

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN  
CRAIOVA  
ȘCOALA DOCTORALĂ**

**TEZĂ DE DOCTORAT**

***REZUMAT***

**Accidentele vasculare cerebrale în județul ARGEȘ -  
studiul clinic, histologic și imunohistochimic**

**Conducător științific,  
Prof. dr. LAURENȚIU MOGOANTĂ**

**Student - Doctorand,  
CRISTINA MARIANA STOCHECI**

**CRAIOVA - 2012**

## **Introducere**

Accidentele vasculare cerebrale (AVC) implică o pierdere rapidă a funcțiilor cerebrale ca urmare a întreruperii alimentării cu sânge a creierului prin reducerea drastică a fluxului sanguin, fie printr-o tromboză sau embolie arterială, fie printr-o hemoragie cerebrală (Sims NR, Muyderman H, 2010; Robert AA, Zamzami MM, 2014). În ultimii ani, AVC au devenit principala cauză a tulburărilor neurologice grave, principala cauză de handicap fizic și mental și una din principalele cauze de mortalitate. În funcție de tipul și gravitatea lor, AVC pot determina multiple leziuni cerebrale, care lasă disfuncții fizice, psihologice, cognitive și chiar sociale (Kim P, Warren S, et al, 1999, Clarke P, Marshall V et al, 2002; Pollak J, Doyle KP, Mamer L, et al, 2012).

Date statistice noi (Adeloye D, 2014) au estimat că în anul 2005, în întreaga lume au existat aproximativ 16 milioane de cazuri noi de accidente vasculare cerebrale și că la nivel mondial existau circa 62 de milioane de supraviețuitori ai unui accident vascular cerebral. Decesele prin AVC în 2005 au reprezentat 9,7% din totalul deceselor la nivel mondial. Studii epidemiologice au estimat că în anul 2015 circa 6,7 milioane de oameni vor muri din cauza AVC, dacă la nivel mondial nu se vor lua măsuri medicale importante pentru combaterea factorilor de risc (Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al, 2006; Robert AA, Zamzami MM, 2014). Este de așteptat ca până în anul 2030 numărul persoanelor afectate de un AVC să crească la peste 23 de milioane de noi cazuri pe an, iar decesele să ajungă la 7,8 milioane (WHO, 2004; Strong K, Mathers CD, Bonita R, 2007).

Incidența AVC variază de la țara la țara, fiind estimate între 100 și 200 de cazuri noi la 100.000 de locuitori. Dacă până în urma cu un deceniu accidentele vasculare cerebrale reprezentau în țările dezvoltate o problemă majoră medicală și socială, întrucât constituiau a treia cauză de deces și prima cauză de invaliditate, date recente arată că AVC au o tendință de creștere accelerată în multe țări cu venituri mici și medii (AVC apar în țările cu venituri mici și mijlocii, aspect deosebit de grav, deoarece aceste țări nu-și pot permite un tratament adecvat al acestei afecțiuni și nici a sechelelor acestora).

În România, se înregistrează aproximativ 300 de AVC noi la 100.000 de locuitori, față de o medie europeană de până în 200 de AVC/100.000 locuitori. La ora actuală, în România există un număr de aproximativ 800.000 de pacienți suferind de AVC.

În prezenta teză de doctorat ne-am propus să investigăm aspectele clinico-statistice ale AVC care au fost internate în Spitalul de Urgență din Pitești pe o perioadă de 5 ani și să corelăm aceste aspecte cu factorii etiopatogenici care ar concura la declanșarea lor. De asemenea, ne-am propus să efectuăm un studiu histologic și unul imunohistochimic privind modificările microscopice care apar la nivelul encefalului la persoanele decedate prin AVC hemoragice.

## **Capitolul I. Circulația meningo-cerebrală**

Sistemul nervos central este unul dintre sistemele cele mai bine vascularizate. Deși encefalul reprezintă doar 2% din greutatea corpului, el primește aproximativ 17% din fluxul sanguin al acestuia. Creierul utilizează în mod constant circa 20% din cantitatea de oxigen a organismului (Kiernan JA, 2009).

