

MR-billeddiagnostik af corpus pineale

Line Langevad, Camilla Gøbel Madsen, Hartwig Siebner & Ellen Garde

STATUSARTIKEL

MR Forskningssektion,
Hvidovre Hospital

Ugeskr Læger
2014;176:V07140395

Tilgængeligheden af højopløselige MR-teknikker har ført til større opmærksomhed på og nye spørgsmål vedrørende corpus pineales (CP) funktion og kliniske betydning. Dertil kommer en stigende interesse for hormonet melatonins kliniske betydning og relation til forandringer i CP. I denne statusartikel fokuseres der på ikkeneoplastiske forandringer i CP, aktuel viden fra patologi- og MR-studier samt skanningspraksis.

ANATOMI OG FYSIOLOGI

CP sidder på dorsalsiden af hjernestammen, på grænsen mellem mesencefalon og diencefalon. Kirtlens stillk er bundet til den kaudale del af loftet i tredje ventrikel i området mellem commissura habenularum og commissura posterior [1]. Formen er traditionelt beskrevet som en kogle, heraf navnet koglekirtlen eller epifysen, men i både MR-skannings- og patologistudier har man rapporteret om betydelig variation i form og størrelse; gennemsnitsmål for CP hos mennesker er længde, bredde, højde: $12 \times 8 \times 4$ mm [2] og vægt: 50-150 mg [1-4]. Som et secernerende organ er CP rigt vaskulariseret forsynet af de to aa. choroideae posteriores via højre og venstre a. pinealis og afløb via parallelle vv. pinealis, der samler sig i en median v. pinealis og v. Galeni [2]. Kapillærerne i CP er fenestrerede, og kirtlen mangler derfor en blod-hjerne-barriere. CP er omgivet af en løs kapsel af pialt væv, som omgiver et parenkym bestående af pinealocytter, interstitialceller og perivaskulære fagocytter. I højere vertebrater finder man intraparenkymale neuroner, og nogle af disse producerer neuropeptider [5].

CP blev først beskrevet af Galen (130-200) som støttevæv for kar, men mest kendt er kirtlen fra Descartes' teori om CP som sæde for integration mellem sjæl og legeme [3]. CP som hormonproducerende organ blev først beskrevet i 1959, og kort derefter beskrev man interaktionen mellem lys, melatonin og døgnrytme hos mennesker [5-7].

Melatonin syntetiseres i pinealocytterne fra den essentielle aminosyre tryptofan via serotonin reguleret af nucleus suprachiasmaticus (NSC) via input fra de melanopsinholdige fotosensitive neuroner i opticusgangliacellelaget i retina, der aktiveres af dagslys og via NSC hæmmer det centrale sympatiske system og melatoninproduktionen [5]. Mørke nedsætter ak-

tiviteten i NSC, hvorved melatoninproduktionen fra CP stiger [5].

Klinisk havde CP primært interesse i relation til obstruktion af aqueductus cerebri Sylvii og deraf følgende hydrocefalus eller Parinauds syndrom [1, 8-16]. Tumorer i CP er overvejende germinalcelletumorer (70%), mens tumorer, der udgår fra pinealocytter, udgør 15% [17]. Tumorer i CP udgør kun 0,4-1% af de intrakranielle tumorer, hvorimod cyster er et hyppigt fund [14, 17].

PATOLOGISTUDIER

I post mortem-studier rapporteres der om cyster i CP med en gennemsnitlig prævalens på 40% [1]. Med detaljerede anatomiske studier har Knud Krabbe bidraget betydeligt til vores viden om kirtlens udvikling. I hans afhandling fra 1915 beskrives der forekomst af cyster i alle aldersgrupper og lige hyppigt hos begge køn [3]. Krabbe spekulerede ikke i cysternes betydning, men foreslog dog to mulige ætiologier, nemlig afsnøring af recessus pineale, som kan forklare, hvorfor cyster kan forekomme hos nyfødte og fostre, og central nekrose af gliaplaques som forklaring på, at cyster kan opstå hos ældre [3]. Sidstnævnte understøttes af et nyere patologistudie med patientgrupper i alderen 49-97 år, hvor cyster altid forekommer i relation til gliaplaques [1].

