

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: [617.75-02:616.831-001.3]-07-053.5(043.2)

VEREJAN VICTORIA

**DIAGNOSTICUL AFECȚIUNILOR VIZUALE APĂRUTE ÎN URMA
TRAUMATISMELOR CRANIO-CEREBRALE LA COPII DE VÂRSTĂ
ȘCOLARĂ**

321. 17. – OFTALMOLOGIE

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

Bendelic Eugeniu, dr.hab.șt.med.,
profesor universitar

Consultant științific:

Bernic Jana, dr. hab. șt. med.,
profesor universitar

Autor:

Chișinău, 2024

© Verejan Victoria, 2024

CUPRINS:

2

Adnotare.....	5
Lista abrevierilor.....	8
Introducere.....	10
1. Aspecte epidemiologice, etiopatogenetice, diagnostice și evolutive ale disfuncțiilor vizuale apărute în urma traumatismului cranio-cerebral la copii.....	19
1.1 Particularitățile epidemiologice și etiopatologice distinctive ale traumatismului cranio cerebral la copii.....	19
1.2 Mecanismele apariției disfuncțiilor vizuale primare și secundare: corelații neuro oftalmologice.....	25
1.2.1 Deficiențele căilor optice aferente post TCC.....	26
1.2.2 Deficiențele căilor optice eferente post TCC.....	29
1.3 Particularitățile leziunii axonale asociate traumatismului cranio-cerebral. Neuropatia optică traumatică.....	33
1.4 Semnificația clinico-paraclinică a modificărilor indicilor stresului oxidativ în urma traumatismului cranio-cerebral.....	39
1.5 Sinteza la capitolul 1.....	45
2. Materiale și metode de cercetare.....	47
2.1 Designul cercetării.....	47
2.2 Etapele evaluării oftalmologice a subiecților recrutați în studiu.....	51
2.3 Metodele de evaluare a indicilor stresului oxidativ și a protecției antioxidante.....	60
2.4 Metode de prelucrare statistică a datelor.....	62
2.5 Sinteza la capitolul 2.....	64
3. Semnificația clinico-diagnostică a modificărilor vizuale apărute la copii de vârstă școlară în urma traumatismului cranio cerebral.....	65
3.1 Particularitățile evaluării neurologice a copiilor din lotul de cercetare L ₁ și cel de referință L ₀	65
3.2 Aspecte ale utilității screeningului oftalmologic al copiilor din lotul de cercetare L ₁ și cel de referință L ₀	70
3.3 Evaluarea potențialelor vizual evocate la copii din lotul de cercetare L ₁ și cel de referință L ₀	95
3.4 Sinteza la capitolul 3.....	101

4. Semnificația clinico-diagnostică a markerilor biochimici la copii de vârstă școlară în urma traumatismului cranio-cerebral asociat cu afecțiuni ale analizatorului vizual.....	104
4.1 Modificările indicilor stresului oxidativ.....	104
4.2 Evaluarea indicilor sistemului antioxidant.....	109
4.3 Importanța diagnostică a indicilor verigii enzimaticice a stresului oxidativ și sistemului antioxidant.....	111
4.4 Sinteza la capitolul 4.....	114
5. Discuții. Concluzii. Recomandări.....	116
Bibliografie.....	122
Declarația privind asumarea răspunderii.....	147
CV-ul candidatului.....	148

ADNOTARE

Verejan Victoria “Diagnosticul afecțiunilor vizuale apărute în urma traumatismelor cranio-cerebrale la copii de vârstă școlară”, teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2024.

Structura tezei: introducere, 4 capitole, concluzii generale, bibliografie din 307 titluri, 121 pagini de text de bază, 23 tabele, 45 de figuri. Rezultatele obținute sunt publicate în 17 lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: copii, traumatism cranio-cerebral, afecțiuni vizuale, biomarkeri.

Scopul studiului: Evaluarea afecțiunilor vizuale la copii de vârstă școlară în traumatismele cranio-cerebrale.

Obiectivele cercetării:

1. Determinarea rolului traumatismelor cranio-cerebrale în apariția afecțiunilor analizatorului vizual la copiii de vârstă școlară.
2. Stabilirea particularităților clinico-paraclinice ale afecțiunilor analizatorului vizual la copii cu vârstă școlară, cauzate de traumatismele cranio-cerebrale.
3. Aprecierea gradului de informare al biomarkerilor în afecțiunile analizatorului vizual la copiii cu vârstă școlară, cauzate de traumatismele cranio-cerebrale.
4. Stabilirea rolului factorilor determinanți și favorizanți în afecțiunile analizatorului vizual la copii cu vârstă școlară, cauzate de traumatismele cranio-cerebrale.

Noutatea și originalitatea științifică a cercetării: Originalitatea studiului constă în evaluarea modificărilor vizuale, precum și a valorilor serice a parametrilor biochimici prestabiliți, ce pot apărea în urma TCC la copii de vârstă școlară.

Problema științifică importantă soluționată în teză: A fost realizat un studiu științific comparativ, cu evaluarea deficiențelor vizuale apărute la copii secundar unui TCC, cu scopul suplinirii baremului de evaluare clinică a pacientului pediatric traumatizat.

Semnificația teoretică a lucrării. Rezultatele cercetării relevă aspecte noi de abordare a pacientului pediatric post-TCC care manifestă dereglări vizuale.

Valoarea aplicativă a cercetării: Studiul poate servi drept punct de reper pentru inițierea cercetărilor care ar contribui la crearea unui algoritm corelațional al manifestărilor vizuale post TCC la copii de vârstă școlară.

Implementarea în practică: Rezultatele studiului sunt aplicate în procesul instructiv metodic în cadrul elaborării protoacoalelor și ghidurilor clinice la nivel universitar și postuniversitar.

ANNOTATION

Verejan Victoria “Diagnose of visual disturbances caused by head trauma in school aged children”, PhD thesis in medical science, Chişinău, 2024.

Structure of thesis: introduction, 4 chapters, general conclusions, bibliography of 307 titles, illustrated by 23 tables, 45 figures and has 121 pages of basic text. The results obtained are published in 17 scientific papers.

Key words: children, head trauma, visual disturbances, biomarkers.

Aim of the study: To evaluate visual disturbances in school-aged children resulted out of head trauma.

Research objectives:

1. Determine the impact of head trauma on visual disturbance appearance.
2. Determine the clinical and diagnostic peculiarities of visual disturbances in school aged children after head trauma.
3. Appreciate the impact value of biomarkers after head trauma on visual disturbances appearance in school-aged children.
4. Determine the conditions for visual disturbances appearance after head trauma.

The novelty and the scientific originality: Is to determine peculiarities of visual disturbances and evaluated biomarkers values in school-aged children after head trauma.

The scientific problem solved in the thesis: A research has been undergone on school-aged children after head injury that showed visual alterations.

Theoretical significance: Research results reveal new peculiarities of head trauma pediatric patient approach that shows visual disturbance.

The applicative value of the research: is to serve as a start point for deeper evaluation of visual alteration after head injury. The last would improve the diagnostic algorithm for school-aged children showing visual alteration after head trauma.

Implementation of the scientific results: Re-evaluating existing academic protocols and guides for a better management of patient with head trauma.

АННОТАЦИЯ

Вережан Виктория «Диагностика зрительных нарушений вызванных черепно-мозговой травмой у детей школьного возраста», диссертация кандидата медицинских наук, Кишинев, 2024

Структура диссертации: введение, 4 главы, общие выводы, библиография из 307 наименований, иллюстрированная 23 таблицами, 45 рисунками и насчитывающая 121 страниц основного текста. Полученные результаты опубликованы в 17 научных статьях.

Ключевые слова: дети, черепно-мозговая травма, нарушения зрения, биомаркеры.

Цель: оценить зрительные нарушения у детей школьного возраста вызванные черепно-мозговой травмой.

Научно-исследовательские задачи:

1. Определение роли черепно-мозговой травмы (ЧМТ) в возникновении нарушений зрения у детей школьного возраста.
2. Установление клинико-параклинических особенностей нарушений зрения у детей школьного возраста вызванных ЧМТ.
3. Оценка степени информативности биомаркеров при состояниях нарушений зрения у детей школьного возраста вызванных ЧМТ.
4. Установление роли определяющих и благоприятствующих факторов нарушений зрения у детей школьного возраста вызванных ЧМТ.

Научная оригинальность исследования: Оригинальность исследования заключается в оценке зрительных нарушениях, а также сывороточных значениях, которые могут появиться после ЧМТ у детей школьного возраста.

Важная научная задача, решенная в диссертации: Проведено сравнительное научное исследование с оценкой нарушений зрения, возникших у детей вторично после ЧМТ, с целью клинической оценки пациента.

Теоретическая значимость работы. Результаты исследования раскрывают новые аспекты подхода к педиатрическому больному после ЧМТ с нарушениями зрения.

Прикладная ценность исследования: Данная работа может послужить ориентиром для начала исследований зрительных нарушениях после ЧМТ у детей школьного возраста.

Внедрение на практике: Результаты исследования применяются в методическом учебном процессе при разработке протоколов и клинических рекомендаций на университетском уровне.

LISTA ABREVIERILOR

TCC- traumatism cranio-cerebral
ЧМТ- черепно-мозговая травма
NOT-neuropatie optică traumatică
ADP –adenozin difosfat
AG - acizi grași
AIM - albumina ischemic modificată
ATP – adenozin trifosfat
CAT - catalaza
ClO⁻ - hipoclorid
COX – ciclooxigenaza
CP - ceruloplasmină
DAM- dialdehida malonică
DZ - diabet zaharat
GPO - glutationperoxidaza
H₂O₂ - peroxidul de hidrogen
IL-6 - interleukina-6
IMA - infarctul miocardic acut
LCR – lichid cefalorahidian
LDH - lactat dehidrogenaza
LR - lanțul respirator
NAD⁺ - nicotinamid adenin dinucleotid
NADPH – nicotinamid adenin dinucleotid fosfat redus
NF-kB - factorul nuclear kappa B
NO - oxidul nitric
NO⁻ - radicalul oxidului nitric
NO₂⁻ - nitrit
NO₃⁻ - nitrat
NOS – nitric oxid-sintaza
O₂⁻ - anionul superoxid
OH[·] - radicalul hidroxil
ONOO⁻ - peroxinitritul
POL - peroxidarea lipidelor

PPOA - produși proteici de oxidare avansată

RL - radicalilor liberi

SO – stres oxidativ

SOD – superoxid dismutaza

SRN - specii reactive de azot

SRO - specii reactive de oxigen

TCC - traumatism craniocerebral

XO - xantinoxidaza

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate. Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea direcțiilor studiului.

Severitatea traumatismului cranio-cerebral (TCC) diferă mult în funcție de vârstă. Pacientul pediatric prezintă o serie de particularități structurale distinctive. Diferențele anatomice - capul mai mare în raport cu masa corporală, musculatură cervicală nedevelopată ș.a. - facilitează transmiterea forței cinetice spre creier. Acest aspect afectează răspunsul corpului copilului la traumatism. TCC determină o cascadă de reacții metabolice și inflamatorii cu consecințe locale și sistemice, care duc la ischemie cerebrală generală cu dezvoltarea edemului cerebral [1]. Traumatismele cranio-cerebrale ocupă locul de frunte în structura dizabilităților și deceselor la copii. [2]. Leziunile cerebrale asociate reprezintă una din cauzele majore a complicațiilor, dizabilității, letalității copiilor, în special în orașele mari și preponderent în urma accidentelor rutiere [3]. Contuziile sau așa-numitele traumatisme cranio-cerebrale medii, de regulă, pot cauza sechele vizuale atât acute cât și cronice, iar dacă acestea sunt repetate induc o perioadă de recuperare anevoioasă [1,4]. Deficitul vizual poate fi explicat prin mai multe modalități [5-7]. Mecanismul modificărilor vizuale are tangențe cu cel al traumatismului, care la rândul său, poate fi produs prin forțe directe sau indirecte asupra creierului, cu afectarea substanței albe, conform datelor lui Cockerham G. C. et al. [8]. Lezarea substanței albe are loc la nivel celular și subcelular. Prin urmare, hemoragiile sau leziunile organice nu pot fi diagnosticate nici chiar prin tomografie computerizată sau rezonanță magnetică nucleară, notează Suchoff I. B. et al. [9]. Brad P. Barnett et al. menționează că vârsta copilului joacă un rol important în asocierea unor sechele de lungă durată, deoarece creierul, în evoluția sa, se consideră a fi mult mai vulnerabil, datorită barierei hemato-encefalice sensibile, proprietăților elastice și gradului de mielinizare al țesutului nervos [10, 11].

Datorită unor particularități ale reglării fluxului sanguin cerebral, grupa de vârstă pediatrică este supusă declanșării sindromului specific de hipertensiune intracraniană (HIC), cauza dezvoltării căreia este congestia cerebrală (expansiune, tumefiere). În acest caz concentrația apei este înaltă în interiorul celulei nervoase, pe când în edemul cerebral clasic - în spațiul interstițial. Incidența congestiei cerebrale la pacienții pediatrici este de două ori mai înaltă decât la populația adultă, ducând la o mortalitate de 46-53%. Edemul cerebral difuz se întâlnește la peste 35% pacienți pediatrici cu vârsta de 0-4 ani și la peste 40% la cei cu vârsta cuprinsă între 4-16 ani [1].

O altă particularitate ar fi că, fluxul sanguin cerebral are o viteză mai mare (>100 ml/100 g/min) în comparație cu cea a adultului (30-40 ml/100 g/min), ceea ce îi conferă creierului o protecție mai bună împotriva unor eventuali factori nocivi [1].

Tratamentul discomfortului sesizat de pacient implică utilizarea terapiilor de reabilitare vizuală ținute spre îmbunătățirea convergenței, acomodării și motilității oculare. Press L.J. et al. raportează precum că majoritatea pacienților au menționat îmbunătățirea capacității de fixare a imaginii după aplicarea terapiei vizuale [12]. La fel, s-a determinat o îmbunătățire, atât clinică cât și statistică, a acomodării, motilității oculare și atenției vizuale [13, 14].

Majoritatea adulților ating o recuperare neurologică deplină în 1-2 săptămâni iar personalul medical lucrează în comun cu persoana afectată în stabilirea unor scopuri concrete, realiste și oportune ale tratamentului în cadrul unui program coordonat de reabilitare [15-17]. Pacienții pot prezenta simptome prolongate și o perioadă recuperatorie lungă [18-22]. Aproximativ 50%-90% dintre adulții care au suportat TCC prezintă simptome de afectare vestibulară sau disfuncție oculomotorie [23-26], însă puține studii confirmă prevalența dereglărilor vestibulo-oculare la copii și adolescenți [27, 28].

Conform datelor prezentate de către J. Johansson reiese că integritatea sistemelor vestibular, oculomotor și somatosenzorial este necesară pentru a da posibilitatea ființelor umane de a naviga și, respectiv, de a funcționa într-un mediu tridimensional complex [29]. Sistemul oculomotor este compus din legături neurale specializate, care interacționează la diferite niveluri ale axului craniospinal, pentru a asigura posibilitatea de menținere a echilibrului, de coordonare a mișcărilor globilor oculari. Sistemul oculomotor este format din organe senzoriale și organe otolitice, precum și mecanoreceptori, având capacitatea de a procesa informația primară, care apoi se proiectează la nivel de măduva spinării, SNC (nucleii bazali ai cerebelului, talamusului, cortexului cerebral, ganglionii bazali) [30, 31]. Componentele acestui proces includ reflexul vestibulo-spinal (RVOS), care determină poziția capului, gâtului și trunchiului în timpul mișcărilor dinamice.

Lezarea subsistemelor poate duce la declanșarea unor mecanisme ulterioare. Prin aceasta se explică, uneori, posibilitatea de a determina topografia exactă a modificărilor organice. Prezența vertijului, instabilitatea de echilibru, dereglarea vederii, ceață în fața ochilor sunt semne concludente de implicare a RVOS la diferite niveluri, iar aspectul morfopatologic nu poate fi elucidat pe deplin. În caz de TCC, un rol important în instalarea amețelii îl are vertijul pozițional paroxismal posttraumatic (VPPP), contuzia de labirint, fistula perilimbală, hidropul endolimfal, dereglările otolitice și dereglările vestibulare în 46% din cazuri, conform datelor prezentate de J. Johansson [29]. Senzația de vedere neclară, diplopia, dificultatea de citire sunt rezultatul afectării acomodării, motilității oculare, insuficienței de convergență, câmpului vizual și paraliziei de nervi, atestă Brad P. Barnett și R. E. Ventura [10, 11]. Fără a avea o atitudine neuroanatomică bine

argumentată referitor la complicațiile post-contuzionale, reabilitarea vizuală ar putea fi compromisă.

Wolf J. A. et al. au demonstrat că lezarea axonilor în momentul producerii TCC se întâmplă rar în impact [32]. Mai des însă, expansiunea axonilor duce la un flux neregulat de transport ionic, la sporirea concentrației ionilor de calciu în axoni și la activarea sistemului de proteoliză a calciului (*calpain proteolytic system*). Acest fapt favorizează asocierea proteolizei citoscheletale cu modificările ireversibile axonale, în special cu dezasamblarea reticulului endoplasmatic, menționează Saatman K. E. et al. [32, 33].

Creșterea concentrației de calciu în celule ar putea duce la eliberarea sporită de glutamat, ce activează receptorii N-methyl-D-aspartat și favorizează o depolarizare a neuronilor, relevă Barkhoudarian G. et al. [34]. Celulele lezate încearcă să revină la homeostazia normală prin activarea mecanismelor de transport. Metabolismul celular crescut, precum și transportul de glucoză solicită numeroase pompe membranice. Supraîncărcarea sistemului dat duce la epuizarea surselor energetice, influx sporit de Ca în mitocondrii, dereglarea metabolismului oxido-bazic, creșterea nivelului glicolizei cu supraproducerea lactatelor și o finală de acidoză locală, precum și edem.

Evolutiv, inflamația axonală devine exagerat de severă și duce la un proces numit *axotomie secundară*. La pacienții cu TCC, datele rezonanței magnetice spectrale, cele neurofiziologice și electrofiziologice demonstrează că perioada de recuperare a acestora poate fi de 30-40 zile, iar la unii pacienți poate dura chiar ani, denotă Johnson V. E. [35]. Gardner R. C. subliniază precum că vârsta pacienților joacă un rol important, deoarece creierul în dezvoltare este mult mai vulnerabil la acțiunea traumatică [36].

Disfuncțiile vizuale după TCC pot influența toate elementele vederii: acuitatea vizuală, acomodarea, câmpul vizual, fotosensibilitatea, percepția de culori, sensibilitatea la contrast, funcțiile pupilare, mișcările sacadice, memoria vizuală. Simptomele alterării pot fi prezente ca rezultat al lezării ramurilor aferente, eferente sau interimare menționează Singman E. L. și Brad P. Barnett [2, 10, 37].

Lezarea căilor aferente după TCC se poate manifesta prin dereglarea acuității vizuale, sensibilității la contrast și percepției culorii. De regulă, aceste manifestări sunt bilaterale. În caz de neuropatie optică posttraumatică sau de leziune directă a orbitei, simptomatologia poate fi unilaterală. Traumatismele directe pot fi ușor diagnosticate cu ajutorul aparatelor oftalmologice standard. La pacienții cu traumatism retrobulbar se vor suspecta semne de proptoză, ptoza, micșorarea percepției de culori, conform Singman E. L. și Brad P. Barnett [2, 10].

Disfuncțiile vizuale pot fi una din cauzele care ar determina integrarea deficitară a pacientului după TCC în activitatea de zi cu zi. Chestionarul “The Rivermead Post Concussion Symptoms” este compus din o serie de întrebări specifice, care țin de aprecierea funcției vizuale. Pacientul este rugat să determine severitatea simptomatice vizuale: cât este de încetoșată vederea sau cât de evidentă este diplopia. În cazul pacienților care au suferit TCC medie și au fost externați studiile follow-up atestă prevalent simptomatice vizuale după trei luni, încetoșarea vederii la 6,0-16,2% și diplopie 2,0-6,2%, conform studiilor lui Laborey M. et al. [30]. Studiile ce au inclus pacienți în stadiul de TCC mediu subacut relevă spasm de acomodare – 24,2-62, 0%, deficit de convergență – 23,3-56,3%, și deficit - oculomotor 6,0-51,3%, menționează Alvarez et al. [38].

Studiile caz-control care au inclus pacienți cu TCC mediu în stadiul subacut și pacienți practic sănătoși au relevat o frecvență mai înaltă a disfuncțiilor binoculare și a celor motorii (Capo-Aponte et al.) [39]. Studiul progresiv privind pacienții după TCC mediu a determinat prezența unui spasm acomodativ (23,0%) și deficit de convergență (25,0%) (Magone, M. T. et al.) [40]. Și cercetările prospective de apreciere a disfuncțiilor acomodării și cele ce țin de aprecierea insuficienței de convergență au determinat că acestea sunt mai accentuate anume la pacienții care au suferit TCC mediu, (J Johansson) [29]. Magone M. T. et al. au depistat situații în care pacienții s-au adresat cu problema dificultății în timpul lecturii atât în perioada subacută a traumei, cât și după un an [40]. Kapoor N. et al. determină o formă specifică de tehnici de stimulare în cazul pacienților după TCC, numită *reabilitare oculomotorie vizuală*, (oculomotor vision rehabilitation; OVR). Cea din urmă folosește atât tehnici combinate de antrenare motorie, cât și antrenarea atenției spre îmbunătățirea defectelor vizuale. Optometriștii antrenați în instruirea pacienților spre optimizarea divergenței/convergenței, fixării, mișcărilor sacadice optează pentru efectuarea unui anumit spectru de tehnici care implică atât antrenarea motorie, cât și perceptuală. Acest complex de exerciții ajută pacienții în a determina nu doar deficitul vizual care le este caracteristic, dar și mișcărilor motorii care le-ar putea diminua. Se pot folosi atât utilaje manuale de antrenare a acestor funcții, cât și programe specializate computerizate. Pacienții care prezintă strabism concomitent și schimbări diplopice complexe sunt tratați sub ghidajul atât al unui oftalmolog, cât și al unui neurolog/neurochirurg. Disfuncțiile convergența/divergența și rezerva acomodativă sunt sensibile la tratamentul ortoptic. Însă, atunci când folosim astfel de tehnici la un pacient care a suferit un TCC, trebuie să ținem cont de simptomatice neurologice, care poate include depresie, fatigabilitate, deficit de concentrare [41].

Publicațiile recente sugerează că nivelele serice ale markerilor stresului oxidativ (SO) - *albumina ischemic modificată (AIM)*, *produși proteici de oxidare avansată (PPOA)*, *dialdehida*

malonică (DAM), oxidul nitric (NO) și derivații lui, lactatul, sunt utili în identificarea precoce a gradului de exprimarea a SO în TCC.

În literatura de specialitate există puține studii cu privire la particularitățile clinico-paraclinice ale afecțiunilor analizatorului vizual la copiii de vârstă școlară, cauzate de traumatismele cranio cerebrale (TCC). Sunt prezentate date contradictorii privind mecanismele patobiochimice ale influenței TCC asupra gradului de severitate a afecțiunilor analizatorului vizual la copiii de vârstă școlară. De menționat, că nu s-a acordat până în prezent atenția cuvenită studiilor rolului radicalilor liberi (RL), a inflamației în patogenia TCC la copiii de vârstă școlară, la etapele evolutive ale afecțiunii, deși mai multe studii la maturi au demonstrat legătura dintre stresul oxidativ și gravitatea modificărilor markerilor biochimici după TCC. Un factor pivotal în patogeneza TCC reprezintă dereglările sistemului de protecție antioxidantă, care pot determina severitatea SO și a răspunsului inflamator și care pot avea un impact important în apariția diferitor complicații. Pe de altă parte este importantă estimarea comorbidităților care ar putea avea un impact serios în apariția afecțiunilor vizuale cauzate de traumatismele cranio cerebrale la copiii de vârstă școlară.

În general, sunt puține lucrări, sau chiar lipsesc datele cu privire la gradul de informativitate a biomarkerilor sistemului oxidativ și nu a fost stabilit rolul factorilor determinanți și favorizanți în afecțiunile analizatorului vizual la copiii cu vârstă școlară, cauzate de TCC. Această abordare ar putea oferi mai multe date necesare pentru elaborarea unui algoritm de diagnostic al afecțiunilor vizuale cauzate de TCC la copiii de vârstă școlară.

Cele menționate mai sus au determinat scopul și obiectivele cercetării.

Scopul cercetării.

Evaluarea afecțiunilor vizuale la copii de vârstă școlară în traumatismele cranio-cerebrale.

Obiectivele studiului:

1. Determinarea rolului traumatismelor cranio-cerebrale în apariția afecțiunilor analizatorului vizual la copiii de vârsta școlară.
2. Stabilirea particularitățile clinico-paraclinice ale afecțiunilor analizatorului vizual la copiii cu vârsta școlară, cauzate de traumatismele cranio-cerebrale.
3. Aprecierea gradul de informare a biomarkerilor în afecțiunile analizatorului vizual la copiii cu vârsta școlară, cauzate de traumatismele cranio-cerebrale.
4. Stabilirea rolului factorilor determinanți și favorizanți în afecțiunile analizatorului vizual la copiii cu vârsta școlară, cauzate de traumatismele cranio-cerebrale.

Relevanță

Lezarea căilor vizuale după traumatismele cranio cerebrale medii se poate manifesta prin dereglarea acuității vizuale, sensibilității la contrast și perceperea culorii. De regulă, aceste manifestări sînt bilaterale. Doar în caz de neuropatie optică posttraumatică sau leziune directă a orbitei se poate determina o simptomatologie unilaterală. Traumatismele directe pot fi ușor detectate cu ajutorul aparatajelor oftalmologice standard. Însă în caz de traumă retro-bulbară, tabloul clinic devine nespecific. Iată de ce aceasta ar trebui să fie suspectată la toți pacienții care manifestă semne de ptoză, micșorarea percepției de culori, scăderea bruscă a acuității vizuale.

Căile vizuale, de regulă, unesc și inclavează diferite trasee axonale ale creierului, ceea ce face funcțiile vizuale destul de sensibile la impactul traumatic asupra creierului. Deși majoritatea studiilor relevă faptul că simptomatologia vizuală apare în caz de leziuni traumatice moderate ale creierului, de multe ori aceasta nu poate fi confirmată prin schimbări relevante radiologice.

Prin urmare, este important de a sumariza acele disfuncții vizuale care au fost validate conform medicinei bazate pe dovezi [132]. De cele mai multe ori, leziunile traumatice ușoare și medii necesită o perioadă nu atât de lungă de spitalizare. În acest scop se propune elaborarea unui algoritm de depistare a disfuncțiilor vizuale post-TCC la copii.

Metodologia cercetării științifice. Studiul clinic a fost efectuat pe bază a **3 loturi**: L₁ – pacienți cu dereglări vizuale asociate TCC; L₀ – pacienți cu dereglări vizuale fără antecedente TCC; L₂- pacienți fără dereglări vizuale, dar după un TCC. Studiul analitic, observational, de cohortă (anii 2016-2022) a inclus 144 de cazuri.

S-au utilizat următoarele metode de cercetare: Fișa de evaluare special elaborată.

Examenul clinic oftalmologic (aprecierea acuității vizuale, refractometriei, examinarea biomicroscopica/oftalmoscopica, evaluarea câmpului vizual, testul sensibilității la contrast, potențiale visual evocate)

Evaluarea unor parametri de laborator indici a stresului oxidative și anti-oxidant.

Examenul imagistic: RMN și TC la necesitate.

Noutatea și originalitatea științifică a cercetării: Originalitatea studiului constă în evaluarea modificărilor vizuale ce pot apărea în urma TCC la copii de vîrstă școlară. La fel s-au cercetat valorile serice a parametrilor biochimici prestabiliți cu raportarea modificărilor respective la etapele TCC și impactul acestora asupra deficiențelor vizuale.

Semnificația teoretică a lucrării. Rezultatele cercetării relevă aspecte noi de abordare a pacientului pediatric post-TCC care manifestă dereglări vizuale. Acestea la rîndul său vor induce aplicarea metodelor diagnostice oportune perioadei posttraumatice și adaptarea lor specificului fiecărui pacient. La fel, studiul impune o viziune clară în interpretarea mecanismelor

patobiochimice ale TCC la copii de vârstă școlară prin prisma modificărilor oxidative evaluate prin nivelele serice ale markerilor stresului oxidativ și sistemului antioxidant.

Valoarea aplicativă a cercetării: Studiul poate servi drept punct de reper pentru inițierea unor cercetări mai aprofundate, ce ar contribui la crearea unui algoritm corelațional al manifestărilor vizuale, precum și indicilor biochimici care va permite pronosticul evoluției posibilelor complicații ale TCC la copii de vârstă școlară.

Implementarea în practică: Rezultatele studiului sunt aplicate în procesul instructiv metodic în cadrul elaborării protoacoalelor și ghidurilor clinice la nivel universitar și postuniversitar. Postulatele de bază ale lucrării pot fi luate în considerație și aplicate în medicina practică (oftalmologie, medicină de urgență, terapie intensivă, etc.) pentru diagnosticul și monitoringul copiilor cu TCC.

Volumul și structura. Teza include 121 pagini text de bază, adnotarea (în limbile română, rusă și engleză), lista abrevierilor, introducere, 4 capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie din 307 surse, declarația privind asumarea răspunderii, CV-ul autorului. Materialul ilustrativ conține 23 tabele și 45 de figuri.

Cuvinte-cheie: copii, traumatism cranio-cerebral, afecțiuni vizuale, biomarkeri.

Implementarea în practică. Rezultatele studiului sunt aplicate în procesul instructiv metodic în cadrul elaborării protoacoalelor și ghidurilor clinice la nivel universitar și postuniversitar. Postulatele de bază ale lucrării au fost aplicate în medicina practică.

Publicații la tema tezei. Materialele tezei au fost publicate în 17 lucrări științifice (2 cu titlu de monoautor), inclusiv:

- articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, categoria B – 6
- articole în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare) – 2
- articole în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova) – 2
- articole în lucrările științifico-metodice și didactice – 3

Aprobarea rezultatelor științifice. Materialele tezei au fost raportate în cadrul forumurilor științifice:

✓ **internaționale**

1. Dereglări vizuale apărute în urma traumatismului cranio-cerebral mediu la copii de vârstă școlară. **Victoria Verejan, MD.** Reuniunea Anuală a Oftalmologilor (RAO). Ediția a 58-a. Iași 18-21 mai 2022.

2. Visual disturbances following mTBI in school-aged children. **Victoria Verejan**, MD, PhD Applicant; Eugen Bendelic, MD, PhD, Professor; Jana Bernic, MD, PhD, Professor. 9th Black Sea Ophthalmological Society Congress. September 24-26, 2021.
3. Visual disturbances following brain injury in school-aged children. **Victoria Verejan**, MD, PhD Applicant; Eugen Bendelic, MD, PhD, Professor; Jana Bernic, MD, PhD, Professor. IX-a Congres al Societatii Romane de Strabologie si Oftalmopediatrie și a III-a Conferință Națională de Oftalmogenetică. 4-6 Iunie 2021.
4. Diagnose management of visual disturbances in children after head injury. **Verejan Victoria**. 3rd International Conference on Eye and Vision May 13,2021.
5. Visual disturbances following mTBI in school-aged children. **Victoria Verejan**, MD, PhD Applicant; Eugen Bendelic, MD, PhD, Professor; Jana Bernic, MD, PhD, Professor. Abstract book. Virtual WSPOS Worldwide Connect September 2020.
6. Visual disturbances diagnose in children after head trauma. **Victoria Verejan**, MD, PhD Applicant; Eugen Bendelic, MD, PhD, Professor; Jana Bernic, MD, PhD, Professor. Congresul "International Medical Congress for Students and Young Doctors" 8th edition, Chișinău, Moldova, 24-26 septembrie 2020
7. Visual disturbances diagnose in children after brain injury. **Victoria Verejan**, MD, PhD Applicant. 11th Loec Paediatric and Neuro-Ophthalmology Course. 23 February 2014. Prague,Czech Republic.

✓ **naționale**

1. Afecțiuni vizuale apărute în urma traumatismelor cranio-cerebrale la copii de vîrstă școlară. **Victoria Verejan**, MD. Conferința științifico-practică cu genericul “Actualități în oftalmologie”. Chișinău 25-26 martie 2022.
2. Conferința Republicană a Oftalmologilor cu genericul “Diagnosticul și tratamentul retinopatiei diabetice și a distrofiei retiniene congenitale” Chișinau 2017.
3. Dereglări vizuale apărute în urma traumatismelor cranio-cerebrale la copii de vîrstă școlară. **Victoria Verejan**, MD. Perspective interdisciplinare în malformațiile chirurgicale la nou-născut,copil, adolescent. Chișinău 2017
4. Reuniunea Anuală a Oftalmologilor cu genericul “Corecția optică și afecțiunile suprafeței oculare” Chișinău 2016.

✓ **Participări cu postere la foruri științifice:**

✓ **naționale**

- ✓ Visual disturbances following brain injury in school-aged children. **Victoria Verejan**, MD, PhD Applicant; Eugen Bendelic, MD, PhD, Professor; Jana Bernic, MD, PhD, Professor. Presentare poster. Conferința științifică anuală cu genericul „Cercetarea în biomedicină și sănătate, calitate și performanță” 20-22 Octombrie 2021.

Sumarul compartimentelor tezei

În **Introducere** sunt prezentate actualitatea și importanța științifico-practică a problemei abordate, sunt formulate scopul și obiectivele studiului, noutatea științifică a rezultatelor obținute, importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării, raportarea rezultatelor.

Capitolul 1. Aspecte epidemiologice, etiopatogenetice, diagnostice și evolutive ale disfuncțiilor vizuale apărute în urma traumatismului cranio-cerebral la copii cuprinde sinteza datelor din literatura de specialitate privind particularitățile clinic-paraclinice distinctive ale afecțiunilor vizuale apărute în urma traumatismelor cranio-cerebrale la copii. Sunt analizate și elucidate rolul stresului oxidativ și al modificărilor metabolice în apariția și progresarea leziunilor vizuale posttraumatice cranio-cerebrale.

Capitolul 2. Materiale și metode de cercetare include design-ul studiului, care reflectă loturile evaluate, etapele de examinare. Sunt descrise principiul metodelor de cercetare utilizate, precum și metodele de prelucrare statistică.

Capitolul 3. Semnificația clinico-diagnostică a modificărilor vizuale apărute la copii de vârstă școlară în urma traumatismului cranio cerebral evidențiază rezultatele obținute în urma cercetării cu reflectarea punctelor reper distinctive ale dereglărilor vizuale apărute în urma TCC la copii.

Capitolul 4. Semnificația clinico-diagnostică a markerilor biochimici la copii de vârstă școlară în urma traumatismului cranio-cerebral asociat cu afecțiuni ale analizatorului vizual. descrie rolului radicalilor liberi (RL), a inflamației în patogenia TCC la copiii de vârstă școlară, la etapele evolutive ale maladii conform rezultatelor cercetării.

În **Concluzii și recomandări** sunt prezentate concluziile finale bazate pe rezultatele obținute, precum și formulate recomandările practice.

1. Aspecte epidemiologice, etiopatogenetice, diagnostice și evolutive ale disfuncțiilor vizuale apărute în urma traumatismului cranio-cerebral la copii.

1.1. Particularitățile epidemiologice și etiopatologice distinctive ale traumatismului cranio cerebral la copii.

Actualmente, traumatismele cranio-cerebrale ocupă locul de frunte în structura dizabilităților și deceselor la copii [76-78].

Conform datelor din SUA [77], în fiecare an, aproximativ 100 din 100000 copii cu vârsta mai mică de 6 ani sunt supuși unui traumatism cranio-cerebral letal sau sunt internați în instituții medicale specializate. În Franța, traumatismele craniocerebrale sunt responsabile de moartea copiilor de 1-15 ani în 50% din cazurile de deces înregistrate la această vârstă, iar în Marea Britanie ajung anual la spital 1 mil. de pacienți cu traumatisme craniocerebrale, din aceștia jumătate sunt copii mai mici de 15 ani, coeficientul mortalității fiind de 9 la 100 mii pe an [77]. Conform datelor Biroului Național de Statistică din Moldova, proporția copiilor cu dereglări vizuale care au suportat traumatisme craniocerebrale constituie 40,0% ($P=0,40$) [76].

Traumatismele craniocerebrale (TCC) constituie cauza principală a deceselor și invalidității atât la copii, cât și la maturi [79].

Severitatea TCC este evaluată, de regulă, cu ajutorul Scalei Glasgow Coma (GCS), stabilită după resuscitarea inițială în 48 de ore de la traumatism. De obicei, TCC sever este definit printr-un scor GCS <9 , în timp ce un scor GCS de 9 până la 12 reprezintă un prejudiciu moderat, iar un scor GCS de 13 până la 15 se consideră a fi leziuni ușoare [80].

Unul dintre progresele majore din ultimele trei decenii în îngrijirea pacienților cu leziuni grave la nivelul craniului a fost dezvoltarea unor abordări standardizate care să respecte ghidurile internaționale și naționale. De exemplu, Fundația Brain Trauma (BTF) și-a actualizat ghidurile pentru gestionarea TCC sever în 2016 [81]. Scopul acestor repere directoare a fost de a folosi dovezile existente și de a oferi recomandări pentru un management productiv în vederea diminuării eterogenității și îmbunătățirii recuperării pacientului.

Din păcate, lipsa studiilor clinice randomizate care abordează multe aspecte ale îngrijirii pacientului cu TCC sever a demonstrat că datele existente oferă strategii de tratament relativ insuficiente. Cu toate acestea, tratamentele din secțiile cu profil neurochirurgical, în special în unitățile de terapie neurointensivă, care funcționează pe baza protocoalelor bazate pe dovezi, oferă rezultate mai bune în vederea recuperării pacienților [82].

Spectrul traumatismelor pediatrice, include accidente de autovehicule și căderi în urma unor activități școlare (lecțiile de educație fizică) și extrașcolare (sport) și a altor activități cu potențial de accidentare [83]. Consecințele TCC asupra întregului sistem vizual cunoscute la copiii de vârstă școlară includ: acuitatea vizuală compromisă, afectarea câmpurilor vizuale și a funcției oculomotorii.

Traumatismele ce cauzează afectarea funcției vizuale pot include vătămări deschise ale globului ocular și anexelor sale, care, de obicei, sunt detectate și gestionate la începutul perioadei de evaluare a pacientului. Deteriorarea țesuturilor oculare pot să apară însă, și din cauza traumatismului care nu implică direct lezarea globului ocular și anexelor sale (traumatisme închise) [84].

Prin intermediul a zeci de milioane de conexiuni bioelectrice [85], ce au proprietatea de a transmite aproximativ un milion și jumătate de mesaje simultan, analizorul vizual este mult mai complex ca formă și funcție decât oricare alt biosistem uman [86].

Din punct de vedere statistic, acesta conține mai mult de 70% dintre receptorii senzitivi ai corpului uman, iar funcția vizuală oferă aproximativ 90% din informațiile necesare activității cortexului uman [87-89].

Orice percepție vizuală reprezintă un proces complex care include o serie de abilități care pot fi dezvoltate în timp. [88].

Perecepția vizuală începe la nivelul globului ocular și a anexelor acestuia. Globul ocular este prevăzut cu elemente optice puternice, care au capacitatea de a focaliza pe rețină razele luminoase ce cad pe corneea [90].

Semnalele neuronale [91,108] prelucrate inițial de receptorii retinei sunt transmise prin axonii celulelor stratului ganglionar, [92] tracturile optice către nucleul geniculat lateral (LGN). De la LGN, semnalele continuă până la cortexul vizual primar [93], unde are loc prelucrarea ulterioară a informației vizuale [94].

Funcțiile principale ale analizatorului vizual sunt percepția luminii, a formei și culorii obiectelor înconjurătoare [95].

Cercetările în domeniu relevă date noi referitor la intervalele de parcurgere a stimulului luminos, senzației de lumină, fenomenelor de adaptare, vederii periferice și câmpului vizual, senzației de culoare și vederii binoculare [96].

Proiecția analizatorului vizual ca topografie cerebrală este în aria lobului occipital în zonele 17, 18 și 19 [97]. Cîmpul 17, aria striată, situată în fisura calcarină este aria vizuală primară având rol în perceperea formei obiectelor, contrastului de lumină. Aria 17 este înconjurată de

aria 18 parastriată cu rol în diferențierea obiectelor în mișcare, și aria 19 peristriată, cu rol de a diferenția senzațiile vizuale de moment cu cele stocate anterior. Neuronul central articulează cu celulele corticale receptoare ale lui Meynert [98].

Traiectul fibrelor nervoase ce rezultă din anumite cadrane ale câmpului vizual au o topografie diferită. Respectiv cele generate de cadranele superioare temporal și nazal parcurg traiecul mai sus de scizura calcarină, iar cele inferioare temporal și nazal respectiv mai jos de scizura calcarină [99,100].

Structura propriu-zisă a zonei vizuale a cortexului cerebral este de coloane neuronale verticale [101]. Însă, se determină zone formate din neuroni grupați în coloanele orizontale [102]. Această nuanță a fost sugerată de un studiu cu implantarea de microelectrozi în cortexul vizual primar în concordanță cu straturile sale [103].

Astfel, sistemul vizual reprezintă partea sistemului nervos central care permite procesarea imaginilor vizuale generate de globii oculari [104].

Sistemul vizual efectuează o serie de sarcini complexe pe care le vom reda în figura 1.1:

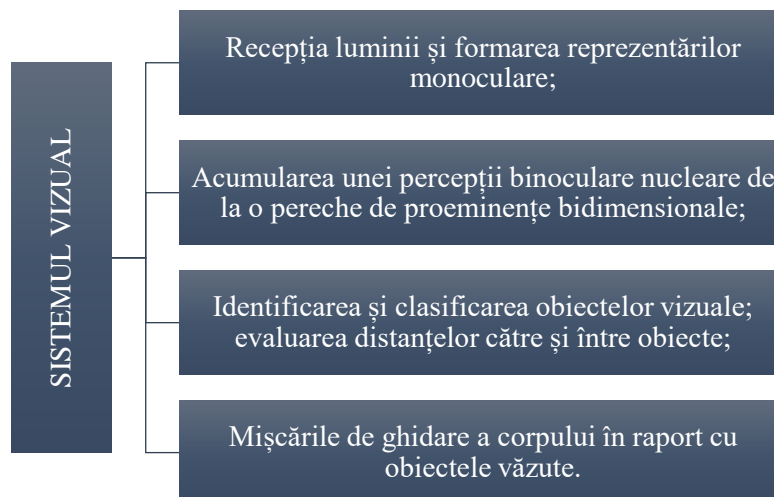


Fig. 1.1 Sarcinile complexe ale sistemului vizual [104].

Nervul optic grupează axonii celulelor ganglionare. Este considerat a fi cel de-al doilea nerv cranian și reprezintă o extindere a substanței albe cerebrale, fiind înconjurat de lichidul cefalorahidian, fibrele fiind căptușite de astroglie și oligodendroglie [104].

Chiasma optică [105] este locul unde se încrucisează aproximativ jumătate din fibrele fiecărui din cei doi nervi optici. În TCC, este foarte important să nu existe leziuni ale fibrelor eferente, care sunt greu de diagnosticat sau sesizat [106]. Acestea fac sinapsa direct cu celulele ganglionare, prin care scoarța cerebrală controlează recepția retiniană, amplificând-o sau diminuând-o în funcție de semnificația informației primite de la retina.

Tracturile optice se împart în: tractul optic accesoriu, format din fibre care duc spre tegumentul mezencefalic și tractul optic principal care duce la fel spre mezencefal, tuberculii cvadrigemeni anteriori (coliculi superiori), fie în diencefal în corpul geniculat lateral, în regiunea epitalamică, fie în hipotalamus prin fibrele retino-hipotalamice cu rol în ritmul circadian [106].

În cele din urmă, relevant este, totuși, să prezentăm succinct acuitatea vizuală, ceea ce într-un final se va dori în urma reabilitării copiilor afectați de TCC.

Precum a fost remarcat și în partea introductivă, orice leziune a creierului datorată TCC, afectează într-o măsură mai mare sau mai mica întreg sistemul vizual și în special analizatorul vizual [111], indiferent de localizarea zonei de impact [112].

Particularitățile dezvoltării sistemului vizual al vârstei școlare mici, este extrem de important pentru dezvoltarea fizică și intelectuală, dar și pentru integrarea socială a copilului post TCC [113].

În cele ce urmează, se prezintă o descriere sumară a dezvoltării vizuale normale a unui copil până la vârsta de 10 ani.

Astfel, studiile demonstrează că dezvoltarea vizuală normală a unui copil este rapidă în primele șase luni de viață și continuă în primul deceniu de viață [114]. În același timp, sistemul vizual la naștere este funcțional, dar foarte limitat. Fixarea vizuală este prezentă la nou-născuți, însă capacitatea de a urmări obiectele nu este, de obicei, dezvoltată până la vârsta de aproximativ două luni.

În primele șase luni de viață are loc dezvoltarea anatomică rapidă a globilor oculari și a căilor vizuale centrale, paralel cu progresia funcțiilor vizuale: acuității vizuale, sensibilității la contrast și distingerii culorilor [115].

Maturizarea retinei și fotoreceptorilor retinieni, mielinizarea nervilor și a tracturilor optice, creșterea densității sinaptice a cortexului vizual sunt substraturile anatomice care permit acuității vizuale de a atinge echivalentul Snellen 20/30 aproximativ la șase luni de viață [116].

Acest ritm, însă, devine mai lent după vârsta de șase luni.

Mielinizarea continuă implicând căile vizuale centrale până la vârsta de aproximativ patru ani, iar dezvoltarea cortexului vizual continuă de-a lungul primului deceniu de viață [117].

Motilitatea oculară este funcțională, dar incompletă la naștere, și se dezvoltă rapid paralel cu dezvoltarea percepției vizuale. Binocularitatea și stereopsia se dezvoltă și ele la rîndul său, însă, necesită prezența paralelismului globilor oculari [118].

În plus, pe măsură ce interesul sugarului de a explora mediul vizual crește, nevoia de mișcări voluntare ale ochilor crește și ea [119].

Un sistem integrat de mișcări voluntare și reflexe ale ochilor, care permit alinierea normală, fixarea pe obiecte de interes și mișcările de urmărire lină se dezvoltă rapid [120], astfel încât la vârsta de trei luni sugarii sunt capabili să urmărească obiectele pe verticală și orizontală [121], în timp ce ochii rămân aliniați [122]. Pe de altă parte, alinierea necorespunzătoare sau mișcările anormale ale ochilor sunt detectabile inclusiv la această vârstă, ceea ce necesită evaluare ulterioară în dinamică [123].

Diversificarea spectrului de imagini percepute de către un sugar impune o dezvoltare intensivă a corelațiilor funcționale dintre globii ocular și SNC. Această conexiune, creată de activitatea creierului, este integrată și cartografiată spre crearea senzațiilor de vedere, auz și a celor tactile. Datele sunt supuse procesării de bază în cortexul vizual occipital [124].

O reprezentare spațială [125] este creată în lobii parietali posteriori [126], care sunt conectați la cortexul vizual prin fluxul dorsal. Aceasta oferă substratul pentru motilitatea oculară [127] și facilitează fixarea, un proces care este aparent inconștient [128,129].

Copiii de vârstă școlară sunt expuși cel mai des la TCC în cadrul accidentelor rutiere sau accidentelor datorate neatenției la orele de sport [130].

Astfel, copiii sunt pasibili de a face TCC, deoarece participă la activități (joc, sport) care sunt asociate cu riscuri mai mari de rănire a zonei craniului decât adulții, care au activități tipice legate de viața profesională.

Studiile au demonstrat că la copiii cu TCC pot avea loc disfuncții vizuale cauzate de leziuni directe, dar cel mai adesea problemele se extind și la căile vizuale intracraniene [131]. Și totuși, apariția leziunilor oculare în urma TCC nu a fost studiată deplin în special la această categorie de populație (copii de vârsta școlară).

Gise și colegii săi [132] au prezentat date evidente în care evaluează co-apariția TCC cu leziuni oculare suficient de severe pentru a justifica internarea în spital a pacienților. Ei au identificat o cohortă de 58.765 de copii cu leziuni oculare și au descoperit că mai mult de jumătate din ei (54,7%) au avut și un TCC.

Traumatismele pediatrice au caracteristici imagistice distinctive datorită diferențelor anatomice și fiziologice dintre scheletul facial al copilului și cel al adultului [133]. Principalele diferențe pot fi observate în: (a) amploarea creșterii și dezvoltării faciale (raportul craniu/față), (b) amploarea dezvoltării sinusului paranasal, (c) dentiția și (d) structura oaselor și țesuturilor moi [134].

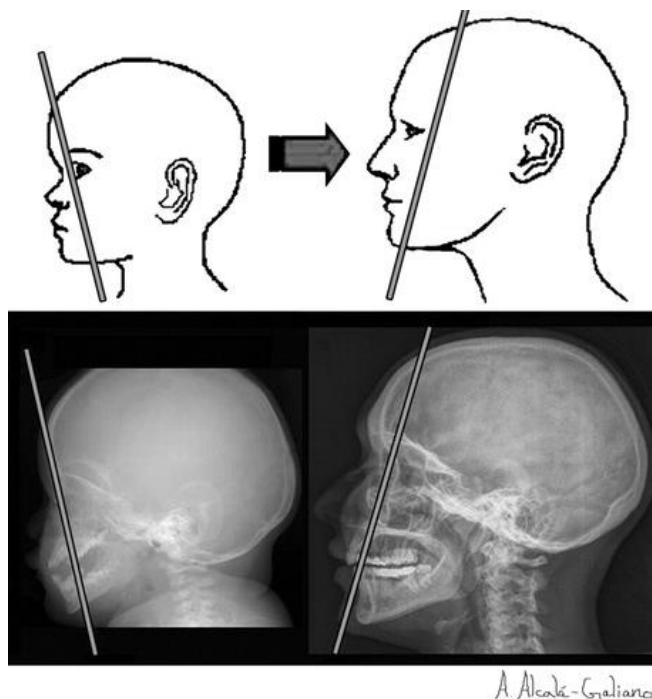


Fig. 1.2 Comparația anatomiei faciale a unui copil și a unui adult [134].

La copiii foarte mici, proeminența frontală a craniului generează un risc mai mare de fractură de craniu decât de fractură facială într-un traumatism frontal contondent; craniul absoarbe întreaga forță a impactului inițial, astfel „protejând” fața [135].

Odată cu creșterea vârstei și a dezvoltării fiziologice, fața suferă o proiecție, iar partea inferioară și mandibula devin mai proeminente (fig. 1.2).