Circulația cerebrală este caracterizată prin trei elemente primordiale: debitul sanguin cerebral, presiunea de perfuzie cerebrală și rezistența vasculară cerebrală locală. Relația dintre elementele amintite se poate exprima prin formularea: ”debitul sanguin cerebral (DSC) variază în funcție directă de presiunea de perfuzie cerebrală (PPC) și în relație inversă cu rezistența vasculară cerebrală (RVC)”. Celor trei factori li se poate adăuga: viteza circulatorie transcerebrală și capacitatea patului vascular cerebral (Arseni C, 1984).

Sângele cerebral este furnizat de două fluxuri arteriale pereche, largi: de fluxul arterial principal, oferit de arterele carotide interne (ACI) (circa 70% din FSC) și de arterele vertebrale (AV) care asigură circa 30% din FSC. Aceste două sisteme arteriale se anastomozează prin intermediul arterelor comunicante anterioară și posterioară de la baza creierului și formează împreună cercul arterial al lui WILLIS (Dănăilă C, 2011). Trebuie menționat că există o variabilitate considerabilă în dimensiunea relativă a arterelor vertebrale și comunicante. În condiții normale, acest fapt nu are nici o semnificație funcțională, dar ea devine importantă atunci când unul din trunchiurile principale este ocluzionat.

Circulația venoasă a SNC este excepțională, deoarece diferă de orientarea antiparalelă comună a arterelor și venelor din multe alte organe. În plus, drenajul venos cerebral utilizează sinusurile durale ca vase sanguine colectoare intracraniene finale.

Sângele din substanța albă corticală este drenat prin vene cu lungimi diferite, care au încă o orientare convențională anti-paralelă cu arterele penetrante piale. În general numărul venelor este mai mare decât numărul arterelor perforante. Numărul și localizarea venelor corticale variază considerabil, fapt care face dificilă verificarea angiografică a permeabilității și funcționalității lor. Venele superficiale au pereții subțiri, lipsiți de tunica musculară și de valve, fapt care le permite dilatația și dirijarea fluxului sanguin venos în diferite direcții. Aceste caracteristici împreună cu numeroasele lor anastomoze garantează un flux colateral eficient în cazul trombozelor venoase.

Scurte întreruperi ale circulației cerebrale (hipoxie) pot determina tulburări neurologice și mentale. Pierderea conștienței apare în decurs de 5 până la 10 secunde în cazul în care fluxul sanguin către creier este complet sistat; dacă circulația cerebrală este întreruptă pentru aproximativ 4-5 minute, se produc leziuni cerebrale ireversibile (Noback R et al, 2005).

## Capitolul II. Fiziopatologia și neuropatologia accidentelor vasculare cerebrale

La ora actuală este bine statuat faptul că toate bolile cerebro-vasculare își au originea în modificările parietale ale vasele cerebrale. Prin urmare, cunoașterea acestor modificări patologice care apar în vase și în sânge este esențială pentru înțelegerea fiziopatologiei diferitelor tipuri de accidente vasculare cerebrale și pentru planificarea strategiilor terapeutice eficiente.

Modificările peretelui vascular pot duce la obstrucția fluxului sanguin prin interacțiunea dintre constituenți sângelui și peretele vascular, putând provoca tromboza și blocada fluxului de sânge în acel vas. În plus, stenoza sau ocluzia vasculară, la locul modificărilor vasculare, întrerup alimentarea cu sânge, putându-se produce consecutiv infarcte, produse prin embolii rezultați din leziunile vasculare situate proximal sau de la o sursă situată în inima.

Modificările arterelor mari ce aprovizionează creierul cu sânge, inclusiv aorta, sunt cauzate în principal de ateroscleroza. Arterelor mijlocii și arterele intracerebrale pot fi, de asemenea, afectate de boli vasculare acute sau cronice, de origine inflamatorie datorită unor infecții subacute sau cronice (tuberculoza și luesul) sau ca urmare a bolilor de collagen (arteritele cu celule gigante, angeitele granulomatoase ale SNC, panarterita nodoasă și chiar mai rar, lupus eritematos sistemic), arterita Takayasu, granulomatoza Wegener, arterita reumatoidă, sindromul Sjögren, boala Sneddon sau boala Behcet. În unele boli care afectează vasele cerebrale, etiologia și patogeneza sunt încă neclare, de exemplu, boala Moyamoya și displazia fibromusculară, dar aceste tulburări sunt caracterizate prin leziuni tipice ale peretelui vascular.

