

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

# **TEZĂ DE DOCTORAT**

## **REZUMAT**

***ASPECTE MACROSCOPICE MICROSCOPICE ȘI  
IMUNOHISTOCHIMICE ALE ENCEFALULUI LA  
PACIENȚII TRAUMATIZAȚI ȘI EXAMINATI LA  
MEDICINĂ LEGALĂ***

**CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC,  
Prof. dr. LAURENȚIU MOGOANTĂ**

**DOCTORAND,  
Dr. CHAROULA FLOROU**

**CRAIOVA – 2015**

## **Introducere**

Traumatismele cranio-cerebrale (TCC) sunt o cauză majoră de deces și invaliditate la nivel mondial și, prin urmare, necesită măsuri de prevenire și supraveghere permanentă. TCC sunt leziuni nondegenerative, noncongenitale ale sistemului nervos central, generate de o forță mecanică externă care poate duce la deteriorarea permanentă sau temporară a funcțiilor fizice, cognitive și psihosociale, asociate cu o diminuare sau o alterare a stării de conștiență (Faul M, Coronado V, 2015; Zink BJ, 2001).

Leziuni traumatice ale creierului afectează milioane de oameni din întreaga lume. Numeroase studii au arătat că traumatismele cranio-cerebrale reprezintă o problemă de sănătate publică, atât datorita faptului că sunt considerate principala cauza de moarte violentă, dar și datorita faptului că sunt generatoare de invalidități la supraviețuitori.

## **CAPITOLUL I. Ontogeneza sistemului nervos**

Sistemul nervos central se dezvoltă în totalitatea sa din ectodermul neural ce se întinde de-o parte și de alta a liniei mediane, pe fața dorsală a discului embrionar (Nakatsu, et.al, 2000). Celulele din această zonă se alungesc, se multiplică mult mai rapid astfel că, în săptămâna a III-a de viață intrauterină se produce o îngroșare a ectodermului, formându-se o structură pluristratificată denumită placa sau lama neurală, formată de către un singur strat de celule neuroepiteliale. Numeroși factori inductori produși de celulele notocordului determină diferențierea acestei plăci, dobândind configurarea unui epitelii pseudostratificat (Saito H et al., 2004). Zonele de joncțiune între placa neurală și ectoderm poartă denumirea de joncțiuni neuro-ectodermale, ulterior ducând la dezvoltarea creștelor neurale.

Placa neurală începe să se înfunde în mezenchimul subiacent, marginile ei se apropie din ce în ce mai mult și prin fuziunea lor pe linia mediană vor genera, în săptămâna a IV-a, tubul neural. Fuziunea tubului neural începe la embrionii cu 4-6 somite. Lumenul tubului neural va da naștere canalului neural. Lateral și posterior de tubul neural, se vor dispune creștele neurale. Atât tubul neural cât și creștele neurale se vor afunda în mezenchimul subiacent, în timp ce la suprafața acestora se va reface ectodermul.

După formarea tubului neuronal, partea rostrală din creierul primordial prezintă trei dilatații dispuse retrocaudal, cunoscute drept creierul anterior primar sau prosencephalon, mesencephalon și rhombencephalon. Limitele între cele trei vezicule de creier primare sunt delimitate, de mănunchiuri de fibre dezvoltate timpuriu, orientate transversal. Dezvoltarea creierului are loc în același timp cu apariția a trei flexuri, care apar, de asemenea, înainte de închiderea tubului neural; două sunt ventral concave și una concavă dorsal.

Structurarea tubului neural se modifică progresiv atât prin elongație cât și prin extensie convergentă (Bay și Caspary 2012). Histologic, tubul neural timpuriu este compus dintr-un neuroepiteliu pseudostratificat, în care suprafețele apicale ale celulelor se confruntă cu lumenul tubului neural și suprafețele lor bazale sau externe sunt delimitate de mezenchim și de crestele neurale printr-o membrană bazală care va deveni pia mater. Inițial, fiecare celulă a tubului neural are câte un cil apical primar, imobil cu o configurație de 9 microtubuli și un sistem de transport de intraflagelar. Membrana de cilului primar exprimă receptori și canale de ioni, și modulează căi de semnalizare pentru Sst, Wnt și PDGF $\alpha$  (Lee și Gleeson, 2010). Neuroepiteliul conține celule stem care vor da naștere unor populații de neuroblaști și glioblaști.

