



UNIVERSITATEA „TRANSILVANIA” DIN BRAŞOV

FACULTATEA DE MEDICINA

***MICROCITOARHITECTONICA SI CIRCULAŢIA
NEUROHEMALA A GLANDEI PINEALE IN DEZVOLTARE
ONTOGENETICA***

TEZA DE DOCTORAT

REZUMAT

***MICROCITOARCHITECTONICS AND NEUROHEMAL
CIRCULATION OF THE PINEAL GLAND IN ONTOGENETIC
DEVELOPMENT***

PhD THESIS

ABSTRACT

COORDONATOR:

Prof. Univ. dr. ONISĂI L. Lazăr

AUTOR:

Asist. Univ. dr. TOMA Sebastian

BRAŞOV – 2012

MINISTERUL EDUCAȚIEI, CERCETĂRII, TINERETULUI SI SPORTULUI
UNIVERSITATEA „TRANSILVANIA” DIN BRAȘOV

BRAȘOV, B-DUL EROILOR NR. 29 – 500036, TEL.0040-268-413000, FAX 0040268-
410525

RECTORAT

COMPONENTA COMISIEI DE DOCTORAT

Numita prin Ordinul Rectorului Universității „Transilvania” din
Brașov nr. 5415 / 25.09.2012

PREȘEDINTE: - Prof. Univ. Dr. Liliana ROGOZEA
Facultatea de Medicina
Universitatea „Transilvania” din Brașov

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC: - Prof. Univ. Dr. Lazăr ONISAI
Universitatea „Transilvania” din Brașov

REFERENȚI: - Prof. Univ. Dr. Petru BORDEI
Universitatea „OVIDIUS” din Constanta
- Prof. Univ. Dr. Dan Marcel ILIESCU
Universitatea „OVIDIUS” din Constanta
- Prof. Univ. Dr. Cosmin MIHALACHE
Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu

Data, ora si locul susținerii publice a tezei de doctorat: **13.12.2012**, ora **10:00**, **Corpul K – sala KP18**.

Va rog sa transmiteți in timp util aprecierile sau observațiile dumneavoastră la următoarele date de contact: sebitom2002@yahoo.com; 0040-722400050.

Totodată va invitam sa luați parte la ședința publica de susținere a tezei de doctorat!

CUPRINS

PREFAȚA	PAG. 11
----------------	----------------

PARTE GENERALA

Capitolul I – INTRODUCERE	PAG. 13
Capitolul II – DATE DIN LITERATURA	PAG. 14
II.1. ISTORIC	PAG. 14
II.2. EMBRIOLOGIA GLANDEI PINEALE	PAG. 14
II.3. ANATOMIE MACROSCOPICA	PAG. 15
II.4. ANATOMIE MICROSCOPICA	PAG. 15
II.5. VASCULARIZAȚIE	PAG. 17
II.6. INERVAȚIE	PAG. 18
Capitolul III – ASPECTE BIOCHIMICE	PAG. 21
III.1. HORMONI	PAG. 21
III.2. BIOSINTEZA MELATONINEI	PAG. 21
III.2.1. VARIAȚII IN SINTEZA DE MELATONINĂ	PAG. 22
III.2.2. RECEPTORII MELATONINEI	PAG. 22
III.3. HORMONII EPIFIZARI PEPTIDICI	PAG. 23
Capitolul IV – ASPECTE FIZIOLOGICE	PAG. 24
IV.1. REGLAREA RITMURILOR CIRCADIENE	PAG. 24
IV.2. LUMINA, GLANDA EPIFIZA SI RITMURILE BIOLOGICE	PAG. 24
IV.3. EFECTE AUTOCRINE / PARACRINE	PAG. 25
IV.4. MODULAREA NEUROTRANSMISIILOR	PAG. 25
IV.5. EFECTELE MELATONINEI ASUPRA	PAG. 25

SISTEMULUI IMUNITAR	
IV.6. PROPRIETATEA ANTIOXIDANTA /	PAG. 25
ANTIIMBATRANIRE A MELATONINEI	

PARTE SPECIALA

Capitolul V – IPOTEZE DE LUCRU	PAG. 28
Capitolul VI – SCOPUL STUDIULUI / OBIECTIVE	PAG. 30
Capitolul VII – MATERIAL SI METODE	PAG. 31
Capitolul VIII – REZULTATE - ANATOMIE	PAG. 35
MACROSCOPICA	
Capitolul IX – REZULTATE	PAG. 36
MICROCITOARHITECTONICE SI DE CIRCULAȚIE	
NEUROHEMALA	
IX.1. REZULTATE - GRUP / CATEGORIE DE	PAG. 36
VÂRSTA 0-9 LUNI	
IX.1'. CONCLUZII DE ETAPA	PAG. 36
IX.2. REZULTATE – GRUP / CATEGORIE DE	PAG. 37
VÂRSTA NOU-NĂSCUȚI	
IX.2'. CONCLUZII DE ETAPA	PAG. 37
IX.3. REZULTATE – GRUP / CATEGORIE DE	PAG. 38
VÂRSTA COPII	
IX.3'. CONCLUZII DE ETAPA	PAG. 38
IX.4. REZULTATE – GRUP / CATEGORIE DE	PAG. 39
VÂRSTA ADULȚI	
IX.4'. CONCLUZII DE ETAPA	PAG. 39
Capitolul X – DISCUȚII	PAG. 40