Et andet hyppigt fund er såkaldte konkrementer eller *brain sand*, der består af calcium og magnesiumsalte [1, 3]. Da konkrementer ifølge Krabbe er særligt hyppige hos patienter i 16-18-årsalderen, er en teori degeneration af CP efter puberteten [3, 16]. Dette modsvares af fundet af konkrementer hos børn ned til et år og uændret celletal uanset konkrementets omfang [3]. Forkalkninger er traditionelt fundet ved CT og kan ses ned i habenulaområdet. Dette medfører, at afgrænsningen af CP kan være svær at detektere på CT. En relation til kvindelige kønshormoner er også foreslået pga. hyppig forekomst blandt kvinder i den kønsmodne alder [16, 18].

MR-SKANNINGSSTUDIER

MR-skanningsstudier er langt overvejende retrospektive. Baseret på MR-skanningsbeskrivelser i patientjournaler rapporteres der en relativt lav cysteprævalens på 2% hos børn og unge og 1% hos voksne og uden sammenhæng med symptomer såsom hoved-

pine, oftalmoplegi, epileptiske anfald og cystestørrelse [8, 11, 12, 19]. I studier, der er baseret på gennemgang af patientskanninger, har man fundet en cysteprævalens på 1,3-2,6% [11, 12, 15, 20]. Her har især migræne været i fokus baseret på den hypotese, at store cyster var årsag til hovedpine. I disse studier har der typisk været inkluderet 5-15 patienter, og man har ikke kunnet påvise hyppigere forekomst af cyster hos patienter med hovedpine end hos patienter uden hovedpine [21, 22]. En undtagelse er et meget citeret studie, der er baseret på journalnotater fra 102 patienter, hvor der hyppigere noteres cyster hos patienter med migræne end hos kontrolpersoner [19]. Selvom relationen til migræne har stor bevågenhed, foreligger der ingen opgørelser over cysteprævalensen hos patienter med migræne [21].

Baseret på gennemgang af skanninger fra raske personer rapporteres der om cysteprævalens på 1,3-68%, hyppigst hos kvinder, især i aldersgruppen 20-30 år, men om kønsforskellen bliver signifikant, afhænger af forfatternes definition af cyster [8, 10, 14, 15, 21, 23-25]. I et større studie har man fundet, at cysters morfologi varierer med alderen [15]. Således forekommer nodulære cyster hos patienter i alle aldre, ringformede cyster hovedsageligt hos børn og halvmåneformede (*crescent-like*) cyster hyppigst hos voksne [15]. I nyere prospektive MR-skanningsstudier med raske personer er cystefrekvensen bemærkelsesværdig høj (23-68%) og igen højere hos kvinder end hos mænd [10, 14, 23, 24]. Når der skelnes mellem cyster over 2 mm, cystiske forandringer (mindre end 2 mm) og ratio mellem cystestørrelse og CP-volumen kan der ikke påvises kønsforskelle i det totale CP-volumen, mens CP-volumen uden cyster er signifikant større hos mænd end hos kvinder og korreleret til kropsvægt, højde og hovedomfang [23]. I endnu et studie har man skelnet mellem CP-volumen og solidt væv og rapporterer som det eneste om en sammenhæng mellem solidt CP-væv – dvs. væv uden cyster og konkrementer – og melatoninproduktion. Hos raske forsøgspersoner med stor mængde solidt CP-væv produceredes der mere melatonin, og den subjektive søvnkvalitet var bedre end hos forsøgspersoner med mange CP-cyster og forkalkninger [24].

Der er stigende interesse for melatonin som endogen markør for kroppens døgnrytme og søvnkvalitet og dermed konsekvenser af CP-cyster på melatoninproduktion og sygdomme [24, 26]. Der er rapporteret om ændringer i melatinniveauer i relation til en række sygdomme, herunder migræne, kronisk træthedssyndrom, skizofreni, depression, Alzheimers sygdom og multipel sklerose, men selvom nyere studier tyder på, at melatoninproduktionen af-

hænger af mængden af CP-væv hos raske personer, er der endnu ikke påvist tilsvarende sammenhænge hos patienter [24, 26, 27]. Melatonin har været søgt relateret til pubertæts praecox og ikkehormonproducerende CP-tumorer, men en sammenhæng er ikke påvist hos mennesker. Melatonin virker antigonadotropisk hos laverestående dyr med melatoninreceptorer i pars tuberalis af hypofysen [28]. Dette er os bekendt ikke påvist hos primater.

