулатор митохондријалне активности
- регулатор циклооксигеназе.

У току катаболизма мелатонина формирају се различити продукти са реактивним азотним и кисеоничним групама.

На различите путеве разлагања мелатонина утичу:

- микроглија
- оксидативни стрес
- ниво мелатонина у мозгу.

Још увек је нејасан начин на који мелатонин модулише имунитет. До сада прикупљени подаци указују на то да се понаша као имуно модулатор који је имуно стимулант када постоји имуносупресија или су имуне реакције испод базалних, а

као имуносупресор и анти-инфламаторни агенс у ситуацијама са израженим имуним одговором.

Молекуларни механизми на којима почива дејство мелатонина на имуни систем подразумева:

- везивање мелатонина на рецептрима на мембранама
- и/или реакцију са унутар ћелијским структурама.

У *in vitro* култури хумани лимфоцити синтетишу мелатонин у значајној концентрацији, а он у истим условима испољава и модулаторну улогу на интерлеукинским рецепторима (IL-2).

Испитивање нивоа мелатонина код пацијената оболелих од псоријазе указује на поремећај циркадијалне синтезе, односно максимум своје концентрације мелатонин остварује у јутарњим часовима.

Код пацијената са аутоимуним губитком слуха, мелатонин редукује продукцију колагена.

На животињском моделу, код аутоимуног гломерулонефритиса има протективно дејство.

Контроверзни су резултати о његовом утицају код реуматоидног артритиса.

Код особа са синдромом иритабилног колона концентрације разградног продукта мелатонина у урину су ниже него код здравих испитаника. Када је у питању хронична запаљенска болест црева, још увек не постоје клиничке студије о утицају мелатонина.

С обзиром на чешћу појаву мултипле склерозе (МС) на већим географским ширинама, постављена је хипотеза о могућем утицају осветљености на генезу ове болести. Код оболелих од МС-а нарушен је циркадијални ритам концентрације мелатонина у плазми и нижи је ниво аМТб у урину у односу на контролну групу (100).

Код системског лупуса дејство мелатонина зависи од пола. Код експерименталних животиња женског пола деловање је било позитивно, код мушког неутрално или неповољно.

У инфламаторној болести црева мелатонин је повољно утицао на колитис, а негативно на Кронову болест.

Код бактеријских инфекција мелатонин побољшава преживљавање и на животињском моделу побољшава клинички исход септичног шока. *In vitro* долази до редукције раста бактерија.

На експерименталном животињском моделу мелатонин смањује морталитет и одлаже почетак инфекције код вирусних болести.

Такође на експерименталном моделу смањује паразитемију (100).

Захваљујући природи својег деловања на имуни систем, мелатонин помаже преживљавању и позитивном исходу било да је примењен сам, било са интерлеукином два код пацијената са солидним туморима на хеморадиотерапији. Уочено је и да се хемотерапија боље подноси код пацијената третираних мелатонином (101).

Утврђено је да мелатонин делује онкостатски на различите туморе, нарочито на естроген зависне туморе дојки (102,103).

Најчешћи закључак спроведених студија био је да смањује учесталост јављања и брзину раста хемијски индукованих тумора *in vivo* и инхибише пролиферацију и метастатско понашање *in vitro*.

Мелатонин ово остварује на два начина:

-индиректно, неуроендокриним механизмом који укључује смањење концентрације циркулишућег естрогена преко хипоталамо-хипофизне осовине

-директно, на нивоу ћелије. На овом нивоу интерферира са естрогеном на рецепторима и модулише активност ароматаза, ензима одговорних за синтезу естрогена из андрогена.

Сматра се да се мелатонин успешно може користити у третирању естроген зависних тумора (104).

Доказана је и протективна улога мелатонина у току хипоксијских оштећења која је повезана у првом реду са његовом улогом у инфламаторним реакцијама (105-108).

На животињском моделу је показано да мелатонин може да редукује волумен ткива захваћен инфарктом. Код мишева са дивљим типом гена за циклооксигеназа 1 ензим и код мишева са блокираним, функционално избаченим овим геном, фототромботски је индукован инфаркт можданог ткива. Код мишева који су имали дивљи тип гена, мелатонин је успео да редукује волумен ткива захваћеног инфарктом, док код типа са блокираним геном за циклооксигеназу до тога није дошло (108).

Такође на животињском моделу, показан је утицај смењивања светлих и тамних периода и последичног ритмичног ослобађања мелатонина на ембриогенезу неурона у хабенуларним нуклеусима. Да би се ембриогенеза можданих структура несметано одвијала, потребно је да неуронске ћелије настају, мигрирају и диференцирају се. За правилно одвијање ових процеса неопходна је њихова усклађеност. Држањем ембриона зебра рибице која је један од чешће коришћених животињских модела у истраживањима која се односе на пинеалну жлезду, примећен је поремећај у секрецији мелатонина, као и поремећај у диференцијацији неурона у хабенуларним једрима(109).

Поремећај синтезе и ритма лучења мелатонина повезан је са појавом Алцхајмерове болести.

Поремећен ритам и пад концентрације мелатонина забележени су још у предклиничком стадијуму болести (Braak I i II).

Доказано је да терапија светлом и суплементација мелатонином дају добре клиничке резултате(110).

Имунохистохемијским методама утврђивано је присуство MT1 рецептора, неуропептида вазопресина (АВП) и вазоактивног интестиналног пептида (ВИП). У супрахиазматском нуклеусу број и густина неурона који ослобађају АВП и ВИП се не смањује, док се број и густина MT1 рецептора смањила.

Смањење броја MT1 рецептора посебно је изражено код особа оболелих од Алцхајмерове болести, што је утврђено поређењем са контролном групом особа исте старости. Број рецептора се смањује већ у раним стадијумима болести. Сматра се да је нарушена мелатонинска стимулација супрахиазматског нуклеуса у основи Алцхајмерове болести.

Сматра се да због значајно смањеног броја мелатонинских рецептора у одмаклим стадијума болести мелатонин нема терапеутски учинак (111).

Испитивањем утицаја старења на ниво концентрације мелатонина у плазми, утврђено је да се он са старењем смањује. Студијом у којој су биле обухваћене особе старости од 33 до 110 година утврђено је да ниво мелатонина опада после 60. године живота. Овај пад у његовој концентрацији је још израженији после 70. и 80. године (112,113).

У тешком развојном неуролошком поремећају синдрому Смит-Магенис (Smith-Magenis) који се карактерише *de novo* насталом делецијом хромозома 17 на позицији p11.2, у којем пацијенти поред тешке менталне ретардације пате и од поремећаја сна и неприлагођености дневноноћном ритму, описана је парадоксална синтеза мелатонина, који свој пик досеже током дана уместо током ноћи, док су циркадијални ритмови у синтези кортизола, пролактина и хормона раста очувани (114,115).

Током последње две деценије рађене су бројне студије које су се односиле на концентрацију мелатонина у плазми, његове промене и утицај промена концентрација на понашање.

Студије су рађене код спектра аутистичних поремећаја. Обухватале су као испитанике и децу и одрасле. Код пацијената са аутизмом примећене су ниске вредности мелатонина током дана и ноћи, као и одсуство ритма буђења и спавања (116,117).

Ниске вредности мелатонина током ноћи су биле повезане са ЕЕГ променама. Такође, ниске вредности ноћног мелатонина биле су повезане и са смањеном способношћу вербалне комуникације и развијања социјалних вештина. Промена у начину и квалитету комуникације у зависности од промене у концентрацији мелатонина уочена је и на животињском моделу (118).

1.2.3.3. Полипептиди

Изолирано је више полипептида из пинеалне жлезде. То су аргинин-вазотоцин, аргинин-вазопресин, окситоцин, хипоталамички ослобађајући фактори, ендорфини, неурофизини. Ни за једно од ових једињења се не може рећи да је специфично за пинеалну жлезду, јер се стварају и у другим ткивима и органима.

У једној студији испитивано је протективно дејство препарата заснованих на пептидима који воде порекло из тимуса и епифизе, Тималина и Епиталамина на геронтолошким испитаницима. Резултати ове студије указују да ова једињења нормализују основне функције организма.

Успостављање хомеостазе је било удружено са 2.0 до 2.4 пута мањом инциденцом акутних респираторних обољења, хипертензивне болести, деформишућег остеоартритиса и остеопорозе у поређењу са контролном групом. Ово побољшање стања здравља корелирало је даље са смањеним морталитетом током посматрања: 2.0 до 2.1 пут у групи третираној Тималином, 1.6 до 1.8 пута у групи третираној Епиталамином и 2.5 пута у групи третираној Тималином и Епиталамином у односу на контролну групу. Посебна група испитаника третирана је Тималином и Епиталамином у периоду од шест година. Морталитет ових испитаника је смањен 4.1 пут у поређењу са контролном групом (119).

1.2.4. Патологија

Патоанатомске промене пинеалне жлезде могу се поделити на нетуморске и туморске.

У нетуморска обољења сврставају се конгенитална, инфламаторна, васкуларна и метаболичка (55).

Тумори пинеалне жлезде припадају групи хетерогених лезија. Они чине 0.5 до 1% интракранијалних неоплазми одраслих у Европи и Азији, са нешто већом инциденцом у Јапану - 3.2% по подацима из јапанске литературе. Чешћи су код деце него код одраслих. У педијатријској популацији чине 3% до 11% интракранијалних тумора.

Око 75% тумора ове регије је малигно.

Све до појаве микрохируршких техника већина аутора се залагала за конзервативни третман с обзиром на морталитет који је износио од 30 до 70% и морбидитет до 65% после хирургије. Конзервативни третман је обично био праћен вентрикуларним шантом и фракционом радиотерапијом. Данас је оперативно

уклањање тумора главна терапеутска опција захваљујући развоју неурорадиологије, микрохирургије, модерне неуроанестезије и постојању инвазивне неге.

У једној од студија у којој је код 700 пацијената дијагностикован, а код 330 пацијената оперативно одстрањен тумор пинеалне регије, приказани су резултати 287 хистолошки доказаних тумора. Били су присутни тумори из 4 главне групе тумора ових регија:

- Тумори герминативних ћелија у 31%
- Тумори пинеалног паренхима 27%
- Глијални тумори 27%
- и тумори различитог порекла 15%.

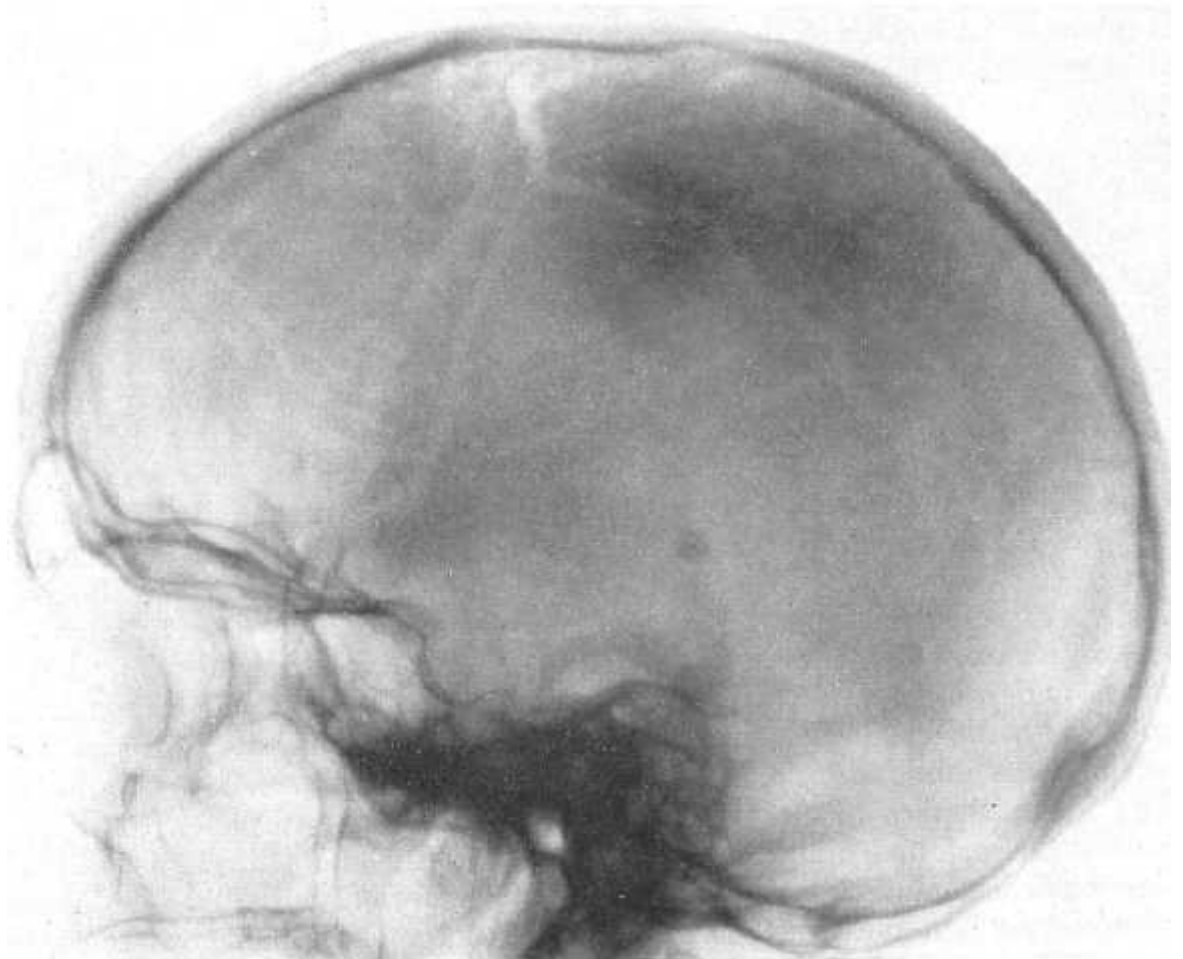
Табела 4. Заступљеност пинеалних тумора

<u>Врста тумора</u>	<u>број</u>	<u>%</u>
Тумори герминативних Ћелија	87	31%
Герминома	51	
Тератом	8	
Малигни тератом	11	
Други тумори герминативних ћелија (мешовити, хориокарцином, тумор жуманчане кесе, ембрионални карцином)	17	
Глиоми	77	27%
Нискоградусни астроцитом	37	
Високоградусни астроцитом	10	
Епендимом	5	
Анапластични епендимом	25	
Тумори пинеалног паренхима	75	27%
Пинеоцитом	25	
Анапластични пинеоцитом	16	
Пинеобластом	34	
Тумори различитог порекла (менингеоми, дермоидне и епидермоидне цисте, цисте пинеалне жлезде)	43	15%
Укупно	282	100%

1.3. Радиолошке методе у евалуацији пинеалне жлезде

Прва радиолошка метода која је могла да прикаже епифизу била је радиографија лобање. На краниограму неких пацијената приказивала се као овална калцификација. Чињеница да се у неким случајевима на краниограму приказује као овална калцификована сенка, а у неким случајевима не, била је један од предмета првих радиолошких студија пинеалне жлезде (119,120).

