

**БЪЛГАРСКА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ**  
**ИНСТИТУТ ПО ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА МОРФОЛОГИЯ,**  
**ПАТОЛОГИЯ И АНТРОПОЛОГИЯ С МУЗЕЙ**

**НАТАША ГЕОРГИ ДАВЧЕВА**

**НЕВРОМОРФОЛОГИЯ И СЪДЕБНОМЕДИЦИНСКО ЗНАЧЕНИЕ**  
**НА ДИФУЗНАТА АКСОНАЛНА ЛЕЗИЯ**

**Автореферат на дисертационен труд**  
**за присъждане на образователната и научна степен „доктор“**

**Научна специалност**  
**„Морфология“, 01.06.26**

**Научен консултант: проф. Машенка Димитрова, доктор**

**София, 2014 г.**

Дисертационният труд е написан на 108 страници и е илюстриран с 19 таблици и 17 фигури. Цитирани са 126 литературни източника на латиница.

Дисертационният труд е обсъден на разширено заседание на секция „Експериментална морфология“ към Института по експериментална морфология, патология и антропология с музей при Българска академия на науките (ИЕМПАМ-БАН), проведено на 23.10.2014 г. и е насочен към защита.

Изследванията по дисертационния труд са проведени в Медицинския факултет при Института по съдебна медицина и криминалистика, гр. Скопие – Македония. Обобщаването на резултатите и оформлението на дисертацията са направени в ИЕМПАМ-БАН.

Към момента дисертантът работи като съдебен лекар в Медицинския факултет при Института по съдебна медицина и криминалистика, гр. Скопие - Македония.

Защитата ще се проведе на ..... от..... часа в Заседателната зала на ИЕМПАМ-БАН, ул. „Акад. Г. Бончев“, бл. 25, София.

Материалите по защитата са на разположение на интересувашите се в канцеларията на ИЕМПАМ-БАН, ул. „Акад. Г. Бончев“, бл. 25, София.

### **С най-искрени благодарности към:**

Доцент д-р Мария Грозева за цялостната подкрепа при финализирането на моята дългогодишна работа.

Проф. д-р Димитър Кадийски заради професионалната и лична ангажираност за завършване на това дългогодишно проучване.

Проф. Маша Димитрова, която като мой научен консултант, със същите усилия, както и аз, до най-малкия детайл участва в създаването на този докторат.

Проф. д-р Andrew Dwork от Държавния Психиатричен институт в Ню Йорк, Университет Колумбия - моят първи и най-голям учител в областта на съдебномедицинската невропатология.

Проф. д-р Горазд Росоклия от Държавния Психиатричен институт в Ню Йорк, Университет Колумбия, който безпогрешно и всеотдайно ми предаде уменията в областта на имунохистохимията.

Проф. д-р Йозе Балажич от Института за съдебна медицина в Любляна, заради подкрепата и препоръките, които ми даде в едно трудно време и директния принос към осъществяване на това проучване.

Д-р Kurt Tguebner от Института за съдебна медицина в Есен, Република Германия, заради дългогодишната подкрепа и приятелство, без която този докторат нямаше да бъде реализиран.

Моите колеги - приятели от Института за Съдебна Медицина и криминалистика в Скопие, които чувстват и споделят с мен радостта от финализирането на това дългогодишно проучване.

Моите родители Фанка и Гьорги Давчеви, защото винаги ме подкрепят и дъщеря ми Стефания Серафимова, която е основният мотив за всичко това.

## **ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ**

### **1. НА ЛАТИНИЦА**

**β-APP – Beta amyloid precursor protein**

**СТ - computed tomography (компютърна томография)**

**GCS - Glasgow Coma Score**

**GFAP - Glial fibrillary acidic protein**

**H&E - Hematoxyllin and Eosin**

**MRI – Magnetic resonance imaging (ядрен магнитен резонанс)**

### **2. НА КИРИЛИЦА**

**АЛ - аксонална лезия**

**АСДХ - акутният субдурален хематом**

**ВЧН - вътречерепното налягане**

**ДАЛ - дифузна аксонална лезия**

**ДВЛ - дифузно съдово лезия**

**ДМУ - дифузни мозъчни увреждания**

**ДХИЛ - дифузна хипоксично-исхемична лезия**

**ЕДХ - епидурален хематом**

**ИВХ - интравентрикуларна хеморагия**

**ИСХ - дифузно хипоксично-исхемична лезия**

**ИЦК – интрацеребрален кръвоизлив**

**МПТП – транспортни произшествия, причинени от моторни превозни средства**

**ОП - обикновено падане от собствена височина**

**ПТП – пътнотранспортно произшествие**

**ПЗВ - падане от значителна височина**

**САКН - средното артериално кръвно налягане**

**САХ - субарахноидална хеморагия**

**СДХ – субдурален хематом**

**СМНП - съдебномедицински невропатологичен преглед**

**ФМУ - фокално мозъчно увреждане**

**ЦНС – централна нервна система**

**ЦПН - церебрално перфузионно налягане**

**ЧМТ - черепно-мозъчни травми**

## I. УВОД

Обширните клинични и патологични проучвания от края на миналия век довеждат до няколко важни открития, които отварят нова ера в развитието на невротравматологията. С въвеждането на понятията фокално и дифузно мозъчно увреждане става ясно, че изходът от една затворена травма на главата не зависи толкова от локализираното фокално мозъчно увреждане, колкото от появата на дифузни мозъчни увреждания (ДМУ).

Настоящият дисертационен труд е посветен на дифузните мозъчни травми. Огромното клинично и съдебномедицинско значение на този вид травми произтича от тяхната роля за крайния изход от една затворена травма на главата, както и от трудното им диагностициране. Дори с прилагане на най-усъвършенствани клинични тестове при случаи на тежко мозъчно увреждане, изразено чрез бърза и продължителна кома, водеща до настъпване на смърт (приблизително 50% от всички случаи на затворени травми на главата), трудно може да се докаже наличието на дифузни мозъчни травми. Също така и след смъртта, определянето на травмата става възможно едва след провеждане на съответни хистологични изследвания върху препарати от фиксиран преди дисекцията мозък. Оттук възниква необходимостта от подробен съдебномедицински невропатологичен преглед (СМНП) за доказване и визуализиране на мозъчната травма.

Диагнозата на дифузната аксонална лезия (ДАЛ) е клинично-патологична и означава: Незабавна и продължителна кома или безсъзнание, които настъпват след действие на механична сила в областта на главата, типично без наличие на луциден интервал, което води до тежко мозъчно увреждане, състояние на вегетация, а често и до смърт, при които след смъртта се диагностицират дифузни увреждания на аксоните в бялото мозъчно вещество, включително и на мозъчните снопове и мозъчния ствол.

Терминът „дифузна аксонална лезия“ е въведен през 80-те години на ХХ век, а скоро след това е направено степенуване на ДАЛ въз основа на патологични данни. На този етап, като методи за визуализиране на увреждания на аксоните са били достъпни само класическото оцветяване с хематоксилин и еозин, което дава резултати след най-малко 24 часа преживяване, и сребърната импрегнация, с която резултатите са видими след 15-18 часа преживяване. Революционен момент в развитието на изследванията за ДАЛ представлява въвеждането на имунохистохимията в диагностиката на ДАЛ. Прилагането на имунохистохимично доказване на  $\beta$ -амилоидния прекурсорен протеин ( $\beta$ -APP) позволява визуализиране на аксоналните увреждания 3 или по-малко часа след получаване на травмата. В съвременната съдебномедицинска невропатология,  $\beta$ -APP е

изключително полезен маркер за аксонално увреждане, който селективно маркира само увредените аксони и е от огромно значение за съдебната медицина.

В невропатологичната симптоматика при ДАЛ е дефинирана триада от специфични патоанатомични изменения, въз основа на които е направено и степенуване на ДАЛ:

1/. Фокална лезия на *Corpus callosum*, дефинирана като втора степен на ДАЛ;

2/. Фокална лезия на дорзо-латералния квадрант на ростралния мозъчен ствол - среден мозък и мозъчен мост - трета степен на ДАЛ;

3/. Положителен резултат от микроскопско изследване за дифузно увреждане на аксоните на бялото мозъчно вещество - първа степен на ДАЛ.

Диагнозата винаги трябва да бъде потвърдена чрез микроскопско наблюдение на увредени едемични аксони или прекъснати аксони под формата на ретракционни аксонални кълба.

В периода на първоначално идентифициране, ДАЛ се е считала за индикатор за травматични увреждания на аксоните. След въвеждането на  $\beta$ -APP-имунохистохимията се появяват трудове, които документират  $\beta$ -APP-имунореактивни аксони при не-травматични случаи. Възниква дилемата, дали всеки път получените резултати за аксоналните увреждания в мозъка са сигурен индикатор за съществуването на ДАЛ или пък, ДАЛ представлява съвсем отделна клинично-патологична същност с травматичен произход, която трябва да бъде диагностицирана според определени критерии. Тази дилема обхваща голяма част от анализа на този труд и ще бъде дискутирана през призмата на собствените резултати. Друга голяма дилема, свързана с ДАЛ, която все още е отворена в научните кръгове, представлява биомеханичното значение на ДАЛ. До днес не е решен въпроса за това, при кои типове травматични случаи е по-вероятна поява на ДАЛ.

Хипоксично-исхемичната аксонална лезия (ДХИЛ) е типично дифузно мозъчно увреждане от вторичен тип, което придружава почти всички травми на главата с определен период на преживяване. Смята се, че промените, дължащи се на исхемия се забелязват при макроскопски оглед приблизително от 12 до 24 часа след спиране на церебралния проток. С използване на  $\beta$ -APP-имунохистохимията, необходимият период на преживяване за диагностициране на исхемията става около 3 часа. ДХИЛ се характеризира със свои особености в изгледа, разпределението и разпространението на увредените аксони в сравнение с травматичните аксонални увреждания. Необходимо е точно разграничаване на исхемичните увреждания на аксоните от травматичните, за да не се маскира симптоматиката на последните, а оттам и диагнозата на ДАЛ.

Следващата по значимост симптоматика при ДХИЛ е клетъчната реактивност. През първите часове тя се състои от инфилтрация с възпалителни клетки - неутрофили или мононуклеари, а по-късно се свързва с активация - хипертрофия и пролиферация на микроглията, която „прочиства” некротизиралата тъкан, както и хипертрофия и пролиферация на астроглията, която изпълнява ролята на пълнеж на некротизиралата тъкан и репарация, формирайки „глиозен белег” поради това, че нервната тъкан не притежава способността да се регенерира.

Прегледът на литературата показва, че визуализацията на лезиите в мозъчната тъкан има особено съдебномедицинско значение в случаи, в които веднага след получена травма на главата се манифестира сериозно мозъчно увреждане (незабавна и продължителна кома, която често пъти завършва със смърт), но при които нито най-точните клинични изследвания (компютърна томография, магнитен резонанс), нито рутинният *post-mortem* съдебно-медицински патологичен преглед, не показват наличие на масивна лезия в мозъка. Мотивът за изработване на настоящото дисертационно проучване произлиза от необходимостта в ежедневната съдебномедицинска практика да се визуализират аксоналните увреждания и по този начин да се докаже съществуването на ДАЛ като отделен клинично-патологичен ентитет.

## II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

**Целта** на настоящата дисертация е да се установи разпространението на дифузната аксонална лезия в общата патология на затворените травми на главата и нейната роля за леталните изходи от такива травми, както и да се покаже значението на цялостния съдебномедицински невропатологичен преглед за доказване на този вид лезия в ежедневната съдебномедицинска практика.

За изпълнението на тази цел ние си поставихме следните **задачи**:

1. На макроскопско и микроскопско ниво да се детектира и докаже съществуването на ДАЛ и по този начин да се установи честотата на ДАЛ при цялата патология на затворената травма на главата. В тази част, целта е допълнително да се утвърди ролята и значението от извършване на пълен СМНП за диагностицирането на ДАЛ.

2. Да се установи при колко от изследваните случаи със затворена травма на главата като единствен причинител на тежкото мозъчно увреждане и като конкретна причина се явява ДАЛ, което може да бъде констатирано единствено и само чрез извършване на пълен СМНП.

3. Да се изследва разпространението на появата на ДАЛ в случаите със затворена травма на главата, като се направи връзка с вида на травматичния случай. Дали ДАЛ е акцелерационно-децелерационно

увреждане, което обикновено се появява при пътни произшествия, както е описано по класически начин, или ДАЛ с приблизителна честота се появява и при други видове на травматични случаи, удар или падане?

4. Да се разгледат определени клинично-патологични корелации на ДАЛ като: кой е най-постоянния клиничен индикатор на съществуване на ДАЛ; каква е корелацията на ДАЛ с времето на преживяване, или дали ДАЛ е решаващ фактор във връзка с времето на преживяване.

5. Да се разгледа релевантността на ДАЛ като признак за виталност или доказателство за придобиване на травма на главата приживе, както и нейното развитие във времето.

6. Да се установи ролята и значението на  $\beta$ -APP-имунохистохимията в съдебно-медицинската невропатология и в ежедневната съдебномедицинска практика, т.е. какво може недвусмислено да се докаже чрез правилно интерпретиране на симптоматиката на  $\beta$ -APP имунореактивните увредени аксони.

### III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Настоящият дисертационен труд беше планиран и изработен като проспективно проучване върху съдебномедицински случаи на затворена травма на главата, при които са налице всички предпоставки за откриване и доказване на дифузни аксонални увреждания. Изследванията бяха проведени по предварително съставен подробен *Работен протокол* и детайлно документирани в еднотипни формуляри.

#### III.1. МАТЕРИАЛИ

Дисертационният труд е част от дългогодишно проучване върху смъртни случаи със затворена травма на главата, аутопсирани в Института по съдебна медицина и криминология при Медицинския факултет в гр. Скопие, Република Македония. В проучването са включени само онези случаи на затворена ЧМТ, за които съществуват достоверни данни (предоставени от следствените органи или от медицинска документация) за въздействие на механична сила в областта на главата, както и за начина на получаване на травмата: пътнотранспортно произшествие (ПТП), падане от малка (под 2 метра) или голяма (над 2 метра) височина или удар. Включени са само случаи с времеви интервал на постъпване *post-mortem*, не по-дълъг от 24 часа. При всички случаи, включени в проучването, е проведена съдебномедицинска експертиза.