Raportul craniu/față este de 8:1 la naștere și de 2,5:1 la vârsta adultă: craniul se cvadriplică ca mărime de la naștere până la vârsta adultă, în timp ce fața crește de 12 ori [136].

În rîndul copiilor mai mici de 5 ani, fracturile maxilare și mandibulare sunt mai puțin frecvente decât cele craniene, frontale și orbitale [141].

Pneumatizarea sinusurilor paranazale începe în sinusul etmoid și continuă secvențial în sinusurile maxilare, sinusurile sfenoide și, în sfârșit, în sinusurile frontale [137].

Sinusurile ating dimensiunea maximă abia după pubertate și apariția completă a tuturor dinților. Sinusurile maxilare și frontale [138] joacă un rol important în tiparele TCC pediatrice, existând o corelație pozitivă între frecvența fracturilor medii faciale și stadiul dezvoltării și pneumatizării sinusurilor paranazale [139].

Lipsa pneumatizării este asociată cu stabilitatea crescută. Cu toate acestea, cu o pneumatizare mai mare, sinusurile pot absorbi mai mult impactul și pot oferi un efect de amortizare [140].

Copiii au o rezistență mai mare la TCC decât adulții, datorită structurii oaselor din scheletul facial pediatric. Abundența de cartilaj și os spongios, mineralizarea scăzută și cortexul

subdezvoltat [141], împreună cu liniile de sutură mai flexibile și joncțiunea corticomedulară indistinctă, conferă o mai mare elasticitate și flexibilitate craniului la copii [142].

Stratul gros de țesut adipos, care se bazează pe o mare parte din scheletul facial pediatric și pe depunerile de grăsime ce înconjoară maxilarele superior și inferior, ajută, de asemenea, la protejarea acestor oase.

Traumatismul la nivelul craniului este inevitabil asociat cu un anumit grad de leziune a zonei cervicale a coloanei vertebrale - un factor de risc pentru deteriorarea luxului sangvin cerebral [203]. Afectarea peretelui unei artere poate provoca formarea unui anevrism [204].

Deși nu se cunoaște exact cum este formată memoria vizuală în creier, se știe că leziunile cerebrale încetinesc obținerea și prelucrarea acesteea [206].

Psihologii s-au dovedit a fi extrem de importanți pentru diagnosticarea acestor probleme și pentru îndrumarea în direcția potrivită a eforturilor de reabilitare a pacienților cu TCC [207]

1.2. Mecanismele apariției disfuncțiilor vizuale primare și secundare: corelații neuro oftalmologice.

TCC este asociat cu leziuni ce pot afecta axonii prin forțe de întindere și forfecare, ceea ce duce la leziuni axonale difuze implicate în vedere. Împiedicarea transportului axonal după leziune poate duce, de asemenea, la tumefierea axonală focală sau la deconectare axonală. Vederea poate fi compromisă din cauza lezării a unuia sau a ambilor nervi optici, afectării procesării vizuale a informației în leziunile cerebrale difuze. TCC, la fel, implică alterarea proceselor ce stau la baza mișcărilor oculare, din cauza disfuncției nervilor cranieni.

Cert este faptul că TCC poate provoca și leziuni cerebrale focale, inclusiv hematoame de ordin subdural sau epidural, hemoragie subarahnoidă, intracerebrală sau contuzii corticale [143]. Aceste leziuni pot compromite oricare dintre căile neuronale care susțin funcția vizuală aferentă sau eferentă [144]. După lezarea traumatică a barierei hemato-encefalice, se pot produce inflamații localizate. Afectarea celulelor este inițial necrotică, în timp ce căile apoptotice mai târziu mediază moartea celulară în secvență.

Concentrația enzimelor chemokine, care este exprimată în mod constitutiv de diferite celule ale creierului, este crescută după leziunile cerebrale. Această moleculă induce migrarea și activarea macrofagelor și poate să coreleze cu severitatea leziunilor cerebrale [145].

Afecțiunea traumatică asociată poate perturba vederea în multe puncte de-a lungul căii vizuale aferente, de la retină până la centrele vizuale cerebrale.

Leziunile traumatice ale nervului optic, fie din cauza penetrării directe, fie a leziunilor indirecte cauzate de forțele percusive, pot provoca orbire severă, cu pierderea atât a vederii centrale, cât și a vederii periferice.

Traumatismele craniene severe pot afecta chiasma optică și pot produce o hemianopsie bitemporală. Lezările craniene penetrante de asemenea pot să deterioreze mai multe structuri posterioare de-a lungul căii vizuale aferente, de obicei la nivelul cortexului occipital [146].

Mai multe leziuni ale cortexului cerebral posterior produc defecte de câmp omonim.

Leziunile bilaterale severe din zonele nucleilor vizuali cerebrali sunt extrem de periculoase, deoarece pot duce la pierderi bilaterale atât ale acuității vizuale, cât și ale câmpului vizual.

Problemele calității vizuale după traumatismele cerebrale sunt frecvente și adesea complexe [194-195].

Defectele vizuale asociate includ reducerea acuității vizuale, a câmpului vizual, a sensibilității la contrast, a confortului vizual și a procesării vizuale la nivel superior, inclusiv procesarea memoriei și stimulilor vizuali [196].

Efectele defectuoase sunt: reducerea capacității de urmărire vizuală a unei ținte, focalizarea imaginii, menținerea vederii stabile pentru a obține o țintă vizuală și deschiderea și închiderea pleoapelor [197].

Este important să descriem succint căile vizuale aferente și modul în care leziunile cerebrale sunt afectate după TCC.

Lumina pătrunde în globul ocular prin cornee; aceasta oferă puterea de focalizare a ochiului și dacă nu este suficient de bine hidratată este o suprafață de refracție extrem de slabă [198]. Prin urmare, leziunile cerebrale pot cauza adesea senzația/starea de ochi uscat, reducând astfel acuitatea vizuală. Mai mult, pacienții cu leziuni cerebrale denotă o viteză micșorată de clipire sau pot dezvolta lagoptalmos - incapacitatea de a închide complet ochiul. Corneea uscată și neprotejată este supusă ușor cicatricelor și infecțiilor [199].

1.2.1 Deficiențele căilor optice aferente post TCC.

Disfuncția căilor optice aferente ar putea cauza o scădere a acuității vizuale, perceperea culorii, determinarea sensibilității la lumină și sensibilității de contrast.

Scăderea acuității vizuale post-traumatic ar putea fi omisă de către pacient în caz că afecțiunea este monoculară. Acuitatea vizuală reprezintă capacitatea ochiului de a distinge forma, dimensiunea și conturul obiectelor (Fig.1.3).

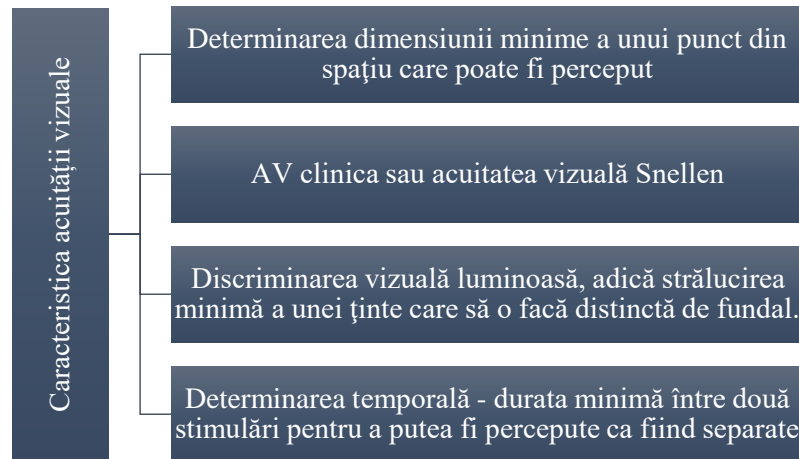


Fig. 1.3 Caracteristica acuității vizuale [109].

În termeni clinici, acuitatea vizuală este acuitatea Snellen [109], care reprezintă determinarea unghiului minim de separare a două puncte situate diferit. Acuitatea Snellen este măsurată cu ajutorul unor teste construite astfel încât fiecare semn să cuprindă un unghi de 5 minute de arc de cerc, iar fiecare element al semnelui să cuprindă un unghi de 1 minut de arc de cerc [110].

Datele privind acuitatea vizuală la pacienții după TCC nu sunt clare și pe deplin studiate [42,205].

În cadrul studiului său, Richard A. Armstrong menționează precum că pacienții care suportă un TCC ar putea manifesta o scădere a acuității vizuale, care ar putea persista o durată lungă de timp [42]. De regulă, micșorarea acuității vizuale monoculare poate fi datorată unei traume a orbitei și/sau oculare, Cockerham G.C. et al. [8].

Kenneth J. Ciuffreda et al. menționează că după un TCC am putea determina o miopie sau hipermetropie în creștere la pacient [43]. Acest lucru pare a fi paradoxal la prima vedere. Creșterea miopiei poate fi explicată printr-o funcționare alterată a sistemului nervos simpatic (SNS), care survine în urma unui TCC. Dereglarea funcționării sistemelor umorale de control al curburii cristalinului duce la o insuficiență de relaxare, în cazul privirii la distanță, astfel încât miopia devine mai accentuată.

Pe de altă parte, o mărire a indicatorilor hipermetropiilor ar putea fi explicată prin funcționarea alterată a sistemului nervos parasimpatic (SNP), care la fel poate apărea în urma TCC. Astfel, capacitatea de a mări acomodarea spre compensarea unei hipermetropii reziduale este compromisă. Iată de ce, o hipermetropie care nu e manifestă devine evidentă. Aceasta se mai poate caracteriza prin senzația pacientului de ceață tranzitorie în fața ochilor, fapt ce demonstrează o funcție precară a SNP. Acestor pacienți nu le va fi indicată o corecție optică progresivă, ci se va opta pentru o corecție separată atât la distanță, cât și la aproape. Acest fapt poate fi explicat prin

hipersensibilitatea pe care o manifestă pacienții la schimbări în corecția optică, o hipersensibilitate care vine, de fapt, de la o alterare a însăși sensibilității cauzate de TCC [43].

Spasmul acomodativ, care indică o pseudomiopie, de regulă, pare a fi asociat cu mioza sau cu excesul de convergență. Acest spasm poate apărea și fără substrat de lezare oculară fiind datorat răspunsului psihogen [44].

Dereglări de câmp vizual

Suchoff I. B. menționează că deficitul de câmp vizual se observă destul de des după un TCC. De obicei, prezența acestora semnalizează un TCC grav, însă ele se pot detecta în caz de un TCC mediu cu implicarea lezării chiasmei optice sau ca rezultat al unei neuropatii posttraumatice [9].

Kenneth J. Ciuffreda et al. atestă că defectele de câmp vizual se referă, de obicei, la anumite sectoare, care lipsesc sau par a fi supresate senzorial în urma acțiunii traumatismului asupra căilor vizuale primare. Aceste arii pot lua forma începând de la hemianopsii până la regiuni mici cu sensibilitate redusă. În acest caz, simptomatologia poate fi diversă, începând cu dificultăți de vedere accentuate până la efecte vizuale minore. Deficitul de câmp vizual a fost determinat în 35% din cazuri la pacienții cu schimbări vizuale după TCC [43]. Anumiți pacienți ar putea beneficia prin a folosi prisme inclavate, ca de exemplu, prismele Fresnel sau Peli, (Ross N.C. et al.) [45]. Însuși trainingul ar trebui să includă stimularea prin ținte luminoase atât a sectorului deficitar, cât și a întregului câmp vizual. Există anumite programe care îmbunătățesc câmpul vizual prin stimularea funcției corticale, prin antrenarea pacientului de a sesiza cât mai bine deficitul de câmp vizual sau chiar de a-și alinia axele globilor oculari spre aceste deficite (Plow E.B., Obretenova S.N. et al.) [46].

În cadrul studiului său, William V. Padula et al. determină o apariție a deficitelor de vedere oarecum corelate de zona anatomică în care s-a produs lezarea țesuturilor după un TCC [47]. Astfel, leziunile care au inclus afectarea tractului vizual mai sus de chiasma optică pot produce, de cele mai multe ori, defecte vizuale de tip hemianopsii, dar nu întotdeauna acestea fiind congruente. În funcție de aria afectată, persoana poate fi sau nu conștientă de pierderea abilităților vizuale. Adesea lezarea lobului temporal determină apariția unei cuadrantopsii superioare cu margini oblice. Negarea vizio spațială se poate manifesta atât ca formă a unei pierderi subiective totale a percepției vederii pe partea afectată, cât și ca o lipsă obiectivă a vederii, notează Padula W. în cadrul studiului său privind întrebările de reabilitare neuro-senzorială a pacienților [47].

Richard Armstrong menționează că o serie de studii relevă probleme ale câmpului vizual la pacienții după TCC [42]. A fost atestați și pacienți care au prezentat hemianopsii bitemporale, raportate de către Padula J. H. et al. fiind atribuite lezării de chiasmă optică [47].

Percepția culorilor, sensibilitatea la contrast

R. Armstrong relatează că puține studii confirmă disfuncții de percepția culorilor la pacienți după TCC. Oricum, există date în literatura de specialitate care adevăresc că un studiu caz-control efectuat asupra a 11 pacienți după TCC și a 11 pacienți control ar sugera o percepție deficitară a unei culori primare [42].

Lemke et al. au determinat că 21% din pacienții după TCC au manifestat o sensibilitate la contrast scăzută, ceea ce a determinat o calitate a vieții joasă [48].

1.2.2 Deficiențele căilor optice eferente post TCC.

Căile vizuale eferente includ atât funcțiile voluntare, cât și cele involuntare (cunoscute și sub numele de autonome) [208], care implică mușchii globului ocular. Nervii sistemului nervos autonomi, care dirijează musculatura globilor oculari, sunt de două tipuri - simpatici și parasimpatici. Nervii simpatici folosesc substanțe identice sau similare cu adrenalina și au un traiect circular. Pe parcurs, nervii simpatici influențează reglarea respirației, a ritmului cardiac, a tensiunii arteriale, a transpirației și chiar a deschiderii pleoapelor. Deteriorarea acestei căi în urma TCC cauzează multe probleme, inclusiv sindromul Horner. În această condiție, pacientul va prezenta mioză, exoftalm, o pleoapă superioară ușor coborâtă și transpirații reduse pe partea afectată a feței. În plus, pacientul poate descrie adesea un sentiment de oboseală în vederea la distanță, deoarece ochiul afectat nu poate focaliza în mod normal.

Calea parasimpatică pornește din centrele corticale și trece de-a lungul bazei craniului [209]. Nervii parasimpatici determină pupila să se micșoreze și induce focalizarea cristalinului pentru aproape. Traumatismul craniului poate deteriora această cale și pacientul întâmpină dificultăți de concentrare la citire [210]. Astfel că, adesea aceștia au nevoie de ochelari pentru lectură din cauza capacității reduse de concentrare la vederea de aproape [212]. Însă nu a fost confirmat faptul că aceste probleme sunt un rezultat direct al deteriorării căilor parasimpatice [213]. Acest pasaj neuronal poate fi afectat în urma unei presiuni intracranianiene crescute după producerea TCC. Din acest motiv, pacienții sunt tratați ca urgențe medicale [211].

Acomodarea

Disfuncțiile acomodatice (insuficiența acomodării și incapacitatea de acomodare) pot duce la o vedere încețoșată intermitentă sau constantă, în funcție de severitatea leziunii. Acestea vin odată cu dereglările neurologice survenite în urma traumatismului.

Kenneth J. Ciuffreda et al. menționează că dereglarea acomodării la pacienții care au suferit un TCC se manifestă, în mare parte, printr-o insuficiență moderată [43]. Acest lucru pare a fi

controvers. Un studiu la pacienții presbiopi și cei pre-presbiopi care au suferit un TCC, efectuat de către Thiagarajan P. et al., demonstrează că deficitul de acomodare se determina în 24,4% și, respective 41,1% [26]. Pe de altă parte, un studiu caz-control asupra a 50 pacienți după TCC și 50 pacienți din lotul de control efectuat de către Olver J. H. et al., determină cifre egale ale deficitului de acomodare [49].

Nistagmusul [218] este o mișcare repetitivă a globului ocular, în timpul căreia ochiul pare să se îndepărteze de pe țintă și apoi se corectează rapid pentru a o re-privi. Această afecțiune poate apărea după leziuni cerebrale și determină o reducere considerabilă a clarității vizuale, precum și un sentiment de amețală [219]. Deși toate centrele corticale care controlează menținerea fixării privirii nu sunt bine studiate nici la etapa actuală, nistagmusul sugerează adesea deteriorarea zonelor cerebrale vestibulare, în special a cerebelului, situat în partea din spate a creierului, și a sistemului vestibular din interiorul urechii. Acesta poate fi mai ușor determinat de oscilații majore și ample. De obicei însă, pacienții prezintă un nistagmus lent, de o amplitudine mică, care se accentuează în cazul acoperirii unui ochi. La fel, nistagmusul poate apărea ca o consecință a oftalmoplegiei. Se poate instala în urma lezării chiasmei optice, care stimulează anumite arii ale glandei pituitare [30].

Conform datelor unui studiu efectuat de către Geiger G. et al., ce a inclus 65 pacienți cu nistagmus de origine centrală după un TCC, acesta a fost datorat elongării măduvei spinării [23]. Pe de altă parte, pacienții asupra cărora s-a acționat cu o forță ce a dus la flexie–extensie a aceluiași sector au prezentat și asocierea dereglărilor vestibulare și senzoriale [42].

Scherer M. R. et al. în cadrul cercetărilor sale au determinat la 50% dintre pacienții expuși unui TCC un nistagmus patologic odată cu senzația de amețală, iar la pacienții non-simptomatici incidența a fost de 33% [17].

Chiar și o traumă relativ ușoară a craniului poate provoca deteriorarea pereților osoși fragili ai sistemului vestibular. Pacienții pot să nu aibă pierderi de auz, dar au probleme de echilibru sau nistagmus. Interesant este faptul că nistagmusul datorat deteriorării peretelui sistemului vestibular poate să nu fie constant, ci mai degrabă să fie inițiat de un sunet repetitiv, cum ar fi un sunet telefonic, prin creșterea presiunii aerului în piept. Acest fenomen este numit *fenomenul Tullio* [220].

În unele cazuri, fenomenul acesta poate fi o cauză secundară a creșterii presiunii intracraniene. În altele, pare să însoțească durerea ochilor și a frunții, la fel și a craniului în zona *nervului occipital mare*. Chiar și o ușoară presiunea asupra rădăcinii nervoase poate provoca dureri acute [221]. Pacienții cu acest tip de cefalee uneori sunt diagnosticați ca având

migrenă. În plus, durerea de la iritarea acestui nerv poate să apară după luni sau chiar ani de la leziunea inițială, ceea ce face dificilă corelarea dintre acuzele pacientului și episodul de TCC, suferit cu ani în urmă [222].

Motilitatea extraoculară

Sistemul de motilitate al ochiului este foarte sensibil la TCC, astfel încât apariția heteroforiilor este un lucru des întâlnit la pacienții după TCC (164,165). Bolnavii care dezvoltă o heteroforie de cele mai multe ori vor demonstra o diplopie. Parezele de nervi cranieni duc la o deficiență de motilitate oculară des întâlnită [50]. Nervii cranieni sunt foarte sensibili la TCC datorită faptului că acestea au un curs de-a lungul bazei craniului. Cu părere de rău, aprecierea motilității globilor ocular este greu de a fi stabilită în primele ore după traumatism deoarece pacientul, de cele mai multe ori, este în comă. Multe semne, ca, de exemplu, pareza perechii a treia de nervi cranieni, se fac simțite peste câteva luni. Lagoftamul poate apărea la pacienții după TCC datorită unei pareze a nervului facial. În caz de fracturi ale bazei craniului, cea mai frecventă pareză este cea a nervului facial ipsilateral neuronului motor [51].

Deficitele mușchilor oculomotori pot duce la disfuncții binoculare și acomodative, care survin în urma lezării nervilor cranieni: CN III (nervul oculomotor), CN IV (nervul trohlear) și CN VI (nervul abducens), menționează Suhoff I. B. în studiile sale. Însă, de cele mai multe ori, lezarea unuia dintre nervi nu este evidentă și poate fi doar presupusă. În literatură este stipulat faptul precum că tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară în aceste cazuri nu detectă schimbări [47].

În consecință apare strabismul, după o pareză a unui nerv cranian, sau lezarea unor mușchi extraoculari, în special în cazul compromiterii integrității orbitei. Esotropia sau exotropia este și ea o consecință a TCC. Organizația Mondială a Sănătății estimează că strabismul se înregistrează la 2-3% din populația de copii [36]; apare mai frecvent la vârsta de 2-3 ani. În 36% din cazuri, strabismul se complică cu ambliopie [53, 35]. În Republica Moldova, conform datelor statistice și rapoartelor de activitate anuale, în structura nosologică oculară la copiii luați sub supraveghere, strabismul deține locul trei și constituie 15-20% [54].

În linii generale se propune de a evalua pacientul care a suferit TCC folosind următoarele aspecte ale motilității oculare: fixarea, amplitudinea saccadelor și capacitatea de urmărire a unui obiect.

Stereognozia

Dereglarea vederii binoculare apare adesea după TCC, cu instalarea unei forii latente sau dereglarea fuziei [52]. Una din acuzele principale pe care le are pacientul este diplopie, care poate

apărea chiar și în momentul când pacientul este pregătit de a fi externat [214]. Bolnavii vor raporta imagini dublate ca fiind deplasate orizontal, vertical sau chiar diagonal [215].

În mod obișnuit mușchii extraoculari funcționează în unison, astfel încât cei doi ochi să se fixeze pe aceeași țintă și să urmărească cu ușurință obiectul atunci când este necesar [216].

Traumatismele craniene cauzează în mod obișnuit o reducere a capacității ochilor de a lucra în pereche [217]. Insuficiența de convergență reduce capacitatea creierului de a focusa la aproape și este unul dintre cele mai frecvente deficite în urma comoției cauzate de TCC. Atunci când ochii au dificultăți în urma privirii unui obiect în mișcare, cum ar fi un pendul suspendat, pacientul raportează amețeli sau chiar greață, încercând să întrerupă această sarcină vizuală simplă [217].

Sistemele de asociere a creierului împreună cu fuzia motorie sunt bazate pe o rețea formată din mezencefal, unde sunt localizate ariile oculomotorii, precum și zonele ce corespund văzului din lobii frontali ai creierului [55, 56].

Un studiu recent arată că 10 pacienți care au suferit un TCC manifestă o stereognozie alterată la privirea de aproape și la distanță. Pacienții au fost cercetați cu ajutorul stereotestelor la distanțele de 3 m și 40 cm. Astfel, datele comparate cu cele ale pacienților din lotul de control nu au arătat diferențe semnificative la examinarea monoculară și la cea binoculară. Autorii studiului (Ciuffreda K. J. et al.) concluzionează că dereglarea stereognoziei la pacienții după TCC nu este o problemă a percepției binoculare, ci o consecință a dereglării la un nivel mai superior asociată cu lezări corticale difuze [43, 57].

Convergența reprezintă mișcarea concomitentă a ambilor globi oculari medial. Acest mecanism se include în momentul în care pacienții privesc un obiect plasat la distanța mai mică decât 5-6 m. Un deficit de convergență este unul din cele mai frecvente simptome asociate TCC [50]. Thiagarajan et al. denotă faptul că 56,3% din pacienții care au suferit un TCC atestă anumite dereglări ale versiilor [26]. La fel, Ciuffreda et al. subliniază că 42,5% din pacienți prezintă semne care dau dovadă de o insuficiență de convergență [43]. Se propune de a examina pacientul folosind cover-testul, determinarea punctului proximal de convergență, evaluarea heteroforiilor conform tacticii Von Graefe, amplitudinea fuziei pozitive și negative.

Reacția pupilară

Pacienții cu TCC prezintă o reacție lentă a răspunsului pupilar, precum și semne de anizocorie. Cauzele care ar putea duce la formarea unei pupile fixe și dilatate ar putea fi: hernierea transtentorială (semnul pupilei Hutchin), pareza de nervi faciali, midriaza traumatică sau fractura

orbitei. Pacienții după TCC pot prezenta o pupilă îngustă, fapt ce indică prezența sindromului Horner, miozei traumatice, hemoragiei pontine și a pupilei Hutchinson [52].

Kenneth J. Ciuffreda et al. atenționează că aprecierea reflexului pupilar este importantă în stadiul acut al TCC și ar putea indica opțiunile de tratament oportune. Conform unui studiu efectuat în Portland (SUA; sfatul Oregon) în perioada anilor 2012-2013 asupra unui număr de pacienți care au suportat TCC, 5 pacienți au fost depistați cu probleme de reflex pupilar.

Un studiu caz-control a supra a 17 pacienți care au suferit un TCC și a 15 pacienți din lotul de control relevă o diferență la anumiți parametri: viteza de constricție maximă și medie, diametrul maxim și amplitudinea constricției [43].

1.3. Particularitățile leziunii axonale asociate traumatismului cranio-cerebral.

Neuropatia optica traumatică.

Partrea intracerebrală a nervul optic [155], pare a fi mai puțin predispusă unor procese de neurodegenerare sau de glioză. Această constatare arată că există o sensibilitate diferențială a axonilor în tractul optic. Nervul optic este alcătuit din axonii celulelor ganglionare retiniene. Până în prezent au fost descrise peste 30 de subtipuri funcționale ale acestor celule [156].

În baza rezultatelor acestui studiu, remarcăm faptul că celulele stratului ganglionar sunt mai rezistente la leziuni (deși fără regenerare axonică îmbunătățită) decât alte tipuri de celule retiniene în mai multe modele de leziuni retiniene. Mecanismul nu este cunoscut, dar poate fi legat de sensibilitatea scăzută la eliberarea glutamatului în urma traumatismului [157].

Traumatismele axonale difuze reprezintă o componentă comună a traumatismelor cerebrale masive și sunt corelate cu repercusiuni în timp [158].

De asemenea, severitatea leziunii materiei albe este predictivă [159] pentru deficitul cognitiv [160] și schimbările degenerative cronice după TCC [161].

Studiile de modelare la primat au sugerat că leziunea axonală difuză este cauzată, în mare măsură, de forțele de fricție [162].

Cu toate acestea, mecanismul de producere a leziunilor axonale nu este clar. Astfel, în studiile prezentate aici a fost important mecanismul fizic care duce la acest prejudiciu axonal. Alte studii confirmă că lezarea este susținută mai degrabă în interiorul nervului optic propriu-zis, decât în tractul optic [163].

Într-un subgrup de pacienți cu pierderea vederii după TCC, cauza a fost lezarea nervului optic și ariilor cerebrale corespunzătoare [166]. Un impact traumatic a nervului optic poate surveni în urma unei acțiuni directe a unui fragment osos asupra acestuia sau ar putea fi cauzată de un mecanism indirect precum edem sau ischemie. Dacă ne referim la prima variantă, atunci putem să

afirmăm că o tomografie computerizată ne-ar ajuta în determinarea fragmentului osos cauzant. În caz de ischemie sau edem, o examinare cu RMN ar fi mai potrivită. În caz de înrăutățire a perfuziei tisulare datorată mecanismului indirect, administrarea dozelor înalte de corticosteroizi are un efect benefic [30].

La creșterea bruscă a presiunii vasele de sânge retiniene pot să cedeze și să provoace hemoragii în retină, o afecțiune numită *retinopatie Purtscher*. La rândul său, hemoragiile în stadiul de resorbție ar putea cauza cicatrizări semnificative și pierderea vederii [200].

Trauma directă a craniului poate, de asemenea, să determine ochiul să se deplaseze prea repede în raport cu structurile fixe ale orbitei. Acest fenomen poate cauza întinderea sau forfecarea nervului optic [201].

În literatura de specialitate găsim noțiunea de neuropatie optică traumatică (NOT), care are o incidență de circa 0,7%-2,5% din cazuri și a fost raportată la toate tipurile de TCC [167], inclusiv comoția. Deseori neuropatia optică traumatică poate duce la afectarea vizuală permanentă [202]. Tabloul clinic al acesteia este prezentat de următoarele semne: scăderea acuității vizuale, deficit în percepția culorilor și a sensibilității la culori, defect aferent pupilar și lipsa schimbărilor la fundul de ochi [58]. Totuși edemul papilar este o complicație neurooftalmologică des întâlnită. Aceasta apare în primele 48 h ca semn al unei hemoragii intracerebrale sau extracerebrale și este o indicație absolută pentru intervenție chirurgicală [52].

Neuropatia optică traumatică (NOT) este o cauză neobișnuită a scăderii capacității vizuale în urma unui traumatism direct sau indirect al craniului, dar consecințele pot fi devastatoare, în special în cazurile cu implicarea bilaterală a nervului optic. Deși majoritatea pacienților sunt bărbați adulți tineri, aproximativ 20% din cazuri apar în perioada copilăriei [181]. Un diagnostic de NOT este, de obicei, simplu de a fi determinat. Cu toate acestea, evaluarea poate fi dificilă când starea mentală a pacientului este afectată din cauza traumatismelor severe.

Adesea NOT duce frecvent la pierderea profundă a vederii centrale. O serie de factori relevă un pronostic în cazul acestor pacienți. Aceștia includ: pierderea cunoștinței, nici-o îmbunătățire a vederii după 48 de ore, absența răspunsurilor evocate vizual și dovezile fracturilor de canal optic la examinările neuroimagistice [182].

Studiul internațional privind traumatismul nervului optic (IONTS) este cel mai mare și prospectiv studiu multicentric al NOT publicat până în prezent [184].

Nu există studii controlate aleatoriu privind eficacitatea decompresiei nervului optic prin intervenție chirurgicală în NOT [185].

Ca parte a cohorței IONTS, la trei din 33 de pacienți (10%) care au suferit o decompresie chirurgicală externă au fost depistate scurgeri de lichid cefalorahidian postoperator [186].

O altă serie de cazuri a raportat o expunere durală accidentală la 5% dintre pacienții care au suferit o decompresie endoscopică a canalului optic [187].

Având în vedere rata relativ ridicată de îmbunătățire vizuală spontană în NOT indirectă, decizia de a supune un pacient unei intervenții chirurgicale cu complicații potențial grave trebuie să fie privită circumspect.

NOT poate fi clasificată în funcție de locul accidentării (intraorbitală, intracanaliculară sau intracraniană) sau în funcție de modul de lezare (directă sau indirectă) [188].

Porțiunea intracraniană a nervului optic în imediata apropiere a pliului dural falciform este următorul perimetru cu cel mai frecvent risc de lezare.

Într-un raport care utilizează imagini tomografice computerizate (CT), aproximativ jumătate din toate cazurile de NOT s-au dovedit a avea o fractură de sfenoid [190].

NOT poate apărea prin mecanisme directe sau indirecte, în cazul în care un prejudiciu direct este cauzat de un corp străin sau un fragment osos. În NOT directă, există o perturbare anatomică semnificativă a nervului optic. NOT indirectă este cauzată de transmiterea forțelor către nervul optic dintr-un loc îndepărtat, fără a se deteriora în mod excesiv structurile țesutului înconjurător. Stresul deformativ, transmis craniului din traumatismul contondent, este concentrat în regiunea canalului optic. Segmentul intracanalicular al nervului optic este în special sensibil la această formă de vătămare, deoarece teaca durală aderă strâns la periostul din această locație specifică [189].

Etiologia leziunilor indirecte, pe de altă parte, nu este bine înțeleasă, dar se presupune că se datorează transmiterii forțelor traumatiche prin oasele craniului în nervul optic [168]. În concordanță cu această viziune, presiunea frontală din craniul uman duce la deformarea porțiunii canalului orbital [169], iar cea mai comună localizare a lezării posterioare globului ocular în cazul leziunii indirecte este la nivelul canalului optic [170].

Se utilizează mai multe modele de imitare a NOT, inclusiv cea de secționare a nervului optic și modelele de strivire a nervilor optici [171]. Aceste modele mimează apariția NOT directe cât și indirecte [172].

În studiul menționat [173,174], s-au observat disfuncții ce apar la nivel de celule gliale. Acestea sunt celule imune rezidente ce se regăsesc în sistemul nervos central [175].

Ele au prezentat o schimbare morfologică distinctivă ca răspuns la leziunea tisulară [176], care apare rapid [177] și se consideră a fi un semn al neuroinflamării [178].

Remarcăm faptul că prima dovadă subtilă a activării microgliale apare în primele 24 de ore după traumatism, care precedă modificările organice. Această constatare poate sugera că activarea microglială precede activarea glială, o concluzie consistentă. Astfel, glioză retinală este mediată (și astfel este precedată) de activarea microglială [179]. Acest lucru este, de asemenea, în concordanță cu constatările din alte studii, conform cărora blocarea neuroinflamării previne deficitul motorii induse de leziuni [180].

Fiziopatologia NOT indirectă este multifactorială fiind propus conceptul de leziune primară și secundară [191].

În urma traumatismelor, apare o secționare a unui anumit număr de axoni în celulele ganglionare ale retinei - un proces ireversibil care duce la pierderea neuronilor. Există apoi un grad de edemare a nervului optic în limitele strânse ale canalului optic, secundar unei traume mecanice directe și ischemiei vasculare. Sindromul compartimentului care urmează afectează suplimentar aportul de sânge deja compromis la nivel de celule ganglionare intacte, instituind o spirală descendentă care duce la moartea celulelor apoptotice [192]. Acest model NOT în două etape stă la baza decompresiei nervului optic prin mijloace medicale sau chirurgicale, pentru a rupe acest ciclu vicios și pentru a păstra celulele restante ale stratului ganglionar al retinei.

Neuropatie optică posttraumatică poate fi clasificată conform sectorului anatomic implicat: NOT anterioară, caracterizată prin inflamarea papilei nervului optic, și NOT posterioară, cu o imagine neschimbată a papilei nervului optic în stadiul acut [58].

În funcție de divizarea anatomică am putea afirma că NOT anterioară este întâlnită mai des decât cea posterioară. Un studiu retrospectiv, efectuat de către Goldenberg-Cohen, s-a determinat un edem papilar la 6 pacienți (15%) cercetați [60]. În cadrul unui studiu Brodsky et al. au depistat trei pacienți cu NOT anterioară asociat contuziei globului ocular, care au prezentat acuitate vizuală respectiv de 1,0, cel de-al doilea 0,1 și percepția luminii pentru al treilea pacient [61]. Pacienții erau persoane tinere; mai mult decât atât, doi dintre ei au prezentat așa numitul disc optic cup-less. Atunci autorii au venit cu ipoteza precum că, în caz de disc optic cup-less, inflamarea peripapilară a sclerei după un traumatism ar putea induce formarea unui canal sclerar, care la rândul său, provoacă întreruperea transmiterii axonilor. Aceasta induce formarea conglomeratelor axonale și, respectiv, inflamarea discului optic [58].

Conform datelor statistice, tabloul clinic al NOT întârziate este întâlnit mult mai des decât cel prezent în stadiul acut al traumei. Conform *International Optic Nerve Trauma Study* (IONTS), cel din urmă a fost determinat în 13 cazuri din totalul pacienților cercetați (circa 10%); conform Levin La et al., NOT întârziată apare ca urmare a unui întreg spectru de mecanisme [20]. Crowe et al. au

descrie un caz clinic al unui pacient care a acuzat pierderea acuității vizuale la a 9-a zi după un TCC frontal, ca urmare a unei hemoragii secundare și inflamarea nervului optic și a chiasmei optice [25]. Eidlitz-Markus et al. la fel au descris un caz clinic al unei paciente de 16 ani care a prezentat simptome de NOT întârziate după 2 luni de la TCC cu un obiect contondent [59]. Autorii nu erau pe deplin siguri de mecanismul care a declanșat NOT, însă aspectul palid al nervului optic demonstra un mecanism ischemic care a stat la bază. La fel, Kay B. Kang et al. au descris un caz de NOPT întârziate cu manifestarea unei papile optice palide și edemațiate, cu un mecanism ischemic declanșator datorat compresiunii arterei ciliare posterioare, în urma inflamării mușchiului drept medial [58].

Managementul NOT rămâne controversat. Unii clinicieni favorizează doar observarea în timp ce alții optează pentru intervenția cu steroizi sistemici, decompresia chirurgicală a canalului optic sau ambele. Baza de dovezi pentru aceste opțiuni diferite de tratament este slabă, iar utilizarea de rutină a steroizilor cu doze mari sau a intervenției chirurgicale în NOT nu este lipsită de riscuri pentru însoțitor. Există o rată relativ ridicată de recuperare vizuală spontană la pacienții gestionați în mod conservator și, prin urmare, eventualele efecte adverse ale intervenției chirurgicale ar trebui luate în calcul [183].

Deseori există întârzieri inevitabile în diagnosticarea NOT atunci când pacienții prezintă leziuni care pun viața în pericol. Dacă pacientul este inconștient pentru o perioadă îndelungată, este foarte probabil ca pierderea capacității vizuale să fie raportată cu întârziere și chiar dacă se determină un diagnostic clinic în primele 8 ore, există considerații etice evidente pentru inițierea unui tratament potențial controversat fără consimțământul informat corespunzător.

Prin urmare, fiecare caz trebuie evaluat individual, iar pacientul trebuie să fie conștient atât de riscurile teoretice sugerate de studiile recente, cât și de riscurile reale, deși rare, ale unui eveniment advers grav cu intervenție activă.

Un diagnostic clinic adecvat trebuie susținut de un istoric de traume directe sau indirecte la nivelul capului sau al feței. Uneori, leziunea poate fi banală, iar pacientul și martorii care ar fi putut fi prezenți, în special cu copiii sau cu pacienții inconștienți, trebuie să reconstituie un istoric atent al incidentului. Ar trebui ținută, de asemenea, o evidență detaliată, deoarece cazurile de NOT neelucidate în totalitate sunt subiectul unor viitoare probleme de sănătate ale pacienților.

Deși aparent simplă, evaluarea clinică poate fi uneori, dificilă în stabilirea unui traumatism sever atunci când conștiința pacientului este afectată. În acest scenariu, este esențial să se excludă posibilele cauze reversibile ale pierderii văzului, care necesită atenție imediată (de exemplu, o hemoragie retrobulbară). Acuitatea vizuală de bază a pacientului ar trebui să fie clar documentată.

O examinare minuțioasă a ochilor și a structurilor anexe este obligatorie, cu înlăturarea atentă a fracturilor orbitale sau faciale asociate, care necesită un abord maxilofacial specializat [193]. Cu excepția cazului în care este necesară monitorizarea neurochirurgicală a pupilei, trebuie efectuată o examinare detaliată a polului posterior, pentru a documenta starea discului optic, a oricărei hemoragii retiniene asociate și posibilitatea unui corp străin intraocular în cazurile de traumă cu penetrare. De asemenea, trebuie menținut un grad înalt de vigilență clinică, deoarece NOT poate fi asociată, rareori, cu o pierdere văzului întârziată a vederii, secundară dezvoltării unui hematom de teacă în zona nervului optic.

Unii autori au raportat că incidența neuropatiei optice traumatice (NOT) variază de la 1,5% până la 4% după traumatismele craniene [223], iar tratamentul acestor leziuni rămâne controversat. Opțiunile inițiale de tratament au inclus observarea sau decompresia canalelor optice printr-o craniotomie frontală [224].

Abordările chirurgicale ulterioare [225] au implicat etmoidectomia externă sau transantrală [226] și, mai recent [227], o abordare combinată - endoscopică transconjunctivală [228] și intranazală [229].

Un tratament combinat ar putea fi eficace în reducerea edemului cerebral [230]. Un alt studiu privind leziunea acută a măduvei spinării a oferit sprijin suplimentar pentru intervenția corticosteroidă în primele 8 ore de la lezarea nervului optic [231], însă utilizarea de metilprednisolonă de unul singur sau în combinație cu chirurgia decompresiei nervului optic rămâne un subiect discutat în cazul populației pediatrice [232].

Utilizarea corticosteroizilor, conform altui studiu, a dezvăluit efecte în rândul pacienților cu traumatisme craniene fiind administrate în doze mari [233].

Având în vedere frecvența NOT la pacienții cu TCC [234], utilizarea corticosteroizilor a fost pusă din nou sub semnul întrebării, în special cu o îmbunătățire a vederii spontane raportate la 57% din numărul pacienților cu NOT care au suportat tratament chirurgical în boala coronariană [235-236].

Reieșind din faptul că modalitățile chirurgicale de decompresie în NOT nu a dat rezultate clare, managementului NOT s-a axat pe siguranța opțiunilor de tratament, dar și pe diagnosticul precoce [237].

Tehnicile de reabilitare vizuală [238] se axează nu doar pe capacitatea de focusare, ci și pe funcția generală a sistemului vizual. Eforturile actuale de reabilitare a vederii variază în funcție de nevoile copiilor.

La etapa actuală, s-au înregistrat progrese în dezvoltarea tratamentelor pentru o mare varietate de deficiențe și pierderi vizuale care însoțesc TCC [239].

Dintre tehnicile utilizate în prezent pentru abordarea deficitelor funcționale, legate de diverse disfuncții și pierderi vizuale, fac parte: prisme [240], utilaje pentru stimularea vederii [241-243].

Tehnicile de abordare a insuficienței vizuale grave sunt bine documentate în cadrul serviciilor de reabilitare a nevăzătorilor. În prezent, se depun mari eforturi pentru a le adapta la populația cu politraumatisme atât la nivel național, cât și pe plan internațional [244].

Consecințele vizuale ale unui TCC mediu pot fi resimțite în perioada aflării pacientului la domiciliu [245], deoarece pacienții cu leziuni cerebrale nu stau exclusiv sub supravegherea oftalmologului [246].

Eforturile în timpul perioadei acute implică măsuri simple, dar importante, cum ar fi înlocuirea ochelarilor deteriorați ai pacientului, oferindu-i acestuia un ocluzor pentru ochi, pentru a atenua diplopia sau pentru a proteja un ochi lagtoftalmic de expunere și de uscare.

Evaluările de reabilitare vizuală iau în considerare numărul mare de informații, cum ar fi evaluările altor oftalmologi, fizioterapeuți, neuropsihologi, neurologi și neurochirurghi. După o examinare completă a ochiului și o evaluare a vederii, se poate referitor la necesitatea unor teste auxiliare sau consultații [247].

Este importantă menținerea vigilenței în cazul apariției tulburărilor sistemice, care sunt provocate adesea de leziunile cerebrale și care pot amenința, direct sau indirect, vederea precum depresia, creșterea în greutate, apneea de somn, migrenele, diabetul, hipertensiunea, accidentul vascular cerebral și atacul de cord [248-249].

Unele dintre patologiiile vizuale care pot rezulta din aceste probleme medicale includ accidentul vascular cerebral, la nivelul vaselor de sânge ale ochiului și ale nervului optic, glaucomul, hemoragii secundare, edemul nervului optic, pierderea vederii periferice, diplopia, dificultăți la citire și pierderea clarității vizuale.

Pacienții care suferă de leziuni cerebrale traumatiche ar putea, din nefericire, să sufere și de depresie, ceea ce poate duce la neglijarea problemelor medicale și la întârzierea diagnosticării condițiilor medicale asociate, inclusiv a problemelor vizuale [250]. Traumele cerebrale pot, de asemenea, să exacerbeze sau să accelereze maladiile cronice [251].

1.4 Semnificația clinico-paraclinică a modificărilor indicilor stresului oxidativ în urma traumatismului cranio-cerebral.

Inițial, stresul oxidativ a fost descris ca un dezechilibru între generarea și eliminarea speciilor reactive de oxigen (SRO) și speciile de azot reactiv (SRN). [147].

Creierul este extrem de sensibil la SO, deoarece acest organ consumă circa 20-30% de oxigen inspirat. În același timp, creierul este deosebit de bogat, atât în acizi grași polienici nesaturați, cât și în metale de tranziție redox. Stresul oxidativ se dezvoltă când apare dezechilibrul între producerea în exces și/sau neutralizarea insuficientă a SRO [148]. Evidențele arată că, în TCC are loc o creștere considerabilă a producției de RL, ceea ce provoacă dezvoltarea unui SO pronunțat care reprezintă echilibrul dintre prooxidanți și sistemul antioxidant al organismului determină stresul oxidativ [149-151].

În TCC speciile reactive ale oxigenului (SRO) și speciile reactive ale azotului (SRN) pot fi generate prin mai multe căi celulare, precum activarea fosfolipazelor, sintazei oxidului nitric (SON) și xantinoxidazei, reacțiile Fenton și Haber-Weiss, și alt., iar atunci când sistemele antioxidante de apărare celulară sunt depășite, producția crescută de RL va duce la oxidarea lipidelor, proteinelor și acizilor nucleici, care pot modifica funcția celulară într-un mod critic, provocând un șir de procese patologice [152,153].

De menționat, că în TCC stresul oxidativ provoacă daune acizilor nucleici prin inducerea fragmentării ADN-ului mitocondrial [154], pe de altă parte variantele genomice ale ADN-lui mitocondrial pot influența evoluția TCC și a rezultatelor intervențiilor terapeutice [252].

Spre deosebire de ADN-ul nuclear, ADN-ul mitocondrial nu posedă mecanisme de reparare a exciziei nucleotidice și nu este protejat de histone, de aceea el este foarte predispus la mutații. ADN-ul mitocondrial mutant determină instalarea unui deficit bioenergetic cu scăderea semnificativă a producției de ATP și creșterea semnificativă a producției de RL [253].

Există un număr mare de dovezi precum că disfuncția mitocondrială joacă un rol critic în fiziopatologia leziunii cerebrale ischemice și traumatice [254-256].

Consecințele disfuncției mitocondriale sunt numeroase și includ stresul oxidativ, pierderea homeostaziei celulare Ca^{2+} , promovarea apoptozei și insuficiența metabolică.[257].

Astfel, vulnerabilitatea țesutului cerebral la daune oxidative se datorează activității sale metabolice ridicate, capacității antioxidante relativ scăzute și deficiențelor în mecanismele de reparare ale ADN-lui . La fel un interes sporit trezesc compușii bioactivi (CBA) cerebrali– bazele Schiff noi cu liganzi chelanți și macrociclici, combinația lor cu metale nonplatinice, care manifestă proprietăți antitumorale importante[258-266].

Stresul oxidativ în TCC se manifestă prin peroxidarea lipidică (LPO) a acizilor grași polinesaturați din membranele lipidice celulare neuronale, gliale și vasculare, precum și a mielinei [17], ceea ce perturbă gradientii ionici și echilibrul ionic, pompele ionice, contribuind astfel la deteriorări ale membranelor celulare, creșterea consumului de glucoză, epuizarea depozitelor

energetice și creșterea influxului mitocondrial de Ca^{2+} . Afectarea metabolismului energetic oxidativ rezultă cu producerea excesului de lactat și apariția acidozei și a edemului [150,268]. Unul dintre mecanismele importante care stau la baza procesului fiziopatologic al TCC este excitotoxicitatea - activarea receptorilor glutamici - NMDA prin supraproducția glutamatului în sinapsele neuronilor (Figura 1). Procesul de supraîncărcarea cu Ca^{2+} ar putea juca un rol cardinal în eliberarea citocitocului mitocondrial, activarea caspazei și apoptozei celulare [147].

Figura 1.4 prezintă un rezumat al rolului stresului oxidativ în leziunile cranio-cerebrale traumatice.

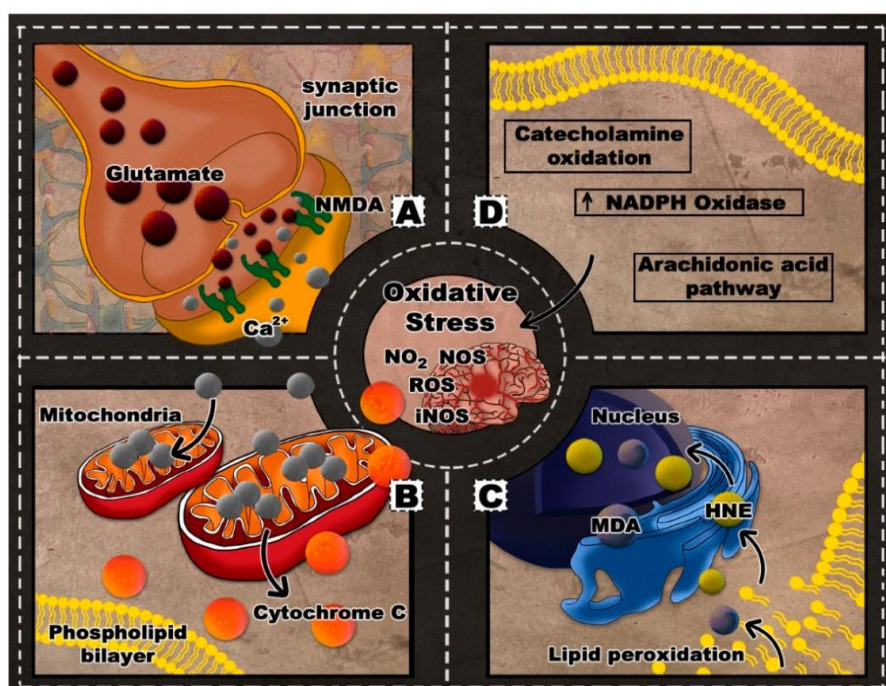


Fig. 1.4 Stresul oxidativ în leziunile cerebrale traumatice (TCC): (A) excitotoxicitate; (B) sechestrarea Ca^{2+} și eliberarea citocromului C; (C) peroxidarea lipidelor; (D) căile de stres oxidativ [Ismail, H.; Shakkour, Z.; Tabet, M., et al. Traumatic Brain Injury: Oxidative Stress and Novel Anti-Oxidants Such as Mitoquinone and Edaravone. *Antioxidants* **2020**, 9, 943. <https://doi.org/10.3390/antiox9100943>]. [147]

Mecanismele metabolice ale disfuncției mitocondriale cauzate de SO în leziunile ischemice și craniocerebrale pediatrice [269] sunt expuse schematic în figura 1.5.