X.1. EMBRIOLOGIE	PAG. 40
X.2. ANATOMIE	PAG. 42
X.3 EFECTE BIOLOGICE	PAG. 43
X.4. SIMPTOMATOLOGIA LEZIUNILOR NEOPLASMICE PINEALE	PAG. 45
X.5. MARKERI BIOCHIMICI AI PINELOAMELOR	PAG. 45
Capitolul XI – CONCLUZII	PAG. 46
Capitolul XII – BIBLIOGRAFIE	PAG. 48
ABREVIERI	PAG. 58
REZUMAT IN LIMBA ROMANA	PAG. 59
REZUMAT IN LIMBA ENGLEZA	PAG. 60
CURRICULUM VITAE – LIMBA ROMANA	PAG. 61
CURRICULUM VITAE – LIMBA ENGLEZA	PAG. 69

CONTENTS

PREFACE	PAG. 11
----------------	----------------

GENERAL PART

Chapter I – INTRODUCTION	PAG. 13
Chapter II - LITERATURE DATA	PAG. 14
II.1. HISTORY	PAG. 14
II.2. PINEAL GLAND EMBRYOLOGY	PAG. 14
II.3. MACROSCOPIC ANATOMY	PAG. 15
II.4. MICROSCOPIC ANATOMY	PAG. 15
II.5. VASCULATURE	PAG. 17
II.6. INNERVATION	PAG. 18
Chapter III - BIOCHEMICAL ASPECTS	PAG. 21
III.1. HORMONES	PAG. 21
III.2. MELATONIN BIOSYNTHESIS	PAG. 21
III.2.1. VARIATIONS IN SYNTHESIS OF MELATONIN	PAG. 22
III.2.2. MELATONIN RECEPTORS	PAG. 22
III.3. PEPTIDIC EPIPHYSEAL HORMONES	PAG. 23
Chapter IV – PHYSIOLOGICAL ASPECTS	PAG. 24
IV.1. CIRCADIAN RHYTHMS	PAG. 24
IV.2. LIGHT, BIOLOGICAL RHYTHMS AND EPIPHYSIS GLAND	PAG. 24
IV.3. AUTOCRINE / PARACRINE EFFECTS	PAG. 25
IV.4. MODULATION OF NEUROTRANSMISSION	PAG. 25
IV.5. MELATONIN EFFECTS ON IMMUNE SYSTEM.	PAG. 25

IV.6. THE ANTIOXIDANT /ANTIAGING EFFECT OF MELATONIN	PAG. 25
---	----------------

SPECIAL PART

Chapter V - ASSUMPTIONS	PAG. 28
Chapter VI - STUDY PURPOSE / OBJECTIVES	PAG. 30
Chapter VII - MATERIAL AND METHODS	PAG. 31
Chapter VIII - RESULTS – MACROSCOPIC ANATOMY	PAG. 35
Chapter IX – MICROCITOARCHITECTONIC AND NEUROHEMAL CIRCULATION RESULTS	PAG. 36
IX.1. RESULTS - GROUP AGE 0-9 MONTHS	PAG. 36
IX.1'. CONCLUSION OF PHASE	PAG. 36
IX.2. RESULTS - GROUP AGE NEWBORN	PAG. 37
IX.2'. CONCLUSION OF PHASE	PAG. 37
IX.3. RESULTS - GROUP AGE CHILDREN	PAG. 38
IX.3'. CONCLUSION OF PHASE	PAG. 38
IX.4. RESULTS – GROUP AGE ADULTS	PAG. 39
IX.4'. CONCLUSION OF PHASE	PAG. 39
Chapter X - DISCUSSION	PAG. 40
X.1. EMBRYOLOGY	PAG. 40
X.2. ANATOMY	PAG. 42
X.3 BIOLOGICAL EFFECTS	PAG. 43
X.4. SYMPTOMATOLOGY OF PINEAL NEOPLASMIC INJURIES	PAG. 45
X.5. BIOCHEMICAL MARKERS OF PINEALOMAS	PAG. 45
Chapter XI - CONCLUSIONS	PAG. 46
Chapter XII - BIBLIOGRAPHY	PAG. 48

ABBREVIATIONS	PAG. 58
ROMANIAN ABSTRACT	PAG. 59
ENGLISH ABSTRACT	PAG. 60
CURRICULUM VITAE - ROMANIAN	PAG. 61
CURRICULUM VITAE – ENGLISH	PAG. 69

PREFAȚĂ

Ideea de a concepe o teza de doctorat având titlul „Microcitoarhitectonica și circulația neurohemala a glandei pineale în dezvoltare ontogenetică” mi-a venit plecând de la mai multe considerente.

Unul dintre motivele cercetării mele pleacă din penuria de informații actualizate legate de importanța derulării filmului momentelor ontogenetice ale glandei epifize în contextul influențelor multiple și complexe endocrine pe care secreția pineala le are asupra organismului.

Ideea vehiculată frecvent ca epifiza reprezintă un așa-zis „al treilea ochi” este fundamentată pe substratul anatomo-fiziologic pe care se bazează impactul iluminării de diferite grade asupra ritmurilor biologice circadiene, sezoniere și de adaptare la modificarea de fus orar.