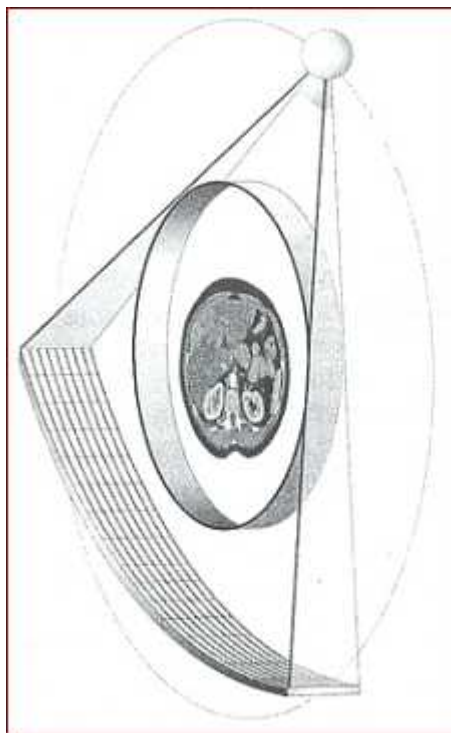
На радиограму лобање пинеална жлезда се може видети као овална сенка калцијумске густине (Слика 26.) (27).



Слика 26. Пинеална жлезда виђена као сенка калцијумске густине на краниограму

Појавом и развојем компјутеризоване томографије и магнетнорезонантног осликавања, пинеалну жлезду је постало могуће приказати и овим методама .

Компјутеризована томографија је томографска техника која се заснива на проласку зрака кроз тело пацијента под различитим угловима(122). Сноп зрака колимиран на изабрану дебљину пресека пролази кроз тело пацијента, док се на наспрамној страни извора зрачења мери интензитет атенуираног снопа (Слика 27).



Слика 27. Шематски приказ система цев-детектор код мултислајских ЦТ скенера

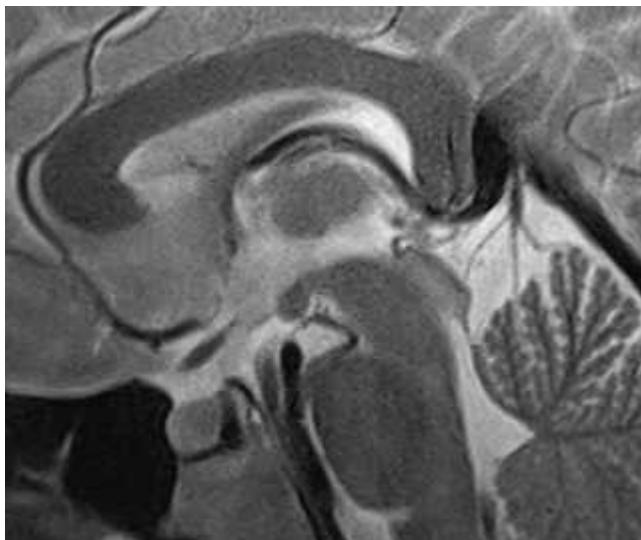
На основу измерених вредности инверзном Радоновом трансформацијом израчунава се вредност атенуације у свакој тачки посматраног пресека. Израчунате атенуиране вредности превод се у ЦТ број који се преводи у сиву скалу додељену појединим елементима слике.

Превођење у сиву скалу се заснива на одабиру атенуације воде као референтне атенуације, односно референтног коефицијента атенуације. ЦТ број тако израчунат се изражава у Хаунсфилдовим јединицама (енглески HU од Hounsfield units). На скали ЦТ бројева вредност од 0 означава воду док ЦТ број ваздуха износи -1000.

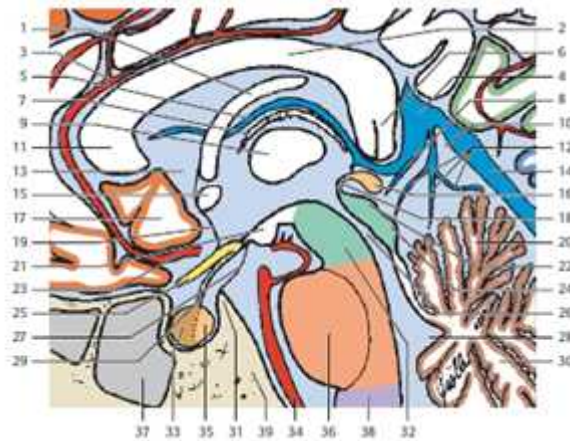
Током реконструкције слике одабрана математичка функција коју називамо конволуционим кернелом или конволуционим филтром одређује квалитет реконструисане слике у погледу нивоа шума и просторне резолуције (123).

Хаунсфилдове јединице се током свакодневног рада користе за одређивање густине одређених структура (123,124).

Прикази савременим редиолошким методама омогућавају детаљни анатомски приказ одабраних регија (Слика 28. и Слика 29.)(125).



Слика 28.Сагитални приказ пинеалне регије магнетном резонанцом



Слика 29. Структуре које се могу разликовати магнетном резонанцом на сагиталном приказу пинеалне регије:

1.Fornix 2.Corpus callosum 3. Arteria pericallosa 4.Vena cerebri magna 5.Vena cerebri interba 6.Corpus callosum splenium 7.Plexus choroideus 8.Vena basalis 9.Commisura interthalamica (Interthalamic adhesion) 10.Cisterna venae cerebri magnae 11.Corpus callosum genu 12.Vene cerebri 13.Ventriculus tertius 14.Sinus rectus 15.Commisura anterior 16.Epiphysis cerebri 17.Gyrus paarterminalis 18.Commisura posterior 19.Lamina terminalis 20.Cerebrillum-lobus anterior 21.Corpora mamillaria 22.Colliculus superior tecti mesencephali 23.Arteria cerebri anterior 24.Colliculus inferior tecti mesencephali 25.Nervus opticus 26.Aqueductus cerebri 27.Lilliquist membrana 28.Ventriculus quartus 29.Infundibulum 30.Cerebelum lobus posterior 31.Dorsum sellae 32.Mesencephalon 33.Adenohypophysis 34.Arteria basilaris 35.Neurohypophysis 36.Pons 37.Sinus sphenoidalis 38.Medulla oblongata 39.Clivus

Приликом стандарног прегледа ендокранијума компјутеризованом томографијом код сваког пацијента се могу начинити реконструисани пресеци жељене дебљине. Овако реконструисани пресеци могу бити тањи од 1 милиметра. Анализа оваквих пресека омогућава сагледавање структуре пинеалне жлезде, посебно утврђивање присуства калцификација у њој (122).

Присуство калцификација чини пинеалну жлезду приликом прегледа компјутеризованом томографијом својеврсним анатомским орјентиром (Слика 30)(123).



Слика 30.Калцификована пинеална жлезда приказана компјутеризованом томографијом

2. Циљеви истраживања

1. Утврдити степен корелације морфолошких типова пинеалне жлезде утврђених патохистолошким налазом са налазом компјутеризоване томографије.
2. Утврдити степен корелације присуства калцификација у пинеалној жлезди утврђених патохистолошким налазом и налазом компјутеризоване томографије.
3. Утврдити степен калцификације пинеалне жлезде патохистолошким налазом у зависности од старости.

3. Хипотезе

- 1.Присутан је висок степен корелације морфолошких типова пинеалне жлезде утврђених патохистолошким налазом и налазом компјутеризоване томографије
- 2.Присутан је висок степен корелације присуства калцификација у пинеалној жлезди утврђених патохистолошким налазом и налазом компјутеризоване томографије
- 3.Степен калцификације пинеалне жлезде утврђен патохистолошком методом не зависи од старости.

4. Материјал и методе

4.1. Узорак

За морфометријску и патохистолошку анализу узорак чине пинеалне жлезде најмање 100 обдукованих особа оба пола, не млађих од 18 година, од којих ће најмање 30 изолованих пинеалних жлезди бити снимљено компјутеризованом томографијом, а потом ће уследити патохистолошка обрада.

Из узорка ће бити искључени пацијенти са експанзивним процесом и знацима трулежне измењености.

Током извођења обдукције косим резovima се отворе латералне коморе, а затим се попречним резом уђе у трећу мождану комору. Хороидни плексус се одвоји од епифизе која се потом одвоји пресецањем епифизеалног сталка.

Хистолошка техника која ће бити примењена подразумева фиксирање пинеалне жлезде у пуферисаном 10% раствору формалина (pH 7.4), након фиксације декалцинацију 14% раствором едта (pH 7) и дехидрацију у растућим концентрацијама алкохола етанола.

4.2. Макроскопско мерење

Макроскопско мерење врши се мерењем сва три дијаметра пинеалне жлезде употребом милиметарске хартије и утврђивањем присуства или одсуства цистичне компоненте макроскопски. На овај начин одређује се припадност одређеном типу макроскопски.

Тежина жлезде се мери лабораторијском вагом.

4.3. Хистолошке методе

Припремељен материјал се калупи у парафинске блокове и сече на микротому на дебљину од 5 микрометара. Добијени пресеци се боје хематоксилин-еозин хистолошким бојењем, селективним нуклеарним бојењем гвожђевитим ерио хром цијанином Р, као и перјодна киселина-Schiff методом (PAS-методом).

4.3.1.Микроскопска техника

Паренхим пинеалне жлезде анализира се на светлосном микроскопу марке LEICA 100.

За посматрање паренхима жлезде користиће се објектив са увећањем 5 пута и окулар са увећањем 10 пута. У компјутерском програму Image J биће анализирани фотографије паренхима пинеалне жлезде увећаног 50 пута.

Микроскопском техником се утврђује и присуство цистичне компоненте у жлезди.

4.3.1.1. Утврђивање калцификованости

Посматрањем у компјутерском програму Image J проценат калцификованости биће одређен бројањем тачака које падају на калцификате.

У зависности од процента изражен је степен калцификованости и то:

први степен калцификованости са мање од 25% калцификованог паренхима

други степен калцификованости са 25 до 49% калцификованог паренхима

трећи степен калцификованости са 50 до 74% калцификованог паренхима

четврти степен калцификованости са 75 до 100% калцификованог паренхима.

4.4.Радиолошка техника

4.4.1.Снимање жлезде

Пинеалне жлезде најмање 30 обдукованих пацијената биће снимљене апаратом Somatom Sensation 64 произвођача Сименс, са следећим задатим параметрима аквизиције:колимација 64x0.6, дебљина слоја 0.5mm, pitch 0.8mm, 35 EffmAs, напон цеви 120kV или на апарату Somatom Emotion 16 биће снимљено са следећим задатим параметрима аквизиције:колимација 16x1.2, дебљина слајса 0.5mm, pitch 0.55, 240 mAs, 130kV.

Свака пинеална жлезда биће снимљена посебно, на псеудо фантому од радиотранспарентног материјала. Реконструкције ће бити вршена са вредностима кернела Б31 и Б20. Дебљине реконструисаних пресека износиће 5,1 и 0.6mm.

4.4.2.Обрада снимањем добијених података

Обрада добијених података врши ће се на радној станици произвођача Сименс.

Радиолошка морфологија се процењује одређивањем висине (краниокаудални дијаметар) и дужине (антеропостериорни дијаметар) пинеалне жлезде и одређивањем присуства цистичне компоненте. Израчунати однос висине и дужине, као и присуство или одсуство цисте, се користи за утврђивање припадности типу. Однос дужине према висини мањи од 2:1 одређује припадност нодуларном типу. Однос дужине према висини који износи 2:1 или је већи одређује припадност полумесечастом типу. Постојање цисте одређује припадност прстенастом типу, без обзира да ли је она нодуларног или полумесечастог облика. Сам прстенасти тип може бити потпуно или непотпуно затвореног прстена, у зависности од тога да ли паренхим пинеалне жлезде целом циркумференцијом обухвата цисту или не.

4.4.3.Утврђивање калцификација

Утврђивање степена калцификованости мериће се утврђивањем дензитета пинеалне жлезде израженог у Хаунсфилдовим јединицама (HU). На основу добијених вредности пинеалне жлезде ће бити класификоване као:

некалцификоване, са вредностима до 70 HU

калцификоване, са вредностима већим од 70 HU.