Peretele tubului neural se va dezvolta rapid reducând treptat diametrul canalului neural, astfel că în săptămâna a VI-a de viață intrauterină, tubul neural prezintă mai multe structuri microscopice bine diferențiate: membrana limitantă internă, zona endimară sau zona proliferativă formată din neuroblaști apolari, celulele rămase se vor transforma în celule endimare când procesele multiplicative încetează, zona mijlocie sau zona manta în care migrează și se diferențiază neuroblaștii produși în zona endimară ce va deveni ulterior substanța cenușie, zona marginală formată din prelungirile neuroblaștilor din zona subiacentă care vor genera tracturile și fasciculele ascendente și descendente, ulterior cu dezvoltarea substanței albe și membrana limitantă externă. (Mogoantă et al., 2004)

Procesele de multiplicare și de migrare celulară nu se desfășoară cu aceeași intensitate pe toată grosimea tubului neural. Acest fenomen duce la apariția plăcii ventrale și dorsale formate din elemente ale zonei marginale; a două plăci bazale dispuse simetric situate în  $\frac{1}{2}$  anterioară a tubului neural și a două plăci alare situate în  $\frac{1}{2}$  posterioară a tubului neural, de-o parte și de alta a planului median. În timpul migrării radiale, neuroblaștii simpli se mișcă de la suprafața ventriculară la cea pială (Pleasure et al., 2000; Wilson et al., 2000; Nadarajah et al., 2002).

Populațiile celulare din crestele neuronale se multiplică și, odată cu neurilația care are loc în tubul neural, progresează simultan rostral și caudal. Celulele migrează din creastă spre pliciile neuronale ale creierului, înainte de închiderea tubului. Crestele neurale vor genera unele elemente ale sistemului nervos periferic (ganglionii spinali și vegetativi, celulele Schwann, celulele satelite perineuronale, celulele satelite din ganglionii vegetativi, fibrele nervoase). Tot din crestele neurale se vor diferenția melanoblastele, odontoblastele, celulele medulosuprarenale, celulele C din tiroidă și celulele sistemului APUD.

## **CAPITOLUL II. Anatomia și histofiziologia emisferelor cerebrale**

Emisferele cerebrale reprezintă cel mai dezvoltat segment al SNC, fiind un organ cu o mare complexitate structurală și funcțională. Au forma a două mase semiovoide, mai largi posterior decât anterior și ocupă peste 80% din volumul cutiei craniene.

Telencefalul sau creierul mare este împărțit în 2 emisfere cerebrale, una dreaptă și una stângă separate printr-un șanț adânc numit fisură interemisferică sau longitudinală. În partea bazală a acestei fisuri, emisferele sunt unite printr-o lamă de substanță albă numită corpul calos. Configurație externă a creierului mare are formă ovoidă, cu axul mare orientat antero-posterior. Fiecare emisferă prezintă 3 extremități sau poli, 3 fețe și 3 margini. Extremitățile sunt: anterioară (pol frontal); posterioară (pol occipital) și latero-inferioară (pol temporal). Fețele sunt: dorso-laterală aflată în raport cu bolta craniană; medială orientată spre fisura interemisferică și bazală în raport cu baza craniului. Marginile sunt: laterală, supero-medială și infero-medială.

Fețele emisferelor cerebrale prezintă numeroase șanțuri numite scizuri sau fisuri. Șanțurile adânci delimitează între ele lobi cerebrali, iar cele superficiale delimitează circumvoluțiile sau girusurile. Astfel, având suprafața cutată, creierul mare al omului este un girencefal (encefal cu girusuri), în opoziție cu creierul animalelor inferioare care are suprafața netedă, numindu-se lisencefal.

Creierul mare este alcătuit din substanța cenușie și albă. Substanța cenușie este dispusă la suprafața formând scoarța cerebrală sau cortexul cerebral, dar este prezentă și la baza emisferelor, unde alcătuiește nucleii bazali sau corpul striat. Scoarța cerebrală este alcătuită din neuroni de tip, formă și mărimi diferite, dispuși pe mai multe straturi repartizate neuniform. În afară de celulele nervoase, scoarța mai conține nevroglii, fibre nervoase și vase sangvine.