Като допълнителен включващ критерий при създаването на поредицата от случаи за настоящото проучване беше определено *време на преживяване от най-малко 2 часа*, продиктувано от необходимостта от



сигурно патохистологично диагностициране на ДАЛ чрез  $\beta$ -APP имунохистохимия.

След прилагане на допълнителния критерий бяха избрани 63 случая, при които времето на преживяване след произшествието варираше от 2 часа до 1.5 месеца. Тези 63 случая включваха 15 жени и 48 мъже на възраст от 5 - 94 години.

## III.2. МЕТОДИ

### III.2.1. Съдебномедицински невропатологичен преглед (СМНП)

Подробният СМНП се състоеше от прецизен макроскопски оглед на точно определени анатомични области в мозъка, с цел да се уловят видими изменения, след което бяха отбирани тъканни проби от тези анатомични области и беше проведена поредица от хистологични оцветявания, за да се определи обективно типа на изменението. Процедурата за извършване на подробното невропатологично изследване на мозъка е детайлно описана в *Работния протокол*. При всички случаи, включени в дисертационното проучване беше извършена *съдебномедицинска аутопсия*.

### III.2.2. Работен протокол

1. Външен оглед на целия мозък в нефиксирано състояние.
2. Фиксация, промиване и макроскопски оглед на фиксиран мозък.
3. Дисекция на мозъка в коронална равнина до срези с дебелина 5-10 mm.
4. Макроскопско изследване на срези от фиксиран мозък.
5. Отбор на проби за хистологичен анализ от:
  - предната част на *corpus callosum*, заедно с парасагиталното мозъчно вещество, най-често от границата на *gyrus cinguli*;
  - задната част, или *splenium* на *corpus callosum*;
  - задния край на *capsula interna*;
  - *pedunculi cerebellares superior et medium*;
  - *pons*, особено дорзалните части.
6. Изготвяне на парафинови блокчета, които се съхраняваха до завършване на проучването.
7. Хистологични изследвания
  - класически метод на оцветяване с хематоксилин и еозин (H&E);
  - имунохистохимично изследване с антитела срещу  $\beta$ -APP за визуализиране на аксонални увреждания;
  - имунохистохимичен метод с антитела срещу CD68 за визуализиране реакцията на микроглията;

- имунохистохимичен анализ с антитела срещу GFAP за визуализиране на активността на астроцитите.

### **8. Микроскопски оглед на препаратите.**

Наличие на единични или на малки групи увредени аксони ( $\beta$ -APP-имунореактивни), дифузно разпределени в бялото мозъчно вещество с включването на снопове на бялото вещество, се приемаше за травматична аксонална лезия. Наличието на широки (географски) повърхности на  $\beta$ -APP акумулация, често пъти откривани на ръба на фокална лезия (кръвоизлив или инфаркт) се приемаше за исхемична аксонална лезия. Проследяваше се наличието на невронална еозинофилна дегенерация, придружена с клетъчна реакция (интензивна астроглиална реактивност чрез експресията на GFAP, както и микроглиална реакция, изразена чрез CD68), като показателна за исхемично въздействие върху мозъка.

### **9. Статистическа обработка на данните**

Статистическите анализи бяха реализирани с помощта на програмен пакет за статистическа обработка SPSS 13, който включваше основни дескриптивни статистики на измерваните параметри, а за тестиране на статистическата независимост на тези параметри беше използван  $\chi^2$  квадрат тест. При 2 x 2 табелите, при които имаше относително малък брой данни, беше използван Фишеровия егзактен тест (Fisher exact test). За статистически значими се приемаха разликите с ниво на достоверност  $p < 0.05$ .

## **IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ**

### **IV.1. Общо представяне на 63-те изследвани случая със затворена ЧМТ**

Разгледано беше разпространението и разпределението на ДАЛ при всички 63 случая с време на преживяване най-малко два часа след инцидента, колкото е необходимо, за да се визуализират патохистологичните увреждания на аксоналните влакна чрез имунохистохимичен анализ на натрупването на  $\beta$ -APP.

Резултатите от извършените подробни съдебномедицински невропатологични прегледи на общо 63 случая със затворена травма на главата, които изпълняват критериите за включване в проучването, са показани описателно в Таблица 1.

**Според вида на травматичното събитие**, по време на което е получена травмата на главата, 49 от случаите са пострадали при пътнотранспортни произшествия (26 като пешеходци, 10 като велосипедисти, 4 мотоциклетисти, пет шофьори на моторни превозни средства, 2 пътници, седящи отпред в моторното превозно средство, 2 в

железопътна катастрофа), 11 от случаите са на падане от височина (6 на падане от собствена височина до два метра, 5 на падане от значителна височина, над два метра), а при 3 от случаите затворената ЧМТ е получена от удар (Таблица 1).

По отношение на **времето на преживяване** (което варира от 2 часа до 1.5 месеца), при 21 (33%) случая преживяването е било до 24 часа, при 22 (35%) - до една седмица, а при 20 (32%) – повече от 1 седмица - до 1.5 месеца. При 59 случаи пострадалите са преживели достатъчно, за да бъдат хоспитализирани и клинично изследвани, а при 4 случая смъртта е настъпила преди хоспитализация, но съществуват сигурни данни за преживяване над два часа. При 20 от хоспитализираните е била приложена хирургическа интервенция.

Събраните данни за **състоянието на съзнанието** веднага след получаването на травмата показваха, че 45 от пострадалите са били в кома или сопор с GCS по-ниско от 8, а 18 са били с по-малки увреждания на съзнанието, сътресение на мозъка и сомнолентност.

По отношение **състоянието на черепните кости и наличието на вътречерепен кръвоизлив**, при 39 от изследваните случаи бяха констатирани фрактури на черепни кости, а при 24 такива отсъстваха. При 29 случая съществуваше някакъв вид вътречерепен кръвоизлив.

По отношение **наличието на фокални мозъчни травми**, т.е. наранявания на мозъка и интрацеребрални кръвоизливи, такива бяха установени при 33 от изследваните случаи.

Чрез прилагане на цялостен СМНП, при 63 случая със затворена ЧМТ, завършили със смърт, наличие на ДАЛ беше констатирано при 30 случаи (48%), при 23 (36%) не беше установена ДАЛ, а при 10 (16%) се установи увреждане на аксоните от исхемичен произход (Таблицы 2, 3 и 4).

**Таблица 1.** Представяне на целия обработен материал в проучването, заедно с целокупни патоанатомични резултати и получените резултати от извършените детайлни съдебномедицински-невропатологични прегледи.

№	Травматично събитие	пол	год	преживяване	хосп.	опер	състоянието на съзнанието	Фр	интракран. кръв	ФМУ	ДМУ
1	ПТП-пешеходец	ж	13	9 дни	да	О	кома, GCS=7	Фр	ЕДХ, СДХ	Конт	ДАЛ 2, оток, ИСХ
2	ПТП-пешеходец	м	48	4-5 часа	да		сътресение		САХ		оток
3	ПТП-велосипедист	ж	23	10 дни	да	О	кома, GCS=8		СДХ	Конт	оток, ИСХ
4	ПТП-велосипедист	м	59	2 дни	да	О	кома	Фр	ЕДХ, СДХ САХ	Конт	АЛ оток, ИСХ
5	ПТП-велосипедист	м	61	14 дни	да		сътресение последвано от кома	Фр	СДХ САХ	Конт	оток, ИСХ
6	ПТП-пешеходец	м	70	1 ден	да		сътресение	Фр	САХ		оток
7	ПТП-мотоциклетист	м	17	3,5 седмици	да		кома, GCS=6		САХ		ДАЛ 2, оток, ИСХ
8	ПТП шофьор	м	33	3 дни	да	О	кома	Фр	ЕДХ, САХ	Конт	ДАЛ 3, оток, ИСХ
9	ПТП-пешеходец	ж	73	24 часа	да		кома		СДХ САХ		ДАЛ 2, оток, ИСХ
10	ПТП-пешеходец	м	52	2-4 часа			сътресение		САХ		
11	ПТП-пешеходец	ж	41	6 часа	да		кома, GCS=3	Фр	САХ		оток, ИСХ
12	ПТП шофьор	м	39	4-5 часа	да		кома, GCS=3	Фр	САХ ИВХ	Конт	ДВЛ, ДАЛ 1, оток
13	ПТП-пешеходец	м	75	5 дни	да	О	сопор, последвано от кома		СДХ САХ	Конт	ДАЛ 2, оток, ИСХ
14	ПТП-пешеходец	м	89	3 часа	да		кома		САХ		ДАЛ 1, оток
15	ПТП шофьор	м	23	2 дни	да	О	кома, GCS=3		СДХ САХ		ДАЛ 3, оток, ИСХ
16	ПТП-мотоциклетист	м	60 около	5 дни	да		сомн., последвана от кома		СДХ САХ	Конт	оток
17	падане под 2 м.	м	50-60	3,5 седмици	да		сопор	Фр	СДХ САХ	Конт	оток, ИСХ
18	ПТП-пешеходец	м	41	11 дни	да		кома	Фр	САХ		ДАЛ 1, оток
19	ПТП шофьор	м	33	3 дни	да		кома, GCS=3	Фр	САХ		ДАЛ3, оток, ИСХ, моз.смърт
20	падане над 2 м.	м	26	12 дни	да	О	кома, GCS=3	Фр	ЕДХ, СДХ САХ	Конт	ДАЛ 3, оток, ИСХ
21	ПТП-пешеходец	м	15	10 дни	да		сомн., последвано от кома	Фр	ЕДН	Конт	оток, ИСХ
22	Злополука с влак	м	50-ина	10 дни	да	О	кома	Фр			оток
23	ПТП-пешеходец	ж	80	8 дни	да		сопор, последвано от кома				
24	ПТП-пешеходец	м	5	15 дни	да		кома, GCS=3	Фр			АЛ оток, ИСХ, моз.смърт
25	ПТП-мотоциклетист	м	30	10 дни	да		кома, GCS=5	Фр	СДХ САХ	Конт	ДАЛ 1, оток, ИСХ
26	ПТП-пешеходец	м	57	2 дни	да		сътресение				
27	падане над 2 м.	м	35-36	2 дни	да	О	кома, GCS=4	Фр	ЕДХ, СДХ САХ ИВХ	Конт	АЛ оток, ИСХ
28	падане над 2 м.	м	55	1,5 месец	да	О	кома, GCS=3		ЕДХ, САХ	Конт	ДАЛ 1, оток, ИСХ
29	ПТП-велосипедист	м	69	3 седм.	да	О	кома	Фр	ЕДХ, СДХ САХ	Конт	АЛ оток, ИСХ

30	ПТП-пешеходец	ж	70-тина	3 дни	да	О	сомн., последвано от кома	Фр	СДХ САХИВХ	Конт	ДАЛ3, ДАЛ 2,оток, ИСХ
31	ПТП-пешеходец	м	10	8 дни	да		кома, GCS=4				ДАЛ 1, оток, ИСХ
32	ПТП-велосипедист	м	81	15 дни	да		кома	Фр	СДХ САХ	Конт	ДАЛ 1, оток
33	ПТП-пешеходец	ж	64	4 дни	да	О	кома, GCS=3	Фр	СДХ САХ	Конт	ДАЛ2/3,оток, ИСХ
34	ПТП-велосипедист	м	61	5 дни	да		кома	Фр	САХ ИВХ	Конт	ДАЛ 2, оток ИСХ
35	падане под 2 м.	м	60	7 дни	да	О	кома		СДХ САХ	Конт	АЛ, оток, ИСХ
36	ПТТ - пътник отпред	м	25	4-часа	да		кома				ДАЛ 2, оток
37	удар	м	50 около	4-5 ~часа	да	О	кома, GCS=3	Фр	СДХ САХ ИВХ	Конт	АЛ оток, ИСХ
38	ПТП-пешеходец	ж	40-50	1,5 месеца	да		сътресение				
39	ПТП-пешеходец	м	60	1 месец	да	О	кома, GCS=8		СДХ САХ ИВХ		ДАЛ 2,оток, ИСХ
40	падане под 2 м.	м	37	5 дни	да		сомн., последвано от кома	Фр	ЕДХ, СДХ	Конт	оток
41	ПТП шофьор	м	30	4-5 часа	да		кома, GCS=3	Фр	САХ		ДАЛ3, оток, ИСХ
42	ПТП-пешеходец	ж	74	4 часа	да		сопор		САХ		оток, ИСХ
43	ПТП-пешеходец	м	70	4,5 часа	да		кома	Фр	САХ		оток, ИСХ
44	ПТП-пътник отпред	ж	20	10 дни	да	О	кома	Фр	САХ	Конт	АЛ, оток, ИСХ, моз.смърт
45	ПТП-пешеходец	ж	46	24 часа	да		кома		САХ		ДАЛ 1, оток, ИСХ
46	ПТП-велосипедист	м	43	2-4 часа	да		кома	Фр	СДХ САХ	Конт	оток, ИСХ
47	ПТП-пешеходец	м	88	8 часа	да		сътресение		САХ		оток, ИСХ
48	ПТП-мотоциклетист	м	22-25	4 дни	да		кома				ДАЛ 1, оток, ИСХ
49	ПТП-велосипедист	м	50-ина	7 часа	да		кома, GCS=4	Фр	САХ	Конт	АЛ оток, ИСХ
50	ПТП-пешеходец	м	74	2 часа	да		сопор		САХ		
51	удар	ж	94	2-3 часа			сътресение	Фр	САХ ИВХ		
52	падане под 2 м.	м	63	10 дни	да		кома, GCS=7	Фр	ЕДХ, САХ	Конт	АЛ оток, ИСХ
53	ПТП-пешеходец	м	67	2,5 дни	да		сопор. до кома	Фр	СДХ САХ	Конт	ДАЛ 1, оток, ИСХ
54	ПТП-пешеходец	ж	72	6 дни	да		кома, GCS=6	Фр	СДХ САХ	Конт	ДАЛ2/3, оток, ИСХ
55	удар	м	55	3 дни	да	О	кома	Фр	СДХ САХ	Конт	оток
56	падане над 2 м.	м	58	6 дни	да		сътресение	Фр	СДХ САХ	Конт	ДАЛ 1, оток, ИСХ
57	падане под 2 м.	ж	66	1-2 часа					САХ		
58	падане под 2 м.	м	59	24 часа	да	О	кома, GCS=4	Фр	СДХ САХ	Конт	оток, ИСХ
59	ПТП-пешеходец	ж	20	7 дни	да	О	кома	Фр	ЕДХ, СДХ САХ	Конт	ДАЛ 2, оток, ИСХ
60	удар от влак	м	50	2 дни	да		сопор.	Фр	САХ		ДАЛ 1, оток
61	падане над 2 м.	ж	24	3 дни	да		сомн. GCS=11		САХ		ДАЛ 1, оток
62	ПТП-велосипедист	м	78	8 дни	да		кома, GCS=3	Фр	СДХ САХ	Конт	ДАЛ 2, оток, ИСХ
63	ПТП-велосипедист	м	43	2 дни	да		кома, GCS=3	Фр	ЕДХ, СДХ САХ		АЛ оток, ИСХ