Калцификованост пинеалног паренхима биће класификована у радиолошке степене калцификованости на следећи начин:

први степен калцификованости измерене вредности од 70 до 250 HU

други степен калцификованости измерене вредности од 250 до 500 HU

трећи степен калцификованости измерене вредности од 500 до 750 HU

четврти степен калцификованости измерене вредности веће од 750 HU.

4.5. Статистичка обрада података

Приликом статистичке обраде података биће рачунате дескриптивне статистике: фреквенције, просечна вредност, медијана, стандардна девијација, минимум и максимум, проценти. Подаци ће бити представљени графички помоћу стубичастих дијаграма, пита, хистограма и бокс дијаграма. Слагање расподеле променљивих са нормалном расподелом биће тестирано Коломогоров Смирновим тестом. У статистичкој анализи биће коришћене параметарске и непараметарске методе, Т тест, анализа варијансе и хи квадрат тест, Мек Намаров тест, капа тест. За статистичку обраду података биће коришћен Микрософт Ексел 2007 и статистички пакет Статистика 12 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA), универзитетска лиценца за Универзитет у Новом Саду.

5. Резултати

5.1. Утврђивање дијаметара жлезде компјутеризованом томографијом

Утврђивање морфолошких типова компјутеризованом томографијом вршено је на апаратима Somatom Sensation 64 и Somatom Emotion 16, на дебљинама реконструисаних пресека од 5, 1 и 0.6 mm и са вредностима кернела 20 и 31, употребом трипланарних и просторних реконструкција.

5.1.1. Трипланарне петомилиметарске реконструкције

Укупно 27 пинеалних жлезди снимљено је апаратом Somatom Sensation 64, од тога 21 мушких (77.8%) и 6 женских (22.2%) (Графикон 2.).



Графикон 2.Полна структура узорка

Старосна структура узорка представљена је Табелом 5.

Табела 5.Старосна структура узорка

Узраст	Број	%
Млађи од 30 год.	1	4
31-40	1	4
41-50	3	12
51-60	4	16
61-70	7	28
71-80	8	32
Старији од 80 год.	1	4

Од укупно 27 жлезди, у једном случају није било могуће извршити мерење због лошег квалитета слике на петомилиметарској реконструкцији.

На реконструисаним петомилиметарским пресецима вршена су читавања сва три дијаметра жлезде, на основу тога израчунат је пинеални индекс, добијен њиховим множењем, утврђене су просечне вредности НУ јединица (AV) и разлика минималних и максималних измерених вредности дензитета (R), као и процена присуства цисте.

На основу измерених вредности, вршено је упоређивање овако очитаних вредности антеропостериорног дијаметра (AP) (Табела 5.), латеролатералног (LL) (Табела 6.), краниокаудалног (CC) (Табела 7.) и пинеалног индекса (Табела 8.) са измереним макроскопским вредностима.

Таб.5.Поређење антеропостериорног дијаметра измереног на петомилиметарским реконструкцијама и макроскопски

	Prosek AP.5mm	Prosek AP	t-value	p	Valid N AP.5mm	Valid N AP	Std.Dev AP.5mm	Std.Dev AP
AP.5mm vs. AP	4.022963	6.634167	-5.54075	0.000001	27	24	2.090493	0.965507

Т тестом парова утврђено је да постоје статистички значајне разлике у просечним вредностима антеропостериорног дијаметра измереног на петомилиметарским реконструкцијама и макроскопски, п вредност је 0.000001

Табела 6. Поређење латеролатералног дијаметра измереног на петомилиметарским реконструкцијама и макроскопски

	Prosek LL.5mm	Prosek LL	t-value	p	Valid N CC.5mm	Valid N CC	Std.Dev CC.5mm	Std.Dev CC
LL.5mm vs. LL	2.474815	3.958333	3.48063	0.001051	27	24	1.173862	1.335144

Т тестом парова утврђено је да постоје статистички значајне разлике у просечним вредностима латеролатералног дијаметра измереног на петомилиметарским реконструкцијама и макроскопски, п вредност је 0.000001

Табела 7. Поређење краниокаудалног дијаметра измереног на петомилиметарским реконструкцијама и макроскопски

	Prosek CC.5mm	Prosek CC	t-value	p	Valid N CC.5mm	Valid N CC	Std.Dev CC.5mm	Std.Dev CC
CC5 vs. CC	2.472222	5.645893	-5.57196	0.000000	27	24	1.372032	2.345363

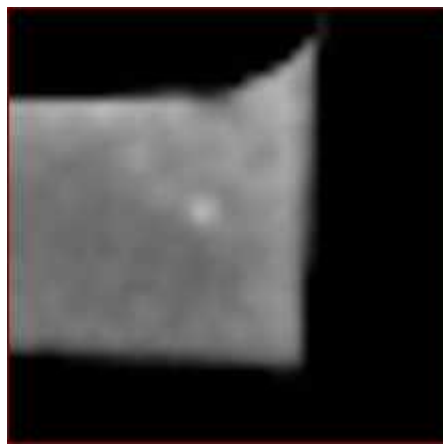
Т тестом парова утврђено је да постоје статистички значајне разлике у просечним вредностима краниокаудалног дијаметра измереног на петомилиметарским реконструкцијама и макроскопски, п вредност је 0.000024

Табела 8. Поређење антеропостериорног дијаметра измереног на петомиллиметарским реконструкцијама и макроскопски

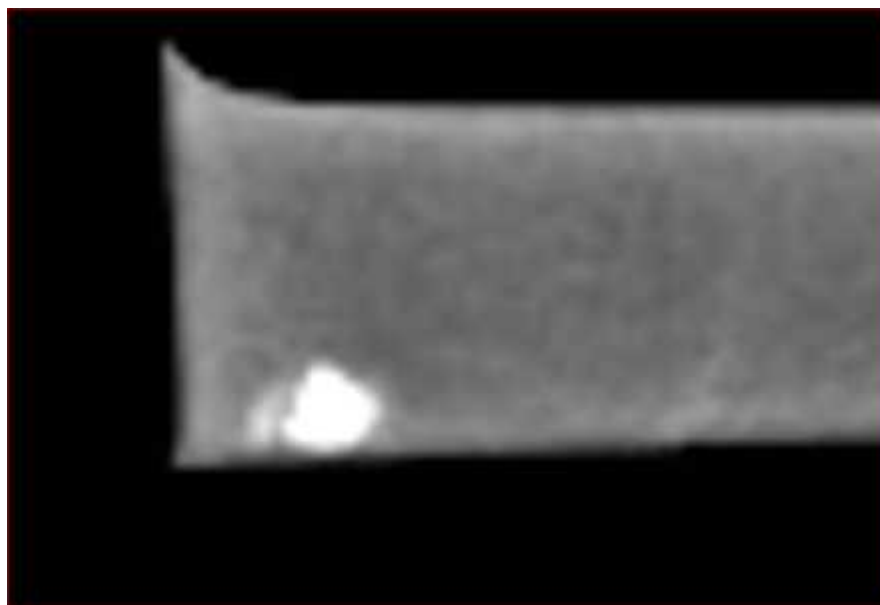
Index.5mm vs. index	Prosek index.5mm	Prosek index	t-value	p	Valid N index.5mm	Valid N index	Std.Dev. index.5mm	Std.Dev. index
	36.06355	152.5729	-1.96664	0.000024	27	24	63.23717	111.1401

T тестом парова утврђено је да постоје статистички значајне разлике у просечним вредностима антеропостериорног дијаметра измереног на петомиллиметарским реконструкцијама и макроскопски. P вредност је 0.000024.

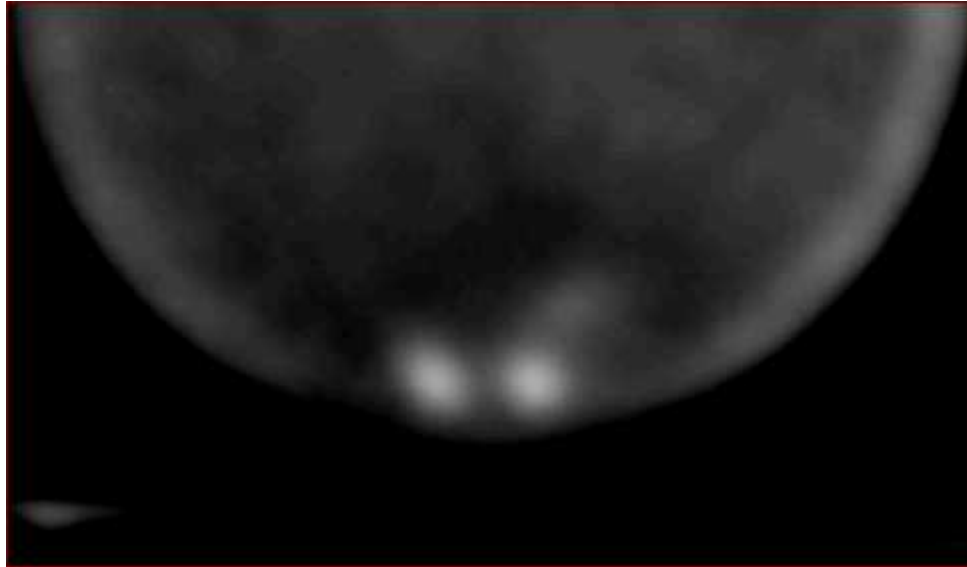
Током евалуације, уочена је велика морфолошка разноврсност посматраних препарата (Слике:31.,32.,33).



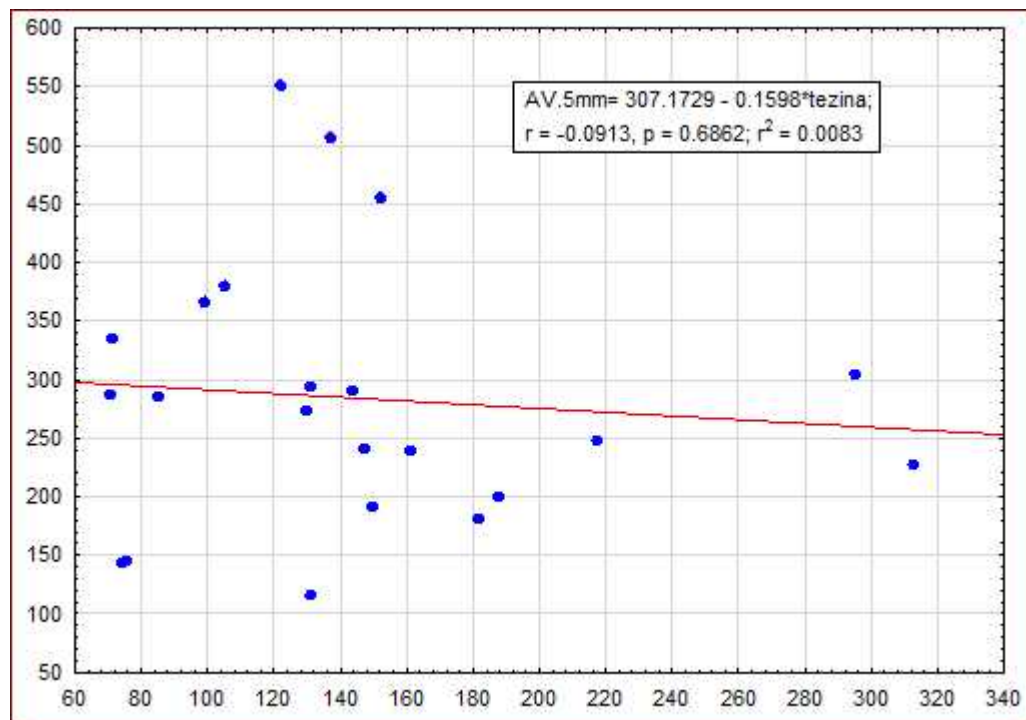
Слика 31.Препарат 109,дебљина реконструисаног пресека 5mm,зумирано



Слика32. Препарат 110,дебљина реконструисаног пресека 5mm,зумирано

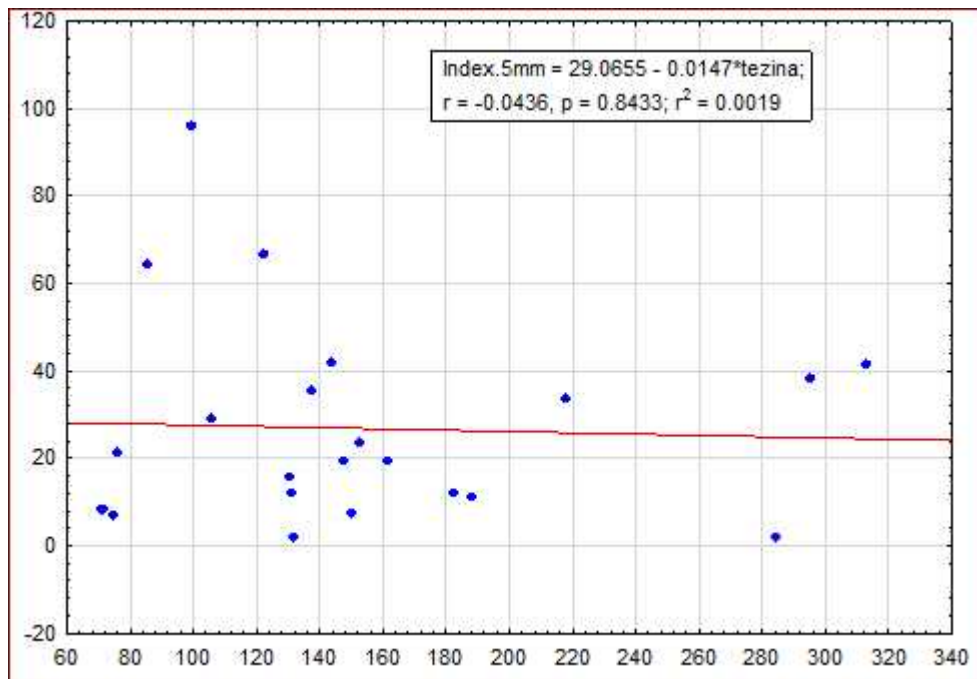


Слика 33. Препарат 104, дебљина реконструисаног пресека 5мм,софтверска лупа



Графикон 3.Дензитет (AV) епифизе одређен петомилиметарским реконструкцијама и тежина жлезде

Дензитет пинеалне жлезде одређен петомилиметарским реконструкцијама није повезан са тежином жлезде (Графикон 3.), нити је њена величина изражена кроз пинеални индекс повезана са тежином(Графикон 4.).