Fiecare emisferă cerebrală are câte o față superolaterală, medială și inferioară (bazală), separate prin margini supero-mediale, infero-laterale, orbital- mediane și occipital-mediale. Suprafața supero-laterală este convexă și se află sub oasele bolții craniene; lobi frontal, parietal, temporal și occipital corespund aproximativ în suprafața acestor oase de la care iau numele lor. Lobilor frontali și parietali sunt separați de lobul temporal prin șanțul lateral (Silvius).

Suprafața inferioară este împărțită de partea anterioară a șanțului lateral într-o mică parte orbitală anterioară și o zonă tentorială mai mare, posterioară. Partea orbitală este suprafața orbitală concavă a lobului frontal și se sprijină pe podeaua fosei craniene anterioare. Partea posterioară este formată din zonele bazale ale lobilor temporali și occipital și se sprijină pe podeaua fosei craniene mijloci și suprafața superioară a tentoriului cerebral, care îl separă de suprafața superioară cerebelului. Suprafața medială este plană și verticală,

separată de emisfera opusă de fisura longitudinală și falx cerebri. Anterior, emisfera cerebrală se termină cu polul frontal și temporali, iar posterior, cu polul occipital.

Șanțurile cerebrale delimitează circumvoluțiile cerebrale (girusuri), acestea sunt niște extensii ale spațiului subarahnoidian (Butler și Hodoș 2005, Sarnat și Netsky 1981, Park și colab 2007, Nishikuni și Ribas 2013, Catani și Thiebaut de Schotten 2012, Naidich et al 2013). Atunci când acestea sunt adânci și anatomic constante, ele sunt denumite fisuri. Principalele șanțuri au adâncimi de 1-3 cm..

Neuroarhitectura creierului a fost amplu studiată, iar rezultatele recente au demonstrat că există diferențe regionale ale citoarhitectoniei scoarței cerebrale care explică proprietăților fiziologice ale acestor arii (Cavaglia M et al, 2001).

Substanța albă reprezintă componenta cea mai voluminoasă a emisferelor cerebrale. Dispusă sub scoarța cerebrală, substanța albă este lipsită de neuroni, fiind formată numai din fibre nervoase învelite de teacă de mielină și celule nevroglice.

### **CAPITOLUL III. TCC - date clinico-epidemiologice**

După unele studii, anual, la nivel mondial, sunt înregistrate aproximativ 10 milioane cazuri de traumatisme cranio-cerebrale (Ghajar J, 2000; Brazinova A, Majdan M, et al, 2015).

În Statele Unite se apreciază că anual apar 1,7 milioane de TCC, din care 1,3 milioane se adresează Departamentului de Urgență unde sunt tratate aproximativ 80-92% dintre cazuri (Selassie AW, et al, 2013), necesitând circa 5,8 miliarde de dolari ca și costurile medicale directe (Centers for Disease Control and Prevention, 2014). TCC reprezintă aproximativ 40% din totalul deceselor din leziunile acute în Statele Unite, iar circa 2% din populație trăiește cu un handicap determinat de un TCC (Faul MXL, 2010).

În ceea ce privește incidența TCC, conform celor mai recente cifre de la Centrul pentru controlul și prevenirea bolilor (CDC), în Statele Unite incidența medie estimată a TCC între anii 2002 și 2006 a fost de 576,8 la 100.000 locuitori.

Mortalitatea traumatismelor cranio-cerebrale severe a fost apreciată a fi între 50-80%, mai ales la pacienții peste 60 de ani. În țările Occidentale rezultatele unor măsuri administrative au redus în ultimele decenii mortalitatea prin traumatisme cranio-cerebrale la 30-40% (Teasdale G, et al, 2012).

După unele date statistice aproximativ 5.3 milioane americani trăiesc cu o dizabilitate permanentă ca urmare a traumatismelor cranio-cerebrale grave (Thurman D, Alverson C, et al, 1999). Costul financiar este estimat la aproximativ 4 miliarde \$ pe an. Această estimare include pierderea venitului potențial al pacientului și a rudelor (care ar putea deveni îngrijitorii), costul de îngrijire acută, precum și alte cheltuieli medicale, cum ar fi îngrijirea de reabilitare continuă și ambulatorie.