\*Легенда: ПТП – пътнотранспортно произшествие; ж-женски пол; м - мъжки пол; год - възраст в години; О - извършена хирургическа операция; GCS - стойност според скалата на Glasgow Coma; фр - наличие на фрактура на черепа; ЕДХ - епидурален хематом; СДХ - субдурален хематом; САХ - субаракноидална хеморагия; ИВХ - интравентрикуларна хеморагия; Конт - контузия на мозъка; ИЦХ - интрацеребрален кръвоизлив; ФМУ - фокално мозъчно увреждане; ДМУ - дифузно мозъчно увреждане; ДАЛ - дифузна аксонална лезия; ДВЛ - дифузна васкуларна лезия; ИСХ - дифузно хипоксично-ишемична лезия; АЛ - аксонална лезия; сомн. – сомнолентност.

Чрез прилагане на цялостния съдебномедицински невропатологичен преглед според описания метод при 63 случая със затворена травма на главата, завършили със смърт, наличието на дифузната аксонална лезия беше констатирано при 30 случаи (48%), при 23 (36%) не беше установено наличие на ДАЛ, а при 10 (16%) случаи се установи наличието на увреждане на аксоните от исхемичен произход (Таблицы 2, 3 и 4).

**Таблица 2:** Случаи, диагностицирани с ДАЛ

№	Травматично събитие	пол	год.	преживяване	Хосп.	опер.	Състояние на съзнанието	фр.	интракран. крв.	ФМУ	ДМУ
1	ПТП- пешеходец	ж	13	9 дни	да	О	кома GCS=7	фр	ЕДХ, СДХ	Конт	ДАЛ 2, Оток, ИСХ
7	ПТП- мотоциклетист	м	17	3,5 седм.	да		кома GCS=6		САХ		ДАЛ 2, Оток, ИСХ
8	ПТП- шофьор	м	33	3 дни	да	О	кома	фр	ЕДХ, САХ	Конт	ДАЛ 3, Оток, ИСХ
9	ПТП- пешеходец	ж	73	24-часа	да		кома		СДХ, САХ,		ДАЛ 2, Оток, ИСХ
12	ПТП- шофьор	м	39	4-5 часа	да		кома GCS=3	фр	САХ, ИВХ	Конт	ДВЛ ДАЛ 1, Оток,
13	ПТП- пешеходец	м	75	5 дни	да	О	сопор, последвано от кома		СДХ САХ	Конт	ДАЛ 2, Оток, ИСХ
14	ПТП- пешеходец	м	89	3 часа	да		кома		САХ		ДАЛ 1, Оток,
15	ПТП- шофьор	м	23	2 дни	да	О	кома GCS=3		СДХ САХ		ДАЛ 3, Оток, ИСХ
18	ПТП- пешеходец	м	41	11 дни	да		кома	фр	САХ		ДАЛ 1, Оток,
19	ПТП-шофьор~	м	33	3 дни	да		кома GCS=3	фр	САХ		ДАЛ 3, Оток, ИСХ, moz.smrт
20	падане над 2 м.	м	26	12 дни	да	О	кома GCS=3	фр	ЕДХ, СДХ САХ	Конт	ДАЛ 3, Оток, ИСХ
25	ПТП- мотоциклетист	м	30	10 дни	да		кома GCS=5	фр	СДХ САХ	Конт	ДАЛ 1, Оток, ИСХ
28	падане над 2 м.	м	55	1,5 месец	да	О	кома GCS=3		ЕДХ, САХ	Конт	ДАЛ 1, Оток, ИСХ
30	ПТП- пешеходец	ж	70-тина	3 дни	да	О	сомн., последвано от кома	фр	СДХ САХ, ИВХ	ИСХ	ДАЛ 3, ДАЛ 2, Оток, ИСХ
31	ПТП- пешеходец	м	10	8 дни	да		кома GCS=4				ДАЛ 1, Оток, ИСХ
32	ПТП- велосипедист	м	81	15 дни	да		кома	фр	СДХ САХ	Конт	ДАЛ 1, Оток,
33	ПТП- пешеходец	ж	64	4 дни	да	О	кома GCS=3	фр	СДХ САХ	Конт	ДАЛ 2/3, Оток, ИСХ
34	ПТП- велосипедист	м	61	5 дни	да		кома	фр	САХ, ИВХ	Конт	ДАЛ 2, Оток, ИСХ
36	ПТП- пътник	м	25	4-часа	да		кома				ДАЛ 2, Оток,
39	ПТП- пешеходец	м	60	1 месец	да	О	кома GCS=8		СДХ САХ, ИВХ		ДАЛ 2, Оток, ИСХ
41	ПТП- шофьор	м	30	4-5 ~часа	да		кома GCS=3	фр	САХ		ДАЛ 3, Оток, ИСХ
45	ПТП- пешеходец	ж	46	24 ~часа	да		кома		САХ		ДАЛ 1, Оток, ИСХ
48	ПТП- мотоциклетист	м	22-25	4 дни	да		кома				ДАЛ 1, Оток, ИСХ
53	ПТП- пешеходец	м	67	2,5 дни	да		сопор до кома	фр	СДХ САХ	Конт	ДАЛ 1, Оток, ИСХ
54	ПТП- пешеходец	ж	72	6 дни	да		кома GCS=6	фр	СДХ САХ	Конт	ДАЛ 2/3, Оток, ИСХ
56	падане над 2 м.	м	58	6 дни	да		сътресение	фр	СДХ САХ	Конт	ДАЛ 1, Оток, ИСХ
59	ПТП- пешеходец	ж	20	7 дни	да	О	кома	фр	ЕДХ, СДХ САХ	Конт	ДАЛ 2, Оток, ИСХ
60	Удар от влак	м	50	2 дни	да		сопор	фр	САХ		ДАЛ 1, Оток
61	падане над 2 м.	ж	24	3 дни	да		сомн. GCS=11		САХ		ДАЛ 1, Оток
62	ПТП- велосипедист	м	78	8 дни	да		кома GCS=3	фр	СДХ САХ	Конт	ДАЛ 2, Оток, ИСХ

Легенда: ПТП - пътнотранспортно произшествие; ж-женски пол; м - мъжки пол; години - възраст в години; о - извършена хирургическа операция; ГЦС - стойност според скалата на Glasgow Сом; фр - наличие на фрактура на черепа; ЕДХ - епидурален хематом; СДХ - субдурален хематом; САХ - субарахноидална хеморагия; ИВХ - интравентрикуларна хеморагия; конт - контузия на мозъчната тъкан; ИЦХ - интрацеребрално кървене; ФМУ - фокално мозъчно увреждане; ДМУ - дифузно мозъчно увреждане; ДАЛ - дифузна аксонална лезия; ДВЛ - дифузна васкуларна лезия; ИСХ - дифузно хипоксично-исхемична лезия; АЛ - аксонална лезия; сомн. – сомнолентност.

Таблица 3. Случаи, при които със сигурност е изключено съществуването на ДАЛ.

№	Травматично събитие	пол	год	преживяване	хосп.	опер	състояние на съзнанието	Фр.	Интракран. крв.	ФМУ	ДМУ
2	ПТП-пешеходец	м	48	4-5 часа	да		сътресение		САХ		оток
3	ПТП-велосипедист	ж	23	10 дни	да	О	кома, GCS=8		СДХ	Конт	оток, ИСХ
5	ПТП-велосипедист	м	61	14 дни	да		сътресение последвано от кома	Фр	СДХ САХ	Конт	оток, ИСХ
6	ПТП-пешеходец	м	70	1 ден	да		сътресение	Фр	САХ		оток
10	ПТП-пешеходец	м	52	2-4 часа			сътресение		САХ		
11	ПТП-пешеходец	ж	41	6 часа	да		кома, GCS=3	Фр	САХ		оток, ИСХ
16	ПТП-мотоциклетист	м	60 около	5 дни	да		сомн. последвано от кома		СДХ САХ	Конт	оток
17	падане под 2м.	м	50-60	3,5 седмици	да		сопор	Фр	СДХ САХ	Конт	оток, ИСХ
21	ПТП-пешеходец	м	15	10 дни	да		сомн., последвано от кома	Фр	ЕДХ	Конт	оток, ИСХ
22	злополука с влак	м	50-ина	10 дни	да	О	кома	Фр			оток
23	ПТП-пешеходец	ж	80	8 дни	да		сопор, последвано от кома				
26	ПТП-пешеходец	м	57	2 дни	да		сътресение				
38	ПТП-пешеходец	ж	40-50	1,5 месеци	да		сътресение				
40	падане под 2 м.	м	37	5 дни	да		сомн., последвано от кома	Фр	ЕДХ, СДХ	Конт	оток
42	ПТП-пешеходец	ж	74	4 часа	да		сопор		САХ		оток, ИСХ
43	ПТП-пешеходец	м	70	4,5 часа	да		кома	Фр	САХ		оток, ИСХ
46	ПТП-велосипедист	м	43	2-4 часа			кома	Фр	СДХ САХ	Конт	оток, ИСХ
47	ПТП-пешеходец	м	88	8 часа	да		сътресение		САХ		оток, ИСХ
50	ПТП-пешеходец	м	74	2 часа	да		сопор.		САХ		
51	удар	ж	94	2-3 часа			сътресение	Фр	САХ ИВХ		
55	удар	м	55	3 дни	да	О	кома	Фр	СДХ САХ	Конт	оток
57	падане под 2 м.	ж	66	1-2 часа					САХ		
58	падане под 2 м.	м	59	24 часа	да	О	кома, GCS=4	Фр	СДХ САХ	Конт	оток, ИСХ

\* Легенда: ПТП - пътнотранспортно произшествие; ж-женски пол; м - мъжки пол; години - възраст в години; о - извършена хирургическа операция; GCS - стойност според скалата на Glasgow Кома; фр - наличие на фрактура на черепа; ЕДХ - епидурален хематом; СДХ - субдурален хематом; САХ - субарахноидална хеморагия; ИВХ - интравентрикуларна хеморагия; конт - контузия на мозъчната тъкан; ИЦХ - интрацеребрално кървене; ФМУ - фокално мозъчно увреждане; ДМУ - дифузно мозъчно увреждане; ДАЛ - дифузна аксонална лезия; ДВЛ - дифузна васкуларна лезия; ИСХ - дифузно хипоксично-ишемична лезия; АЛ - аксонална лезия; сопор. – сопорозно състояние, сомн. – сомнолентност.

**Таблица 4.** Случаи, при които е установено съществуване на аксонално увреждане от исхемичен произход

№	Травматично събитие	пол	год	преживяване	хосп.	опер	състояние на съзнанието	Фр.	Интракрав.крв.	ФМУ	ДМУ
4	ПТП-велосипедист	м	59	2 дни	да	О	кома	Фр	ЕДХ, СДХ САХ	Конт	АЛ оток, ИСХ
24	ПТП-пешеходец	м	5	15 дни	да		кома, GCS=3	Фр			АЛ оток, ИСХ, моз.смърт
27	падане над 2 м.	м	35-6	2 дни	да	О	кома, GCS=4	Фр	ЕДХ, СДХ САХ ИВХ	Конт	АЛ оток, ИСХ
29	ПТП-велосипедист	м	69	3 седм.	да	О	кома	Фр	ЕДХ, СДХ САХ	Конт	АЛ оток, ИСХ
35	падане под 2м.	м	60	7 дни	да	О	кома		СДХ САХ	Конт	АЛ оток, ИСХ
37	удар	м	50 около	4-5 ~часа	да	О	кома, GCS=3	Фр	СДХ САХ ИВХ	Конт	АЛ оток, ИСХ
44	ПТП -пътник отпред	ж	20	10 дни	да	О	кома	Фр	САХ	Конт	АЛ оток, ИСХ, моз.смърт
49	ПТП-велосипедист	м	50-ина	7 ~часа	да		кома, GCS=4	Фр	САХ	Конт	АЛ оток, ИСХ
52	падане под 2м.	м	63	10 дни	да		кома, GCS=7	Фр	ЕДХ, САХ	Конт	АЛ оток, ИСХ
63	ПТП-велосипедист	м	43	2 дни	да		кома, GCS=3	Фр	ЕДХ, СДХ САХ		АЛ оток, ИСХ

\* Легенда: ПТП - пътнотранспортно произшествие; ж-женски пол; м - мъжки пол; год - възраст в години; о - извършена хирургическа операция; GCS - стойност според скалата на Glasgow Сома; фр - наличие на фрактура на черепа; ЕДХ - епидурален хематом; СДХ - субдурален хематом; САХ - субарахноидална хеморагия; ИВХ - интравентрикуларна хеморагия; конт - контузия на мозъчната тъкан; ИЦХ - интрацеребрален кръвоизлив; ФМУ - фокално мозъчно увреждане; ДМУ - дифузно мозъчно увреждане; ДАЛ - дифузна аксонална лезия; ДВЛ - дифузна васкуларна лезия; ИСХ - дифузно хипоксично-исхемична лезия; АЛ - аксонална лезия; сопор – сопорозно състояние, сомн. – сомнолентност.