Графикон 4. Пинеални индекс одређен петомиллиметарским реконструкцијама и тежина жлезде

5.1.2. Трипланарне једномиллиметарске реконструкције

Укупно 34 пинеалне жлезде снимљено је апаратом Somatom Sensation 64 и Somatom Emotion 16, од тога 26 мушких (76.5%) и 8 женских (23.5%).

Од укупно 34 жлезди било је могуће извршити мерење сваке на једномиллиметарској реконструкцији.

На реконструисаним једномиллиметарским пресецима вршена су читавања сва три дијаметра жлезде, на основу тога израчунат је пинеални индекс, добијен њиховим множењем, утврђене су просечне вредности НУ јединица (AV) и разлика минималних и максималних измерених вредности (R), као и процена присуства цисте.

На основу измерених вредности, вршено је упоређивање овако очитаних вредности антеропостериорног дијаметра (AP) (Табела 9.), латеролатералног (LL) (Табела 10.), краниокаудалног (CC) (Табела 11.) и пинеалног индекса (Табела 12.) са измереним макроскопским вредностима.

Табела 9. Поређење вредности антеропостериорног дијаметра измереног на једномиллиметарским реконструкцијама и макроскопски

	Prosek AP 1mm	Prosek AP	t-value	p	Valid N AP 1mm	Valid N AP	Std.Dev. AP 1mm	Std.Dev. AP
AP.1mm vs. AP	5.92668	6.85483	-2.72304	0.008423	32	31	1.513306	1.148866

Т тестом парова утврђено је да постоје статистички значајне разлике у просечним вредностима антеропостериорног дијаметра измереног на једномиллиметарским реконструкцијама и макроскопски, п вредност је 0.008423.

Табела 10. Поређење вредности латеролатералног дијаметра измереног на једномиллиметарским реконструкцијама и макроскопски

	Prosek LL 1mm	Prosek LL	t-value	p	Valid N LL 1mm	Valid N LL	Std.Dev. LL 1mm	Std.Dev. LL
LL.1mm vs. LL	4.011875	4.483871	-1.03044	0.306870	32	31	1.558356	2.051357

Т тестом парова утврђено је да не постоје статистички значајне разлике у просечним вредностима латеролатералног дијаметра измереног на једномиллиметарским реконструкцијама и макроскопски, п вредност је 0.306870.

Табела 11. Поређење просечних вредности краниокаудалног дијаметра измереног на једномиллиметарским реконструкцијама и макроскопски

	Prosek CC.1mm	Prosek CC	t-value	p	Valid N CC.1mm	Valid N CC	Std.Dev. CC.1mm	Std.Dev. CC
CC.1mm vs. CC	4.189033	5.306452	-2.39656	0.019630	32	31	1.759416	1.039405

Т тестом парова утврђено је да постоје статистички значајне разлике у просечним вредностима краниокаудалног дијаметра измереног на једномиллиметарским реконструкцијама и макроскопски, п вредност је 0.019630.

Табела 12. Поређење просечних вредности пинеалног индекса измереног на једномиллиметарским реконструкцијама и макроскопски

	Prosek Index.1mm	Prosek Index	t-value	p	Valid N Index.1mm	Valid N Index	Std.Dev. Index.1mm	Std.Dev. Index
Index.1mm vs. Index	107.9922	152.5729	-1.43950	0.156636	25	24	105.6486	111.1404

Т тестом парова утврђено је да не постоје статистички значајне разлике у просечним вредностима пинеалног индекса измереног на једномиллиметарским реконструкцијама и макроскопски, п вредност је 0.156636.

На основу измерених дијаметара на једномиллиметарским пресецима утврђена је припадност полумесечастом и нодуларном типу (Табела 13.).

Табела 13. Припадност нодуларном(1) и полумесечастом(2) типу утврђена једномиллиметарским реконструкцијама и макроскопски

		AP/CC		
		Tip 1	Tip2	Row Totals
AP. 1mm/CC. 1mm	Tip 1 1mm	17	2	19
	Row %	89.47%	10.53%	
	Tip 2 .1mm	2	1	3
	Row %	66.67%	33.33%	
Totals		19	3	22

Није утврђена статистичка повезаност у одређивању типа жлезде једномиллиметарским реконструкцијама и макроскопски (14).

Табела 14. Статистичка неповезаност типа жлезде једномиллиметарским реконструкцијама и макроскопски

Statistic	Statistics: Tip .1mm(2) x Tip(2) (A velika eksel tabela.sta)		
	Chi-square	df	p
Pearson Chi-square	1.144352	df=1	p=.28473
Fisher exact, one-tailed			p=.37078

5.1.3. Трипланарне субмилиметарске реконструкције

На субмилиметарски реконструисаним пресецима мерени су дијаметри жлезде. Није добијена значајна разлика у дијаметрима жлезде мереним на овај начин са употребом кернела Б20 и Б31 у односу на дијетре мерене на милиметарским реконструкцијама. Приказ жлезде је нешто детаљнији на субмилиметарској реконструкцији са Б31 кернелима.

5.1.4. Једномиллиметарске и субмилиметарске реконструкције у простору

На једномиллиметарским и субмилиметарским реконструкцијама у простору (InSpace) мерена су сва три дијетра жлезда. Није добијена значајна разлика у

дијаметрима жлезда мереним на овај начин у односу на дијаметре мерене на трипланарним једномиллиметарским реконструкцијама.

5.2. Утврђивање калцификованости жлезде компјутеризованом томографијом

Степен калцификованости пинеалне жлезде утврђиван је мерењем просечне густине (AV), односно калцификованости, изражене у Хаунсфилдовим јединицама. На основу добијених вредности пинеалне жлезде су класификоване као:

некалцификоване, са вредностима до 70 HU и калцификоване, са вредностима већим од 70 HU.

Калцификованост пинеалног паренхима биће класификована у радиолошке степене калцификованости на следећи начин:

први степен калцификованости измерене вредности од 70 до 250 HU

други степен калцификованости измерене вредности од 250 до 500 HU

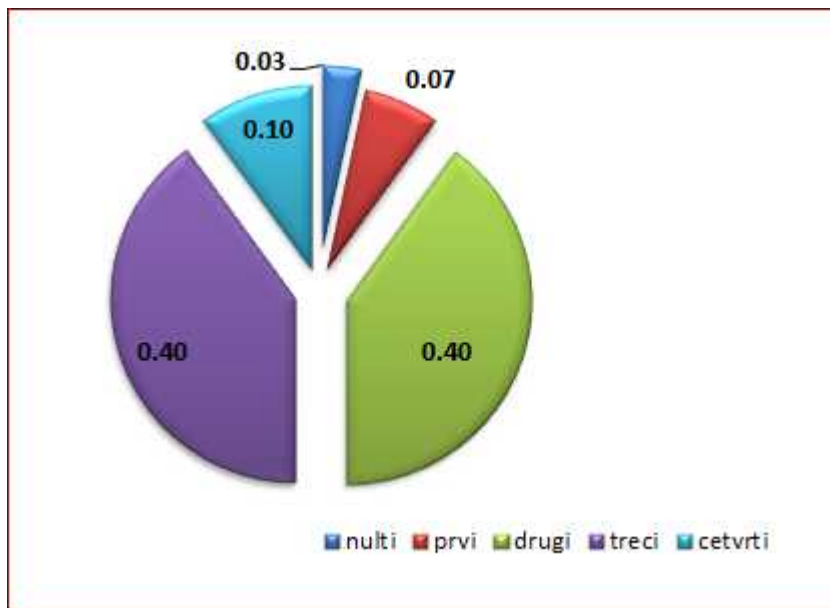
трећи степен калцификованости измерене вредности од 500 до 750 HU

четврти степен калцификованости измерене вредности веће од 750 HU.

Највећи број прегледаних жлезда имао је други и трећи степен калцификованости (Табела 15.), а најмањи број (једна жлезда) процењен је као некалцификован (Дијаграм 5.).

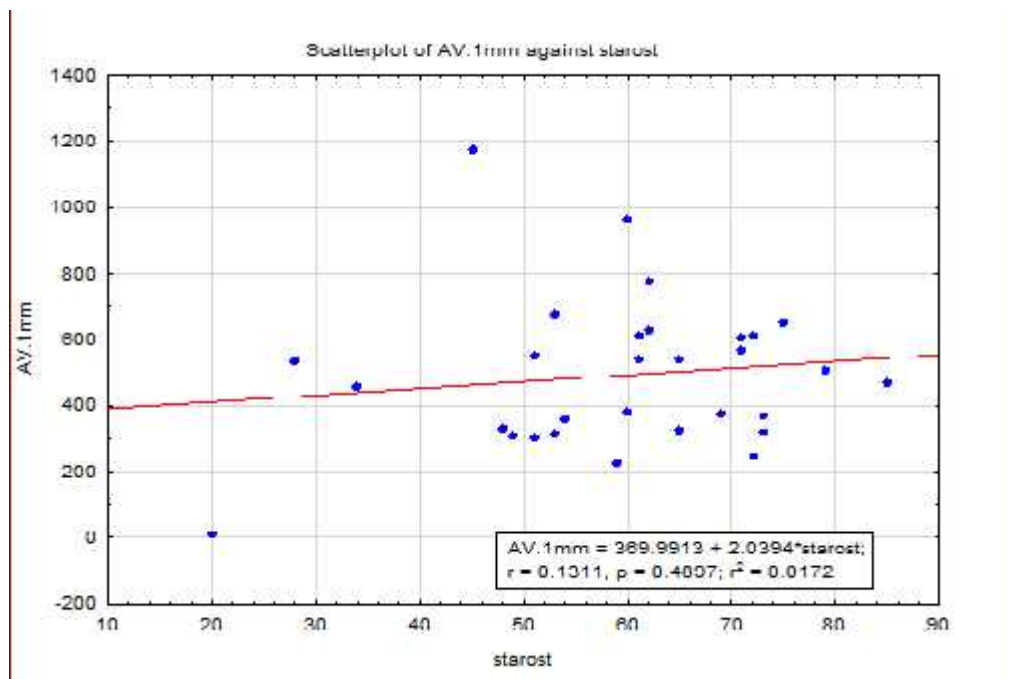
Табела 15. Степени калцификованости утврђени компјутеризованом томографијом

Степен калцификованости	Број жлезда	%
Нулти	1	3.3
Први	2	6.7
Други	12	40
Трећи	12	40
Четврти	3	10



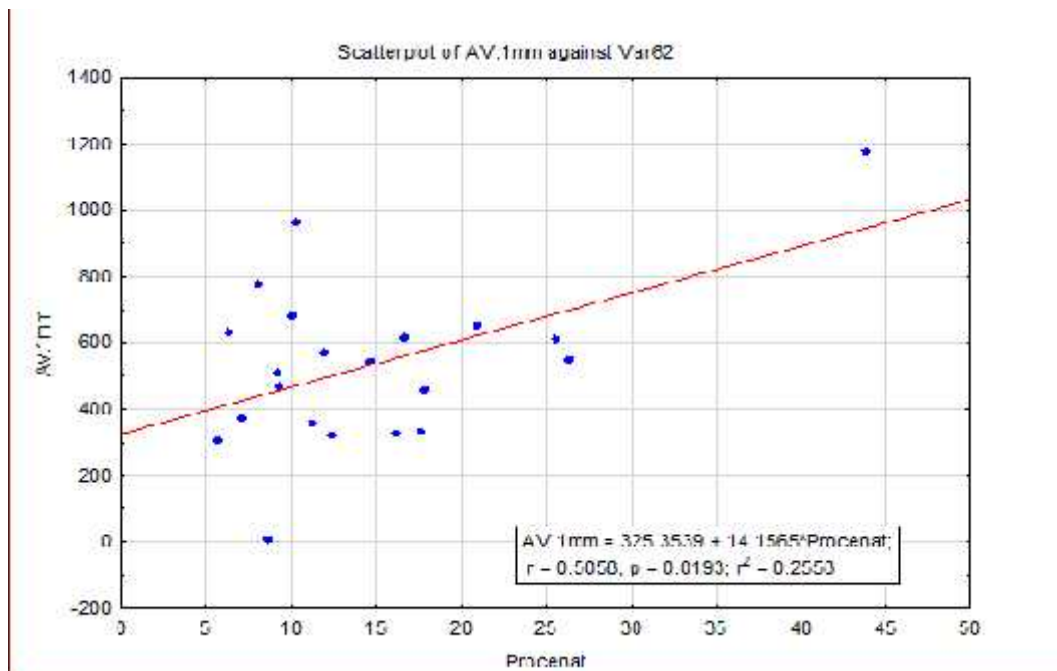
Графикон 5. Заступљеност жлезда различитог степена калцификованости утврђеног компјутеризованом томографијом

Просечна калцификованост жлезде изражена је у просечним вредностима Хаунсфилдових јединица (AV). Овако израчуната, на једномилетраским пресецима, није показала статистички значајну зависност од старости (Графикон 6).



