

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „CAROL DAVILA”,
BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ LEGALĂ**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. CURCĂ GEORGE CRISTIAN

Student-doctorand:

CHIRICĂ VIOLETA-IONELA

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „CAROL DAVILA”,
BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ LEGALĂ**

**EVALUAREA NECROPTICĂ A SEVERITĂȚII LEZIUNILOR
CEREBRALE ȘI A HIPOXIEI POST-TRAUMATICE**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. CURCĂ GEORGE CRISTIAN

Student-doctorand:

CHIRICĂ VIOLETA-IONELA

2022

CUPRINS

Introducere	7
I. PARTEA GENERALĂ	11
1. Epidemiologia, Clasificarea și Biomecanica leziunilor traumatice crano-cerebrale	11
1.1 Epidemiologia leziunilor traumatice crano-cerebrale	Error! Bookmark not defined.
1.2 Definiția traumatismului crano-cerebral...	Error! Bookmark not defined.
1.3 Clasificarea traumatismelor crano-cerebrale	Error! Bookmark not defined.
1.3.1 Clasificarea în funcție de evaluarea nivelului stării de conștiență- scorul de comă Glasgow	Error! Bookmark not defined.
1.3.2 Clasificarea TCC în funcție de durata amneziei post-traumatice ...	Error! Bookmark not defined.
1.3.3 Clasificarea TCC în funcție de durata pierderii stării de conștiență	Error! Bookmark not defined.
1.3.4 Clasificarea TCC în funcție de aspectul imagistic CT – Clasificarea Marshall	Error! Bookmark not defined.
1.3.5 Clasificarea TCC în funcție de comunicarea țesuturilor craniene cu mediul exterior	Error! Bookmark not defined.
1.3.6 Clasificarea TCC în funcție de durata de apariție a efectelor traumatice și procesele fiziopatologice asociate	Error! Bookmark not defined.
1.3.7 Clasificarea TCC în funcție de caracteristicile morfologice ale leziunilor traumatice	Error! Bookmark not defined.
1.4 Biomecanica leziunilor traumatice cerebrale	Error! Bookmark not defined.
2. Traumatologia crano-cerebrală.....	Error! Bookmark not defined.
2.1 Fracturile craniene	Error! Bookmark not defined.
2.1.1 Clasificarea fracturilor craniene.....	Error! Bookmark not defined.

2.2	Hematomul extradural	Error! Bookmark not defined.
2.3	Hematomul subdural	Error! Bookmark not defined.
2.4	Hemoragia subarahnoidiană	Error! Bookmark not defined.
2.5	Contuzia cerebrală	Error! Bookmark not defined.
2.6	Dilacerarea cerebrală	Error! Bookmark not defined.
2.7	Revărsate sangvine intracraniene traumatice	Error! Bookmark not defined.
	defined.	
2.7.1	Hematomul intracerebral traumatic	Error! Bookmark not defined.
2.7.2	Hemoragia intraventriculară	Error! Bookmark not defined.
2.8	Leziunile traumatice axonale	Error! Bookmark not defined.
2.9	Edemul cerebral	Error! Bookmark not defined.
3.	Neuropatologia leziunilor traumatice cerebrale	Error! Bookmark not defined.
	defined.	
3.1	Diagnosticul histopatologic al leziunilor cerebrale hipoxic-ischemice	Error! Bookmark not defined.
3.2	Biomarkeri diagnostici și prognostici ai leziunilor traumatice cerebrale	Error! Bookmark not defined.
3.2.1	Biomarkeri ai leziunilor astro-gliale	Error! Bookmark not defined.
3.2.2	Biomarkeri ai leziunilor neuronale	Error! Bookmark not defined.
II.	CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	67
4.	Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	Error! Bookmark not defined.
5.	Metodologia generală a cercetării	Error! Bookmark not defined.
6.	STUDIUL 1: Aspecte necroptice ale traumatismelor cranio-cerebrale autopsiate în cadrul INML, Mina Minovici, București în perioada ianuarie 2017- decembrie 2018	Error! Bookmark not defined.
	defined.	
6.1	Introducere	Error! Bookmark not defined.
6.2	Scop și obiective	Error! Bookmark not defined.
6.3	Materiale și metode.....	Error! Bookmark not defined.
6.4	Rezultate.....	Error! Bookmark not defined.
6.5	Discuții.....	Error! Bookmark not defined.
7.	STUDIUL 2: Contribuții privind diagnosticul microscopic al severității leziunilor cerebrale și al hipoxiei cerebrale	13

7.1	Introducere	Error! Bookmark not defined.
7.2	Obiectivele studiului	Error! Bookmark not defined.
7.3	Materiale și metode.....	Error! Bookmark not defined.
7.3.1	Loturi de studiu.....	Error! Bookmark not defined.
7.3.2	Metodă și tehnică de lucru a preparatelor histopatologice	Error!
Bookmark not defined.		
7.4	Rezultate	Error! Bookmark not defined.
7.4.1	Aspecte microscopice histopatologice ale leziunilor cerebrale – colorația hematoxilin-eozină.....	Error! Bookmark not defined.
7.4.2	Colorația imunohistochimică- GFAP	Error! Bookmark not defined.
7.4.3	Colorația imunohistochimică- Neurofilament	Error! Bookmark not defined.
defined.		
7.4.4	Colorația imunohistochimică- β -APP	Error! Bookmark not defined.
7.4.5	Analiza Statistică A Colorațiilor Histopatologice	Error! Bookmark not defined.
defined.		
7.5	Discuții.....	Error! Bookmark not defined.
7.5.1	Discuții privind analiza imunohistochimică a GFAP	Error! Bookmark not defined.
not defined.		
7.5.2	Discuții privind analiza imunohistochimică a Neurofilamentului..	Error!
Bookmark not defined.		
7.5.3	Discuții privind analiza imunohistochimică a Proteinei Precursoră a Beta – amiloidului	Error! Bookmark not defined.
Error! Bookmark not defined.		
8.	STUDIUL 3. Prezentare de caz - Determinarea mecanismului lezional traumatic prin recompunerea craniană	Error! Bookmark not defined.
8.1	Introducere	Error! Bookmark not defined.
8.2	Prezentarea cazului	Error! Bookmark not defined.
8.2.1	Istoric:	Error! Bookmark not defined.
8.2.2	Cercetarea la fața locului	Error! Bookmark not defined.
8.2.3	Autopsia medico-legală	Error! Bookmark not defined.
8.2.4	Examenul histopatologic.....	Error! Bookmark not defined.
8.3	Discuții.....	Error! Bookmark not defined.
9.	CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE	Error! Bookmark not defined.
defined.		

9.1	Concluzii studiu 1	Error! Bookmark not defined.
9.2	Concluzii studiu 2	Error! Bookmark not defined.
9.3	Concluzii caz clinic.....	Error! Bookmark not defined.
9.4	Concluzii cercetare doctorală.....	Error! Bookmark not defined.
9.5	Contribuții personale.....	Error! Bookmark not defined.
9.6	Limitele studiului	Error! Bookmark not defined.
9.7	Posibile direcții de continuare a cercetării .	Error! Bookmark not defined.
BIBLIOGRAFIE		200

INTRODUCERE

Incidența leziunilor traumatice cranio-cerebrale este în continuă creștere de la an la an, reprezentând una dintre cele mai frecvente cauze de deces, precum și o problemă critică de sănătate publică și socio-economică [1, 2].

Traumatismul cranio-cerebral este definit drept „o alterare a funcțiilor cerebrale sau alte dovezi ale patologiei creierului, cauzate de o forță externă”[3].

Din punct de vedere clinic cea mai utilizată și rapidă metodă de evaluare a severității traumatismelor cranio cerebrale este scala de comă Glasgow (GCS) care clasifică TCC în ușoare, moderate și severe, această clasificare fiind de altfel utilă și în aprecierea prognosticului de supraviețuire [4].