Що се отнася до появата на вторични мозъчни увреждания, при 56 се установи съществуването на оток на мозъка, а при 41 от тях - наличието на дифузна хипоксично-исхемична мозъчна лезия.

От 30 случая с установена ДАЛ, при 17 случая (57 % от 30), тя можеше да се констатира макроскопски чрез съществуване на фокална лезия на *Corpus callosum* (втора степен на ДАЛ, 9 случая), както и на ростралното мозъчно стебло (трета степен на ДАЛ, 8 случая, три от които имаха едновременно и лезия на *Corpus callosum*). При 13 от случаите (43% от 30) ДАЛ можеше да бъде констатирана само микроскопски.

## IV.2. Роля и значение на цялостния СМНП при диагностициране на ДАЛ

От всички представени случаи, бяха специално отделени и документирани случаите, които клинично манифестираха тежко мозъчно увреждане (изразено чрез състоянието на съзнанието), завършило със



смърт, но при нито един от тях по време на аутопсията не бе установено наличие на масивна интракраниална лезия, която би могла да бъде причина за смъртта (Таблица 5). За масивна интракраниална лезия беше прието съществуването на някакъв вид вътречерепен кръвоизлив (субдурален, епидурален, субарахноидален) или някакво екстензивно фокално мозъчно увреждане (контузии и интрацеребрален кръвоизлив). Анализът беше извършен, за да се покаже при колко от изследваните случаи мозъчното увреждане се дължи единствено на присъствието на дифузната мозъчна травма и може да се констатира само с прилагане на цялостен СМНП.

**Таблица 5.** Случаи, при които тежката мозъчна травма може да се констатира само от цялостен съдебномедицински - невропатологичен преглед.

№	СП-№	Травматично събитие	В и П	ВП	Съзнание	ИЦХ	ФМУ	ДМУ-пр	ДМУ-сек	тегло на мозъка
7	12887/252-04	ПТП-мотоциклетист	17м	3 седм	кома, GCS=6	/	/	ДАЛ2	Оток, ИСХ	1590
14	12916/281-04	ПТП-пешеходец	89м	3 ч.	кома	/	/	ДАЛ 1	/	1290
18	12979/62-05	ПТП-пешеходец	41м	11 д.	кома	Фр	/	ДАЛ 1	Оток	1500
28	13163/245-05	падане от височина	55м	1,5 м.	кома, GCS=3	ЕДХ, САХ	конт	ДАЛ1	Оток, ИСХ	1038
31	13191/273-05	ПТП-пешеходец	10м	8 д.	кома, GCS=4	/	/	ДАЛ1	Оток, ИСХ	1500
36	13227/309-05	ПТП- пътник отпред~	25м	4 ч.	кома	/	/	ДАЛ2	Оток, ИСХ	1510
41	13280/49-06	ПТП- шофьор	30м	3 ч.	кома дълбока	Фр, САХ	/	ДАЛ3	Оток, ИСХ	1503
56	13290/59-06	ПТП- пътник отпред~	60м	0	/	Фр, САХ	конт	ДАЛ2,ДВИ	Оток	1420
42	13292/61-06	ПТП-пешеходец	74ж	4 ч	кома	/	/	ДАЛ1	/	1125
45	13342/111-06	ПТП-пешеходец	46ж	24ч	кома	/	/	ДАЛ1	Оток, ИСХ	1254
48	13380/149-06	ПТП-мотоциклетист	22м	4 д.	сомн и кома	/	/	ДАЛ1	ИСХ	1205
60	13550/20-07	ПТП-влак	50м	2 д.	сопор	Фр	/	ДАЛ1	Оток	1540
61	13578/ 48-07	падане от височина	24ж	3 д.	сомн, GCS=11,	САХ	/	ДАЛ1	/	1223

\* Легенда: ПТП - пътнотранспортно произшествие; П - пол, В - възраст, м - мъж, ж - жена, ч - час, д - ден, с - седмица; ВП – време на преживяване; GCS - Glasgow Coma Score; ИЦХ - интрацеребрална хеморагия; САХ - субарахноидална хеморагия; фр - фрактура на черепа; ЕДХ - епидурален хематом; ФМУ - фокално мозъчно увреждане ; конт - мозъчна контузия; пр. -първично, сек- вторично, ДАЛ дифузна аксонална лезия първа, втора и трета степен, ДВЛ - дифузна васкуларна лезия; ИСХ - дифузно хипоксично-исхемична лезия;

Резултатите от това проучване показват, че с такива характеристики са 13 (20% от 63) изследвани случаи. При всички тях, чрез прилагането на СМНП се установява наличие на ДАЛ. Дифузната аксонална лезия можеше да се види макроскопски при случаите с номера 7, 36, 56 (лезия в *Corpus callosum*) и 41 (лезия в мозъчното стъбло) и при всички случаи е констатирана в съответствие с микроскопските критерии, посочени по-горе.

Този резултат, получен от случаите на всекидневната съдебномедицинска практика, несъмнено показва, че при всеки пети случай със затворена травма на главата, увреждането на мозъка може да бъде установено само чрез прилагане на СМНП. Този резултат е от особено съдебномедицинско значение при случаите, при които няма ясни данни, че настъпването на смъртта е свързано с травма на главата, но съществува съмнение, което има значение за съдебно-наказателните импликации.

Именно заради такива случаи в литературата ясно се посочва, че „Мозъкът трябва да се запази и фиксира винаги, когато съществуват разумни причини за това, според мнението на патолога, отговорен за аутопсията, и въз основа на наблюденията, направени по време на аутопсията, или в зависимост от историята на случая, или и двете и които дават индикации, че съществуват невропатологични аномалии от медицинско правно значение или чиято идентификация може да допринесе за установяване на естествените или неестествените процеси на смъртта“.

В специалното издание на списание *Forensic Science International*, посветено на съдебната невропатология, са посочени въпросите, на които трябва да бъде отговорено в съдебномедицинската практика чрез цялостен СМНП: „Дали изобщо съществува травма на главата?; Кога е възникнала?; Кои са механизмите на възникване?; Какво е естеството и разположението на патологичните промени?; Съществуват ли някакви лезии, които трябва да се разглеждат от гледна точка на клинично-патологична корелация?“. Смята се, че в съдебномедицински контекст прегледът е целесъобразен, ако дава отговори на тези въпроси, като се подчертава, че „предпоставка за правилен преглед на мозъка е коректното боравене и третиране на мозъчната тъкан“ и че „се препоръчва фиксация на целия мозък, преди детайлния преглед“. Също така, се посочва, че „Идентифицирането и интерпретацията на мозъчното увреждане при затворена травма на главата, често не е лесно, защото най-очевидното структурно увреждане, открито *post-mortem*, може и да не бъде най-важното при установяването на клинично-патологична корелация. Много често присъстват по-субтилни форми на патологични промени, които може да се видят само с микроскоп“.

### **IV.3. Диагностициране на ДАЛ – макроскопски и микроскопски резултати**

За диагностициране на ДАЛ, освен ясна история за травма на главата, трябва да съществува дифузно и широко разпространено увреждане на аксоналните влакна в поне три мозъчни зони, от които поне една трябва да бъде над и една под тенториума, като трябва да бъдат включени и сноповете на аксоналните влакна, като *Corpus callosum* и *Cap-sula interna*. Още повече, че най-съвременните констатации показват сигурна разлика в патологичния резултат, което подсказва етиологията на аксоналните увреждания.

#### **IV.3.1. Данни от макроскопски изследвания.**

Както беше изяснено по-горе, макроскопско откриване на ДАЛ е възможно при двете по-високи степени на ДАЛ: втората степен (съществуване на фокална лезия в *Corpus callosum*) и третата степен (съществуване на фокална лезия в задно-външния сегмент на ростралното мозъчно стъбло).

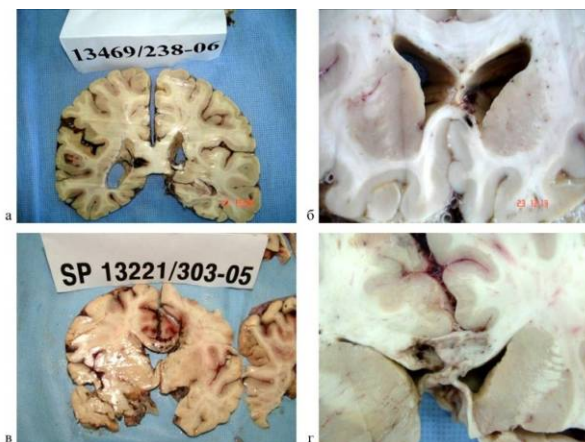
Резултатите от нашето изследване (допълнени с данни от литературата) показаха, че не само установяването на лезията в съответните зони посочва наличието на ДАЛ, но в зависимост от вида на тези лезии може да се получат данни за времето на преживяване:

– В първите няколко дни фокалните лезии в *corpus callosum* и мозъчното стъбло може да се разглеждат като хеморагични, което се вижда и при нашите изследвания (Фигура 1 и 3).

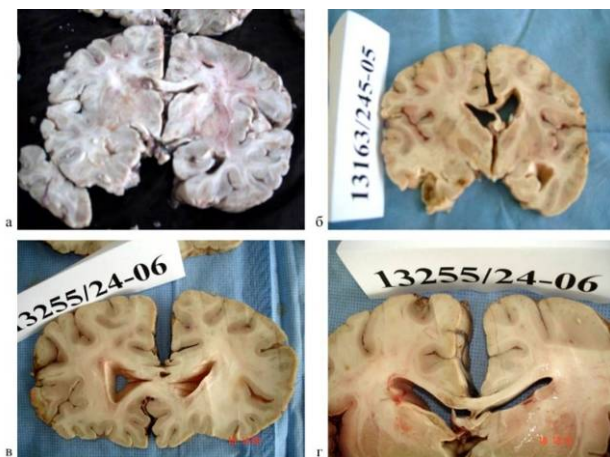
– След около една седмица, първоначално хеморагичната лезия става на гранули и е по-малко очевидна (Фигура 2а);

– След повече от един месец, може да се забележи спадане на обема на бялото мозъчно вещество и изтъняване на *corpus callosum* (Фигура 2б).

– При преживяване, по-дълго от няколко месеца, освен резултатите, дадени за преживяване от най-малко един месец, може да се видят и кистични лезии, както и хемосидерин оцветяване (Фигура 2в, г).



**Фигура 1.** Хеморагична лезия в *corpus callosum*, втора степен на ДАЛ: а. случай с преживяване от 6 дни, видима е фокална хеморагична лезия в *splenium corporis callosi*; б. Случай с преживяване от 8 дни, лезията е в *rostrum corporis callosi*; в и г. Случай с преживяване от 5 дни, видимо е травматично поражение на *corpus callosum*, с изразена обкръжаваща витална реакция.



**Фигура 2.** Фокална лезия в *corpus callosum* - втора степен на ДАЛ. а. Случай с преживяемост от 3.5 седмици, видима е грануларна лезия в тялото на *corpus callosum*; б. Случай с преживяемост от 1.5 месеца, видимо е изтъняване на тялото на *corpus callosum*. На същото изображение се вижда по-голяма експанзия на лявото мозъчно полукукло и изместване към дясно, с наличие на признаци за субфалксна херниация, както и инфаркт на територията на *a. cerebri posterior* в рамките на транстенориална херниация; в, г. Случай с преживяемост от 1 месец, където е видима кистозна лезия в *geni corpus callosum* (в) и зона на хемосидерин кафяво оцветяване в задната част от тялото на *corpus callosum*.



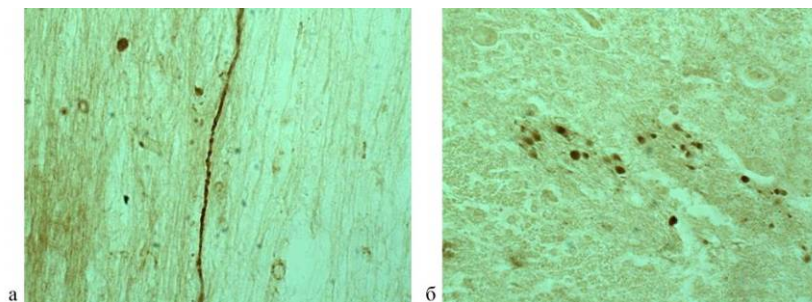
**Фигура 3.** Фокална хеморагична лезия в задния-външен сегмент на ростралното мозъчно стъбло и в *pedunculi cerebellares*: а. Случай с преживяемост от няколко часа, лезията е на прехода от междинния мозък към мозъчния мост; б. Случай с преживяемост от 4 часа, лезия в мозъчния мост; в, г. Случай с преживяемост от 6 дни, лезията е видима в *pedunculi cerebellares superior lateris sinistri*; д. Случай с преживяемост от два дни, лезия в *pedunculi cerebellares superior lateris dextri*.

#### IV.3.2. Данни от микроскопски изследвания

Освен макроскопските резултати, типични за втората и трета степен на ДАЛ (Фигури 1 и 3), за да се диягностицира ДАЛ, трябва микрос-

копски да се констатира широко разпространено и дифузно увреждане на аксоните в бялото мозъчно вещество с типично травматично разположение и разпространение на увредените аксони.