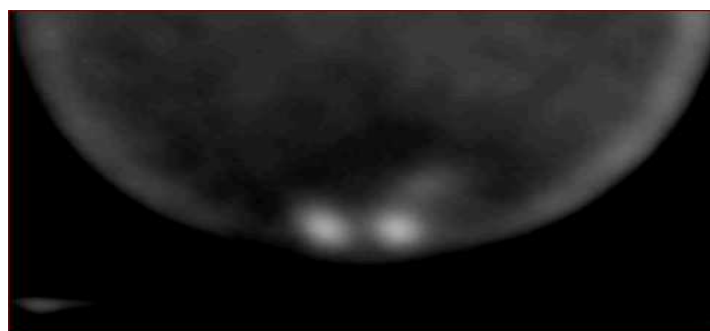
Графикон 6. Просечна густина (калцификованост) жлезде и старост пацијента

Утврђена је статистички значајна повезаност просечне густине жлезде на једномиллиметарским пресецима и процента калцификованости добијеног светлосном микроскопијом (Графикон 7).

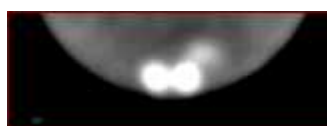


Графикон 7. Просечна густина (калцификованост) жлезде и проценти калцификованости утврђеним светлосном микроскопијом

Једномиллиметарским пресецима јасније је приказана жлезда. Сlike 34. и 35. приказују исти препарат на различитим реконструкцијама.



Слика 34. Препарат 96., петомиллиметарска реконструкција

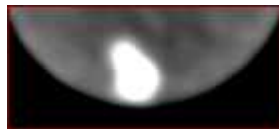


Слика 35. Препарат 96., једномиллиметарска реконструкција

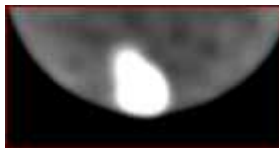
На једномиллиметарским реконструкцијама једна жлезда је приказана кроз неколико пресека, што побољшава увид у њену морфологију.

Слике 36.,37.,38.,39. и 40. представљају сукцесивне једномиллиметарске пресеке кроз исту жлезду. Цела жлезда је приказана у ових 5 сукцесивних слика.

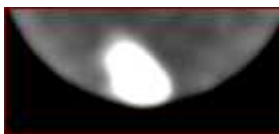
На слици 41. Ова жлезда је приказана само једном сликом на петомиллиметарској реконструкцији.



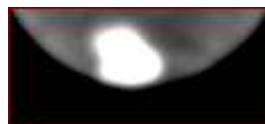
Слика 36. Препарат 97., једномиллиметарска реконструкција



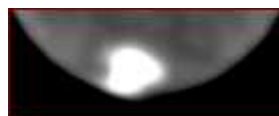
Слика 37. Препарат 97., једномиллиметарска реконструкција



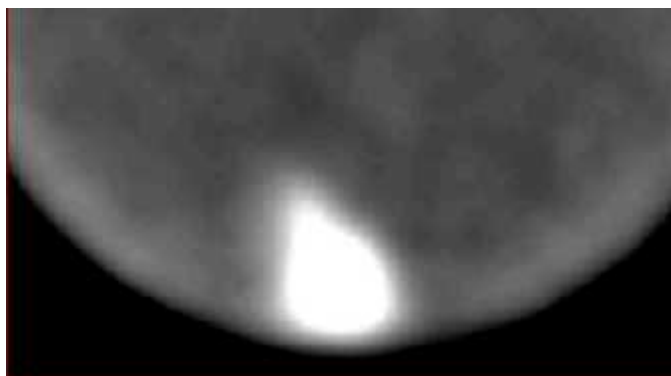
Слика 38. Препарат 97., једномиллиметарска реконструкција



Слика 39. Препарат 97., једномиллиметарска реконструкција



Слика 40. Препарат 97., једномиллиметарска реконструкција



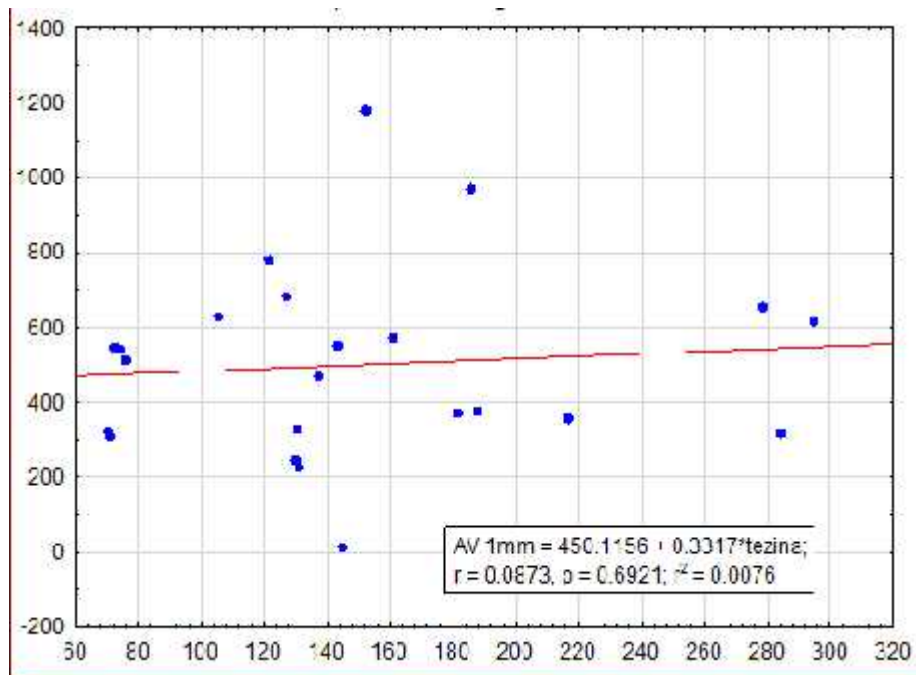
Слика 41. Препарат 97.,петомиллиметарска реконструкција са употребом софтверске лупе

Једномиллиметарске реконструкције су такође указале на велику морфолошку варијабилност жлезде



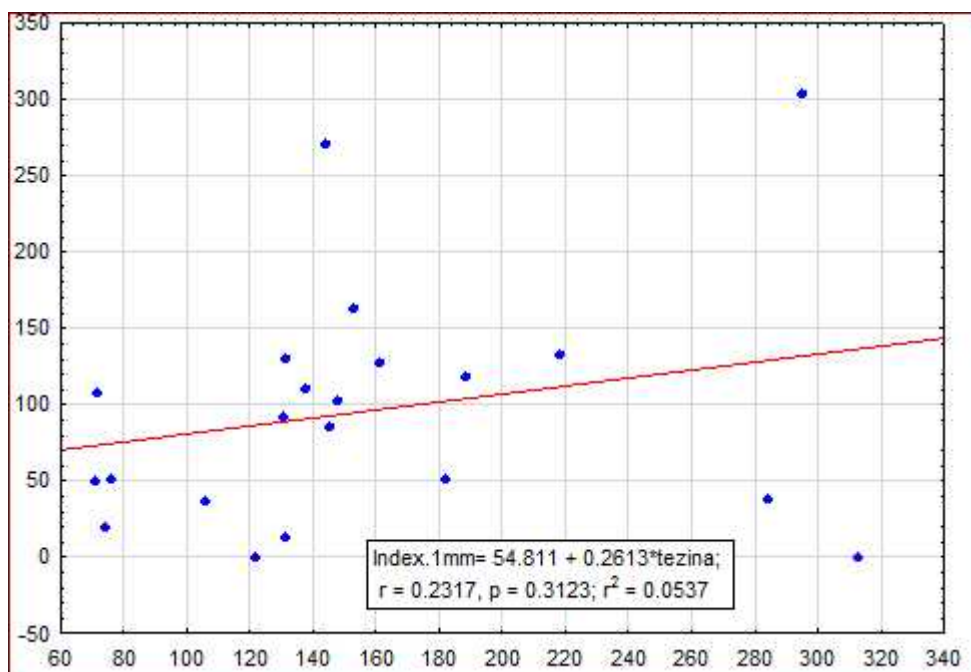
Слика 42. Препарат 111.,једномиллиметарски пресек

Рачунањем Пирсоновог коефицијента линеарне корелације добијено је да не постоји статистички значајна повезаност просечне густине, односно калцификованости изражене у НУ и тежине жлезде, $r = 0.0873$ и $p = 0.6921$ (Графикон 8.).



Графикон 8. Просечна густина жлезде на једномилетарским реконструкцијама и тежина жлезде

Рачунањем Пирсоновог коефицијента корелације добијено је да не постоји статистички значајна повезаност индекса пинеалне жлезде на једномилетарским реконструкцијама и тежине жлезде (Графикон 9.)

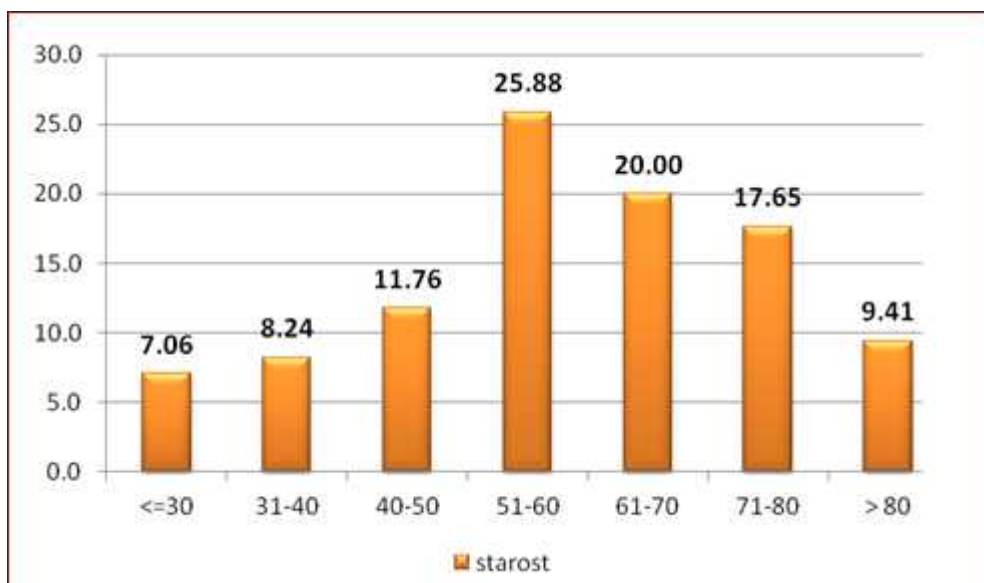


Графикон 9. Пинеални индекс израчунат на једномилетарским реконструкцијама и тежине жлезде

5.3.Микроскопска мерења калцификованости паренхима жлезде

Употребом одговарајућег компјутерског програма и светлосног микроскопа, утврђена је процентуална заступљеност калцификација у паренхиму жлезде.

Узорак су чиниле пинеалне жлезде 86 особа, 33% жена и 67% мушкараца.Старосна структура приказана је Графиконом 10.

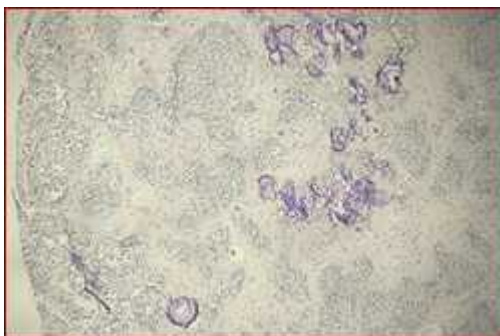


Графикон 10.Старосна структура узорка

Рачунањем Пирсоновог коефицијента линеарне корелације добијено је да не постоји статистички значајна повезаност тежине и процента калцификованости паренхима.

Процент калцификованости жлезде утврђен на овај начин није показао значајну статистичку повезаност са старашћу пацијента .

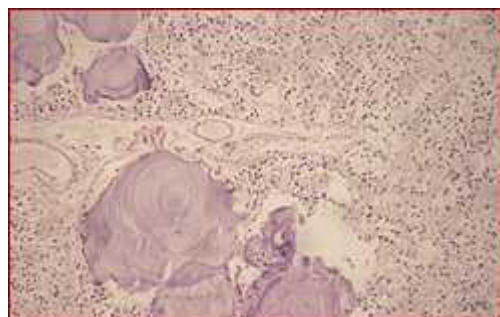
Микроскопски је утврђено присуство сва четири степена калцификованости пинеалне жлезде.



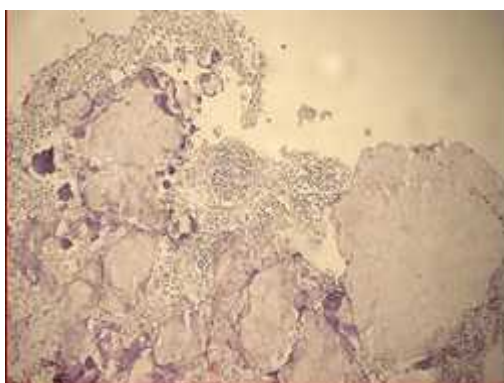
Слика 43.Први степен калцификованости;ПАС 50



Слика 44.Други степен калцификованости;ПАС 50



Слика 45. Трећи степен калцификованости,хематоксилин еозин;50



Слика 46. Четврти степен калцификованости

Жлезде са цистом и без цисте нису показале значајну разлику у степенима калцификованости.