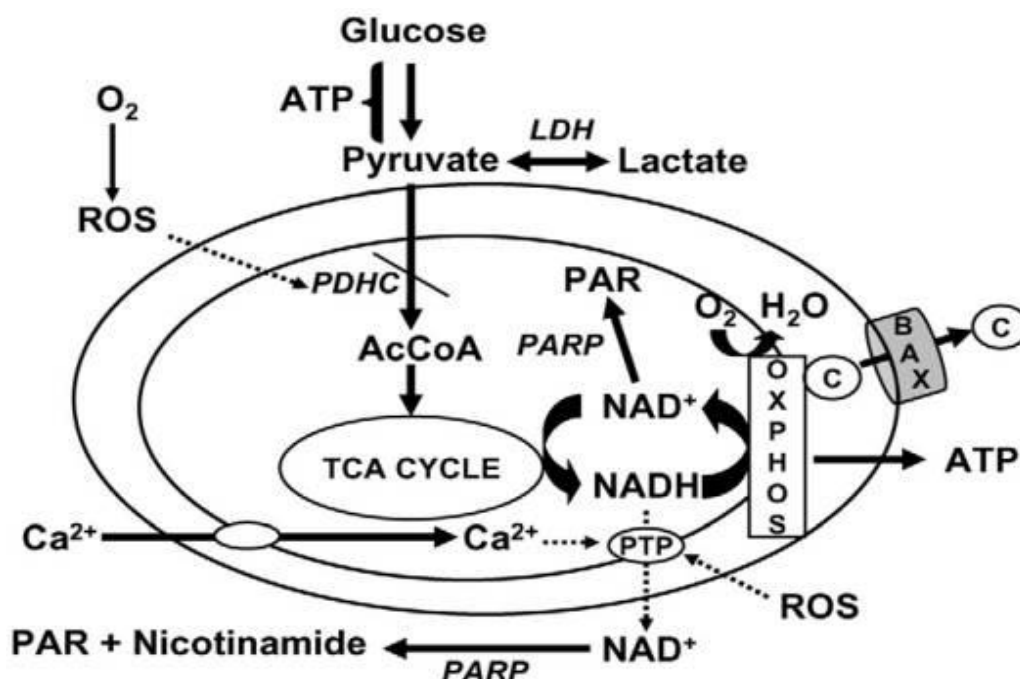


Fig 1.5. Stresul oxidativ și disfuncția metabolică mitocondrială [269]

Notă. Mecanismele disfuncției mitocondriale și metabolice cauzate de leziuni cerebrale acute includ inhibarea directă a complexului piruvat dehidrogenazic (PDHC) de către speciile reactive ale O₂ (SRO), pierderea NAD(H) mitocondrială prin porii de tranziție a permeabilității (PTP), consumul de NAD⁺ de către poli -ADP riboză polimerază 1 (PARP) și eliberarea citocromului c (c) prin megapori Bax sau Bak prezenți în membrana externă. Inhibarea respiratorie stimulează lactatdehidrogenaza (LDH), ceea ce rezultă în acidoză lactică, care inhibă în continuare fosforilarea oxidativă și favorizează SO.

Gradul de exprimare și efectele SO în cercetările clinice pot fi analizate prin mai multe abordări indirecte, precum estimarea biomarkerilor biochimici ai TCC în plasma sau serul sanguin. Dezavantajele acestei abordări includ lipsa de specificitate a țesutului cerebral, variabilitate mare a indicilor evaluați legată de starea barierei hemato-encefalice (BHE). Alternativ, putem evalua markerii lichidului cefalo-rahidian (LCR) care sunt mai specifici țesutului sistemului nervos central (SNC), dar colectarea LCR este mai invazivă și, de aceea, se folosește mai rar în practica medicală. O abordare rațională care poate duce la identificarea markerilor sangvini sau LCR ar fi evaluarea proceselor biochimice care joacă un rol central în leziunile SNC, precum SO, markeri disfuncției mitocondriale, inflamației, activării gliale, disfuncției neuronale [270].

Evaluarea SO în TCC se poate face prin evaluarea produselor finale ale acțiunii SRO și SRN asupra acizilor grași polinesaturați - aldehydilor electrofile puternic reactive, precum dialdehida malonică (DAM), 4-hidroxi-2-nonenal (4-HNE) și acroleina [271-273].

Unul dintre cele mai dăunătoare efecte ale SO este peroxidarea lipidelor, al cărui produs final este DAM - unul dintre cei mai frecvent markeri utilizați ai POL și care poate fi considerată marker al toxicității nanoparticulelor [274-276].

Produsele proteice de oxidare avansată (PPOA) au fost detectate pentru prima dată în plasma pacienților cu uremie cronică și sunt considerate a fi un marker prețios al SO, deoarece este stabil și ușor de detectat [277]. Acestea sunt generați în timpul SO prin reacția proteinelor plasmaticice cu oxidanții clorinați. PPOA reflectă deteriorarea oxidative sunt biomarkeri de preferință ai intensității modificărilor oxidative ireversibile ale proteinelor și cei mai adecvați parametri care reflectă cu acuratețe intensitatea saturației cu oxigen în bolile multifactoriale [272-273].

Efectele patobiochimice ale acțiunii SRO pot fi estimate și prin determinarea nivelului metaboliților sumari ai NO - ($\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ total) precum și a metaboliților oxidului nitric (NO_2^- și NO_3^-) și raportului $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ în serul sanguin. Totuși, datele literaturii de specialitate referitor la efectele $\text{NO}\cdot$ sunt controversate [274]. NO este implicat în mai multe procese critice în creierul în curs de dezvoltare, inclusiv în procesele de mielinizare a fibrelor nervoase [275]. De asemenea prin inhibarea sintezei de NO s-a obținut și inhibarea captării de glucoză în timpul activității musculare [276].

Antioxidanții reduc cantitatea de radicali liberi permit menținerea unui echilibru între sistemele antioxidante de apărare celulară și producția crescută de RL cu caracter prooxidant ce se formează accelerat în TCC. AO prezenți în creier pot fi clasificați în 2 grupe majore: AO enzimatici și AO cu masa moleculară joasă. Primii includ o serie de proteine, cum ar fi supeoxidesmudazei, activitatea enzimei antioxidante, catalaza și glutamatperoxidaza și alt. Expresia acestor enzime și activitatea lor în diferite regiuni ale creierului sunt diferite [277, 278].

Rolul protector al enzimelor antioxidante endogene în leziunile cerebrale ischemice a fost descris detaliat de către Aoki M, et al și Ito H, et al. [279, 280].

Antioxidanții cu masa moleculară joasă, precum glutathionul, acidul ascorbic, melatonina, acidul uric, acidul lipoic, compuși histidinici (carnozina, homocarnosina și anserina), tocoferolii sunt extrem de importanți în minimizarea expresiei SO [281]. De notat că nivelul de acid ascorbic, considerat un puternic antioxidant, este neobișnuit de înalt în creier [282]. Totodată literatura de specialitate nu oferă date suficiente referitor la importanța AO în TCC.

Într-un șir de articole de sinteză sunt trecute în revistă progresul din ultimele trei decenii în ceea ce privește obținerea unor rezultate excelente privind dezvoltarea unor medicamente antioxidante care inhibă eficient LPO induse de către RL și consecințele lor precum SOD-ul, inhibitorii LPO tirilazad și U83836E, resveratrolul, curcumina, OPC-14177 și acid lipoic; chelatorul de fier deferoxamină și antioxidanții care conțin nitroxid, cum ar fi α -fenil-terț-butil nitrona și tempolul. O strategie antioxidantă relativ nouă vizează utilizarea compușilor care „elimină carbonilul”, adică subprodusele aldehydice extrem de neurotoxice ale LPO. Iar cea mai

eficientă abordare pentru a întrerupe leziunile cerebrale oxidative posttraumatice în TCC implică tratamentul combinat cu antioxidanți complementari care elimină simultan RL ce inițiază LPO, inhibă propagarea LPO și în cele din urmă elimină subprodusele neurotoxice ale LPO. [267, 289].

Unele intervenții neuroprotectoare, bazate pe mecanismele patogenice mitocondriale ale morții celulare în leziunile cerebrale ischemice și traumatice pediatrie [283] sunt expuse în figura 1.6.

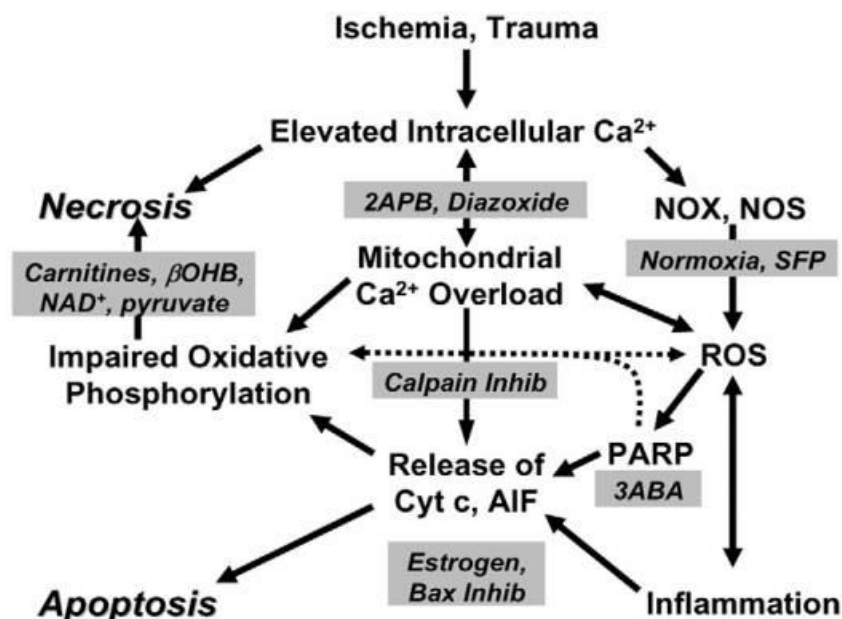


Fig. 1.6. Intervenții neuroprotectoare pentru leziuni acute ale creierului imatur care vizează mitocondriile [290]

Notă. Un declanșator precoce comun al leziunilor neuronale care însoțește, atât ischemia cerebrală, cât și TCC este creșterea anormală a Ca^{2+} intracelular, care, poate provoca atât necroză celulară (prin activarea enzimelor hidrolitice, de exemplu, fosfolipazele și proteazele), cât și moartea celulară întârziată prin inducerea disfuncției metabolice mitocondriale [prin activarea porului de tranziție a permeabilității (PTP) și prin stimularea activității enzimelor care produc SRO, de pildă, NADPH oxidaza și sintaza oxidului nitric – SON]. SRO contribuie la disfuncția metabolică mitocondrială, stimulează răspunsurile inflamatorii celulare, de exemplu, activarea microglială și modifică diverse macromoleculare în întreaga celulă, inclusiv lipide, proteine și ADN. Deteriorarea ADN activează poli-ADP-ribozo polimeraza, care consumă NAD^+ , afectând astfel metabolismul energetic. Căile moleculare pro-apoptotice, inclusiv cele activate de citokinele inflamatorii, duc la eliberarea proteinelor apoptotice mitocondriale, precum, citocromul c (Cyt c) și factorul inductor al apoptozei (AIF). Scindarea Calpainelor - proteaze Ca^{2+} -dependente, cum ar fi, factorul de inducerea apoptozei - AIF și Bid, promovează, de asemenea, calea intrinsecă mitocondrială a apoptozei.

Intervențiile potențial neuroprotectoare care vizează aceste căi includ: inhibitorul PTP - 2-APB (2-aminoetoxidifenil borat); diazoxidul - deschizătorul canalului K^+ -ATP sensibil; resuscitarea normoxică, SFP (sulforaphan) – activatorul Nrf2 (factorului nuclear eritroid 2 - un regulator emergent al rezistenței celulare la oxidanți), inhibitorii calpainului; 3ABA (3-amino benzoamida)

inhibitorul farmacologic al enzimei poly-ADP-ribozo-polimeraza (PARP); estrogenul, care induce expresia Bcl2, inhibitorii Bax și mai mulți agenți care stimulează metabolismul energetic aerob, precum carnitina și acetil-L-carnitina, β -hidroxibutiratul (β OHB), NAD + sau precursorul său nicotinamida și piruvatul.

Cu toate acestea eficiența majorității acestor abordări terapeutice în tratamentul TCC s-au dovedit a fi nesatisfăcătoare din diverse motive. Astfel, unele remedii pot interfera cu căile metabolice fiziologice, precum ar fi inhibitorii SON. Altele sunt eficiente doar în cazuri de stres oxidativ minor, cum ar fi sistemul antioxidant tripartit, fiind consumate rapid în primele minute și ore după provocarea TCC. Unele remedii au o fereastră terapeutică îngustă și ar trebui să fie administrate cu promptitudine pentru a putea interfera cu vârful inițial al producției post-traumatice de radicali liberi, cum ar fi SOD-ul și antioxidantul nitroxid tempol. Mai mult decât atât, mulți compuși nu au reușit să prezinte beneficii în studiile clinice din cauza unor insuficiențe, cum ar fi relațiile doză-răspuns, corelațiile farmacocinetice-farmacodinamice, fereastra terapeutică și regimul optim de dozare și durata tratamentului [284].

În ciuda rolului potențial al antioxidanților, sunt necesare studii suplimentare pentru a elucidă mecanismele prin care funcționează antioxidanții și sunt necesare studii clinice suplimentare pentru a dovedi eficacitatea antioxidanților în managementul TCC la copii.

Sinteza la capitolul 1:

1. Ponderele traumatismelor crano-cerebrale în grupa de vîrstă a copiilor de vîrstă școlară este în continuă creștere, fiind datorat unui ritm accelerat de implicare socială a acestora. Disfuncțiile vizuale asociate unui traumatism crano-cerebral pediatric rămîn a fi neelucidate complet, astfel încît ar putea fi subevaluate.
2. Dereglările vizuale apărute în urma traumatismelor crano-cerebrale la copii reprezintă o problemă actuală, dat fiind faptul ca acestea se pot manifesta atît în perioada acută cît și cea latentă post contuzională. Abordarea unui pacient pediatric este una individuală ce necesită aplicarea unor metode simple, însa suficient discriptive spre elucidarea unor eventuale complicații vizuale în timp. Simptomatologia dereglărilor vizuale poate include atît segmentul căilor aferente cît și a celor eferente, iar manifestarea acestora este destul de vastă.
3. Diagnosticul modificărilor vizuale post TCC începe cu evaluarea integrității globului ocular cît și a anexelor sale și continuă prin aprecierea funcțiilor acestuia: acuitatea vizuală, vederea periferică, simțul cromatic, sensibilitatea la lumina și vederea binoculară.

Obiectivitatea interpretării rezultatelor investigațiilor necesită o corelare între starea generală a pacientului, statutul neuro-emoțional cât și de gradul de cooperare.

4. Evaluarea indicilor stresului oxidativ reprezintă o posibilă proiecție a proceselor patofiziologice implicate în instalarea unor eventuale complicații după traumatisme craniocerebrale. Aprecierea biomarkerilor poate suplini baremul de evaluare a unui pacient cu modificări vizuale post TCC, deoarece investigațiile biochimice standart au o sensibilitate și specificitate limitată. Identificarea mecanismelor complexe care se desfășoară la nivel molecular și a interacțiunilor dintre ele ar putea furniza informații valoroase în ceea ce privește apariția, dezvoltarea bolii și asupra prognosticului ei.
5. Neuropatia optică traumatică este considerată a fi o consecință a unui traumatism cranio-cerebral direct sau indirect care poate solda cu pierderea acuității vizuale uni sau bilateral. Chiar dacă, ponderea acesteea este mai evidentă în rândul populației tinere, managementul ei rămâne a fi controversat. În timp ce unii specialiști date favorizează doar observarea în timp, alții optează pentru intervenția cu steroizi sistemici, decompresia chirurgicală a canalului optic sau ambele.
6. Având în vedere incertitudinea măsurilor diagnostice oportune menite de a elucida eventualele modificări vizuale apărute după un TCC este argumentată necesitatea de a suplini algoritmul de evaluare a unui pacient pediatric postcontuzional.

2. Materiale și metode de cercetare

2.1 Designul cercetării.

Studiul s-a realizat prin evaluarea clinică a pacienților, cu vârsta cuprinsă între 7-18 internați în Departamentul Neurochirurgie al IMSP Institutul Mamei și Copilului, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică “Natalia Gheorghiu”, pe parcursul perioadei de cercetare.

Pentru a realiza obiectivele cercetării, s-a efectuat un studiu de cohortă.

Numărul necesar de unități de observație pentru a determina dereglările vizuale la copiii care au suportat traumatism craniocerebral s-a realizat cu ajutorul următoarei formule:

unde:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2 \cdot (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2},$$

P_0 – proporția copiilor cu dereglări vizuale care au suportat trauma craniocerebrală. Conform datelor bibliografice, cota lor este de 40,0% ($P_0=0,40$).

P_1 – proporția copiilor cu dereglări vizuale care au suportat traumatism craniocerebral în lotul de cercetare va fi de 70,0% ($P_1=0,70$).

$$P = (P_0 + P_1)/2 = 0,55.$$

Z_{α} – valoarea tabelară. Când „ α ” – pragul de semnificație este de 5%, atunci coeficientul $Z_{\alpha} = 1,96$.

Z_{β} – valoarea tabelară. Când „ β ” – puterea statistică a comparației este de 80,0%, atunci coeficientul $Z_{\beta} = 0,84$.

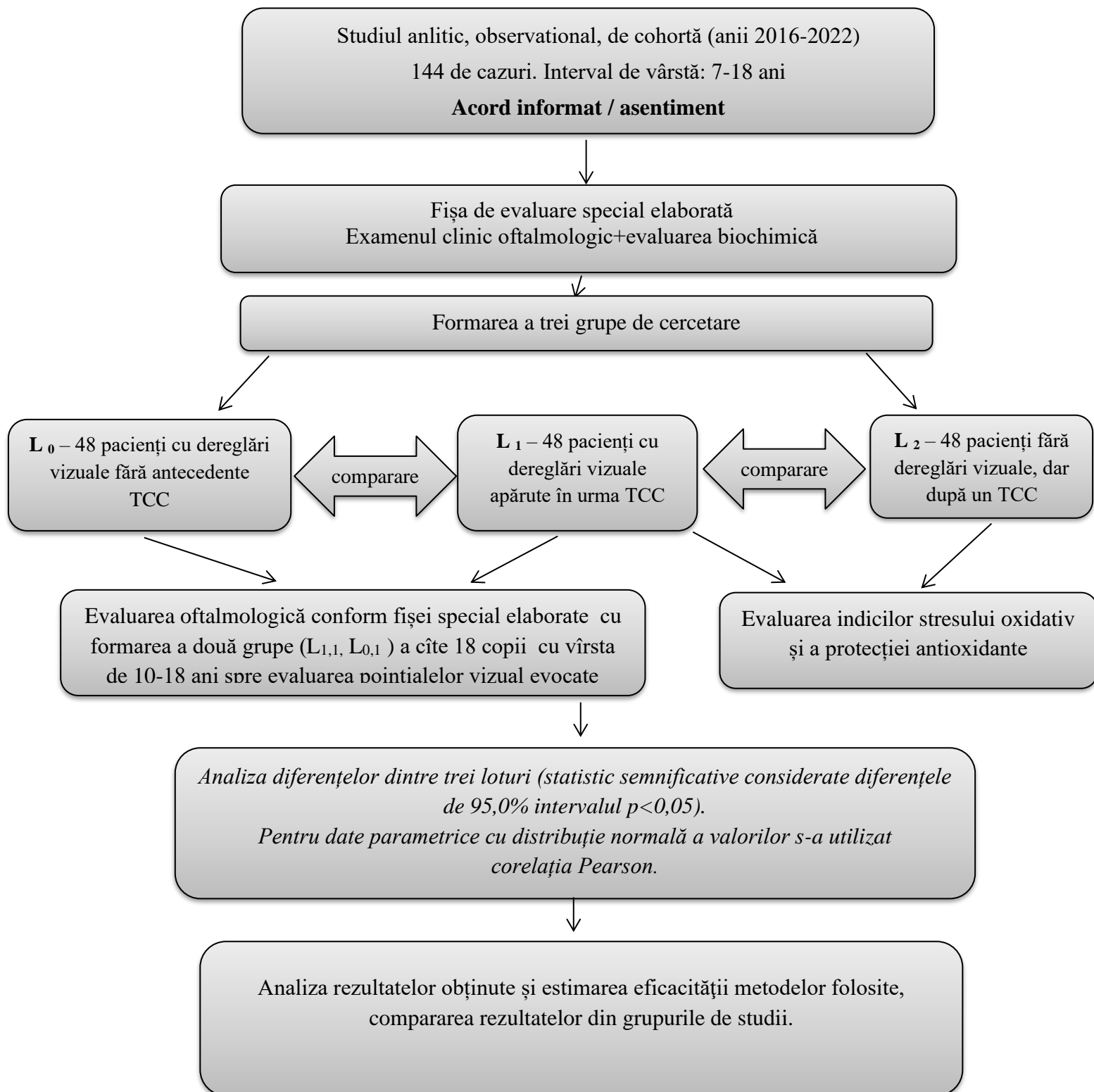
f – proporția subiecților care vor abandona studiul din motive diferite de efectul investigat; $q = 1/(1-f)$, $f=10,0\%$ ($0,1$).

$$n = \frac{1}{(1-0,1)} \times \frac{2 \cdot (1,96 + 0,84)^2 \times 0,55 \times 0,45}{(0,40 - 0,70)^2} = 48.$$

Așadar, lotul de cercetare (L_1) va include nu mai puțin de 48 de copii cu dereglări vizuale care au suportat traumatism craniocerebral.

Lotul de control (L_0) va include nu mai puțin de 48 de copii cu dereglări vizuale care nu au suportat traumă craniocerebrală.

Lotul de control (L_2) va include nu mai puțin de 48 de copii fără dereglări vizuale care au suportat traumă craniocerebrală.



Metode. Datele acumulate au fost introduse într-o foaie de calcul tabelar de tip Excel și ulterior prelucrate statistic în programul Epi Info.

S-a urmărit aprobarea consiliului de evaluare instituțională și consimțământul în cunoștință de cauză din partea părinților pacienților copii. Pacienții cu leziuni primare sau secundare au fost chestionați pentru o revizuire detaliată a experienței legate de dificultățile de vedere avută în cadrul școlii sau în familie.

Pentru comparația rezultatelor studiului s-a efectuat un rezumat al literaturii de specialitate până în prezent legată de cazurile descrise în studiile naționale și internaționale privind tratamentul ambulatoriu al copiilor de vârstă școlară cu afecțiunile primare și secundare ale vederii periclitare de TCC.

O revizuire a literaturii s-a fost efectuat folosind Medline și Pubmed. Termenii de căutare au inclus afectarea vizuală corticală, disfuncția dorsală a fluxului și funcția vizuală în TCC.

Criteriile de includere în cercetare

Criteriile de eligibilitate în lotul L₁:

- ✓ Copiii de vârstă școlară care prezintă afecțiuni ale analizatorului vizual și care au suportat traumatisme cranio-cerebrale.
- ✓ Aceștia nu prezintă patologie organică a analizatorului vizual.
- ✓ Pacienți fără altă patologie cronică asociată.

Criteriile de eligibilitate în L₀:

- ✓ Copiii de vârstă școlară care prezintă afecțiuni ale analizatorului vizual și care nu au suportat traumatisme cranio-cerebrale în ultimii 5 ani.
- ✓ Aceștia nu prezintă patologie organică a analizatorului vizual.
- ✓ Pacienții fără altă patologie cronică asociată.

Criteriile de eligibilitate în L₂:

- ✓ Copiii de vârstă școlară care nu prezintă afecțiuni ale analizatorului vizual și care au suportat traumatisme cranio-cerebrale.
- ✓ Aceștia nu prezintă patologie organică a analizatorului vizual.
- ✓ Pacienți fără altă patologie cronică asociată.

Copiii incluși în studiu au fost direcționați din mediul urban și din mediul rural, dar atât în lotul de cercetare L₁, cât și în loturile de referință L₀ și L₂ au prevalat copiii din localitățile rurale. Respectiv din mediul rural au fost evaluați: 89,6% (43 copii)- L₁, 79,2% (38 copii)- L₀, 83,3% (40 copii)- L₂ (chi-patrat =1,996^a, gl=2, p₁=0,374) (tab. 2.1).

Tabelul 2.1. Repartizarea cazurilor în dependență de mediul de reședință

Mediu de reședință	L ₁		L ₀		L ₂	
	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%
Urban	5	10,4	10	20,8	8	16,6
Rural	43	89,6	38	79,2	40	83,3
chi-patrat =1,996 ^a , gl=2, p ₁ =0,374						

Din numărul total de participanți (n=144), băieții au fost 95 (65,9%) și fetele – 49 (34,1%) (tab. 2.2).

Tabelul 2.2. Caracteristica loturilor de cercetare în funcție de gen

Gen	L ₁		L ₀		L ₂	
	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%
Băieți	34	70,8	30	62,5	31	64,6
Fete	14	29,2	18	37,5	17	35,4
chi-patrat =1,804 ^a , gl=2, p ₁ =0,669						

Caracteristica loturilor de cercetare în funcție de vârstă, a relevat că în lotul de cercetare L₁ au prevalat adolescenții, cu vârsta cuprinsă între 15-18 ani – 45,8% cazuri, urmați de copiii de 7-10 ani –29,2% și cei de 11-14 ani – 25%. Astfel, o incidență majoră a traumatismelor cranio-cerebrale a fost la copiii etapei școlare timpurii (7-10 ani) și perioadei de adolescență (15-18 ani), iar grupul de vârstă 11-14 ani a realizat o incidență mai mică în loturi, fiind o categorie care este mai rar supusă unor eventuale traumatisme cranio-cerebrale (chi-patrat = 1,517^a, gl=4, p₁=0,972) (tabelul 2.3).

Tabelul 2.3. Caracteristica loturilor de cercetare în funcție de vârstă

Vârsta	L ₁		L ₀		L ₂	
	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%
7-10 ani	14	29,2	15	31,3	17	35,4
11-14 ani	12	25	11	22,9	10	20,8
15-18 ani	22	45,8	22	45,8	21	43,8
chi-patrat = 1,517 ^a , gl=4, p ₁ =0,972						

2.2 Etapele evaluării oftalmologice a subiecților recrutați în studiu.

Strategia de abordare a pacientului:

- Pacient comunicabil, deschis, cu anumite simptome evidente.
- Pacient necomunicabil, închis, însă cu istoric și rezultatele screeningului cerebral.

În cazul pacientului comunicabil, se va interoga istoricul detaliat și simptomatologia ca bază de inițiere a stabilirii diagnosticului. Este strict necesar de determinat aspectul temporar al simptomelor, cu exemple concrete, rapiditatea evoluției simptomelor și asocieri.

În cazul pacientului necomunicabil, inițial se vor analiza istoricul și tipul traumatismului cranio cerebral, rezultatele screeningului cerebral și se va deduce simptomatologia așteptată. Pacientul poate fi investigat la tulburări suspectate după un anumit timp, când se vor îmbunătăți starea lui cognitivă și abilitatea de comunicare. Examinarea pacientului necomunicabil este dificilă. În astfel de cazuri este esențial de stabilit o metodă eficientă de comunicare nonverbală. Deoarece nivelul de dezvoltare a copilului deseori variază considerativ în afara normelor de vârstă, se vor alege testele corespunzătoare nivelului de dezvoltare a pacientului.

Diagnosticul primar poate fi realizat utilizând testele de bază, componente esențiale în examinarea afecțiunilor vizuale:

- Acuitatea vizuală.
- Refractometria (măsurarea refracției oculare).
- Evaluarea câmpului vizual.
- Examinarea pupilelor.
- Examenul oftalmoscopic.
- Examenul biomicroscopic
- Motilitatea oculară.
- Potențial vizual evocat.

Acuitate vizuală. Acest test presupune identificarea de către pacient a simbolurilor aliniate pe o scală, pe un fundal de contrast (simboluri negre, fundal alb). Acuitatea vizuală, de obicei, poate fi testată la distanța de la 3-6 m și mai mică de 35-40 cm. Performanța copilului depinde de scala aleasă, competența examinatorului, relația stabilită cu copilul și cooperarea copilului. Pentru a reduce erorile testului, este necesar ca mediul de examinare să fie liniștit și limitat de factori de sustragere. Înainte de testul propriu-zis monocular, copiii pot beneficia de o testare de probă bioculară, la o distanță mai mică, pentru a asigura că copilul poate efectua testul cu rezultate adecvate [295]. În cazul pacienților incluși în studiu, acuitatea vizuală la distanță a fost evaluată cu ajutorul optotipului Snellen.

Refractometria (măsurarea refracției oculare). Determinarea erorilor de refracție este esențială; pentru aceasta se aplică examenul refracției în cicloplegie prin metoda skiascopiei, refractometriei. Cicloplegia adecvată este necesară pentru retinoscopia exactă efectuată la copii, din cauza tonusului de acomodare înalt, în comparație cu adulții. În prezent nu există cicloplegie absolut inofensivă, lipsită de efecte adverse, cu instalarea rapidă a efectului și recuperare rapidă. Soluția de tropicamidă (0,5% sau 1%) poate fi administrată pentru a obține o dilatare și cicloplegie adecvată. În cazuri rare poate fi folosită soluția oftalmică de sulfat de atropină (1%) pentru a obține cicloplegie maximă. Administrarea anesteziului topic înainte de agenți cicloplegici previne disconfortul provocat de agenții cicloplegici și asigură o absorbție mai bună. Pentru obținerea midriazei și cicloplegiei în scop diagnostic s-a decis utilizarea sol. Tropicamid de 1% cu o instilare repetată de 3 ori la fiecare 15 minute [296].

Examinarea pupilelor presupune evaluarea dimensiunii, formei și simetriei pupilelor. La fel, se examinează sensibilitatea la lumină și prezența defectului aferent. După traumatismul cranio cerebral, deseori pacienții acuză apariția fotofobiei. Multe studii au atribuit interdependența dintre migrenă și fotofobie, afectarea structurii cerebrale sensibile la durere și deficiență în adaptarea la întuneric [297].

Evaluarea câmpului vizual.

Câmpul vizual reprezintă aria din mediul înconjurător percepută de unul sau ambii ochi în timp ce fixează nemișcat un punct staționar. Se cunosc două metode de evaluare a câmpului vizual: perimetria statică și perimetria cinetică. În cadrul cercetării s-a fi folosit perimetria statică automatizată care folosește stimuli luminoși staționari proiectați pe partea interioară a cupolei de diverse mărimi și cu intensități variabile luminoase. Programul reprezintă un număr predefinit de stimuli luminoși (între 50 și 100) proiectați în diferite zone ale câmpului vizual (Field) care se proiectează în diferite variante (Strategy). Neuroanatomia și neurofiziologia căii vizuale reprezintă cheia înțelegerii clinice a examinării câmpului vizual. Calea vizuală aferentă începe de la fiecare glob ocular cu percepția stimulilor vizuali, cea din urmă fiind transmisă de-a lungul celor doi nervi optici către emisferile cerebrale. De-a lungul traseului acest stimul va parcurge zona chiasmei optice, tractului optic, corpul geniculat lateral și radiația optică ca la final imaginea să fie proiectată pe centrul vizual cortical occipital din aria 17/V1 (retina cerebrală) [305].

Calea vizuală constă dintr-un lanț senzoriu alcătuit din 4 neuroni, dintre care trei își au originea în diverse straturi ale retinei.

Neuronul 1 coresunde stratului bazal de fotoreceptori: 120 mil. bastonașe, care predomină în retina periferică ce declanșează capacitatea de vedere scotopică a unei persoane și 6,5 mil. celule

conuri în zona centrală pentru vederea fotopică. Majoritatea perimetrelor folosesc astăzi o luminozitate de 3-10 cd/m, ajustată la intervalul fotopic, ceea ce testează în mod exclusiv starea funcțională a celulelor fotoreceptoare.

Neuronul 2 corespunde stratului retinian mijlociu reprezentat de celule bipolare. La periferia retinei o celulă bipolară se consideră a primi informație de la mai multe celule fotoreceptoare pe când cea localizată în partea centrală transmite informația unui singur receptor. Iată de ce în leziunile neurologice evaluarea câmpului vizual (CV) în cele 30 grade centrale este considerată mult mai informativă și obiectivă.

Neuronul 3 se referă la stratul intern de celule ganglionare care prin axonii săi formează fascicolul nervului optic.

Neuronul 4 începe cu 4-5 mil. de axoni în corpul genicualt lateral unindu-l după parcurgerea radianței optice cu centrul vizual cortical occipital.

Corespunderea zonei retiniene stimulate și proiectarea acesteea pe area câmpului vizual este mereu inversă: cadranele temporale ale CV corespund retinei nazale, cadranele nazale corespund retinei temporale. La fel este regula și pentru cadranele inferioare și superioare.

În cadrul cercetării a fost utilizat perimetrul Rodenstock. S-a utilizat strategia de screening deoarece este o metodă de evaluare rapidă care permite detectarea prezenței, poziției și mărimii defectelor absolute și relative care depășesc 6dB adâncime. La fel aceasta reprezintă o metodă sumară, oferind în toate punctele de testare ale CV stimuli luminoși deasupra nivelului de prag așteptat [297]. Aceasta la rândul său împarte toate punctele în trei categorii:

- Fără defect
 - Defect (scotom relativ)
 - Defect (scotom) absolut

Conform datelor literaturii coeficienții de precizie nu prezintă valori standart pentru populația pediatrică. Astfel încât, alterarea capacității de fixare (CF) se determină a fi: pentru interval de vârstă 5- 10 ani de 45,5%, vârsta 11-14 ani-20,18% iar pentru 15-18 ani- 31,3%. Evaluarea punctelor fals pozitive (FP) s-a determinat a avea următoarea repartiție: pentru 5- 10 ani -11,72%, vârsta 11-14 ani-3,82% iar pentru 15-18 ani- 5,4%. Evaluarea punctelor fals negative (FN) a fost determinată: pentru 5- 10 ani -9,88%, vârsta 11-14 ani-5,88% iar pentru 15-18 ani- 6,44% [302]. Pe de altă parte, unii autori menționează că acești indicatori ar putea fi referiți pentru intervale mai puțin stricte, reieșind din analiza doar a rezultatelor de înaltă calitate. Dat fiind faptul că, datele literaturii nu afișează valori ai coeficienților de precizie pentru copii după traumatism cranio-cerebral, s-a decis, evaluarea în cadrul studiului a trei intervale de referință cu următoarea

repartiție: rezultate de pînă la 20%, rezultate cuprinse între 21-60% și respectiv 61-100% spre a determina cel mai credibil interval de referință în cadrul pacienților pediatrici după TCC.

Biomicroscopia este o investigație ce ne permite examinarea microscopică a polului anterior, a corpului vitros și a polului ocular posterior. În cadrul cercetării se preconizează de a elucidă posibile leziuni ale pleoapelor, conjunctivei, sclerei, corneei, irisului și cristalinului (cataracta posttraumatică). Pacienții conștienți cu posibilitatea de a se deplasa vor fi examinați cu ajutorul lampei cu fantă, iar cei a căror stare generală nu va permite vor fi evaluați pe măsura îmbunătățirii acestora. Examinarea polului anterior a ochiului va include inspectarea integrității marginii pleoapelor, conjunctivei bulbare, carunculei lacrimale, corneei cu straturile sale, filmului lacrimal și conjunctivei palpebrale. În cazul suspectării leziunii corneei sau prezenței corpurilor străine se va instila soluție fluoresceină spre confirmarea/infirmarea diagnozei. Examinarea corpului vitros va elucidă prezența hemoragiilor, precipitatelor, corpiilor străini, opacități. Examinarea cristalinului se va efectua după instilarea unică sol. Tropicamid 1%-10 ml, pentru a aprecia transparența, forma și dimensiunile acestuia [297].

Oftalmoscopia este necesară pentru detectarea și evaluarea polului posterior al globului ocular. Pacienții vor fi supuși examinării oftalmoscopice după o instilarea unică de soluție midriatică Tropicamid 1%-10 ml. Se preconizează de a fi efectuată examinarea atât prin metoda directă cît și cea indirectă. Oftalmoscopia indirectă va permite examinarea detaliată a zonei periferice a retinei, în timp ce metoda directă va favoriza examinare detaliată a zonei centrale și paracentrale. Pentru oftalmoscopia indirectă se vor folosi lentile cu forță de mărire de 14 și 28 dioptrii [297].

Avantajele metodei oftalmoscopiei indirecte:

- Obținerea unei imagini de calitate stereoscopică adevărată
- Câmp de vedere amplu
- Posibilitatea examinării părților periferice ale retinei

Dezavantajele metodei includ:

- Imaginea cu magnificare insuficientă (de pînă la 5 ori, în timp ce în oftalmoscopie directă se obține o magnificare de pînă la 15 ori)
- Imaginea inversată

Motilitatea oculară. Scopul examinării motilității oculare este de a evalua integritatea supranucleară, nucleară, și căilor infranucleare motorii oculare. Se va determina poziția, mișcările individuale cît și cele conjugate ale globilor oculari. Sistemul de urmărire se consideră

a fi deosebit de vulnerabil la traumatisme cranio-cerebrale izolate, precum și asociate leziunilor feței.

Studiul capacității de fixare și urmărire se va face mișcând lent și continuu o sursă luminoasă sau un obiect de fixație la 50 cm distanța de pacient, capul fiind fixat corect (nu în poziție compensatorie dacă aceasta există). Se va urmări reflexul luminos care se formează pe cornee în toate direcțiile privirii pentru a putea aprecia paralelismul globilor oculari. Se vor examina cele 9 direcții diagnostice ale privirii: poziția primară cu privirea înainte, elevație, depresie, privire la stînga, la dreapta și cele 4 direcții oblice: dreapta-sus, stînga-sus, dreapta-jos, stînga-jos. În poziție primară și ortoforie reflexul cornean este simetric, central sau ușor descentrat nazal (la 0,5 mm nazal de centrul pupilei). Mișcările rapide ale ochilor numite și sacade vor fi testate prin fixarea privirii pacientului înainte apoi la o țintă plasată excentric. Pot fi clasate ca fiind normale, hipometrice sau hipermetrice [297].

Examinarea vederii stereoscopice va ține cont de prezența unui grup de condiții ce permite realizarea acestora:

- Este păstrată capacitatea de fuziune;
- Este păstrat paralelismul globilor oculari și motilitatea oculară;
- Nu există leziuni organice ale globului ocular, care pot fi însoțite de o scădere a acuității vizuale.

În cadrul cercetării se preconizează de a fi folosite testele stereoscopice Lange I și II. Cele din urmă pot fi ușor folosite în cazul copiilor, deoarece implică recunoașterea unor imagini pe o planșă. Fiecare din cele două planșe arată trei imagini care evaluează nivelele de percepție stereoptice a copilului. Principiile care stau la baza metodei sunt: repartizarea aleatorie a unor puncte și grile. Imaginea percepută de fiecare ochi în parte este separată de către un sistem fin de linii paralele. Se cunosc două variante ale testului:

-Lange I (piscă, mașină, stea) ce măsoară capacitatea stereo de la 1200 până la 550 secunde

-Lange II (elefant, mașină, lună) ce măsoară capacitatea stereo de la 600 până la 200 secunde

Interpretarea rezultatelor e efectuează într-un mod simplist. Rezultatul pozitiv va fi considerat în caz de recunoaștere a tuturor imaginilor, în mod obișnuit fiind asociat unor mișcări de cercetare a globilor oculari. Rezultat negativ atribuit lipsei de recunoaștere a oricăror imagini. Copilul va privi dezinteresat planșa. Rezultat relativ pozitiv: doar un obiect sau două vor fi recunoscute de către pacient, însă acesta va cerceta în continuare planșa spre depistarea unor noi imagini.

Aprecierea testului se va face reieșind din numărul de imagini recunoscute de către pacient:

rezultat pozitiv 3/3 raspunsuri; rezultat relative pozitiv 3/3 parțial recunoscute sau 2/3

recunoscute, dintre care imaginea omisă prezintă 550" de arc a nivelului de stereoacuitate. Rezultat negativ 3/3 răspunsuri negative sau 2/3 răspunsuri negative în care imaginea recunoscută este la nivelul de 1200" de arc [297].

Masurarea punctului proxim de convergență. Valoarea considerată ca normă pentru punctul proxim de convergență este de 6-10 cm [307]. În insuficiența de convergență, punctul proxim este stabilit ca fiind mai mare 10 cm. Pacienții prezintă diplopie intermitentă la aproape, astenopie, cefalee, uneori apare exoforie la aproape, dar poate co-exista și cu esoforie. Se determină două metode de evaluare a punctului proxim de convergență. Metoda obiectivă de măsurare: examinatorul apropie treptat spre pacient un obiect mic, de la distanța de 40 cm. Pacientul fixează obiectul și examinatorul notează la ce distanță se observă ruperea fuziunii (un ochi fuge în divergență). Valoarea normală este de 8-10 cm. Metoda subiectivă: pacientul anunță când imaginea obiectului se dublează, dar acest reper este variabil, uneori apare supresie la un ochi și nu se percepe diplopie [307].

Sensibilitatea la contrast a analizatorului vizual se consideră a fi capacitatea unei persoane de a percepe detalii ale unui obiect la un nivel de contrast mic, deseori fiind considerat drept test nespecific pentru evaluarea funcției neurologice. Principiul metodei constă în prezentarea unei serii de imagini cu un contrast vizual în diminuare și înregistrarea nivelului la care deja subiectul nu mai este capabil de a percepe. Mai multe condiții pot afecta capacitatea de a percepe diferențele de contrast. Acestea pot fi: deficiențe a unor factori nutritivi, consum excesiv de alcool, efect medicamentos secundar precum și expunerea la diverse biotoxine, venin, fungi, infecții cu paraziți, intoxicații cu metale grele.

Utilitatea ei ca metodă de evaluare a funcției vizuale s-a demonstrat în cazurile în care nu se determină schimbări ale indicatorilor uzuali: acuitate vizuală sau câmp vizual. Contrastul este creat de diferența între lumina reflectată – luminozitatea – a două suprafețe adiacente. Contrastul se exprimă uzual în procente, fracția multiplicându-se cu 100. Dacă contrastul cel mai jos perceput este 5% sensibilitatea la contrast se va exprima $100/5=20$. Dacă cel mai jos contrast perceput de o persoană este 0,6% sensibilitatea la contrast va constitui $S.C=100/0,6=170$. Dacă o persoană este capabilă să distingă detalii la contrast foarte scăzut, sensibilitatea sa la contrast este mare și invers. Se cunosc a fi diferite nivele de contrast: nivele de contrast 100% 25% 10% 5% 2.5% 1.25% 0.6%. Determinarea sensibilității la contrast se poate face folosind sisteme de litere, figuri sau grile care se afișează sub formă de planșe sau pe monitoare video. Testarea se poate face în condiții fotopice, mezopice și scotopice [299].

Sensibilitatea la contrast este prima dintre funcțiile vizuale afectate și ultima care revine la normal în afecțiunile neurooftalmologice.

Testul online de evaluare a sensibilității la contrast este identic testului sensibilității la contrast utilizat în cadrul cercetării acțiunii neurotoxinelor. Avantajul său este că acesta poate fi ușor adaptat monitorului gadgetului la care va fi conectat pacientul [295]. În cadrul studiului a fost folosit testului sensibilității la contrast online (VCSTest.com): <https://www.vctest.com>.

Evaluarea numerică este individuală pentru fiecare tip de testare. Cel mai des criteriu de apreciere, conform datelor din literatură, este scorul Pelli-Robson folosit în cadrul testării cu același nume, unde valoare numerică este redată logaritmice fiind egală cu 2 unități pentru o sensibilitate de contrast de 100% [306].

Cover-test (unilateral sau alternant). Se face cu și fără corecție optică, fixând privirea la aproape și la distanță, în poziția compensatorie a capului și cu capul drept. Se utilizează un ocluzor translucid. Evaluează prezența ortoforiei, face diferența între heteroforie și heterotropie, evidențiază direcția deviației, dacă deviația este unilaterală sau alternantă, constantă sau intermitentă, influența corecției optice asupra deviației, a acomodării și a poziției compensatorii a capului [297].

Examinarea potențialelor vizuale evocate

Potențialele vizuale evocate (PVE) reprezintă o explorare electrofiziologică cu sensibilitate înaltă ce se referă la semnalul electrofiziologic apărut în urma activității neurale corelate regiunii corespunzătoare a cortexului vizual ca răspuns al unui anumit stimul vizual fixat în timp [62, 63]. Activitatea înregistrată primar se referă la activarea conurilor fotoreceptoare din aria centrală la 15° a câmpului vizual [62, 64]. Aceasta corespunde ~ la 50% din cortexul vizual primar [64, 65]. Înregistrarea activității PVE a fost stabilită ca fiind o metodă determinată spre stabilirea unor date obiective și cantitative în vederea descrierii integrității căilor vizuale primare [66-69]. La aplicarea unui stimul de luminescență înaltă și frecvență temporală scăzută, domină căile parvocelulare în procesarea informației vizuale [70], iar pe de altă parte, la utilizarea unui stimul vizual de luminescență joasă și frecvență temporală înaltă, domină căile magnocelulare. În studiile recente a fost demonstrat precum că pacienții care prezintă TCC în anamneză au capacitate lentă de a urmări o țintă fixă. Acest fapt sugerează deteriorarea căilor magnocelulare [71]. Astfel, am putea concluziona, că subiecții cu TCC în anamneză prezintă o dereglare a căilor magnocelulare [72-74], care, la rândul lor sunt responsabile de procesarea informației vizuale cu luminescență scăzută. În cazul lor vom observa datele PVE cu o amplitudine mai mică decât la subiecții control [75].

Testul reprezintă înregistrarea grafică a activității electrice din cortexul occipital prin stimularea receptorului vizual. Stimulii folosiți sunt de două tipuri: flash luminos (lumină albă) și pattern stimul structurat în tablă de șah, cu bun contrast alb-negru. În caz că se determină modificări pe

traieciul căilor optice, examinarea PEV va manifesta modificări de latență, amplitudine și formă ale undelor rezultate, caracteristice în afectarea unor anumite porțiuni periferice ale căilor optice (leziuni retiniene, ale nervului optic), însă discutabile în leziunile porțiunii centrale. Înregistrarea VEP poate detecta leziunile în primele etape, când nu sunt decelabile clinic și constituie un mijloc important de diagnostic în oftalmologie.

Modalitatea de efectuare este una predefinită. Pacientul este expus unei serii de stimuli vizuali, tip flash, în fața unui monitor care ar avea un aspect de tablă de șah care include pătrate de culoare negru și alb. Cele din urmă își schimbă culoarea în mod alternativ cu o frecvență prestabilită. În zona occipitală conform unui barem internațional se aplică electrozi ce înregistrează activitatea cerebrală apărută în urma stimulării vizuale, cu înregistrarea ulterioară a graficelor. Fiecare pacient este rugat de a se așeza maximal confortabil la aproximativ distanța de 1 m de la monitor, fără a face mișcări adăugătoare. Se permite clipirea din partea subiectului însă fără exagerare. Pe mijlocul tablei de șah apare un reper de culoare roșu care ajută pacienții de a-și fixa privirea și acomodarea spre păstrarea atenției vizuale. La rândul său, pacienții au fost informați în a fixa reperul fără a efectua mișcări în exces [298]. Testul PEV-Flash se aplică în cazul pacienților cu acuitate mult scăzută sau al pacienților necooperanți, latența undei înregistrate (P100) arată starea nervului optic.

Ca valori de referință se vor utiliza criteriile conform cărora un răspuns VEP la un stimul luminos în limitele de normă ar fi apariția unei unde pozitive la o latență aproximativ de 100 ms. Se disting trei componente ale acestei unde: cea inițială fiind negativă (N_2) înregistrată ca fiind cu latența de 70, a doua componentă fiind una pozitivă (P) cu latența de 100 ms și cea de-a treia la fel negativă (N_3) cu latența de 155 ms. Valorile undei P sunt considerate a fi obiective unui examen VEP, deoarece prezintă o variabilitate minimă între indivizi.

Ca noțiuni definitorii se vor utiliza în context termenii de:

Latența undei care reprezintă timpul necesar parcurgerii stimulului vizual inițial pînă la atingerea răspunsului cortical măsurat în ms.

Amplituda undei care descrie înălțimea undei P și reprezintă aprecierea cantitativă a stimulului vizual generat perceput de către cortex. Unda P este generată în cortexul occipital striat și peristriat datorită activării cortexului vizual primar, de asemenea în urma descărcării fibrelor talamo-corticale [302]. La vârsta de 3 ani, copilul este capabil de a co-opera spre evaluarea PVE. Problema unei astfel de investigații nu constă în imaturitatea sistemului vizual, dar incapacitate de a menține fixarea pe o durată prestabilită de timp. Dezvoltarea sistemului vizual, gradului de mielinizare precum și parametrii acuității vizuale fac posibilă generarea undelor PEV

similare adultului deja la vârsta de 7-8 ani. Se determină anumite devieri care pot apărea în perioada adolescență dar acestea sunt neesențiale. Amplituda undei P devine maximă la vârsta de 7-8 ani, iar creierul atinge dimensiunile unui adult respective la 6 ani. În perioada preadolescență dimensiunile encefalului sunt maxime cu referire a scheletul cranian și mușchii faciali. Pe măsură ce copilul se maturizează densitatea acestor țesuturi crește astfel încât se atenuează atât amplitude cât și latența undei P. Acești parametri rămân stabili până la aproximativ 28 ani, după care încep să se diminueze în valori [303].

Plasarea electrozilor este una prestabilită fiind racordată la sistemul "10-20 International System". Electroful mediu occipital (OZ) este plasat pe linia mediană, mai sus de inion (protuberanța occipital) la aproximativ 3-4 cm la adulți. Electrozii laterali (O1, O2) sunt poziționați la distanțe egale de la mediană (Fig.2.1).

Cea mai mare parte a cortexului vizual primar se găsește în sulci și nu pe suprafața corticală a lobului occipital. Cu precizie putem spune că doar 10 grade concentrice a câmpului vizual își regăsesc proiecția pe suprafața corticală a lobului occipital. Mai mult decât atât structura cortexului lobului occipital este atât de diferită nu doar de la individ la individ, dar chiar și de la emisferă la emisferă. Conform unor studii de cercetare a declanșării potențialelor vizuale cu vizualizare prin intermediul RMN cu contrast s-a demonstrat că suprafața corticală este responsabilă declanșării undei N1. Iar zona responsabilă generării undei P este cortexul extrastriat a gyrusului mediu occipital. Cea de treia undă N2 este generată din mai multe arii, chiar și având ca sursă o zonă localizată adânc în lobul parietal [304].