#### **CAPITOLUL IV. Studiul clinico-statistic al TCC**

Studiul clinico-statistic al TCC a fost unul retrospectiv, analizându-se rapoartele de autopsie medico-legală din evidența Institutului de Medicină Legală Craiova, în perioada 2010-2014. Astfel, au fost urmărite cazurile în care TCC au fost incriminate ca și cauză de deces, fiind consemnat în rapoartele medico-legale ca și cauza medicală a morții.

În această perioadă au fost efectuate un număr de 3260 de autopsii pentru stabilirea cauzei medicale a morții la persoane traumatizate sau presupus traumatizate. Din totalul de 3260 de decese, 622 (19,07%) s-au datorat TCC.

Urmărind distribuția pe sexe a TCC s-a constatat că un număr de 478 de cazuri reprezentând 76,85%, au survenit la persoane de sex masculin și doar un număr de 144 de cazuri, reprezentând circa 23,15% la femei, raportul bărbați/femei fiind mai mare de 3/1. În ceea ce privește mediul de proveniență s-a remarcat faptul că în mediul rural s-au înregistrat 392 (63%) cazuri de TCC, în timp ce în mediul urban s-au înregistrat numai 230 (37%) cazuri, raportul rural/urban fiind de 1,7/1.

Urmărind distribuția TCC pe grupele de vârstă, s-a constatat că acestea pot apare la orice vârstă, de la nou născut până la persoane foarte vârstnice. În studiul nostru s-a remarcat o creștere semnificativă, proporțională, a cazurilor de decese prin TCC, odată cu înaintarea în vârstă. De asemenea, s-a remarcat faptul că persoanele peste 50 de ani au fost cele mai afectate de TCC grave: din 622 de cazuri cu TCC autopsiate, numărul persoanelor peste 50 de ani a fost de 334, ceea ce reprezintă un procent de 53,70%.

Cel mai mare număr de cazuri de TCC (284 cazuri, 45,66%) s-a datorat unor accidente diverse, aici fiind incluse, toate circumstanțele de producere a deceselor prin TCC (de exemplu căderile, precipitățile, agresiunile animale, căderi din vehicule, etc.). Pe locul al doilea, privind cauza de deces prin TCC s-au situat accidentele de trafic rutier cu un total de 236 de cazuri (37,94%). 27 cazuri (4,34%), TBI s-au datorat accidentelor feroviare. În ansamblu, accidentele de trafic rutier și feroviar au însumat un număr total de 263 de cazuri, reprezentând 42,28%.

Alcoolul este unul dintre factorii de risc cei mai importanți implicați în etiopatogenia TCC. Evaluând alcoolemia, 111 de indivizi cu TCC au prezentat valori ale alcoolemiei între 0,2‰ și 3‰

În ceea ce privește aspectul macroscopic al leziunilor meningocerebrale observate la examenul necroptic, la 485 cazuri s-a constatat prezența a mai multor tipuri de leziuni cerebrale asociate (leziunilor meningee, contuzii și dilacerări cerebrale, hemoragii meningocerebrale difuze, hematoame intracerebrale, revărsate sangvine intraventriculare etc); dintre acestea la 29 de cazuri s-au observat dilacerări cerebrale masive.

## **CAPITOLUL V. Studiul histologic și imunohistochimic al modificărilor cerebrale la pacienții cu TCC grave**

Materialul histologic studiat a fost reprezentat de fragmente de encefal recoltate cu ocazia efectuării autopsiei de la un număr de 35 de decedați prin TCC și examinați medico-legal. Fragmentele de encefal au fost recoltate pentru stabilirea diagnosticului anatomo-patologic și completarea diagnosticului medico-legal. Pentru studiul histologic au fost efectuate colorațiile cu hematoxină-eozină și tricromicul Goldner – Szeckeli, iar pentru studiul imunohistochimic au fost utilizați anticorpii: anti-GFAP (clona 6F2, Dako) pentru evidențierea reacției celulelor gliale; anti-CD34 (clona EP373Y Abcam) pentru evidențierea microvascularizației și anti-CD68 (clona KP1, Dako) pentru evidențierea celulelor de tip macrofagic.