У два случаја дензитет жлезде је указивао на њену калцификованост, док су калцификације биле одсутне на микроскопским препаратима.

Калцификованост пинеалне жлезде је била повезана са полом (Табела 16.).

Табела 16. Калцификације и пол

	Mean muški	Mean ženski	t value	p	valid N muški	valid N ženski	Std.Dev. muški	Std.Dev. ženski
% kalcifikovanosti	13.5	7.15	2.318	0.022599	53	29	13.80809	3.306165

Постоје статистички значајне разлике између просечне калцификованости паренхима пинеалне жлезде мушкараца и жена. Калцификованост паренхима је израженија код мушкараца.

5.4.Макроскопско мерење

5.4.1.Тежина

Мерењем тежине прикупљених епифиза на аналитичкој ваги након фиксације, уочено је да су се тежине епифиза кретале у распону од 70.4 mg до 312.0 mg , односно са просечном тежином од 155.98 mg.

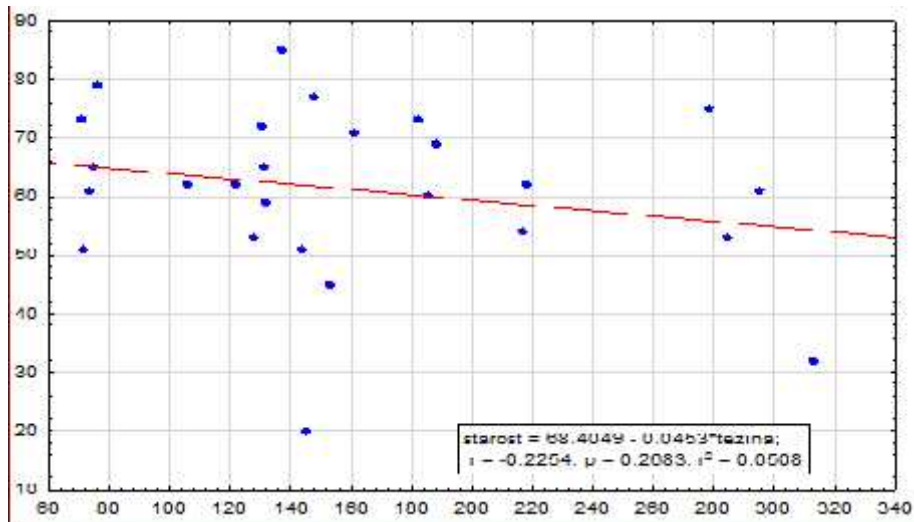
Просечна вредност тежине пинеалне жлезде код особа женског пола је 154.1500 mg, а код мушког пола 157.8000 mg.

Табела 16. Просечне вредности тежине пинеалне жлезде жена и мушкараца

	Mean Zenski	Mean Muski	t-value	p	Valid N Zenski	Valid N Muski	Std.Dev. Zensk	Std.Dev. Muski
Tezina	154.1500	157.8000	-0.111244	0.912278	6	22	89.51656	66.14876

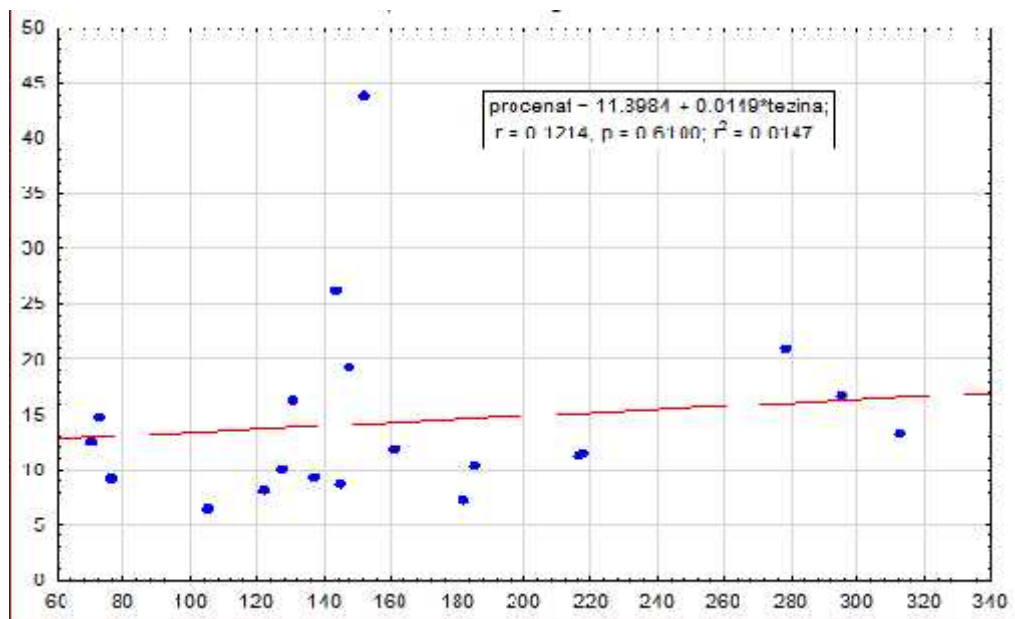
Т тестом је утврђено да не постоје статистички значајне разлике између просечних вредности тежине између мушкараца и жена (Табела 16.).

Рачунањем Пирсоновог коефицијента линеарне корелације добијено је да не постоји статистички значајна повезаност тежине и старости, $r = -0.22544$ и $p = 0.2683$ (Графикон 11.), као ни тежине жлезде и степена калцификованости (Графикон12.).



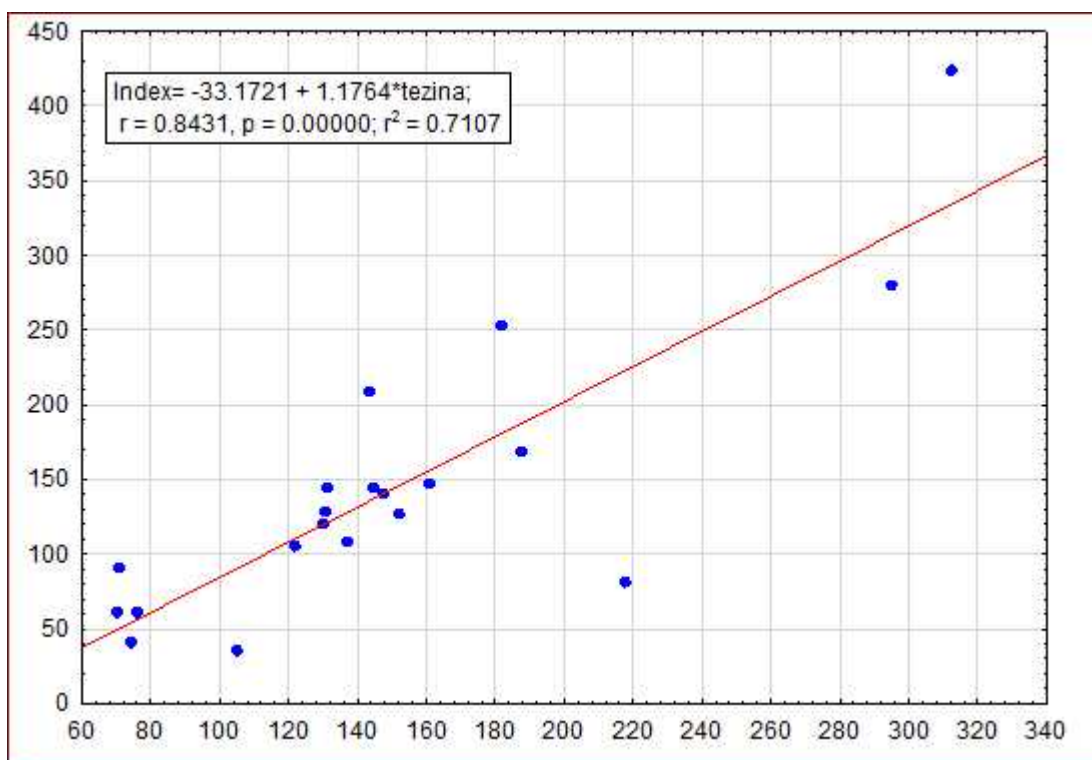
Графикон 11.Старост и тежина жлезде

Рачунањем Пирсоновог коефицијента линеарне корелације добијено је да не постоји статистички значајна повезаност тежине и процента калцификованости паренхима, $r = 0.1214$ и $p = 0.6100$ (Графикон 12.).



Графикон 12.Тежина жлезде и проценат калцификованости

Уврђено је постојање повезаности тежине пинеалне жлезде и њеног индекса добијеног множењем сва три дијаметра пинеалне жлезде измерених макроскопски (Графикон 13).



Графикон 13. Пинеални индекс и тежина жлезде

5.4.2. Морфолошки типови

Укупно 31 жлезда је измерена макроскопски тако што су измерена сва три њена дијаметра. Пинеални индекс који је добијен множењем сва три дијаметра показао је позитивну корелацију са тежином жлезде.

Стављањем у однос AP и CC издвојена су, поштујући критеријуме наведене у литератури, два типа-нодуларни и полумесечаста. Нодуларни је био заступљен са 77.42%, а полумесечаста са 22.58% (Графикон 14.). Унутар оба типа постојале су цисте, у 71.43% унутар полумесечастог типа (Графикон 15.) и 16.67% унутар нодуларног типа (Графикон 16.).

Издавањем цистичног типа као посебног, добија се следећа дистрибуција морфолошких типова: 64.52% нодуларних, 29.03% цистичних и 6.45% полумесечастих (Графикон 17.).



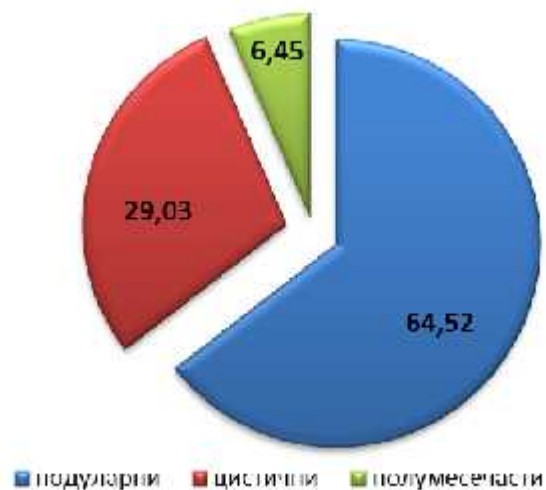
Графикон 14. Заступљеност нодуларног и полумесечастог типа



Графикон 15. Цисте унутар полумесечастог типа



Графикон 16. Цисте унутар нодуларног типа



Графикон 17. Заступљеност сва три морфолошка типа

Ако се као критеријум за припадност типу узме однос два дијаметра, тада би се могао у нашој серији издвојити још један тип жлезде код којег је однос краниокаудалног и латеролатералног дијаметра два или већи. Од 31 жлезде измерене макроскопски, чак десет је имало овакав однос дијаметара. Радиолошки посматрано на сагиталном пресеку оваква жлезда може изгледати као нодуларна или полумесечаста.

6. Дискусија

Пинеална жлезда, мали је, циркумвентрикуларни, неуроендокрини орган (126).Интересовање за њену анатомију, хистологију и физиологију не јењава (4,5).

Посебну пажњу привлаче њене калцификације. Остаје недовољно јасно да ли су оне патолошки или физиолошки налаз (58,60,61), као и природа везе малих, правилних кристала и великих, аморфних калцификација (12,13,14).

У процени калцификованости пинеалне жлезде користе се различите методе. Као једна од најчешће примењиваних метода за процену пинеалне жлезде и њене калцификованости користи се ЦТ (127,128). Његова примена је могућа и на екстрахованим пинеалним жлездама уз употребу радиотранспарентних фантома (129).

ЦТ омогућава добру визуализацију калцификација, као и њихову квантификацију употребом Хаунсфилдових јединица, примену различитих параметара аквизиције, као и различитих параметара реконструкције, уз могућност примене и различитих врста постпроцесинга(122,124).

Мерењем пинеалних дијаметара у све три равни на петомилиметарским реконструкцијама статистички су добијене значајне разлике у односу на дијаметре жлезде измерене макроскопски. Добијене су разлике за сваки појединачни дијаметар, као и за пинеални индекс добијен њиховим множењем.

Оваква разлика се објашњава малом величином саме жлезде, великом интериндивидуалном разноликошћу, те последичном немогућношћу петомилиметарских пресека да буду довољно прецизни у евалуацији њене морфологије(127,129).Као ограничавајући фактор препознат је и фантом унутар којег жлезда заузима слободан положај,односно није фиксирана.

Мерењем пинеалних дијаметара у све три равни на једномилетарским реконструкцијама статистички значајна одступања су добијена за два дијаметра-антеропостериорни и краниокаудални. Нису добијена статистички значајна одступања за латеролатерални дијаметар, као ни за пинеални индекс.

Овакав резултат се поклапа са резултатима ранијих студија у којима је установљено да су адекватни пресеци за евалуацију пинеалне жлезде дебљине 1mm или тањи(127,129).

Употребом субмилиметарских реконструкција (0.6 mm), као и употребом просторних уместо трипланарних реконструкција није добијена већа тачност.На тачност мерења нису утицале ни вредности кернела које су кориштене приликом реконструисања слике.