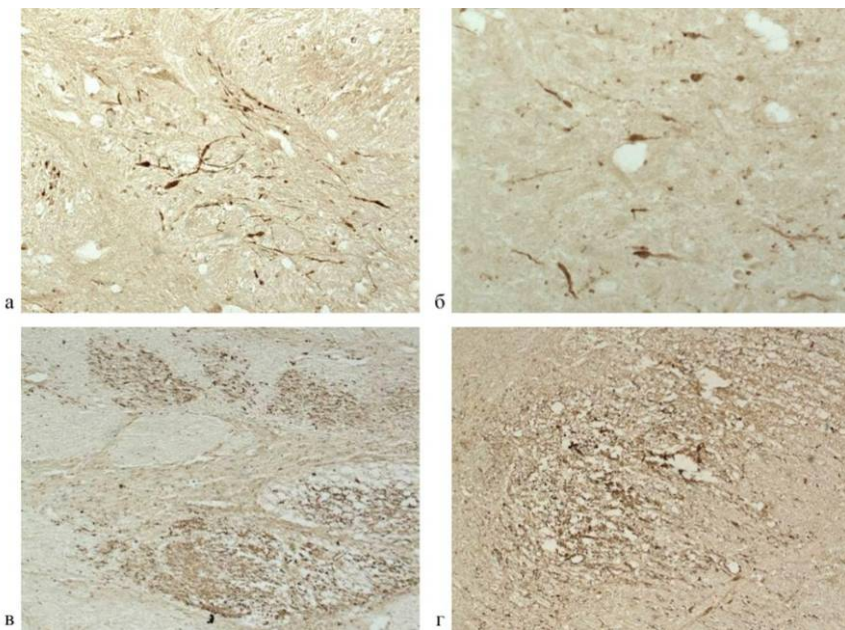
Увредените аксони, независимо от произхода на увреждането (травматично или исхемично), са  $\beta$ -APP-имунореактивни и едемични („варикозни“). По-късно патологични механизми водят до прекъсване целостта на аксона и ретракция на проксималния фрагмент, така че се появяват типичните аксонални ретракционни кълба (Фигура 4).



**Фигура 4.** Случай номер 32, с 15 дни преживяване. Увредените аксони с микроскопско изследване може да се разглеждат като: а. едемичен (варикозен) и  $\beta$ -APP-имунореактивен аксон; б. съществуване на прекъснати и ретрахирали аксони, т. нар. ретракционни кълба. (Имунохистохимично изследване с антитела срещу  $\beta$ -APP, а - х400, б - х200).

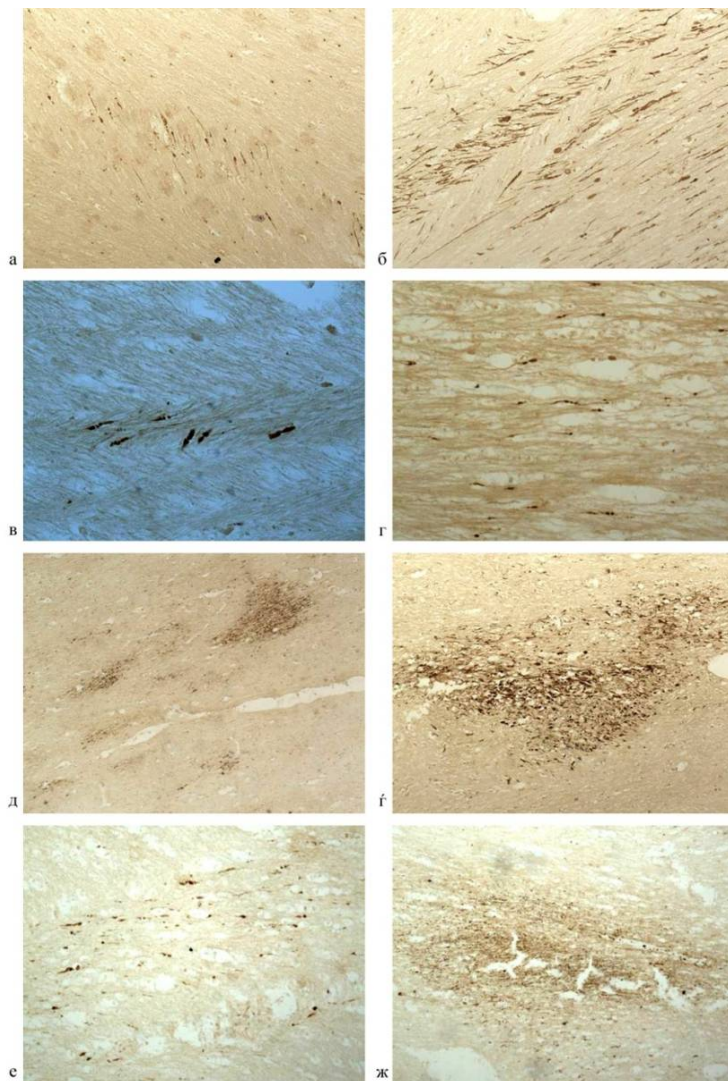
При оформяне на диагнозата на ДАЛ обаче, важен патологичен диагностичен критерий представлява откриването на типично травматично подреждане и разпространение на увредените аксони. Като типично травматично разположение се приема находката на единични или разпределени в малки групи  $\beta$ -APP-положителни аксони, дифузно разпръснати из бялото мозъчно вещество и присъстващи в аксоналните снопове като *corpus callosum*, *capsula interna*, *pedunculi cerebellares* и т.н. (Фигура 5а, б). Полученият резултат на заоблени фокуси или на линейно или географско разпределение на положителните за  $\beta$ -APP аксони, често описвани като „зигзаг“ разположение, или с форма на буквата „Z“, представляват откриване на увредени аксони на ръба на някой фокус на ранна исхемия (контузии, кръвоизливи и инфаркти (които според нашия опит никога не са толкова големи и толкова добре оформени, както травматично увредените аксони), се счита за най-важна хипоксично-исхемична находка (Фигура 5в, г).





**Фигура 5.** а, б. Типично травматично разположение на  $\beta$ -APP-имунореактивни аксони: а. случай № 25, с 10 дни преживяване; б. случай 31, с 8 дена преживяване; в, г. аксонално увреждане от исхемичен характер при случай 35, със 7 дни преживяване, проба от *pons*. Вижда се типичен исхемичен изглед на  $\beta$ -APP експресия, описван като "географски", на широка площ и с нечист фон (dirty background). (Имунохистохимично изследване с антитела срещу  $\beta$ -APP, x200).

На Фигура 6 е представен микроскопски резултат за още случаи с типично травматично или исхемично разположение на  $\beta$ -APP експресия.



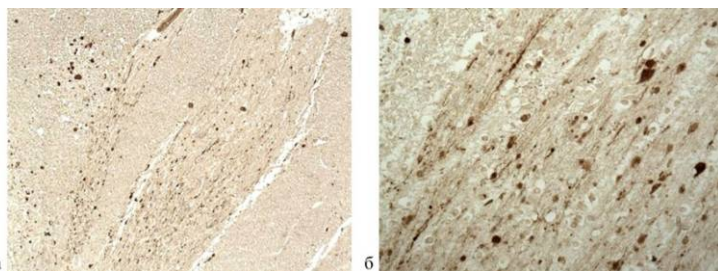
**Фигура 6.** Микроскопски резултати от  $\beta$ -APP-имунохистохимия за повече случаи, с посочено време на преживяване. а. Случай 60, с 2 дена преживяване: типично травматично разположение на  $\beta$ -APP-положителни аксони, "разпръснати" дифузно в *corpus callosum*; б. Случай 62, с 8 дни преживяване: силно изразена  $\beta$ -



APP-имунореактивност в *corpus callosum*; в. Случай 48, с 4 дни преживяване: травматично разположение на  $\beta$ -APP-положителни едемични аксони, които са със същата посока, както и останалите аксони в снопа на *corpus callosum*; г. Случай 41, (4-5 часа преживяване): ясно травматично разположение на увредените аксони в *capsula interna*. д.  $\acute{f}$ . Случай 61 (3 дни преживяване): малки групи от  $\beta$ -APP-положителни аксони, дифузно разпределени в *corpus callosum*, виждат се и фокуси на ДХИЛ. е. ж. Случай 36 (4 часа преживяване): е. типично травматично разположение на  $\beta$ -APP-положителни аксони на прехода от междинния мозък към *pons*; ж. ранна исхемична имунореактивност (при макроскопския преглед няма увреждане на мозъка и вътречерепните структури, а микроскопски се установява ДАЛ. x200 (а, б, г, д,  $\acute{f}$ , е, ж), x400 (в).

По отношение на времето на преживяване, това означава, че ако при даден случай имунохистохимично се докаже съществуването на ДАЛ, то пострадалият е преживял най-малко 2-3 часа. Някои автори описват доказване на  $\beta$ -APP- позитивност и при по-кратко време на преживяване: 2 часа, 1.75 часа и дори 35 минути. Този резултат несъмнено показва значимостта на ДАЛ като индикатор за времето на преживяване и като сигурно и досега неоспоримо доказателство, че представлява признак на виталност, което е от безспорно съдебномедицинско значение.

В литературата има малко данни по отношение на най-дългото време на преживяване, при което може да бъде диагностицирано съществуването на ДАЛ. В едно проучване от 1996 г. е обявено, че след период от 99 дни  $\beta$ -APP-позитивността изчезва. От материала, който изследвахме, случаят с най-дълго време на преживяване е № 28 - падане от тераса. При този случай беше получена ясна  $\beta$ -APP позитивност 7 седмици след увреждането, както е документирано на Фигура 7.



**Фигура 7.** Случай 28, с най-дълга преживяемост от 1.5 месеца: а. открита е ясна  $\beta$ -APP-позитивност на *pons*; б. при по-голямо увеличение се вижда, че част от ретракционните кълба са  $\beta$ -APP-имунореактивни, но някои от тях са с изгубена имунореактивност (и все пак ясно се виждат на снимката), което доказва, че има по-дълъг период на преживяване. Имунохистохимично изследване с антитела срещу  $\beta$ -APP, x200 (а), x400 (б).

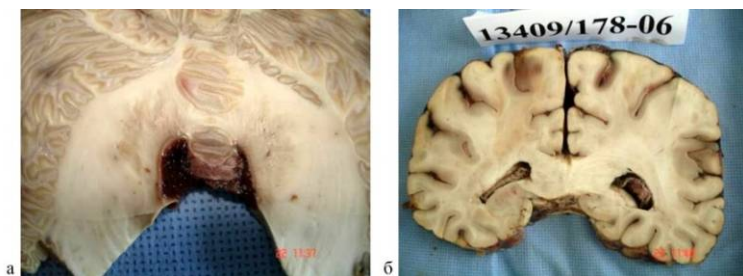
От казаното дотук следва, че не всяко аксонално увреждане може да се нарече ДАЛ. Доказателство за ДАЛ може да бъде само появата на широко разпространени и дифузно разпределени из мозъка увредени аксони. Това означава, че е необходимо да се вземат хистологични проби от повече анатомични зони, като появата на дифузни и относително изолирани увредени аксони, а не на група от увредени аксони около някое фокално увреждане, представлява детерминиращ критерий за произхода на аксоналното увреждане.

И накрая, за да се диагностицира ДАЛ, трябва да има клинична история за травма на главата с наличие на пряко и продължително безсъзнание, свързана с откриване на дифузни аксонални увреждания в бялото мозъчно вещество, мозъчния ствол и нервните влакна. При отсъствие на клинични *ante-mortem* данни, само правилното отбиране на проби от точно определени мозъчни зони, в съответствие с всички известни обстоятелства по случая, може да посочат травмата като причина за съществуването на аксонални увреждания.

#### IV.4. Аксонално увреждане от исхемичен произход

Минималното време на преживяване след травмата, необходимо за макроскопски видима исхемична лезия варира от 12 до 24 часа. Макроскопски исхемичната лезия в повечето случаи се констатира по характерното „dusky“ (приглушено) оцветяване на сивото мозъчно вещество, съществуване на кортикална ламинарна некроза, както и наличие на инфаркти, които представляват тъканна некроза.

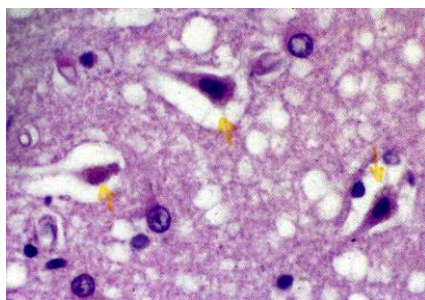
В нашите експерименти, при нито един от случаите с преживяемост до 6 часа не беше възможно исхемията да се установи макроскопски. Случаят на най-ранно макроскопско детектиране на исхемична лезия беше № 49 с време на преживяване 7 часа (Таблица 1, Фигура 8).



**Фигура 8.** Случай № 49, с преживяемост от 7 часа - най-ранният период, през който може да бъде констатирана исхемичната лезия с макроскопски преглед. а. Разрез на малкия мозък, с видим кръвоизлив в IV-та мозъчна камера, където има дискolorитет (промяна на цвета) между най-повърхностния и по-дълбокия слой

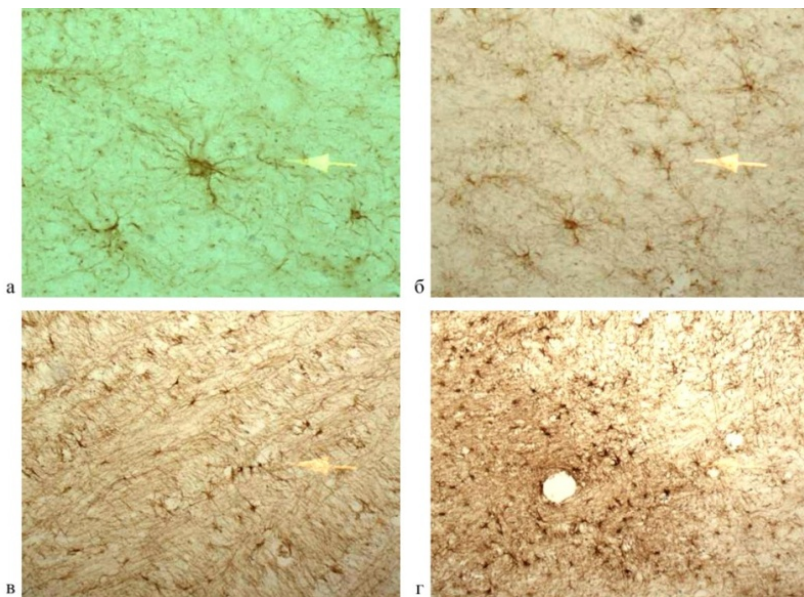
на кората. б. типично "dusky" - приглушено оцветяване на сивото мозъчно вещество в дълбочината на първия *sulcus* латерално от средната линия, ляво и дясно, т.е. на прехода между васкуларизационните области на предната и средната мозъчна артерия.