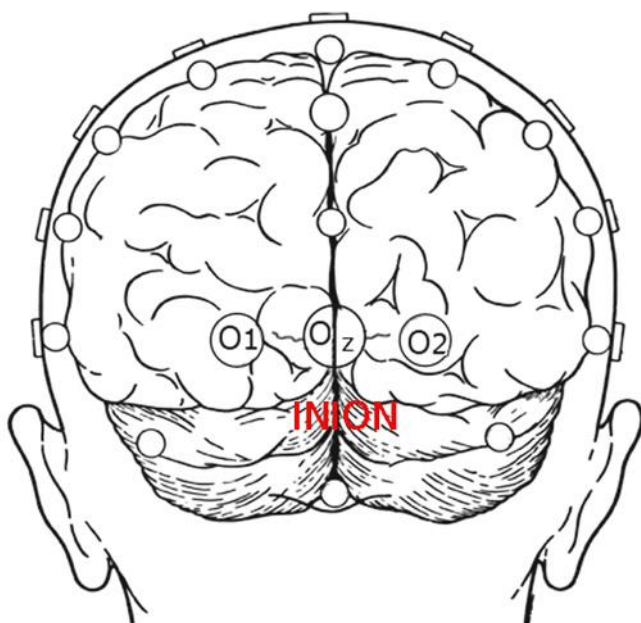


Fig. 2.1 Plasarea electrozilor conform "10-20 International System".
<https://webvision.med.utah.edu/book/electrophysiology/visually-evoked-potentials>

Cu referire la populația pediatrică, există puține studii care determină valori de referință pentru indicii menționați. Oarecum, s-au determinat repere pentru latența undei N₂ în cadrul grupului de vîrstă de la 6 la 20 ani de 63,84±3,5ms pentru ochiul drept și respectiv 64,64±4,85ms pentru ochiul stîng. Valorile latenței undei N₃ s-au determinat a fi 154,15±5,13ms pentru ochiul drept și respectiv 152,76±5,13ms pentru ochiul stîng. Pentru latența undei P₂ valorile determinate au fost de 96,7±7,31ms pentru ochiul drept și respectiv 96,52±9,68ms pentru ochiul stîng. Amplituda undei P s-a evaluat a fi de 14,4±2,42ms ochiul drept și respectiv 16,9±4,16ms pentru ochiul stîng [302].

2.3 Metodele de evaluare a indicilor stresului oxidativ și protecției antioxidante

Aprecierea intensității reacțiilor de oxidare cu radicali liberi în materialul biologic s-a efectuat prin determinarea principalilor indici ai stresului oxidativ și a protecției antioxidante.

Nivelul dialdehidei malonice (DAM) s-a apreciat conform metodei descrise de Atasayar S, et al) [283] cu modificări [284]. Metoda se bazează pe determinarea spectrofotometrică a complexului trimetinic format în urma interacțiunii DAM cu acidul tiobarbituric. Conținutul de DAM s-a calculat în baza coeficientului molar de absorbție $\Sigma=1,56 \cdot 10^5 \text{ mol} \cdot \text{cm}^{-1}$ și s-a exprimat în $\mu\text{mol/L}$ plasmă sangvină.

Determinarea produșilor proteici de oxidare avansată (PPOA) s-a efectuat conform procedurii descris de Li HY, et al. [285] cu modificări [286]. Metoda se bazează pe măsurarea absorbției probei de cercetat la 340 nm după prelucrarea acesteia cu o soluție de acid acetic. Calculul se efectuează după curba de calibrare construită în baza diluțiilor succesive a sol. standard de cloramină-T cuprinse între 0-100 $\mu\text{mol/l}$ și se exprimă în $\mu\text{mol/l}$ echivalente de cloramină-T.

Dozarea albuminei ischemic-modificate s-a efectuat conform procedurii descris [289]. Principiul metodei se bazează pe proprietatea albuminelor de a lega ionii de Co^{2+} , fapt ce determină diminuarea intensității colorației soluției, care se măsoară prin spectrofotometrirea la 492 nm. Calculul se efectuează după curba de calibrare construită în baza diluțiilor succesive ale soluției standard de 1,0 mM CoCl_2 și se exprimă în mmol/l ser sangvin.

Dozarea metaboliților oxidului nitric – NO₂ și NO₃ în materialul biologic s-a efectuat după deproteinizarea materialului biologic conform procedurii descris de Метельская В. А., Туманова Н. Г. [287] cu modificări [288]. Metoda se bazează pe determinarea spectrofotometrică a complexului colorat format la interacțiunea anionilor de nitrit - NO₂ din proba de cercetat cu reactivul Griess. Determinarea concentrației anionului de nitrit – NO₂ s-a efectuat în proba

biologică netratată cu clorura de vanadiu (VCl_4), iar la prelucrarea probei biologice cu VCl_4 are loc reducerea anionului NO_3 în anionul de nitrit – NO_2 , fapt ce permite cuantificarea concentrației sumare de NO_2 și NO_3 în proba de cercetat. Calculul se efectuează după curba de calibrare, construită în baza diluțiilor succesive ale soluției standard de nitrit de sodiu cuprinse între 0-100 $\mu\text{mol/l}$ și se exprimă în $\mu\text{mol/l}$ ser sangvin. Concentrația de NO_3 în probă se calculează după formula:

$$NO_3(\mu\text{mol/l}) = \text{concentrația sumară de } NO_2 \text{ și } NO_3 - \text{concentrația de } NO_2.$$

Aprecierea statusului antioxidant a fost efectuată prin utilizarea următoarelor metode. Determinarea activității antioxidante totale (AAT) prin metoda cu ABTS s-a efectuat conform procedurii descris de Re R., et al. [290]. Metoda se bazează pe degradarea radicalului 2,2-azinobis (3-etilbenzotiazolină 6 sulfonat) (ABTS) la interacțiunea acestuia cu compușii testați atât hidrofilii cât și lipofili cu proprietăți antioxidante, deoarece acest radical este solubil în apă, dar și în mai mulți solvenți organici. Degradarea radicalului ABTS este monitorizată prin măsurarea descreșterii absorbanței la 734 nm și se exprimă în $\mu\text{mol/l}$.

Determinarea capacității antioxidante prin metoda CUPRAC - (CUPRiC Antioxidant Capacity) care se bazează pe reducerea cuprului bivalent în cupru monovalent [Cu (II) – Cu (I)] de către antioxidanți în prezența neocuproinei. Metoda permite de a determina atât antioxidanții hidrosolubili, cât și liposolubili în intervalul fiziologic de pH. [291].

Evaluarea verigii enzimatică a sistemului antioxidant s-a efectuat prin determinarea activității superoxidismutazei (SOD), activității glutatinoxidazei (GPO) și catalazei. SOD a fost estimată conform metodei descrise de Галактионова Л.П., et al.[292] cu modificări [286]. Metoda se bazează pe inhibiția reducerii sării de tetrazoliu nitroblue (NBT) în sistemul ce conține fenazinmetosulfat și NADH sub acțiunea SOD. Gradul de inhibiție a acestui proces depinde de activitatea enzimei. Activitatea enzimei se exprimă în unități convenționale. În calitate de unitate a activității SOD se ia cantitatea de enzimă necesară pentru inhibiția cu 50% a reacției de reducere a NBT. Activitatea enzimei se raportează în unități convenționale (un.conv)/L.

Determinarea activității glutatinoxidazei (GPO) a fost efectuată conform procedurii descris de Wendel A.[293] cu modificări [286]. Activitatea enzimei se calculează, reieșind din coeficientul molar de absorbție al NADPH (la 37°C și 340 nm $\epsilon = 6,22 \mu\text{mol}\cdot\text{cm}^{-1}$) și se exprimă în nmol de NADPH, format timp de 1 s la 1 l de ser (nmol/s.l).

Activitatea catalazei a fost evaluată conform metodei descrise de Королюк М. А. și coaut. [294] cu modificări [286]. Metoda se bazează pe proprietatea enzimei de a scinda peroxidul de hidrogen cu formarea H_2O și O_2 . Peroxidul de hidrogen formează cu molibdatul de amoniu un

compus complex de culoare galbenă. În procesul reacției se micșorează cantitatea de peroxid de hidrogen, fapt ce determină decolorarea mediului de reacție. Gradul de decolorare este direct proporțional cu activitatea enzimei în proba de cercetat. Activitatea *catalazei* se exprimă în μmol pe s la 1 L plasmă.

Determinarea nivelului seric de ceruloplasmină s-a efectuat conform metodei spectrofotometrice propuse de Ravin cu modificări [286]. Metoda se bazează pe proprietatea ceruloplasminei de a cataliza reacția de oxidare a p-fenilendiaminei cu formarea unor compuși de culoare albastră-violetă, intensitatea cărora corelează cu activitatea enzimei și se estimează prin spectrofotometrie. Cantitatea de ceruloplasmină se determină în baza curbei de calibrare și se exprimă în miligrame/L de ser sangvin (mg/L).

Conținutul de substanțe cu masă moleculară mică și medie (MMM) acumulate în proteoliză [288] a fost evaluat. Metoda se bazează pe proprietatea MMM, după separarea lor cu acid percloric, de a absorbi în ultraviolet; intensitatea absorbției este direct proporțională cu cantitatea de MMM în materialul cercetat. *Tehnica de lucru*: într-o eprubetă de centrifugare se amestecă 0,05 ml plasmă sangvină și 2 ml sol. 5% acid percloric și apoi se centrifughează. Se măsoară absorbanta supernatantului transparent la 238, 254, 266 și 282 nm în cuva de 10 mm față de soluția de acid percloric de 5% (proba blanc). Cantitatea de MMM în unități convenționale (un. conv.) se determină după formula:

$$SMMM(\text{un. conv.}) = 1,013 \times \left[\frac{8 \times A_{238} + 16 \times A_{254} + A_{266}}{3} + \frac{64 \times A_{282}}{3} \right],$$

unde A_{238} , A_{254} , A_{266} și A_{282} este absorbanta probei de cercetat la lungimile de undă respective.

Conținutul de substanțe necrotice (SN). Metoda se bazează pe separarea SN din proba de cercetat cu o soluție de acid percloric, măsurarea absorbantei (A) supernatantului obținut la 2 lungimi de undă - 260 și 320 nm și determinarea ulterioară a diferenței dintre aceste lungimi de undă. Cantitatea de SN în unități convenționale (un. conv.) se determină după formula :

$$SN(\text{un. conv.}) = [A_{260} - A_{320}] \times 10,0$$

2.4 Metodele de prelucrare statistică a datelor

Analiza statistică a rezultatelor obținute a fost efectuată prin mai multe metode de apreciere a veridicității: criteriul de corespundere χ^2 , criteriul U-Fisher, criteriul t-Student de comparare a valorilor medii, analiza corelativă, Odds Ratio (OR), analiza discriminantă, analiza regresiei logistice. Pentru determinarea coeficientului de încredere t-Student s-au calculat valorile medii

aritmice (M), ale erorii medii a mediei aritmetice (m) și ale sumei devierilor pătrate. *Odds Ratio* este raportul între cota de îmbolnăviri la cei expuși și cota de îmbolnăviri la cei neexpuși. Cota de îmbolnăviri la cei expuși este raportul dintre numărul celor expuși la care boala este prezentă și numărul celor expuși la care boala este absent. Cota de îmbolnăviri la cei neexpuși este raportul dintre numărul celor neexpuși la care boala este prezentă și numărul celor neexpuși la care boala este absentă [300].

Analiza discriminantă a fost folosită în scopul de a prezice o variabilă calitativă prin intermediul predictorilor în general numerici. Metoda de analiză discriminantă - parte componentă a teoriei cunoașterii, permite a formula reguli decisive prin analiza retrospectivă. Aceasta metodă constă în alinierea tuturor variabilelor în 2 sau mai multe rânduri. Logica analizei discriminante „pas cu pas” este următoarea: se determină variabila pentru care valorile medii în cele 2 rânduri sunt „maxim diferite”, la fiecare pas al procedurii de mai departe se determină variabila din numărul celor rămase pentru care valorile medii a repartizărilor convenționale în 2 populații sunt „cele mai diverse” și aceea se include în mulțimea căutată. Procesul se finisează atunci când nici una din variabilele rămase nu are un aport important pentru diversificarea acestor 2 populații [301].

Regresia logistică modelează relația dintre o mulțime de variabile independente (categoriale, continue) și o variabilă dependentă dihotomică (nominală, binară). O astfel de variabilă dependentă apare, de regulă, atunci când reprezintă apartenența la două clase, categorii – prezență/absență, da/nu etc. Ecuația de regresie obținută, de un tip diferit de celelalte regresii discutate, oferă informații despre: importanța variabilelor în diferențierea claselor sau clasificarea unei observații într-o clasă [300].

Pentru a analiza și a determina unele legități, conform datelor obținute au fost folosite ca metode de analiză:

1. Calcularea indicatorilor:

- Funcția de măsurare pentru acumularea datelor primare.
- Funcția de comparare a fost utilizată pentru stabilirea modificărilor intervenite între cele două loturi.
- Funcția de analiză pentru stabilirea relațiilor între unele valori dependente sau independente.
- Funcția de sinteză pentru utilizarea valorilor medii.

2. Aprecierea pragului de semnificație ”p,, și testul de semnificație ”t” pentru determinarea veridicității rezultatelor.

3. Interacțiunea dintre doi parametri cantitativi diferiți a fost studiată prin calculul coeficientului de corelație Pearson (r). Corelare directă a fost considerată valoarea pozitivă a coeficientului de corelare „ r ”, iar corelare indirectă – valoarea negativă a acestui coeficient. Coeficientul de corelare a fost considerat slab la valoarea $<0,3$, mediu – la $0,3-0,7$ și puternic la $>0,7-1,0$ [301].

4.

2.5 Sinteza la capitolul 2

Metodele descrise în acest capitol vor permite de a efectua:

- evaluarea oftalmologică complexă a dereglărilor vizuale apărute în urma traumatismelor cranio-cerebrale la copii de vîrstă școlară;
- valorificarea metodelor diagnostice informative în cazul apariției dereglărilor vizuale post TCC, ușor adaptabile vîrstei pacienților.
- evaluarea proceselor de peroxidare cu radicali liberi, stării sistemului antioxidant și altor parametri homeostazici la copii de vîrstă școlară în urma traumatismelor cranio-cerebrale și a rolului lor la determinarea gradului de leziuni tisulare;
- rezultatele obținute ar putea sugera dezvoltarea de noi strategii de tratament eficient a profilaxie a complicațiilor.

3. Semnificația clinico-diagnostică a modificărilor vizuale apărute la copii de vârstă școlară în urma traumatismului cranio cerebral

3.1 Particularitățile evaluării neurologice a copiilor din lotul de cercetare L₁ și cel de referință L₀.

În dependență de tipul traumatismului cranio-cerebral în lotul de cercetare L₁ au prevalat pacienții cu traumatism cranio-cerebral mediu, inclusiv leziuni traumatice în focar –39,6%, urmate de leziuni limfatică în focar – 18,7%, comoții cerebrale – 16,7%, deformații dobândite ale capului –14,6% și hemoragii epidurale –10,4% (tab. 3.1). Necesită remarcat faptul, că la momentul internării cei 8 pacienți cu comoție cerebrală, considerată ca traumatism cranio-cerebral mediu, au prezentat semne concludente pentru contuzie cerebrală, însă, în final, aceasta nefiind confirmată.

Tabelul 3.1. Caracteristica lotului de cercetare L₁ în funcție de leziunile traumatice cranio-cerebrale

Nozologie	Nr. abs	%
Leziune traumatica în focar, contuzie gr.I-II	19	39,6
Leziune limfatică în focar	9	18,7
Comoție	8	16,7
Alte deformări dobândite ale capului	7	14,6
Hemoragie epidurală	5	10,4
Total	48	100

La mai mult de ½ (50%) din pacienții lotului de cercetare L₁ ca diagnostic secundar a fost confirmată leziunea cerebrală anoxică, fapt ce a determinat și o perioadă de reconșcența mai lentă a acestor pacienți, versus perioade de reconșcență mai mică la pacienții cu lezare traumatică a vaselor și/sau alte complicații (tab. 3.2.).

Tabelul 3.2. Caracteristica lotului de cercetare L₁ în funcție de leziunile secundare traumatice cranio-cerebrale

Nozologie	Nr. abs	%
Leziune cerebrală anoxică	24	50
Leziune traumatică a vaselor	5	10,4
Altele	19	39,6
Total	48	100

Modalitățile prin care participanții au suferit o leziune sau un traumatism cranio-cerebral sunt multiple: 54,2% dintre copii lotului de cercetare au suportat diverse catatraume (căderi de la înălțime, căderi din copac, plonjare în apă), 31,2% copii au fost implicați în accidente rutiere, 8,3% copii au fost loviți cu obiecte contondente, iar 6,3% copii au suferit traumatisme prin bătaie (tab. 3.3).

Tabelul 3.3. Caracteristica lotului de cercetare L₁ în funcție de modalitatea de producere a traumatismului cranio-cerebral

Modalitatea de producere a TCC	Pacientii	Procent
Catatrauma	26	54,2%
Accident rutier	15	31,2%
Lovitura cu obiect contondent	4	8,3%
Agresiune fizică	3	6,3%
Total	48	100%

Reieșind din considerentul că, traumatismele cranio-cerebrale sunt niște evenimente imprevizibile marea majoritatea a pacienților au fost internați în mod urgent - 89,6% (43 copii) cazuri, inclusiv 98% din ei, în primele 6 ore din momentul suportării traumatismului.

Majoritatea pacienților –83,3% (40 copii) au avut o perioada de internare care a depășit termenul de 7 zile calendaristice, astfel încât a fost posibilă examinarea completă atât clinică, cât și paraclinică a acestora (fig 3.1.).

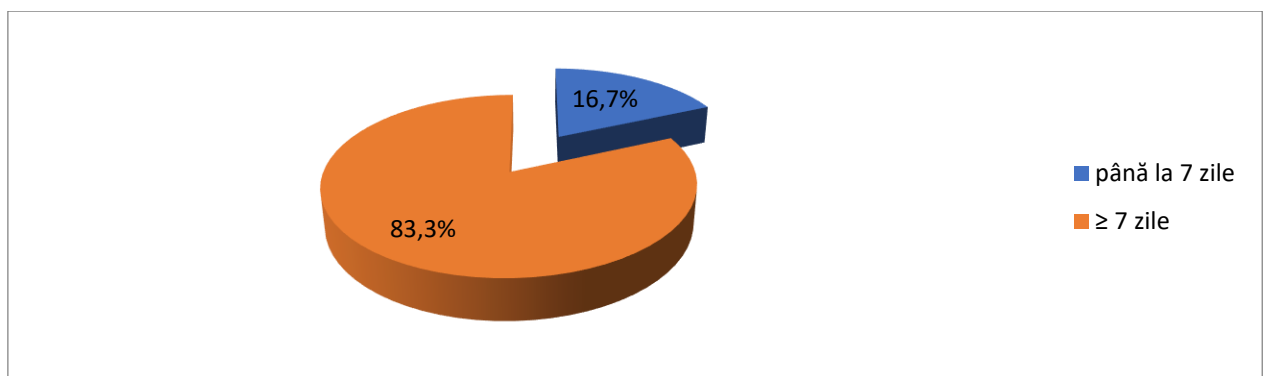


Fig. 3.1. Durata internării pacienților în staționar, %

Pacienții, care au suferit un traumatism cranio-cerebral, au fost supuși unui examen neurologic complex prin evaluarea statutului neurologic la momentul internării.

Evaluarea stării funcționale a pacientului a relevat că marea majoritate a copiilor lotului de cercetare - 97,9% (47 copii) au avut conștiința clară la internare și doar un singur copil (2,1%) a avut o stare gravă la internare, determinată de obnubilare și stare de sopor.

Dificultățile de vorbire printre copiii lotului de cercetare au fost identificate în 37,5% cazuri (18 pacienți), pe când 62,5% (30 pacienți) au prezentat o coerență verbală clară, însă întârziată. Examinarea funcției nervilor periferici a demonstrat la 58,3% (28 copii) din pacienți o dereglare moderată a funcției nervilor periferici, pe când celelalte 41,7% cazuri (20 copii) nu au fost

determinate astfel de perturbări. La fel, prezența reflexelor patologice în lotul de cercetare au fost determinate în 39,6% cazuri (19 copii) (fig. 3.2).

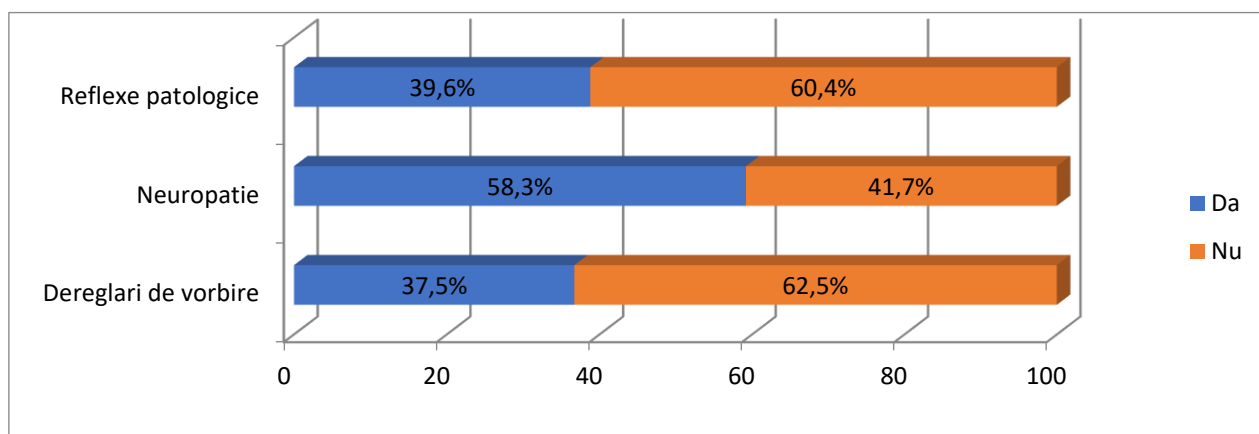


Fig. 3.2. Rata manifestărilor neurologice la pacienții din lotul de cercetare L1.

Testarea funcției nervilor cranieni, în special examenul perechilor de nervi cranieni oculomotor (III), trohlear (IV) și abducens (VI), a evidențiat că motilitatea globilor oculari a fost per general diminuată în toate cadranele cu o lipsă de mișcare în cazul pacienților cu hematom accentuat al anexelor oculare și în strabism paralitic. În aproximativ 1/3 cazuri (15 pacienți) a relevat următoarele simptome: fotoreacție pupilară întârziată și anizocorie. Eventual, cert mai frecvent, aceste modificări au fost evidențiate în cazul pacienților supuși evacuării hematomului intracerebral.

Evaluarea motilității membrelor (volumului de mișcare în membre) la copiii supuși unui traumatism cranio-cerebral a relevat doar în 6,3% cazuri (la 3 copii) o pareză de tip periferic, în 56,2% cazuri (27 pacienți) copiii cercetați aveau un volum de mișcări în membre deplin, iar la 18 pacienți (37,5%) acest criteriu nu a fost evaluat.

Examenării probelor de coordonare au fost supuși doar 24 copii din lotul de cercetare, iar la 24 pacienți aceste probe au fost imposibil de examinat, având în vedere starea generală gravă la internare. Astfel, rezultate afirmativ stabile a probelor de coordonare au fost determinate în 79,2% cazuri (19 pacienți), în 8,3% cazuri (2 pacienți) – au prezentat rezultate instabile, iar în 12,5% cazuri (3 pacienți) – au prezentat rezultate instabile cu accent pe dreapta (fig. 3.3).

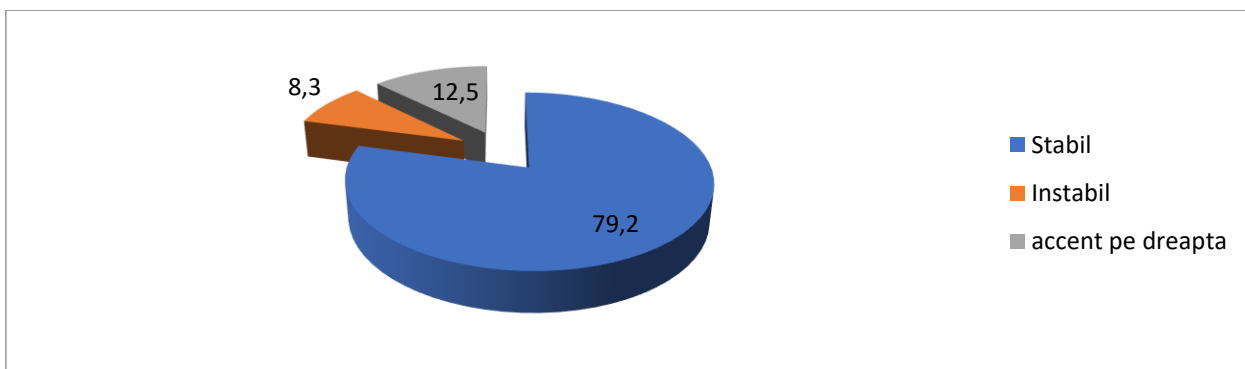


Fig. 3.3. Rata dereglărilor de coordonare la pacienții din lotul de cercetare L1.

Tremorul membrelor (miscari ritmice neintentionate si incontrolabile a unei parti sau a unui membru al corpului) a fost determinat în 25% (12 copii), fiind unul postural și de intenție, iar la 75% (36 copii) pacienți acesta nu a fost prezent. Determinarea semnelor meningiene la copiii lotului de cercetare (cu traumatism cranio-cerebral) a relevat prezența rigidității mușchilor occipitali în 37,5% cazuri (18 pacienți), iar în 60,5% cazuri (29 pacienți) semnele meningiene au fost negative. În cazul unui pacient (2%) nu a fost posibilă determinarea acestor semne clinice (fig. 3.4).

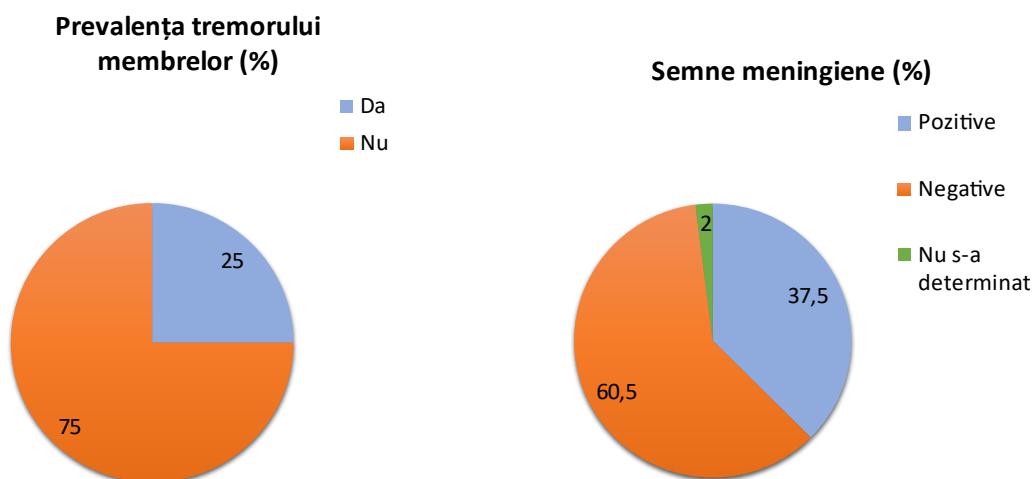


Fig. 3.4. Rata tremorului membrelor și semnelor meningiene la copiii din lotul L1.

Echo-EG, metodă de examinare a anatomiei intracraniene cu ajutorul ultrasunetelor, este o investigație valoroasă și neinvazivă, care poate fi efectuată în etape timpurii și a fost indicată tuturor copiilor (48) cu TCC, deoarece are un rol important în evaluarea modificărilor structurale ale țesutului cerebral, dar și în aprecierea necesității altor investigații. Avantajele metodei sunt următoarele: lipsa efectelor nocive asupra pacientului; examinarea în timp real, fără o pregătire prealabilă specială; posibilitatea repetării oricât de des este necesar; rezoluție foarte bună pentru pacientul pediatric; accesibilitate mare și costuri relativ reduse, corelată cu modificările obținute la examenul prin CT cerebrală. Rezultatele Echo-EG efectuată în cazul tuturor pacienților din studiu cu nu au relevat abateri de la normă. În scopul elucidării semnelor de fractură a oaselor craniene, a fost efectuată radiografia craniului pentru excluderea unei patologii neurochirurgicale acute.

Tomografia computerizată (CT) permite diagnosticul în stadiul acut al bolii, localizarea precisă a focarului traumatic și permite efectuarea unui prognostic în sensul dezvoltării în viitor a unor sechele neurologice. La fel, cu ajutorul CT pot fi vizualizate hemoragiile acute intracerebrale, calcifierile, modificările chistice și necrotice etc. Examenarea prin CT a fost efectuată la 13 copii și a relevat fractura oaselor bolții craniene în 5 cazuri (38,4%), prezența hematomului intracerebral în cazul a 4 pacienți (30,8%), hemoragii cu imbibiție cerebrală la 2 pacienți (15,4% cazuri), iar la 2 pacienți (15,4%) nu s-au stabilit careva modificări patologice (fig. 3.5.).

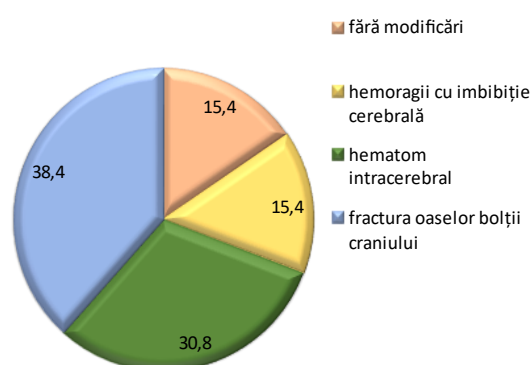


Fig. 3.5. Tabloul imagistic evolutiv prin CT cerebral la copiii din lotul L₁ (n=13).

Din numărul total de pacienți, ulterior 34 pacienți (70,8%) nu au avut necesitatea efectuării a careva intervenții chirurgicale, la 8 pacienți (16,7%) a fost efectuată prelucrarea primară a plăgii, 4 pacienți (8,3%) au fost supuși intervenției de evacuare a hematomului intracerebral, iar la 2 pacienți (4,2%) s-a efectuat plastia defectului osos (fig. 3.6).

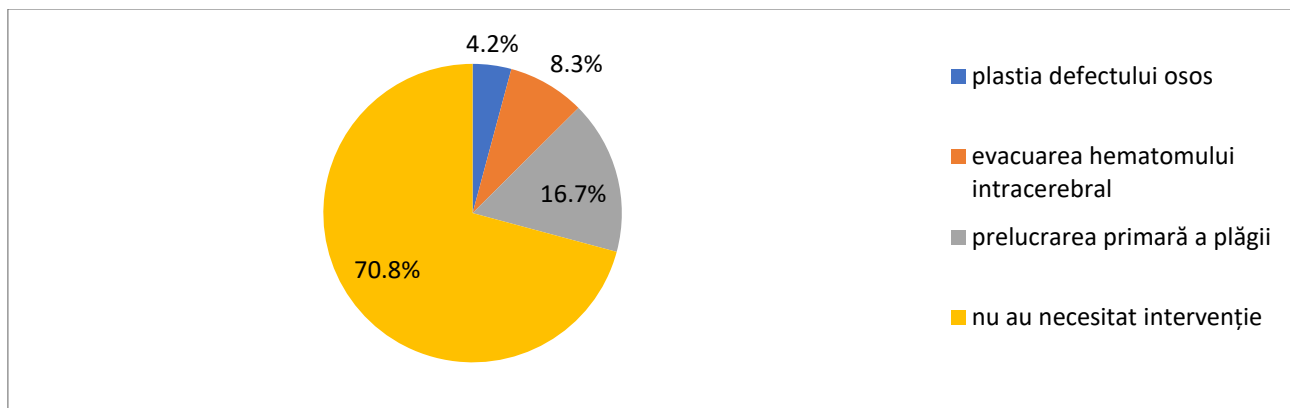


Fig. 3.6. Rata intervențiilor chirurgicale la copiii din lotul L₁.

3.2 Aspecte ale screeningului oftalmologic al copiilor din lotul de cercetare L₁ și cel de referință L₀.

Disfuncțiile vizuale pot fi una din cauzele care ar determina integrarea deficitară a pacientului după TCC în activitatea de zi cu zi. Astfel, examenul oftalmologic complex a fost indicat tuturor pacienților lotului de cercetare și a fost efectuat în conformitate cu planul elaborat inițial în cadrul protocolului de cercetare al studiului.

Acuitatea vizuală (AV) este cea mai cunoscuta metoda clinica de măsurare a funcției vizuale. În cadrul cercetării efectuate, evaluarea acuității vizuale a evidențiat parametri reduși ai acesteia la majoritatea pacienților cu traumatism cranio-cerebral, comparativ cu lotul de control L₀ (fig. 3.7).

Valorile acuității vizuale pentru

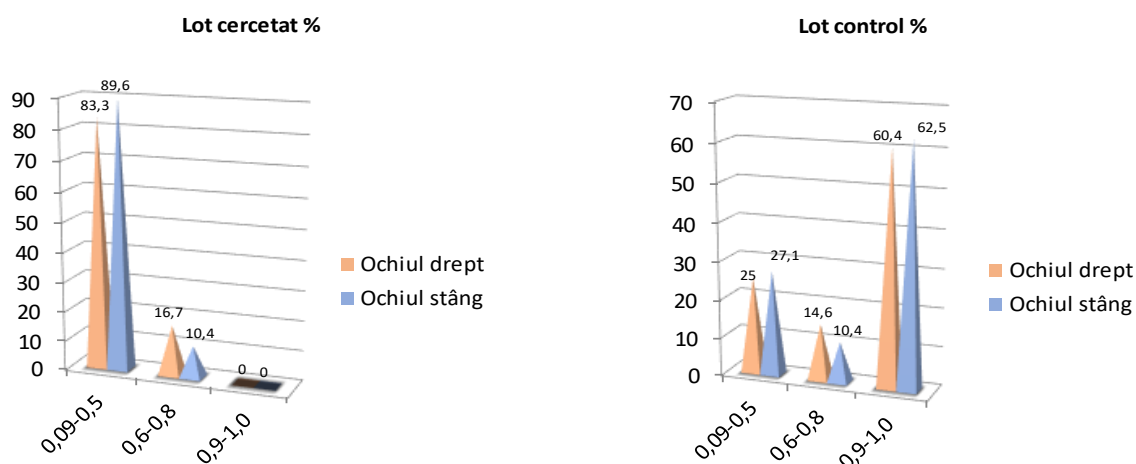


Fig 3.7. Valorile acuității vizuale la pacienții din lotul de cercetare L₁ și L₀.

Astfel, în lotul de cercetare, indicele acuității vizuale la ochiul drept în 83,3% cazuri (40 copii), constituia 0,09-0,5 și în 16,7% cazuri (8 copii) – AV OD 0,6-0,8 comparativ cu lotul de control, unde în marea majoritate a cazurilor 60,4% (29 pacienți) acuitatea vizuală constituia 0,9-1,0, și doar în 25% cazuri (12 pacienți) acuitatea vizuală pentru ochiul drept a fost determinată în limitele 0,09-0,5 și în 14,6% cazuri (7 pacienți), 0,6-0,8 ($\chi^2 = 46,929a$, $gl=2$, $p<0,001$) (fig. 3.4.).

Acuitatea vizuală pentru ochiul stîng, la pacienții lotului de cercetare în 89,6% cazuri (43 copii) a fost în limitele 0,09-0,5 și în 10,4% cazuri (5 copii) – în intervalul 0,6-0,8, versus 62,5% cazuri (30 copii) în lotul de control, unde AV OS a fost determinată în limitele unei unități, în 27,1 % cazuri (13 copii) - AV OS a constituit 0,09-0,5, iar în 10,4% cazuri (5 pacienți) - între 0,6-0,8 ($\chi^2 = 51,281a$, $gl=2$, $p<0,001$) (fig. 3.4.). Astfel, în cadrul cercetării s-a constatat că pacienții, care suportă o TCC, manifesta o scădere a acuității vizuale, care ar putea persista o anumită durată de timp, comparativ cu pacienții lotului de control, unde a fost statistic confirmată o rată mai mică a dereglărilor acuității vizuale.

Tabelul 3.4. Rata dereglărilor de refracție la pacienții din lotul de cercetare L₁ și L₀.

Ochi	(sph D)	L ₁		L ₀	
		Pacienți	%	Pacienți	%
Drept	Pînă la +3.00	45	93,7	34	70,8
	Pînă la -3.00	3	6,3	14	29,2
chi-patrat = 9,523 ^a , gl=2, p ₁ <0,001					
Stîng	Pînă la +3.00	46	95,8	32	66,7
	Pînă la -3.00	2	4,2	16	33,3
chi-patrat = 15,682 ^a , gl=2, p ₁ <0,001					

Datele **autorefractometriei** au evidențiat o prevalență a dereglărilor de refracție, în vederea hypermetropiei ușoare penru ambii ochi, la copiii din lotul de cercetare, comparativ cu lotul de control (Tab 3.4).

Astfel, în 93,7% cazuri (45 pacienți), din lotul de cercetare au fost identificați indici hypermetropici pentru ochiul drept, comparativ cu 70,8% cazuri (34 pacienți) din lotul de control. În 6,25% cazuri (3 pacienți) din lotul de cercetare s-a determinat o miopie ușoară, pentru ochiul drept, comparativ cu 29,2% cazuri (14 cazuri) în lotul de control (chi-patrat = 9,523^a, gl=2, p₁<0.001). Pentru ochiul stâng indici hypermetropici au fost depistați în 95,8% cazuri (46 pacienți) în lotul de cercetare, comparativ cu 66,7% cazuri (32 pacienți) – în lotul de control. La ochiul stâng miopia a fost mai frecvent depistată în lotul de control, respectiv 33,3% cazuri (16 pacienți), vis-a-vis de doar 4,2% cazuri (2 pacienți) în lotul de cercetare (chi-patrat = 15,682^a, gl=2, p₁<0.001).

La fel a fost cercetată prezența **componentei astigmatice**, care a evidențiat atât în lotul de cercetare, cât și în lotul de control prevalența dereglărilor de tip hipermetropic. Astfel, pentru ochiul drept, în lotul de cercetare, valori preponderent de astigmatism hypermetropic au fost diagnosticate în 68,7% cazuri (33 pacienți), iar în 31,3% cazuri – au fost relevanți indici miopici. În lotul de control la fel s-a estimat predominarea pacienților cu astigmatism hipermetropic: respectiv, pentru ochiul drept: 56,3% cazuri de hipermetropie și în 43,7% cazuri – miopie (chi-patrat= 10.924^a, gl=1, p₁<0.001)

Și pentru ochiul stâng, la fel s-a estimat prevalența pacienților hypermetropi în ambele loturi: în rândul pacienților lotului de cercetare, hipermetropie a fost determinată în 83,3% cazuri (40 copii), iar în 16,7% cazuri (8 copii) – miopie. La fel și pacienții lotului de control pentru ochiul stâng în 56,3% cazuri au relevat indici de hipermetropie, versus 43,7% cazuri - miopie. (chi-patrat= 11.578^a, gl=2, p₁<0.001) (tab. 3.5).

Tabelul 3.5 Prezența componentei astigmatismului la pacienții din lotul de cercetare

L₁ și L₀

Ochi	(cyl D)	L ₁		L ₀	
		Pacienți	%	Pacienți	%
Drept	Pînă la +3.00	33	68,7	27	56,3
	Pînă la -3.00	15	31,3	21	43,7
chi-patrat= 10.924 ^a , gl=1, p ₁ <0.001					
Stîng	Pînă la +3.00	40	83,3	27	56,3
	Pînă la -3.00	8	16,7	21	43,7
chi-patrat= 11.578 ^a , gl=2, p ₁ <0.001					

Examinarea reflexului pupilar în cadrul pacienților din lotul L₁ a relevat o prezență a anizocoriei în cadrul a 7 pacienți, pe cind majoritatea (41 pacienți) au demonstrat un reflex pupilar simetric, la fel ca și pacienții din lotul L₀ (Fig 3.6).

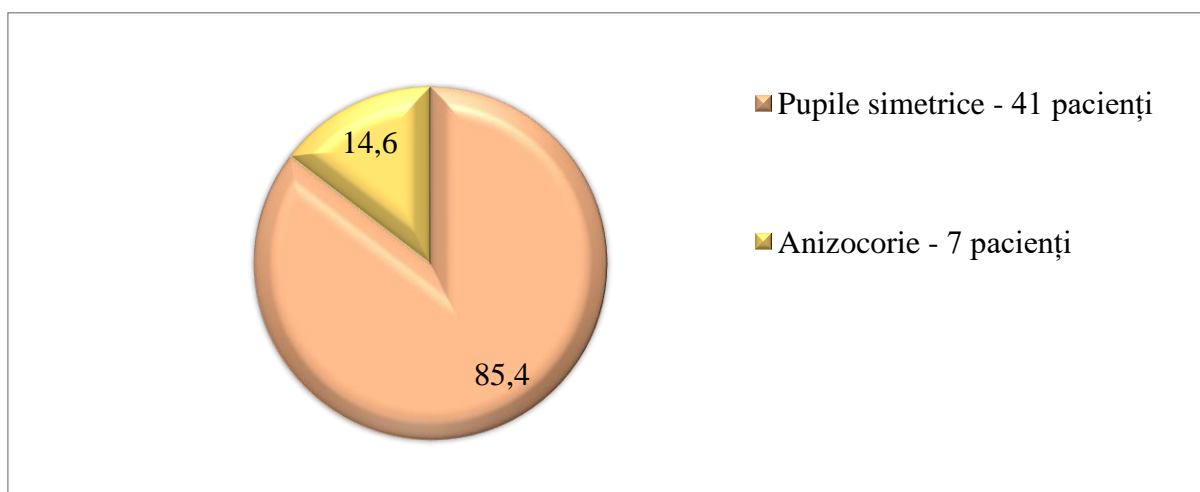


Fig.3.6. Examinarea diametrului pupilar la pacienții din lotul de cercetare L₁ (%).

Pacienții incluși în lotul L₁ au prezentat în marea majoritate un punct proximal de convergență aflat la o distanță mai mare de 10 cm (Fig 3.9). Iar pacienții din lotul de referință L₀ au manifestat punctul de convergență cuprins în intervalul 6-10 cm.

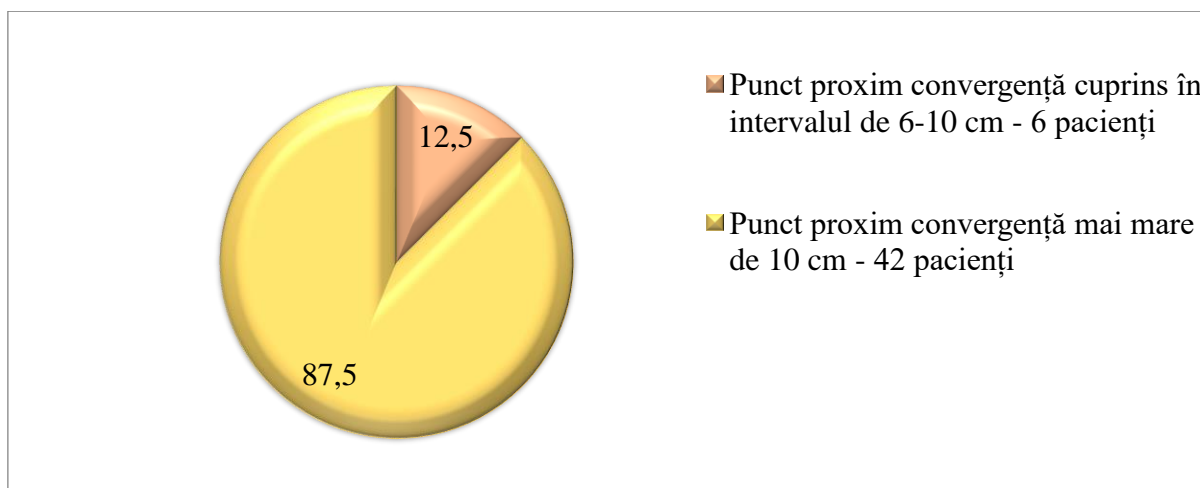


Fig.3.9. Evaluarea punctului proximal de convergență (%) la pacienții din lotul L₁.

Motilitatea oculară a fost testată în cadrul cercetării astfel încât 14 (58,3%) pacienți au prezentat dereglări de elevație, 2 pacienți (8,3%) -dereglări privire stinga, 2 pacienți (8,3%) - dereglări privire dreapta și 6 pacienți (25%) dereglări depresie (Fig 3.10.). Printre pacienții lotului de referință L₀

nu s-au determinat dereglări ale motilității oculare.

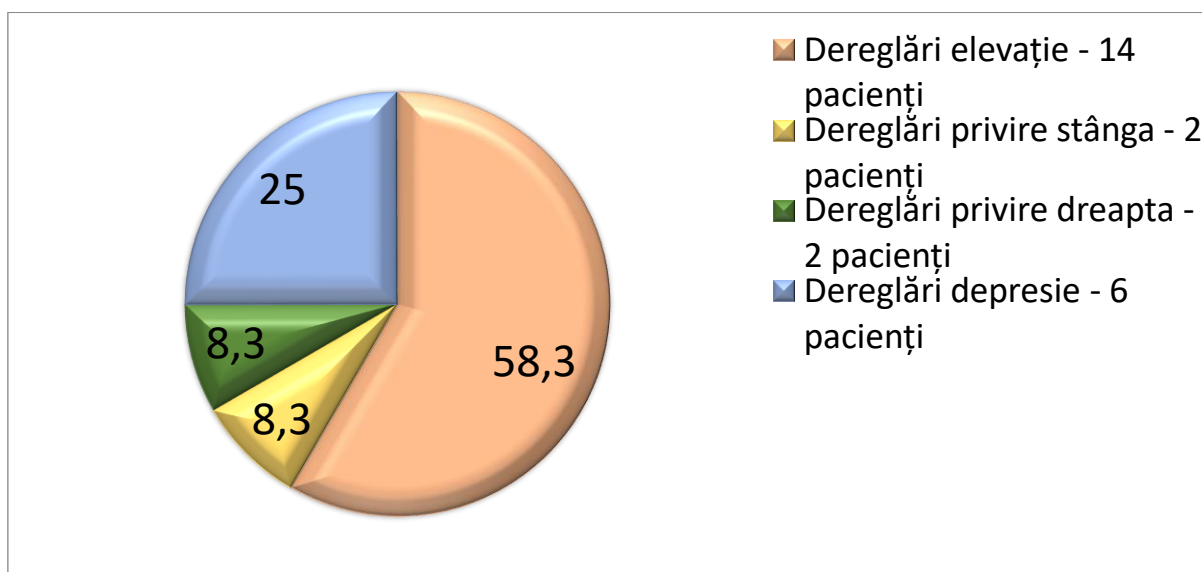


Fig. 3.10. Examinarea motilității oculare (%) la pacienții din lotul L₁.

Examinarea vederii stereoscopice a fost determinată ca fiind una cu rezultat pozitiv (recunoașterea imaginilor) în cazul a 38 pacienți, un rezultat relativ pozitiv (perceperea unor imagini, dar imposibilitatea de a le numi) a fost stabilit la 8 pacienți și un rezultat negativ (nerecunoașterea imaginilor) în cazul a 2 pacienți (Fig 3.11.).

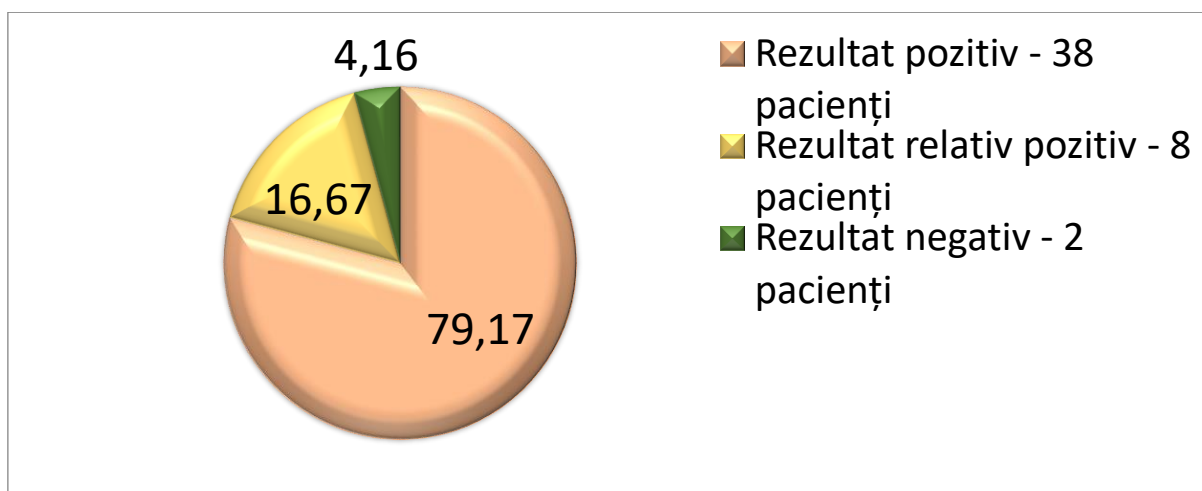


Fig. 3.11. Examinarea vederii stereoscopice (%) la pacienții din lotul L₁.

În cadrul examenului biomicroscopic s-a determinat o lezare a anexelor globilor oculari (orbita, pleoapele, conjunctiva) la 37 pacienți, în timp ce la restul 11 pacienți nu s-au determinat modificări (Fig 3.12).

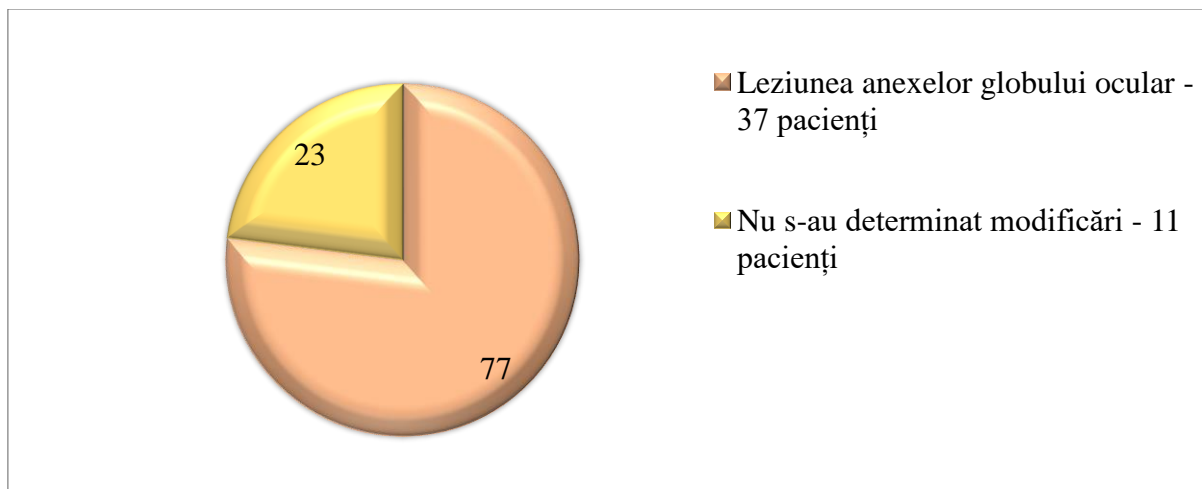


Fig. 3.12. Examinarea biomicroscopică a globilor oculari (%) la pacienții din lotul L₁.