Приликом евалуације пинеалне жлезде ЦТ-ом, пружа се могућност евалуације њене калцификованости. Ово се остварује применом Хаунсфилдових јединица које показују релативни однос густине неког ткива у односу на воду, чија је вредност атенуације узета као референтна. На реконструисаним сликама оно што је гушће је и беље, а вредност густине је изражена у Хаунсфилдима. Пинеална жлезда је на нативним томограмима најчешће беља од своје околине-можданог паренхима и цереброспиналне течности (122,123,124).

У нашој студији употребљен просечни дензитет пинеалне жлезде изражен у Хаунсфилдовим јединицама, мерен на једномилитарским пресецима, показао је статистички значајну повезаност са степенима калцификације пинеалне жлезде мереним микроскопски и израженим у процентима. Овакав резултат упућује да мерења дензитета жлезде на једномилитарским реконструкцијама и изражена у Хаунсфилдима могу да укажу на степен њене калцификованости.

У два случаја дензитет жлезде је указивао на њену калцификованост, док су калцификације биле одсутне на микроскопским препаратима. Овакав налаз може проистећи због присуства калцификација у овојницама жлезде или због повећаног дензитета који није завистан од присуства калцификација.

На овакав закључак би могао да упути рад који је потврдио високу присутност флуорних једињења у пинеалној жлезди (130).

Један од најчешће тражених одговара у студијама о калцификацијама пинеалне жлезде је-да ли оне прогредирају са старењем.

Микроскопски измерени проценти калцификованости жлезде нису показали статистички значајну повезаност са старошћу пацијента.

Калцификације су биле израженије код мушкараца.

Студије које су се бавиле повезаношћу калцификација са старењем дају различите одговоре на питање односа калцификација и старости (44,59,60,61,131).

Резултати ранијих студија су различити, што се делом може објаснити и различитим методолошким приступима. У једној од студија утврђена је компјутеризованом томографијом учесталост калцификација од 51.7%, на коју није утицао узраст пацијента, са нешто већом учесталошћу код мушкараца (59).

У студији која је рађена на здравим испитаницима, употребом компјутеризованетомографије и танкослојних, субмилиметарских пресека, утврђено је да је степен калцификованости жлезде растао са годинама до 70. године, а након тога не, са значајном разликом седме декаде и старије групе (127).

Укупно 31 жлезда је измерена макроскопски тако што су измерена сва три њена дијаметра. Стављањем у однос AP и CC издвојена су, поштујући критеријуме наведене у литератури, два типа-нодуларни и полумесечаста. Микроскопски су у оба ова типа утврђене цисте, тако да се резултат у погледу заступљености сва три типа поклапа са литературним наводима.

Ако се као критеријум за припадност типу узме однос два дијаметра, тада би се могао у нашој серији издвојити још један тип жлезде код којег је однос краниокаудалног и латеролатералног дијаметра два или већи. Од 31 жлезде измерене макроскопски, чак десет је имало овакав однос дијаметара. Радиолошки посматрано на сагиталном пресеку оваква жлезда може изгледати као нодуларна или полумесечаста.

7. Закључак

Нашом студијом утврђена је знатно већа прецизност у одређивању морфолошких особности пинеалне жлезде једномилитарским трипланарним реконструкцијама у односу на петомилитарске.

Употребом субмилитарских реконструкција, као и просторних у односу на трипланарне, није повећана тачност мерења.

Није добијена статистички значајна подударност у утврђивању морфолошког типа компјутеризованом томографијом и хистолошком методом.

Потрђена је присутност сва три морфолошка типа пинеалне жлезде употребом макроскопских мерења и микроскопске технике. Стављањем у однос краниокаудалног и латеролатералног дијаметра може се издвојити још један тип пинеалне жлезде.

Утврђено је да је одређивање калцификованости пинеалне жлезде употребом Хаунсфилдових јединица у корелацији са одређивањем калцификованости хистолошком методом.

Процент калцификованости утврђен хистолошком методом није повезан са старошћу.

Калцификације су израженије код мушкараца.

Тежина жлезде није повезана са старошћу пацијента нити са степеном калцификованости.

8. Литература

- 1.Lopez-Munoz F, Marin F, Alamo C. The historical background of the Pineal Gland:From a Spiritual Valve to the Seat of the Soul, Rev Neurol 2010; 50(1):50-7
- 2.Lopez-Munoz F, Rubio G, Molina JD, Alamo C. The pineal gland as physical tool of the soul faculties, a persistant historical connecion.Neurologia 2012; 27(3):161-8
- 3.Lopez-Munoz F, Marin F, Alamo C. The historical Background of the Pineal Gland:II From the Seat of the Soul to a Neuroendocrine Organ, Rev Neurol 2010; 50(2):117-25
- 4.Lopez-Munoz F, Boya J, Marin F, Calvo JL Scientific Research of the Pineal Gland and Melatonin:a Bibliometric Study for the Period 1966-1994, J Pin Res 1996; 20(3):115-24
- 5.Karasek M. Melatonin in Humans-where we are 40 years after its Discovery, Neuroendocrinol Lett 1999;20(3-4):179-188
6. Arnao, MB, Hernandez-Ruiz J The Physiological Function of Melatonin in Plants, Plant Signaling and Behavior2006;1(3):89-95
- 7.Lopez-Munoz F, Boya J. The Role of the Pineal Gland in Cartesian Psychophysiological doctrine, Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam 1992; 42(4):205-16
- 8.Lopez-Munoz F, Rubio G, Molina JD, Alamo C. The Pineal Gland as Physical Tool of the Soul Faculties:a Persistant Historical Connection, Neurologia; 27(3):161-8
- 9.Berthouma M. Beyond the Pineal Gland Assumption:a Neuroanatomical Appraisal of Dualism in Descartes Philosophy, Clin Neurol Neurosurg 2013; 115(9):1661-70
- 10.Lopez-Munoz F, Rubio G, Molina JD, Alamo C. Sadness as a passion of the Soul:a Psychopatological consideration of the Cartesian Concept of Melancholy, Brain Res Bull 2011; 85(1-2):42-53
11. An historical view of the Pineal Gland and Mental disorders, J Clin Neurosci 2011
- 12.Baconnier S.et al. Calcite Microcrystals in the Pineal Gland of the Human Brain:First Physical and Chemical Studies, Bioelectromagnetics 2002; 23(7):488-95

13. Baconnier S, Lang SB. Calcyte Microcrystals in the Pineal Gland of the Human Brain: Second Harmonic Generators and Possible Piezoelectric Transducers, IEEE Transactions on Dielectrics and Electrical Insulation 2004; 11(2):203-
14. Olovnikov A. Lunasensor, Infradian Rhythms, Telomers and Chronomere Program of Aging, Ann. N.Y. Acad Sci 1057:112-132(2005).
15. Stehle, JH et al. A survey of Molecular Details in the Human Pineal Gland in the Light of Phylogeny, Structure, Function and Chronobiological Diseases, J Pineal Res. 2011; 51:17-43
16. Ueck M, Wake K. The Pinealocyte-a Paraneuron? A review. Arch Histol Jpn 1977;40:261-278
17. Adeloje D, Felson B. Incidence of Normal Pineal Gland Calcification in Skull Roentgenograms of Black and White Americans. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1974;122:503-7
18. Nadich TP, Duvernoy HM, Delman BN, Sorensen GA, Kollias SS, Haache EM. High-Field MRI: Surface Anatomy, Internal Structure, Vascularization and 3D Sectional Anatomy, 2009, Wien, Springer-Verlag
19. Jinkins JR, Xiong L, Reiter RJ The Midline Pineal Eye :MR and CT characteristics of the Pineal Gland with or without benign cyst Formation
20. Korf H-W, Schomerns C, Stehle JH. The Pineal Organ Its Hormone Melatonin and the Photoneuroendocrine System, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1998
21. Калезић М, Томовић Љ. Хордати, Биолошки факултет, Универзитет у Београду, Београд, 2005.
22. Калезић М. Основи морфологије кичмењака, Завод за уџбенике и наставна средства, Београд, 2001.
23. Bondarenko IA. Physiology of the Epiphysis: Modern Concepts, Neurophysiology 1997 29(3).
24. Рајовић, Р. Утицај PEM фазе спавања на активност пинеалне жлезде, Магистарски рад, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, 2013.
25. Малобабић С, Гудовић Р. Клиничка неуроанатомија, Завод за уџбенике и наставна средства, Београд, 1995.
26. Sumida M, Barkovich AJ, Newton H. Development of the Pineal Gland: Measurement with MR, Am J Neuroradiology 1996;17:223-236.

27. Bergmann W, Hellman L, Watzka M. Blutgefäß- und lymphgefäßapparat innersekretorische drüsen, vierter teil, Innersekretorische drüsen III Thymus Paraganglien Epiphyse, Springer-Verlag Berlin 1943
28. Маринковић Р, Ползовић А, Гудовић Р. Анатомија централног нервног система, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, 1997.
29. Human Anatomy (Gray's Anatomy)-The Pineal Body. New York: Barnes & Noble Retrieved 2011-09-07
30. Hirsch M. Dictionary of Human Neuroanatomy, Springer-Verlag, 2000., Berlin-Heidelberg
31. Милин Ј. Хистологија, Ортомедикс, Нови Сад, 1995
32. Al-Hussain SM, The Pinealocytes of the Human Pineal Gland: A light and Electron microscopic study, Folia Morphol 2006; 65(3):181-7
33. Redecker P, Bargsten G. Synaptophysin-a Common Constituent of Presumptive Secretory Microvesicles in the Mammalian pinealocyte: a Study of Rat and Gebril Pineal Glands J Neurosci Res 1993; 34:79-96
34. Korf HW, Moller M. The Innervation of the Mammalian Pineal Gland with Special Reference to Central Pinealopetal Projections, Pineal Res Rev 1984; 2:41-86
35. Manzano E, Silva MJ, Sing R, Haldar C, Vigh B, Szel A. Peripheral autonomic nerves of human pineal Organ Terminate on Vessels, Their Supposed Role in the Periodic Secretion of Pineal Melatonin, APMIS 2012; 120:628-34
36. Kahiloquallari et al. Arterial Vascularization of the Pineal Gland, Childs Nerv Syst 2013 29:1835-41
37. Schlesinger B. The Upper Brainstem in the Human: Its Nuclear Configuration and Vascular Supply, Springer Science & Business Media 2012
38. Sener, RN The Pineal Gland: A Comparative MR Imaging Study in Children and Adults with Respect to Normal Anatomical Variations and Pineal Cyst, Pediatric Radiology 1995; 25:245-248
39. Al-Holou, WN, Garton, HJL, Muraszko, KM. Prevalence of Pineal Cysts in Children and Young Adults, J Neurosurg Pediatr 2009; 4(3):230-6
40. Sawamura, Y, Ikeda J, Ozawa M et al Magnetic resonance imaging reveals a high incidence of asymptomatic pineal cysts in young women, Neurosurgery 1995, 37:11-15
41. Erlich SS, Apuzzo MLJ. The pineal gland: anatomy, physiology and clinical significance, J Neurosurg 1985; 63:321-341

42. Al-Holou WN et al- Prevalence and Natural History of Pineal Cysts in Adults, J Neurosurg 2011; 115:1106-1114
43. Al-Holou WN, Maher CO, Muraszko KM et al. The natural History of the Pineal Cysts in Children and Young Adults, J Neurosurg Pediatr, 2010; 5:162-166
44. Hasegawa A, Ohtsubo K, Mori W. Pineal Gland in Old Age; Quantitative and Qualitative Morphological Study of 168 Human Autopsy Cases. Brain Res 1987; 409:343-349
45. Pu Y. High Prevalence of Pineal Cysts in Healthy Adults Demonstrated by High-Resolution Noncontrast Brain MRI, Am J Neuroradiology 2007; 28:1706-1709. Petitcolin V, Garcier JM, Mohammedi R et al. Prevalence et morphologie des kystes épiphysaires : à propos de 1844 IRM hypophysaires, J Radiol 2002; 83:141-145
46. Hirato J, Nakazato Y Pathology of Pineal Region Tumors J Neurooncol 2001; 54:239-49
47. Mamourian AC, Yarnell T Enhancement of Pineal Cysts on MR images Am J Neuroradiology 1991; 12:773-774
48. Pastel DA, Mamourian AC, Duhaime AC. Internal Structure in Pineal Cysts on High-Resolution Magnetic Resonance Imaging: Not a Sign of Malignancy J Neurosurg Pediatr 2009; 4:81-4
49. Sun B et al. The Pineal Volume: a Three-Dimensional Volumetric Study in Healthy Young Adults Using 3.0 T MR Data, International Journal of Developmental Neuroscience 2009; 27:655-660
50. Fain JS, Tomlinson FH, Scheithauer BW et al (1994) Symptomatic Glial Cysts of the Pineal Gland, J Neurosurg 1994; 80:454-460
51. Kahilogullari G, Massimi L, Di Rocco C. Pineal cysts in Children: Case-Based Update, Childs Nerv Syst 2013; 29:753-760
52. Patel AJ, Fuller GN, Wildrick DM, Savaya R. Pineal cyst apoplexy: case report and review of the literature, Neurosurgery 2005; 57:E1066
53. Wang CC, Turner J, Steel T. Spontaneous pineal apoplexy in a pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation, Cancer Biol Med 2013; 10:43-46
54. Barboriak DP, Lee L, Provenzale JM Serial MR imaging of Pineal cysts: Implications for Natural History and Follow-up Am J Roentgenology 2001; 176:737-743
55. Главашки М. Морфолошке одлике пинеалне жлезде у појединим хроничним обољењима, Магистарски рад, 1987. Нови Сад