Examenul microscopic al fragmentelor de țesut cerebral recoltate cu ocazia necropsiei a evidențiat o multitudine de leziuni în funcție de gravitatea impactului lezional și de timpul trecut de la traumatism la deces. Cele mai frecvente leziuni au fost hemoragiile meningee și/sau intraparenchimotoase. Hemoragiile leptomeningee recente s-au caracterizat prin infiltrarea difuză a leptomeningelui cu cantități variabile de sânge, în care hematiile au apărut intacte, în timp ce hemoragiile vechi s-au caracterizat prin prezența de hematii parțial hemolizate și a unui număr mare de macrofage. Intraparenchimos s-au evidențiat hematoame de dimensiuni variate, recente sau vechi, hemoragii petesiale difuze sau hemoragii perivasculare prin spațiile Virchow-Robin.

Examenul imunohistochimic a arătat că modificările microvascularizației cerebrale au fost foarte variabile în funcție de tipul de leziune cerebrală, vârsta pacientului, timpul scurs de la agresiune la deces. Hemoragiile leptomeningee recente sau mai vechi au determinat o reducere semnificativă a microvascularizației în parenchimul cerebral subiacent, cel mai probabil prin creșterea presiunii intracraniene. La un pacient tânăr (21 de ani) cu un traumatism cerebral vechi de șapte zile, am identificat un număr crescut de vase de angiogeneză în focarul de hemoragie intraparenchimotoasă.

Reacția celulelor sistemului macrofagic (microgii, macrofage sanguine) a fost foarte redusă în TCC recente, dar a fost foarte intensă în traumatismele mai vechi de o săptămână.

Evaluarea reacției celulelor gliale ne-a permis să remarcăm faptul că intensitatea reacției acestor celule depinde de vechimea traumatismului și de timpul scurs de la instalarea leziunilor până la decesul persoanei. În TCC recente, sub 48 de ore, reacția celulelor gliale a fost foarte redusă, în timp ce în leziunile vechi, mai ales la persoanele tinere, reacția celulelor gliale a fost foarte intensă.

## **CAPITOLUL VI. Studiul histologic și imunohistochimic al procesului de vindecare al leziunilor cerebrale după TCC penetrante**

Pentru realizarea studiului, au fost selectați 15 șobolani adulți rasa Wistar comun, cu greutatea între 270 și 310g, din Biobaza Universității de Medicină și Farmacie din Craiova, cărora li s-au provocat TCC penetrante, limitate, prin înțepare, la nivelul lobului parietal al emisferei cerebrale drepte. Apoi, animalele au fost împărțite în 3 loturi a câte 5 animale care au fost sacrificate la 1, 3 și 7 zile de la producerea traumatismului. Fixarea encefalului s-a efectuat în formol 10% timp de 5 zile, după care a fost inclus la parafină. Pentru studiul histologic a fost utilizată colorația cu hematoxină-eozină, iar pentru studiu imunohistochimic au fost anticorpii: Anti-Iba 1 (cod ab5076, Abcam) pentru determinarea reacției microgliilor și macrofagelor; anti-GFAP (cod M0761, Dako) pentru evidențierea astrocitelor; Anti-CD34 (cod. ab81289, Abcam) pentru studiul microvascularizației cerebrale; Anti-Neu N (cod: ab128886, Abcam) pentru evidențierea modificărilor neuronale.

Studiul histologic a arătat că traumatismul provocat de noi a distrus o zonă din substanța cenușie parietală, substanța albă corticală și hipocampusul, generând prin dilacerarea țesutului nervos o cavitate longitudinală cu pereții neregulați.

La 24 de ore după traumatism, în cavitatea restantă s-a observat acumularea unei cantități mari de sânge, în mod deosebit în partea profundă a plăgii, ca rezultat al distrugerii rețelei vasculare cerebrale. Suferința neuronală a apărut evidentă la 24 de la producerea leziunii. În jurul plăgii, neuronii au prezentat o multitudine de modificări morfologice de la procese de necroză celulară, cu apariția de "fantome neuronale", condensarea nucleului, vacuolizarea citoplasmei, până la fenomene de ischemie neuronală (neuroni roșii).