Ateroscleroza este tulburarea cea mai răspândită, afecțiunea care duce la creșterea morbidității, inclusiv în AVC. Ea afectează de obicei vasele meningocerebrale mari. Ateroscleroza începe la o vârstă fragedă, leziunile se acumulează, cresc de-a lungul vieții și devin simptomatice și clinice evidente atunci când organele sunt puternic afectate (Hossmann K A, Heiss W-D, 2010). Vasele mici ale creierului sunt afectate de hialinoză și fibroză, această "boală a vaselor mici" putând provoca lacune și, dacă este larg răspândită, este substratul tulburărilor cognitive vasculare și demenței vasculare. Boala vaselor mici afectează de obicei arteriolele și este asociată frecvent cu hipertensiunea arterială. Ea se datorează acumulărilor subendoteliale a unei proteine patologice, numită "hialin", formată din mucopolizaharide și proteine matriceale. Depunerea acestor materiale în perele vascular duce la îngustarea lumenului vascular sau chiar la ocluzia acestor vase.

Ocluzia acută a unei artere cerebrale majore determină o stereotipie de modificări morfologice care evoluează pe o perioadă îndelungată (Auer RN, Benveniste H, 1997, Petito CK, 2005). Cele mai sensibile celulele ale creierului sunt neuroni, urmați de oligodendrocite, astrocite și celulele vasculare. Cele mai vulnerabile regiuni

ale creierului sunt subcâmpul hipocampal CA1, straturile neocorticale 3, 5 și 6, segmentul exterior al nucleului striat, celulele lui Purkinje.

### **CAPITOLUL III. Accidentele vasculare cerebrale - date clinice actuale**

Un accident vascular cerebral reprezintă o urgență medicală deoarece poate duce la leziuni neurologice permanente și chiar la decesul persoanei afectate. Factorii de risc cei mai des întâlniți sunt: vârsta înaintată, hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia, diabetul, fibrilația atrială, fumatul, etc (Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM, 2008). Tensiunea arterială este cel mai important factor de risc modificabil pentru accidentul vascular cerebral.

Cele mai multe AVC apar la indivizii de peste 65 de ani (Brass LM, 2006); răspândirea atacurilor cerebrale la cei cu vârste peste 40 de ani este de doar 0.5%; la grupul cu vârstă între 60 și 79 de ani, procentul de răspândire depășește 6%. În ceea ce privește rata morbidității și a mortalității, trebuie arătat că 8% până la 17% dintre pacienții cu atac ischemic și 37% până la 38% dintre pacienții cu atac hemoragic, decedază în primele 30 de zile de la producerea accidentului (Van der Worp HB, van Gijn J, 2007). În afară de povara mortalității, atacul cerebral este principala cauză pentru dizabilități. Acestea limitează drastic funcțiile corpului, contribuie la creșterea cheltuielilor medicale și reduce calitatea vieții pacientului. Costurile medicale directe legate de atacul cerebral și cele indirecte au fost apreciate în 2008, în SUA la 65.5 miliarde de dolari.

Simptomele unui accident vascular cerebral încep de obicei brusc, de la câteva secunde până la câteva minute. Uneori, mai ales la persoanele vârstnice, debutul bolii se instalează mai lent în decurs de câteva ore. Simptomatologia clinică depinde foarte mult de zona afectată a creierului. În cele mai multe cazuri, simptomele afectează doar o parte a corpului (unilaterală).

Pierderea cunoștinței și vărsăturile, apar de obicei în AVC hemoragice și mai rar în cele de natură ischemică, din cauza presiunii intracraniene crescute în urma scurgeri de sânge din compartimentul intravascular în cel parenchimos, cu comprimare mai mult sau mai puțin intensă a creierului. Afectarea cortexului cerebral și a principalelor căi aferente sau eferente se traduce prin afazie, dizartrie, apraxie, reducerea câmpului vizual, deficite de memorie, confuzie, mișcări dezordonate, incapacitatea de a înțelege cuvintele sau sunetele, incapacitate de vorbire, etc. În cazul în care sunt afectate zonele de proiecție ale tractului spino-talamic, cortico-spinal sau lemniscul medial, pacienții prezintă hemiplegie, reducerea percepțiilor senzoriale, hipotonie, spasticitate sau hipereflexie (Susan B, 2007). Pacienții care au suferit un accident vascular cerebral major sunt, de asemenea, supuși la riscul de a avea ulterior mai multe AVC manifeste sau silențioase (Miwa K, Hoshi T, et al, 2010).