Traumatismul cranio-cerebral este caracterizat de o mare heterogenitate în ceea ce privește etiopatogenia, mecanismele de producere implicate, mecanismul fiziopatologic de

evoluție, gravitatea și tratamentul. Leziunile cerebrale primare au caracter progresiv, fiind agravate atât de mecanismele fiziopatologice intrinseci cât și de cele sistemice [3-6].

Decesele cauzate de traumatismele cranio-cerebrale ocupă o parte importantă a practicii medico-legale, în aceste cazuri autopsia medico-legală fiind obligatorie conform legislației din România, articolul 185 Cod de Procedură Penală. Principalele obiective la care trebuie să răspundă expertiza medico-legală sunt reprezentate de stabilirea cauzelor decesului, mecanismul de producere al leziunilor traumatice cranio-cerebrale și contribuția lor în lanțul tanatogenerator.

Pentru a putea susține obiectiv științific caracterul cauzal sau contributiv al unei leziuni cranio-cerebrale în producerea decesului, autopsia medico-legală trebuie să obiectiveze atât leziunile cerebrale primare cât și leziunile secundare evolutive. Având în vedere mortalitatea înaltă în rândul traumatismelor cranio-cerebrale studiile privind circumstanțele de producere al leziunilor cerebrale, momentul producerii leziunilor traumatice mecanismul biomecanic implicat producerea leziunilor traumatice, precum și mecanismul fiziopatologic de producere al acestor leziuni, rămân de actualitate.

Totodată pentru stabilirea corectă a severității leziunii traumatice cerebrale și a contribuției în lanțul tanatogenerator, este necesar ca expertiza medico-legală necroptică să demonstreze modificările morfopatologice induse de hipoxia cerebrală, aspect care de asemenea prezintă un interes considerabil în practica medico-legală.

Studiul de față își propune să evalueze severitatea leziunilor traumatice cranio-cerebrale întâlnite în practica medico-legală, printr-o analiză descriptivă a caracteristicilor demografice și epidemiologice precum și a caracteristicilor morfologice atât din punct de vedere microscopic cât și microscopic prin investigații histopatologice și imunohistochimice a țesutului cerebral.

Obiectivele studiului

1. Stabilirea caracteristicilor leziunilor cranio-cerebrale, a mecanismului de producere și a circumstanțelor de producere ale acestora în raport cu constatările autopsiilor medico-legale efectuate în cazurile de TCC mortale.
2. Analiza descriptivă a severității leziunilor cranio-cerebrale în raport cu datele clinice consemnate în foile de observație clinică a cazurilor de TCC mortale, precum și cu constatările necroptice.
3. Compararea constatărilor macroscopice necroptice ale leziunilor traumatice cranio-cerebrale cu constatările imagistice diagnosticate prin examinarea CT efectuată ante-mortem.

4. Evaluarea severității leziunilor cerebrale prin analiza microscopică histopatologică cu ajutorul colorației uzuale hematoxilina-eozină efectuată pe probe de țesut prelevate de la nivelul leziunii, de la nivelul focarului de contraclovitură și de la nivelul hipocampului ipsilateral leziunii traumatice.
5. Studiul expresiei răspunsului imunocitochimic și funcțional al leziunilor corticale cerebrale utilizând anticorpi specifici proteinelor structurale din neuroni, (Neurofilamet și β -APP) prin comparația cazurilor de deces consecutive traumatismelor cranio-cerebrale cu decesele survenite din alte cauze non-cerebrale.
6. Studiul expresiei astrocitelor consecutivă leziunilor traumatice prin analiza lor imunohistochimică cu ajutorul colorației GFAP în raport cu cazurile de TCC studiate și cu cazurile martor.

Lucrarea de față este structurată în două părți. Prima parte este reprezentată de partea generală și cuprinde o descriere a aspectelor teoretice a leziunilor traumatice cranio-cerebrale precum și a stadiului actual în care se află tema cercetată, obținute în urma unei documentări bibliografice laborioase.

Cea de-a doua parte reprezintă partea de contribuție personală care include metodologia cercetării, rezultatele, discuțiile și concluziile studiului doctoral.

I. PARTEA GENERALĂ

CAPITOLUL 1. EPIDEMIOLOGIA, DEFINIȚIA ȘI CLASIFICAREA LEZIUNILOR TRAUMATICE CRANIO-CEREBRALE : În acest capitol sunt prezentate datele celor mai recente studii epidemiologice privind traumatismele cranio-cerebrale, descriind incidența și mortalitatea din rândul persoanelor care suferă anual traumatisme craniene, atât la nivelul Europei cât și la nivel global [4,7]. Totodată sunt prezentate cele mai comune definiții utilizate ale traumatismelor cranio-cerebrale, punând accentul pe cea mai recentă definiție a traumatismelor cerebrale, formulată de Menon (2010) și pe criteriile utilizate de acesta în definirea TCC, precum alterarea funcției cerebrale și semnele clinice care o caracterizează, existența unei afectări cerebrale confirmată neuro-imagistic și mecanismul de producere al leziunii cerebrale. Tot în acest capitol sunt prezentate clasificările clinice, imagistice și morfologice ale traumatismelor cranio-cerebrale precum și elementele de biomecanică implicate în determinarea efectelor traumatice.

CAPITOLUL 2. TRAUMATOLOGIA CRANIO-CEREBRALĂ: acest capitol este împărțit în 9 subcapitole, în fiecare sub capitol fiind prezentate aspectele teoretice ale

leziunilor cranio-cerebrale primare și secundare, pentru fiecare tip de leziune descriindu-se aspectele particulare epidemiologice, mecanismele fiziopatologice de apariție și evoluție, elementele de clinică în stabilirea diagnosticului, severității și prognosticului, elementele de diagnostic imagistic precum și aspectele necropsice, macroscopice și microscopice, în raport cu severitatea leziunilor cerebrale și cu evoluția lor temporală. Cunoașterea acestor aspecte are o importanță deosebită în practica medico-legală, medicul legist fiind cel care prin coroborarea aspectelor clinice ante-mortem cu aspectele post-mortem obiectivate necroptic, trebuie să stabilească mecanismul de producere al leziunilor traumatice cerebrale și contribuția contribuția lor în lanțul tanatogenerator.

CAPITOLUL 3. NEUROATOLOGIA LEZIUNILOR TRAUMATICE CEREBRALE este împărțit în două subcapitole. Prima parte se axează pe descrierea hipoxiei cerebrale post-traumatice din punct de vedere al mecanismelor fiziopatologice și a modificărilor celulare consecutive hipoxiei. Datorită consumului energetic mare și activității metabolice, creierul are o sensibilitate crescută la hipoxie și hipoperfuzie, leziunile hipoxic ischemice fiind cele mai comune cauze de necroză celulară, cele mai severe disfuncții neurologice fiind consecința asocierii hipoxie- hipoperfuzie. Prezența hipoxiei cerebrale a fost raportată la aproximativ 44% dintre pacienții cu traumatisme cranio-cerebrale cu leziuni la nivelul trunchiului cerebral, cu alterări ale perfuziei cerebrale, precum și la pacienții cu traumatisme extracraniene [8]. Cele mai vulnerabile zone la hipoxie sunt hipocampul, cu precădere regiunea CA1 (sectorul Sommer), urmată de regiunea CA4 și cea mai puțin vulnerabilă, regiunea CA2, nucleii bazali, globus palidus și putamen, neuronii piramidali ai cortexului cerebral și stratul celular Purkinje de la nivelul cerebelului [9]. Modificările histologice cauzate de hipoxie pot fi observate cel mai bine la nivelul straturilor corticale trei, cinci și șase. Datorită nevoilor metabolice ridicate, neuronii sunt mai sensibili la hipoxie decât macroglia.