Un alt considerent pentru care m-am orientat către acest studiu al glandei pineale a plecat de la o afirmație devenită clasică în literatura de specialitate conform căreia evoluția fiziologică microcitoarhitectonica a epifizei merge către depunerea de diferite tipuri de saruri organice, ce au ca și consecință formarea unor concrețiuni calcare, fapt ce nu afectează în vreun fel capacitățile secretorii modulatorie epifizare.

O alta axă de cercetare este constituită de studiul interconexiunilor neuroendocrine ale epifizei, pe de o parte cu structurile nervoase, pe de alta parte prin efectele biologice considerabile.

Pe de alta parte, teza de doctorat abordează potențialul terapeutic reprezentat de către melatonină în cazul unor maladii grave de tipul neoplasmelor cu condiționare endocrină.

În aceeași direcție de cercetare, teza urmărește posibilul impact benefic al perfuziilor cu melatonină pentru restabilirea fiziologiei ritmurilor somn-veghe, dar și în scopul adaptării organismului într-un mod foarte rapid la schimbările de fus orar sau climatice bruște.

Studiul momentelor ontogenetice de tip fetal, de nou-născut, de copil, respectiv adult și senescent își propune să explice anumite variații fiziologice de acomodare în momente de schimbare a statusului endocrin de fond (ex. Apariția pubertății, respectiv instalarea climaxului).

Un capitol aparte este reprezentat de implicarea într-un proiect comun cu departamentul de informatică al Universității Transilvania Brașov, la realizarea softului, prin furnizarea de imagini macroscopice, precum și de secțiuni microscopice transversale, paralele la diferite niveluri epifizare.

Astfel am coparticipat la generarea programului de proiectare a unei structuri spațiale tridimensionale pentru regiunea pinealo-diencefalică.

PARTE GENERALA

Capitolul I – INTRODUCERE

În evoluția studiului epifizei se deosebesc trei perioade istorice conform teoriei lui Kappers.

În evoluția studiului epifizei, Kappers deosebește trei perioade istorice. Prima este aceea a noțiunilor superstițioase iar a doua etapă (prima jumătate a secolului XX) corespunde studiilor de anatomie comparată, embriologie, histologie și primelor experiențe de pinealectomie. În 1905 Studnicks a definit fotosensibilitatea și funcția secretorie a glandei pineale, pe care o asociază cu „al treilea ochi” (organul parietal sau frontal).

A treia etapă istorică corespunde studiilor de biochimie, farmacologie și fiziologie ale epifizei (a 2-a jumătate a secolului XX).

La noi în țară C.I.Parhon a obținut rezultate deosebite în studiul epifizei, cu larg ecou internațional, publicând în 1938 primul studiu privind glanda pineală din punct de vedere endocrinologic.

Milcu, Pavel și Neacșu au demonstrat existența în glanda pineală la mamifer și om a unui hormon peptidic de tip arginin vasotocin.

Cercetarea mea se constituie într-un studiu de macro și microanatomie precum și al circulației neurohemale a glandei pineale în contextul efectelor biologice importante și a controlului ritmurilor biologice.

În acest sens, am luat în studiu evoluția glandei pineale din perioada fetală până la cea de adult, folosind un material exclusiv uman mai puțin studiat până în prezent.

Rezultatele obținute au fost comparate cu datele din literatură, conturându-se în același timp o serie de aspecte noi privind originea embriologică și inervația epifizei.

Capitolul II – DATE DIN LITERATURA – ACTUALIZARE

II.1. ISTORIC

Descoperirea glandei pineale umane este atribuită lui Herophilos și Erasistrat din Alexandria (sec. IV- III î.e.n.). Aceștia atribuiau glandei pineale funcția de „sfîcter” în reglarea „spiritului vital” din ventriculul al II-lea în ventriculul al IV-lea.

Galen din Pergamon a fost primul care a descris localizarea, forma glandei și i-a dat numele de pineală (după forma sa de con).

Galen a considerat glanda pineală un organ limfatic iar Descartes drept „sediul sufletului”.

Era modernă a cercetării glandei pineale începe prin descoperirea în 1958, de către Lerner, a hormonului pineal – melatonină, denumită astfel pentru că extractele pineale decolorau celulele melanofore.

În jurul anului 1960, Fiske a observat ca funcția de reproducere atribuită glandei pineale este reglată de iluminarea înconjurătoare.

Gaston și Menaker au atribuit glandei pineale, pentru prima dată, funcția de „ceasornic biologic” arătând că pinelectomia suprimă ritmul secreției melatoninei.

Legătura dintre glanda pineală și reproducere s-a făcut încă din anul 1896, când Gutzeit descrie un băiat cu macrogonitosomie prematură și teratom al regiunii pineale, iar Heubner a corelat pubertatea precoce a unui copil cu existența unei tumori pineale.

În 1909 Marburg a sugerat că pubertatea precoce apare datorită malfuncției epifizei și că în mod normal glanda inhibă reproducerea la copii.

În consonanță cu aceste aspecte, glanda pineală a fost denumită, glanda castității”.

În prezent cercetările privind epifiza se orientează spre funcția glandei de „traductor neuroendocrin”, un organ care transformă impulsul nervos primit de la retină (despre gradul de iluminare înconjurătoare) într-un semnal endocrin și anume sinteza melatoninei, responsabilă de efectele gonadale mediate de glanda pineală.

II.2. EMBRIOLOGIA GLANDEI PINEALE

Embriologic, epifiza provine dintr-o evaginație a tavanului veziculei diencefalice.