Astrocitele, în zona lezională au fost distruse în totalitate, iar perilezional au fost alterate parțial. Celulele sistemului macrofagic au fost primele celule care au reacționat la agresiunea traumatică, la 24 de la producerea leziunii. În experimentul nostru, perilezional, au apărut numeroase celule rotunde, de dimensiuni crescute, intens reactive la anticorpii anti-Iba1. Analiza zonei traumatizate ne-a permis să remarcăm faptul că celulele sistemului macrofagic prezente la nivelul leziunii cerebrale post-traumatice provin atât din activarea microgliilor prezente în țesutul nervos cât și din monocitele prezente în sânge. Microvascularizația cerebrală din imediata vecinătate a leziunii cerebrale a fost puternic alterată, unele capilarele sanguine apărând colabate, altele fragmentate, cu edem perivascular, cu peretele discontinuu ceea ce a permis extravazarea sângelui.

La trei zile de la producerea leziunii aria de necroză neuronală a fost mult mai extinsă, reacția la anticorpii anti-NeuN fiind absentă pe zone extinse perilezional. Reacția imunohistochimică la GFAP și Iba1 a arătat prezența a numeroase astrocite intens reactive și a celulelor de tip macrofagic, perilezional. În zona perilezională, prin utilizarea anticorpului anti-CD34 au fost identificate numeroase capilare de angiogeneză, dar și celule izolate CD34 pozitive.



Studiul microscopic al preparatelor histologice obținute la 7 zile după realizarea traumatismului cerebral a arătat că dimensiunile plăgii s-au redus ca urmare a proliferării în zona perilezională a numeroase celule mononucleare. Tot aici s-au identificat zone cu mici sufuziuni hemoragice restante și celule cu pigment hemosiderinic în citoplasmă. Evaluarea viabilității neuronilor prin utilizarea anticorpului anti-NeuN a arătat că aceștia au fost distruși pe arii largi. În parenchimul cerebral s-a identificat o populație celulară densă cu dispunere neomogenă, neordonată, care a bulversat arhitectura celulară obișnuită a cortexului cerebral. Utilizarea anticorpilor Iba1 și GFAP a demonstrat că atât la nivelul plăgii cât și perilezional a apărut un număr deosebit de mare de macrofage și astrocite reactive.

Studiul nostru a arătat că procesele de vindecare a țesutului cerebral după un TCC grav se realizează prin participarea astrocitelor, microgliilor/macrofagelor și celulelor endoteliale, în timp ce distrugerile neuronale se extind pe arii largi.

## **CAPITOLUL VI. Concluzii**

- Traumatismele cranio-cerebrale au devenit o problemă de sănătate publică îngrijorătoare, în studiul nostru ele reprezentând circa 19% din cauzele de deces prin traumatisme.
- Particularitățile lotului studiat au fost:
  - numărul foarte mare de bărbați decedați (478 de cazuri reprezentând 76,85%), comparativ cu numărul de femei (144 de cazuri, reprezentând circa 23,15%), raportul bărbați femei fiind mai mare de 3/1. Studii similare din Europa și SUA au găsit un raport între bărbați și femei de maxim 1.7/1;
  - numărul mare de TCC înregistrate în mediul rural (392 de cazuri reprezentând 63%), comparativ cu mediul urban (unde s-au înregistrat numai 230 cazuri, reprezentând 37%), raportul rural/urban fiind de 1,7/1. Cele mai multe studii epidemiologice au găsit un număr mai mare de TCC grave în mediul urban datorate traficului rutier;
  - distribuția TCC pe grupele de vârstă a arătat o creștere semnificativă, proporțională, a cazurilor de decese prin TCC, odată cu înaintarea în vârstă; toate studiile epidemiologice au găsit un procent mai mare de TCC la copii sub 10 ani și la persoanele vârstnice, peste 70 de ani;
  - consumul de alcool a reprezentat un factor de risc major. Din 252 de cazuri investigate, 111 (reprezentând 44%) aveau valori ridicate ale alcoolemiei.
  - accidentele de trafic rutier și feroviar au însumat un număr total de 263 de cazuri, reprezentând 42,28%.
- Cele mai multe TCC s-au soldat cu leziuni complexe; astfel, la 485 cazuri s-a constatat prezența a mai multor tipuri de leziuni cerebrale asociate (leziuni meninge: contuzii și dilacerări cerebrale, hemoragii meningo-cerebrale difuze, hematoame intracerebrale,

revărsate sangvine intraventriculare).