Cel de-al doilea subcapitol, intitulat **BIOMARKERI DIAGNOSTICI ȘI PROGNOSTICI AI LEZIUNILOR TRAUMATICE CEREBRALE**, prezintă o selecție a markerilor cu potențial în utilizarea clinică, bazată pe localizarea anatomică a leziunilor și mecanismele de producere consecutiv traumelor cerebrale, cum ar fi leziunile axonale, leziunile neuronale acute, leziunile astrogliale acute, neuroinflamația și procesele legate de amiloid. În general biomarkerii pot fi clasificați ca markeri diagnostici, prognostici și predictivi însă principalele caracteristici ale acestora sunt reprezentate de sensibilitate și specificitate. În ceea ce privește biomarkerii cerebrali, unii dintre aceștia s-au dovedit a fi

utili atât ca markeri diagnostici cât și prognostici [10]. Totodată studiile post-mortem recente sugerează că acești biomarkeri utilizați în practica clinică prezintă un potențial ridicat în aprecierea necropsică a severității leziunilor cerebrale.

II. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

În cazul suspiciunilor de TCC unde constatările necropsice nu pun în evidență existența leziunilor traumatice sau în cazul unor traumatisme cranio-cerebrale minore, evaluarea histopatologică amănunțită este necesară pentru obiectivarea unei cauze traumatice de deces.

Scopul acestui studiu este de a descrie caracteristicile leziunilor traumatice cerebrale fatale atât din punct de vedere necropsic cât și histopatologic, de a analiza severitatea leziunilor traumatice cerebrale în raport cu datele clinice medicale și cu constatările necropsice precum și de a analiza severitatea leziunilor traumatice pe preparatele microscopice cu ajutorul colorațiilor uzuale și a colorațiilor imunohistochimice relevante.

Rezultatele prezentei cercetări au la bază trei studii efectuate în cadrul INML "Mina Minovici" București, 2 studii pe loturi diferite și un studiu de caz, pentru care a fost obținut avizul Comisie de Etică a Cercetării din cadrul INML, Mina Minovici.

1. Primul studiu, ASPECTE NECROPTICE ALE TRAUMATISME CRANIO-CEREBRALE AUTOPSIALE ÎN CADRUL INSTITUTULUI NAȚIONAL DE MEDICINĂ LEGALĂ, MINA MINOVICI, BUCUREȘTI ÎN PERIOADA IANUARIE 2017-DECEMBRIE 2018, constă într-un studiu retrospectiv, observațional, bazat pe evaluarea și analiza a 3835 cazuri de autopsie medico-legală, dintre care au fost selectate

479 de decese violente a căror cauză de deces a fost reprezentată de traumatismul cranio-cerebral.

Nu au fost incluse în studiu cazurile de politraumă care asociau și leziuni traumatice cranio-cerebrale, dar care nu au intervenit în tanatogeneză sau care au avut o contribuție minoră, prin urmare nefiind consemnate în certificatul medical constatator al decesului.

Totodată au fost excluse din studiu cazurile care inițial au fost suspecte ca fiind traumatisme cranio-cerebrale dar la care autopsia a identificat o cauză patologică cerebrală.

Scopul acestui studiu a fost de a descrie caracteristicile leziunilor traumatice cranio-cerebrale fatale evidențiate cu ocazia autopsiilor medico-legale efectuate în INML București în perioada ianuarie 2017-decembrie 2018.

Pentru colectarea datelor au fost analizate rapoartele de necropsie, iar pentru cazurile care au necesitat internare anterior decesului au fost analizate și foile de observație complete precum și investigațiile radio-imagistice efectuate pe perioada internării.

Din rapoartele de autopsie, finalizate, aflate în arhiva Laboratorului de Medicină Legală Clinică și Prosectura II au fost colectate următoarele date:

- datele epidemiologice și demografice (vârstă, sex),
- date privind circumstanțele și mecanismul de producere al leziunilor traumatice,
- datele clinice (scorul GCS de la internare, durata spitalizării, aspectele clinice identificate cu ocazia efectuării investigațiilor radio-imagistice și a examinării clinice medicale),
- aspectele traumatice macroscopice identificate cu ocazia necropsiei,
- aspectele histopatologice cranio-cerebrale rezultate în urma analizei microscopice solicitate cu ocazia efectuării autopsiei ,

Datele au fost colectate cu ajutorul programului Microsoft Excel –Office 2019 și analizate folosind Microsoft Excel- Office 2019 și IBM SPSS Statistics 24.0

Rezultate

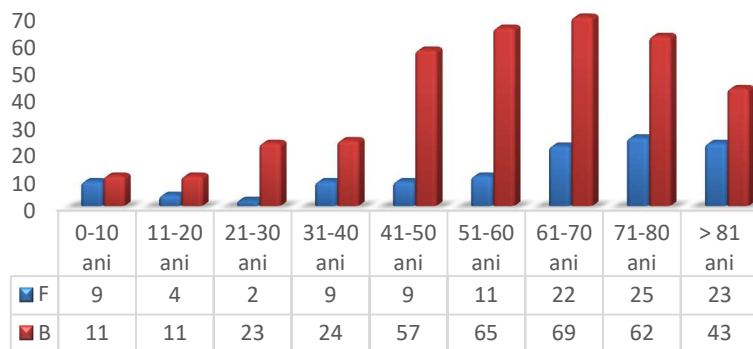
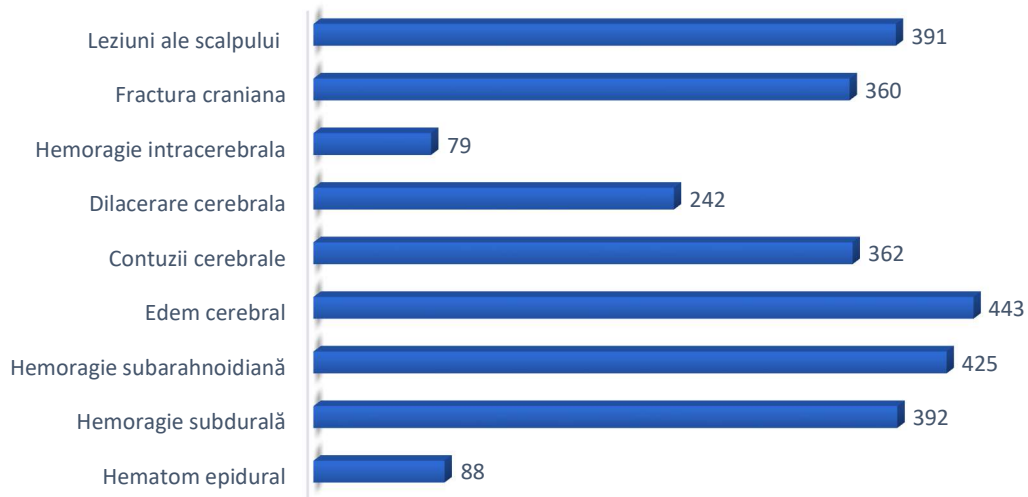


Fig 6.4.Reprezentare grafică a distribuției cazurilor studiate pe grupe de vârstă și sexe

În lotul studiat, populația masculină a prevalat, raportul bărbați: femei fiind de 3:1 , aspecte regăsite și în alte studii epidemiologice efectuate [4]. În acest studiu, media de vârstă a persoanelor care au suferit un TCC a fost de 58 de ani, cu extreme situate între 2 și 97 de ani, cu un maxim atins între vârstele 61 și 70 de ani. Acest lucru susține teoria de schimbare a patternului de vârstă, descris de Roozenbeek [11] de la vârstele tinere la populația vârstnică, în prezent TCC afectând mai frecvent acest grup ca urmare a căderilor. La momentul actual prezența unui TCC ușor reprezintă un factor semnificativ de risc de deces, în special la persoanele vârstnice [12].

Principalele circumstanțe de producere a leziunilor traumatice cranio-cerebrale sunt reprezentate de accidentele rutiere și de căderile de la același nivel. În lotul studiat, 120 de cazuri au fost diagnosticate la momentul admisiei în unitatea medicală ca ” TCC în condiții neprecizate”. Datele de anchetă ulterioare corelate cu constatările necroptice au arătat că în aceste situații leziunile traumatice au fost produse ca urmare a căderilor de la același nivel, ceea ce semnifică, că în lotul studiat căderea reprezintă principala circumstanță de producere a leziunilor traumatice. Cele mai rar întâlnite situații de producere a leziunilor traumatice cranio-cerebrale au împușcările și TCC ca urmare a exploziilor.