### **CAPITOLUL IV. Importanța temei. Obiectivele studiului**

Numeroase studii epidemiologice au ajutat la identificarea factorilor de risc pentru AVC și au adus dovezi convingătoare privind măsurile ce trebuie luate pentru a reduce această afecțiune. Astfel, factorii controlabili includ: hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, hipercolesterolemia, afecțiuni ale arterelor coronare, diverse afecțiuni cardiace (fibrilația atrială, endocardita), fumatul, consumul excesiv de alcool, utilizarea cocainei, lipsa activității fizice, obezitatea sau folosirea unor medicamente precum anticonceptionalele orale și terapia de înlocuire hormonală la femeile aflate la menopauză (Kaohsiung J, 2007).

Noi ne-am propus să efectuăm următoarele studii și să atingem mai multe obiective:

- un studiu clinico-statistic retrospectiv privind AVC într-un spital reprezentativ, care să evidențieze următoarele aspecte:

- raportul dintre AVC ischemice și hemoragice;
- distribuția AVC în funcție de categoriile de vârstă;
- distribuția pe sexe;
- distribuția AVC în funcție de mediul social.

- un studiu histologic asupra creierului uman provenit de la persoane diagnosticate clinic și imagistic cu AVC care au decedat în unități spitalicești, pentru a evidenția:

- modificările parenchimului cerebral la nivelul leziunii și perilezional;
- modificările arterelor meningo-cerebrale;
- modificările vaselor cerebrale mici intraparenchimotoase;

- un studiu imunohistochimic, în completarea studiului histopatologic pentru a evidenția:

- modificările neuronale și vitalitatea acestora prin utilizarea anticorpului NeuN;
- reacția celulelor astrocitare la periferia focarului hemoragic sau ischemic;
- modificările microcirculației cerebrale în focarul hemoragic sau ischemic.

## **CAPITOLUL V. Studiul clinico-statistic al AVC**

Studiul s-a efectuat un număr de 10.730 pacienți internați în Spitalul Județean de Urgență din Pitești în perioada 1 ianuarie 2007-31 decembrie 2011, diagnosticați clinic și imagistic cu AVC. Numărul pacienților cu AVC ischemice a fost de 9184 (85.59%), în timp ce AVC hemoragice au fost în număr de 1546 (14.41%).

Dacă distribuția anuală a AVC nu a prezentat variații semnificative, dar distribuția cazurilor *în funcție de sex* a arătat diferențe majore între sexe. Astfel, numărul de AVC ischemice înregistrate la femei a fost de 4634 (50,46%), în timp ce numărul de pacienți de sex masculin a fost de 4550 (49,54%); numărul de femei cu AVC hemoragice a fost de 458 (29.65%), în timp ce numărul de AVC hemoragice înregistrate la bărbați a fost de 1088 (70,35%).

Studiul distribuției AVC pe medii de proveniență a arătat că AVC ischemice au fost ceva mai numeroase în mediul urban, unde s-au înregistrat 5281 de cazuri, reprezentând 57.2%, în timp ce în mediul rural au fost numai 3930 de cazuri, reprezentând 42.8%. În schimb, AVC hemoragice au predominat în mediul rural unde s-au înregistrat 967 de pacienți, reprezentând 62,5%, în timp ce în mediul urban au fost 579, reprezentând 37,5%.

HTA a fost identificată la mai mult de 50% din pacienții cu AVC, în fiecare an, iar valorile s-au menținut relativ constante. Aceste date vin să confirme faptul că modificările vasculare stau la baza AVC și ca HTA este principalul factor de risc care determină aceste modificări.