Evaluarea oftalmoscopică a pacienților cercetați a demonstrat în cazul a 22 pacienți lipsa modificărilor din partea zonei papilare, precum și a celei maculare. Oricum a fost prezentă o congestie venoasă ușoară. La 16 pacienți însă s-a determinat un edem papilar incipient cu ștergerea marginii nazale a papilei nervului optic, fără prezența exudatelor în zona maculară, dar instalarea unei congestii venoase moderate. La 10 pacienți însă s-a determinat un edem papilar cu ștergerea marginii nazale cât și a celei temporale, prezența unui reflex macular șters și a exudatelor unice, precum și congestiei venoase moderate cu hemoragii unice paravascular (Fig 3.13.).

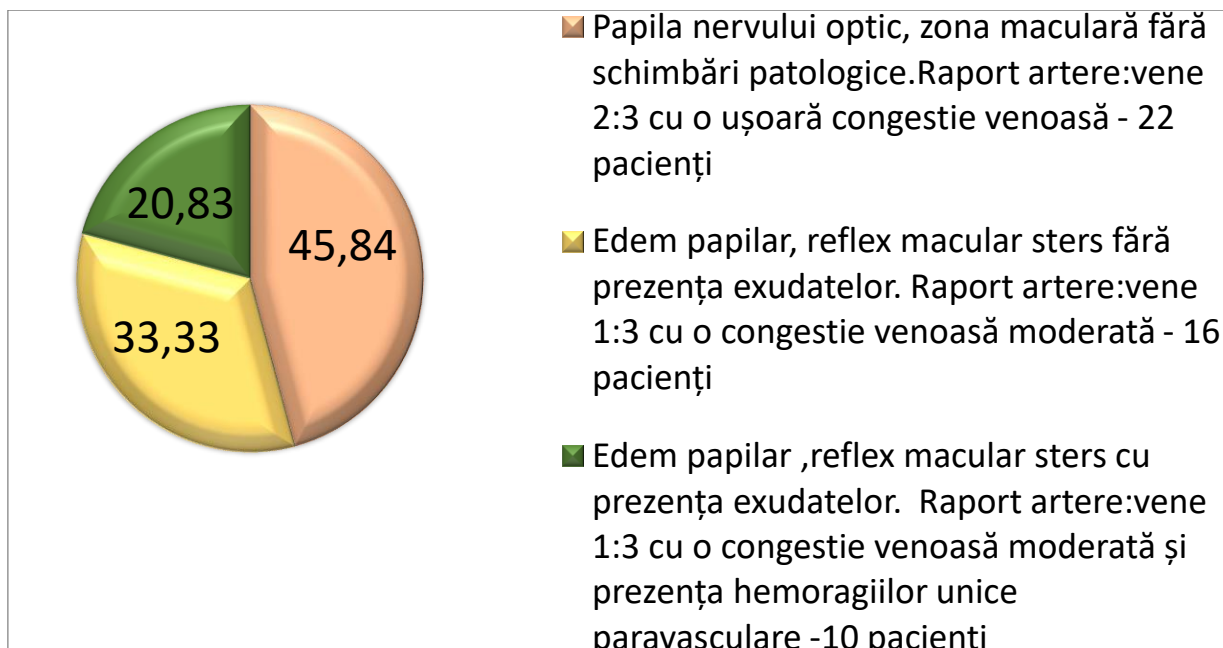


Fig. 3.13. Examinarea oftalmoscopică a globilor oculari (%) la pacienții din lotul L₁.

Examinarea câmpului vizual a fost efectuată tuturor pacienților din ambele loturi de studiu L₁ și L₀, iar rezultatele cercetării au relevat unele deficite de câmp vizual la pacienții după TCC. Rezultatele acestei examinări au evidențiat o lipsă de fixare a punctelor în rândul pacienților din lotul de cercetare L₁, astfel încât, pentru ochiul drept, în 89,6% cazuri (43 pacienți) pierderea fixației a balansat între 61-100%, în 8,3% cazuri (4 pacienți) acest indice a fost cuprins pînă la 20%, iar în 2,1% cazuri (1 pacient) a manifestat o pierdere cuprinsă între 21%-60%. În lotul de control L₀ pierderea capacității de fixare a ochiului drept a fost determinată în 68,7% cazuri (33 pacienți) - în interval de pînă la 20%, în 23% cazuri (11 pacienți) - în interval de 61-100% și respectiv 8,3% cazuri (4 pacienți) în interval de 21-60% (chi-patrat= 25,073^a, gl=2, p₁<0,001).

Tabelul 3.6. Rata dereglărilor capacității de fixare la pacienții incluși în studiu (L₁ și L₀).

Ochi	Interval	L ₁		L ₀	
		Pacienți	%	Pacienți	%
Drept	Pînă la 20%	4	8,3	33	68,7
	21%-60%	1	2,1	4	8,3
	61%-100%	43	89,6	11	23
chi-patrat =25,073 ^a , gl=2, p ₁ <0,001					
Stîng	Pînă la 20%	2	4,2	34	70,8
	21%-60%	2	4,2	12	25
	61%-100%	44	91,6	2	4,2
chi-patrat =11,578 ^a , gl=2, p ₁ <0,001					

Și pentru ochiul stîng rezultatele au relevat o lipsă de fixare a punctelor în rîndul pacienților lotului de cercetare L₁: în 91,6% cazuri (44 pacienți) s-a relevat pierderea fixării în intervalul cuprins între 61-100%, și în cîte 4,2% cazuri – între 21%-60% și respectiv 4,2% cazuri pînă la 20%, comparativ cu apartiția intervalului de fixare pentru ochiul stîng în lotul de control L₀: 70,8% cazuri (34 pacienți) - în intervalul cuprins pînă la 20%, în 25% cazuri (12 pacienți) - în interval de 21-60% și 4,2% cazuri (2 pacienți) – în interval de 61-100% (chi-patrat =11,578^a, gl=2, p₁<0,001) (Fig. 3.14,Tab. 3.6.).

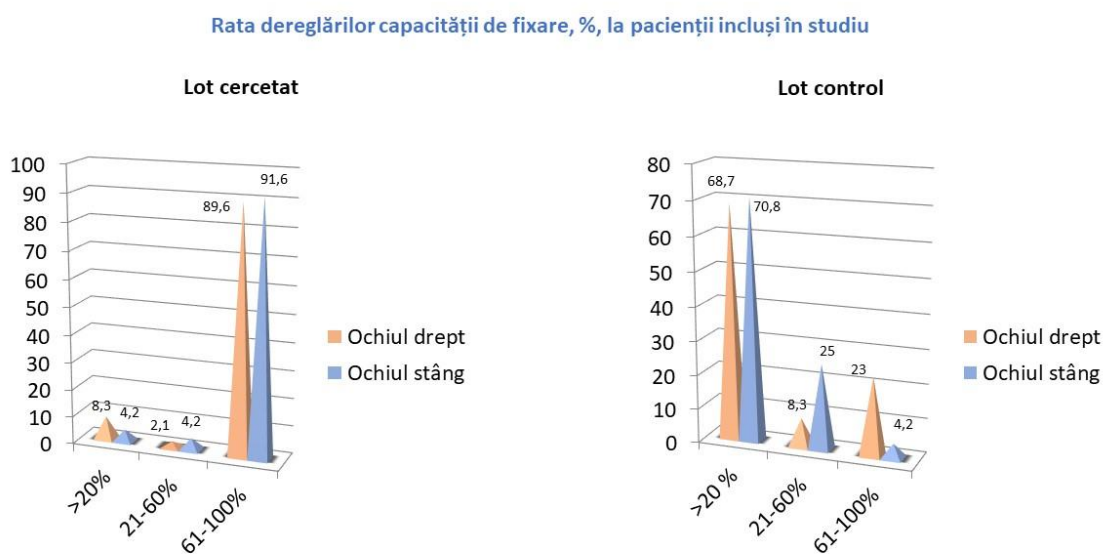


Fig. 3.14. Capacitatea de fixare a pacienților incluși în studiu (L₁ și L₀).

Evaluarea capacității de fixare a punctelor fals pozitive a relevat atât în rîndul copiilor din lotul de cercetare L₁, cât și a celor din lotul de control L₀, indici sporți la ambii ochi preponderent pentru intervalul de pînă la 20%, cu o tendință de majorare în cazul copiilor din lotul de control L₀, respectiv pentru ochiul drept 83,3% cazuri în lotul de control L₀, versus 45,8% cazuri în lotul de cercetare L₁, și pentru ochiul stîng respectiv 70,8% cazuri în lotul de control L₀, versus 43,8% cazuri în lotul de cercetare L₁ (chi-patrat = 11,428^a, gl=2, p₁<0,05).

Rata capacității de fixare a punctelor fals pozitive, %, la pacienții incluși în studiu

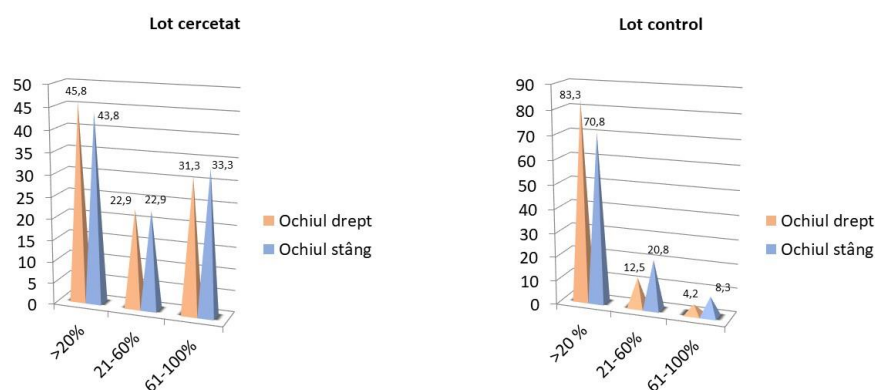


Fig. 3.15. Capacitatea de fixare puncte fals pozitive a pacienților incluși în studiu (L₁ și L₀).

Totodată, necesită remarcă că, rata capacității de fixare a punctelor fals pozitive pacienții lotului de cercetare L₁ pentru intervalul 21-60% a fost relevat în cazul a 22, 9% pacienți, versus 12,5% în lotul de control L₀ și intervalul 61-100% - 31,3% pacienți în lotul de cercetare L₁, versus 4,2% pacienți în lotul de control L₀ (tab 3.7, fig.3.15.) (chi-patrat= 28,273^a, gl=2, p₁<0,001).

Tabelul 3.7. Rata capacității de fixare a punctelor fals pozitive, %, la pacienții incluși în studiu (L₁ și L₀)

Ochi	Interval	L ₁		L ₀	
		Pacienți	%	Pacienți	%
Drept	Pînă la 20%	22	45,8	40	83,3
	21%-60%	11	22,9	6	12,5
	61%-100%	15	31,3	2	4,2
chi-patrat= 28,273 ^a , gl=2, p ₁ <0,001					
Stîng	Pînă la 20%	21	43,8	34	70,8
	21%-60%	11	22,9	10	20,8
	61%-100%	16	33,3	4	8,3
chi-patrat = 11,428 ^a , gl=2, p ₁ <0,05					

Pentru ochiul stîng intervalul de 21-60% a fost remarcă practic cu aceeași frecvență atât în rândul pacienților lotului de cercetare L₁, cât și pacienții lotului de control L₀ (respectiv 22,9% versus 20,8% cazuri). Iar rata capacității de fixare a punctelor fals pozitive în intervalul 61-100% la ochiul stîng a remarcă o ușoară tendință de majorare printre pacienții lotului de cercetare L₁: respectiv 33,3%, comparativ cu 8,3% cazuri în lotul de control (chi-patrat = 11,428^a, gl=2, p₁<0,05).

Evaluarea capacității de fixare a punctelor fals negative, atât în lotul de cercetare L_1 , cât și în lotul de control L_0 la majoritatea pacienților (>91% cazuri) pentru ambii ochi, s-au prezentat valori cuprinse pînă la 20%, respectiv pentru ochiul drept: lotul de cercetare L_1 – în 95,8% cazuri și lotul de control L_0 – în 91,7% cazuri (chi-patrat= 1,001^a, gl=2, $p_1=1,606$), iar pentru ochiul stîng: lotul de cercetare L_1 - 93,7% cazuri și în lotul de control L_1 - 97,9% cazuri (chi-patrat = 1,418^a, gl=2, $p_1=1,492$) (tab. 3.8, fig. 3.16).

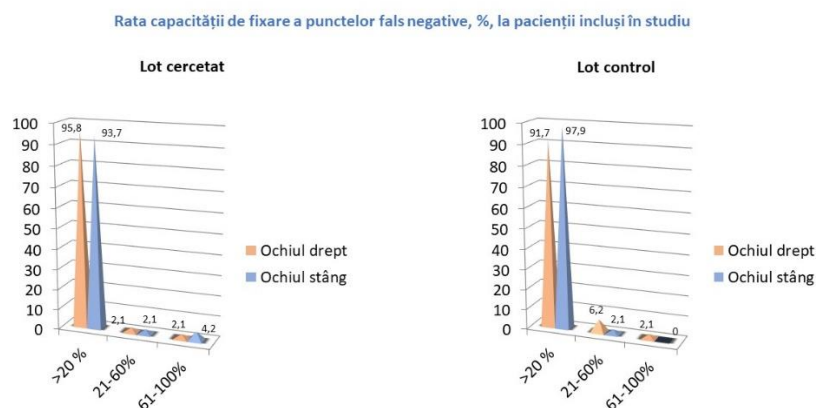


Fig.3.16. Capacitatea de fixare puncte fals negative a pacienților incluși în studiu (L_1 și L_0).

Tabelul 3.8. Rata capacității de fixare a punctelor fals negative, %, la pacienții incluși în studiu (L_1 și L_0)

Ochi	Interval	L_1		L_0	
		Pacienți	%	Pacienți	%
Drept	Pînă la 20%	46	95,8	44	91,7
	21% -60%	1	2,1	3	6,2
	61% -100%	1	2,1	1	2,1
chi-patrat= 1,001 ^a , gl=2, $p_1=1,606$					
Stîng	Pînă la 20%	45	93,7	47	97,9
	21% -60%	1	2,1	1	2,1
	61% -100%	2	4,2	0	0
chi-patrat = 1,418 ^a , gl=2, $p_1=1,492$					

Indicele defectelor de structură (DS) sau defectelor localizate, reprezintă valori numerice ale nivelelor de elevație prezente în aria cîmpului vizual. Acest indice poate fi doar în valoare pozitivă, iar dacă este numeric mai mare indică prezența schimbărilor în topografia cîmpului vizual. Indicele DS a indicat valori cuprinse între <0dB, 3dB >, ceea ce ar însemna un cîmp

vizual neted fără iregularități, în cazul a 62,5% cazuri (30 pacienți)-L₁ și respectiv 91,6% (44 pacienți)-L₀ pentru ochiul drept. Denivelări cuprinse în intervalul <3dB, 9dB > au fost înregistrate la 35,4% (17 pacienți)-L₁ și respectiv 6,2% (3 pacienți)-L₀.

Tabelul 3.9. Indicele defectelor de structură,%, pentru pacienții incluși în studiu (L₁ și L₀)

Ochi	Interval de fixare	L ₁		L ₀	
		Pacienți	%	Pacienți	%
Drept	<0 dB, 3dB>	30	62,5	44	91,6
	<3 dB, 9 dB>	17	35,4	3	6,2
	9 dB>	1	2,1	1	2,1
chi-patrat = 12,421 ^a , gl=2, p ₁ <0,01					
Stîng	<0 dB, 3dB>	34	70,8	46	95,8
	<3 dB, 9 dB>	13	27,1	2	4,2
	9 dB>	1	2,1	0	0
chi-patrat = 11,586 ^a , gl=2, p ₁ <0,01					

Intervalul maxim de 9dB> a atins valori egale pentru ambele loturi de 2,1% (1 pacienți)-L₁ și respectiv 2,1% (1 pacienți)-L₀. Pentru ochiul sting s-au determinat următoarele valori: intervalul de <0dB, 3dB > caracteristic pentru 70,8% cazuri (34 pacienți)-L₁ și respectiv 95,8% (46 pacienți)-L₀. Respectiv intervalul <3dB, 9dB > atribuit la 27,1% cazuri (13 pacienți)-L₁ și respectiv 4,2% (2 pacienți)-L₀. Valori maxime de 9dB> s-au determinat doar în lotul de cercetare- 2,1% (1 pacient) (tab. 3.9, fig. 3.17).

Indicele defectelor localizate, % pentru pacienții incluși în

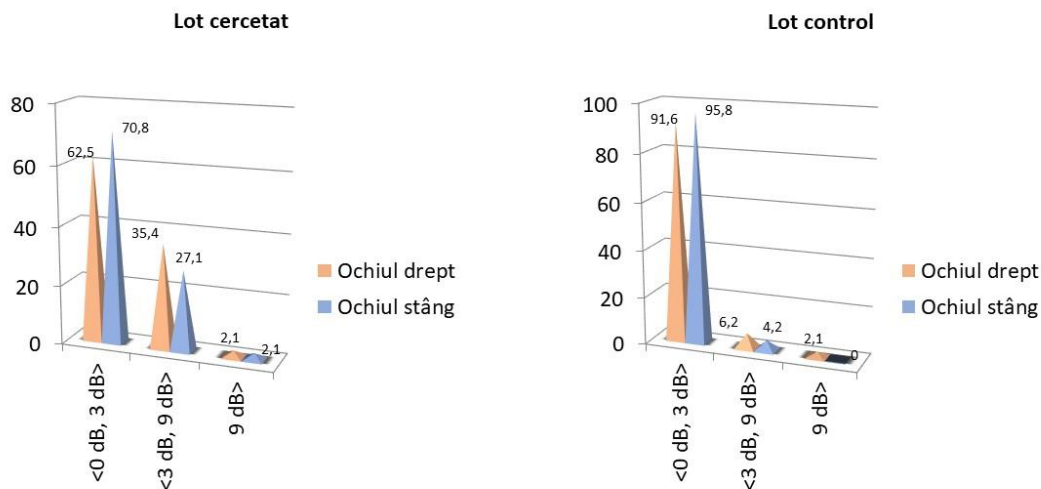


Fig. 3.17. Valorile defectelor de structură, %, pentru pacienții incluși în studiu (L₁ și L₀)

Un alt criteriu evaluat ar fi indicele defectelor medii, sau mai poate fi numit și media elevației, care reprezintă diferențele numerice cu valorile standart corelate la vârstă. Acest indice poate fi pozitiv și negativ. Valoarea negativă indică descreșterea sensibilității, iar cea pozitivă indică o sensibilitate crescută față de cifrele de referință. Repartiția mediei elevației s-a determinat a fi cu tendință mai accentuat depresivă a cîmpului vizual în lotul de cercetare L₁. Pentru ochiul drept intervalul de referință a fost de <-6dB, -3dB > pentru 47,9% (23 pacienți), urmat de intervalul de -6dB> pentru 39,5% (19 pacienți) și <-3dB, 3dB > pentru 12,5% (6 pacienți). Comparativ cu lotul de control L₀ acești indici au fost încadrați cu precădere în intervalul <-3dB, 3dB > pentru 54,1% (26 pacienți), urmat de intervalul <-6dB, -3dB > pentru 34,4% (17 pacienți) și respectiv -6dB> pentru 10,4% (5 pacienți).

Tabelul 3.10. Indicele defectelor medii, %, loturile L₁ și L₀

Ochi	Interval de fixare	L ₁		L ₀	
		Pacienți	%	Pacienți	%
Drept	<-3 dB, 3dB>	6	12,5	26	54,1
	<-6 dB, -3 dB>	23	47,9	17	34,4
	-6 dB>	19	39,5	5	10,4
chi-patrat = 12,578 ^a , gl=2, p ₁ <0,001					
Stîng	<-3 dB, 3dB>	10	20,8	27	56,2
	<-6 dB, -3 dB>	27	56,2	18	37,5
	-6 dB>	11	22,9	3	6,2
chi-patrat = 11,875 ^a , gl=2, p ₁ <0,001					

Pentru ochiul stîng repartizarea valorică a fost mult asemănătoare ochiului drept, astfel încît, s-au determinat următoarele valori pentru lotul de cercetare L₁: interval <-6dB, -3dB > pentru 56,2% (27 pacienți), urmat de intervalul de -6dB> pentru 22,9% (11 pacienți) și <-3dB, 3dB > pentru 20,8% (10 pacienți). Comparativ cu lotul de control L₀: intervalul <-3dB, 3dB > pentru 56,2% (27 pacienți), urmat de intervalul <-6dB, -3dB > pentru 37,5% (18 pacienți) și respectiv -6dB> pentru 6,2% (3 pacienți) (tab. 3.10, fig. 3.18).

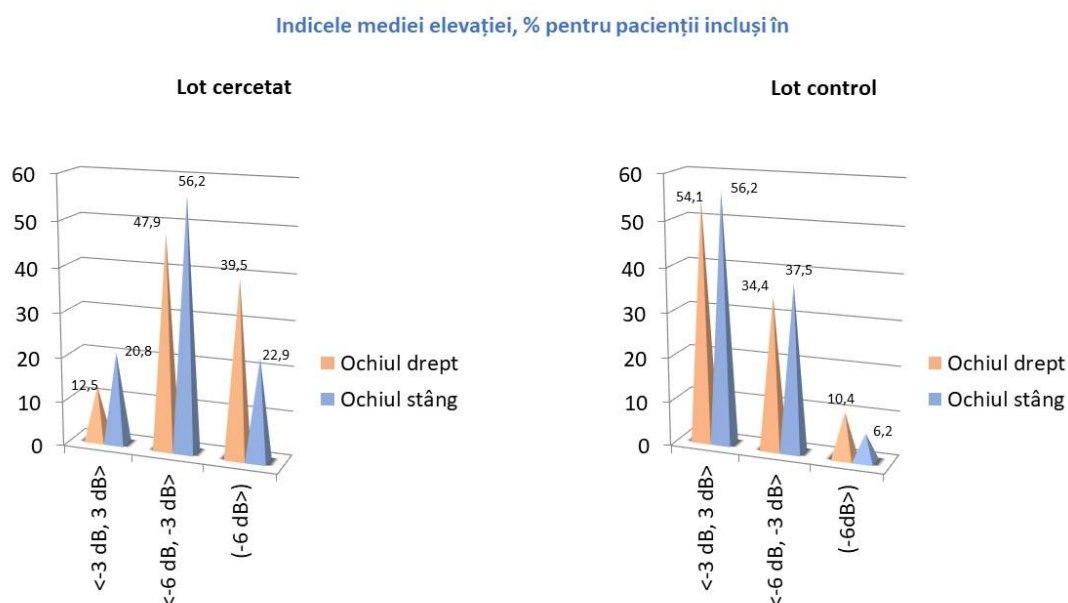


Fig. 3.18. Valorile mediei elevației, %, loturile L₁ și L₀

Curba Bebi afișează grafic imaginea sumară a sensibilității retiniene a câmpului vizual. În momentul în care se determină o alterare a sensibilității retiniene, imaginea grafică va evidenția un platou topografic cu tendință spre depresie. Înregistrarea grafică a curbei Bebi în cadrul lotului cercetat L₁ a evidențiat următoarele modificări pentru ochiul drept: depresie difuză cu scotoame paracentrale relative în cazul a 64,6% (31 pacienți), depresie difuză cu scotoame paracentrale absolute la 14,6% (7 pacienți), depresie difuză la 14,6% (7 pacienți) și sensibilitate nemodificată la 6,25% (3 pacienți).

Curba Bebi %, pentru pacienții incluși în studiu Lot Cercetat

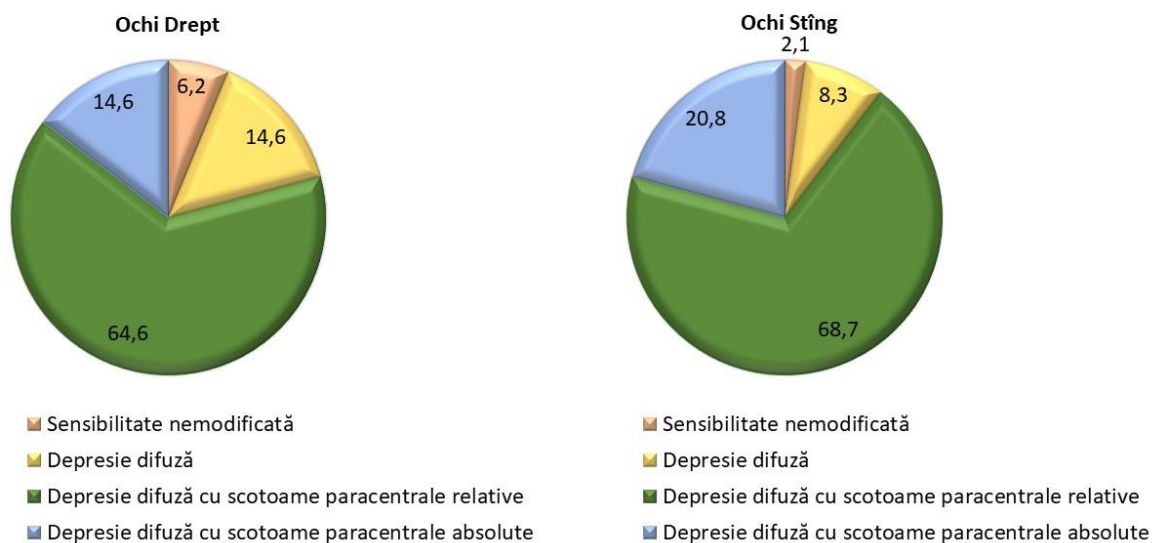


Fig. 3.19. Indicatori ai sensibilității retiniene a pacienților incluși în lotul cercetat L₁

Datele cu referire la lotul de control L₀ au prevalat cu o sensibilitate nemodificată la 72,9% (35 pacienți), depresie difuză la 20,8% (10 pacienți) și depresie difuză cu scotoame paracentrale relative la 6,2% (3 pacienți). Astfel datele relevă o diferență statistică evidentă dintre cele două loturi de cercetare, cu evidențierea modificărilor sensibilității retiniene pentru pacienții după traumatism cranio-cerebral ($p_1 < 0,001$).

Pentru ochiul stîng repartiția a fost următoarea pentru lotul de cercetare L₁: depresie difuză cu scotoame paracentrale relative în cazul a 68,7% (33 pacienți), depresie difuză cu scotoame paracentrale absolute la 20,8% (10 pacienți), depresie difuză la 8,3% (4 pacienți) și sensibilitate nemodificată la 2,1% (1 pacient). Datele cu referire la lotul de control L₀ au fost următoarele: sensibilitate nemodificată la 58,3% (28 pacienți), depresie difuză la 35,4% (17 pacienți) și depresie difuză cu scotoame paracentrale relative la 6,2% (3 pacienți) (fig. 3.19, fig. 3.20). La fel și pentru ochiul stîng datele relevă o diferență statistică evidentă dintre cele două loturi de cercetare, cu evidențierea modificărilor sensibilității retiniene pentru pacienții după traumatism cranio-cerebral ($p_1 < 0,001$).

Curba Bebi %, pentru pacienții incluși în studiu Lot Control

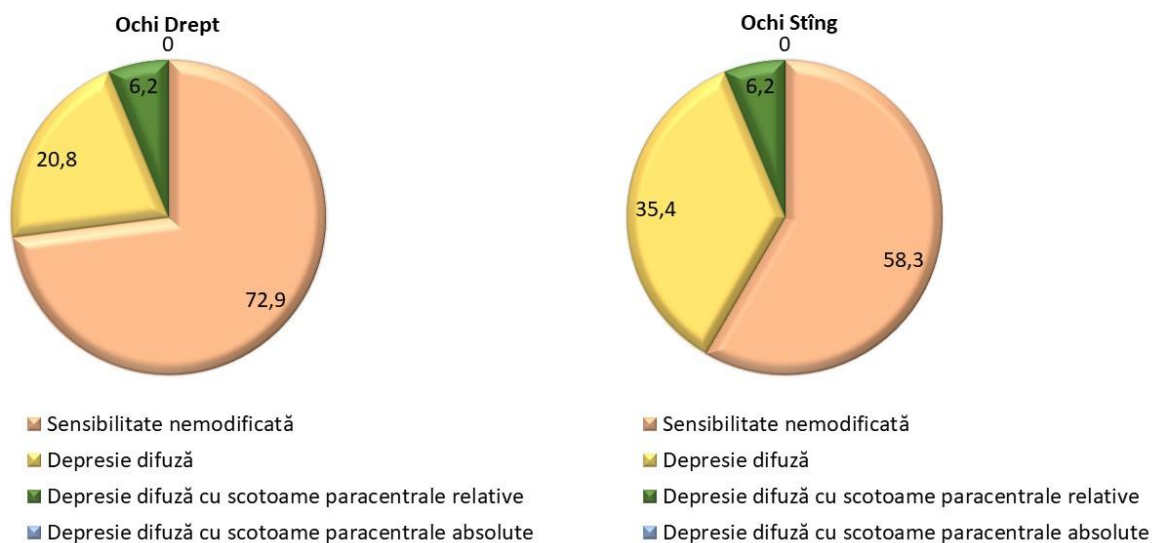


Fig. 3.20. Indicatori ai sensibilității retiniene a pacienților incluși în lotul control L₀

Atât subiecții lotului de cercetare L₁, cât și cei ai lotului de control L₀ au fost supuși cercetării sensibilității la contrast. Iar rezultatele studiului au remarcat o sensibilitate de contrast scăzută în unele cazuri la pacienți după TCC.

Rezultatele testului au relevat o repartiție majorată pentru ambii ochi în intervalul 61-100%: respectiv pentru ochiul drept în 56,3% cazuri în lotul de cercetare, versus 95,8% cazuri - în lotul de control (chi-patrat = 12,702^a, gl=2, p₁ < 0,01) și pentru ochiul stâng - 58,3% cazuri - în lotul de cercetare, comparativ cu 93,7% cazuri - în lotul de control (chi-patrat = 17,890^a, gl=2, p₁ < 0,001) (fig. 3.21, tab. 3.11).

Tabelul 3.11. Rata capacitații de contrast pe culori %, la pacienții incluși în studiu L₁ și L₀

Ochi	Interval	L ₁		L ₀	
		Pacienți	%	Pacienți	%
Drept	0%-40%	4	8,3	1	2,1
	41%-60%	17	35,4	1	2,1
	61%-100%	27	56,3	46	95,8
chi-patrat = 12,702 ^a , gl=2, p ₁ < 0,01					
Stâng	0%-40%	6	12,5	2	4,2
	41%-60%	14	29,2	1	2,1
	61%-100%	28	58,3	45	93,7
chi-patrat = 17,890 ^a , gl=2, p ₁ < 0,001					

Rata capacității sensibilității la contrast %, la pacienții incluși în studiu

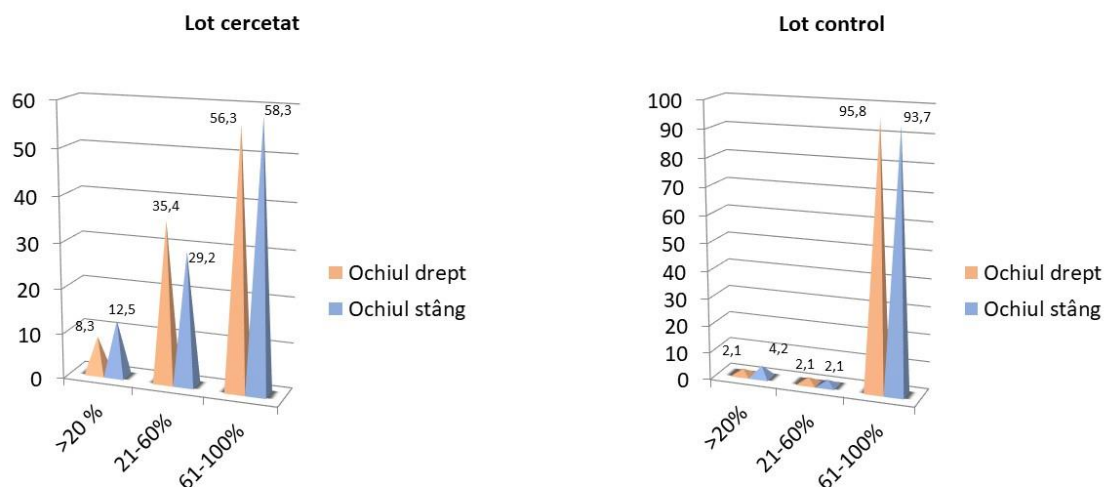


Fig. 3.21. Valorile sensibilității la contrast a pacienților din lotul L₁ și L₀

Intervalul 41-60% a fost cert mai frecvent determinat printre pacienții lotului cercetat L₁, respectiv pentru ochiul drept în 35,4% cazuri, comparativ cu 2,1% cazuri – în lotul de control L₀, iar pentru ochiul stâng: în 29,2 % cazuri printre copiii lotului cercetat L₁, versus 2,1% cazuri - în lotul control L₀. Un interval de 0-40% pentru ochiul drept în 8,3% cazuri s-a determinat în lotul de cercetare L₁, comparativ cu 2,1% cazuri – în lotul de control L₀, și pentru ochiul stâng respectiv în 12,5% cazuri, versus 4,2% cazuri.

Astfel, rezultatele studiului efectuat au relevat că, traumatismul cranio-cerebral poate implica unele consecințele asupra întregului sistem vizual la copii, poate influența unele elementele ale vederii (acuitatea vizuală, refractometria, câmpul vizual, fotosensibilitate, sensibilitatea la contrast) și provoca disfuncțiile vizuale. Simptomele dereglării sistemului vizual pot fi prezente ca rezultat al lezării căilor aferente, eferente sau regiunii comune.

Loturile de pacienți au fost re-evaluate în dinamică după o perioadă de aproximativ 4-6 luni în dependența când au revenit la consult repetat.

Examinarea s-a axat pe evaluarea analizatorului vizual, ce a inclus :

- Aprecierea acuității vizuale
- Evaluare motilității oculare
- Evaluarea vederii stereoscopice
- Autorefractometria

- Perimetria automatizată
- Evaluare sensibilității la contrast
- Biomicroscopia și oftalmoscopia.

Este important de a fi menționat precum că, după perioada de 4-6 luni, pacienții din lotul cercetat L_1 au demonstrat: punctul proximal de convergență mai mare decât 10 cm, nu au fost determinate dereglări de motilitate oculară, iar în cadrul testării vederii stereoscopice s-a determinat un rezultat pozitiv la toți pacienții cercetați. În cadrul cercetării efectuate, evaluarea acuității vizuale repetate peste 4-6 luni a evidențiat parametri în evoluție pozitivă ai acuității vizuale la majoritatea pacienților cu traumatism cranio-cerebral.

Astfel, în lotul de cercetare L_1 , indicele acuității vizuale la ochiul drept în 68,7 % cazuri (33 copii), constituia 0,9-1,0 și în 4,2% cazuri (2 copii) – AV OD 0,09-0,5, la fel în 27,1% cazuri (13 pacienți) - la 0,6-0,8 comparativ, cu lotul de control L_0 , unde în marea majoritate a cazurilor (70,8%) la 34 pacienți acuitatea vizuală constituia 0,9-1,0, în 12,5% cazuri (6 pacienți) acuitatea vizuală pentru ochiul drept a fost determinată în limitele 0,6-0,8 și 16,7% cazuri (8 pacienți) acuitatea vizuală a fost determinată în limitele 0,09-0,5 (chi-patrat= 16,456a, gl=2, p<0,05) (tab.3.12).

Tabelul 3.12. Acuitatea vizuală a pacienților incluși în studiu (L_1 și L_0) peste 4-6 luni

Ochiul	Interval	L_1		L_0	
		Pacienți	%	Pacienți	%
Drept	0,09-0,5	2	4,2	8	16,7
	0,6-0,8	13	27,1	6	12,5
	0,9-1,0	33	68,7	34	70,8
chi-patrat = 16,456 ^a , gl=2, p ₁ <0,05					
Sting	0,09-0,5	2	4,2	7	14,6
	0,6-0,8	14	29,1	7	14,6
	0,9-1,0	32	66,7	34	70,8
chi-patrat= 15,326 ^a , gl=2, p ₁ <0,05					

Și pentru ochiul sting pacienții lotului de cercetare L_1 au prezentat indicele acuității vizuale mai bun, comparativ cu perioada acută. Astfel, acuitatea vizuală pentru ochiul stîng, la pacienții lotului de cercetare în 66,7 % cazuri (32 copii) a fost în limitele 0,9-1,0, în 29,1% cazuri (14 copii) – în intervalul 0,6-0,8, iar în 4,2% cazuri (2 pacient) - între 0,09-0,5 versus 70,9% cazuri (34 copii) în lotul de control, unde AV OS a fost determinată în limitele 0,9-1,0, în 2,1% cazuri (1 copil) - AV OS în intervalul 0,09-0,5 și 27,1% (13 copii) - la 0,6-0,8 (chi-patrat= 15,326a, gl=2, p<0,05).

Datele **autorefractometriei** efectuate în dinamică au evidențiat o predominare a hipermetropiei ușoare pentru ambii ochi la copiii din lotul de cercetare L_1 , comparativ cu lotul de control L_0 (tab. 3.13). Astfel, în 75% cazuri (36 pacienți), din lotul de cercetare L_1 au fost identificați indici hipermetropici pentru ochiul drept, comparativ cu 62,5% cazuri (30 pacienți) din lotul de control. În 25% cazuri (12 pacienți) din lotul de cercetare s-a determinat o miopie ușoară, pentru ochiul drept, comparativ cu 37,5% cazuri (18 cazuri) în lotul de control ($\chi^2=7,881^a$, $gl=1$, $p_1<0,01$). Pentru ochiul stâng indici hipermetropici au fost depistați în 70,8% cazuri (34 pacienți) în lotul de cercetare, comparativ cu 66,7% cazuri (32 pacienți) – în lotul de control L_0 . La ochiul stâng miopia a fost mai frecvent depistată în lotul de control, respectiv 33,3% cazuri (16 pacienți), vis-a-vis de 29,2% cazuri (14 pacienți) în lotul de cercetare ($\chi^2=8,194^a$, $gl=1$, $p_1<0,01$).

Tabelul 3.13. Refracția la pacienții incluși în studiu (L_1 și L_0) peste 4-6 luni (component sferic)

Ochiul	(sph D)	L_1		L_0	
		Pacienți	%	Pacienți	%
Drept	Pînă la +3.00	36	75	30	62,5
	Pînă la -3.00	12	25	18	37,5
$\chi^2=7,881^a$, $gl=1$, $p_1<0,01$					
Sting	Pînă la +3.00	34	70,8	32	66,7
	Pînă la -3.00	14	29,2	16	33,3
$\chi^2=8,194^a$, $gl=1$, $p_1<0,01$					

La fel a fost cercetată repetat și prezența **componentei cilindrice**, care a evidențiat atât în lotul de cercetare L_1 , cât și în lotul de control L_0 prezența dereglărilor de tip hipermetropic. Astfel, pentru ochiul drept, în lotul de cercetare L_1 , valori preponderent hipermetropice au fost diagnosticate în 64,6% cazuri (31 pacienți), iar la 17 pacienți (35,4%) cazuri – ai fost relevați indici miopici. În lotul de control L_0 s-au determinat valori hipermetropice: respectiv, pentru ochiul drept: 52,1% și în 47,9% cazuri – miopie ($\chi^2=10,924^a$, $gl=1$, $p_1<0,05$)

Și pentru ochiul stâng, la fel s-a determinat prevalența pacienților hipermetropi în ambele loturi: în rândul pacienților lotului de cercetare L_1 , hipermetropia a fost determinată în 75% cazuri (36 copii), iar în 25% cazuri (12 copii) – miopie. Pacienții lotului de control L_0 pentru ochiul stâng în 62,5% cazuri au relevat indici de hipermetropie, versus 37,5% cazuri - miopie ($\chi^2=11,578^a$, $gl=2$, $p_1<0,05$) (tab. 3.14).

**Tabelul 3.14. Refracția la pacienții incluși în studiu (L₁ și L₀) peste 4-6 luni
(component cilindric)**

Ochiul	(cyl D)	L ₁		L ₀	
		Pacienți	%	Pacienți	%
Drept	Până la +3.00	31	64,6	25	52,1
	Până la -3.00	17	35,4	23	47,9
chi-patrat= 10,924 ^a , gl=1, p ₁ <0,05					
Sting	Până la +3.00	36	75	30	62,5
	Până la -3.00	12	25	18	37,5
chi-patrat = 11,578 ^a , gl=2, p ₁ <0,05					

Perimetria a fost efectuată în dinamică la pacienți din ambele loturi. S-a determinat o lipsă de fixare a punctelor în rândul pacienților din lotul de cercetare L₁ (tab. 3.15 sau fig. 3.22), astfel încât, pentru ochiul drept, în 72,9% cazuri (35 pacienți) pierderea fixației a fost de până la 20%, în 25% cazuri (12 pacienți) acest indice a fost cuprins între 21%-60%, iar în 2,1% cazuri (1 pacient) acest indice a fost cuprins între 61%-100% . În lotul de control L₀ pierderea capacătății de fixare a ochiului drept a fost determinată în 79,1 % cazuri (38 pacienți) - în interval de până la 20%, în 14,6% cazuri (7 pacienți) - în interval de 21%-60% și respectiv 6,3% cazuri (3 pacienți) în interval de 61%-100% (chi-patrat= 25,073^a, gl=2, p₁<0,05).

Tabelul 3.15. Rata dereglărilor capacității de fixare,%, peste 4-6 luni (L₁ și L₀)

Ochiul	Interval	L ₁		L ₀	
		Pacienți	%	Pacienți	%
Drept	Până la 20%	35	72,9	38	79,1
	21%-60%	12	25	7	14,6
	61%-100%	1	2,1	3	6,3
chi-patrat= 25,073 ^a , gl=2, p ₁ <0,05					
Sting	Până la 20%	45	93,7	47	97,9
	21%-60%	2	4,2	1	2,1
	61%-100%	1	2,1	0	0
chi-patrat= 21,829 ^a , gl=2, p ₁ <0,05					

Și pentru ochiul stîng rezultatele estimate au relevat o lipsă de fixare a punctelor în rândul pacienților lotului de cercetare L₁: în 93,7% cazuri (45 pacienți) s-a relevat pierderea fixării în intervalul de până la 20%, și în 4,2% cazuri -21%-60%, comparativ cu apartiția intervalului de fixare pentru ochiul stîng în lotul de control L₀: 97,9% cazuri (47 pacienți) - în intervalul de până la 20%, în 2,1% cazuri (1 pacient) - în interval de 21-60% (chi-patrat= 21,829^a, gl=2, p₁<0,05).

Rata dereglărilor capacității de fixare, %, peste 4-6 luni

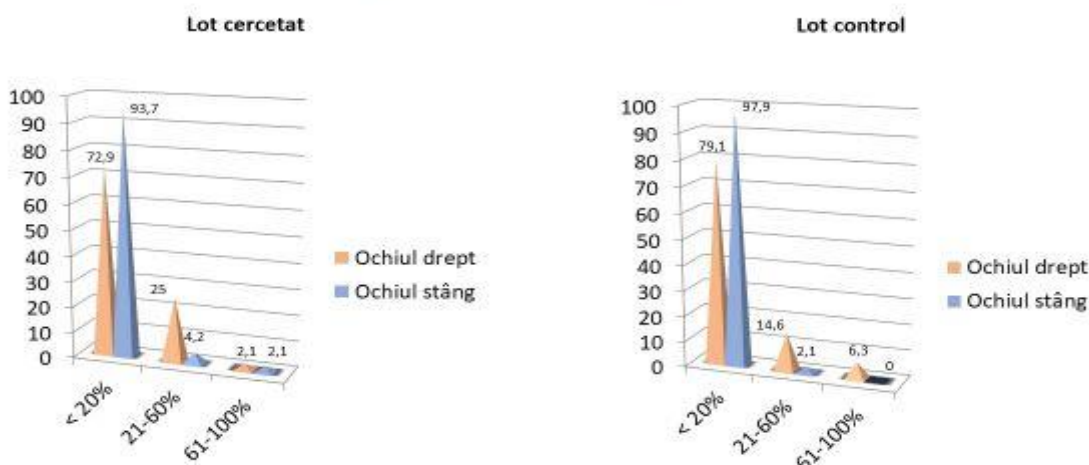


Fig. 3.22. Valorile capacității de fixare la interval de 4-6 luni la pacienții din lotul L₁ și L₀

Totodată, necesită remarcă că, rata capacității de fixare a punctelor fals pozitive în intervalul de 21-60% pentru ochiul drept a fost relevat în cazul a 6,2% pacienți în lotul cercetat L₁, versus 8,3% în lotul de control L₀ și intervalul 61-100% - 2,1% pacienți în lotul de cercetare L₁ (tab. 3.16, fig. 3.23). Pentru ochiul stâng valorile au fost următoarele: intervalul de 21-60% - 4,2% pacienți în lotul cercetat L₁, versus 6,3% în lotul de control L₀ și intervalul 61-100% - 2,1% pacienți în lotul de cercetare L₁.

Rata capacității de fixare a punctelor fals pozitive, %, peste 4-6 luni

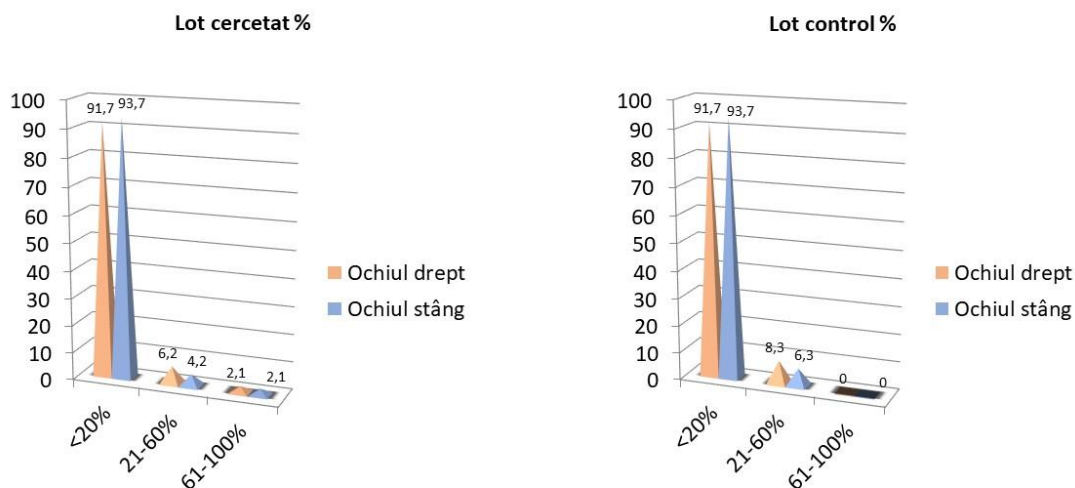


Fig. 3.23. Fixarea punctelor fals pozitive peste 4-6 luni pentru pacienții din lotul L₁ și L₀

**Tabelul 3.16. Rata capacitații de fixare a punctelor fals pozitive, %, peste 4-6 luni
(L₁ și L₀)**

Ochiul	Interval	L ₁		L ₀	
		Pacienți	%	Pacienți	%
Drept	Pînă la 20%	44	91,7	44	91,7
	21%-60%	3	6,2	4	8,3
	61%-100%	1	2,1	0	0
chi-patrat= 1,143 ^a , gl=2, p ₁ =1,565					
Sting	Pînă la 20%	45	93,7	45	93,7
	21%-60%	2	4,2	3	6,3
	61%-100%	1	2,1	0	0
chi-patrat= 1,343 ^a , gl=2, p ₁ p ₁ =1,557					

Evaluarea capacitații de fixare a punctelor fals negative nu a remarcat diferențe statistice esențiale în ambele loturi.

Rata capacitații de fixare a punctelor fals negative %, peste 4-6 luni

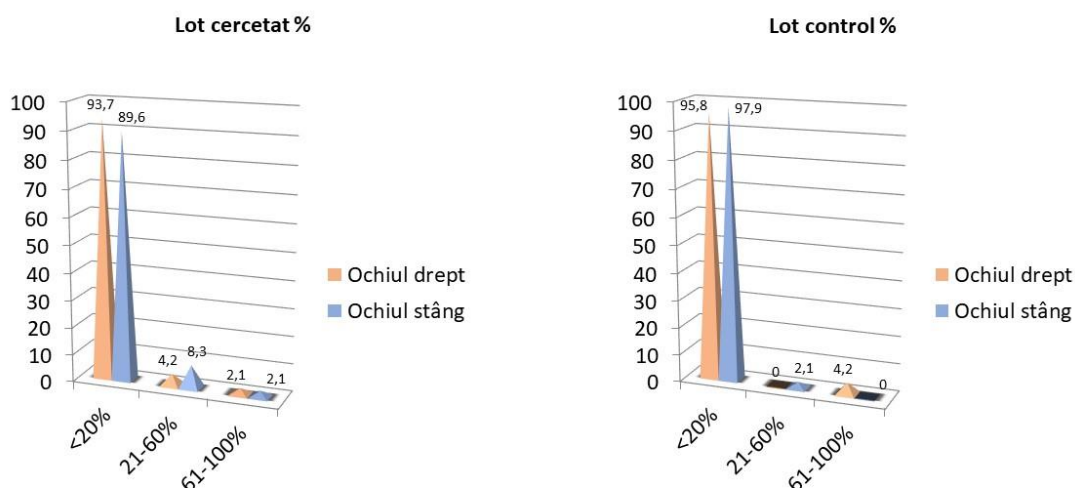


Fig. 3.24. Fixarea punctelor fals negative peste 4-6 luni pentru pacienții din lotul L₁ și L₀

Astfel, atât în lotul de cercetare L₁, cât și în lotul de control L₀ majoritatea pacienților au prezentat valori de pînă la 20%, respectiv pentru ochiul drept: lotul de cercetare L₁ – în 93,7% și lotul de control L₀– în 95,8% cazuri, pentru ochiul stâng: lotul de cercetare L₁ - 89,6% cazuri și în lotul de control L₀– 97,9% cazuri (tab. 3.17, fig. 3.24).