Am observat că traumatismele produse prin accidentele rutiere sunt mai frecvent întâlnite la persoanele tinere cu vârsta sub 50 de ani, în timp ce căderile a reprezentat principala circumstanță de producere a TCC la persoanele trecute de 60 de ani [13]. Această observație este similară cu observația lui Peeters, care susține existența unei corelații între grupele de vârstă și circumstanțele de producere a TCC [14].



Examinarea necroptică a cazurilor de TCC studiate a arătat că cele mai frecvent întâlnite leziuni traumatice cranio-cerebrale au fost hemoragia subarahnoidiană (88%), hemoragia subdurală (82%), urmate în procente apropiate de contuziile cerebrale (76%) și fracturile craniene (75%). Cele mai puțin întâlnite au fost hemoragia intraparenchimotoasă și hematomul extradural.

Cel mai comun tip de fractură craniană întâlnită a fost fractura liniară de boltă iradiată în baza craniului, care a fost prezentă în 202 cazuri din totalul de 360 de fracturi diagnosticate iar cea mai puțin întâlnită a fost fractura izolată de baza craniană, care a fost diagnosticată doar în 11 cazuri.

Examenul microscopic a diagnosticat cel mai frecvent prezența edemului cerebral în grade variate și a hemoragiei subarahnoidiene. Totodată pe preparatele microscopice s-a identificat glioză reactivă, prezentă în 65/231 și ischemie neuronală, prezentă în 52 de cazuri din cele 231 examinate histopatologic.

Analiza comparativă a leziunilor traumatiche a constatat diferențe în ceea ce privește diagnosticul acestora prin examinarea CT efectuată ante-mortem și prin examinarea macroscopică efectuată cu ocazia necropsiei. Astfel că în unele cazuri în care leziunile traumatiche cerebrale au fost diagnosticate prin examinarea CT, nu au mai fost identificate la momentul autopsiei medico-legale. Totodată prin examenul necropsic s-a stabilit prezența unor leziuni nediate diagnosticate anterior sau s-a infirmat prezența unora, precum fracturile craniene [13]. Această diferență de rezultate se poate datora localizării fracturilor, diagnosticul CT al fracturilor din fosa anterioară fiind mai dificil. În studiul de față am constatat că în 44 de cazuri examinarea CT efectuată la momentul admisionii în spital nu a

diagnosticat prezența contuziilor cerebrale deși acestea au fost identificate macroscopic la examenul necroptic.

STUDIUL 2: CONTRIBUȚII PRIVIND DIAGNOSTICUL MICROSCOPIC AL SEVERITĂȚII LEZIUNILOR CEREBRALE ȘI AL HIPOXIEI CEREBRALE

Complexitatea traumatismelor cranio-cerebrale face uneori dificilă discriminarea contribuției unui anumit tip de leziune cerebrală în lanțul tanatogenerator, mai ales în cazul traumatismelor cranio-cerebrale minore sau în cazul suspiciunilor de TCC unde examinarea necroptică nu pune în evidență existența macroscopică a leziunilor cerebrale.

Leziunile cerebrale consecutive traumatismelor cranio-cerebrale inițiază procese multiple complexe între neuroni și celulele gliale care conduc la apariția leziunilor cerebrale secundare cu rol în restaurarea plasticității creierului și remodelării acestuia. Perturbările apărute la nivelul căilor de comunicare între neuroni, astrocite și microglie reprezintă un mecanism fiziopatologic al neurodegenerării apărut ca răspuns și la procesele hipoxice ischemice consecutive traumei.

Analiza imunohistochimică și-a dovedit utilitatea de-a lungul timpului în determinarea cauzei decesului fiind astfel o metodă de investigare importantă în practica medico-legală. Studiile imunohistochimice pun în evidență nu numai modificările celulare de la nivelul țesutului cerebral lezat ci și modificările secundare globale.

Expresia proteinei acide fibrilare gliale (GFAP) în țesutul lezat este considerată a fi un marker util în identificarea a astrocitozei reactive. Astrocitele mature și diferențiate conțin rețele dense de filamente intermediare GFAP, care imediat după traumatism eliberează GFAP în spațiul extracelular și în fluidul interstițial înconjurător, devenind totodată reactive cu producerea rapidă de GFAP pentru a menține integritatea celulară. Rolul GFAP este de a menține stabilitatea astrocitelor, esențială în procesele reactive precum astroglioza și formarea cicatricilor gliale [15]

Creșterea expresiei GFAP post-traumatism poate fi rezultatul afectării filamentelor gliale ca o consecință a edemului cerebral sau a sintezei GFAP de către astrocitele fibroase situate în straturile II-VI ale cortexului cerebral [16]. În mod obișnuit, majoritatea astrocitelor protoplasmice din materia cenușie nu exprimă o cantitate suficientă de GFAP pentru a fi detectate prin investigațiile microscopice de rutină, astfel încât aceste astrocite, cu excepția regiunii CA4 a hipocampusului sunt negative [17].

Filamentele intermediare sau neurofilamentele, componente ale citoscheletului, sunt sintetizate la nivelul corpului neuronilor și se regăsesc atât la nivelul somei neuronale cât și

la nivelul dendritelor și axonilor. Deformările mecanice ale țesutului cerebral cauzate de traumele craniene afectează structura citoscheltului și implică transportul axoplasmatic prin bal. La nivelul țesutului cerebral aceste modificări sunt observate mai frecvent la nivelul zonelor de contuzie și sunt de obicei însoțite de modificări difuze ale neuronilor situați în cortexul cerebral și la nivelul hipocampului. Ionizarea axonilor și acumularea focală a neurofilamentelor [18].

β -APP este o proteină de suprafață implicată în procesele neuronale intracelulare, aderența celulară și răspunsul la traumatisme. β -APP poate fi pusă în evidență prin colorațiile imunohistochimice la nivelul axonilor deteriorați ca urmare a traumatismelor craniocerebrale, prin acumularea la acest nivel consecutivă inhibării fluxului axoplasmatic [237].

Obiective

- obiectivarea răspunsului reactiv al astrocitelor și neuronilor la trauma cerebrală, marcați cu anticorpii primari β -APP, GFAP și Neurofilament
- analiza modificărilor microscopice histopatologice și imunohistochimice de la nivelul hipocampului și evidențierea unei posibile corelații cu severitatea leziunilor cerebrale traumatiche.
- stabilirea unor posibile corelații între modificările celulare descrise imunohistochimic și durata de supraviețuire

Acest studiu este un studiu prospectiv, realizat în cadrul Institutului Național de Medicină Legală, Mina Minovici, București, în care au fost analizate o serie de 27 de cazuri medico-legale autopsiate pe parcursul anului 2021. Cele 27 de cazuri au făcut obiectul cercetărilor judiciare conform Codului de Procedură Penală din România, efectuate la solicitarea organelor de cercetare penală, astfel că prelevarea probelor de țesut a fost necesară în vederea stabilirii cauzelor de deces iar consimțământul din partea aparținătorilor nu a fost necesar. Datele colectate și utilizate în studiu pentru fiecare caz nu permit identificarea persoanei.

Cele 27 de cazuri au fost repartizate în două loturi **Lotul I de studiu** - include 21 de cazuri de traumatisme craniocerebrale produse în condiții diferite, cu aspecte macroscopice de severitate diferită și durată de supraviețuire variabilă, de la deces imediat la supraviețuire de 20 de zile. Aceste cazuri au fost repartizate în 3 subgrupuri în funcție de durata de supraviețuire în:

- 6 cazuri de traumatisme craniocerebrale cu deces acut (mai puțin de 2 ore de supraviețuire de la momentul producerii traumatismului cranian)

- 5 cazuri de traumatisme craniocerebrale cu deces subacut (durată de supraviețuire cuprinsă între 2 și 72 de ore de la momentul producerii traumatismului)

- 10 cazuri de traumatisme cranio-cerebrale cu deces tardiv (durată de supraviețuire peste 72 de ore)

Criterii de excludere lot I: Nu au fost incluse în studiu cazurile de traumatisme cranio-cerebrale cu intervenții neurochirurgicale, cazuri cu autoliză severă sau cu debut de putrefacție. **Lotul II de studiu** – lot control – 6 cazuri după cum urmează: 2 cazuri de moarte violentă prin afixie mecanică prin spânzurare și 4 cazuri de moarte neviolentă - moarte subită cardiacă cu deces imediat.