În studiul nostru, din cele 6132 cazuri de AVC cu HTA valorile tensionale au fost:

- 2423 (39.51%) de pacienți au avut TA cu valori de peste 180/mmHg, dar sub 200/120mmHg;

- 1058 (17.25%) pacienți au avut TA cu valori >200/120mmHg, de 6-8 ani;

- 2651 (43,24%) cazuri au avut TA cu valori >200/120mmHg, de circa 8-10 ani.

Tulburările de ritm cardiac, mai ales fibrilația atrială, reprezintă un alt grup de afecțiuni care pot fi asociate sau pot contribui la declanșarea AVC mai ales a celor ischemic. În studiul nostru, tulburările de ritm cardiac au fost prezente într-un procent destul de mare la persoanele cu AVC. Ele au variat de la 13,46% la 17.19% cu o medie de 15,31%. Cu alte cuvinte, unul din 6 pacienți cu AVC a avut tulburări de ritm cardiac, ceea ce ne face să conchidem că aceste afecțiuni se corelează puternic și sunt implicate în etiopatogenia AVC.

Dislipidemiile sunt unele dintre cele mai importante condiții ale apariției ateromatozei vasculare. În studiul nostru, incidența dislipidemiilor a crescut de la 17,66% în anul 2007, la 46,30% în anul 2011. Se poate spune că în 5 ani valoarea dislipemiilor a crescut mai bine de 2,5 ori, iar trendul acestora s-a menținut ascendent pe toată perioada studiată. Acest aspect poate fi explicat printr-o alimentație nesănătoasă, cu creșterea consumului de alimente bogate în grăsimi animale (grăsimi nesaturate), creșterea stresului cotidian și reducerea efortului fizic.

Din totalul de 10.730 de cazurilor de AVC ischemice și hemoragice din cei 5 ani, un număr de 1.160 de pacienți, respectiv 10,81% au prezentat și diabet zaharat.

## **CAPITOLUL VI. Aspecte microscopice ale leziunilor cerebrale la pacienții cu AVC**

Studiul histologic a fost efectuat pe un număr de 49 de pacienți, diagnosticați clinic și imagistic cu AVC, decedați în Spitalul de Urgență din Pitești în cursul anului 2011. Din aceștia, 11 au fost diagnosticați cu AVC hemoragic, iar 38 cu AVC ischemic.

În cazul AVC hemoragice aspectul microscopic a fost foarte variabil, în funcție de localizarea leziunii, cantitatea de sânge extravazat, posibil de valorile tensiunii arteriale, starea generală a sistemului vascular, tarele organice asociate etc. Hematomul intraparenchimatous a

prezentat contur extern neregulat, cu prelungiri difuze în țesutul nervos înconjurător de forme și dimensiuni variate, cel mai adesea difuzia infiltratului hemoragic făcându-se de-a lungul vaselor sanguine prin tecile perivasculare sau spațiile Virchow-Robin, deoarece aceste spații conțin cantități mici de țesut conjunctiv lax și constituie o zonă de minimă rezistență. În parenchimul cerebral au fost afectate toate structurile celulare în egală măsură: neuroni, astrocite, oligodendroglia, microglia. De asemenea, întregul neuropil din substanța cenușie a fost alterat în focarul hemoragic sau ischemic.

Deși există dovezi puternice ca în AVC moartea celulară se produce prin necroză și prin apoptoză, în centrul focarului ischemic sau hemoragic toate celulele mor prin necroză. Procesul de apoptoză a fost evidențiat la periferia focarului hemoragic sau ischemic, acolo unde lipsa de oxigen și substanțe nutritive se menține la un nivel acceptabil pentru supraviețuirea neuronală.

În zona de penumbră ischemică s-au identificat modificări neuronale diverse cum ar fi creșterea în dimensiuni a neuronilor, vacuolizarea sau granulara neuroplasmiei, dispariția nucleului sau a nucleolilor, modificarea colorabilității nucleare sau citoplasmatică. Aceste aspecte microscopice denotă modificări semnificative atât ale hialoplasmei neuronale cât și ale organelor intracelulare și în mod deosebit a corpusculilor Nissl și a mitocondriilor. Creșterea de volum a celulelor nervoase se poate datora creșterii de apă și cataboliți intracelular ca urmare a perturbării metabolismului neuronal cu alterarea funcției de barieră selectivă a membranei neuronale. O altă cauză a schimbării formei, dimensiunilor și tinctorialității celulelor nervoase, o reprezintă modificarea proteinelor intracelulare, cu agregarea unora și disiparea altora.