Tabelul 3.17. Rata capacitații de fixare a punctelor fals negative, %, peste 4-6 luni (L₁ și L₀)

Ochiul	Interval	L ₁		L ₀	
		Pacienți	%	Pacienți	%
Drept	Pînă la 20%	45	93,7	46	95,8
	21%-60%	2	4,2	0	0
	61%-100%	1	2,1	2	4,2
chi-patrat= 4,000 ^a , gl=2, p ₁ =1,135					
Sting	Pînă la 20%	43	89,6	47	97,9
	21%-60%	4	8,3	1	2,1
	61%-100%	1	2,1	0	0
chi-patrat= 2,295 ^a , gl=2, p ₁ =1,124					

Evaluarea în dinamica a indicilor defectelor localizate a indicat valori cuprinse între <0dB, 3dB > în cazul a 93,7% cazuri (45 pacienți)-L₁ și respectiv 97,9% (47 pacienți)-L₀ pentru ochiul drept. Denivelări cuprinse în intervalul <3dB, 9dB > au fost înregistrate la 4,2% (2 pacienți)-L₁ și respectiv 2,1% (1 pacient)-L₀. Intervalul maxim de 9dB> a fost înregistrat pentru 2,1% (1 pacient) din lotul de cercetare (chi-patrat= 1,238^a, gl=2, p₁<0,05). Pentru ochiul sting s-au determinat următoarele valori: intervalul de <0dB, 3dB > caracteristic pentru 91,6% cazuri (44 pacienți)-L₁ și respectiv 100% (48 pacienți)-L₀ (fig. 3.25). Respectiv intervalul <3dB, 9dB > atribuit la 6,3% cazuri (3 pacienți)-L₁ și valori maxime de 9dB> la 2,1% (1 pacient) s-au determinat doar în lotul de cercetare L₁ (chi-patrat= 10,527^a, gl=2, p₁<0,05).

Indicele defectelor localizate, % peste 4-6 luni

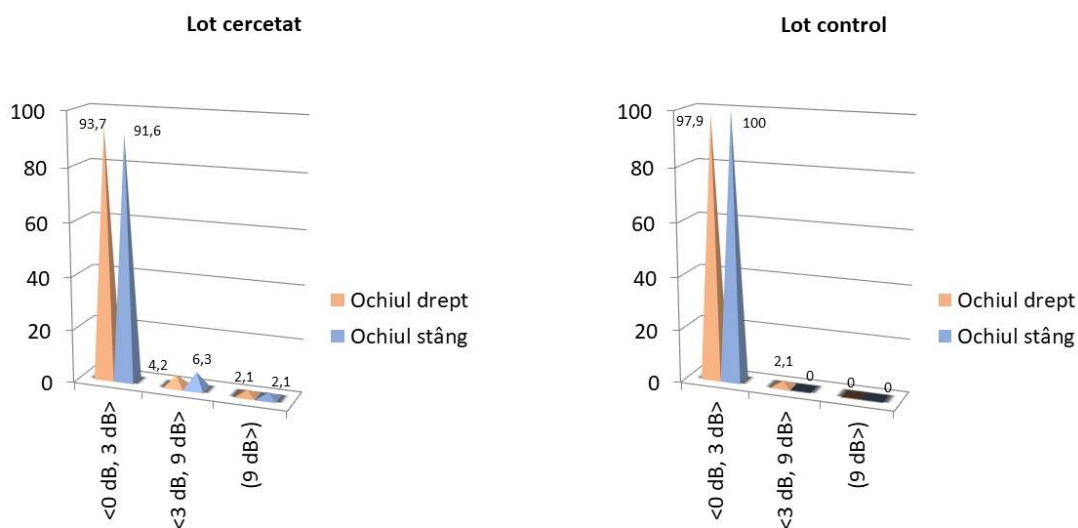


Fig. 3.25. Valorile defectelor localizate pentru pacienții din lotul L₁ și L₀ peste 4-6 luni

Repartiția mediei elevației în lotul cercetat L₁ s-a determinat a fi pentru ochiul drept următoarea: intervalul de referință a fost de <-6dB, -3dB > pentru 12,5% (6 pacienți), intervalul de -6dB> pentru 12,5% (6 pacienți) și <-3dB, 3dB > pentru 75% (36 pacienți). Comparativ cu lotul de control L₀ acești indici au fost încadrați cu precădere în intervalul <-3dB, 3dB > pentru 87,5% (42 pacienți), urmat de intervalul <-6dB, -3dB > pentru 12,5% (6 pacienți) (chi-patrat= 11,073^a, gl=2, p₁<0,05). Pentru ochiul stâng repartișarea valorică a fost mult asemănătoare ochiului drept astfel încât s-au determinat următoarele cifre pentru lotul de cercetare L₁ (fig.3.26) : interval <-6dB, -3dB > pentru 27,1% (13 pacienți), intervalul de -6dB> pentru 10,4% (5 pacienți) și <-3dB, 3dB > pentru 62,5% (30 pacienți). Comparativ cu lotul de control L₀: intervalul <-3dB, 3dB > pentru 91,7% (44 pacienți), urmat de intervalul <-6dB, -3dB > pentru 8,3% (4 pacienți) (chi-patrat= 15,243^a, gl=2, p₁<0,05).

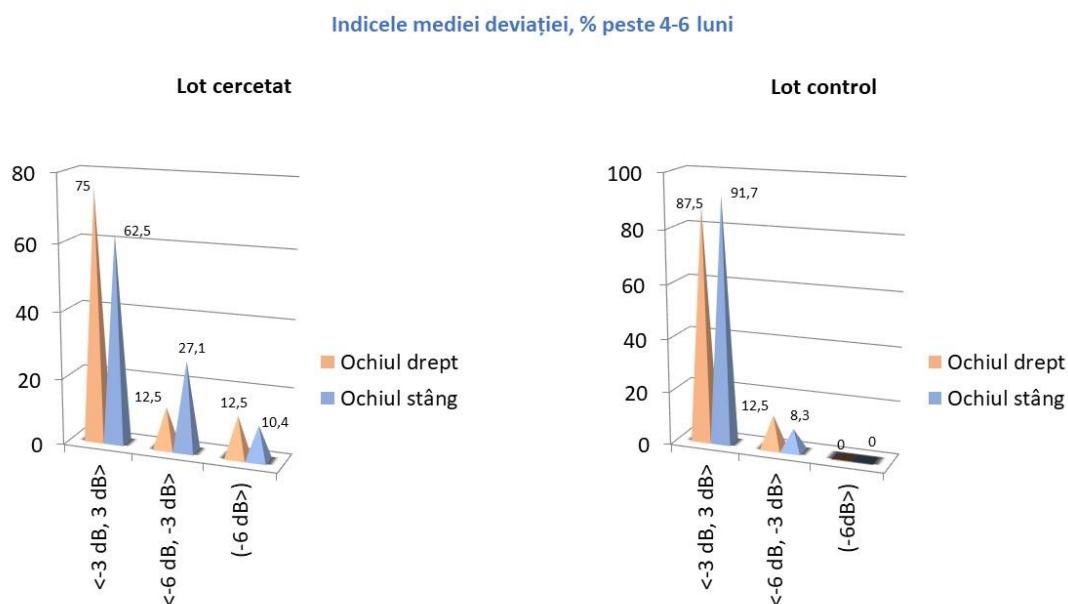


Fig. 3.26. Valorile mediei elevației pentru pacienții din lotul L₁ și L₀ peste 4-6 luni

Înregistrarea grafică a curbei Bebi în cadrul lotului cercetat L₁ a evidențiat următoarele modificări pentru ochiul drept: depresie difuză cu scotoame paracentrale relative în cazul a 33,3% (16 pacienți), depresie difuză cu scotoame paracentrale absolute la 2,1% (1 pacient), depresie difuză la 50% (24 pacienți) și sensibilitate nemodificată la 14,6% (7 pacienți). Datele cu referire la lotul de control L₀ au prevalat cu o sensibilitate nemodificată la 93,7% (45 pacienți), depresie difuză la 6,3% (3 pacienți) (chi-patrat= 10,428^a, gl=2, p₁<0,05).

Curba Bebi %, peste 4-6 luni, Lot Cercetat

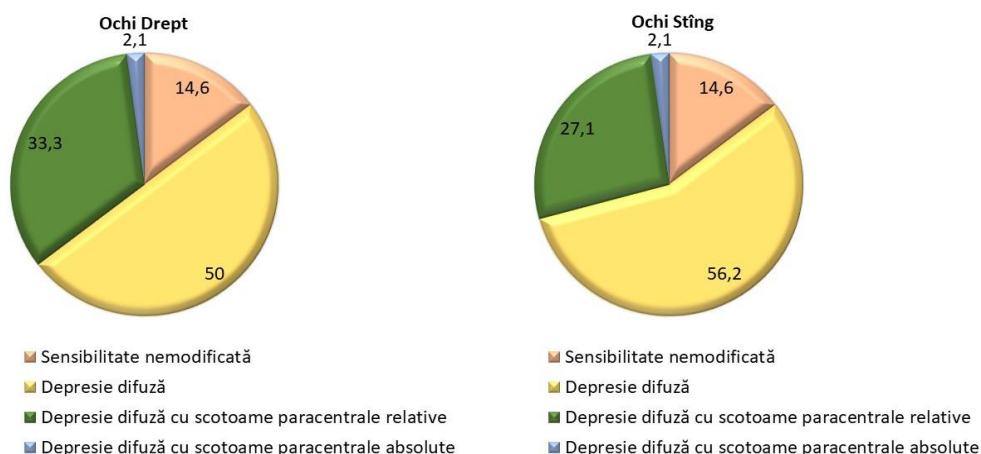


Fig. 3.27. Indicatori ai sensibilității retiniene a pacienților incluși în lotul cercetat L₁

Pentru ochiul stîng repartiția a fost următoarea pentru lotul de cercetare L₁: depresie difuză cu scotoame paracentrale relative în cazul a 27,1% (13 pacienți), depresie difuză cu scotoame paracentrale absolute la 2,1% (1 pacient), depresie difuză la 56,2% (27 pacienți) și sensibilitate nemodificată la 14,6% (7 pacienti). Datele cu referire la lotul de control L₀ au fost următoarele: sensibilitate nemodificată la 79,2% (28 pacienți), depresie difuză la 20,8% (10 pacienți) (chi-patrat= 11,218^a, gl=2, p₁<0,05) (fig. 3.27, fig. 3.28).

Curba Bebi %, peste 4-6 luni, Lot control

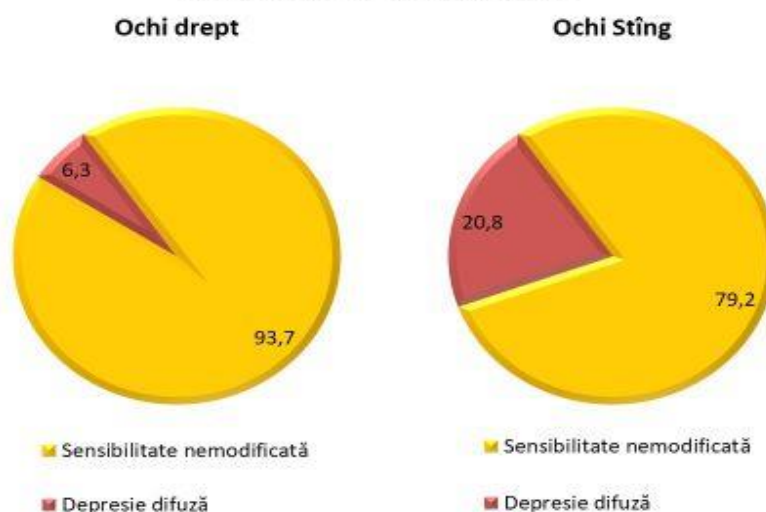


Fig. 3.28 Indicatori ai sensibilității retiniene a pacienților incluși în lotul control L₀

Rezultatele testului sensibilității la contrast au relevat o repartiție majorată pentru ambii ochi în intervalul 61-100%: respectiv pentru ochiul drept în 83,3% cazuri în lotul de cercetare L₁, versus 97,9% cazuri - în lotul de control L₀ (chi-patrat = 14,702^a, gl=2, p₁ <0,05).

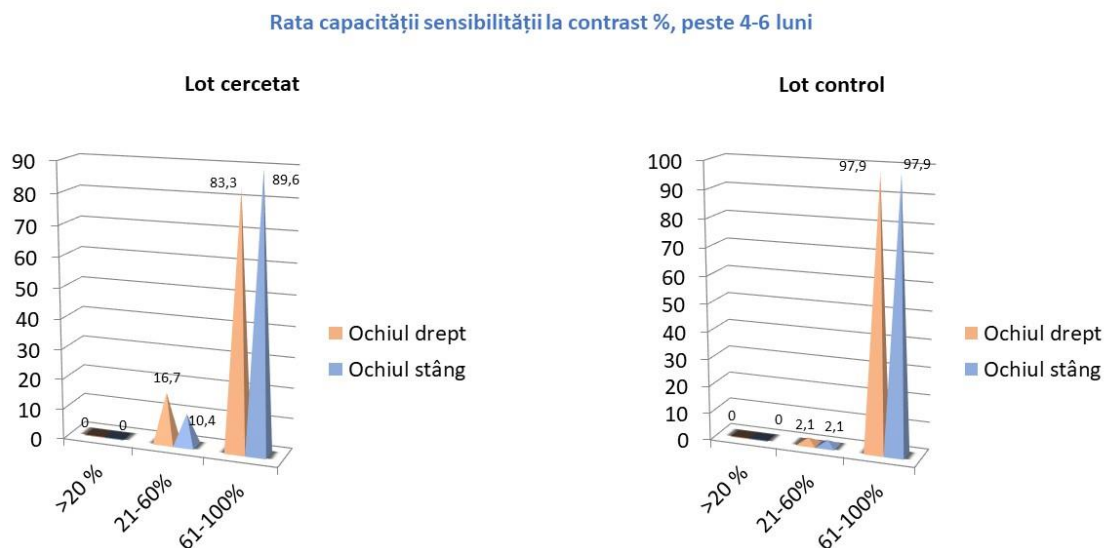


Fig. 3.29. Valorile sensibilității la contrast a pacienților din lotul L₁ și L₀ peste 4-6 luni.

Iar pentru ochiul stâng s-au determinat următoarele date: 89,6% cazuri – în lotul de cercetare L₁, comparativ cu 97,9% cazuri - în lotul de control L₀ (chi-patrat = 17,890^a, gl=2, p₁ <0,05) (fig. 3.29, tab.3.18).

Tabelul 3.18. Rata capacității de contrast %, la pacienții incluși în studiu peste 4-6 luni (L₁ și L₀).

Ochiul	Interval	L ₁		L ₀	
		Pacienți	%	Pacienți	%
Drept	0%-40%	0	0	0	0
	41%-60%	8	16,7	1	2,1
	61%-100%	40	83,3	47	97,9
chi-patrat= 14,702 ^a , gl=2, p ₁ <0,05					
Sting	0%-40%	0	0	0	0
	41%-60%	5	10,4	1	2,1
	61%-100%	43	89,6	47	97,9
chi-patrat = 17,890 ^a , gl=2, p ₁ <0,05					

3.3 Evaluarea potențialelor vizual evocate la copii din lotul de cercetare L₁ și L₀.

Au fost selectați a cite 18 pacienți din cadrul lotului de cercetare L₁, fără a avea suturi post-chirurgicale aplicate pe scalp și escoriații prezente în regiunea occipitală, și a lotului de control L₀. Astfel încât s-au format două loturi de cercetare: L_{1.1} și L_{0.1}.

Vârsta copiilor a fost cuprinsă între 10-18 ani, iar repartiția după sex a fost următoarea: pentru lotul cercetat L_{1.1}: băieții au constituit 61,1% (11 pacienți), iar fete 38,9% (7 pacienți), iar în lotul control L_{0.1} au fost incluși: băieții 66,7% (12 pacienți), iar fete 33,3% (6 pacienți).

Valorile latenței undei N₂, la pacienții din lotul de cercetare L_{1.1}, pentru ochiul drept a fost determinată în cadrul intervalului de 60-70 ms la 8 pacienți ceea ce a constituit 44,4%, alți 8 pacienți au înregistrat valori maxime cuprinse în intervalul de 71-80 ms, respectiv 44,4%, iar 2 pacienți au semnalat valori maxime de 80 ms și mai mult (11,2%). Datele cu referire la lotul de control L_{1.0} au fost: valori cuprinse în intervalul 60-70 ms la 11 pacienți ceea ce a constituit 61,1%, alți 7 pacienți au înregistrat valori maxime cuprinse în intervalul de 71-80 ms, respectiv 38,9% (chi-patrat= 2,540^a, gl=2, p₁<0,05)(fig. 3.30).

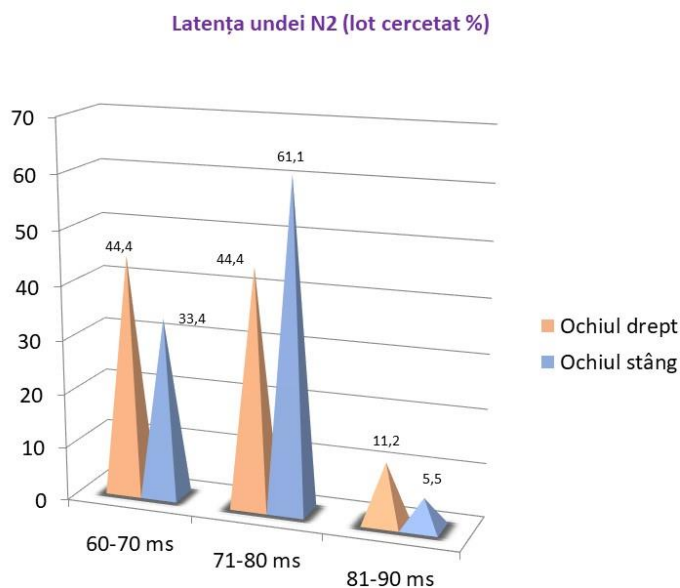


Fig. 3.30. Valorile latenței undei N₂ în cadrul pacienților din lotul L_{1.1}

Valorile latenței undei N₂, la pacienții din lotul de cercetare L_{1.1}, pentru ochiul sting a fost determinată în cadrul intervalului de 60-70 ms la 6 pacienți ceea ce a constituit 33,4 %, alți 11 pacienți au înregistrat valori maxime cuprinse în intervalul de 71-80 ms, respectiv 61,1%, iar 1 pacient a semnalat valori de 80 ms și mai mult. Datele cu referire la lotul de control L_{0.1} au fost: valori cuprinse în intervalul 60-70 ms la 15 pacienți (83,3%), alți 3 pacienți au înregistrat valori maxime cuprinse între 71-80 ms (16,7%) (chi-patrat = 9,429^a, gl=2, p₁<0,01 (fig.3.31).

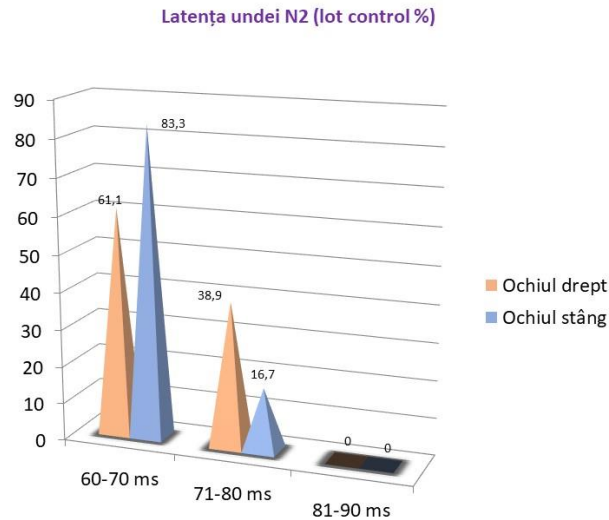


Fig. 3.31. Valorile latenței undei N₂ în cadrul pacienților din lotul L_{0.1}

Valorile latenței undei P, la pacienții din lotul de cercetare L_{1.1}, pentru ochiul drept a fost determinată în cadrul intervalului de 90-120 ms la 4 pacienți ceea ce a constituit 22,2%. Pe de altă parte majoritatea pacienților au prezentat valori mai mari decât cel de referință în număr de 10, respectiv 55,6%, iar 4 pacienți au semnalat valori mai mici decât intervalul de referință (22,2%). Valorile pentru lotul de control L_{0.1} au fost următoarele: intervalul 90-120 ms prezent la 16 pacienți ceea ce a constituit 88,9%, iar în cazul a 2 pacienți (11,1%) s-au determinat valori mai mari decât intervalul de referință (chi-patrat= 16,533^a, gl=2, p₁=0,001) (fig.3.33).

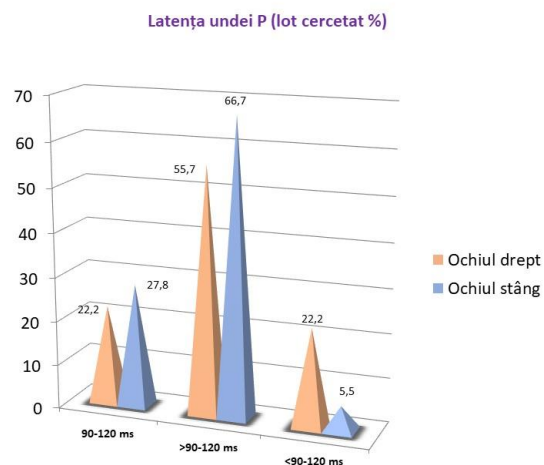


Fig. 3.33. Valorile latenței undei P în cadrul pacienților din lotul L_{1.1}

Valorile latenței undei P₂, la pacienții din lotul de cercetare L_{1.1}, pentru ochiul stîng au fost cuprinse în intervalul de 90-120 ms la 5 pacienți ceea ce a constituit 27,8%. Majoritatea pacienților au prezentat cifre mai mari decît acest interval- 12 pacienți (66,7%), iar la 1 pacient (5,5%) s-a determinat valoare mai mică ca intervalul de referință (fig.3.3.3-3.3.4 si tab. 3.3.2). Valorile pentru lotul de control L_{0.1} au fost următoarele: intervalul 90-120 ms prezent la 16 pacienți ceea ce a constituit 88,9%, iar în cazul a 2 pacienți (11,1%) s-au determinat valori mai mari decît intervalul de referință (chi-patrat = 13,829^a, gl=1, p₁=0,001) (fig. 3.34).

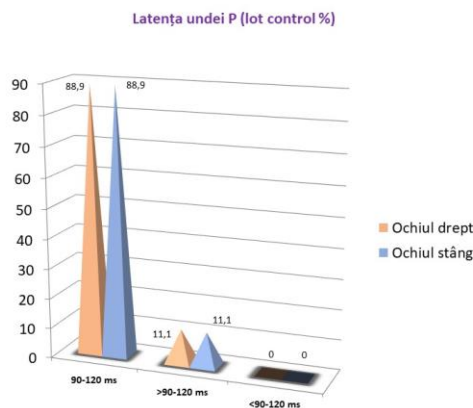


Fig. 3.34. Valorile latenței undei P în cadrul pacienților din lotul L_{0.1}

Valorile latenței undei N₃, la pacienții din lotul L_{1.1}, pentru ochiul drept a fost determinate de pînă la 150 ms la 9 pacienți (50%), alți 6 pacienți au înregistrat valori cuprinse în intervalul de 151-159 ms (33,3%), iar 3 pacienți (16,7%) - valori de 160 ms. Pentru L_{0.1} s-a determinat următoarea repartiție: intervalul de pînă la 150 ms- 10 pacienți (55,6%), la 8 pacienți (44,4%) valori cuprinse 151-159 ms (chi-patrat= 3,600^a, gl=2, p₁=0,165) (fig.3.35).

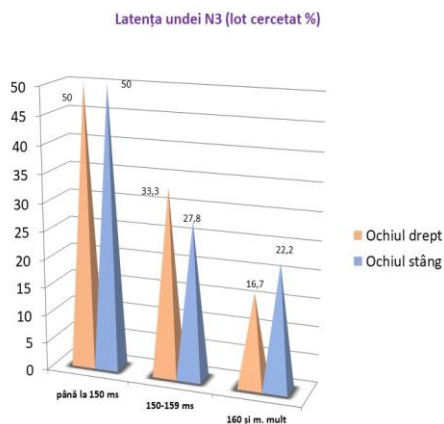


Fig. 3.35. Valorile latenței undei N₃ în cadrul pacienților din lotul L_{1.1}

Valorile latenței undei N₃, la pacienții din lotul de cercetare L_{1.1}, pentru ochiul stîng a fost determinată în cadrul intervalului de pînă la 150 ms la 9 pacienți ceea ce a constituit 50%, alți 5 pacienți au înregistrat valori cuprinse în intervalul de 151-159 ms, respectiv 27,8%, ca și alți 4 pacienți (22,2%) care au semnalat valori de 160 ms și mai mult. Pentru lotul de control L_{0.1} s-a determinat următoarea repartiție: intervalul de pînă la 150 ms- 12 pacienți ceea ce a constituit 66,7%, iar la 6 pacienți (33,3%) valori cuprinse în intervalul de 151-159 ms (chi-patrat = 4,519^a, gl=2, p₁=0,104) (fig. 3.36).

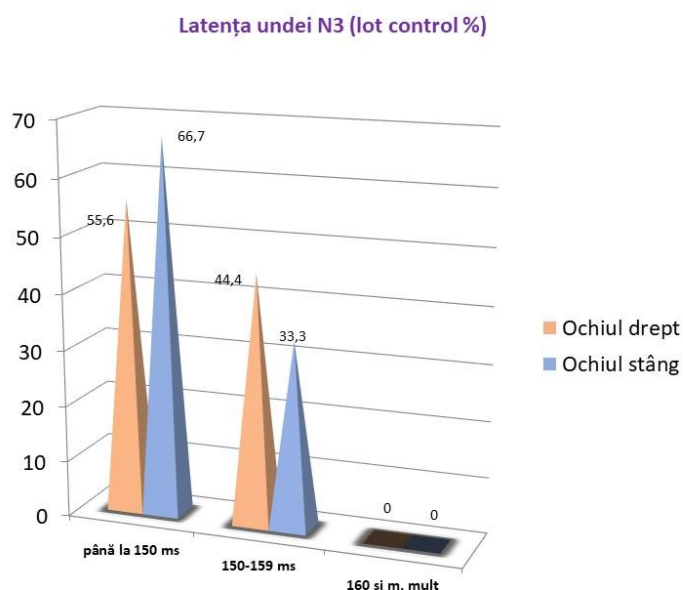


Fig. 3.36. Valorile latenței undei N₃ în cadrul pacienților din lotul L_{0.1}

Amplituda undei P a fost determinate, la pacienții din lotul de cercetare L_{1.1}, pentru ochiul drept cu valori de pînă la 10 μ V în cazul a 6 pacienți, ceea ce corepunde la 33,3%, alți 6 pacienți au exprimat valori între 11-20 μ V, adică 33,3%, iar 6 copii au manifestat valori de 21 μ V și mai mult (33,3%). Pentru lotul de control L_{0.1} s-a determinat următoarea repartiție: intervalul de de pînă la 10 μ V în cazul a 4 pacienți, ceea ce corepunde la 22,2%, 1 pacient a exprimat valori între 11-20 μ V, adică 5,5%, iar 13 copii (72,3%) au manifestat valori de 21 μ V și mai mult (chi-patrat= 6,550^a, gl=2, p₁<0,01)(fig. 3.37).

Amplituda undei P pentru ochiul sting, la pacienții din lotul de cercetare L_{1.1}, a avut valori de pînă la 10 μ V în cazul a 3 pacienți ceea ce corepunde la 16,7%, alți 9 pacienți au exprimat valori între 11-20 μ V, adică 50% și 6 au manifestat valori de 21 μ V și mai mult (33,3%). Pentru lotul

de control L_{0.1} s-a determinat următoarea repartiție: intervalul de 11-20 μ V în cazul a 4 pacienți, ceea ce corepunde la 22,2%, ceilalți 14 pacienți (77,8%) au exprimat valori de 21 μ V și mai mult (chi-patrat = 10,186^a, gl=2, p₁<0,01) (fig. 3.38).

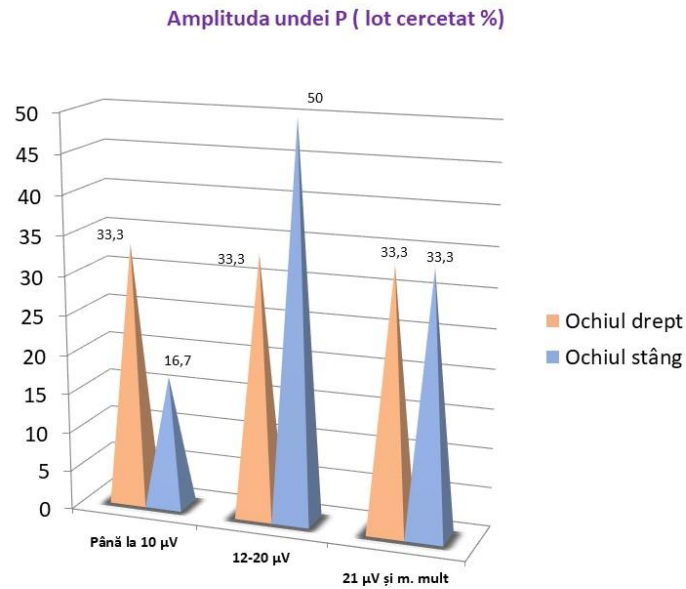


Fig. 3.37. Valorile amplitudei undei P în cadrul pacienților din lotul L_{1.1}

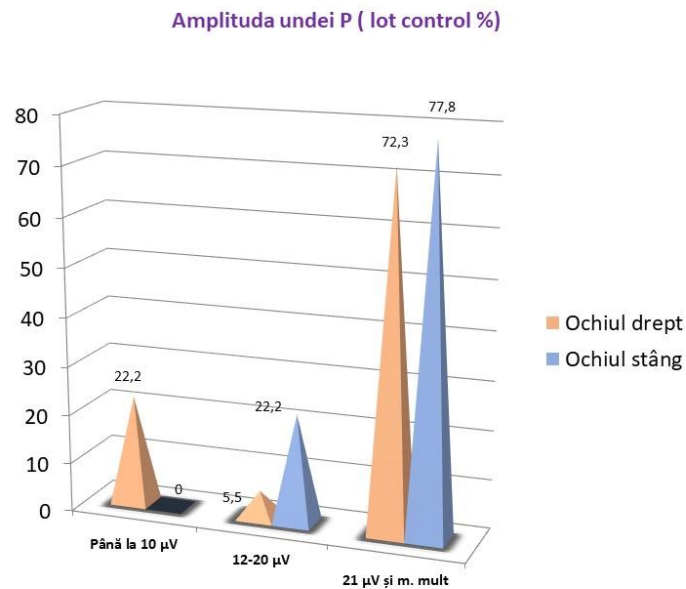


Fig. 3.38. Valorile amplitudei undei P în cadrul pacienților din lotul L_{0.1}

Conform topografiei afecțiunii pacienții examinați au prezentat următoarea repartizare. În cazul a 4 pacienți (22,2%) nu s-au determinat posibilele afecțiuni a căilor. În cazul a 11 pacienți (61,1%) s-a determinat afectarea prechiasmatică bilaterală a căilor optice. Doi pacienți (11,1%) au prezentat afectarea căii optice pe partea stângă, iar 1 pacient (5,6%) afectarea pe partea dreaptă (fig. 3.39).

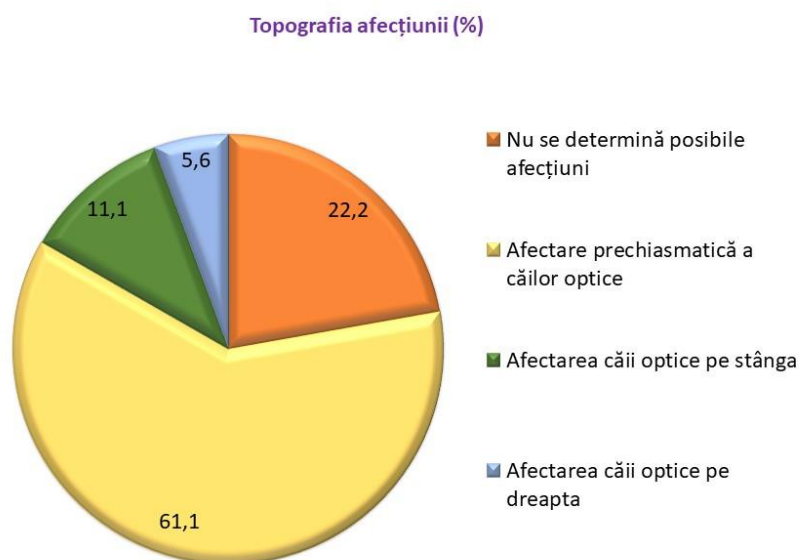


Fig. 3.39. Topografia posibilei afecțiuni a căilor optice printre pacienții lotului L1.1

3.4 Sinteza la capitolul 3

- 1 Modificările acuității vizuale sunt frecvente în rândul copiilor după un traumatism cranio-cerebral, valorile acestea fiind mai mici decât 0,5 în aproximativ 83,3%-89,6% cazuri în primele 72h după TCC. Totuși, la o evaluare repetată, cea din urmă s-a dovedit a fi o situație tranzitorie, care s-a redresat fără aplicarea unei terapii speciale în cazul a 89,6%-87,5% după 4-6 luni, cu creșterea valorilor de pînă la 0,8-1,0.
- 2 În faza acută post TCC refractometria determină o hypermetropie predominant cu valori de pînă la +3.00D component sferic în 93,75%-95,8% și pînă la +3,00D pentru componentul astigmatic în 68,75%-83,3%. Chiar și după 4-6 luni majoritatea pacienților au prezentat o hypermetropie restantă de pînă la +3,00D în 70,8% -75% pentru componentul sferic și +3.00D în 64,6%-75% pentru componentul astigmatic. O miopie după un TCC poate fi mai rar determinată la copii, aceasta variind în cifre de pînă la -3.00D în faza acută la 4,2%-6,25% cazuri pentru componentul sferic și -3.00D în 16,7%-31,2% pentru componentul astigmatic. După 4-6 luni valorile au crescut, afectînd 25%-29,2% cazuri, cu pînă la -3.00D pentru componentul sferic și în 25%-35,4% pentru componentul astigmatic. Originea acestor modificări este pe larg discutată fiind axată pe ipoteze precum efuziunea ciliocoroidală, modificări de curbură a cristalinului sau spasm acomodativ [43].
- 3 Majoritatea pacienților au manifestat un reflex pupilar simetric, ușor întîrziat (85,4%). Doar în cazurile asociate unui hematocintracerebral s-a determinat o anizocorie (14,6%) în perioada acută posttraumatică. Vederea stereoscopică s-a dovedit a fi neafectată în cazul a 79,17% pacienți, fiind determinată ca absentă doar în cazul a 4,16% pacienți care ulterior au prezentat un strabism divergent secundar. Punctul proxim de convergență însă a fost determinat ca fiind mai mare de 10 cm în 87,5% cazuri, ceea ce demonstrează o capacitate de convergență insuficientă a pacienților pediatrici în perioada acută post TCC.
- 4 Examinarea biomicroscopică în cazul pacienților pediatrici post TCC relevă în 23% cazuri leziuni minore ale anexelor globilor ocular. Evaluarea oftalmoscopică denotă modificări ale zonei papilare și maculare aproximativ la jumătate din totalul pacienților (54,1%). Aceste date demonstrează precum că, afecțiunile vizuale rezultate în urma unui traumatism cranio-cerebral la aproximativ ½ din copii de vîrstă școlară pot fi asociate leziunii organice a globilor oculari.
- 5 Pacienții lotului cercetat au manifestat o dereglare evidentă a capacității de fixare de peste 20% în cazul a 91,7%- 95,8%, rata capacității de fixare a punctelor fals pozitive a fost de pînă la 20% în cazul a 43,8%-45,8% pacienți din lotul de cercetare, iar rata capacității de

fixare a punctelor fals negative a fost cuprinsă în intervalul de pînă la 20% pentru lotul de cercetare în ponderea de 93,7%-95,8%. Evaluarea în dinamică a acestor indici a evidențiat schimbări evidente. Ulterior dereglările capacității de fixare a fost predominantă pentru intervalul de pînă la 20% (73%-93,7%). Capacitatea de fixare a punctelor fals pozitive a fost de pînă la 20% în cazul a 91,7%-93,7%, iar fixarea punctelor fals negative a fost cuprinsă în intervalul de pînă la 20% în valori de 89,6%-93,7%. Reieșind din aceste date putem concluziona ca datele furnizate în urma efectuării examenului perimetric în cazul pacienților pediatriei post-TCC, se determină a fi credibile după trecerea perioadei acute a traumatismului, justificate fiind prin aprecierea coeficienților de precizie a metodei. Modificările depistate în urma evaluării câmpului vizual în perioada acută a traumatismului, ar putea fi considerate drept patologice, însă necesită de a fi confirmate la o evaluare repetată. Parametrii ce caracterizează alterarea sensibilității retiniene au avut o repartiție cu tendință supresivă pentru pacienții posttraumatici. În urma unui TCC 29,2%-37,5% copii de vîrstă școlară prezintă modificări în aria câmpului vizual confirmate de indicele defectelor localizate cu valori de peste 3dB și o sensibilitate retiniană scăzută în cazul a 79,1%-87,4% pacienți confirmați de indicele mediei elevației cuprins în intervalul de <-3dB,-6dB>. Interpretarea grafică a modificărilor câmpului vizual a evidențiat o depresie difuză a sensibilității retiniene cu scotoame paracentrale relative în cazul a 64,6%-68,7% pacienți din lotul cercetat. Evaluarea în dinamică a pacienților a permis determinarea parametrilor sus-menționați cu ameliorare pentru grupul pacienților cercetați. Indicele defectelor localizate fiind de peste 3dB la 6,3%-8,4%, iar indicele mediei elevației a fost cuprins în intervalul de <-3dB,-6dB> la 25%-37,5% cazuri. Interpretarea grafică a modificărilor câmpului vizual în dinamică a evidențiat o divizare a valorilor spre o depresie difuză a sensibilității retiniene cu scotoame paracentrale relative în cazul a 27,1%-33,3%, precum și o depresie difuză în cazul a 50%-56,2% pacienți din lotul cercetat. Conform acsetor date reiese că, impactul leziunii traumatice asupra sensibilității retiniene este evident în perioada acută posttraumatică, însă cu o dinamică stabilă spre amelioare după 4-6 luni. În cazul populației pediatriei, după un TCC, nu se determină defecte bine delimitate ale câmpului vizual (hemianopsii, quadranopsii), însă se atestă scotoame dispersate preponderent în zona paracentrală.

- 6 Evaluarea sensibilității la contrast a evidențiat modificări în faza acută TCC în cazul pacienților din lotul cercetat cu o ameliorare a indicilor în dinamică. Astfel, inițial rata sensibilitatea la contrast s-a determinat a fi de 61%-100% pentru 56,3%-58,3% cazuri,

comparativ cu lotul de control (93,7%-95,8% cazuri). Examinarea în dinamică a relevat valori de 83,3%-89,6% pentru lotul de cercetare și 97,9% pentru lotul de control în același interval de referință.

- 7 Examinarea potențialelor vizual evocate s-a determinat a fi corelată ca valori a latențelor undei N₂, P și N₃ în limita intervalelor de referință. Prolongarea latențelor undelor menționate denotă o propagare întârziată a stimulului vizual către cortex. În cadrul lotului cercetat L_{1.1} s-a determinat prolongarea undei N₂ la 55,6%-66,6%, a unei P la 55,7%-66,7% și respectiv a undei N₃ la 16,7%-22,2% cazuri. La fel s-a determinat scăderea amplitudei undei P în cazul a 16,7%-33,3% ceea ce confirmă lezarea transiterii stimulului vizual la pacienții pediatrici cu vîrstă de 7-18 ani după un traumatism cranio-cerebral mediu. Conform topografiei afecțiunii concluzionăm alterarea prechiasmatică preponderent bilaterală a căilor optice cu accent în egală măsură pe dreapta sau pe stînga. Aceasta nuanță poate fi explicată prin implicarea mai multor conexiuni sinaptice localizate în diferite arii cerebrale în momentul captării stimulului vizual la copii.

4. Semnificația clinico-diagnostică a markerilor biochimici la copii de vârstă școlară în urma traumatismului cranio-cerebral asociat cu afecțiuni ale analizatorului vizual.

4.1 Modificările indicilor stresului oxidativ

Actualmente, există un interes din ce în ce mai mare referitor la aspectele metabolice complexe ale efectelor radicalilor liberi asupra organismului. Deoarece aceștea sunt foarte reactivi organismul uman folosește sisteme complexe de apărare antioxidantă enzimatică și non-enzimatică pentru a preveni acumularea excesivă a radicalilor liberi și a peroxizilor lipidici. Atunci când echilibrul fin dintre radicalii liberi și apărarea antioxidantă poate fi modificat în favoarea celor dintâi, aceasta duce la stres oxidativ (SO) și leziuni tisulare. SO este un proces patologic cauzat de o creștere accentuată a producerii de radicali liberi ai oxigenului și azotului în organism, cu o funcționare insuficientă a sistemului de detoxifiere a acestor produși reactivi. În scopul evaluării valorilor markerilor biochimici în cazul pacienților cu vîrsta de 7-18 care manifestă dereglări vizuale după un traumatism cranio-cerebral, s-a efectuat un studiu comparativ între pacienții din lotul de cercetare L₁ și lotul de referință L₂.

În dependență de tipul traumatismului cranio-cerebral în lotul de cercetare L₂ au prevalat pacienții cu traumatism cranio-cerebral mediu, inclusiv leziuni traumatice în focar –45,8% (22 pacienți), urmate de leziuni limfatice în focar – 16,7% % (8 pacienți), comoții cerebrale – 18,7% % (9 pacienți), deformații dobândite ale capului –14,6% % (7 pacienți) și hemoragii epidurale– 4,2% % (2 pacienți). Modalitățile prin care participanții au suferit un traumatism cranio-cerebral au fost: 45,8% (22 pacienți) au suportat diverse catatraume (căderi de la înălțime, căderi din copac, plonjare în apă), 39,6% copii au fost implicați în accidente rutiere 39,6% (19 pacienți), 8,3% (4 pacienți) au fost loviți cu obiecte contondente, iar 6,3% (3 pacienți) au suferit traumatisme prin bătaie. Copii selectați în lotul de cercetare L₂ au fost supuși unui examen neurologic asemănător copiilor din lotul cercetat. Dificultățile de vorbire au fost identificate în 33,3% cazuri (16 pacienți), pe când 66,7% (32 pacienți) au prezentat o coerență verbală clară, însă întârziată. Examinarea funcției nervilor periferici a demonstrat la 56,2% (27 copii) din pacienți o dereglare moderată a funcției nervilor periferici, pe cînd celelalte 43,8% cazuri (21 copii) nu au fost determinate astfel de perturbări. La fel, prezența reflexelor patologice au fost determinate în 41,7% cazuri (20 copii).

Evaluarea motilității membrelor a relevat doar în 8,3% cazuri (la 4 copii) o pareză de tip periferic, în 56,2% cazuri (27 pacienți) copiii cercetați aveau un volum de mișcări în membre deplin, iar la 17 pacienți (35,4%) acest criteriu nu a fost evaluat.

Rezultate afirmativ stabile a probelor de coordonare au fost determinate în 60,4% cazuri (29 pacienți), în 25% cazuri (12 pacienți) – au prezentat rezultate instabile, iar în 14,6% cazuri (7 pacienți) – au prezentat rezultate instabile cu accent pe dreapta. Evaluarea pacienților din lotul de referință L₂ au demonstrat: punctul proxim de convergență mai mare decât 10 cm, nu au fost determinate dereglări de motilitate oculară, iar în cadrul testării vederii stereoscopice s-a determinat un rezultat pozitiv la toți pacienți cercetați. Valorile acuității vizuale au fost cuprinse în intervalul de 0,9-1,0 unități, nu s-au depistat erori de refracție. Examenul biomicroscopic a relevat leziunea anexelor globului ocular la 10 pacienți (20,8%), iar examenul oftalmoscopic a evidențiat un tablou neschimbat. Evaluarea câmpului vizual și a sensibilității la contrast nu a evidențiat schimbări.

Copiii incluși în studiu (lotul L₁ și lotul L₂) au fost supuși unor examinări referitor la modificările indicilor peroxidării lipidice la etapele evoluției procesului patologic. Aceștia au fost investigați în momentul internării în cadrul departamentului de urgențe neurochirurgicale, apoi re-evaluați la externare. Intensitatea stresului oxidativ poate fi apreciată prin markeri sistemici cum sunt produșii finali specifici rezultați din acțiunea formelor reactive de oxigen cu diverse molecule. Astfel sunt lipoperoxizii (LPO) și produșii proteici de oxidare avansată (PPOA). LPO posedă efecte lezionale exprimate, fiindcă pot induce un lanț de reacții care se autoperpetuează și care produc lezarea biomembranelor celulare.

În studiul nostru nivelul LPO a fost apreciat indirect prin dozarea concentrației dialdehidei malonice (DAM) plasmatică în dinamică. La copiii din lotul de cercetare (L₁) s-a constatat o creștere importantă a valorilor DAM la toate etapele evoluției procesului patologic. Astfel, la internare s-a observat o creștere a nivelului dialdehidei malonice (DAM) față de lotul de control cu 41%. La etapa de externare concentrația DAM depășea cu 41% valorile controlului. Aceasta indică existența unei sinteze exprimate de SRO la acești copii.

Tabel 4.1. Indicii peroxidării lipidice la diferite etape ale studiului

A) Indicii peroxidării lipidice la etapa de internare

Grupurile de studiu	DAM, μM/L	PPOA, μM/L	AIM, mmol/L
Lotul de control (L ₂) n=48	5,36±0,16 (100%)	16,92±1,68 (100%)	0,35±0,07 (100%)
Lot de cercetare (L ₁) n=48	7,56±0,39*** (141%)	32,26±2,71*** (191%)	0,36±0,08 (103%)

B) Indicii peroxidării lipidice la etapa de externare

Grupurile de studiu	DAM, $\mu\text{M/L}$	PPOA $\mu\text{M/L}$	AIM, mmol/L
Lotul de control (L ₂) n=48	5,36 \pm 0,16 (100%)	16,92 \pm 1,68 (100%)	0,35 \pm 0,07 (100%)
Lot de cercetare (L ₁) n=48	7,58 \pm 0,40*** (141%)	36,58 \pm 2,89*** (216%)	0,35 \pm 0,09 (100%)

Notă: diferență statistic semnificativă cu lotul de control, * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

DAM – dialdehida malonică; PPOA – produse proteice de oxidare avansată; AIM – albumina ischemic modificată.

DAM produs în organism în condiții de stres oxidativ și fiind puternic reactogen poate interacționa cu mai multe biomolecule, cum ar fi lipidele, proteinele sau ADN-ul, cu formarea de aducti și această producție excesivă de DAM a fost asociată cu diferite stări patologice. Mai mult decât atât, nivelul seric al DAM depinde nu numai de gradul de exprimare a proceselor de peroxidare, dar și de viteza metabolizării acestui compus până la CO₂ și H₂O₂ în ciclul Krebs.

Modificările concentrației DAM serice (în %) la etapa de internare cât și externare s-au dovedit a fi crescute cu 41% decât în cazul copiilor din lotul de control.

Din datele prezentate în statistica tabelului 1 reiese că la copiii din lotul de cercetare (L₁) cu traumatism cranio cerebral la etapa de internare s-a înregistrat o creștere semnificativă a concentrației de produși proteici de oxidare avansată (PPOA) ce depășea cu 91% concentrația acestui indice comparativ cu copiii din lotul de control L₂. Iar la etapa de externare PPOA nu s-au normalizat, dimpotrivă, acest indice depășea de 1,2 ori valorile lotului de control. Deci, la copiii incluși în studiu există o creștere a valorilor PPOA, fenomen care ar putea fi explicat prin chimia formării lor. Astfel, PPOA se formează în timpul stresului oxidativ prin acțiunea oxidanților clorurați, în special, prin acțiunea acidului hipocloros și a cloraminelor (produse de mieloperoxidază în leucocitele polimorfonucleare activate [267]).

De notat că PPOA se referă atât la markerii SO, cât și la markerii activării neutrofilelor în bolile inflamatorii. Oxidanții clorinați de origine neutrofilică pot duce la SO și oxidarea notabilă a proteinelor. În contextul clinic au fost depistate niveluri ridicate de PPOA la pacienții maturi cu mai multe boli, inclusiv diabet, artrita reumatoidă (AR), boli neurodegenerative, precum și îmbătrânirea [268].

Concentrația de PPOA, conform cercetărilor noastre, a crescut la copiii din lotul de cercetare (L1) statistic semnificativ la toate etapele de evaluare, fapt explicat prin acțiunea de inducere a mieloperoxidazelor, ceea ce se traduce prin intensificarea sintezei oxidanților puternici, cum ar fi acidul hipocloros (HOCL) de către leucocitele polimorfonucleate (PMN) activate – principala armă de luptă contra agenților infecțioși.

După cum se știe AIM se formează în urma acțiunii stresului oxidativ (SO), speciilor reactive de oxigen (SRO) și acidozei asupra secvenței N-terminale (Asp1-Ala2-His3-Lys4) ale albuminei serice, ceea ce se traduce prin micșorarea afinității acesteia pentru metalele de tranziție, în special pentru cobalt; această variantă a albuminei a fost numită albumină ischemic modificată - AIM.

Datele prezentate în tabelul 4.1. demonstrează că copiii din lotul de cercetare (L1) cu traumatism cranio cerebral nu au prezentat careva modificări cu semnificație statistică ale albuminei ischemic modificată (AIM) față de lotul de control la toate etapele de evaluare a procesului patologic. Astfel, la copiii de vârstă școlară cu diferite forme ale TCC, spre deosebire de maturi, nu au loc modificări ischemice pronunțate. Acest fapt ar putea fi explicat prin aceea că la copii, fluxul sanguin cerebral are o viteză mai mare (>100 ml/100 g/min) în comparație cu cea a adultului (30-40 ml/100 g/min), deci o oxigenare mai bună, fapt ce conferă creierului copilului o mai mare protecție față de acțiunea ischemizantă a RL și altor factori.

AIM este folosit în calitate de biomarker prețios de diagnostic și urmărire a eficienței tratamentului aplicat în diferite boli asociate cu ischemia și stresul oxidativ, inclusiv sindromul coronarian acut și accidentele cerebrovasculare, retinopatia diabetică și traumatismul cerebral, deoarece acest indice corelează cu severitatea procesului patologic [269-275]. Într-un șir de studii clinice se menționează că similar cu leziunile cerebrale ischemice, ischemia retiniană declanșează stresul oxidativ, inflamația, neovascularizarea și, în cele din urmă, moartea neuronilor retinieni [276,277].