Criterii de excludere lot II: cazuri pentru care au fost aplicate măsuri de resuscitare cardio-respiratorie; cazuri de moarte subită cu istoric de traumatism cranio-cerebral în antecedentele recente.

Pentru fiecare caz inclus în lotul I au fost prelevate 3 fragmente de țesut cerebral: un fragment din focarul de la nivelul locului de impact; un fragment de țesut situat la distanță de locul de impact, în focarul de contralovitură; un fragment de la nivelul hipocampului ipsilateral leziunii traumatice.

Pentru cazurile incluse în lotul II de studiu (lotul martor) au fost recoltate 2 fragmente de țesut, de la nivelul lobului frontal drept și de la nivelul hipocampului drept.

Analiza imunohistochimică s-a făcut prin utilizarea anticorpilor anti- **GFAP**, anti- **Neurofilament**, anti- **β -APP**.

Studiul este format din două părți, o parte descriptivă a colorațiilor H-E, anti-GFAP, anti-Nf și anti **β -APP**, raportate la subgroupurile lotului I și la grupul control și o parte de analiză statistică a datelor obținute în urma analizei histopatologice, centrându-se pe intensitatea și distribuția expresiei imunohistichimice în raport cu loturile studiate și cu leziunile macroscopice obiectivate.

	TCC acut	TCC subacut	TCC tardiv	Lot martor
Sex				
B	5/6 (83.3%)	3/5 (60%)	8/10 (80%)	4/6 (66.7%)
F	1/6 (16.7%)	2/5 (40%)	2/10 (20%)	2/6 (33.3%)
Vârsta Medie[Interval]	60.5 [27.0, 73.0]	68.0 [16.0, 75.0]	68.5 [23.0, 80.0]	49.5 [36.0, 61.0]
Durata de supraviețuire (ore) Medie[interval]	0.87 [0.0, 1.83]	18.0 [3.0, 72.0]	348.0 [96.0, 480.0]	0.0 [0.0, 0.0]
IPMMedie[interval]	22.0 [16.0, 72.0]	72.0 [8.0, 96.0]	48.0 [48.0, 144.0]	22.0 [16.0, 48.0]

Tabel 7.1. Caracteristicile populației studiate

Examinarea microscopică a cazurilor de TCC comparativ cu lotul martor pune în

evidență modificări induse de hipoxie la nivelul neuronilor, de la modificări precoce precum microvacuolizarea citoplasmatică a neuronilor și a evidențierii palorii citoplasmatică până la evidențierea neuronilor intens eozinofilici (roșii), în toate cazurile de traumatisme craniocerebrale atât la nivelul leziunii cât și la nivelul fragmentului recoltat din focarul de contraclovitură, comparativ cu lotul martor, în care prezența neuronilor cu modificări induse de hipoxie a fost pusă în evidență în 66,7% din cazuri. Diferențe au fost constatate și în cazul fragmentului de hipocamp, între toate grupurile aparținând lotului de TCC comparativ cu lotul martor, cele mai multe modificări hipoxice fiind observate în lotul de TCC cu deces în perioada cuprinsă între 2 și 72 de ore (80% din cazuri) în timp ce la nivelul lotului martor modificările neuronale hipoxice de la nivelul hipocampului au fost observate doar în 33,3% din cazuri.

Glioza reactivă a fost observată microscopic în colorația uzuala H-E cel mai devreme la 18 ore de la momentul traumatismului, fiind prezentă în toate cazurile de TCC cu deces la mai mult de 72 de ore, existând astfel o corelație pozitivă înalt semnificativă statistic între severitatea gliozei reactive și durata de supraviețuire și totodată moderat pozitivă între severitatea gliozei și severitatea edemului cerebral.

	Edem cerebral	Glioza reactivă
edem leziune	1	,565**
glioza leziune	,565**	1

Tabel 7.8 corelația de asociere între severitatea edemului cerebral de la nivelul leziunii și severitatea gliozei reactive. Corelația este semnificativă la valoarea 0.01

	Expresie GFAP (L)	Densitate GFAP (L)	Expresie GFAP (CL)	Densitate GFAP (CL)	Expresie GFAP (H)	Densitate GFAP (H)
Expresie GFAP (L)		,726**	,614**	,545**	,436*	
Densitate GFAP (L)	,726**		,598**	,492**		
Expresie GFAP (CL)	,614**	,598**		,613**	,480**	
Densitate GFAP (CL)	,546**	,492**	,613**		,598**	,455*

Expresie GFAP (H)	,436*	,480**	,598**	,674**
Densitate GFAP (H)			,455*	,674**

Tabel 7.16. Corelații între modificările de intensitate și de intensitate a GFAP la nivelul fragmentelor analizate, în loturile de TCC **. Corelația este semnificativă la valoarea 0.01; *. Corelația este semnificativă la valoarea 0.05

Analiza densității și a intensității GFAP în fragmentele studiate observă că există corelații directe pozitive, semnificative statistic privind modificările de intensitate a expresiei GFAP și modificările de densitate a astrocitelor GFAP+ la nivelul fragmentelor examinate, intensitatea expresiei fiind direct influențată de creșterea numărului de celule astrocitare reactive, atât la nivelul fragmentului lezional cât și în fragmentul controlateral leziunii și în hipocamp. (Tabel 7.16.)

S-a observat că există o diferență semnificativă privind severitatea astrocitozei reactive din cazurile de TCC comparativ cu lotul martor în care nu am constatat modificări de imunopozitivitate GFAP, acestea fiind evidente doar în cazurile lotului de traumatisme. Astfel cu ajutorul analizei imunohistochemice a reacției GFAP am observat ușoare modificări de intensitate și celularitate ale astrocitelor GFAP+ chiar și în traumatismul cranio-cerebral cu deces imediat în care am constatat expresie slabă a GFAP cu o ușoară creștere a citoplasmei astrocitare, adiacent focarelor hemoragice.

La o oră de la momentul traumatismului am observat o creștere a intensității expresiei GFAP, difuză, atât la nivelul corpului astrocitar cât și la nivelul prelungirilor astrocitare, asociată cu o ușoară creștere a densității celulare. În acest caz, la nivelul hipocampului s-a identificat expresie slabă a GFAP, fiind de altfel singurul caz din lotul de TCC cu deces în perioada acută, în care s-a constatat modificări la nivelul astrocitelor din hipocamp.

În grupul de TCC cu deces în perioada subacută se observă o intensitate GFAP slabă asociată cu scăderea numărului de astrocite reactive însă fără a se observa o evoluție constantă, liniară, raportată la durata de supraviețuire. O scădere a numărului de celule reactive și expresie slabă a GFAP a fost observată și în lotul de TCC cu supraviețuire peste 72 de ore, în ziua 8 și 9 de la momentul traumatismului se observă o imunopozitivitate intensă.

O densitate scăzută a GFAP a fost observată mai frecvent în care la nivelul focarului lezional care a prezentat hemoragie subarahnoidiană, pentru care însă analiza statistică a expresiei GFAP nu a aratat o corelație între intensitatea expresiei și acest tip de hemoragie.

În studiul de față am constatat o corelație moderat pozitivă între intensitatea expresiei GFAP la nivelul astrocitelor din focarul lezional și intensitatea GFAP la nivelul astrocitelor

din focarul de contraclovitură. Între intensitatea expresiei de la nivelul leziunii și intensitatea GFAP de la nivelul hipocampului se observă o corelație slab pozitivă, în timp ce o corelație moderat pozitivă a fost observată între modificările astrocitare de la nivelul hipocampului și cele de la nivelul focarului de contraclovitură.