Tavanul diencefalului este constituit dintr-un singur strat de celule ependimare acoperite de un mezenchim vascular. Ansamblul va da naștere plexurilor coroide ale ventriculului al III-lea.

Partea cea mai caudală a tavanului diencefalic nu participa la formarea acestor plexuri coroide, ci dă naștere epifizei.

Aceasta apare la început sub forma unei îngroșări epiteliale, pe linia mediană, apoi cam la 7 săptămâni de viață embrionară începe să evagineze.

Se formează astfel un diverticul care progresează posterior și inferior și ale cărui celule proliferază intens pentru a da naștere, în săptămânile următoare unui organ parenchimos - glanda epifiză.

Diverticulul caracteristic are originea în aria dintre comisura posterioară și comisura habenulară.

Când epifiza embrionară se dezvoltă, celulele neuroepiteliale dau naștere la pinealoblaste, care se diferențiază în elemente parenchimotoase definitive, numite pinealocite.

Celulele gliale ale epifizei adulte derivă, de asemenea, din ectodermul neural, pe când țesutul stromal, incluzând vasele de sânge ale glandei derivă din mezenchim.

II.3. ANATOMIE MACROSCOPICA

La adult, epifiza este o proeminență conică situată inferior de spleniusul corpului calos, între cei doi coliculi superiori. Este atașată de un pedicul ce se continuă cu comisura habenulară și comisura posterioară.

Greutatea epifizei este de aproximativ 120 mg, având însă mari variații individuale. Aceste variații apar datorită dificultăților de izolare a parenchimului de pânza arahnoidiană sau din cauza modificărilor în funcție de vârstă.

Epifiza împreună cu fibrele nervoase interemisferice formează o parte din peretele posterior al ventriculului al III-lea.

Ventriculul prezintă o prelungire diverticulară în interiorul glandei denumită reces pineal. În acest mod glanda este înconjurată de lichid cefalorahidian, atât pe fața ventriculară, cât și pe fața externă, deoarece spațiul subarahnoidian are în dreptul epifizei o dilatație denumită cisterna superioară.

Această glandă „plutește” practic în lichidul cefalorahidian.

La exterior epifiza este acoperită de o capsulă fibroasă subțire care trimite septuri conjunctivo - vasculare către interior, cu tendința de a schița lobul glandular.

În interiorul capsulei se găsește parenchimul pineal format din celule parenchimotoase, celule gliale modificate, fibre nervoase și neuroni.

II.4. ANATOMIE MICROSCOPICA

În colorația hematoxilină-eozină, pinealocitul apare pal colorat, cu nucleu mare și nucleol evident.

Citoplasma este moderat bazofilă și conține granule lipidice. În impregnarea argentică Rio-Hortega, celulele pineale umane apar cu prelungiri lungi, răsucite, care radiază spre septurile conjunctive și se termină prin dilatații pe / sau lângă vasele sanguine.

În anul 1977, Peveț a clasificat pinealocite pe baza diferitelor aspecte morfologice ale proceselor secretorii în: pinealocite de populație I, care conțin vezicule granulare, ce presupune că sunt reprezentarea morfologică a produsului secretat de glandă și pinealocitele de populație II, care pot fi lipsite de granule, dar conțin un material flocular în cisternele reticulului endoplasmic și care, teoretic reprezintă produsul secretat de glandă.

Unele celule parenchimotoase conțin atât vezicule granulare cât și material folicular în cisternele reticulului endoplasmic.

Veziurile granulare observate frecvent, sunt produse în aparatul Golgi și sunt transportate prin prelungirile celulare în spațiile perivascularare. Numărul lor se modifică în timpul variațiilor schimbării fiziologice și unii autori afirmă ca ele conțin produsul antagonic al glandei.

Glanda pineală este puternic antagonică, conține un număr mare de vezicule granulare (sau vezicule cu miez dens).

Totuși, astfel de corelații nu dovedesc că veziculele sunt de fapt asociate procesului secretor.

Un alt tip de celulă din epifiza - celula interstițială, se găsește în spațiile perivascularare și între grupurile de pinealocite, are un nucleu alungit care se colorează mai puternic decât cel al pinealocitului.

Folosind microscopul electronic, citoplasma celulei interstițiale conține un reticul endoplasmic bine reprezentat și numeroși ribozomi liberi. În plus apar ocazional depozite de glicogen.

Microtubulii sunt rari, dar există numeroase filamente citoplasmice cu diametrul de 50-60 Å și cu lungimea nedeterminată.

Abundența de filamente citoplasmice reprezintă într-adevăr o reminiscență a structurilor fine astrocitare.

Mai multe sau mai puține pinealocite se găsesc astfel în proximitatea lichidului cefalorahidian.

Celulele descrise de Peveț conțin un aparat Golgi foarte dezvoltat și reticul endoplasmic granular, iar nucleul prezintă invaginații. La suprafața celulele au microvili.

Celulele ependimare, aranjate în „rozete”, care apar și în parenchimul pineal sunt mult mai frecvente în recesul pineal.

Glanda pineală umană tinde să se calcifice odată cu vârsta;

- Apar concrețiunile calcare sau corpora arenacea, compuse dintr-o matrice organică mineralizată, cu o organizare concentrică.

Concrețiunile calcare sunt extracelulare și conțin fosfat de calciu, carbonați. Numărul lor crește cu vârsta.