По отношение на микроскопската находка при ДХИЛ, некроза на невроните започва след първите 24-36 часа - **еозинофилна невронална дегенерация** (Фигура 13). Клетъчната реакция т.е. миграцията на неутрофилни левкоцити започва още 1-2 часа след некрозата, а през първите 18-24 часа започва пролиферация и активиране на микроглиални клетки - CD68-имунореактивни макрофаги. Наличието на хипертрофни астроцити - GFAP-имунореактивни активирани астроцити може да се види след 4-6 дни на граничната зона.



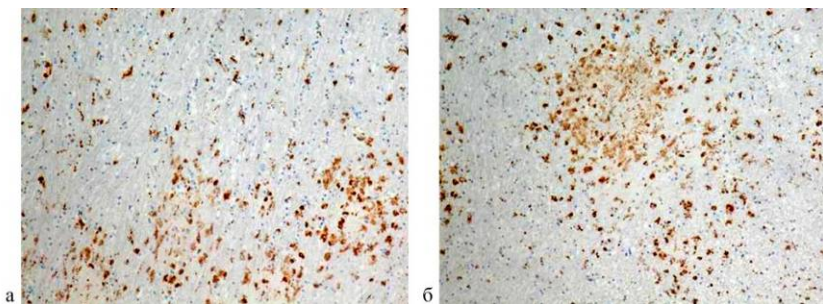
**Фигура 9.** Еозинофилна невронална дегенерация. (H&E, x400)

Астроглиалната реактивност или реакцията на астроцитите се изразява в увеличаване на техния брой - реактивна глиоза, промяна в морфологията (подуване) - хипертрофия, както и в имунореактивност - реактивните астроцити стават GFAP-позитивни (Фигура 10).



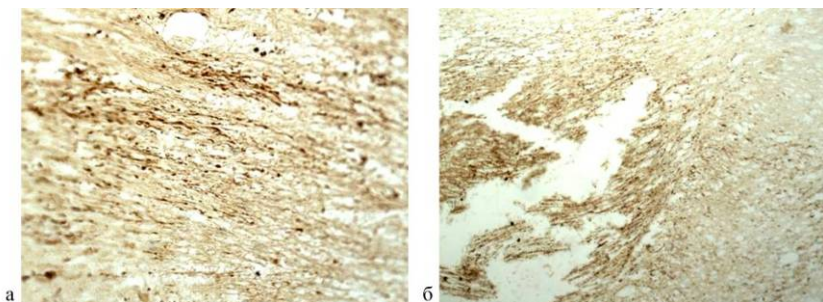
**Фигура 10.** Случай № 52: а. Хипертрофен астроцит и GFAP-имунореактивен астроцит. б. Мрежа от фибриларни астроцити в *pons*, в която се разграничават няколко хипертрофни астроцити; Случай № 48: в. Същите находки в *Corpus callosum*; г. Значителна реактивна астроглиоза, присъствие на няколко хипертрофни и имунореактивни астроцити около фокална лезия. В дясната част на изображението се вижда, че не съществува глиоза т.е. зона на разграничаване. (Имунохистохимичен метод с антитела срещу GFAP, x200).

По отношение на микроглиалната реактивност, смята се, че през първите 24 часа след травмата не съществува никаква микроглиална реакция, както по броя, така и по морфологията на микроглията. Реакцията започва след първите 36 часа, като агрегацията на микроглия около аксоналните кълба за първи път може да се види около 5-ия ден, а групирането на микроглия във форма на звезди може да се открие за първи път на 10-11 ден (Фигура 11).



**Фигура 11.** а. Значителна микроглиална реактивност, представена с увеличен брой CD68-имунореактивни клетки, които в началото са дифузно разпространени и мигриращи; б. След няколко дни имунореактивните микроглиални клетки се събират с оформяне на групи. (Имунохистохимичен метод с антитела срещу CD68, x200).

Както беше обяснено по-горе, през първите 6 часа след травмата, ДХИЛ може да се установи само чрез визуализиране на аксоналните увреждания с  $\beta$ -APP-имунохистохимия. Ако не съществува находка, която да отговаря на ясните критерии за диагностициране на ДАЛ, тогава говорим за ДХИЛ. При изследваните от нас случаи,  $\beta$ -APP-имунореактивност с типичен исхемичен вид и разпределение се получаваше 3 часа след травмата (Фигура 12), което отново потвърждава ролята на  $\beta$ -APP-имунохистохимичния метод като важен инструмент за визуализиране на исхемични промени в ранните часове след травмата.



**Фигура 12.** а. Случай № 37, с три часа преживяемост. Исхемична находка в *pons*, според външния вид и разположението на  $\beta$ -APP-имунореактивността; б. Случай № 46, с четири часа преживяемост. Исхемична  $\beta$ -APP-имунореактивност върху големи повърхности в проба от *Gyrus cinguli*. (Имунохистохимично изследване с антитела срещу  $\beta$ -APP, x200).

## IV.5. Биомеханично значение на ДАЛ

Друга голяма полемика в науката, свързана с ДАЛ е биомеханичното значение на ДАЛ. Въпросите, по които още се дискутира в научната общност и на които все още се търси отговор са следните:

1/. Дали ДАЛ се отличава с определено биомеханично значение, което би представлявало голямо предимство в съдебномедицинската практика?

2/. Каква е релевантността на ДАЛ при реконструкция на механизма на увреждането?

3/. Дали ДАЛ е по-характерна за отделни видове травматични прояви?

4/. Дали и в каква степен въз основа на диагностицирането на ДАЛ биха могли да се направят заключения за начина на получаване на увреждането (ПТП, удар или падане), което е от безспорно съдебномедицинско значение?

Механизмът на настъпване на ДАЛ днес е напълно изяснен. ДАЛ е репродуцирана на експериментални модели, като е установено, че чрез въздействието на силите на акцелерация-децелерация настъпват обикновено две увреждания, които от своя страна са и двете най-смъртоносни увреждания на главата: ДАЛ и акутният субдурален хематом (АСДХ). Ако АСДХ настъпва с по-краткосрочно действие (5-10 msec) на акцелерационно-децелерационните сили, но с по-голям интензитет, то ДАЛ настъпва с по-продължително действие на тези сили (20-25 msec), но с по-слаб интензитет. Подчертана е ролята на ангуларната или ротационната акцелерация, особено тази в коронална равнина, при възникване на ДАЛ.

От гледна точка на реални житейски ситуации, условия за по-краткосрочно въздействие на акцелерационни сили с висок интензитет настъпват при падане от височина, когато главата е изложена на бърза и силна децелерация поради удар в твърда повърхност. Ударът в деформиращи и често пъти по-меки повърхности, както се случва при ПТП, се приема, че удължава времетраенето на децелерацията и нейната сила, а така се създават условия за настъпване на ДАЛ.

Все пак, и до днес остава отворена полемиката за биомеханичното значение на ДАЛ, или за кои травматични увреждания е по-типична появата на ДАЛ. Основно, съществуват две течения в научната общност: първото обхваща учени, които се придържат до класическите открития и описания на ДАЛ и според които ДАЛ е травма, характерна за ПТП и за случаите на падане от голяма височина. Второто течение обхваща предимно учени, чиито резултати са получени след въвеждането на  $\beta$ -APP имунохистохимията при диагностицирането на ДАЛ и според които ДАЛ се среща и в случаи на обикновено падане, както и в случаи на удар.



Като се има предвид голямото съдебномедицинско значение на този аспект на ДАЛ, резултатите от нашето проучване са поставени в контекста на посочената полемика. С тази цел беше анализирана зависимостта на ДАЛ от вида на събитието, предизвикало травмата, като и, ролята на контактния феномен при поява на ДАЛ.

#### **IV.5. 1. Зависимост на ДАЛ от вида на събитието, предизвикало травмата**

Изследвана беше зависимостта на появата на ДАЛ от вида на събитието, по време на което е получена затворената травма на главата, разпределени в: пътнотранспортно произшествие, падане и удар (Таблица 6). Установено беше изключително преобладаване от 100 % на ДАЛ при шофьорите и значително преобладаване сред мотоциклетистите (75 %), както и при падане от височина над 2 метра (80 %).

**Таблица 6:** Представяне на зависимостта на ДАЛ от вида на събитието, предизвикало травмата

	Общо	ДАЛ	%	не ДАЛ	АЛ-ИСХ
<b>ПТП</b>	<b>49</b>	<b>26</b>	<b>53</b>	<b>17</b>	<b>6</b>
Пешеходец	26	13	50	12	1
Велосипедист	10	3	30	3	4
Мотоциклетист	4	3	75	1	0
Шофьор	5	5	100	0	0
Пътник отпред	2	1	50	0	1
Злополука с влак	2	1	50	1	0
<b>Падане</b>	<b>11</b>	<b>4</b>	<b>36</b>	<b>4</b>	<b>3</b>
Падане под 2 м.	6	0	0	4	2
Падане над 2 м.	5	4	80	0	1
<b>Удар</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>1</b>
<b>Общо</b>	<b>63</b>	<b>30</b>	<b>48</b>	<b>23</b>	<b>10</b>

Изследвайки зависимостта на появата на ДАЛ от вида на събитието, предизвикало травмата както и въз основа на резултатите от предишната таблица, събитията, предизвикали травмата и по-нататък са разделени по следния начин: пътнотранспортните произшествия са разделени на автомобилни пътнотранспортни произшествия и други, а случаите на падане от височина - на падане от малка височина, до 2 метра, и падане от значителна височина, над 2 метра.

**Таблица 7.** Анализ на зависимостта на ДАЛ от вида на събитието, предизвикало травмата.

	автомобилни ПТП	други ПТП	падане до 2 м.	падане над 2 м.	Удар	Общо
<b>ДАЛ случаи</b>	<b>6 (86%)</b>	<b>20 (48%)</b>	<b>0</b>	<b>4 (80%)</b>	<b>0</b>	<b>30</b>
<b>не ДАЛ случаи</b>	<b>1 (14%)</b>	<b>22 (52%)</b>	<b>6 (100%)</b>	<b>1 (20%)</b>	<b>3 (100%)</b>	<b>33</b>
<b>Общо</b>	<b>7 (100%)</b>	<b>42 (100%)</b>	<b>6 (100%)</b>	<b>5 (100%)</b>	<b>3 (100%)</b>	<b>63</b>

От Таблица 7 се вижда, че ДАЛ преобладава при автомобилните ПТП – 86%, както и при всяко падане от значителна височина (над 2 м) – 80%. ДАЛ изобщо не съществува при случаите на падане от собствена височина (до 2 м) и при случаите на удар.

Ако от анализа изключим пешеходците (26 случая), поради комбинирания начин на нараняване (първични наранявания, получени от удара на превозното средство, вторични поради изхвърлянето и третични поради падането върху твърда повърхност), останалите 37 случая са разделени главно в две основни категории. В първата категория се намират ПТП, причинени от моторни превозни средства и случаи на падане от значителна височина, при които е по-вероятна появата на ДАЛ. Във втората категория са поставени случаите, при които за механизма на нараняването от най-голямо значение е падането върху твърда повърхност, т.е. по-краткотрайното действие на акселерационните сили: падане от височина до 2 м, случаите на удар, свързан с падането, както и велосипедистите (Таблица 8). Установено беше наличието на статистически значима зависимост за появата на ДАЛ и двете категории травма, като появата на ДАЛ е значително по-честа при травмите от първа категория: пътнотранспортни произшествия, причинени от моторни превозни средства и падане от значителна височина ( $\chi^2 = 11.91$ ,  $cc = 1$ ,  $p = 0,0006 < 0.01$ , с корекция на Ят).

**Таблица 8:** Статистически анализ на зависимостта на ДАЛ и категорията на събитията, предизвикали травмата, категоризирани в зависимост от продължителността на действие на акселерационните сили.

Вид на събитие, предизвикало травмата	ДАЛ	Не ДАЛ	Общо
1. Категория (МПТП и ПЗВ)	14 (37,83%)	4 (10,82)	18 (48,65%)
2. Категория (Вел, ОП, Удар)	3 (8,11%)	16 (43,24%)	19 (51,35%)
<b>Общо:</b>	<b>17</b>	<b>20</b>	<b>37</b>

\* МПТП – транспортни произшествия, причинени от моторни превозни средства; ПЗВ - падане от значителна височина; Вел - велосипедисти; ОП - обикновено падане от собствена височина.



Появата пак на АСДХ при различните видове събития, предизвикали травма, е показана на Таблица 9. От таблицата се вижда, че АСДХ преобладава най-много при произшествия с велосипедисти, при падане от собствена височина, както и при случаи на нападение, свързано с удар и падане.