Corelații slab pozitive au fost identificate și între densitatea astrocitelor GFAP+ de la nivelul leziunii și densitatea astrocitelor de la nivelul fragmentului recoltat din focarul de contraclovitură.

Aceste observații sugerează că GFAP reprezintă un indicator al răspunsului astrocitar rapid apărut consecutiv leziunilor cerebrale traumatice, nu doar la nivelul leziunii traumatice și ci la nivelul întregului țesut cerebral.

Expresie crescută intensă a neurofilamentului a fost identificată în lotul de TCC cu deces mai rapid de 2 ore de la momentul traumatismului, atât la nivelul fragmentului de contuzie cerebrală cât și la nivelul fragmentului controlateral, în care se observă imunopozitivitatea neurofilamentului cu distribuție focală de intensitate moderată predominant în straturile corticale.

Modificări de intensitate a expresiei anti-NF la nivelul hipocampului am constatat în cazul cu supraviețuire de aproximativ 30 de minute, unde s-a pus în evidență expresia de intensitate moderată predominant în soma neuronilor din CA4 și expresie slabă în regiunea CA1 și subiculum.

Reacții pozitive anti-NF la nivelul somei și prelungirilor axonale au putut observate la 18 ore de la momentul traumatismului, prezente la nivelul neuronilor dispuși perilezional.

Cele mai frecvente modificări de imunoreactivitate a colorației Anti-neurofilament au fost observate la nivelul straturilor 3-5 și mai rar în stratul 6. Nu am identificat modificări la nivelul stratului 1.

Expresie β -APP pozitivă a fost identificată cel mai devreme la 30 de minute de supraviețuire de la momentul traumatismului, atât la nivelul zonei de contuzie cerebrală cât și în fragmentul controlateral, predominant în soma neuronilor din straturile 5-6. Tot la 30 de minute am identificat expresie β -APP pozitivă în neuronii din regiunea CA4, CA1 și subiculum.

Într-un singur caz de TCC cu deces la 15 zile de la momentul traumatismului am identificat 3 tipare de distribuție a expresiei β -APP, liniar -în prelungirile axonale ale neuronilor din straturile 5-4, retiformă în straturile 3-4 și focală în straturile 1-2.

În cazurile cu supraviețuire mai mare de 16 zile expresia β -APP a fost fibrilară, nespecifică.

STUDIUL 3: STUDIU DE CAZ: DETERMINAREA MECANISMULUI LEZIONAL TRAUMATIC PRIN RECOMPUNEREA CRANIANĂ

Unul dintre cele mai importante obiective ale expertizei medico-legale a fragmentelor osoase care prezintă distrucții masive este de a determina cauza morții și existența unor leziuni traumatice anterioare distrugerii, iar extremitatea cefalică este una dintre cele mai predispuse regiuni în a suferi traume prin heteroagresiune și totodată este cea care suferă cele mai multe modificări specifice arderii [20]. Cea mai comună metodă de tentativă de distrugere a cadavrului este prin incendierea clădirii în care s-a comis fapta sau prin incedierea cadavrului utilizând substanțe inflamabile. În cazul cadavrelor carbonizate modificările distructive produse de foc îngreunează nu numai identificarea victimei cât și obiectivarea leziunilor cauzatoare de moarte.

În acest studiu este prezentat un caz de omucidere urmată de incendierea cadavrului și a locului faptei. La momentul descoperirii cadavrul prezenta carbonizare severă, cutia craniană prezenta numeroase fragmente osoase de diferite dimensiuni atât la nivelul neurocraniului cât și viscerocraniului cuurme de distrucție cauzate de flăcări. Pe unele dintre fragmente s-a observat prezența țesuturilor moi cu modificări distructive. La examinarea fragmentelor osoase se constată prezența unui fragment de mici dimensiuni, care prezintă o zonă semicirculară de înfundare la nivelul tăbliei externe, iar la nivelul tăbliei interne fisuri dispuse neregulat.

Având în vedere aspectul fragmentul osos care sugera existența unei fracturi osoase prin înfundare s-a considerat utilă reconstrucția cutiei craniene, în vederea localizării acesteia.

Pentru recompunerea craniului și viscerocraniului s-a ales ca metodă recompunerea după reperele anatomice ale fiecărui fragment prin „lipirea” fragmentelor pe un „centru” de plastelina de modelaj. Astfel s-a recompus craniul și viscerocraniul în cvasitotalitatea lui, ceea ce a permis reconstituirea numeroaselor linii de fractură și a unui focar de fractură cu infundare de formă cvasicirculară, situat parietal stanga cu un diametru aproximativ de circa 3 cm.

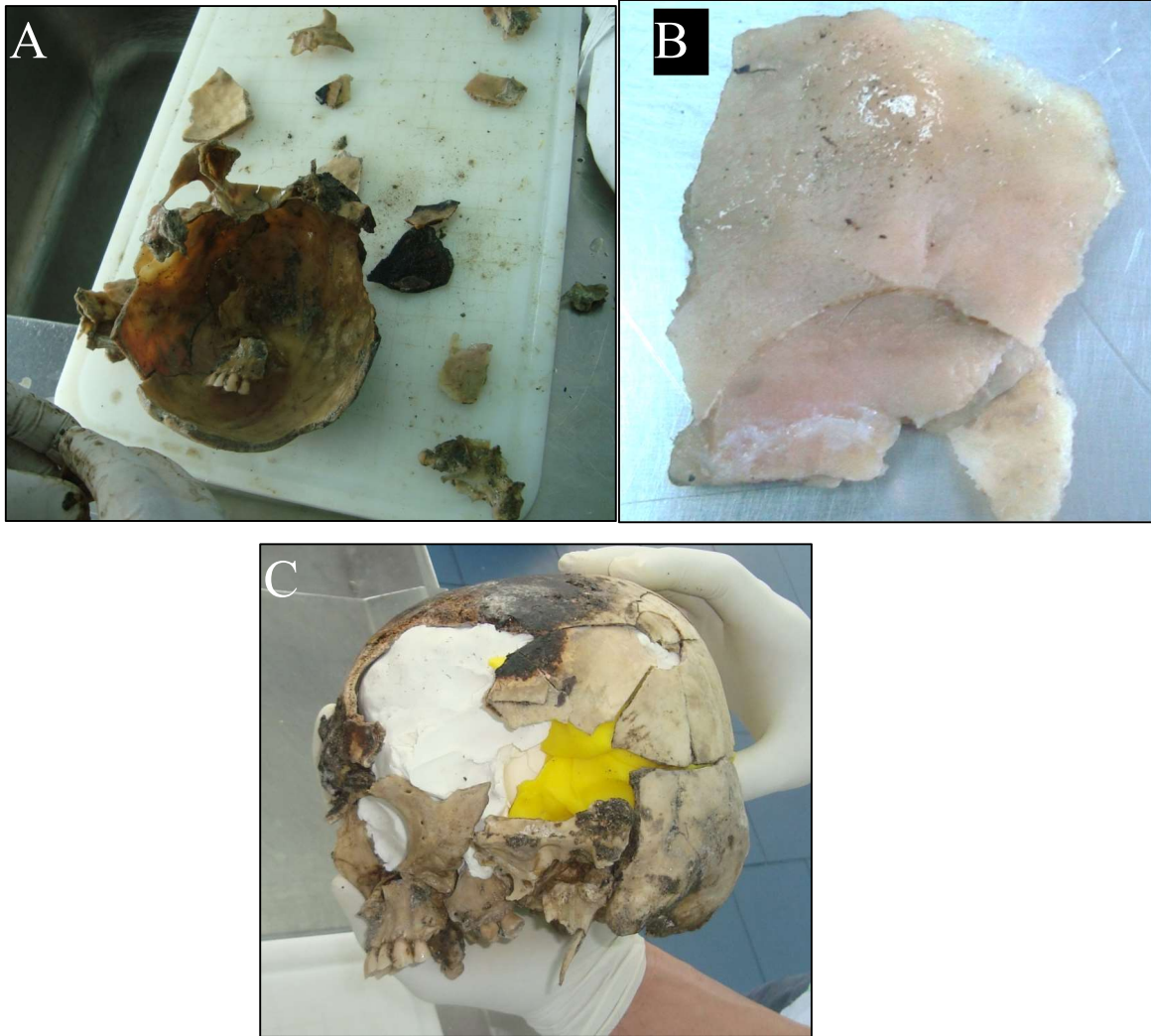


Fig. 8.5. A, B,C, - imagine de la autopsie care pun în evidență gradul de fragmentare al cutiei craniene, cu afectarea atât a neurocraniului cât și a viscerocraniului, precum și modificările distructive de ardere, B . Fragment osos de mici dimensiuni ce prezintă o ușoară înfundare la nivelul tăbliei externe, C.