II.5. VASCULARIZAȚIE

Regiunea pineala este vascularizată din două mari surse arteriale și anume:

- **artera cerebrală posterioară** având următoarele ramuri destinate regiunii:
 - Arterele cvadrigeminale.
 - Arterele talamice.
 - Coroidiene postero-laterale.
 - Coroidiene postero-mediane.

- **artera cerebeloasă superioară**

Toate aceste artere sunt anastomozate între ele și astfel va lua naștere un plex arterial periglandular foarte dens.

Preponderent vascularizația epifizei este asigurată de către arterele coroidiene posterioare ce provin din arterele cerebrale posterioare în traiectul lor pe fața dorso-laterală a mezencefalului.

Ramurile arteriale se ramifică în capsula glandei înainte de a penetra parenchimul.

La om, întreg parenchimul glandular este bogat și uniform vascularizat. Capilarele sunt fenestrate, ceea ce permite un schimb accentuat între celule și sistemul circulator. Capilarele provin dintr-un plex periglandular care formează o rețea densă organizată în jurul glandei.

La om, cel puțin o parte din drenajul venos se face în joncțiunea venelor cerebrale interne.

În comparație cu alte organe, epifiza are cea mai bogată densitate capilară (pe gram de țesut) față de oricare altă glandă endocrină, și este întrecută doar de cea de la nivel renal.

Debitul sanguin a fost calculat la 4 ml /min/g.

Perfuzia parenchimului este mai mare noaptea decât ziua, o schimbare legată probabil de creșterea nocturnă a metabolismului indolilor.

DRENAJUL VENOS

Drenajul venos encefalic formează 2 sisteme:

- Un sistem de vene superficiale pe suprafața emisferelor.
- Un sistem de vene profunde aflate în apropierea plexurilor coroidiene.

Venele superficiale sunt împărțite în 3 grupuri:

1) Vene superioare – care se găsesc pe fețele supero-laterala și mediala ale emisferei, drenând sângele mai ales pe cel superior spre sinusul longitudinal superior și mai puțin inferior spre sinusul longitudinal inferior. La rândul lor și aceste vene superioare se împart în 3 grupuri:

- Anterior
- Mijlociu
- Posterior.

2) Vena cerebrală mijlocie superficială – se găsește în șanțul lateral Sylvius și coboară spre fața inferioară drenând în sinusul cavernos.

3) Vene inferioare – se găsesc pe fața inferioară a emisferelor cerebrale.

Dintre aceste vene există un colector mai voluminos care se numește vena bazală.

Aceasta se formează în dreptul spațiului perforat anterior prin unirea a încă 3 vene:

A) cerebrală anterioară,

B) cerebrală mijlocie profundă (care însoțește artera cerebrală medie)

C) și vena striată care iese din profunzimea spațiului perforat anterior.

Vena bazală are traiect posterior, și sub spleniusul corpului calos se varsă în vena cerebrală mare a creierului.

Venele profunde sunt constituite de către vena cerebrală internă care drenează sângele profund al emisferelor cerebrale. Se formează în dreptul orificiului interventricular, din 2 vene:

- Vena talamo-striată care vine din șanțul talamo striat.

- Și vena coroidiană ce vine dinspre pânza coroidiană a ventriculului 3.

După formare, vena are traiect posterior, tot în grosimea pânzei coroidiene, și ajunsă sub spleniusul corpului calos, se unește cu cea de partea opusă, formând marea vena cerebrală a lui Galen.

Aceasta din urmă, după un scurt traiect posterior se unește cu sinusul longitudinal inferior și formează sinusul venos drept, care are în continuare traiect posterior, prin baza coasei creierului, până la nivelul confluenței sinusurilor, în care se varsă. De la acest nivel sângele e drenat prin cele 2 sinusuri venoase transverse, apoi sigmoide, spre venele jugulare interne.

Prin îndepărtarea ganglionului cervical, care reduce metabolismul, scade fluxul sanguin în organ la aproximativ 2 / 3 din nivelul normal.

II.6. INERVAȚIE

Conexiunile nervoase ale epifizei sunt de un interes special deoarece activitatea secretorie a glandei se bazează pe o inervație simpatică intactă. În acest context epifiza este o glandă relativ aparte printre alte glande endocrine. Denervarea simpatică a unui număr de glande endocrine (de exemplu tiroida) este de obicei doar un mic impediment în producerea și eliberarea hormonilor iodati. La polul opus denervarea epifizei inhibă sever activitatea endocrină.

Date fiziologice și anatomice au adus dovada că, neuronii simpatici se găsesc în ganglionul cervical superior și că fibrele postganglionare ale acestora se termină în glanda epifiza. Aceste fibre ajung la glandă de-a lungul vaselor sanguine la nivelul plexului pericarotic intern. Din acest plex se desprind în apropierea glandei cei doi nervi epifizari numiți și nervii conari care penetrează glanda la polul distal. Fibrele nervoase sunt amielinice și se termină în spațiile

pericapilare și ocazional între pinealocite. Terminațiile nervoase conțin un număr mare de vezicule granulare omogene care caracterizează neuronii simpatici în oricare altă regiune a organismului.

Butonii terminali conțin granule de serotonină și norepinefrină. Serotonina este prezentă atât în terminațiile nervoase, cât și în interiorul pinealocitelor.

Neurotransmițătorul, norepinefrina, este eliberat în timpul perioadei nocturne și influențează producția de indoli în glandă.