Oxidul nitric (NO) este o moleculă importantă de semnalizare, prezentă în toate țesuturile, unde reglează multiple procese fiziologice.

Tabel 4.2. Metaboliții oxidului nitric la diferite etape ale studiului

A) Metaboliții oxidului nitric la etapa de internare

Grupurile de studiu	NO ₂ +NO ₃ total, μM/L	NO ₂ , μM/L	NO ₃ , μM/L	Raport NO ₂ /NO ₃
Lotul de control (L ₂) n=48	81,12±0,71 (100%)	54,38±1,46 (100%)	27,51±1,34 (100%)	2,28±0,19 (100%)
Lot de cercetare (L ₁) n=48	81,06±1,28 (99,9%)	56,75±0,99 (104%)	24,31±1,08 (88%)	2,76±0,16** (121%)

B) Metaboliții oxidului nitric la etapa de externare

Grupurile de studiu	NO ₂ +NO ₃ total, μM/L	NO ₂ , μM/L	NO ₃ , μM/L	Raport NO ₂ /NO ₃
Lotul de control (L ₂) n=48	81,12±0,71 (100%)	54,38±1,46 (100%)	27,51±1,34 (100%)	2,28±0,19 (100%)
Lot de cercetare (L ₁) n=48	81,28±1,13 (100,2%)	57,41±1,09 (106%)	23,87±1,02 (87%)	2,75±0,14** (121%)

Notă: diferență statistic veridivă față de lotul de control, * - p<0,05; ** - p<0,01; *** -

p<0,001

În organism NO rezultă din reacția de transformare a L-argininei în L- citrulină, proces catalizat de nitric oxid sintaza (NOS). NOS există sub 3 forme moleculare – endotelială (eNOS), neuronală (nNOS) și inductibilă (iNOS). Principalii metaboliți ai NO care se formează prin reacții de oxidare, sunt nitriții (NO₂) și nitrații (NO₃). Funcționarea normală a endoteliului este condiționată de sinteza permanentă a NO din L-arginină prin intermediului eNOS. În afară de efectul vazodilatator, NO are și funcție angioprotectoare ce inhibă proliferarea tunicii vasculare, posedă acțiune antioxidantă și antiinflamatorie, inhibă agregarea trombocitelor și migrarea monocitelor. Oxidul nitric (NO) este o moleculă cheie de semnalizare în reglarea fluxului sanguin cerebral. Se consideră că eNOS are proprietăți neuroprotectoare, iar iNOS derivat poate avea efecte neurotoxice. Acest lucru este valabil atât pentru creierul adult, cât și cel imatur [278]. Leziunea cerebrală traumatică duce la creșterea activității NOS în cortexul cerebral și la creșterea conținutului de oxid nitric în creier [279]. Există, de asemenea, o creștere a concentrației de NO în plasma sanguină după TCC, iar gradul acestei creșteri depinde de gravitatea leziunii. În plus, dezvoltarea stresului nitrosativ și creșterea nivelului de peroxinitriți poate produce acumularea ionilor de Ca²⁺ în citoplasma celulelor și activarea sistemului calpainic, care, ca urmare, declanșează procese neurodegenerative posttraumatice [280].

La copiii din lotul de cercetare (L₁) cu traumatism cranio cerebral și lotul de control (L₂) a fost cercetată concentrația metaboliților oxidului nitric (tabel 4.2). Astfel, la etapa de internare s-a constatat că concentrația sumară a metaboliților oxidului nitric (NO₂+NO₃) a fost practic aceeași în ambele loturi cercetate (81,12 μM/L versus 81,06 μM/L). S-a înregistrat o creștere neesențială în lotul de cercetare a concentrației de NO₂ (56,75 μM/L versus 54,38 μM/L) și o discreștere neesențială a valorilor NO₃ (24,31 μM/L versus 27,51 μM/L) față de lotul de control. Acest fapt a condus la creșterea statistic veridică a raportului NO₂/NO₃ în lotul de cercetare (L₁) cu 21%.

La etapa de externare practic s-au înregistrat aceleași modificari: concentrația sumară a $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ a fost practic egală în ambele loturi cercetate (81,12 $\mu\text{M/L}$ versus 81,28 $\mu\text{M/L}$). S-a determinat o creștere la pacienții din lotul de cercetare a concentrației de NO_2 (57,41 $\mu\text{M/L}$ versus 54,38 $\mu\text{M/L}$) și descreștere a concentrației de NO_3 (23,87 $\mu\text{M/L}$ versus 27,51 $\mu\text{M/L}$). Iar raportul NO_2/NO_3 la copiii din lotul de cercetare a crescut statistic semnificativ cu 21%.

Un șir de autori au stabilit valori crescute ale concentrațiilor metaboliților sumari ai NO - ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) în lichidul cefalo-rahidian la pacienții maturi cu leziuni severe craniocerebrale în primele 3 zile după traumatism. De asemenea, a fost demonstrată o creștere similară concomitentă în lichidul cefalo-rahidian al IL-8 - un marker al răspunsului inflamator acut, fapt ce indică că cauza creșterii concentrațiilor metaboliților NO este cel mai probabil inflamația [282,283].

4.2 Evaluarea indicilor sistemului anti-oxidant

Pentru a proteja împotriva efectelor toxice ale produselor oxidative, celula a dezvoltat sisteme de apărare antioxidantă. Există mai mulți antioxidanți enzimatici în corpul uman, cum ar fi superoxid dismutaza (SOD); sistemul glutation peroxidază / reductază (GPX) și catalază (CAT); precum și antioxidanți neenzimatici, precum vitamina C, E, Zn, Cu, acid uric. În consecință, acestea sunt denumite capacitate antioxidantă totală (TAC). Conceptul TAC a apărut luând în considerare rolul sinergic al acestor antioxidanți. Dezechilibrul între capacitatea pro-oxidativă și anti-oxidantă joacă un rol crucial în patogeneza unei multitudini de boli umane. Din punct de vedere chimic, un antioxidant este un reductor care reacționează cu un oxidant pentru a-l neutraliza. Antioxidanții se găsesc în orice celulă, sunt molecule care protejează organismul de distrugerile, provocate la nivel celular de SRO și SRN.

În prezentul studiu, copiii luați în cercetare au fost supuși unor examinări ale indicilor sistemului antioxidant la etapele evoluției procesului patologic. Astfel, la copiii din lotul de cercetare (L_1) cu traumatism cranio-cerebral la etapa de internare a fost stabilită o creștere statistic nesemnificativă a activității antioxidante totale (AOT), evaluată prin metoda ABTS și valori semnificativ statistic mai mici ale AOT, evaluată prin metoda CUPRAC (cu 29%, $p < 0,001$) față de lotul de control. În momentul externării au fost obținute următoarele rezultate: s-a determinat o creștere nesemnificativă a AOT, evaluată prin metoda ABTS în cadrul lotului de cercetare, și valori semnificativ statistic mai mici ale AOT, evaluată prin metoda CUPRAC (cu 39%, $p < 0,001$) față de lotul de control.

Tabel 4.3 Indicii sistemului antioxidant la diferite etape ale studiului*A) Indicii sistemului antioxidant la etapa de internare*

Grupurile de studiu	AAT ABTS, mM/L	AAT Cuprac, mM/L	CP, mg/L
Lotul de control (L ₂) n=48	0,38±0,03 (100%)	8,89±0,48 (100%)	471,68±9,70 (100%)
Lot de cercetare (L ₁) n=48	0,42±0,09* (110%)	6,35±0,64*** (71%)	548,65±18,99** (116%)

B) Indicii sistemului antioxidant la etapa de externare

Grupurile de studiu	AAT ABTS, mM/L	AAT Cuprac, mM/L	CP, mg/L
Lotul de control (L ₂) n=48	0,38±0,03 (100%)	8,89±0,48 (100%)	471,68±9,70 (100%)
Lot de cercetare (L ₁) n=48	0,41±0,07* (108%)	5,45±0,58*** (61%)	624,53±30,50** (132%)

Notă: diferență statistic semnificativă cu lotul-control, * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001

Scăderea la copiii din lotul de bază a nivelului AOT, evaluată prin metoda CUPRAC ar putea fi explicată prin scăderea nivelului de acid uric (AU) seric – un compus cu efecte antioxidante endogene puternice și care joacă un rol de bază în chimia metodei CUPRAC. Acidul uric (AU) rezultă din metabolismul purinelor, studiile au constatat că AU posedă efecte antioxidante endogene puternice, care protejează împotriva SO. Nivelul AU seric scăzut a fost depistat la pacienții mature cu TCC și la cei care au suferit o intervenție chirurgicală tumorală cerebrală [286]. S-a constatat că administrarea uraților poate reduce leziunile striatale sau corticale și poate păstra funcția neurologică în contextul ischemiei cerebrale. Scăderea nivelului AU seric a fost demonstrată în unele studii clinice la pacienții cu TCC severă, precum și cu hemoragii subarahnoidiene [284]. Este bine cunoscut faptul că ceruloplasmina (CP) este principala proteină de transport a cuprului prezentă în plasmă și sintetizată în hepatocyte. CP are proprietăți antioxidante și elimină radicalii liberi, cum ar fi H₂O₂ și alte SRO [286]. Modificările concentrației ceruloplasminei (CP) la copiii luați în studiu la etapele evoluției procesului patologic sunt prezentate în statistica tabelului.

Astfel, la copiii din lotul de cercetare (L₁) la etapa de internare s-a înregistrat o creștere statistic semnificativă a concentrației serice de CP cu 16% (p<0,01) față de lotul de control (L₂). La etapa de externare s-a determinat creșterea nivelului CP față de lotul de control (L₂) cu aproape 32% (p<0,001).

CP joacă un rol dublu în organism: pe de o parte, CP are activitatea și funcția feroxidazei implicate în mobilizarea și transportul fierului prin oxidarea Fe^{2+} la Fe^{3+} + mai puțin reactiv, ceea ce previne formarea speciilor reactive de oxigen (ROS) și produselor toxice din fier, iar pe de altă parte, CP este un reactant de fază acută ale cărui niveluri de expresie cresc în timpul infecției, SO și inflamației [284]. Conform studiilor unor cercetători [287], ceruloplasmina (CP) în timpul inflamației acționează ca un antioxidant prin limitarea producției a speciilor reactive de oxigen dependente de mieloperoxidază, deoarece CP este un inhibitor puternic al mieloperoxidazei [284,285]. Ceruloplasmina poate acționa în calitate de inhibitor puternic al mieloperoxidazei, demonstrând astfel proprietăți antioxidante prin limitarea de către această enzimă la eliberarea ei din granulele azurofile ale neutrofilelor activate în spațiul extracelular în timpul inflamației cronice a formării de acid hipocloros și specii de oxigen reactiv. Acidul hipocloros este un oxidant puternic care reacționează cu tioli celulari, proteine, lipide și ADN, favorizând astfel leziunile celulare și ale țesuturilor [286]. La șobolanii expuși la hiperglicemie indusă de streptozotocină, s-a constatat o creștere a concentrației de ceruloplasmină și o scădere a activității sale specifice de feroxidază, precum și o scădere a concentrației de transferină și feritină. Astfel de modificări ale concentrației de ceruloplasmină și transferină sunt caracteristice pentru faza acută a inflamației [289].

4.3 Importanța diagnostică a indicilor verigii enzimatică a sistemului antioxidant

La fel au fost investigați și indicii verigii enzimatică a sistemului antioxidant. Astfel, la etapa de internare s-a stabilit creșterea activității superoxidismutazei (SOD) în cazul copiilor din lotul de cercetare cu 10% mai mult decât în cazul copiilor din lotul de control. Activitatea glutationperoxidazei (GPO) a fost mai mare la fel la copiii din lotul cercetat - cu 3% mai mult decât în cazul copiilor din lotul de control. Iar ceea ce ține de activitatea catalazei nivelul acestei enzime a crescut evident în cadrul lotului cercetat (L_1) cu 32% mai mult decât în lotul control. (tabelul 4.4).

Rezultatele obținute la etapa de externare au fost următoarele: activitatea SOD în cazul copiilor din lotul cercetat depășea cu 9% mai mult copiii din lotul de control. Activitatea glutationperoxidazei (GPO) a fost mai mică în cazul copiilor din lotul cercetat- cu 3% decât în cazul copiilor din lotul de control. Iar ceea ce ține de activitatea catalazei indicii au fost creșcuți evident în cadrul lotului cercetat - cu 23% mai mult decât în lotul de control.

Tabel 4.4 Indicii verigii enzimaticice ale sistemului antioxidant la etapele de cercetare

A) Indicii verigii enzimaticice ale sistemului antioxidant la etapa de internare

Grupurile de studiu	SOD, u/c	GPO, $\mu\text{M/s.L}$	Catalaza, $\mu\text{M/L}$
Lotul de control (L_2) n=48	1126,41 \pm 38,81 (100%)	3,91 \pm 0,10 (100%)	14,69 \pm 0,43 (100%)
Lot de cercetare (L_1) n=48	1235,07 \pm 29,26* (110%)	4,02 \pm 0,12 (103%)	19,39 \pm 1,66** (132%)

B) Indicii verigii enzimaticice ale sistemului antioxidant la etapa de externare

Grupurile de studiu	SOD, u/c	GPO, $\mu\text{M/s.L}$	Catalaza, $\mu\text{M/L}$
Lotul de control (L_2) n=48	1126,41 \pm 38,81 (100%)	3,91 \pm 0,10 (100%)	14,69 \pm 0,43 (100%)
Lot de cercetare (L_1) n=48	1228,62 \pm 32,11* (109%)	3,81 \pm 0,16 (97%)	18,02 \pm 1,18** (123%)

Notă: diferență statistic semnificativă cu lotul de control (L_0): * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$;
*** - $p < 0,001$

Datele obținute de noi diferă de cele obținute de Mykhaylyuk I. A., Gudyma A. A [251], care au pus în evidență valori scăzute semnificativ ale activității SOD, catalazei, a conținutului de grupe SH la pacienții maturi ca răspuns la traumatismele scheletice, cranio-cerebrale și combinate în comparație cu grupul martor. Pe fondul traumei cranian-cerebrale și al traumei combinate ei au demonstrat că, activitatea SOD și catalazei scade treptat de la 1 la 7 zile, iar pe fondul traumei scheletice scăderea maximă s-a înregistrat după 3 zile și crește după 7 zile fără a atinge nivelul de control. Anomaliile maxime apar pe fondul traumei combinate după 7 zile de perioadă post-traumatică.

Aceste rezultate vin să susțină rolul sistemului antioxidant enzimatic endogen în medierea SO și faptul că organismul copilului încearcă prin modularea activității enzimelor antioxidante să neutralizeze acțiunea nocivă a radicalilor liberi pentru menținerea echilibrului prooxidant – antioxidant în TCC la copii.

Din statistica tabelului 4.5 reiese că conținutul de substanțe cu masă moleculară mică și medie (MMM) și conținutul de substanțe necrotice (SN) la etapele de cercetare suferă modificări statistic relevante. Conținutul de MMM la etapa de internare a crescut semnificativ statistic la copiii din lotul de cercetare (L_1) cu 67% față de lotul de control (L_2). Conținutul de substanțe necrotice (SN) s-a dublat la copiii din lotul de cercetare (L_1) față de lotul de control (L_2).

Tabel 4.5 Conținutul de substanțe cu masă moleculară mică și medie (MMM) și conținutul de substanțe necrotice (SN) la etapele de cercetare

A) Conținutul de MMM și SN la etapa de internare

Grupurile de studiu	MMM, u/c	SN, u/c
Lotul de control (L ₂) n=48	14,28±0,20 (100%)	1,38±0,04 (100%)
Lot de cercetare (L ₁) n=48	23,90±1,86*** (167%)	2,64±0,31*** (191%)

B) Conținutul de MMM și SN la etapa de externare

Grupurile de studiu	MMM, u/c	SN, u/c
Lotul de control (L ₂) n=48	14,28±0,20 (100%)	1,38±0,04 (100%)
Lot de cercetare (L ₁) n=48	21,40±0,94*** (150%)	2,17±0,10*** (157%)

Notă: diferență statistic semnificativă cu lotul-control, * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001

La la etapa de externare remarcăm o reducere a conținutului de substanțe cu masă moleculară mică și medie (MMM) și de substanțe necrotice (SN), dar care depășeau cu 50% valorile lotului de control. Sporirea concentrației de substanțe MMM și a SN în perioada acută a traumatismului în grupul pacienților ce manifestă dereglări vizuale demonstrează o accentuare a procesului de proteoliză, însă care după o perioadă de 7 zile (perioada de internare) scade. Există posibilitatea precum că procesul de proteoliză este cupat de tratamentul medicamentos de care beneficiază pacienții. Însă acest indice oricum rămâne ridicat pentru copii cu manifestări vizuale post TCC, ceea ce indică evoluția lentă a proceselor biochimice spre o re-echilibare.

4.4 Sinteza la capitolul 4.

1. Intensitatea stresului oxidativ este accentuată în cazul pacienților cu afecțiuni vizuale apărute în urma traumatismului cranio-cerebral fiind apreciată prin markeri sistemici cum sunt lipoperoxizii și produșii proteici de oxidare avansată. Acest fapt este confirmat prin concentrația sporită a acestor markeri la etapa de externare cu referință la pacienții din lotul de control L₂, respectiv: DAM- cu 40%, PPOA-cu 116%. Produșii proteici de oxidare avansată sunt biomarkeri de preferință ai gradului modificărilor oxidative ireversibile ale proteinelor și cei mai adecvați parametri care reflectă cu acuratețe intensitatea SO. Datele obținute în cadrul studiului efectuat demonstrează că la copiii din lotul de cercetare nu se produc careva modificări cu semnificație statistică ale albuminei ischemic modificată față de lotul de control L₂, ceea ce ar putea fi explicat prin aceea că la copii, fluxul sanguin cerebral are o viteză de aproape 3 ori mai mare în comparație cu cea a adultului, deci o oxigenare mai bună, fapt ce conferă creierului copilului o mai mare protecție față de acțiunea ischemizantă a RL.
2. Efectele patobiochimice ale acțiunii SRO pot fi estimate și prin determinarea nivelului *metaboliților sumari ai NO (NO total), metaboliților oxidului nitric (NO₂⁻ și NO₃⁻), și raportului NO₂⁻/NO₃⁻ în serul sanguin*. Timpul de înjumătățire a NO și raportul nitrat (NO₃⁻)/nitrit (NO₂⁻) depind de tipul și cantitatea SRO, pO₂, pH, și alt. La copiii care manifestă dereglări vizuale după un TCC s-au stabilit schimbări similare ale derivaților NO și anume: concentrația sumară a metaboliților oxidului nitric (NO₂+NO₃) nu se modifică, concentrația de NO₂ crește neesențial, iar nivelul NO₃ discește statistic neconcludent față de lotul de control, iar ca urmare raportul NO₂/NO₃ a crescut veridic cu 21%. Aceste date demonstrează efectele patobiochimice evidente ale SRO asupra grupului de pacienți menționați. Oxidul nitric este o moleculă cheie de semnalizare în reglarea fluxului sanguin cerebral. Se consideră că NO derivat din eNOS are proprietăți neuroprotectoare, iar cel derivat din iNOS poate avea efecte neurotoxice. Leziunea cerebrală traumatică duce la creșterea activității NOS în cortexul cerebral și la creșterea conținutului de oxid nitric în creier.
3. Pentru a se proteja împotriva efectelor toxice ale produselor oxidative, celula a dezvoltat sisteme de apărare antioxidantă. La copiii din lotul de cercetare fost stabilită o creștere statistic nesemnificativă a activității antioxidante totale, evaluată prin metoda ABTS la etapele evoluției procesului patologic și descreșterea pronunțată a valorilor AOT, evaluată prin metoda CUPRAC la internare (reducere cu 29%, p<0,001) și externare

(reducere cu 39%, $p < 0,001$) față de lotul de control. Scăderea la copiii din lotul L₁ a nivelului AOT, evaluată prin metoda CUPRAC ar putea fi explicată prin reducerea nivelului de acid uric (AU) seric – un compus cu efecte antioxidante endogene puternice care protejează împotriva SO, fapt demonstrat în unele studii clinice la pacienții cu TCC sever, precum și cu hemoragii subarahnoidiene și cei care au suferit o intervenție chirurgicală tumorală cerebrală [256].

4. Rezultatele cercetărilor efectuate denotă creșterea statistic semnificativă a concentrației serice de ceruloplasmina la internare și externare (cu 16% și, respectiv 32%) față de lotul de control. Creșterea nivelului de CP la copiii cu afecțiuni vizuale rezultate în urma TCC trebuie privită drept un mecanism de adaptare și compensare, orientat spre eliminarea RL, precum peroxidul și alte SRO. Luând în considerație faptul că CP, pe de o parte, prin oxidarea Fe^{2+} la Fe^{3+} mai puțin reactiv previne formarea SRO și produse toxice din fier, iar pe de altă parte, CP, fiind un reactant de fază acută acționează ca un antioxidant prin limitarea producției dependente de mieloperoxidază a SRO.
5. Datele obținute în cadrul cercetărilor efectuate privind indicii verigii enzimatică a sistemului antioxidant demonstrează creșterea activității principalelor enzime antioxidante, glutatationperoxidazei și mai ales catalazei la copiii cu dereglări vizuale post TCC. Aceste rezultate vin să susțină rolul sistemului antioxidant enzimatic endogen în medierea SO și faptul că organismul copilului încearcă prin modularea activității enzimelor antioxidante să neutralizeze acțiunea nocivă a radicalilor liberi pentru menținerea echilibrului prooxidant – antioxidant.
6. Rezultatele cercetărilor efectuate demonstrează că conținutul de substanțe cu masă moleculară mică și medie și conținutul de substanțe necrotice la etapele de cercetare la copiii cu afecțiuni vizuale post TCC suferă modificări statistic relevante. Astfel, conținutul de MMM la etapa de internare a crescut semnificativ statistic cu 67%, iar concentrația de SN s-a dublat la copiii din lotul de cercetare față de lotul de control. Aceste cifre vin să confirme, precum că, procesele de proteoliză sunt mai accentuate, în grupul de pacienți cu afecțiuni vizuale după TCC.
7. Tratarea TCC rămâne o problemă de mare actualitate, având în vedere impactul său asupra sănătății copilului în creștere. În ciuda rolului potențial al antioxidantilor, sunt necesare studii suplimentare pentru a elucidă mecanismele prin care acționează antioxidanții și pentru a găsi modalități de a îmbunătăți eficiența lor.

5. DISCUȚII, CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI.

Traumatismele cranio-cerebrale medii în rândul populației pediatrice constituie un subiect destul de controversat. Pe de o parte, nu sunt patologii care ar induce afecțiuni invalidizante sau cu o lezare irecuperabilă a funcțiilor motorii și cognitive, dar sunt acțiuni care își lasă oarecum amprenta în activitatea de zi cu zi a copilului. Ca incidența este una din cele mai des întâlnite afecțiuni, care implică mai des sexul masculin. Problema evaluării unui pacient pediatric este una amplă, mai ales dacă starea de conștiință a acestuia este alterată. Iar dacă ne referim la probabilitatea asocierii unor sechele vizuale atunci situația devine destul de dificilă.

Analiza datelor bibliografice privind verigile patofiziologice implicate în apariția unui traumatism cranio-cerebral mediu a relevat o lezare atât primară cât și secundară axonală. Particularitățile aparatului osteo-articular al copilului cât și nedeveloparea musculaturii cervicale amplifică forța de cinetică care apare în cadrul unui traumatism. Mecanismul care declanșează lezarea axonală primară pare a fi stabilirea sindromului de hipertensiune intracraniană. Un moment subtil deoarece în urma unui traumatism mediu nu ne-am aștepta la declanșarea unui edem cerebral clasic detectabil la examinarea neuroimagică corespunzătoare. Chiar dacă schimbările menționate par a fi greu explorabile acestea induc declanșarea lezării substanței albe la nivel celular prin mărirea transmiterii pasajului de neuro-mediatori ai inflamației. Momentul în care procesul patologic continuă este greu de a fi delimitat. Se pare că acest lucru se declanșează în dinamică, cu o mai mică intensitate, dar cu o durată de prolongare continuă. Transportul dereglat al ionilor de Ca cu o supraîncărcare ulterioară a pompelor proteice membranare, inițiază procesul de proteoliză intracelulară. Eliberarea produșilor antioxidanți, precum și cei rezultați în urma stresului oxidativ, ne indică durata de acțiune îndelungată a factorilor nocivi asupra sistemului nervos central. Iată de ce traumatismul cranio-cerebral mediu nu poate fi privit ca un proces strict delimitat ca intensitate, prolongare și evoluție. Lezarea axonală secundară în cazul populației pediatrice poate fi un proces de lungă durată, fără semne clare și o aparență clinică subtilă.

Lezarea cerebrală cauzează producția masivă de SRO. Intensitatea SO poate fi apreciată prin markeri sistemici cum sunt lipoperoxizii care posedă efecte lezionale exprimate, fiindcă pot induce un lanț de reacții care se autoperpetuează și care produc lezarea biomembranelor celulare. Produșii proteici de oxidare avansată (PPOA) sunt biomarkeri de preferință ai gradului modificărilor oxidative ireversibile ale proteinelor și cei mai adecvați parametri care reflectă cu acuratețe intensitatea SO. Pentru a se proteja împotriva efectelor toxice ale produselor oxidative, celula a dezvoltat sisteme de apărare antioxidantă. Antioxidanții se găsesc în orice celulă, sunt

molecule care protejează organismul de distrugerile, provocate la nivel celular de SRO și SRN. În prezentul studiu, copiii luați în cercetare au fost supuși unor examinări ale indicilor sistemului antioxidant și stresului oxidativ.

Deregările vizuale care ar putea să apară în urma traumatismului cranio-cerebral mediu pot afecta diferite sectoare anatomice ale căilor optice. Anatomic acestea pot fi divizate în: deficiențe ale cailor vizuale aferente și eferente. Esența problemei obiectivizată în cadrul studiului a fost dictată de tabloul relativ scund al acuzelor pacientului, cât și manifestărilor clinice șterse. Cel mai des pacienții pediatrici acuză prezența unei diplopii în cadrul lucrului îndeaproape, acuitate vizuală scăzută atât la distanță, cât și la aproape. Copii de vîrstă școlară par a fi cel mai afectați, deoarece încadrarea acestora în procesului instructiv-didactic după externare pare a fi dificilă. Studiul în cauză a sistematizat metodele de diagnostic folosite în cadrul abordului unui pacient post-contuzional pediatric în prisma evaluării oftalmologice propriu-zise, spre evidențierea metodelor de diagnostic obiective, precum și larg aplicative în practica de zi cu zi. La fel s-a urmărit scopul de a determina momentul cel mai oportun de efectuare a investigațiilor în cauză spre omiterea unor erori de diagnostic.

Afectarea acuității vizuale este una din primele acuze manifestate de către un pacient posttraumatic. Varietatea de simptome pare a fi individuală, fiind influențată de complexitatea traumatismului, vîrtsei pacientului cât și a capacității intelectuale a acestuia. Conform datelor din literatură se poate concluda precum că, alterarea acuității vizuale poate fi datorată atât disfuncției sistemului nervos simpatic, cât și parasimpatic. În argumentarea unei astfel de concluzii vin evaluările statului de refracție al pacientului. Copii manifestă atât o hipermetropie, cât și o miopie indusă. Din motivul alterării proceselor de acomodare pacientul manifestă discomfort în timpul lucrului la distanță, cât și la lucrul de aproape. Imposibilitatea compensării prin activarea sistemului parasimpatic la fel ca și incapacitatea de a controla suficient de bine curbura cristalinului induce diversitatea statului refractar a unui copil post TCC. Hipermetropia sau la rîndul ei miopia, care devine manifestă, ar putea fi una latentă, dar nu indusă strict de traumatism. Însăși leziunea sistemului nervos duce la o discordanță între mecanismele de compensare care mențin statutul refracției oculare cu o manifestare obiectivă. Necesitatea compensării situației în cauză prin aplicarea de corecție optică rămîne un subiect discutabil. În cadrul cercetării s-a monitorizat evoluția firească de restabilire atât a sistemului nervos, cât și a deficiențelor vizuale apărute. În conformitate cu datele obținute am putea relata precum că cele din urmă au tendința de a se restabili de la sine.

Motilitatea oculară este și ea afectată în cazul unui traumatism cranio-cerebral. Este vorba de afecțiune supranucleară care frecvent este asociată cu insuficiență de convergență, o exodeviere la privirea îndeaproape și un punct proxim de convergență mai mare decât ne-am fi așteptat. Aceste modificări sunt frecvente în perioada acută a traumatismului avînd de cele mai multe ori manifestări evidente. Pe măsura în care perioada de recuperare depășește 4-6 luni cele din urmă devin mai puțin evidente pînă ce se cupează în timp. Perceperea stereoscopică ar fi aceea capacitate influențată negativ în urma alterării modilității oculare și discordanței axelor optice. Nu este vorba de o alterare definitivă și/sau gravă însă una tranzitorie, dar cu impact asupra procesului educativ al copilului.

Defectele de câmp vizual sunt diagnosticate în caz de traumatism cranio-cerebral la copii. Inițial ideea studiului a fost de a determina dacă aceste metode de investigație ar avea oarecum importanță diagnostică ținînd cont de faptul că copii sunt mai puțini co-operanți. Conform datelor studiului s-a demonstrat utilitatea evaluării prezenței defectelor de câmp vizual în cazul copiilor de vîrstă școlară. În cazul traumatismelor cranio-cerebrale medii nu ne-am putea referi la prezența unor defecte de câmp vizual bine delimitate sub forma de hemianopsii și/sau cvadranopsii. Cele mai des sunt prezente scotoame relative dispersate în zona paracentrală, care diferă ca marimi și intensitate, fiind induse de gradul lezării țesutului nervos. Oricum însă atestăm o scădere a sensibilității straturilor retinei, fapt evident demonstrat de către curba Bebie ceea ce demonstrează alterarea funcției de percepere a stimulului vizual de către retina în imediată perioada post-traumatică. Aceste modificări însă se compensează pe măsură ce urmează perioada de restabilire posibil datorată tratamentului neurostimulator, căruia este supus fiecare pacient post TCC.

Sensibilitatea la contrastul este o funcție și ea la rîndul său afectată în urma unor leziuni moderate a creierului. Impactul asupra acestei funcții nu este unul total, copii fiind capabili de a desluși contrastul de benzi în număr de aproximativ 50%-60%, însă aceasta le-ar putea influența negativ performanțele educaționale. Ținem să menționăm, că investigațiile ce țin de evaluarea câmpului vizual și sensibilității la contrast ar putea fi decisive la etapa inițială pentru determinarea unei leziuni organice ale analizatorului vizual.

Examinările oftalmoscopice în marea majoritatea cazurilor relevă un tablou neschimbat la aproximativ jumătate din pacienții cu dereglări vizuale după un TCC. La 45,8% cazuri se observă o congestie arterio-venoasă de la ușoară la medie fără implicare a țesuturilor retiniene adiacente. Pe de altă parte, la 54,2% dintre pacienți se determină semne de edem papilar și a lezării retinei adiacente, ceea ce ar putea explica geneza dereglărilor vizuale propriu-zise.

Evaluarea potențialelor vizual evocate ar putea fi considerată pe drept una din cele mai sensibile metode ținute spre infirmarea și/sau confirmarea lezării căilor optice în perioada acută post-traumatică. Aceasta poate elucida prezența unor leziuni, în cazurile dubioase și prezintă o investigație de un înalt grad de credibilitate. Este acceptat faptul de a fi evaluate latența și amplituda undelor N și P care indică grafic pasajul impulsului vizual și transformarea acestuia în stimul nervos. Conform datelor PVE am putea concluziona precum că 61,1% copii care suferă un traumatism cranio-cerebral dezvoltă o neuropatie optică traumatică bilaterală indirectă, iar 16,6% cazuri dezvoltă o neuropatie optică traumatică unilaterală indirectă. În vederea confirmării acestei afirmații vine și dereglarea latenței undelor N₂ și N₃. Dacă ne referim la topografia afecțiunii se va determina în cazul unei treimi din pacienți afectarea prechiasmală bilaterală sau unilaterală a căilor optice. Evaluarea PVE oricum rămâne a fi una dintre cele mai credibile, deoarece în cazurile de neuropatie optică traumatică moderată sau accentuată aceasta permite de a depista leziunile căilor optice înaintea apariției modificărilor organice care de cele mai multe ori sunt irecuperabile. Posibilitatea depistării precoce a unor astfel de modificări ar putea justifica inițierea unui tratament stimulator dozat, posibil steroidian, spre evitarea lezării căilor optice care ar induce atrofia optică secundară.

Importanța determinării specificului alterării vizuale la copii de vârstă școlară este crucială în vederea elaborării unei scheme de reabilitare care nu va abunda în măsuri inutile, dar unele bine justificate și ușor adaptabile. Reieșind din spectrul unor potențiale modificări oftalmologice, procesul de evaluare și diagnosticare ar trebui să fie corelat cu etapele de tratament neurochirurgical și neurologic. Prin urmare, o diagnosticare timpurie a problemelor ce rezultă în urma traumatismelor cranio-cerebrale poate îmbunătăți viața pacientului, și respectiv, poate preveni dereglări vizuale post traumatice.

Concluzii:

1. Funcțiile și integritatea analizatorului vizual sunt sensibile alterării posttraumatice, dereglările căruia fiind dificil de a fi diagnosticate în perioada acută, datorate: vârstei, stării generale compromise, cooperării ineficiente cu pacientul. Evaluarea modificărilor vizuale apărute în urma traumatismului cranio-cerebral la copii de vârstă școlară evidențiază prezența anizocoriei în 14,6% cazuri, dereglări de elevație a privirii în 58,3% cazuri și alterarea percepției stereoscopice în 20,8% cazuri.
2. Traumatismele cranio-cerebrale medii la copii induc o scădere a acuității vizuale în perioada acută, cu indici mai mici decât 0,5 (83,3%-89,6%), fiind asociată cu hipermetropie de până la 3D (93,75%-95,8% component sferic) și o imagine oftalmoscopică nemodificată (45,8%). Alterarea acuității vizuale constituie o manifestare tranzitorie cu tendință spre ameliorare peste 4-6 luni (89,6%-87,5%). Sensibilitatea la contrast este mai puțin afectată la copii după un TCC mediu (recunoașterea a mai puțin de 20% tabele în 8,3%-12,5% cazuri).
3. Evaluarea câmpului vizual necesită a fi efectuată atât la etapa acută cât și după 4-6 luni de la TCC, din motivul coeficienților de precizie incompleți (FP<20% în 43,8%-45,8% și FN<20% în 93,7%-95,8%), în perioada acută a TCC mediu. Interpretarea grafică a modificărilor câmpului vizual la etapa acută a evidențiat o depresie difuză a sensibilității retiniene cu scotoame paracentrale relative (64,6%-68,7%), confirmate de valori ale defectelor localizate de peste 3dB (29,2%-37,5%) și indicele mediei elevației cuprins în intervalul de <-3dB,-6dB> (25%-37,5%).
4. Evaluarea PVE afișează o posibilă dezvoltare a NOT bilaterale în 61,1% copii și a NOT unilaterale în 16,6% copii care suferă un traumatism cranio-cerebral mediu, demonstrată de prelungirea undei N₂ la 55,6%-66,6%, a undei P la 55,7%-66,7%, și respective, a undei N₃ la 16,7%-22,2%, precum și scăderea amplitudei undei P în cazul a 16,7%-33,3%.
5. Creșterea stresului oxidativ și insuficiența protecției antioxidante sunt eventuali factori ce induc apariția și progresia alterării funcției vizuale după un traumatism cranio-cerebral la copii. Intensitatea stresului oxidativ este demonstrată prin acumularea de produși finali specifici rezultați din acțiunea formelor reactive de oxigen (conținut sporit a MMM cu 67%, a PPOA cu 91%) precum și a metaboliților oxidului nitric (NO₂/NO₃ cu 21%). Ca răspuns la aceste modificări se atestă o activitate antioxidantă sporită justificată prin răspunsul AOT evaluat prin metoda CUPRAC (71%), concentrația CP cu 16% și a catalazei cu 32%.

Recomandări practice:

1. Pacienții cu vârsta de 7-18 ani necesită o evaluare oftalmologică în perioada acută după un traumatism cranio-cerebral. Scopul acestora este evaluarea funcțiilor și integrității analizatorului vizual.
2. În cazul în care se va determina o acuitate vizuală mai mică decât 0,5 se va indica aprecierea refractometriei, câmpului vizual și sensibilității la contrast. Depistarea anomaliilor de refracție în perioada acută a traumatismului nu necesită corecție, însă o re-evaluare în dinamică este obligatorie.
3. Dereglări ale acuității vizuale, prezența defectelor de câmp vizual precum și alterarea sensibilității la contrast se consideră motiv pentru efectuarea rezonanței magnetice nucleare și a potențialelor vizual evocate.
4. În vederea aprecierii efectelor nocive ale stresului oxidativ precum și a capacității sistemului antioxidant, în cazul copiilor cu dereglări vizuale după TCC, se va indica determinarea următorilor markeri biochimici: concentrația MMM, PPOA, metaboliților oxidului nitric, precum și, concentrația catalazei, CP asociată răspunsului AOT metoda CUPRAC.

Bibliografie

1. Dolghier, L., Izbaș, D., Scutaru, V. Particularități fiziopatologice și clinico-imagistice ale traumei cranio-cerebrale la copii. *Scientific Annals of the Association of Pediatric Surgeons of the Republic of Moldova* 2013. pag. 59-61.
2. Lozan, D. Aspecte clinico-demografice ale traumatismelor cranio-cerebrale la copii. 2018.
3. Bajurea, A., Bernic, J., Costiuc, E. Traumatismele craniocerebrale asociate la copii. *Buletin de perinatologie* 2021.
4. Zetterberg, H. et al. Head trauma in sports—clinical characteristics, epidemiology and biomarkers. *Journal of internal medicine*.2019. T. 285 №. 6: pag. 624-634.
5. Dougherty, A.L., MacGregor, A.J., Han, P.P., Heltemes, K.J., Galarneau, M.R. Visual dysfunction following blast-related traumatic brain injury from the battlefield. *Brain Injury* 2011;25(1): pag. 8-13.
6. Giza, C. C., Hovda, D. A. The pathophysiology of traumatic brain injury. *Traumatic brain injury in sports*. Taylor & Francis, 2020: pag. 45-70.
7. Department of Veteran Affairs, Department of Defense (USA). VA/DoD Clinical practice guideline for management of concussion/mild traumatic brain injury 2016.
8. Kim, S. J., Subramanian, P. S., Cockerham, K. P. Neuro-Ophthalmic Manifestations of Trauma. *Ophthalmology in Military and Civilian Casualty Care*. Springer 2019: pag. 101-110.
9. Suchoff, I.B., Kapoor, N., Ciuffreda, K.J., Rutner, D., Han, E., Craig, S. The frequency of occurrence, types, and characteristics of visual field defects in acquired brain injury: a retrospective analysis. *Optometry*. 2008;79(5):pag. 259-65.
10. Barnett, B.P., Singman, E.L. Vision concerns after mild traumatic brain injury. *Current Treatment Options Neurology*. 2015;17(2): pag.329.
11. Ventura, R.E., Balcer, L.J., Galetta, S.L. The neuro-ophthalmology of head trauma. *Lancet Neurology*. 2014;13(10): pag.1006-16.
12. Barton, J. J. S., Ranalli, P. J. Vision therapy: ocular motor training in mild traumatic brain injury. *Annals of neurology*. 2020: pag. 453-461.
13. Rucker, J. C., Phillips, P. H. Efferent vision therapy. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2018. №. 2: pag. 230-236.
14. Rucker, J. C. et al. Concerning Vision Therapy and Ocular Motor Training in Mild Traumatic Brain Injury. *Annals of neurology*. 2020. №. 5: pag. 1053-1054.

15. Ellis, M.J., Cordingley, D., Vis, S., Reimer, K., Leiter, J., Russel, K. Vestibulo-ocular dysfunction in pediatric sports-related concussion. *Journal of Neurosurgery Pediatrics*. 2015;16(3): pag. 248-55.
16. Musteață, T., Pascal, O., Duca, D. Reabilitarea medicală a bolnavului cu traumatism cranio-cerebral: protocol clinic național PCN-325. 2018.
17. Pascari, V. et al. Incidența pacienților politraumatizați decedați cu traumatisme asociate fracturilor oaselor tubulare lungi. *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2021.
18. Alsalaheen, B.A., Whitney, S.L., Mucha, A., Morris, L.O., Furman, J.M., Sparto, P.J. Exercise prescription patterns in patients treated with vestibular rehabilitation after concussion. *Physiotherapy Research International*. 2013;18(2): pag.100-8.
19. Brown, N.J., Mannix, R.C., O'Brien, M.J., Gostine, D., Collins, M.W., Meehan, W.P. 3rd. Effect of cognitive activity level on duration of post-concussion symptoms. *Pediatrics*. 2014;133(2): pag. 299-304.
20. Miller, N. R. Traumatic Optic Neuropathy. *Journal of Neurological Surgery Part B: Skull Base*. 2021. №. 01: pag. 107-115.
21. Goodrich, G.L., Kirby, J., Cockerham, G., Ingalla, S.P., Lew, H.L. Visual function in patients of a polytrauma rehabilitation center: a descriptive study. *Journal of Rehabilitation Research and Development*. 2007;44(7): pag. 929-36.
22. Sady, M.D., Vaughan, C.G., Gioia, G.A. School and the concussed youth: recommendations for concussion education and management. *Physical Medical Rehabilitation Clinics of North America*. 2011;22(4): pag. 701-19.
23. Geiger, G., Allyev, R.M. Whiplash injury as a function of the accident mechanism; neuro-ontological differential diagnostic findings. *Der Unfallchirurg*. 2012; 115: pag. 629– 634.
24. Ciuffreda, K.J., Kapoor, N., Rutner, D., Suchoff, I.B., Han, M.E., Craig, S. Occurrence of oculomotor dysfunctions in acquired brain injury: a retrospective analysis. *Optometry*. 2007;78: pag. 155-61.
25. Pless, M. L. Chiasmal Disorders. *Albert and Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology*. Springer International Publishing, 2022: pag. 4637-4669.
26. Thiagarajan, P., Ciuffreda, K.J., Ludlam, D.P. Vergence dysfunction in mild traumatic brain injury (mTBI): a review. *Ophthalmic Physiology Optometry*. 2011;31: pag. 456-68.
27. Alsalaheen, B.A., Mucha, A., Morris, L.O., Whitney, S.L., Furman, J.M., Camiolo-Reddy C.E., et al. Vestibular rehabilitation for dizziness and balance disorders after concussion. *Journal of Neurological Physical Therapy*. 2010;34: pag. 87-93.

28. Mucha, A., Collins, M.W., Elbin, R.J., Furman, J.M., Troutman-Enseki, C., DeWolf, R.M., et al. A Brief Vestibular/Ocular Motor Screening (VOMS) assessment to evaluate concussions: preliminary findings. *American Journal of Sports Medicine*. 2014;42(10): pag. 2479-86.
29. Johansson, J. Investigations of binocularity and reading performance in healthy subjects and patients with mild traumatic brain injury [dissertation]. Stockholm: Karolinska Institutet; 2015: pag. 83.
30. Laborey, M., Masson, F., Ribereau-Gayon, R., Zongo, D., Salmi, L.R., Lagarde, E. Specificity of postconcussion symptoms at 3 months after mild traumatic brain injury: results from a comparative cohort study. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 2014;29(1): pag. 28-36.
31. Thapa, K. et al. Traumatic brain injury: mechanistic insight on pathophysiology and potential therapeutic targets. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2021. №. 9: pag. 1725-1742.
32. Wolf, J.A., Stys, P.K., Lusardi, T., Meaney, D., Smith, D.H. Traumatic axonal injury induces calcium influx modulated by tetrodotoxin-sensitive sodium channels. *Journal of Neurosciences*. 2001;21(6): pag.1923-30.
33. Saatman, K.E., Creed, J., Raghupathi, R. Calpain as a therapeutic target in traumatic brain injury. *Neurotherapeutics*. 2010;7(1): pag. 31-42.
34. Barkhoudarian, G., Hovda, D.A., Giza, C.C. The molecular pathophysiology of concussive brain injury. *Clinical Sports Medicine*. 2011;30(1): pag. 33-48.
35. Johnson, V.E., Stewart, W., Smith, D.H. Axonal pathology in traumatic brain injury. *Experimental Neurology*. 2013;246: pag. 35-43.
36. Gardner, R.C., Burke, J.F., Nettiksimmons, J., Kaup, A., Barnes, D.E., Yaffe, K. Dementia risk after traumatic brain injury vs nonbrain trauma: the role of age and severity. *JAMA Neurology*. 2014;71(12): pag. 1490-7.
37. Gottshall, K.R., Hoffer, M.E. Tracking recovery of vestibular function in individuals with blast-induced head trauma using vestibular-visual-cognitive interaction tests. *Journal of Neurological Physical Therapy*. 2010;34(2): pag. 94-7.
38. Alvarez, T.L., Kim, E.H., Vicci, V.R., Dhar, S.K., Biswal, B.B., Barrett, A.M. Concurrent vision dysfunctions in convergence insufficiency with traumatic brain injury. *Optom and Vision Sciences*. 2012;89(12): pag. 1740-51.

39. Capo-Aponte, J.E., Urosevich, T.G., Temme, L.A., Tarbett, A.K., Sanghera, N.K. Visual dysfunctions and symptoms during the subacute stage of blast-induced mild traumatic brain injury. *Military Medicine*. 2012;177(7): pag. 804-813.
40. Magone, M.T., Kwon, E., Shin, S.Y. Chronic visual dysfunction after blast-induced mild traumatic brain injury. *Journal of Rehabilitation Research and Development*. 2014;51(1): pag. 71-80.
41. Kapoor, N., Ciuffreda, K.J. Vision disturbances following traumatic brain injury. *Current Treatment Options in Neurology*. 2002;4(4): pag. 271-80.
42. Armstrong, R.A. Visual problems associated with traumatic brain injury. *Clinical Experimental Optometry*. 2018 Nov;101(6): pag. 716-726.
43. Ciuffreda, K.J., Ludlam, D.P., Yadav, N.K., Thiagarajan, P. Traumatic brain injury: visual consequences, diagnosis and treatment. *Advances in Ophthalmology and Optometry*. 2016;1(1): pag. 307-333.
44. Chan, R.V., Trobe, J.D. Spasm of accommodation associated with closed head trauma. *Journal of Neuroophthalmology*. 2002;22:pag. 15-7.
45. Ross, N.C., Bowers, A.R., Peli, E. Peripheral prism glasses: effects of dominance, suppression, and background. *Optom and Vision Sciences*. 2012;89(9): pag.1343-52.
46. Plow, E.B., Obretenova, S.N., Fregni, F., Pascual-Leone, Merabet, L.B. Comparison of visual field training for hemianopia with active versus sham transcranial direct cortical stimulation. *Neurorehabilitation Neural Repair*. 2012;26(6): pag. 616-26.
47. Padula, W.V., Capo-Aponte, J.E., Singman, E.L, Jenness, J. The consequence of spatial visual processing dysfunction caused by traumatic brain injury (TBI). *Brain injury*. 2017;31(5): pag. 589-600.
48. Lemke, S., Cockerham, G.C., Glynn-Milley, C., et al. Visual quality of life in veterans with blast-induced traumatic brain injury. *JAMA Ophthalmology*. 2013;131: pag. 1602-1609.
49. Olver, J.H., Ponsford, J.L., Curran, C.A. Outcome following traumatic brain injury: a comparison between 2 and 5 years after injury. *Brain Injury*. 1996 Nov;10(11): pag. 841-8.
50. De Monte, V.E., Geffen, G.M., May, C.R., McFarland, K. Improved sensitivity of the rapid screen of mild traumatic brain injury. *Journal of Clinical and Experimental Nuerophysiology*. 2010; 32: pag. 28-37.

51. Khurana, A.K. Comprehensive ophthalmology. 4th ed. New Delhi: New Age International; 2007. Pag. 616.
52. Grîu, C., Hadjiu, S., Călcîi, C., Lupuşor, N., Cuzneţ, L., Feghiu, L., et al. Sindromul de hipertensiune intracraniană la copiii cu tumori cerebelare. Revista de Neurologie si Psihiatrie a Copilului si Adolescentului din Romania, 2019 25(4): pag. 63-74.
53. Singman, E.L., Matta, N.S., Silbert, D.I. Nonsurgical treatment of neurologic diplopia. American Orthoptic Journal. 2013;63: pag. 63-8.
54. Strabismul la copil: Protocol clinic naţional. Ministerul Sănătăţii Republica Moldova. 2017. pag.33.
55. Whitney, S.L., Marchetti, G.F., Pritcher, M., Furman, J.M. Gaze stabilization and gait performance in vestibular dysfunction. Gait Posture. 2009 Feb;29(2): pag. 194-8.
56. Hoffer, M.E., Balaban, C., Gottshall, K.R., Balough, B.J., Maddox, M.R., Penta, J.R. Blast exposure: vestibular consequences and associated characteristics. Otolaryngology Neurotology. 2010;31(2): pag. 232-6.
57. Suter, P.S., Harvey, L.H. Vision rehabilitation: multidisciplinary care of the patient following brain injury. New York: Routledge; 2011. pag. 544.
58. Kang, K.B., Jones, S., Ahmad, A., Moss, H.E. Optic neuropathy with delayed onset after trauma: case report and review of the literature. Neuroophthalmology. 2016 Aug;40(4): pag. 188-191.
59. Eidlitz-Markus, T., Shuper, A., Schwartz, M., Mimouni, M. Delayed post-traumatic visual loss: a clinical dilemma. Pediatric Neurology. 2000;22: pag.133-135.
60. Goldenberg-Cohen, N., Miller, N.R., Repka, M.X. Traumatic optic neuropathy in children and adolescents. Journal of American Association of Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 2004;8: pag.20-27.
61. Brodsky, M.C., Wald, K.J., Chen, S., Weiter, J.J. Protracted posttraumatic optic disc swelling. Ophthalmology. 1995;102: pag. 1628-1631.
62. Chişca, V. et al. Tratatamentul cu sulodexide al retinopatiei diabetice: studiu prospectiv, randomizat. Revista de Ştiinţe ale Sănătăţii din Moldova. 2020. Pag. 80-88.
63. Fimreite, V., Ciuffreda, K.J., Yadav, N.K. Effect of luminance on the visually-evoked potential in visually-normal Individuals and in mTBI/concussion. Brain Injury. 2015;29(10): pag. 1199-1210.