Fig. 8.10. Fractură cu înfundare și ștanțare, relativ circulară, cu diametrul de 3 cm dispusă la nivel parietal stâng. Aspectul focarului de fractură și al traiectelor de fractură iradiate sugerează un impact violent cu un corp dur

Prin această metodă s-a reușit punerea în evidență a numeroaselor traiecte de fractură dispuse atât la nivelul viscerocraniului cât și neurocraniului dar cel mai important pentru expertiza medico-legală și pentru ancheta judiciară s-a putut identifica un focar de fractură situat la nivel parietal stâng, de formă rotund ovalară, cu înfundare și ștanțare, cu diametrul de 3 cm, de la nivelul căruia iradiază traiecte de fractură dispuse meridional și ecuatorial, ceea ce sugerează un impact puternic cu un corp relativ circular sau cu margini rotunjite, cu diametru cuprins între 3-5 cm. Totodată traiectele de fractură adiacente, unele fără legătură cu focarul principal sugerează lovirea repetată a extremității cefalice.

Cazul prezentat arată importanța cunoașterii modificărilor osoase și a aspectelor morfologice ale acestora, cauzate atât de acțiunea mecanică a unui agent traumatic cât și de expunerea la flăcări. Totodată arată importanța reconstrucției craniene în examinarea medico-legală a fragmentelor osoase craniene, pentru obiectivarea cauzei decesului, mai ales în lipsa țesutului cerebral.

Reconstrucția craniană permite identificarea și diferențierea aspectelor lezionale ante mortem de modificările osoase induse de căldură. Totodată prin reconstrucție craniană se pot pune în evidență fracturile radiante și convergența acestora, aspecte care nu pot fi identificate prin examinarea izolată a fragmentelor osoase.

În acest caz reconstrucția craniană a permis nu numai identificarea leziunii traumatice și a localizării acesteia ci și identificarea agentului traumatic, ale cărui caracteristici au fost sugerate de morfologia fracturii de la nivel parietal. Numărul mare de fragmente osoase s-a datorat în principal heteroagresiunii comise cu mare violență și nu doar acțiunii focului. În plus, rezultatele examenului histopatologic susțin importanța efectuării și coroborarea acestuia cu examenul macroscopic necroptic, în probarea obiectiv științifică a cauzelor decesului.

CONTRIBUȚII PERSONALE

Cercetarea de față reprezintă o analiză complexă a leziunilor traumatiche craniocerebrale fatale, în cadrul prezentei teze de doctorat fiind descrise noțiunile teoretice privind traumatismele craniocerebrale precum și stadiul actual al cercetărilor în domeniul temei abordate, prin utilizarea unor resurse bibliografice vaste și de actualitate.

Totodată tema cercetării doctorale a fost dezvoltată în partea metodologică prin efectuarea a 3 studii diferite:

Prin studiul 1 s-a obținut o descriere completă a traumatismelor cranio-cerebrale întâlnite în practica medico-legală, atât din punct de vedere al circumstanțelor și mecanismelor de producere precum și al aspectelor macro și microscopice obiectivate post-mortem. În cadrul acestui studiu am pus în evidență de asemenea și principalele discordanțe între diagnosticele ante-mortem stabilite prin examinarea imagistică și constatările necroptice.

Prin studiul 2, pentru efectuarea căruia am ales 3 imunomarkeri cu expresie celulară diferite, astrocite, neruoni și prelungiri axonale, am putut obține o imagine de ansamblu privind răspunsul celular cerebral la leziunea traumatică, atât la nivelul țesutului cerebral lezat, cât și la nivelul țesutului controlateral leziunii și la nivelul hipocampului. Totodată aceste modificări au fost descrise în raport cu durata de supraviețuire a cazurilor de TCC.

- Studiul 3- studiu reprezentat de o prezentare a unui caz complex de traumatism cranio-cerebral, a avut ca scop evidențierea importanței cunoașterii morfologiei leziunilor traumatiche osoase cerebrale care și în lipsa conținutului cranian poate indica severitatea leziunilor cerebrale produse și a rolului lor în tanatogeneză.

În cercetarea medico-legală a cazului, putea obiectiva cauza și mecanismul decesului, am folosit o metodă proprie de reconstrucție craniană, prin utilizarea plastilinei, cu ajutorul căreia am putut identificat aspectele traumatiche decisive în determinarea decesului.

Concluzii

În urma cercetării efectuate am putut formula următoarele concluzii

1. Traumatismele cranio cerebrale au cea mai crescută incidență în rândul persoanelor cu vârsta cuprinsă între 61-70 de ani, raportul bărbați: femei care suferă leziuni traumatiche cranio-cerebrale cauzatoare de deces este de 3:1, populația masculină fiind reprezentativă pentru toate grupele de vârstă studiate.
2. Aproximativ 13% din TCC decedează imediat post-traumatism iar 60% din TCC fatale sunt clasificate la momentul primei evaluări clinice drept TCC severe,

durata medie de supraviețuire fiind de 9 zile, mai mult de 50% din cazurile de TCC spitalizate având o supraviețuire cuprinsă între 2 și 10 zile.

3. Cele mai comune circumstanțe de producere ale leziunilor cerebrale sunt căderea de la același nivel și accidentele rutiere, accidentele rutiere reprezentând principala circumstanță de producere a TCC la persoanele de până în 50 de ani, în timp de căderea a fost cea mai frecventă circumstanță de producere a TCC la persoanele peste vârsta de 60 de ani.
4. Cea mai întâlnită leziune cerebrală la autopsie este hemoragia subarahnoidiană, cea mai puțin frecventă fiind hematomul intraparenchimos traumatic. 75% din cazurile de TCC autopsiate prezintă fractură craniană, fractura liniară de boltă iradiată la nivelul bazei craniene fiind diagnosticată în peste 40% din cazuri.
5. La examinarea histopatologică de rutină cel mai frecvent este diagnosticat edemul cerebral, 45% din cazurile analizate prezentând edem sever.
6. Analiza comparativă a constatărilor necroptice cu constatările imagistice arată că în medie, în aproximativ 17% dintre cazuri există discordanțe între diagnosticele ante-mortem cu cele post-mortem, cel mai frecvent fiind diagnosticat diferit edemul cerebral. În 15% din cazuri la examinarea imagistică s-a constatat omisiunea diagnosticării fracturilor craniene.
7. Modificările hipoxice avansate -neuroni mici, eozinofilici cu nuclei hiperchromi, au putut fi identificate cel mai devreme la 30 de minute de la momentul traumatismului, neuronii roșii fiind identificați cel mai devreme la 45 de minute în cortexul hemoragiei subarahnoidiene. La nivelul hipocampului modificările consecutive hipoxiei au fost observate cel mai devreme în decesul survenit la 30 de minute de la traumatism.
8. GFAP reprezintă un indicator sensibil și specific al răspunsului rapid al astrocitelor în leziunile cerebrale, răspunsul reactiv al astrocitelor de la nivelul leziunii a fost pus în evidență prin marcarea cu anticorp GFAP în toate cazurile de TCC, cel mai frecvent, expresia GFAP fiind pierdută în zonele hemoragice, crescută perilezional asociind modificări ale morfologiei celulare și a densității celulare.
9. În ceea ce privește expresia GFAP raportată la durata de supraviețuire, modificări de intensitate se constată chiar și în decesul imediat post-traumatism, în focarul lezional, în timp ce în focarul de contralovitură și la nivelul hipocampului acestea au fost observate la 30 de minute post-traumatism. La

nivelul leziunii, intensitatea crescută a expresiei GFAP a fost observată în toate grupurile aparținând lotului de TCC, în timp ce la nivelul fragmentului de țesut din focarul de contra lovitură, aceasta a fost identificată doar în grupul de TCC cu deces tardiv.