Fibrele de la retină se termină nu numai pe ganglionii geniculați laterali, ci și în nucleii suprachiasmatici.

Cea mai mare parte din fibre fac sinapsă în corpul geniculat lateral și emit colaterale către coliculii cvadrigemeni superiori. O parte însă (fibrele retino-hipotalamice) se îndreaptă spre nucleii suprachiasmatici ipsi și contralaterali.

Printr-o cale polisinaptică impulsul este transmis în regiunea tuberală medială a hipotalamusului și apoi în hipotalamusul lateral. Axonii din această regiune intră în fasciculul longitudinal medial și coboară prin trunchi până în măduva cervico-toracală (C8-T1), unde fac sinapsă cu neuronii din centrul ciliospinal simpatic, localizat în coloana intermedio-laterală.

Axonii neuronilor preganglionari părăsesc sistemul nervos central prin rădăcina anterioară și au traseu ascendent în trunchiul simpatic spre ganglionul cervical superior. De la acest nivel informația despre gradul de iluminare este transmisă la epifiza prin intermediul caili descrise mai sus.

S-a presupus că în afară de fibrele simpatică care intră în glandă prin nervii conari, mai există altele care trec direct din diencefal spre pediculul pineal. Acestea, s-a crezut inițial, că sunt fibre aberante comisurale care nu se termină în epifiza, dar date mai recente indică faptul că ele se pot termina în glandă

Pe lângă acestea există și o inervație parasimpatică comisurală și peptidergică.

Inervația simpatică este esențială în producția principalului hormon indolic al pinealei, melatonină (MLT). Glanda pineală poate prezenta chiar ea însăși activitate electrică cu ritmicitate zilnică.

Fibrele nervoase aferente de la glanda pineală către encefal nu există decât în perioada embrionară.

Astfel, din retină semnalele fotonice codificate neural merg prin tractul retino-hipotalamic și prin tractul geniculato-hipotalamic la nucleul suprachiasmatic hipotalamic. De aici, prin nucleul paraventricular și hipotalamusul tuberal, ajung în hipotalamusul lateral.

Neuronii acestuia trimit fibre care fac sinapse în coarnele intermediolaterale ale măduvei toracice superioare cu neuronii vegetativi.

Neuronii medulari prin fibre preganglionare fac la rândul lor sinapse în ganglionii cervicalii superiori.

Fibrele postganglionare simpatice ajung în glanda pineală prin nervii conari, dar și printr-un contingent de fibre simpatice ce inervează întâi habenula.

Separat de această inervație simpatică a pinealei care reglează biosinteza hormonilor indolici și care degenerază la extirparea ganglionilor cervicali superiori, există și o inervație comisurală pinealopetă, care leagă direct encefalul cu glanda pineala și care degenerază după extirparea regiunii habenulare.

Fibrele nervoase cerebropineale pot avea originea în hipotalamusul paraventricular, în nucleii habenulari, în nucleii comisurii posterioare dar și în corpii geniculați laterali și au o distribuție regională în organul pineal.

Fibrele comisurale au și un contingent sărac de fibre simpatice.

Putem afirma deci că există o proiecție directă a impulsurilor nervoase optice din corpii geniculați laterali la organul pineal, fără medierea sistemului vegetativ simpatic.

Capitolul III – ASPECTE BIOCHIMICE

III.1. HORMONI

Melatonină face parte dintr-o familie de substanțe biologic active, metoxiindoli, produse de glanda epifiza.

Caracterizarea sa biochimică a constituit un punct de cotitură în studiul fiziologiei epifizei, deoarece a fost prima substanță identificată care reproducea unele din efectele extractelor epifizare sau înlătura alterările fiziologice care survin după îndepărtarea epifizei.

Scăderea temperaturii duce la:

- a. creșterea activității enzimatică în glanda pineala;
- b. creșterea amplitudinii de melatonină nocturna;
- c. modularea efectului inhibitor al luminii aplicate noaptea.

III.2. BIOSINTEZA MELATONINEI

Prima etapă în biosinteza melatoninei este oxidarea triptofanului în poziția 5, cu formare de 5 hidroxitriptofan. Reacția este catalizată de triptofan hidroxilază și necesită prezența O_2 , a ionului feros și a pteridinei reduse drept cofactor.

A 2-a etapă este reprezentată de conversia 5 hidroxitriptofanului în serotonină, reacția catalizată de aromatic L aminoacid decarboxilaza. Această enzimă este ubicuitară și participă în toate zonele la biosinteza catecolaminelor.

Cea mai mare parte a serotoninei produsă în afara epifizei (de exemplu în creier sau în celulele enterocromafine ale intestinului) este metabolizată prin dezaminare oxidativă sub acțiunea enzimei monoaminoxidază (MAO).

Enzima MAO există și în epifiza și metabolizează o parte din serotonină producând un intermediar instabil: 5 hidroxiindolacetaldehida.

5-hidroxiindolacetaldehida poate fi oxidată cu obținerea de acid 5 hidroxiindolacetic sau redusă la 5 hidroxitriptofol:

Acești doi ultimi produși de dezaminare sunt substrate pentru enzima hidroxindol - O metiltransferaza (HIOMT) producând acid 5 metoxiindolacetic și respectiv 5 metoxitriptofol.

Cele mai importante reacții care au loc în epifiza sunt cele două etape de conversie ale serotoninei în melatonină.