56. Golan J, Torres K, Staskiewicz G, Opielak G, Macijewski R. Morphometric parameters of the human pineal gland in relation to body weight and height. *Folia Morphol* 2002; 61(2):111-13
57. Ivanov SV. Age dependent morphology of human pineal gland: supravital study. *Adv Gerontol* 2007; 20(2):60-5
58. Kiroglu, Y, Calli, C, Karabullut, N, Oncel, C. Intracranial calcification on CT, *Diagn Interv Radiol* 2010, 16:263-265
59. Alves G, Gordenonsi I, Magno P, Werle, N, Haygert C. Pineal Gland and Choroid Plexus Calcification on CT: Retrospective Study in a Brazilian Subtropical City, *The Internet Journal of Human Anatomy*, 2013
60. Whitehead, MT, Oh, C, Raju, A, Choudhri AF. Physiological Pineal Region, Choroid Plexus and Dural Calcification in the First Decade of Life, *AJNR*, October 2014
61. Antić S, Stefanović N, Pavlović S, Rančić G, Ugrenović S. Morphology and Histochemical Characteristics Human Pineal Gland Acervuli During the Aging, *Facta Universitatis*, 2004, 11(63-68)
62. Schmid HA, Raykhtsaum G. Age related differences in the Structure of Human Pineal Calcium Deposites: Results of Transmission electron microscopy and Mineralographic Microanalysis, *J of Pineal Research*, 1995, 18:19-20
63. Vigh B, Szel A, Debreceni K. Comparative Histology of Pineal Calcification, *Histol Histopathol* 1998 13:851-70
64. Krstić R. Pineal calcification: its mechanism and significance, *J Neural Transm Suppl.* 1986; 21:415-32
65. Sandyk R, Awerbuch G. The relationship of Pineal gland calcification to cerebral atrophy on CT scan in Multiple sclerosis, *Int J Neurosci*, 1994
66. Sandyk R, Kay SR. The relationship of pineal calcification to cortical atrophy in schizophrenia, *Int J Neurosci*, 1991
67. Lerner AB, Case JD, takahashi Y, Lee TH, Mori W... *J. Am Chem. Soc.*, 1958, 80 (10)2587-2587
68. Axelrod J, Quay WB, Baker PC. Enzymatic Synthesis of the Skin-Lightening Agent, melatonin, in Amphibians, 1965 Oct, *Nature* 208, 386. Dhillon, S, Clarke M. Tasimelteon: first global approval. *Drugs*. 2014;74(4):505-511

69. Bonacci JM, Venci JV, Gandhi MA. Tasimelteon (Hetlioz[™]): a new melatonin receptor agonist for the treatment of non 24-hour sleep wake disorder. *J Pharm Pract.* 2014;446:815-832
70. Borja NL, Daniel KL. Ramelteon for the treatment of insomnia. *Clin Ther.* 2006;28(10):1540-1555
71. Howland RH. Agomelatine: a novel atypical antidepressant. *J Psychosocial Nurs Mental Health Serv.* 2007;45(12):13-17
72. Reiter RJ et al. Melatonin as an antioxidant: biochemical mechanisms and pathophysiological implications in humans. *Pol J Pharmacol.* 2004 Mar-Apr;56(2):159-70
73. Klein DC. Arylalkylamine N-acetyltransferase: "the Time-Zyme". *J Biol Chem* 2007;282:4233-4237
74. Lynch HJ, Wurtman RJ, Moskowitz MA et al. Daily Rhythm in Human Urinary Melatonin. *Science* 1975; 187:169-171
75. Illnerova H, Buresova M, Presl J. Melatonin Rhythm in Human Milk. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:838-841
76. McGraw K, Hoffman R, Harker C et al. The Development of Circadian Rhythms in Human Infant. *Sleep* 1999;22:303-310
77. Waldhauser F, Wwizenbacher G, Tatzer E et al. Alterations in Nocturnal Serum Melatonin Levels in Humans with Growth and Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:648-652
78. Cagnacci A. Influence of Melatonin on Human Circadian Rhythmus. *Chronobiol Int,* 1997; 14:220-250
79. Cagnacci A, Volpe A. Influence of Melatonin and Photoperiod on Animal and Human Reproduction. *J Endocrinol Invest,* 1996; 19:382-411
80. Vanecek J. Cellular Mechanisms of Melatonin Action. *Physiol Rev,* 1998;78:687-721
81. Reppert SM, Weaver DR, Godson C. Melatonin receptors step into the light: cloning and classification of subtypes. *Trends Pharmacol Sci,* 1996;17:100-102.
82. Zhdanova IV, Wurtman RJ. The pineal hormone-melatonin. In: Conn PM, Melamed S. *Endocrinology: basic and clinical principles.* Humana Press Inc., Totowa, NY., 1997; p.279-290
83. Bubenik GA. Thirty four years since the Discovery of gastrointestinal melatonin. *Jphysiol Pharmacol* 2008 Aug; 59(2):33-51

84. Bubenik GA. Gastrointestinal melatonin: localization, function and clinical relevance. *Dig Dis Sci* 2002 Oct; 47(10):2336-48
85. Konturek SJ, Konturek PC. Role of melatonin in upper gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol* 2007 Dec; 58 Suppl.6:23-52
86. Thor PJ, Krolczyk G, Gil K, Zurowski D, Nowak L. Melatonin and serotonin effects on gastrointestinal motility. *J Physiol Pharmacol*. 2007 Dec; 58 Suppl 6:97-103
87. Foster RG, Hankins MW, Peirson SN. Light, photoreceptors, and circadian clocks. *Methods Mol Biol* 2007; 362:3-28
88. Tosini G, Fukuhara C. Photic and circadian regulation of retinal melatonin in mammals. *J Neuroendocrinol* 2003; 15:364-369
89. Tosini G, Davidson AJ, Fukuhara C et al. Localization of a circadian clock in mammalian photoreceptors. *FASEB J* 2007; 21:3866-3871
90. Tosini G, Menaker M. Circadian rhythms in cultured mammalian retina. *Science* 1996; 272:419-421
91. Tosini G, Pozdeyev N, Sakamoto K et al. The circadian clock system in the mammalian retina. *Bioessays* 2008; 30:624-633
92. Slominski A, Wortsman J, Tobin D.J. The cutaneous serotonergic/melatonergic system: Securing a place under the sun. *FASEB J* 2005; 19:176-194
93. Hardeland R. Melatonin Metabolism in the Central Nervous System, *Curr Neuropharmacol* 2010 Sep; 8(3):168-8127.
94. Malpaux B, Mogand M, Tricorte H and Chemineau Ph. Biology of Mammalian Photoperiodism and the Critical Role of the Pineal Gland and Melatonin, *Journal of Biological Rhythms*, Vol.16 No4 August 2001 336-347
95. Wright J, Aldhous M, Franey C, English J, Arendt J. The effects of exogenous melatonin on endocrine function in man. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986 Apr; 24(4):375-82
96. Garfinkel D, Zorin M, Wainstein S et al. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin in insomnia patients with diabetes: a randomized, double-blind, crossover study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2011; 4:307-313
97. Sakamoto S, Nakamura K, Inone K, Skai T. Melatonin stimulates thyroid-stimulating hormone in the thyrotropes of the rat pars tuberalis. *Histochem Cell Biol* 200 Sep; 114(3):213-8
98. Baltaci AK, Moqulkoc R, Kul A, Bediz CS, Ugur A. Opposite effects of zinc and melatonin on thyroid hormones in rats. *Toxicology* 2004 Jan 15; 195(1):69-71

99. Baltaci AK, Moqulkoc R, Bediz CS, Kul A, Ugur A. Pinealectomy and zinc deficiency have opposite effects on thyroid hormones in rats *Endocr Res* 2003 Nov;29(4):473-81
100. Carillo-Vico A, Landone PJ, Alvarez-Sanchez N, Rodriguez-Rodriguez A, Guerrero JM Melatonin: Buffering the Immune System *Int J Mol Sci* 2013 Apr; 14(4):8638-8683
101. Cutando A, Lopez-Valverde A, Arias-Santiago S, DE Vicente S, DE Diego RG *Anticancer res* 2012 Jul;32(7):2747-53
102. Cos S, Gonzales A, Martinez-Campa C, Dolores Mediavilla M, Alonso-Gonzales C, Sanchez-Barcelo E Estrogen-signaling pathway: A link between breast cancer and melatonin oncostatic actions, *Cancer Epidemiology* 2006 Vol 30(2):118-128
103. Sanchez-Biated Arcelo, EJ, Cos S, Fernandez R, Mediavilla MD. Melatonin and mammary cancer: a short review, *Endocrine-Related Cancer* 2003,10:153-159
104. Ferriero, DM, Neonatal Brain Injury, *N Engl J Med* 351:1985-1995
105. Villapol S, Fau S, Renolleau S, Biran V, Charriaut-Marlangue C, Band O. Melatonin promotes Myelination-Decreasing White Matter Inflammation After neonatal Stroke, *Ped Res* 2011, 69:51-55
106. Tutunculer F, Eskiocak S, Basaran UN, Ekulu G, Ayvaz S, Vatansaver U The protective role of melatonin in experimental hypoxic brain damage *Pediatr Int* 47:434-439
107. Zou LY, Cheung RTF, Liu S, Li G, Hciang L Melatonin reduces infarction volume in a phototrombotic stroke model in the wild-type but not in cyclooxygenase-1-gene knockout mice *Journal of Pineal Research* 2006 Vol 41(2):150-156
108. de Borsetti NH, Dean BJ, Bain EJ, Clanton JA, Taylor RW, Gamse JT. Light and melatonin schedule neuronal differentiation in the habenular nuclei. *Dev Biol* 2011 Oct 1;358(1):251-61
109. Wu YH, Swaab DF. The human pineal gland and melatonin in aging and Alzheimer's disease. *J Pineal Res* 2005; 38:145-152
110. Wu YH, Zhou JN, Van Heerikhuzen J, Jockers R, Swaab DF. Decreased MT1 melatonin receptor expression in the suprachiasmatic nucleus in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2007; 28:1239-47
111. Waldhauser F, Wiszenbacher G, Tatzer E et al. Alterations in nocturnal serum melatonin levels in humans with growth and aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:648-652
112. Zhao ZY, Xie Y, FU YR et al. Aging and circadian rhythm of melatonin: a cross sectional study of Chinese subjects 30-110yr of age. *Chronobiol Int* 2002; 19:1171-1182

- 113.Potocki L, Glaze D, Tan DX et al. Circadian rhythm abnormalities of melatonin in Smith-Magenis syndrome. *J Med Genet* 2000; 37:428-433
- 114.De Leersnyder H. Inverted rhythm of melatonin secretion in Smith-Magenis syndrome: from symptoms to treatment. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17:291-298
- 115.Melke J, Goubran Botros H, Chaste P et al. Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders. *Mol psychiatry* 2008; 13:90-98
- 116.Tordjman S, Anderson GM, Pichard N et al.Nocturnal excretion of 6-sulatoxymelatonin in children and adolescent with autistic disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57:134-8
- 117.Tordjman S, Davlantis KS, Georgieff N, Geoffray MM, Speranza M et al. Autism as a disorder of biological and behavioral rhythms: toward new therapeutical perspectives. *Front Pediatr* 2015
- 118.Khavinson V Kh, Morozov VG. Peptides of pineal gland and thymus prolong human life. *Neuroendocrinology Letters*, 2003,24
- 119.Konovalov AN, Pitskhelauri DI. Principles of Treatment of the Pineal region Tumors. *Surg Neurol* 2003; 59:250-68
- 120.Adeloye D, Felson B.Incidence of normal pineal gland calcification in skull roentgenograms ofblack and white Americans
- 121.Daramola GF, Olowu AO.Physiological and radiological implications of low incidence of pineal calcification in Nigeria, *Neuroendokrinology* 1972; 9:41-57
- 122.Стојановић С, Пејновић П, Тил В, Иђушки С, Стошић-Опинћал Т, Сотировић-Сеничар С. Компјутеризована томографија централног нервнoг система, Нови Сад, 2007.
- 123.Semnic R.CT toraksa i abdomena, Institut za onkologiju Sremska Kamenica, Novi Sad 2005.
- 124.Schreiber J, Anderson P, Rosas H, Buchholz A, Au A.Hounsfield Units for Assesing Bone Mineral Density and Strenght:A Tool forOseoporosis Management *J Bone Joint Surg Am* 2011 93(11):1057-1063
- 125.Moeller T, Reif E. Pocket atlas of sectional anatomy Computed Tomography and Magnetic Resonance imaging Vol I Head and Neck,Thieme Stuttgart,New York 2007.
- 126.Duvernoy HM, Risold PY. The circumventricular organs:an atlas of comparative anatomy and vascularization. *Brain Res Rev.*2007 Nov; 56(1):119-47

127. Becker Akay M et al. Assessment of Pineal Gland Volume and Calcification in Healthy Subjects: Is it related to aging? *Journal of Belgian Society of Radiology* 100(1):13 pp 1-7
128. Acer N et al. Comparison of three Methods for the Estimation of Pineal Gland Volume using magnetic resonance imaging *Scientific World Journal* 2012; 2012:123412
129. Shmitz SA, Platzek I, Kunz D, Mahlberg R, Wolf KJ, Heidenreich JO. Computed tomography of the human pineal gland for study of the sleep-wake rhythm: reproducibility of a semi-quantitative approach. *Acta radiol.* 2006; 47(8): 865-871
130. Luke J. The Effect of Fluoride on the Physiology of the Pineal Gland, Ph. D Dissertation, School of Biological Sciences, University of Surrey, UK. 1997
131. Age-and Sex-Related Changes in Pineal Gland: A Morphological and Histological Study *Am J Int Med* 2015; 3:10-13