10. Afectările neuronale au fost obiectivate prin marcarea cu anti-neurofilament, acesta fiind supraexprimat în neuronii cu modificări induse de hipoxie din țesutul perihemoragic și în neuronii situați în straturile corticale 3-5 și mai rar în stratul 6., la 4 ore observându-se formarea de depozite a NF în corpul neuronal iar la 18 ore acumulare a neurofilamentului la nivelul prelungirilor axonale din cortexul cerebral.

11. Expresia pozitivă a β -APP la nivelul corpului neuronal a fost identificată în leziunile supraacute, perilezional, cel mai devreme la 30 de minute după producerea traumatismului. La nivelul axonilor reacție pozitivă a β -APP este pusă în evidență la 4 ore de la traumatism. Imunoreactivitate intensă s-a observat până la 18 ore post -traumatism, ulterior expresia fiind moderată sau slabă.

12.. În ceea ce privește utilitatea lor în datarea leziunilor traumatice, având în vedere rezultatele studiului în care s-a observat o intensitate neuniformă în raport cu durata de supraviețuire, consider că o astfel de interpretare trebuie făcută prin investigarea concomitentă a acestora, prin corelarea cu aspectele macroscopice și cu datele clinice, respectiv datele de anchetă.

Bibliografie selectivă

- [1]. Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol.* 2008 Aug;7(8):728-41.
- [2]. Rubiano AM, Carney N, Chesnut R, Puyana JC. Global neurotrauma research challenges and opportunities. *Nature.* 2015 Nov 19;527(7578):S193-7.
- [3]. Menon DK, Schwab K, Wright DW, Maas AI; Demographics and Clinical Assessment Working Group of the International and Interagency Initiative toward Common Data Elements for Research on Traumatic Brain Injury and Psychological Health. Position

statement: definition of traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010 Nov;91(11):1637-40.

[4]. Brazinova A, Rehorcikova V, Taylor MS, Buckova V, Majdan M, Psota M, Peeters W, Feigin V, Theadom A, Holkovic L, Synnot A. Epidemiology of Traumatic Brain Injury in Europe: A Living Systematic Review. *J Neurotrauma.* 2021 May 15;38(10):1411-1440.

[5]. Center for Disease Control and Prevention. Get the Facts About TBI. https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/get_the_facts.html, accesat la data de 12.07.2021

[6]. American Association of Neurological Surgeon, Traumatic brain Injury, Nitin Agarwal, Rut Thakkar, Khoi Than. <https://www.aans.org/en/Patients/Neurosurgical-Conditions-andTreatments/Traumatic-Brain-Injury> accesat la data de 12.07.2021

[7]. Dewan MC, Rattani A, Gupta S, Baticulon RE, Hung YC, Punchak M, Agrawal A, Adeleye AO, Shrime MG, Rubiano AM, Rosenfeld JV, Park KB. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2018 Apr 1:1-18.

[8]. Yan EB, Satgunaseelan L, Paul E, Bye N, Nguyen P, Agyapomaa D, Kossmann T, Rosenfeld JV, Morganti-Kossmann MC. Post-traumatic hypoxia is associated with prolonged cerebral cytokine production, higher serum biomarker levels, and poor outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2014 Apr 1;31(7):618-29. doi: 10.1089/neu.2013.3087. Epub 2014 Jan 9. PMID: 24279428;

[9]. Fugate JE. Anoxic-Ischemic Brain Injury. *Neurol Clin.* 2017 Nov;35(4):601-611. doi: 10.1016/j.ncl.2017.06.001. PMID: 28962803.

[10]. Krausz AD, Korley FK, Burns MA. The Current State of Traumatic Brain Injury Biomarker Measurement Methods. *Biosensors (Basel).* 2021 Sep 7;11(9):319. doi: 10.3390/bios11090319. PMID: 34562909; PMCID: PMC8469272.

[11]. Roozenbeek B, Maas AIR, Menon DK. Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury. *Nature Reviews Neurology.* 2013; 9(4): 231–236

[12]. Cheng PL, Lin HY, Lee YK, Hsu CY, Lee CC, Su YC. Higher mortality rates among the elderly with mild traumatic brain injury: a nationwide cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2014;22:7.

[13]. Chirică VI, Poenaru E, Curcă GC. Traumatic brain injury-Autopsy findings and comparison with antemortem CT findings. *Rom J Leg Med.* [29] 28-36 [2021] DOI: 10.4323/rjlm.2021.28

[14]. Peeters W, van den Brande R, Polinder S, Brazinova A, Steyerberg EW, Lingsma HF, Maas AI. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochir (Wien).* 2015;157(10):1683-1696.

- [15]. Eng LF. Glial fibrillary acidic protein (GFAP): the major protein of glial intermediate filaments in differentiated astrocytes. *J Neuroimmunol.* 1985 Jun;8(4-6):203-14. doi: 10.1016/s0165-5728(85)80063-1
- [16]. Eng LF, Ghirnikar RS. GFAP and astrogliosis. *Brain Pathol.* 1994 Jul;4(3):229-37. doi: 10.1111/j.1750-3639.1994.tb00838.x. PMID: 7952264.
- [17]. Walz W. Controversy surrounding the existence of discrete functional classes of astrocytes in adult gray matter. *Glia.* 2000 Aug;31(2):95-103. doi: 10.1002/1098-1136(200008)31:2<95::aid-glia10>3.0.co;2-6. PMID: 10878596.
- [18]. Hamberger A, Huang YL, Zhu H, Bao F, Ding M, Blenow K, Olsson A, Hansson HA, Viano D, Haglid KG. Redistribution of neurofilaments and accumulation of beta-amyloid protein after brain injury by rotational acceleration of the head. *J Neurotrauma.* 2003 Feb;20(2):169-78. doi: 10.1089/08977150360547080. PMID: 12675970.
- [19]. Sherriff FE, Bridges LR, Sivaloganathan S. Early detection of axonal injury after human head trauma using immunocytochemistry for beta-amyloid precursor protein. *Acta Neuropathol.* 1994;87(1):55-62. doi: 10.1007/BF00386254. PMID: 8140894.
- [20]. Fanton L, Jdeed K, Tilhet-Coartet S, Malicier D. Criminal burning. *Forensic Sci Int.* 2006 May 10;158(2-3):87-93. doi: 10.1016/j.forsciint.2005.04.040. Epub 2005 Jun 27. PMID: 15982840

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

Criteriile minimale reprezentate de publicarea a 2 articole BDI pe parcursul studiului doctoral au fost îndeplinite prin publicarea in extenso a următoarelor materiale științifice:

Reviste ISI (Thompson ISI) indexate în Web of Science Core Collection:

1. **Chirică VI. *Useful markers to assess traumatic and hypoxic brain injury.*** *Rom J Leg Med.* [25] 146-151 [2017]. DOI: 10.4323/rjlm.2017.146
<http://www.rjlm.ro/system/revista/42/146-151.pdf>

2. **Chirică VI.** Poenaru E, Curcă GC. *Traumatic brain injury-Autopsy findings and comparison with antemortem CT findings.* Rom J Leg Med. [29] 28-36 [2021] DOI: 10.4323/rjlm.2021.28
<http://www.rjlm.ro/system/revista/57/28-36.pdf>