Ambele enzime, serotonină N acetiltransferaza cât și hidroxindol - O metiltransferaza probabil că pot determina rata globală la care epifiza sintetizează melatonină.

Conversia serotoninei în melatonină se afla sub controlul ciclului lumină - întuneric la care animalele sunt expuse prin sistemul nervos simpatic periferic. Caracteristic, perioadele de lumină sunt asociate cu niveluri crescute de serotonină pineală și scăzute de activitate ale NAT.

III.2.1. VARIAȚII ÎN SINTEZA DE MELATONINĂ

Atât la om, cât și la animal, nivelurile plasmatiche nocturne ale melatoninei variază între 30 și 200 pg / ml, cu un maximum situat în a doua jumătate a nopții.

Melatonină este o moleculă foarte lipofila, deci ipoteza receptorilor melatoninergici nucleari și / sau citozolici este destul de probabilă. Totuși, contrar altor familii de receptori, nu este deocamdată posibilă legarea unei funcții fiziologice sau a unui comportament de tip receptor specific și în consecință a unei indicații terapeutice.

Receptorii melatoninei au fost caracterizați în multe structuri periferice: splina, rinichi, ficat, testicule, ovare, sistemul vascular, intestine, mușchii netezi și în unele celule imune.

Prezența receptorilor pentru melatonină în glanda pineală, în organele periferice (tintă) și în sistemul nervos central sugerează că reglarea la nivel de receptor intervine atât în controlul biosintezei și secreției melatoninei, cât și în controlul efectelor produse de melatonină.

III.2.2. RECEPTORII MELATONINEI

Din punct de vedere molecular, acești receptori membranari notați cu MT1, MT2 și MT3, prezintă o omologie structurală de 60% și aparțin familiei de receptori cu șapte segmente transmembranare, fiind cuplați cu proteinele G.

Rolul fiziologic al receptorilor MT1 nu a fost încă stabilit cu precizie.

La om, ei sunt prezenți în nucleii suprachiasmatici, în zona pârș tuberalis din hipofiza, în nucleul paraventricular al talamusului, în cortexul cerebelos, în hipocamp și în cortex (parietal, occipital, temporal și frontal).

La nivel periferic, receptorii MT1 au fost observați în rinichi.

Receptorul MT1 are șapte domenii transmembranare, specifice receptorilor cuplați cu proteina G și sunt cuplați negativ cu sistemul adenilatciclazic (AC).

Activarea lor induce o creștere a acumulării AMPc, iar acest efect este mediat printr-o proteină G sensibilă la toxine.

Receptorii melatoninei se cupleză cu două tipuri de proteine G, una sensibilă la toxina tusei convulsive, cealaltă la toxina holerei.

III.3. HORMONII EPIFIZARI PEPTIDICI

Prin metode chimice și bioanalitice s-a pus în evidență existența unui octapeptid denumit argininvasotocina.

Acest compus diferă printr-un singur aminoacid de ocitocină și prin 2 aminoacizi de vasopresină.

Acest octapeptid are o secțiune intensă, de modificare a funcției hipofizare.

Plasarea de cantități de ordinul pg în L.C.R. suprimă hipertrofia ovariană compensatorie după ovariectomie unilaterală.

Controlul secreției acestor hormoni peptidici, precum și rolul lor fiziologic este necunoscut.

Capitolul IV – ASPECTE FIZIOLOGICE

IV.1. REGLAREA RITMURILOR CIRCADIENE (DE 24 H)

Pinealectomia nu modifica ritmul circadian in timpul odihnei, dar facilitează resincronizarea la o noua fotoperioada.

Ritmul zilnic de melatonină este considerat un mediator circadian folosit de ceasul SCN endogen pentru a transmite mesajul circadian la structurile tinta ale melatoninei.

In plus, melatonină exercita un efect cronobiotic, acționând direct asupra SCN. Efectul sincronizator al melatoninei apare într-un anumit moment circadian, fiind diferit in funcție de specie.

Melatonină își poate exercita proprietățile sincronizatoare indirect sau direct asupra ceasului biologic prin receptori specifici.

Aceasta proprietate a melatoninei este utilizata împreună cu alte semnale circadiene, între mama și făt, pentru a antrena ceasul circadian al fătului.

La oameni, aceasta proprietate cronobiotica a melatoninei a fost folosita pentru a resincroniza indivizii prezentând ritmuri circadiene neregulate, legate de sindromul de somn întârziat, efectele diferențelor de fus orar, munca in ture de noapte sau la unii oameni orbi.

IV.2. LUMINA, GLANDA EPIFIZA SI RITMURILE BIOLOGICE

O arie în care epifiza are o funcție relativ caracterizată este controlul răspunsurilor gonadale la lumina înconjurătoare. Când indivizii sunt expuși la lumină sau întuneric continuu sau sunt orbi, apar schimbări marcate în sincronismul maturizării gonadale și ca urmare, în ciclurile ovulatorii.

La femeile oarbe menarha ce instalează mai devreme.

Subiecții ținuți în întuneric continuu dezvoltă o atrofie pronunțată a gonadelor; acest efect este blocat de pinealectomie.

Maturația gonadală este accelerată prin expunere la „zile lungi” artificiale, zile în care lumina este prezentă timp de 14 ore.

Efectul stimulator al luminii poate fi inhibat prin îndepărtarea epifizei, sugerând faptul că acest organ poate media stimularea optică a maturației.

La om, iluminarea ciclică, nu este singurul factor generator de ritm în secreția de melatonină.