64. Yadav, N.K., Ludlam, D.P., Ciuffreda, K.J. Effect of different stimulus configurations on the visual evoked potential (VEP). *Documenta Ophthalmologica*. 2012;124(3): pag. 177-196.
65. Dragoi, V. Visual processing: Cortical pathways. In: *Neuroscience Online: an electronic textbook for the neurosciences*. Section 2: Sensory systems, Chapter 15. Houston, TX: The University of Texas Health Science Center; 2007.
66. Yadav, N.K., Thiagarajan, P., Ciuffreda, K.J. Effect of oculomotor vision rehabilitation on the visual-evoked potential and visual attention in mild traumatic brain injury. *Brain Injury*. 2014;28(7): pag. 922-9.
67. Creel, D. J. Visually evoked potentials. *Handbook of clinical neurology*. 2019: pag. 501-522.
68. Sarzaeim, F. et al. Flash Visual Evoked Potential as a Suitable Technique to Evaluate the Extent of Injury to Visual Pathway Following Head Trauma. *Journal of Ophthalmology and Research*. 2022.
69. Zhang, Y. et al. Data analytics in steady-state visual evoked potential-based brain-computer interface: A review *IEEE Sensors Journal*. 2020: pag. 1124-1138.
70. Wurtz, R.H., Kandel, E.R. Central visual pathways. *Principles of neural science*. 4th ed. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division; 2000: pag. 530-532.
71. Patel, R., Ciuffreda, K.J., Tannen, B., Kapoor, N. Elevated coherent motion thresholds in mild traumatic brain injury. *Optometry*. 2011;82: pag.284-9.
72. Chang, T.T., Ciuffreda, K.J., Kapoor, N. Critical flicker frequency and related symptoms in mild traumatic brain injury. *Brain Injury*. 2007;21(10): pag. 1055-62.
73. Schrupp, L.E., Ciuffreda, K.J., Kapoor, N. Foveal versus eccentric retinal critical flicker frequency in mild traumatic brain injury. *Optometry*. 2009;80: pag.642-50.
74. Willeford, K.T., Ciuffreda, K.J., Yadav, N.K., Ludlam, D.P. Objective assessment of the human visual attentional state. *Documenta Ophthalmologica*. 2013;126(1): pag.29-44.
75. Niogi, S.N., Mukherjee, P., Ghajar, J., Johnson, C., Kolster, R.A., Sarkar, R., Lee, H., Meeker, M., Zimmerman, R.D., Manley, G.T., McCandliss, B.D. Extent of microstructural white matter injury in postconcussive syndrome correlates with impaired cognitive reaction time: a 3T diffusion tensor imaging study of mild traumatic brain injury. *American Journal of Neuroradiology*. 2008;29(5): pag. 967-73.

76. Mindrican, E., Galearschi, V., Suman, A., Zapuhliu, G., & Pregel, I. (2020). Causes of cranio-cerebral trauma in the Republic of Moldova. Poster consacrat Congresului USMF aniversării a 75 ani de la fondare.
77. Langlois, J.A., Rutland-Brown, W., Thomas, K.E. The incidence of traumatic brain injury among children in the United States: differences by race. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 20(3),2005: pag. 229-238.
78. Lozan, D. Aspecte clinico-demografice ale traumatismelor cranio-cerebrale la copii. Clinical and demographical aspects of traumatic brain injury in children. *Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători*. Chișinău: CEP "Medicina", 2018: pag 174.
79. Sulhan, S. et al. Neuroinflammation and blood–brain barrier disruption following traumatic brain injury: pathophysiology and potential therapeutic targets. *Journal of neuroscience research*. 2020: pag.19-28.
80. Oertel, M., Kelly, D.F., McArthur, D., et al. Progressive hemorrhage after head trauma: predictors and consequences of the evolving injury. *Journal of Neurosurgery* 2002; 96: pag.109.
81. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. Introduction. *Journal of Neurotrauma* 2007; 24 Suppl 1:S1.
82. Rajajee, V., Vanaman, M., Fletcher, J.J., Jacobs, T.L. Optic nerve ultrasound for the detection of raised intracranial pressure. *Neurocritical Care* 2011; 15:pag. 506.
83. May, K.H., Marshall, D.L., Burns, T.G., Popoli, D.M. and Polikandriotis, J.A. Pediatric sports and specific return to play guidelines following concussion. *International Journal of Sports Physical Therapy* 9, 2014: pag. 242-255.
84. Pavawalla, S.P., Schmitter-Edgecombe, M. Long-term retention of skilled visual search following severe traumatic brain injury. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2006; 12(6): pag. 802-811.
85. Alexandru, D.O. Generarea și transmiterea informației la nivelul analizatorului vizuale valoare electrofiziologică, model teoretic și software, Teză de doctorat, 2011, pag. 77.
86. Prundeanu, Horia. Anatomia Omului, Volumul VII: Sistemul nervos central Semestrul III Ediție revizuită și adăugită Editura „Victor Babeș”, Timișoara 2018.

87. Barbu, D.M., Luculescu, M. Analiza formării imaginii punctiforme printr-un sistem optic real (ochiul uman), Proceedings of the First National Conference "Optometry and Medical Engineering" 9-10 iunie 2006, Braşov: pag. 15-18.
88. Barbu, D.M. Simularea optică a funcţiei vizuale - Determinarea calităţii imaginii - Partea Ia, Proceedings of the International Conference Tehnologii Moderne, Calitate, Restructurare (TMCR 2005), Chişinău, Moldova, 19-21 mai 2005, vol. 2: pag. 34-37.
89. Deng, W. et al. Organic molecular crystal-based photosynaptic devices for an artificial visual-perception system. NPG Asia Materials. 2019: pag.77.
90. Koprinkova, P., Nedelcheva, S. Spike timing neural network model of conscious visual perception. BIOMATH. 2022: pag. 2202258-2202258.
91. Shen, S., Ma, W. J. Variable precision in visual perception. Psychological review. 2019: pag. 89.
92. Galloway, N. R. et al. Basic anatomy and physiology of the eye. Common Eye Diseases and their Management. 2022: pag. 7-18.
93. Remington, L. A., Goodwin, D. Clinical Anatomy and Physiology of the Visual System E-Book. Elsevier Health Sciences, 2021.
94. Stjernschantz, J., Astin, M. Anatomy and physiology of the eye. Physiological aspects of ocular drug therapy. Biopharmaceutics of ocular drug delivery. 2019: pag. 1-25.
95. Arcaro, M. J., Pinsk, M. A., Kastner, S. The anatomical and functional organization of the human visual pulvinar. Journal of Neurosciences. 2015: pag. 35.
96. Vlad, P. Paraoftalmologie. Monografia Viaţa medicală românească, Bucureşti, 2000.
97. Prundeanu, H., Brad, S., Epure, V., Vasile, L. Compendiu de Anatomie Vol.I, 2005: pag.180-186
98. Lupan, D., Scurtu, B. Afecţiunile nervului optic. Neurooftalmologie. Chişinău 2007.
99. Kiper, D. C., Zesiger, P., Maeder, P., Deonna, T., Innocenti, G. M. Vision after early-onset lesions of the occipital cortex: neuropsychological, I., and psychophysical studies. Neural Plastic. 2002: pag. 1–25.
100. Wade, N. J. Ocular equivocation: The rivalry between Wheatstone and Brewster. Vision. – 2019: pag. 26.
101. McAfee, S. S. et al. Cerebellar coordination of neuronal communication in cerebral cortex. Frontiers in Systems Neuroscience. 2022: pag.165.
102. Galetta, S.L., Grossman, R.I. The representation of the horizontal meridian in the primary visual cortex. Journal of Neuroophthalmology 2000: pag. 89–91.

103. Grasby, K. L. et al. The genetic architecture of the human cerebral cortex. *Science*. 2020: pag.6690.
104. Cernea, P. *Tratat de oftalmologie*, Editura Medicală, București, 2002.
105. Ireland, A. C., Carter, I. B. *Neuroanatomy, optic chiasm*. – 2019.
106. Rucker, J.C. and Phillips, P.H. Efferent vision therapy. *Journal of Neuroophthalmology*. 2018; 38: pag.230–236.
107. Fytche, D. H., Zeki, S. The primary visual cortex, and feedback to it, are not necessary for conscious vision. *Brain* 2011: pag. 247–257.
108. Wood, L. J. et al. Low luminance visual acuity as a clinical measure and clinical trial outcome measure: a scoping review. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2021: pag. 213-223.
109. Kashinatha, S.M., Gopalakrishna, K., Preetha. *Visual Development and Visual Acuity Testing In Children*. RJPBCS 2013 Oct-Dec: pag.694.
110. Barbu, D.M., Barbu, I. Efectele șocurilor și vibrațiilor asupra organismului uman, *Buletinul Institutului Politehnic din Iași, Tomul LII (LVI), fasc. 5D, Secția Construcției de mașini*, 2006; pag. 1207-1214.
111. Lache, S., Barbu, D.M., Luculescu, M.C., Barbu, I. *Modele și sisteme avansate pentru protecția organismului uman la vibrații și prevenirea bolilor profesionale*, Editura Universității Transilvania Brașov, 2009
112. Daniela, O. R., Verónica, H. I., John, O. G. SSVEP study in monocular and binocular vision 2019 XXII Symposium on Image, Signal Processing and Artificial Vision (STSIVA). *IEEE*, 2019: pag. 1-5.
113. Neumane, S. et al. Functional outcome after severe childhood traumatic brain injury: Results of the TGE prospective longitudinal study. *Annals of physical and rehabilitation medicine*. 2021: pag. 101375.
114. Bennett, C. R. et al. The assessment of visual function and functional vision. *Seminars in pediatric neurology*. WB Saunders, 2019: pag. 30-40.
115. Barbu, D.M.; Vitelariu, A.L. *Optometric Testing for Binocular Vision in Preschool Children*, The 5th IEEE International Conference on E-Health and Bioengineering - EHB 2015, Iași, Romania, November 19-21, 2015.
116. Timmler, S., Simons M. Grey matter myelination. *Glia* 2019: pag. 2063-2070.
117. Yazdankhah, M. et al. Role of glia in optic nerve. *Progress in retinal and eye research*. 2021: pag. 100886.

118. Gorlova, E. The stereoscopic look at ontogenesis: challenging the teacher. *Fractal: Revista de Psihologia*. 2020: pag. 239-242.
119. Chen, A. H., Bakar, N. F. A., Arthur, P. Comparison of the pediatric vision screening program in 18 countries across five continents. *Journal of current ophthalmology*. 2019: pag. 365.
120. Chung, E. H., Chou, J., Brown, K. A. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants: a recent literature review. *Translational pediatrics*. 2020. №. Suppl 1.
121. Barbu, D.M., Barbu, I. Aspecte ale biomecanicii oculare, *Annals of the Oradea University, Fascicle of Management and Technological Engineering, CD-ROM Edition, Vol. IV(XIV), Oradea, 2005; ISSN 1583-0691; pag. 482-487.*
122. Ellis, C. T. et al. Retinotopic organization of visual cortex in human infants. *Neuron*. 2021. №. 16: pag. 2616-2626.
123. Kiper, D. C., Zesiger, P., Maeder, P., Deonna, T., Innocenti, G. M. Vision after early-onset lesions of the occipital cortex: neuropsychological, I., and psychophysical studies. *Neural Plast*. 9. 2002: pag. 1–25.
124. Kubota, E. C. et al. Word selectivity in high-level visual cortex and reading skill. *Developmental cognitive neuroscience*. 2019: pag. 100593.
125. Dougherty, R.F., Koch, V.M., Brewer, A.A. et al. Visual field representations and locations of visual areas V1/2/3 in human visual cortex. *J Vis* 3.2003: pag. 586–598.
126. Lyamzin, D., Benucci, A. The mouse posterior parietal cortex: anatomy and functions. *Neuroscience research*. 2019: pag. 14-22.
127. Leh, S. E., Johansen-Berg, H., Ptito, A. Unconscious vision: new insights into the neuronal correlate of blindsight using diffusion tractography. *Brain*. 2006: pag. 1822–1832.
128. Whitney, D., Levi, D.M. Visual crowding a fundamental limit on conscious perception and object recognition. *Trends Cogn Sci*. 2011 Apr;15(4):160–168.
129. Bridge, H., Thomas, O., Jbabdi, S., Cowey, A. Changes in connectivity after visual cortical brain damage underlie altered visual function. *Brain* 131.2008: pag. 1433–1444.
130. Oscar, A., Cherninkova, S., Haykin, V., et al. Amblyopia screening in Bulgaria. *Journal of Pediatrics Ophthalmology and Strabismus* 2014 Sep-Oct;51(5): pag. 284-8.
131. Anstice, N.S., Thompson, B. The measurement of visual acuity in children: an evidence-based update. *Clin Experimental Optometry* 2014;97: pag. 3-11.

132. Gise, R., Truong, T., Poulsen, D.M., Soliman, Y., Parsikia, A., and Mbekeani, J.N. Pediatric traumatic brain injury and ocular injury. *J AAPOS*. 2018; pag.22.
133. Mason, A., Braddick, O., Wattam-Bell, J. Motion coherence thresholds in infants—different tasks identify at least two distinct motion systems. *Vis. Res.* 43.2003:pag. 1149–1157.
134. Adelson, P.D., Bratton, S.L., Carney, N.A. et al. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents. Chapter 1: Introduction. *Pediatric Critical Care Medicine* 2003; pag.4.
135. Brown, J.B., Stassen, N.A., Cheng, J.D. et al. Trauma center designation correlates with functional independence after severe but not moderate traumatic brain injury. *Journal of Trauma* 2010; pag.69-263.
136. Visse, H. S. et al. Assessment of facial and cranial symmetry in infants with deformational plagiocephaly undergoing molding helmet therapy. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2020: pag. 548-554.
137. Braddick, O., Atkinson, J., Wattam-Bell, J. Normal and anomalous development of visual motion processing: motion coherence and dorsastreamvulnerability'. *Neuropsychologia* 41.2003:pag.1769–1784.
138. Lipsett, B. J., Reddy, V., Steanson, K. Anatomy, head and neck, fontanelles. – 2019.
139. Lee, S. et al. Pediatric paranasal sinuses—Development, growth, pathology, & functional endoscopic sinus surgery. *Clinical Anatomy*.2022: pag.745-761.
140. Braddick, O., Atkinson, J. Development of human visual function. *Vision Research*. 51.2011: pag. 1588–1609.
141. Boichuk, O. M., Dronyk, I. I. Assessment of the Development of the Ethmoid Bone in the Perinatal Period of Ontogenesis in Humans. *Colloquium-journal*. 2021. №. 35 (122): pag. 11-12.
142. Brown, J.B., Stassen, N.A., Cheng, J.D. et al. Trauma center designation correlates with functional independence after severe but not moderate traumatic brain injury. *Journal of Trauma* 2010: pag.69:263.
143. Ayaz, H. et al. Early diagnosis of traumatic intracranial hematomas. *Journal of biomedical optics*. 2019. T. 24. №. 5: pag. 051411-051411.
144. Hsieh, J. K. et al. Delayed development of spinal subdural hematoma following cranial trauma: a case report and review of the literature. *World Neurosurgery*.2020. T. 141. Pag. 44-51.

145. Lumpkins, K., Bochicchio, G.V., Zagol, B., Ulloa, K., Simard, J.M., Schaub, S., Meyer, W., Scalea, T. Plasma levels of the beta chemokine regulated upon activation, normal T cell expressed, and secreted (RANTES) correlate with severe brain injury. *Journal of Trauma*. 2008;64(2): pag.358–61.
146. Scheiman, M. and Wick, B. *Clinical Management of Binocular Vision*. Lippincott, 4th edition, Philadelphia, 2013.
147. Hovanscaia, D., Serbenco, A., Groppa S. Stresul oxidativ in epilepsie. *Buletin de Perinatologie*. 2020. T. 89. №. 4: pag. 104-111.
148. Sprincean, M. et al. "Mecanismele neuroinflamatorii în accidentul vascular cerebral ischemic neonatal." *Revista de Neurologie si Psihiatrie a Copilului si Adolescentului din Romania* 24.3. 2018: pag. 17-26.
149. Istratenco, A. Impactul stresului oxidativ în patogenia rinosinuzitei cronice polipoase: дис. – 2021. Agoșton-Vas A. E., Borza C., Stoicescu S. M. Stresul oxidativ în detresa respiratorie la nou-născuții premature //Buletin de perinatologie: Conferința internațională Zilele Neonatologiei Moldave, ediția a XI-a cu tematica "Actualități în Neonatologie", Republica Moldova, Chișinău 14.06. 2018–16.06. 2018.
150. Lewen, A., Matz, P., Chan, P.H. Free radical pathways in CNS injury. *Journal Neurotrauma* 2000: pag. 871–890.
151. Bichir-Thoreac, L. Aspecte a unor parametri de stres oxidativ la copii hipertensivi cu exces ponderal și istoric familial agravat. *Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical Sciences*. 2020.T. 65. №. 1: pag. 280-288.
152. Poprac, P., Jomova, K., Simunkova, M., Kollar, V., Rhodes, C.J., Valko, M. Targeting free radicals in oxidative Stress-related human diseases. *Trends Pharmacological Sciences*. 2017: pag.592–607.
153. Bulstrode, H., Nicoll, J.A., Hudson, G., Chinnery, P.F., Di Pietro, V., Belli, A. Mitochondrial DNA and traumatic brain injury. *Annals of Neurology*. 2014;75(2): pag.186-195.
154. Martersteck, E.M., Hirokawa, K.E., Evarts, M., Bernard, A., Duan, X., Li, Y. et al. Diverse Central Projection Patterns of Retinal Ganglion Cells. *Cell Rep*. 2017;18(8): pag.2058–72.
155. Morin, L.P., Studholme, K.M. Retinofugal projections in the mouse. *Journal of Comparative Neurology*. 2014;522(16): pag.3733–53.

156. Baden, T., Berens, P., Franke, K., Roman Roson, M., Bethge, M., Euler, T. The functional diversity of retinal ganglion cells in the mouse. *Nature*. 2016;529(7586): pag. 345–50.
157. Povlishock, J.T., Katz, D.I. Update of neuropathology and neurological recovery after traumatic brain injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 2005;20(1): pag.76–94.
158. Dennis, E.L., Ellis, M.U., Marion, S.D., Jin, Y., Moran, L., Olsen, A. et al. Callosal Function in Pediatric Traumatic Brain Injury Linked to Disrupted White Matter Integrity. *Journal of Neurosciences*. 2015;35(28):pag. 10202–11.
159. Ellis, M.U., DeBoard Marion, S., McArthur, D.L., Babikian, T., Giza, C., Kernan, C.L. et al. The UCLA Study of Children with Moderate-to-Severe Traumatic Brain Injury: Event-Related Potential Measure of Interhemispheric Transfer Time. *Journal of Neurotrauma*. 2016;33(11): pag. 990–6.
160. Harris, T. C., De Rooij, R., Kuhl, E. The shrinking brain: cerebral atrophy following traumatic brain injury. *Annals of biomedical engineering*. 2019: pag. 1941-1959.
161. Dennis, E.L., Rashid, F., Ellis, M.U., Babikian, T., Vlasova, R.M., Villalon-Reina, J.E. et al. Diverging white matter trajectories in children after traumatic brain injury: The RAPBI study. *Neurology*. 2017.
162. Jolly, A. E. et al. Detecting axonal injury in individual patients after traumatic brain injury. *Brain*. 2021. T. 144. №. 1: pag. 92-113.
163. Ventura, R.E., Balcer, L.J., Galetta, S.L. The neuro-ophthalmology of head trauma. *Lancet Neurology*. 2014;13(10): pag. 1006–16.
164. Rizzo, J.R., Hosseini, M., Wong, E.A., Mackey, W.E., Fung, J.K., Ahdoon, E. et al. The Intersection between Ocular and Manual Motor Control: Eye-Hand Coordination in Acquired Brain Injury. *Front Neurol*. 2017;8: pag.227.
165. Atkins, E.J., Newman, N.J., Biousse, V. Post-traumatic visual loss. *Reviews in neurological diseases*. 2008;5(2): pag. 73–81.
166. Ellis, M.J., Ritchie, L., Cordingley, D., Essig, M., Mansouri, B. Traumatic Optic Neuropathy: A Potentially Unrecognized Diagnosis after Sports-Related Concussion. *Curr Sports Med Rep*. 2016;15(1): pag.27–32.
167. Miller, N. R. Traumatic optic neuropathy. *Journal of Neurological Surgery Part B: Skull Base*. 2021. T. 82. №. 01:pag. 107-115.
168. Kyncl, M. et al. Traumatic optic neuropathy-a contralateral finding: A case report . *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019. T. 17.№. 5: pag. 4244-4248.

169. Lee, S. H., Kim, H. S., Yun, S. J. Optic nerve sheath diameter measurement for predicting raised intracranial pressure in adult patients with severe traumatic brain injury: a meta-analysis. *Journal of Critical Care*. 2020.T. 56: pag. 182-187.
170. Levkovitch-Verbin, H. Animal models of optic nerve diseases. *Eye (London, England)*. 2004;18(11): pag. 1066–74.
171. Tao, W., Dvorientchikova, G., Tse, B.C., Pappas, S., Chou, T.H., Tapia, M. et al. A Novel Mouse Model of Traumatic Optic Neuropathy Using External Ultrasound Energy to Achieve Focal, Indirect Optic Nerve Injury. *Sci Rep*. 2017;7(1): pag. 11779.
172. Cansler, S. M. et al. Indirect traumatic optic neuropathy after head trauma in adolescent male mice is associated with behavioral visual impairment, neurodegeneration, and elevated endoplasmic reticulum stress markers at acute and subacute times. 2020.
173. Ohlsson, M., Bellander, B.M., Langmoen, I.A., Svensson, M. Complement activation following optic nerve crush in the adult rat. *Journal of Neurotrauma*. 2003;20(9): pag.895–904.
174. Mira, R. G., Lira, M., Cerpa, W. Traumatic brain injury: mechanisms of glial response *Frontiers in physiology*. 2021: pag. 740939.
175. Xu, S. et al. Glial cells: role of the immune response in ischemic stroke. *Frontiers in immunology*. 2020. T. 11: pag. 294.
176. Stence, N., Waite, M., Dailey, M.E. Dynamics of microglial activation: a confocal time-lapse analysis in hippocampal slices. *Glia*. 2001;33(3): pag. 256–66.
177. Kim, Y.S., Joh, T.H. Microglia, major player in the brain inflammation: their roles in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Experimental & molecular medicine*. 2006;38(4): pag. 333–47.
178. Dharmarajan, S., Fisk, D.L., Sorenson, C.M., Sheibani, N., Belecky-Adams, T.L. Microglia activation is essential for BMP7-mediated retinal reactive gliosis. *Journal of Neuroinflammation*. 2017;14(1): pag.76.
179. Yang, S.H., Gangidine, M., Pritts, T.A., Goodman, M.D., Lentsch, A.B. Interleukin 6 mediates neuroinflammation and motor coordination deficits after mild traumatic brain injury and brief hypoxia in mice. *Shock (Augusta, Ga)*. 2013;40(6): pag.471–5.
180. Witcher, K. G. et al. Traumatic brain injury causes chronic cortical inflammation and neuronal dysfunction mediated by microglia. *Journal of Neuroscience*. 2021. T. 41. №. 7:pag. 1597-1616.

181. Gunbey, C., Konuskan, B. Optic neuropathies in childhood: a review of etiology and treatment. – 2019.
182. Bernardo-Colón, A. et al. Progression and pathology of traumatic optic neuropathy from repeated primary blast exposure. *Frontiers in Neuroscience*. 2019. T. 13:pag.719.
183. Yang, S. G. et al. Strategies to promote long-distance optic nerve regeneration // *Frontiers in cellular neuroscience*. 2020. T. 14:pag. 119.
184. Gedik, S., Eker, S., Sahin, A. Controversial Issues in The Treatment of Traumatic Optic Neuropathy: A Journey Through Historical Course. *Retina-Vitreous. Journal of Retina-Vitreous*. 2020. T. 29. №. 4.
185. Sahuquillo, J., Dennis, J. A. Decompressive craniectomy for the treatment of high intracranial pressure in closed traumatic brain injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019. – №. 12.
186. Jiang, R.S., Hsu, C.Y., Shen, B.H. Endoscopic optic nerve decompression for the treatment of traumatic optic neuropathy. *Rhinology*. 2001;39: pag. 71–74.
187. Sarkies, N. Traumatic optic neuropathy. *Eye*. 2004;18:pag.1122–1125.
188. Hosseini Siyanaki, M. R., Azab M. A., Lucke-Wold B. Traumatic Optic Neuropathy: Update on Management. *Encyclopedia*. 2023. T. 3. №. 1: pag. 88-101.
189. Sasindran, V., John, M. S. Endoscopic optic nerve decompression for direct traumatic optic neuropathy: our 10 years experience. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2022: pag.1-6.
190. Levkovitch-Verbin, H. Animal models of optic nerve diseases. *Eye*. 2004;18: pag.1066–1074.
191. Bastakis, G. G. et al. Models and treatments for traumatic optic neuropathy and demyelinating optic neuritis. *Developmental neurobiology*. 2019. T. 79. №. 8: pag. 819-836.
192. Levin, L.A., Baker, R.S. Management of traumatic optic neuropathy. *J Neuro-Ophthalmol*. 2003;23: pag.72–75.
193. Sakong, Y., Chung, K. J., Kim, Y. H. The Incidence of Traumatic Optic Neuropathy Associated With Subtypes of Orbital Wall Fracture. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2022. T. 33. №. 1: pag. 93-96.
194. Thiagarajan, P. and Ciuffreda, K.J. Effect of oculomotor rehabilitation on accommodative responsivity in mild traumatic brain injury. *Journal of Rehabilitation Research and Development* 51,2014: pag. 175-191.

195. Shum, D.H., Harris, D., O'Gorman, J.G. Effects of severe traumatic brain injury on visual memory. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology - Official Journal of the International Neuropsychological Society*, 2000; 22(1): pag. 25-39.
196. Knyazeva, M. G., Maeder, P., Kiper, D. C., Deonna, T., Innocenti, G. M. Vision after early-onset lesions of the occipital cortex: II. physiological studies. *Neural Plasticity*. 9, 2002:pag. 27–40.
197. Hunfalvai, M. et al. Horizontal and vertical self-paced saccades as a diagnostic marker of traumatic brain injury. *Concussion*. 2019. T. 4. №. 1.
198. Heitger, M.H., Jones, R.D., Dalrymple-Alford, J.C., Frampton, C.M., Ardagh, M.W., Anderson, T.J. Motor deficits and recovery during the first year following mild closed head injury. *Brain injury : [BI]* 2006;20(8): pag. 807-24.
199. Rose, S.C., Weber, K.D., Collen, J.B., Heyer, G.L. The diagnosis and management of concussion in children and adolescents. *Pediatric Neurology*. 2015;53: pag. 108–18.
200. Thiagarajan, P. and Ciuffreda, K.J. Versional eye tracking in mild traumatic brain injury (mTBI): effects of oculomotor training (OMT). *Brain Injury* 28,2014: pag. 430-443.
201. Thiagarajan, P., Ciuffreda, K.J. and Ludlam, D.P. Vergence dysfunction in mild traumatic brain injury (mTBI): a review. *Ophthalmic and Physiological Optics* 31,2011: pag. 456-468.
202. Khan, R. S. et al. RGC and vision loss from traumatic optic neuropathy induced by repetitive closed head trauma is dependent on timing and force of impact. *Translational Vision Science & Technology*. 2021. T. 10. №. 1: pag. 8.
203. Master, C.L., Scheiman, M., Gallaway, M., Goodman, A., Robinson, R.L., Master, S.R., Grady, M.F. Vision diagnoses are common after concussion in adolescents. *Clinical Pediatrics* 2016;55: pag. 260–7.
204. Levy, M. L., Levy, D. M., Manna, B. *Pediatric cerebral aneurysm*. StatPearls Publishing, 2022.
205. Mathias, J.L., Bigler, E.D., Jones, N.R., Bowden, S.C., Barrett-Woodbridge, M., Brown, G.C. et al. Neuropsychological and information processing performance and its relationship to white matter changes following moderate and severe traumatic brain injury: a preliminary study. *Applied Neuropsychology*, 2004; 11(3): pag. 134-152.
206. Ciuffreda, K.J., Han, Y., Kapoor, N. and Ficarra, A.P. Oculomotor rehabilitation for reading in acquired brain injury. *NeuroRehabilitation* 21,2006:pag. 9-21.

207. Rucker, J.C. and Phillips, P.H. Efferent vision therapy. *Journal of Neuroophthalmology*. 2018; 38: pag. 230–236.
208. Craig, S., Kapoor, N., Ciuffreda, K.J., Suchoff, I.B., Han, M.E. and Rutner, D. Profile of selected aspects of visually symptomatic individuals with acquired brain injury. *Journal of Behavioral Optometry* 19,2008: pag.7-10.
209. Kim, J. S., Udem, B. J. Airway afferent nerves. *Primer on the Autonomic Nervous System*. 2023: pag.367-372.
210. Halstead, M.E. et al. Returning to learning following a concussion. *Pediatrics* 132,2013: pag. 948-957.
211. Belanger, H.G., Curtiss, G., Demery, J.A., Lebowitz, B., Vanderploeg, R.D. Factors moderating neuropsychological outcomes following mild traumatic brain injury: a meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2005; 11(3): pag. 215-227.
212. Battistone, M., Woltz, D., Clark, E. Processing speed deficits associated with traumatic brain injury: processing inefficiency or cautiousness? *Applied Neuropsychology*, 2008; 15(1): pag. 69-78.
213. Peli, E. Treating hemianopia using prisms to create peripheral diplopia. In: Stuen C, Arditi A, Horowitz A, Lang MA, Rosenthal B, Seidman K, editors. *Vision rehabilitation: Assessment, intervention and outcomes*. New York (NY): Swets & Zeitlinger Publishers; 2000: pag. 104–9.
214. Tannen, B., Desmond, A.M., Shelley-Tremblay, J., Ciuffreda, K.J. and Larson, S.M. Correlation of magnocellular function with measurements of reading in children. *Vision Development and Rehabilitation*, 1,2015: pag.109-118.
215. Halterman, C.I., Langan, J., Drew, A., Rodriguez, E., Osternig, L.R., Chou, L.S. et al. Tracking the recovery of visuospatial attention deficits in mild traumatic brain injury. *Brain: A Journal of Neurology*, 2006; 129(3): pag. 747-753.
216. Drew, A.S., Langan, J., Halterman, C., Osternig, L.R., Chou, L.S., van Donkelaar, P. Attentional disengagement dysfunction following mTBI assessed with the gap saccade task. *Neuroscience Letters*, 2007; 417(1): pag. 61-65.
217. Ventura, R.E., Balcer, L.J., Galetta, S.L. and Rucker, J.C. Ocular motor assessment in concussion: Current status and future directions. *Journal of Neurological Sciences*. 2016; 361: pag.79–86.

218. Rucker, J.C. and Phillips P.H. Efferent vision therapy. *Journal of Neuroophthalmology*. 2018; 38: pag. 230–236.
219. Osborne, D. et al. Supranuclear eye movements and nystagmus in children: a review of the literature and guide to clinical examination, interpretation of findings and age-appropriate norms. *Eye*. 2019. T. 33. №. 2: pag. 261-273.
220. Lehmkuhl, B., Andaloro, C. Tullio Phenomenon. StatPearls Publishing, 2021.
221. Wackym, P. A. et al. Third window syndrome. *Frontiers in Neurology*. 2021. T. 12: pag. 704095.
222. Roy, S., Kumarasamy, G., Salim, R. Bilateral vestibular atelectasis with Tullio's phenomenon. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2019. T. 71: pag. 1599-1602.
223. Dubron, K. et al. Incidence, aetiology, and associated fracture patterns of infraorbital nerve injuries following zygomaticomaxillary complex fractures: a retrospective analysis of 272 patients. *Cranio-maxillofacial Trauma & Reconstruction*. 2022. T. 15. №. 2: pag. 139-146.
224. Chaon, B. C., Lee, M. S. Is there treatment for traumatic optic neuropathy? Current opinion in ophthalmology. 2015. T. 26. №. 6: pag. 445-449.
225. Wei, W. et al. The outcome of surgical and non-surgical treatments for traumatic optic neuropathy: a comparative study of 685 cases. *Annals of Translational Medicine*. 2022. T. 10. №. 10.
226. Matoušek, P. et al. Does Endoscopic Transnasal Optic Nerve Decompression Followed by Radiosurgery Improve Outcomes in the Treatment of Parasellar Meningiomas? *Medicina*. – 2022. T. 58. №. 8: pag. 1137.
227. Barham, H. P., Ramakrishnan, V. R., Kingdom, T. T. Optic Nerve Decompression. *Atlas of Endoscopic Sinus and Skull Base Surgery*. Elsevier, 2019: pag. 157-164.
228. Okonkwo, O. C., Ahmed, S. K. Orbital and optic nerve decompression. *YEAR BOOK*. 2019. T. 12. №. 1.
229. Sun, J. et al. Outcome of endoscopic optic nerve decompression for traumatic optic neuropathy. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2021. T. 130. №. 1: pag. 56-59.
230. Liu, Y., Yu, H., Zhen, H. Navigation-assisted, endonasal, endoscopic optic nerve decompression for the treatment of nontraumatic optic neuropathy. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2019. T. 47. №. 2: pag. 328-333.

231. Zou, Z. et al. Pediatric spinal cord injury without radiographic abnormality: the Beijing experience. *Spine*. 2021. T. 46. №. 20: pag. 1083-E1088.
232. Kalanjiyam, G. P., Kanna, R. M., Rajasekaran, S. Pediatric spinal injuries—current concepts *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*. 2023: pag.102122.
233. Wladis, E. J. et al. Interventions for indirect traumatic optic neuropathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2021. T. 128. №. 6: pag. 928-937.
234. Li, Z. et al. The role of long noncoding RNA in traumatic brain injury. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2019: pag. 1671-1677.
235. Steinsapir, K.D., Goldberg, R.A. Traumatic optic neuropathy: an evolving understanding. *American Journal of Ophthalmology*. 2011;151(6): pag. 928-933.
236. Lee, V., Ford, R.L., Xing, W., Bunce, C., Foot, B. Surveillance of traumatic optic neuropathy in the UK. *Eye (Lond)*. 2010;24(2): pag. 240-250.
237. Suter, P.S. and Harvey, L.H. *Vision Rehabilitation*, CRC Press, Taylor and Francis Group, Boca Raton, FL, (2011).
238. Martin, A. K. et al. Concussion symptomology and recovery in children and adolescents with pre-existing anxiety *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2020. T. 91. №. 10: pag. 1060-1066.
239. Lew, H.L., Poole, J.H., Lee, E.H., Jaffee, D.L., Huang, H.C., Brodd, E. Predictive validity of driving-simulator assessments following traumatic brain injury: A preliminary study. *Brain Injury*. 2005;19(3): pag. 177–88.
240. Klavora, P., Heslegrave, R.J., Young, M. Driving skills in elderly persons with stroke: Comparison of two new assessment options. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000: pag.701–5.
241. Pizzamiglio, L., Guariglia, C., Antonucci, G., Zoccolotti, P. Development of a rehabilitative program for unilateral neglect. *Restor Neurol Neurosci*. 2006;24(4–6): pag. 337–45.
242. Rivara, F. P. et al. Cognitive impairment and driving skills in youth after concussion. *Journal of neurotrauma*. – 2022.
243. McDonald, C. C. et al. Changes in driving behaviors after concussion in adolescents // *Journal of Adolescent Health*. 2021. T. 69. №. 1: pag. 108-113.
244. Rauwenhoff, J. et al. The BrainACT study: acceptance and commitment therapy for depressive and anxiety symptoms following acquired brain injury: study protocol for a randomized controlled trial . *Trials*. 2019. T. 20. №. 1: pag.1-10.

245. Verlander, D., Hayes, A., McInnes, J.K., Liddle, R.J., Liddle, G.W., Clarke, G.E., Russell, M., Ferguson, W., Walsh, P.G. Assessment of clients with visual spatial disorders: A pilot study. *Visual Impair Res.* 2000;2(3): pag.129–42.
246. Ciuffreda, K.J. and Ludlam, D.P. Conceptual model of optometric vision care in mild traumatic brain injury. *Journal of Behavioral Optometry* 22, 2011: pag.10-12.
247. Абрамова, Е.В., Аптекарь, И.А., Мохов, Д.Е., Малков, С.С. Порядок заполнения протокола первичного приема врача-остеопата в педиатрической практике. *Российский остеопатический журнал.* 2014. № 1–2 (24–25): pag. 37–47.
248. Albrecht, J. S. et al. Risk of depression after traumatic brain injury in a large national sample *Journal of neurotrauma.* 2019. T. 36. №. 2: pag. 300-307.
249. Capi, M. et al. Persistent post-traumatic headache and migraine: pre-clinical comparisons *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2020. T. 17. №. 7: pag. 2585.
250. Barbano, A. C. et al. Differentiating PTSD from anxiety and depression: Lessons from the ICD-11 PTSD diagnostic criteria *.Depression and anxiety.* 2019. T. 36. №. 6: pag.490-498.
251. Gudumac, V., Tagadiuc, O., Rîvneac, V., Sardari, V., Pantea, V., Andronache, L., Știrba, O. *Investigații biochimice: Elaborare metodică. Vol. II. Micrometode. Univ. De Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.* Ch.: Tipogr. „Elena V. I.”, 2010: pag. 978-9975
252. Szczesny, B., Tann, A.W., Mitra, S. Age- and tissue-specific changes in mitochondrial and nuclear DNA base excision repair activity in mice: Susceptibility of skeletal muscles to oxidative injury. *Mechanism of Ageing and Development* 2010, 131, 330–337.
253. Blomgren, K, Hagberg, H. Free radicals, mitochondria, and hypoxia-ischemia in the developing brain. *Free Radic. Biol. Med.* 2006;40(3):388–397.
254. Starkov, A.A, Chinopoulos, C, Fiskum G. Mitochondrial calcium and oxidative stress as mediators of ischemic brain injury. *Cell Calcium.* 2004;36(3–4):257–264.
255. Guțu, I. Influența preparatelor de origine entomologică asupra stresului oxidativ în inflamația subacută //Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. 2020. Pag.51-51.
256. André Mendes Arent, Luiz Felipe de Souza, Roger Walz, and Alcir Luiz Dafre. *Perspectives on Molecular Biomarkers of Oxidative Stress and Antioxidant Strategies in*

- Traumatic Brain Injury. *BioMed Research International* Volume 2014, Article ID 723060.
257. Peoples, J. N. et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart disease. *Experimental & molecular medicine*. 2019. Pag. 1-13.
258. Pantea, V., Şveţ, I., Popa, V. Efectele unor compuşi biologic activi autohtoni cu proprietăţi antitumorale asupra intensităţii stresului oxidativ (cercetări in vitro). – 2018.
259. Hall, E.D., Vaishnav, R.A., Mustafa, A.G. Antioxidant therapies for traumatic brain injury. *Neurotherapeutics*. 2010;7(1):51-61.
260. Marklund, N., Clausen, F., Lewander, T., Hillered, L. Monitoring of reactive oxygen species production after traumatic brain injury in rats with microdialysis and the 4-hydroxybenzoic acid trapping method. *Journal of Neurotrauma* 2001, 18, 1217–1227.
261. Robertson, C.L., Scafidi, S., McKenna, M.C., Fiskum, G. Mitochondrial mechanisms of cell death and neuroprotection in pediatric ischemic and traumatic brain injury. *Experimental Neurology*. 2009;218(2):371-380.
262. Itoh, T., Satou, T., Nishida, S., Tsubaki, M., Imano, M., Hashimoto, S., Ito, H. Edaravone protects against apoptotic neuronal cell death and improves cerebral function after traumatic brain injury in rats. *Neurochemical Research*. 2010, 35, 348–355.
263. Bhatt, S., Nagappa, A. N., Patil, C. R. Role of oxidative stress in depression. *Drug discovery today*. 2020. Pag. 1270-1276.
264. Torres-Cuevas, I., Corral-Debrinski, M., Gressens, P. Brain oxidative damage in murine models of neonatal hypoxia/ischemia and reoxygenation. *Free Radical Biology and Medicine*. 2019. Pag. 3-15.
265. Jelinek, M., Jurajda, M., Duris, K. Oxidative stress in the brain: basic concepts and treatment strategies in stroke. *Antioxidants*. 2021. Pag. 1886.
266. Daniele, S. G. et al. Brain vulnerability and viability after ischaemia. *Nature Reviews Neuroscience*. 2021. Pag. 553-572.
267. Sharma, S., Ying, Z. and Gomez-Pinilla, F., “A pyrazole curcumin derivative restores membrane homeostasis disrupted after brain trauma,” *Experimental Neurology*, vol. 226, no. 1, pp. 191–199, 2010.
268. Petronilho, F., Feier, G., Souza, B. et al., “Oxidative stress in brain according to traumatic brain injury intensity,” *Journal of Surgical Research*, vol. 164, no. 2, 2010. pag. 316–320.
269. Cepoi, L. et al. Dialdehida malonică–un potenţial marker al toxicităţii nanoparticulelor în mediul acvatic // *One Health & Risk Management*. 2020. Pag. 64-71.

270. Piwowar, A. The advanced oxidation protein products as potential diagnostic and prognostic factor in diseases of the indicated participation of oxidative stress. *Postepy Hig Med Dosw (online)*, 2014; 68: pag.446-458.
271. Ghinda, S. et al. Caracteristicile conținutului de limfocite T în funcție de stresul oxidativ și activitatea antioxidantă la pacienții cu tuberculoză pulmonară și infecția Covid-19 //Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical Sciences. 2021. pag. 200-205.
272. Liu, Z., Yao, X., Jiang, W. *et al.* Advanced oxidation protein products induce microglia-mediated neuroinflammation via MAPKs-NF-κB signaling pathway and pyroptosis after secondary spinal cord injury. *Journal of Neuroinflammation* 17.2020.pag.90.
273. Olivier, C.P., Loron, G., Fontaine, R.H., Pansiot, J. et al. Nitric oxide plays a key role in myelination in the developing brain. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 2010.pag. 828-837.
274. Ciobanu, N. Rolul sindromului metabolic în patogenia accidentelor vasculare cerebrale ischemice. *Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”*, 51(4), 2018. Pag.67-73.
275. Peluffo, H., Acarin, L., Faiz, M. *et al.* Cu/Zn superoxide dismutase expression in the postnatal rat brain following an excitotoxic injury. *Journal of Neuroinflammation*.2005.
276. Roseni Mundstock Dias, G., Medeiros Golombieski, R., de Lima Portella, R., et al. Diphenyl Diselenide Modulates Gene Expression of Antioxidant Enzymes in the Cerebral Cortex, Hippocampus and Striatum of Female Hypothyroid Rats. *Neuroendocrinology* 2014;100:pag. 45-59.
277. Usatfi, A., Chiselița, N. Profilul activității catalazei și producerii de proteine la *Saccharomyces cerevisiae* CNMN-Y-20 sub influența nanoparticulelor ZnO //Studia Universitatis Moldaviae (Seria Științe Reale și ale Naturii). 2018. Pag. 92-96.
278. Guranda, D. et al. Rolul unor componente în formularea produsului cosmetic //Revista Farmaceutică a Moldovei. 2021.
279. Shou, L., Bei, Y., Song, Y., Wang, L., Ai, L., Yan, Q., He, W. Nrf2 mediates the protective effect of edaravone after chlorpyrifos-induced nervous system toxicity. *Environmental Toxicology*. 2019. pag. 626–633.
280. Jarrahi, A., Braun, M., Ahluwalia, M. et al. Revisiting Traumatic Brain Injury: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Interventions. *Biomedicines*. 2020. Pag. 389.

281. Robertson, C.L., Scafidi, S., McKenna, M.C., Fiskum, G. Mitochondrial mechanisms of cell death and neuroprotection in pediatric ischemic and traumatic brain injury. *Experimental Neurology*. 2009. Pag. 371-380.
282. Bains, M., Hall, E.D. Antioxidant therapies in traumatic brain and spinal cord injury. *Biochimistry Biophys Acta*. 2012;1822(5): pag.675-684.
283. Atasayar, S., Orhan, H., Özgünef, H. Malondialdehyde quantification in blood plasma of tobacco smokers and non-smokers. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2004. Pag.15-19.
284. Gudumac, V., Rîvneac, V., Tagadiuc, O. et al. Metode de cercetare a metabolismului hepatic. Elaborare metodică. Univ. De Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău. Tipografia. „Tehnica-Info”, 2012. Pag.162.
285. Li, H.Y., Hou, F.F., Zhang, X., Chen, P.Y., Liu, S.X., Feng, J.X., Liu, Z.Q., Shan, Y.X., Wang, G.B., Zhou, Z.M., Tian, J.W., Xie, D. Advanced oxidation protein products accelerate renal fibrosis in a remnant kidney model. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Feb;18(2):pag. 528-538.
286. Gudumac, V., Tagadiuc, O., Rîvneac, V., Sardari, V., Pantea, V., Andronache ,L., Șfirba, O. Investigații biochimice: Elaborare metodică. Vol. II. Micrometode. Univ. De Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Ch.: Tipogr. „Elena V. I.”, 2010. Pag. 97 .
287. Метельская, В.А., Гуманова, Н.Г. *Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови*. In: Клин. лабор. д-ка, 2005, №6, pag.15-18.
288. Strelțov, L. Estimarea corelației stresului oxidativ și intoxicației endogene în colemlia colestatică litiazică // *Arta Medica*. 2019. Pag.171-171.
289. Ácsová, A., Martiniaková, S., & Hojerová, J. Selected in vitro methods to determine antioxidant activity of hydrophilic/lipophilic substances, *Acta Chimica Slovaca*, 12(2), 2019. Pag.200-211.
290. Волобуева, О. В. и др. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных ветряной оспой // *Міжнародний медичний журнал*. – 2019.
291. Трубников, Г. В. и др. Оксидантный и антиоксидантный статус больных хроническим бронхитом и пневмонией // *Пульмонология*. 2021. Pag. 37-40.

292. Елагина, А. А. и др. Антиоксидантное действие пептидных препаратов при сахарном диабете Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. 2020. Pag.70-74.
293. Нестеров, С. Л., Шиленок, И. Г., Козлова, Е. М. и др. Средние молекулы мочи в оценке состояния почек у новорожденных. В: Клин. лабор. д-ка. 2003, №10. Pag. 12-14.
294. Сыромятникова, Е. Д., Лужников, Е. А., Маткевич et al. Некротические субстанции как маркер оценки эффективности детоксикации организма методом кишечного лаважа у больных острыми отравлениями. В: Клин. лабор. д-ка. 2002, №10, pag. 44.
295. Dumbrăveanu, L. Acuitatea vizuală pentru distanță și aproape. Recomandări metodice. Chișinău 2022, pag.12-20.
296. Paduca, Ala. Noțiuni de oftalmologie practică: Recomandare metodică; Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Catedra Oftalmologie. - Chișinău: Medicina, 2009.
297. Chiseliță, D. Oftalmologie generală. Ed. Dosoftei Iași. 1997.
298. Chișca, V., Ciobanu, N., Corduneanu, A., Groppa, S. Studiu asupra modificărilor Potențialelor Evocate Vizuale la pacienții cu retinopatie diabetică. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Nr.3(52).
299. Rusu, V.,Mihai, E., Stanila, A. Sensibilitatea la contrast în retinopatia diabetică. AMT, vol. II, nr. 3, 2014, pag. 28-29.
300. Spinei, L., Lozan, O., Badan, V. Biostatistica. Chișinău 2009.
301. Spinei, L. Metode de cercetare și de analiză a stării de sănătate. Chișinău 2012.
302. Wadhwa, J., Dudhmal, V. Visual evoked Potential (VEP): Physiological variation in normal children and adolescent up to 20 years of age. International Journal of Medical Research and Review 2015;3(3): pag.335-340.
303. Creel, J., Donnell, J. Visually evoked potentials. Handbook of clinical neurology 2019: pag. 501-522.
304. Di, Russo F. et al. Cortical sources of the early components of the visual evoked potential. Hum Brain Map. 2002;15(2): pag.95–111.
305. Șcerbatiuc, C. Principii de bază ale perimetriei computerizate. Chișinău 2022:pag.12-27
306. Parede, Taís Renata Ribeira, et al. "Quality of vision in refractive and cataract surgery, indirect measurers." Arquivos brasileiros de oftalmologia 76 (2013): 386-390.

307. Muceniece, L., Prakalapakorn, G., Donny, W., Kara, M. Convergence ability. America Academy of Ophthalmology. EyeWiki. September 2023 (online issue).

Declarația privind asumarea răspunderii

Subsemnata, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Numele, prenumele Verejan Victoria

Semnătura

Data

INFORMAȚII
PERSONALE

Verejan Victoria

📍 Str. Valea Crucii 8, or. Chișinău, Republica Moldova.

☎ +37360121333

✉ verejan_victoria@yahoo.com

Sexul F | Data nașterii 29/05/1984 | Naționalitatea moldovean

EXPERIENȚA
PROFESIONALĂ

2013 Octombrie pînă în prezent- medic oftalmolog în cadrul DCSI al
Institutului Ocrotitii Sănătății Mamei și Copilului

2012 Octombrie-2009 Septembrie- medic oftalmolog în cadrul rețelei Optica

2008 Iunie-2009 Septembrie- reprezentat medical companie farmaceutică

EDUCAȚIE ȘI
FORMARE

2014-2018 studii doctorale specialitatea Oftalmologie

2008 – 2012 rezidențiat specialitatea Oftalmologie, Spitalul
Clinic Municipal Sf. Treime

2002–2008: Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
“N. Testemiteanu”

COMPETENTE
PERSONALE

Limba(i) maternă(e) Limba română

Alte limbi străine cunoscute	INTELEGERE		VORBIRE		SCRIERE
	Ascultare	Citare	Participare la conversație	Discurs oral	
Engleză	B2	C1	B2	B2	B2
Franceză	B2	B2	B2	B2	B2

Rusă

B2	B2	B2	B2	B2
----	----	----	----	----

Niveluri: A1/A2: Utilizator elementar - B1/B2: Utilizator independent - C1/C2: Utilizator experimentat

- Competențe de comunicare
- bune competențe de comunicare dobândite prin experiența proprie de manager de vânzări
 - experiență în domeniu practicat

- Competențe dobândite la locul de muncă
- o bună cunoaștere a tacticii de abordare a pacientului pediatric cu aspect oftalmologic

Competențe digitale

AUTOEVALUARE				
Procesare a informațiilor	Comunicare	Creare de conținut	Securitate	Rezolvarea de probleme
Utilizator independent	Utilizator independent	Utilizator independent	Utilizator independent	Utilizator independent

- o bună stăpânire a suită de programe de birou (procesor de text, calcul tabelar, software prezentări)