**Таблица 9:** Поява на АСДХ при пътнотранспортни произшествия, падане от височина и удар

	<b>Общо</b>	<b>АСДХ</b>	<b>%АСДХ</b>
<b>ПТП</b>	<b>61</b>	<b>20</b>	<b>33</b>
<b>пешеходец</b>	32	9	28
<b>велосипедист</b>	10	8	80
<b>мотоциклетист</b>	5	2	40
<b>шофьор</b>	7	1	14
<b>пътник, седящ отпред</b>	5	0	0
<b>злополука с влак</b>	2	0	0
<b>падане</b>	<b>16</b>	<b>8</b>	<b>50</b>
<b>падане под 2 м.</b>	6	4	67
<b>падане над 2 м</b>	10	4	40
<b>удар</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>67</b>
<b>общо</b>	<b>80</b>	<b>30</b>	<b>37.5</b>

Статистически беше проучено дали има връзка между появата на АСДХ и една от горните две категории събития, предизвикали травмата, с предположението, че появата на АСДХ е по-вероятна за случаи, при които в механизма на нараняването най-голяма е ролята на падането върху твърда повърхност, т. е. по-краткотрайното действие на акцелерационните сили: падане от височина до 2 м, случаи на удар, свързани с падане, както и при велосипедистите. Получена беше значителна статистическа зависимост между травмата, АСДХ и събитията, предизвикали травмата, при които в механизма на нараняване най-голямо влияние оказва падането върху твърда повърхност, т.е. по-краткотрайно действие на акцелерационните сили: велосипедисти, падане от малка височина и нападение ( $\chi^2 = 9.53$ ,  $cc = 1$ ,  $p = 0.0020 < 0.01$ , с Ят корекция).

**Таблица 10:** Съотношение между появата на АСДХ и определена категория на събития, предизвикали травмата, категоризирани в зависимост от продължителността на действие на акцелерационните сили.

Вид на събитието, предизвикало травмата	АСДХ	не АСДХ	Общо
1 Категория (МПТП и ПЗВ)	7 (14,58%)	22 (45,83%)	29 (60,42%)
2 Категория Вел ЛП, Удар	14 (29,17%)	5 (10,42%)	19 (39,58%)
Общо	21 (43,75%)	27 (56,25%)	48 (100%)

\* МПТП – транспортни произшествия, причинени от моторни превозни средства; ПЗВ - падане от значителна височина; Вел - велосипедисти; ЛП - леко падане от собствената височина

Накрая беше изследвана едновременната поява на ДАЛ и АСДХ. В Таблица 11 е представено сравнение на появата на ДАЛ и АСДХ сред изследваните случаи. Статистически беше изследвано, дали има зависимост между появата на АСДХ и появата на ДАЛ, като не е получена статистически значима зависимост ( $\chi^2 = 0,00$ ,  $cc = 1$ ,  $p = 0,9549 > 0,01$ , с корекция Ят).

**Таблица 11:** Сравнителен преглед на АСДХ и ДАЛ сред изследваните случаи.

	АСДХ	Не АСДХ	Общо
ДАЛ	15 (23,80%)	15 (23,80%)	30(47,61%)
Не ДАЛ	14 (22,22%)	19 (30,16%)	33 (52,38%)
	29 (46,03%)	34 (53,97%)	63 (100%)

Анализът на зависимостта на появата на ДАЛ от вида на травматичното събитие е в съгласие с ранните проучвания, според които ДАЛ рядко или изобщо не настъпва при падане, освен ако падането е от по-голяма височина. При тези проучвания се говори за почти ексклузивна поява на ДАЛ при ПТП.

Единични и изолирани случаи на ДАЛ при падане от малка височина или при удар, до сега се документирани в няколко публикации. Необходимо е обаче, да се имат предвид две неща: *първо*, всички тези случаи са обявени след въвеждането на  $\beta$ -APP-имунохистохимията при диагностицирането на ДАЛ, но преди да бъдат разпознати и утвърдени другите възможни причини за увреждане на аксоните, особено исхемията и *второ*: разнообразието в получените резултати преди всичко се дължи на различните критерии за диагностициране на ДАЛ. Следователно, няма достатъчно проучвания с добре документирани случаи на ДАЛ, получена при удар и падане, които да предизвикат съдебномедицински интерес при реконструкцията на механизма на травмата.

От казаното следва, че резултатите от нашето проучване по никакъв начин не поддържат твърдението за находка на ДАЛ при случаи на удар и при обикновено падане. Това, от своя страна може би увеличава биомеханичното значение на ДАЛ, но както вече е обявено в литературата, необходими са допълнителни проучвания, в които ДАЛ да бъде диагностицирана според точни критерии.

#### IV.5. 2. Роля на контактния феномен за появата на ДАЛ

При нашата работа ние изследвахме още един аспект, свързан с биомеханичното значение на ДАЛ, а именно, каква е ролята на контактния феномен за придобиване на ДАЛ. Експериментално върху примати е доказано, че не е необходимо да съществува директно действие на сила в областта на главата, за да настане ДАЛ, т.е. достатъчни са само силите на акцелерация. Ето защо, ние проучихме корелацията на ДАЛ с фрактурите на черепа, както и с наличието на фокални мозъчни увреждания, които са най-ясен показател за директно действие на сила с по-голям интензитет в областта на главата.

Зависимостта на появата на ДАЛ от фрактурата на черепа е показана на Таблица 12. Статистическият анализ показва, че няма статистически значима връзка между появата на ДАЛ и фрактурите на черепа ( $\chi^2 = 0.09$ ,  $cc = 1$ ,  $p = 0.7666 > 0.01$ ).

**Таблица 12:** Зависимост на появата на ДАЛ и фрактури на черепа.

ДАЛ-фрактури на черепа	Фрактури	Без фрактури	Общо
ДАЛ случаи	18 (28,56%)	12 (19,04%)	32 (20,63%)
не ДАЛ случаи	21 (33,33%)	12 (19,04%)	33 (30,15%)
Общо	39 (61,90%)	24 (38,09%)	63 (50,79%)

Зависимостта на появата на ДАЛ от фокалните мозъчни увреждания е показана в Таблица 13. Статистическият анализ не показва наличие на статистически значима връзка между появата на ДАЛ и фокалните мозъчни травми ( $\chi^2 = 2.35$ ,  $cc = 1$ ,  $p = 0,1255 > 0.01$ ).

**Таблица 13:** Зависимост на появата на ДАЛ и фокалните мозъчни увреждания.

ДАЛ-ФМУ-зависимост	ФМУ	без ФМУ	Общо
ДАЛ случаи	16 (25,39%)	14 (22,21%)	30 (47,61%)
не ДАЛ случаи	17 (26,98%)	16 (25,39%)	33 (52,38%)
Общо	33 (52,38%)	30 (47,61%)	63 (100%)

Статистическият анализ не показва значими разлики и затова не може да се говори за пряка връзка между появата на ДАЛ и фрактурите на черепа, или с други думи, ДАЛ може да настъпи независимо от това, дали има фрактури на черепа. По отношение наличието на фокални мозъчни травми, анализът показва, че най-многобройни са тези случаи, при които не се доказва ДАЛ, но съществуват фокални мозъчни увреждания. В едно друго проучване е показано статистически значимо по-малко разпространение на фрактури на черепа и контузии при пациенти, при които е доказано наличие на ДАЛ. Нашите резултати не разкриха влияние на фрактурите на черепа и на фокалните мозъчни увреждания върху появата на ДАЛ.

### IV.5. 3. Зависимост на ДАЛ от пола и възрастта

Разгледана беше появата и разпространението на ДАЛ по отношение на възрастта и пола. Пострадалите при отделните случаи, включени в проучването бяха на възраст от 5 до 94 години и бяха разделени на три възрастови групи, както е показано в Таблица 14. Статистически беше проучено, дали съществува зависимост между появата на ДАЛ и определена възрастова група. Не беше доказана статистически значима връзка на ДАЛ от възрастта ( $\chi^2 = 3.13$ ,  $ss = 2 = 0,2086$   $p > 0.01$ ).

**Таблица 14:** Зависимост от възрастта за появата на ДАЛ.

зависимост ДАЛ-възраст	от 5 до 25	от 25 до 50	от 50 до 94	Общо
ДАЛ случаи	9 (14,28%)	8 (12,69%)	13 (20,63%)	30 (47,61%)
Не ДАЛ случаи	4 (6,34%)	10 (15,87%)	19 (30,15%)	33 (52,38%)
Общо	13 (20,63%)	18 (28,57%)	32 (50,79%)	63 (100%)

Зависимостта на ДАЛ от пола е показана на Таблица 15. Статистическият анализ показва, че няма статистически значима връзка между появата на ДАЛ и пола ( $\chi^2 = 0.26$ ,  $ss = 1$ ,  $p = 0.6117 > 0.01$ ).

**Таблица 15:** Зависимост от пола за появата на ДАЛ.

зависимост ДАЛ-пол	мъже	жени	общо
ДАЛ случаи	22 (34,91%)	8 (12,69%)	30 (47,61%)
не ДАЛ случаи	26 (41,26%)	7 (11,11%)	33 (52,38%)
общо	48 (76,19%)	15 (23,80%)	63 (100%)

#### IV.6. Клинично - патологична корелация при ДАЛ

Патологичните критерии за ДАЛ са изяснени в литературата и бяха обсъдени по-горе, но за клиничните критерии за диагностициране на ДАЛ, както и за клинично-патологичната корелация, т.е. съотношението клиничен – патологичен резултат съществуват най-малко коментари в литературата.

В нашето изследване, като два клинични параметъра, които са най-индикативни за степента на увреждане на мозъчната функция, в корелация с невропатологичния резултат, са анализирани: дълбочина на комата и време на преживяване.

В Таблица 16 е показано състоянието на съзнанието при случаите с ДАЛ, изразено чрез стойностите на GCS, като ДАЛ е степенувана според степените, определени от Адамс и сътр. през 1989 г.

**Таблица 16.** Корелация между степента на ДАЛ и състояние на съзнанието, изразена чрез стойностите на GCS.

ДАЛ-Кома корелация	GCS = 13 - 15	GCS =9 - 12	GCS = 3 - 8	Общо
ДАЛ 1	1	3	9	13
ДАЛ 2	0	2	7	9
ДАЛ 3	0	0	8	8
Общо	1	5	24	30

Резултатите от Таблица 16 показват, че при 24 от случаите на ДАЛ (80% от 30) пострадалите се намират в непосредствена дълбока кома.

Това означава, че всички 30 случая с ДАЛ са били с пряко засегнатото съзнание, като при 80% от тях съществува състояние на непосредствена дълбока кома с GCS по-малко или равно на 8 (8 Glasgow Coma Score – GCS, според Teasdale and Jennett 1974). При останалите 20 % присъстват по-високи от 8 стойности на GCS, или по-малки увреждания на съзнанието, като при тези случаи са доказани първа и втора степен на ДАЛ, но при нито един от тях не е доказана най-тежката трета степен на ДАЛ.

Следователно, нашите резултати показват, че наличието на кома е най-постоянният спътник на ДАЛ и може би най-добрият клиничен показател за степента на ДАЛ.

На Таблица 17 е даден сравнителен преглед на състоянието на съзнанието при всички изследвани 63 случая, чието време на преживяване е повече от 2 часа. Статистическият анализ показва наличие на статистически значима връзка между появата на ДАЛ и появата на кома, т.е. появата на кома е значително по-честа при случаите, диагностицирани с ДАЛ ( $\chi^2 = 29,99$ ,  $ss = 2$ ,  $p < 0,00001$ ).

**Таблица 17:** Сравнителен преглед на състоянието на съзнанието при случаите с ДАЛ, без ДАЛ и с АЛ.

	Кома и сопор	Сътресение на мозъка и сомн.	Общо
ДАЛ- случаи	28 (44,43%)	2 (3,17%)	30 (47,61%)
без ДАЛ- случаи	7 (11,10%)	16 (25,39%)	23 (36,50%)
АЛ - случаи	10 (15,87%)	0	10 (15,87%)
Общо	45 (71,42%)	18 (28,57%)	63 (100%)

Статистическият анализ показва ясно изразена зависимост между съществуването на ДАЛ и АЛ със състоянието на кома. Това показва, че увреждането на аксоналните влакна, независимо дали е от травматичен или исхемичен произход, корелира с наличието на кома. По тази причина беше проведено допълнително изследване на връзката между състоянието на кома и положителната реакция за  $\beta$ -APP на патохистологичния субстрат за всички разгледани 63 случая. Резултатите са представени на Таблица 18. Статистически бе установено наличието на значителна зависимост между появата на кома и съществуването на  $\beta$ -APP позитивност на патохистологичния субстрат, т.е. при случаите на кома е много по-честа и по-характерна появата на  $\beta$ -APP-имунореактивност, която от своя страна е пряк индикатор за увреждане на аксоналните влакна ( $\chi^2 = 29.83$ ,  $ss = 2$ ,  $p < 0,00001$ ).

**Таблица 18:** Представяне на зависимостта на състоянието на кома от  $\beta$ -APP позитивността на патохистологичния субстрат.

	Кома и сопор	Сътресение на мозъка и сомн.	Общо
$\beta$ -APP позитивност	38 (60,31%)	2 (3,17%)	40 (63,49%)
$\beta$ -APP негативност	7 (11,10%)	16 (25,39%)	23 (36,50%)
Общо	45 (71,42%)	18 (28,57%)	63 (100%)

Друг безспорен показател за степента на мозъчно увреждане е времето на преживяване след получаване на травмата. В тази връзка, беше проведено изследване на корелацията между ДАЛ и времето на преживяване, като резултатите са показани на Таблица 19. По отношение на времето на преживяване, изследваните случаи са разделени в три групи: с преживяване до 24 часа, до 1 седмица и до 1.5 месеца. Статистическият анализ не показва наличие на статистически значима връзка между появата на ДАЛ и времето на преживяване ( $\chi^2 = 4.75$ ,  $ss = 2$ ,  $p = 0.0929 > 0.01$ ).

**Таблица 19.** Съотношение между съществуването на ДАЛ и времето на преживяване.

ДАЛ и време на преживяване	до 24 часа	до 1 седмица	до 1,5 месеца	Общо
ДАЛ- случаи	6	14	10	30
не ДАЛ- случаи	14	8	11	33
Общо	20	22	21	63

От Таблица 19 е видимо, че от общо 30 случая с доказана ДАЛ, само 6 (20% от 30) са починали през първите 24 часа, за разлика от случаите без ДАЛ, където от общо 33 случая 14 (42%) са починали през първите 24 часа. Анализът може да се представи и по следния начин: от 20-те случаи, които са починали през първите 24 часа, само при 6 (30%) има поява на ДАЛ, докато за 22 случая, които са преживели до 1 седмица, при 64% е констатирана поява на ДАЛ. Дали е направен по единия или по другия начин, този анализ несъмнено показва, че съществуването на ДАЛ не е фактор, решаващ за краткотрайното преживяване и настъпване на смърт в първите 24 часа (въпреки че несъмнено е фактор за тежкото нарушение на мозъчната функция, представено чрез състоянието на кома).