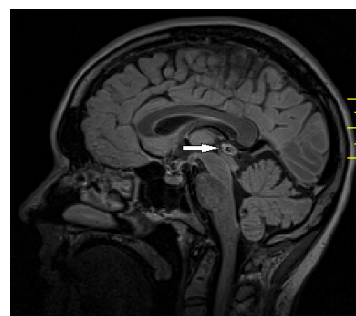
MR-SKANNINGSFREMSTILLING

MR-skanningsfremstilling af CP er en udfordring pga. omkringliggende strukturer, heterogen vævssammensætning og hyppig forekomst af neoplastiske og medfødte læsioner.

Optimal fremstilling af CP opnås med højopløselige tredimensionelle sekvenser, der kan rekonstrueres med en snittykkelse på 1 mm. Typisk anvendes der tredimensionelle T1-vægtede volumenskanninger uden og med kontrast (gadolinium) og T2-vægtede sekvenser over midtlinjen, hvorved der opnås et stærkt kontrastfyldt billede med skarp afgrænsning af CP og tydelig visualisering af cystevægge [24, 29].

Cyster ses typisk som runde eller ovale og let hyperintense i forhold til cerebrospinalvæske (50-60%) på T1-vægtede skanninger (**Figur 1**), iso- eller let hyperintense og multicystiske med septae (20-25%) på T2-vægtede skanninger og moderat hyperintense på en *fluid attenuated inversion recovery*-sekvens [13, 17]. Den manglende blod-hjerne-barriere medfører opladning hos over 90% efter indgift af kontrast, ofte som en tynd randopladning, sjældnere som nodulær [10]. På grund af risiko for tryk på tectum, akvæduktstenose og hydrocefalus vil asymptomatiske, simpelt udseende cyster over 10 mm som regel blive kontrolleret i Danmark, mens grænsen i andre europæiske lande varierer fra 8 mm til 15 mm. Ved relevante symptomer som hovedpine eller ved fund af cyster med delvis solid opladning som udtryk for mulig neo-

FIGUR 1



T1-vægtet sagittalt billede med cyster i corpus pineale (pil). Gul bjælke angiver størrelse (4 cm).



FAKTABOKS

Corpus pineale (koglekirtlen) er en melatoninproducerende kirtel, der evaginerer fra loftet i tredje ventrikel.

Hyppe fund i MR-skannings- og patologistudier er konkrementer og cyster.

Der er øget fokus på en mulig sammenhæng mellem melatoninsekretionen, døgnrytmeforstyrrelser og risiko for kræft og hjerte-kar-sygdom.

Nye studier viser sammenhæng mellem anatomiske forhold i koglekirtlen og melatoninsekretion.

Der er behov for systematiske MR-skanningsprotokoller til brug ved både vurdering af kliniske fund og systematiske studier.

plasi foretages der typisk klinisk og MR-skanningsopfølgning med kontrast i neuro-/onkologisk regi efter seks måneder, mens asymptomatiske cyster kontrolleres efter et år. Ved stationære forhold foretages der ikke yderligere kontrolskanninger.

Differentialdiagnostisk er pineocytomet væsentligst, da det kan fremstå både som et solidt og delvist cystisk neoplasme [13, 17]. Patienter med tilfældigt fundne cyster tilbydes derfor ofte opfølgende skanning, men i litteraturen er der langtfra enighed om indikation og procedure [8, 9, 13]. Mens man i tidligere studier anbefaler flere års followup selv ved simple (vægtykkelse under 2 mm og ingen nodularitet), asymptomatiske cyster [9], anbefaler man i nyere studier kun followup, hvis cysten udviser *soft tissue nodularity* med vægtykkelse over 2 mm og giver symptomer som hovedpine eller synsforstyrrelser [10, 13]. Endelig er melatoninniveauet foreslået som supplerende undersøgelse for at skelne maligne fra simple cyster, men pga. hormonet's døgnfluktuation er værdien heraf diskutabel [9, 13].