Moartea neuronală apare uneori prin autoliză, aspect care, din punct de vedere histologic, duce la apariția unor "fantome neuronale". Aceste fantome nu reprezintă altceva decât resturi neuronale sau chiar numai locul ocupat de neuronul degenerat. Noi considerăm că procesul de formare a "fantomelor neuronale" este destul de complex și urmare a unei stări de hipoxie cronică care perturbă progresiv metabolismul celular, transportul membranal, alterează organele intracelulare și eliberează proteinazele lizozomale care distrug neuronul în totalitate.

Acolo unde ischemia nu a depășit pragul critic și chiar în alte zone hipoxice s-au identificat semne de suferință neuronală, cu apariția unor neuroni caracteristici ischemiei cerebrale, "neuroni roșii" sau neuroni ischemici care sunt expresia unei hipoxii severe. Acidofilia citoplasmei este dată de dezintegrarea ribozomilor, a reticulului endoplasmic și a corpusculilor Nissl, cu apariția în citoplasmă a numeroase structuri proteice care sunt eozinofile.

Cei mai sensibili la hipoxie par să fie neuronii din partea superficială a substanței cenușii, acolo unde au loc procese asociative, ceea ce explică în bună măsură comportamentul psihic al pacienților care au supraviețuit unui atac ischemic. Mai mult, prin distrugerea celulelor nervoase și nevrogliilor, partea superficială a scoarței cerebrale, determină un aspect spongios. Depleția



neuronala s-a asociat cu un aspect spongios al substanței albe ca urmare a procesului de necroză a axonilor și a proceselor de demielinizare a fibrelor nervoase, proces cunoscut sub numele de leucoaraioză.

Reacția celulelor sistemului imunitar în AVC a fost extrem de variabilă de la un pacient la altul și de la o zonă la alta a parenchimului cerebral. Printre primele celule de tip imun care pătrund în focarul lezional sunt leucocitele polimorfonucleare neutrofile. Ele s-au distribuie difuz la periferia focarului hemoragic sau ischemic. Aceste celule eliberează o multitudine de factori proinflamatori care amplifică răspunsul inflamator cerebral și exacerbează în continuare leziunile cerebrale. Reacția inflamatoare poate avea consecințe negative asupra evoluției clinice a unui AVC. Este cunoscut faptul că pacienții cu accident vascular cerebral și inflamație sistemică, prezintă rezultate mai slabe din punct de vedere clinic.

## **CAPITOLUL VII. Aspecte imunohistochimice ale leziunilor cerebrale la pacienții cu AVC.**

Studiul viabilității neuronale prin utilizarea anticorpului NeuN a arătat că în focarele ischemice vechi reacția la NeuN a fost total negativă, ceea ce dovedește faptul că toți neuronii din această zonă și-au pierdut vitalitatea. În zona de penumbră ischemică, deși pe colorațiile uzuale neuronii nu par să prezinte modificări morfologice mari, reacția la NeuN a fost redusă, ceea ce dovedește o afectare semnificativă a populației neuronale din această zonă. Reacția la NeuN a fost din ce în ce mai redusă cu cât examinarea histopatologică a cuprins zone mai apropiate de focarul ischemic. Și în AVC hemoragice s-a constatat o reducere a reacției neuronilor la NeuN până la dispariția totală în jurul hematomului. O reacție diminuată a apărut și în neuronii din emisfera contralaterală, ceea ce demonstrează ca hematomul cerebral produce ischemie în emisfera contralaterală putând perturba metabolismul și funcționarea normală a neuronilor.