- Examenul histopatologic și imunohistochimic a evidențiat complexitatea leziunilor traumatice la nivel tisular și celular.
- Studiul histopatologic experimental pe animalul de experiență a arătat posibilitatea de vindecare a plăgilor cerebrale penetrante, limitate cu participarea astrocitelor, microgliilor/macrofagelor și celulelor endoteliale, dar și cu extinderea distrugerilor neuronale, ceea ce explică simptomatologia neuropsihică complexă sau handicapurile persoanelor care supraviețuiesc unui TCC.

### **Bibliografie selectivă**

1. Faul M, Coronado V. Epidemiology of traumatic brain injury. *Handbook of Clin Neurol.* 2015; 127:3–13
2. Zink BJ. Traumatic brain injury outcome: concepts for emergency care. *Ann Emerg Med.* 2001; 37:318–332.
3. Nakatsu T, Uwabe C, Shiota K. Neural tube closure initiates at multiple sites: evidence from human embryos and implications for the pathogenesis of neural tube defects. *Anatomy & Embryology*; 2000, 201: 455–466.
4. Saitsu H, Yamada S, Uwabe C, Ishibashi M, Shiota K. Development of the posterior neural tube in human embryos. *Anatomy & Embryology*, 2004, 209:107– 117.
5. Bay SN, Caspary T What are those cilia doing in the neural tube? *Cilia*, 2012, 1:19.
6. Lee JH, Gleeson JG. The role of primary cilia in neuronal function. *Neurobiol Dis* 2010,38:167–72.
7. Mogoantă L, Hîncu M, Mehedinți T, Bold A. *Histologie medicală.* Aius Craiova, 2004, 11-31.
8. Pleasure S, Anderson S, Hevner, R. et al. Cell migration from the ganglionic eminences is required for the development of hippocampal GABA-ergic interneurons. *Neuron*; 2000,28: 727–740.
9. Wilson SW, Rubenstein JLR. Induction and dorsoventral patterning of the telencephalon. *Neuron*; 2000, 28: 641–651.
10. Butler AB, Hodos W. *Comparative Vertebrate Neuroanatomy: Evolution and Adaptation*, 2nd ed. Hoboken: John Wiley. 2005.
11. Park MS, Nguyen AD, Aryan HE et al. Evolution of the human brain: changing brain size and fossil record. *Neurosurgery* 2007, 60:555–62.
12. Catani M, Thiebaut de Schotten M. Surface neuroanatomy. In: *Atlas of Human Brain Connections.* New York: Oxford University Press, 2012;
13. Naidich TP, Tang CY, Ng JC et al. Surface anatomy of the cerebrum. In: Naidich TP, Castillo M, Cha S et al (eds) *Imaging of the Brain.* Philadelphia: Elsevier, Saunders; 2013, Ch. 9, pp. 128–53.
14. Cavaglia M et al Regional variation in brain capillary density and vascular response to ischemia , *Brain Research*, 2001, 190 (1-2), 81-93
15. Ghajar J. Traumatic brain injury. *Lancet.* 2000;356(9233):923–9.
16. Brazinova A, Majdan M, Leitgeb J, Trimmel H, Mauritz W; Austrian Working Group on Improvement of Early TBI Care. Factors that may improve outcomes of early traumatic brain injury care: prospective multicenter study in Austria. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2015 Jul 16;23:53.
17. Centers for Disease Control and Prevention. *Data & Statistics (WISQARS): Cost of Injury Reports.* Atlanta, GA; 2014. Available: Accessed 21 September 2014.
18. Thurman D, Alverson C, Dunn K, Guerrero J, Sniezek J. Traumatic brain injury in the United States: a public health perspective. *J Head Trauma Rehabil* 1999;14(6):602-615