Pga. kalkindholdet, der giver svage eller ingen signaler på T1- og T2-vægtede MR-skanningssekvenser, har konkrementer klassisk været beskrevet ved CT [1]. I dag anvendes susceptibilitetsvægtede sekvenser (SWI), som viser små forkalkninger med hyperintens signal, mens aliaseringsartefakt kan bevirke, at større forkalkninger fremstår mere eller mindre hypointense [24]. Med SWI kan man også påvise blødninger eller akut cyste- \rightarrow apopleksi hos voksne [29].

PERSPEKTIVER

Den foreliggende litteratur præges af metodologiske kontraster mellem mindre, retrospektive MR-skanningsstudier overvejende baseret på utidssvarende skanninger [12, 15] og enkelte nyere prospektive studier med raske forsøgspersoner [14, 23, 24]. Cyste-

prævalensen, der findes ved MR-skanning, varierer betydeligt og har tidligere generelt været lavere end patologistudiernes prævalens på 40%, hvilket tillæges tekniske begrænsninger i ældre studier, hvor kun cyster over 5 mm blev medregnet [1, 20], mens man i det nyeste MR-skanningsstudie inkluderede cyster under 2 mm og dermed fandt en prævalens på op til 68% [24]. Dette har betydning for kliniske tiltag, idet cysteprevalenser op til 68% har ført til den opfattelse, at CP-cyster er en normalvariant, der ikke kræver opfølgning.

Der er tiltagende fokus på ændringer i døgnrytme, melatoninsekretion og risiko for kræft og hjerte-kar-sygdom [30]. Sammenhængen mellem CP-væv og melatoninproduktion rejser spørgsmålet om, hvorvidt cyster og forkalkninger i CP kan spille en rolle ved risikoestimering i forhold til skifteholdsarbejde, således at personer med store koglekirtelcyster vil være særligt følsomme for natarbejde med hensyn til risikoen for udvikling af cancer.

Selvom højopløselige billeder og udviklingen af computerbaserede analysemetoder giver mulighed for en mere præcis vurdering, er heterogene intensitetsforhold i såvel som omkring CP en udfordring. Dertil kommer CP's størrelse, der uanset teknik bevirker, at selv små variationer udgør en stor procentdel af det samlede volumen. Der er således behov for en standardisering af MR-skanningsprotokoller, der tillader visuel klinisk vurdering såvel som robuste manuelle og automatiske analysemetoder som grundlag for systematiske studier.

KONKLUSION

På trods af århundreders interesse foreligger der p.t. ikke data, der ud over følger af obstruktion af aqueductus cerebri Sylvii overbevisende afklarer kliniske konsekvenser af cyster og konkrementer i CP. Med tiltagende MR-skannerkapacitet, tilgang til højfeltskannere og udvikling mod højopløselige sekvenser øges behovet for systematiske studier, der kan bidrage til evidensbaserede kliniske retningslinjer og standardisering af MR-skanningsprotokoller.

SUMMARY

Line Langevad, Camilla Cøbel Madsen, Hartwig Siebner & Ellen Garde:

MRI of the pineal gland

Ugeskr Læger 2014;176:V07140395

The pineal gland (CP) is located centrally in the brain and produces melatonin. Cysts and concretions are frequent findings on MRI but their significance is still unclear. The visualization of CP is difficult due to its location and surrounding structures and so far, no standardized method exists. New

studies suggest a correlation between CP-morphology and melatonin secretion as well as a connection between melatonin, disturbed circadian rhythm, and the development of cancer and cardiovascular diseases, underlining the need for a standardized approach to CP on MRI.

KORRESPONDANCE: *Ellen Garde*, MR-forskningssektion, Funktions- og Billed-diagnostisk Enhed, Hvidovre Hospital, Kettegård Allé 30, 2650 Hvidovre. E-mail: elleng@drmr.dk