Следователно, нашите резултати показват, че наличието на кома е най-постоянният спътник на ДАЛ и може би най-добрият клиничен показател за степента на ДАЛ. Въпреки, че ДАЛ е несъмнено важен фактор за тежкото нарушаване на мозъчната функция, демонстрирано чрез дълбочината на комата, резултатите от нашето проучване показват, че ДАЛ не е решаващ фактор за краткотрайно преживяване и настъпване на смъртта в първите 24 часа.

### **Сътресението на мозъка като най-ниска степен на ДАЛ**

Сътресението на мозъка и ДАЛ могат да бъдат представени като противоположни страни на един широк спектър от дифузни мозъчни увреждания, получени в резултат от различното въздействие на един и същ тип акцелерационно-децелерационни или ротационни сили, както и от продължителността и посоката на действие на тези сили. С други думи, най-тежката форма на сътресение на мозъка може да се смята за аналог на най-ниската степен на ДАЛ.

В литературата са представени резултати от аутопсия на пет лица, починали по други причини, но на които приживе е констатиран синдрома сътресение на мозъка. При тези случаи е установена мултифокална аксонална лезия. Днес е постигнато възпроизвеждане на сътресението на мозъка по експериментален път, чрез въздействие на ротационно ускорение

върху главата на прасе, като при невропатологичния преглед, направен една седмица след травмата, била констатирана ДАЛ.

От тези изследвания става ясна аналогията между сътресение на мозъка и ДАЛ. Настъпването на краткотрайно или продължително (до няколко часа) безсъзнание при сътресение на мозъка, ретроградната и антероградната амнезия, както и всички други симптоми и признаци, които обхващат синдрома сътресение на мозъка, от гледна точка на аналогията с ДАЛ представляват една по-ниска степен на манифестация на обратимо функционално увреждане на аксоналните влакна. Докато загубата на съзнание при сътресението на мозъка е моментална, но краткосрочна и обратима, при ДАЛ загубата на съзнание също е моментална и непосредствена, но продължава в кома, трайно вегетативно състояние или смърт. Важно е, че и при двете състояния няма луциден интервал, т.е. загубата на съзнание става непосредствено след придобиване на травмата.

## VI. ИЗВОДИ

От проведените изследвания могат да се направят следните изводи:

1. Дифузната аксонална лезия обхваща 48% от общата патология на затворената травма на главата, т.е. тя присъства при всеки втори случай на затворена ЧМТ. ДАЛ е първична дифузна мозъчна травма, която може да предизвика тежко нарушаване на мозъчната функция, а от съдебномедицински аспект - може да представлява конкретна причина за смърт.

2. Дифузна аксонална лезия като единствена находка, с която може да се обясни причината за мозъчното увреждане и конкретната причина за смъртта, настъпва при една пета от всички случаи на затворена ЧМТ. В тези случаи, за диагностицирането на ДАЛ и съответно, за определянето на конкретната причина за смъртта, е необходимо да се проведе цялостен съдебномедицински невропатологичен преглед.

3. Дифузната аксонална лезия представлява акцелерационно-децелерационна травма, която обикновено настъпва при ПТП, с ексклузивна застъпеност при шофьорите, характерна също и за случаи на падане от голяма височина (над 2 метра). Другият вид акцелерационно-децелерационна травма - акутният субдурален хематом, обикновено се появява в случаи на падане от малка височина (до 2 метра), към които спадат и всички случаи на удар с падане и ПТП, при които най-голяма е ролята на падането, характерно за велосипедистите.

4. Най-постоянният клиничен параметър за откриване на ДАЛ е непосредственото и дълбоко нарушаване на съзнанието. Съществува ясна



корелация между наличието на кома и аксоналните увреждания както от травматичен, така и от исхемичен вид.

5. ДАЛ не е решаващ фактор за времето на преживяване през първите 24 часа. В този период от решаващо значение са вторичните травми като: повишено вътречерепно налягане, предизвикано от едем на мозъка; хипоксично-исхимична лезия като резултат от увеличеното ВЧН и глобалната исхемия поради намаленото перфузионно преминаване.

6. Наличието на ДАЛ от съдебномедицинска гледна точка представлява абсолютно доказателство за витална реакция, или за преживяване от най-малко 2-3 часа.

7.  $\beta$ -APP-имунохистохимията е важен инструмент за съдебномедицинската невропатология, с който недвусмислено се доказва:

1). Че има увреждане на мозъка, а при правилно взети проби от мозъка и правилно тълкуване на микроскопските находки, може да се установи дали увреждането има травматичен или исхемичен произход.

2). Че мозъчното увреждане е настъпило приживе, или представлява абсолютен знак за витална реакция, което има голямо съдебномедицинско значение.

3). Че времето на преживяване посттравматично е поне 2-3 часа.

4). Въз основа на развитието на аксоналната патология може да се установи давността на травмата.

8. В отсъствие на видимо фокално увреждане при фатална травма на главата, е важно да се прилагат имунохистохимични методи за визуализиране реакцията на микроглията и астроцитите, което позволява определяне мястото на травмата и затова е от неоспоримо съдебномедицинско значение. Също така, използването на CD68- и GFAP-имунохистохимията може да бъде релевантен показател за давността на травмата, което още повече подчертава нейното съдебномедицинско значение.

## **ПРИНОСИ:**

1. Убедително е показано, че във всекидневната съдебномедицинска практика, при всеки случай на съмнение за наличие на мозъчна травма, е необходимо да се извърши подробен съдебномедицински-невропатологичен преглед, защото само чрез него може да се констатира наличието на дифузно мозъчно увреждане, което не може да се диагностицира макроскопски - **потвърдителен принос**.

2. Доказано е, че в съдебната медицина констатациите за акутен субдурален хематом или за дифузна аксонална лезия са от практическо значение за реконструиране механизма на получаване на травмата, а именно: наличието на АСДХ указва на травматично събитие с бърза децелерация като удар или падане от малка височина, докато наличието на ДАЛ е по-характерно за пътнотранспортни произшествия и падане от значителна височина - **потвърдителен принос**.

3. Доказано е, че при затворените травми на главата е възможно сила с малък интензитет, включително и такава, която не може да предизвика черепни фрактури, все пак да доведе до летален изход, което е от огромно значение за всекидневната съдебномедицинска практика - **потвърдителен принос**.

4. За първи път е доказана статистически ясна връзка между изпадането в кома и увреждането на аксоните, както от травматичен, така и от исхемичен произход, което може да спомогне за изясняване генезиса на комата - **оригинален принос**.

5. Оригинален резултат от нашето изследване е, че леталният изход при затворените травми на главата се дължи основно на вторично индуцирани увреждания като оток, исхемия и повишено вътречерепно налягане, което доказва, че за спасяването на живота при затворените ЧМТ през първите 24 часа, усилията на неврохирурзите трябва да бъдат насочени към регулиране на ВЧН - **оригинален принос**.

6. За първи път е показано, че наличието на ДАЛ е доказателство за витална реакция, т.е. за пост-травматично време на преживяване от най-малко 2-3 часа, което е от голяма полза за ежедневната съдебномедицинска практика - **оригинален принос**.

7. Показано е, че комбинираното прилагане на  $\beta$ -APP-, CD68- и GFAP-имунохистохимични изследвания може да бъде релевантен показател за давността на травмата, което също е от несъмнено значение за съдебната медицина - **потвърдителен принос**.

## ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИЯТА:

1. **Davceva N**, Janevska V, Ilievski B, Spasevska L, Popeska Z. Dilemmas concerning the diffuse axonal injury as a clinicopathological entity in forensic medical practice. *Journal of Forensic and Legal medicine* 2012, **19**: 413-418. doi:10.1016/j.jflm.2012.04.011., IF 0.856
2. **Davceva N**, Janevska V, Ilievski B, Petrushevska G, Popeska Z. The occurrence of acute subdural haematoma and diffuse axonal injury as two typical acceleration injuries. *Journal of Forensic and Legal medicine*. In Press, Available online 23 May 2012; doi: 10.1016/j.jflm.2012.04.022. IF 0.856
3. **Davceva N**. Dilemmas surrounding the occurrence mechanism of cerebral diffuse vascular injury. *Rom J Leg Med* 2010, **2**: 115-120. doi: 104323/rjlm.2010.115. IF 0.303
4. **Davceva N**, Janevska V, Ilievski B, Spasevska L, Jovanovic R. The importance of the detail forensic-neuropathological examination in the determination of the diffuse brain injuries. *Soud Lek* 2012, **57** (1): 2-6.
5. **Davceva N**, Dimitrova M, Kadiyski D, Grozeva M, Basheska N. The role of the beta-amyloid precursor protein in the diagnosis of the diffuse axonal injury. *Acta Morphologica et Anthropologica* 2015, **21** (in press)
6. **Davceva N**, Basheska N, Balazic J. Diffuse axonal injury - a clinicopathological entity in closed head injuries. Submitted in American Journal of Forensic medicine and pathology. October 2014.

## УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ ПО ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИЯТА:

**Davceva N**, Duma A. The importance of the detail forensic-neuropathological examination of the brain damage. The 3<sup>rd</sup> annual meeting of the Balkan Academy of Forensic Sciences. Constanta. 2-5 June 2005. Romania.

**Davceva N**, Duma A, Boskovski K, Dika A, Stankov A. Die traumatischen diffusen Hirnschadigungen – wichtiger Faktor fur die Prognose geschlossener Kopfverletzungen. 85 Jahrestagung der DGRM und DNA in Forensic. Innsbruck. 26-30.09.2006.

**Davceva N**, Duma A, Dika A, Boskovski K, Stankov A. Traumatic diffuse brain injuries – important factor regarding the outcome of the closed head injuries. 15<sup>th</sup> International Meeting on Forensic Medicine. Alpe-Adria-Pannonia. Pula 2006. Croatia.

**Davceva N**, Duma A, Dika A, Jakovski Z, Stankov A. Legal Medicine Importance of DAI – Balkan versus World experiences. The 4<sup>th</sup> annual meeting of the Balkan Academy of Forensic Sciences. Stara Zagora 8-11 June. 2006. Bulgaria.

**Davceva N**, Boskovski K, Dika A, Stankov A. Biomechanical significance of DAI. 5-th Congress of the Balkan Academy of Forensic Sciences. 3-7 June 2007. Ohrid. Republic of Macedonia.

**Davceva N**, Duma A, Chakar Lj, Pavlovski G, Poposka V, Janeska B. The occurrence of acute subdural hementia and diffuse axonal injury as two typical acceleration injuries. 21<sup>st</sup> International Meeting on Forensic Medicine. Alpe-Adria-Pannonia. Sarajevo, May 30<sup>th</sup>-June 2<sup>nd</sup> 2012.

**Davceva N**, Dimitrova M, Kadiyski D, Grozeva M, Basheska N. The role of the beta-amyloid precursor protein in the diagnosis of the diffuse axonal injury. VI-та Национална конференция с международно участие “Морфологични дни”, София. 6-8 юни 2014 г.

## **NEUROMORPHOLOGY AND FORENSIC SIGNIFICANCE OF DIFFUSE AXIAL LESION**

### **Summary**

With the introduction of the concept of focal and diffuse brain injuries in the past 20 years, it became clear that the outcome of a head injury does not depend so much on the extensity of the focal injury, as on the occurrence of diffuse brain injuries. Diffuse axonal injury (DAI) is a clinical-pathological entity clinically characterized by an immediate and prolonged unconsciousness after a mechanical impact to the head, typically without any lucid interval, leading to severe brain failure, vegetative state and death, and pathologically defined by a diffuse damage of axonal fibres inside the white matter, including the fibre tracts and the brain stem.

The aim of the present thesis is to perceive the incidence and distribution of DAI in the overall pathology of closed head injuries, and to emphasize the significance of the complete forensic-neuropathological examination (FNE) in the process of its diagnosis. For this aim, we analyzed the appearance and distribution of DAI on 63 cases with fatal non-missile head injury. To all included cases a complete FNE was performed.

According to our results, DAI has an incidence of about 30-50% in the pathology of the closed head injury. It is an acceleration-deceleration injury that typically occurs in road traffic accidents and in the falls from a considerable height (above 2 meters) but is not typical for the cases of simple falls or assaults. Therefore, DAI is more characteristic for the traumatic events related with a longer duration of the acceleration forces, whereas the other acceleration injury – the acute subdural hematoma (ASDH) is more characteristic for the events with short duration of the acceleration forces. There is no statistically significant simultaneous occurrence of DAI and ASDH. Furthermore, DAI as a sole feature and the only explanation for the impairment of the brain function and also, as the cause of death, can be found in every fifth case of closed head injury and its presence can be detected only by a complete FNE. The most constant clinical parameter accompanying DAI is the immediate and deep coma. Our study revealed a clear correlation between the coma and the damage of axonal fibres of both traumatic and ischemic origin. By exploring the clinical-pathological correlations of DAI, we showed that DAI is not a significant factor to the short survival (i.e. to the fatal outcome) in the first 24 hours, but is a significant factor for the severity of the impairment of brain function. This finding is of a huge medico-legal importance. On the other hand, a verified presence of DAI upon the FNE, is an absolute sign of a vital reaction, and also for the time of survival of at least 2-3 hours. Finally,  $\beta$ -APP immunohistochemistry proved to be an important tool in hands of the forensic neuropathologist which certain-

ly demonstrates that: there has been the injury of the brain; the origin of the axonal damage (is it traumatic or ischemic) and that the injury has occurred intra-vitaly, which is of a big medico-legal relevance. Also, the time course of the axonal pathology revealed by  $\beta$ -APP expression can point to the age of the injury, which is also of a huge significance for forensic medicine.