Evaluarea reacției astrocitelor în ACV prin utilizarea markerului GFAP a arătat că astrocitele, ca și neuronii, sunt sensibile la lipsa acută de oxigen. În centrul focarului ischemic, în zona de infarct cerebral și în zona de hemoragie cerebrală, toate celulele giale au suferit un proces intens de necroză celulară. În AVC relativ vechi, la periferia focarului lezional, s-a remarcat o creștere a numărului de astrocite, dar și o intensificare a reacției imunohistochimice. Cel mai adesea astrocitele au prezentat prelungiri lungi, groase, uneori neuniforme ca și calibru și distribuție spațială, iar corpul celular a crescut în dimensiuni. Citoplasma celulară a fost abundentă, intens reactivă la GFAP, iar nucleul a apărut mare, hipocrom, cu cromatina dispusă neomogen, aspecte microscopice care trădează o intensificare a activității astrocitare. Cunoscută și sub numele de „glioza reactivă” reacția celulelor gliale a fost extrem de intensă în zona de ”penubră ischemică”. La limita dintre ”zona de penumbră ischemică” și țesutul cerebral relativ indemn, numărul de celule

astrocitare, volumul acestora, numărul de prelungiri și reacția imunohistochimică au fost mult reduse, comparativ cu aspectul imunohistochimic din zona de penumbră ischemică.

Evaluarea microcirculației cerebrale folosind anticorpul CD31 a arătat că în AVC se produce o deteriorare rapidă a microcirculației din zona afectată, ceea ce determină extravazarea apei, proteinelor plasmatică și chiar a celulelor sanguine. În AVC vechi, la nivelul zonei de penumbră ischemică s-au pus în evidență vase de angiogeneză. Refacerea dispozitivului vascular este un proces fiziologic, esențial pentru reducerea stării de hipoxie cerebrală și reducerea distrugerii parenchimului vascular. Vasele de angiogeneză au prezentat un traiect neregulat, calibru variabil și au fost dispuse preponderent în jurul focarelor de ischemie.

### **Bibliografie selectivă**

1. Sims NR, Muyderman H. *Mitochondria, oxidative metabolism and cell death in stroke*. Biochimica et Biophysica Acta, 2009, 1802 (1): 80–91.
2. Robert AA, Zamzami MM. *Stroke in Saudi Arabia: a review of the recent literature*. Pan Afr Med J. 2014 Jan 15;17:14. eCollection 2014.
3. Kim P, Warren S, Madill H, Hadley M. *Quality of life of stroke survivors*. Qual Life Res. 1999;8 (4):293-301.
4. Clarke P, Marshall V, Black SE, Colantonio A. *Well-being after stroke in Canadian seniors: findings from the Canadian Study of Health and Aging*. Stroke. 2002; 33 (4):1016-21.
5. Pollak J, Doyle KP, Mamer L, Shamloo M, Buckwalter MS. *Stratification substantially reduces behavioral variability in the hypoxic-ischemic stroke model*. Brain Behav. 2012;2 (5):698-706.
6. Adeloye D. *An estimate of the incidence and prevalence of stroke in Africa: a systematic review and meta-analysis*. PLoS One. 2014 Jun 26;9(6):e100724.
7. Adeloye D. *An estimate of the incidence and prevalence of stroke in Africa: a systematic review and meta-analysis*. PLoS One. 2014 Jun 26;9(6):e100724.
8. Strong K, Mathers CD, Bonita R. *Preventing stroke: saving lives around the world*. Lancet Neurol (2007) 6: 182–187.
9. Arseni C, Popoviciu L. *Bolile vasculare ale creierului si maduvei spinarii. Bolile vasculare ischemice. Partea I*, Editura Academiei, 1984, pag.11-52; 465-483;
10. Arseni C. *Tratat de Neurologie*, partea I, Editura Medicala, București 1982, pag.21-36.
11. Kiernan JA. *Barr's-The human Nervous system-An anatomical viewpoint*. 9th edition. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins. 2009, 367-382
12. Dănăilă L, Golu M. *'Vascularizația arterială și venoasă a creierului'* - In Dănăilă L, Golu M, *Tratat de Neuropsihologie*, vol 1, Ed medicala, Bucuresti, 2001.
13. Noback R, Strominger NL, Ruggiero DA. *The human Nervous System-Structure and functions-sixth edition*. Humana Press, 2005, 77-89.
14. Hossmann K A, Heiss W-D - *Neuropathology and pathophysiology of stroke*. In Textbook of Stroke Medicine. Edited by Michael Brainin, Wolf-Dieter Heiss - Cambridge University Press, 2010, pg.1-27,