ANTAGET: 27. august 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 10. november 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Hasegawa A, Ohtsubo K, Mori W. Pineal gland in old age; quantitative and qualitative morphological study of 168 human autopsy cases. *Brain Res* 1987;409:343-9.
- Vollrath L. The pineal organ. *J Anat* 1981;135:440-2.
- Krabbe KH. Histologiske undersøgelser over corpus pineale. København: Gjellerup, 1915.
- Møller M, Baeres FMM. The anatomy and innervation of the mammalian pineal gland. *Cell Tissue Res* 2002;309:139-50.
- Møller M. The pineal body. *Ugeskr Læger* 1973;135:2199-202.
- Wurtman R, Axelrod J, Fischer JE. Melatonin synthesis in the pineal gland : effect of light mediated by the sympathetic nervous system. *Science* 1964;143:1328-33.
- Garde E, Micic S, Knudsen K et al. 8-methoxypsoralen increases daytime plasma melatonin levels in humans through inhibition of metabolism. *Photochem Photobiol* 1994;60:475-80.
- Al-Holou WN, Garton HJL, Muraszko KM et al. Prevalence of pineal cysts in children and young adults. *J Neurosurg Pediatr* 2009;4:230-6.
- Mandera M, Marcol W, Bierzyńska-Macyszyn G et al. Pineal cysts in childhood. *Childs Nerv Syst* 2003;19:750-5.
- Whitehead MT, Oh CC, Choudhri AF. Incidental pineal cysts in children who undergo 3-T MRI. *Pediatr Radiol* 2013;43:1577-83.
- Golzarian J, Bank WOJ, Matos CI. Pineal cyst : normal or pathological ? *Neuroradiology* 1993;35:251-3.
- Barboriak DP, Provenzale JM. Serial MR imaging of pineal cysts. *Am J Roentgenol* 2001;176:737-44.
- Fakhran S, Escott EJ. Pineocytoma mimicking a pineal cyst on imaging: true diagnostic dilemma or a case of incomplete imaging? *Am J Neuroradiol* 2008;29:159-63.
- Pu Y, Mahankali S, Hou J et al. High prevalence of pineal cysts in healthy adults demonstrated by high-resolution, noncontrast brain MR imaging. *Am J Neuroradiol* 2007;28:1706-9.
- Sener RN. The pineal gland: a comparative MR imaging study in children and adults with respect to normal anatomical variations and pineal cysts. *Pediatr Radiol* 1995;25:245-8.
- Tapp E, Huxley M. The histological appearance of the human pineal gland from puberty to old age. *J Pathol* 1972;108:7-44.
- Fang AS, Meyers SP. Magnetic resonance imaging of pineal region tumours. *Insights Imaging* 2013;4:369-82.
- Aleandri V. The role of the pineal body in the endocrine control of puberty. *Minerva Ginecol* 1997;49:43-8.
- Seifert CL, Woeller A, Valet M et al. Headaches and pineal cyst: a case-control study. *Headache* 2008;48:448-52.
- Sawamura Y, Ikeda J, Ozawa M et al. Magnetic resonance images reveal a high incidence of asymptomatic pineal cysts in young women. *Neurosurgery* 1995;37:11-5.
- Peres MFP, Zukerman E, Porto PP et al. Headaches and pineal cyst : a (more than) coincidental relationship ? *Headache* 2004;30:929-31.
- Wöber-Bingöl C, Wöber C, Prayer D et al. Magnetic resonance imaging for recurrent headache in childhood and adolescence. *Headache* 1996;36:83-90.
- Sun B, Wang D, Tang Y et al. The pineal volume: a three-dimensional volumetric study in healthy young adults using 3.0 T MR data. *Int J Dev Neurosci* 2009;27:655-60.
- Liebrich LS, Schredl M, Findeisen P et al. Morphology and function: MR pineal volume and melatonin level in human saliva are correlated. *J Magn Reson Imaging* 8. nov 2013 (e-pub ahead of print).
- Golzarian J, Balériaux D, Bank WO et al. Pineal cyst: normal or pathological? *Neuroradiology* 1993;35:251-3.
- Hickie IB, Rogers NL. Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. *Lancet* 2011;378:621-31.
- Lin GJ, Huang SH, Chen SJ et al. Modulation by melatonin of the pathogenesis of inflammatory autoimmune diseases. *Int J Mol Sci* 2013;14:11742-66.
- Dubocovich ML, Markowska M. Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine* 2005;27:101-10.
- Nair JR, van Hecke W, de Belder F et al. High-resolution susceptibility-weighted imaging at 3 T with a 32-channel head coil: technique and clinical applications. *Am J Roentgenol* 2010;195:1007-14.
- Hansen J, Lassen CF. Skiftehøldsarbejde og risiko for kræft og hjerte-kar-sygdom. *Ugeskr Læger* 2014;176:146-9.