Subiecții normali necesită aproximativ 4-5 zile pentru a reface ritmul urinar și plasmatic al melatoninei la un program nou de iluminare, când timpul de iluminare zilnic a fost schimbat la 12 ore.

IV.3. EFECTE AUTOCRINE / PARACRINE

In urma pinealectomiei, concentrația plasmatică a melatoninei este foarte scăzută.

In retina, melatonină e sintetizată ritmic în fotoreceptori într-o manieră circadiană care persistă in vitro în condiții constante.

IV.4. MODULAREA NEUROTRANSMISIILOR

S-a constatat că melatonină poate, pe de o parte, modifica secreția neurotransmițătorilor, în special secreția de dopamina, serotonina, norepinefrina (NE), acetilcolina (ACh) și, pe de altă parte, ar putea modula răspunsul post-sinaptic.

De exemplu, melatonină potențează vasoconstricția indusă de norepinefrina arterei caudale.

In plus, prin activarea diferitor subtipuri de receptori, melatonină poate modula diferențiat funcția -aminobutiric (GABA-A).

IV.5. EFECTELE MELATONINEI ASUPRA SISTEMULUI IMUNITAR

Dozele mari de melatonină exogenă stimulează sistemul imunitar astfel:

- crește activitatea celulelor T;
- cresc limfocitele și răspunsurile umorale;
- este inhibată involuția timusului (proporțional cu vârsta).

In vitro, melatonină crește activitatea celulară NK, producția, dar și expresia interleukinei 1, γ -interleukinei 2 și a interferonului, concept acceptat de majoritatea autorilor ce îi atribuie efectul imunostimulator.

In plus, efectul cronobiotic al melatoninei poate fi implicat în organizarea circadiană a sistemului imunitar.

S-a constatat că melatonină poate media schimbările periodice ale funcției imunitare.

IV.6. PROPRIETATEA ANTIOXIDANTĂ / ANTIÎMBĂTRÂNIRE A MELATONINEI

S-a constatat că menținerea în organism a unui nivel de melatonină ridicat încetinește schimbările provocate de vârstă și de cancer, melatonină fiind o moleculă antioxidantă foarte puternică, a cărei concentrație scade cu vârsta.

Efectul anticarcinogen al melatoninei a fost descris in vivo și in vitro pe tumorile mamiferelor.

In vivo, exista o corelație inversa între nivelul nocturn de melatonină din plasma și numărul de receptori estrogenici la pacienți cu cancer dependent de estrogeni. In vitro, melatonină induce o diminuare de 40-60% a celulelor tumorale de cancer mamar.

In concluzie, melatonină este un mesager endocrin temporar, un hormon ce este caracterizat prin două ritmuri de secreție: un ritm de 24 de ore cu maxim nocturn și un ritm anual dependent de variațiile periodice din fotoperioada.

Este posibil ca nu toate funcțiile atribuite melatoninei să fie legate de informațiile temporare pe care le aduce diferitelor structuri.

Studii efectuate pentru înțelegerea mecanismelor de acțiune a melatoninei în reglarea funcțiilor periodice și circadiene au demonstrat că modelul de secreție a melatoninei este fundamental pentru funcția sa temporară.

PARTE SPECIALĂ

Capitolul V - IPOTEZE DE LUCRU

Diversitatea aspectelor sugerate de literatura părea să fie simplificată, prin alegerea pentru studiu a unui material exclusiv uman.

Chiar dacă obiectivul propus a fost atins, mai multe întrebări au apărut pe parcurs, fiecare dintre ele constituind un nou obiectiv de cercetare.

Unele dintre acestea vor fi menționate, în măsura în care au legătura directă cu obiectul lucrării, iar celelalte vor rămâne ca sugestii pentru cercetări viitoare.

1. Primul deziderat a constat în stabilirea succesiunii momentelor ontogenetice încă din perioada fetală, când epifiza este doar un rudiment și până la vârsta senescentei, deoarece literatura de specialitate afirmă păstrarea unui aspect rudimentar până la vârste înaintate.

2. O a doua ipoteză de lucru a constat în confirmarea sau nu a teoriei că epifiza ia naștere din porțiunea cea mai caudală a plăcii dorsale.

3. O altă direcție de cercetare a constat în decelarea sursei de proveniență a celulelor gliale ale epifizei precum și a celor din structura vaselor de sânge glandulare.

4. De asemenea, am urmărit validarea teoriei care afirmă că evolutiv există frecvent depuneri de calciu în glanda epifiză, acest fapt constituind un reper practic important în cazul radiografiilor.

5. Am vrut să observ și aspectul pe care îl prezintă glanda pineală la nou născut.

6. O altă direcție a constat în identificarea decadei ontogenetice în cadrul căreia parenchimul glandular are un potențial de diferențiere mare.

7. Am încercat să stabilesc dacă va exista o direcție de migrare a celulelor epifizare în ontogeneza.

8. Am studiat spațiile perivasculare în sensul urmăririi morfologiei acestora care sunt la început largi dar descresc progresiv.

9. Am încercat să verific dacă apar sau nu zone de proliferare la joncțiunea glandei cu diencefalul.

10. Am încercat să stabilesc dacă epifiza se va dezvolta prin mitoze celulare repetate sau prin creșterea volumului glandular.

11. O altă încercare a fost aceea de a stabili câte tipuri de celule se vor diferenția la nivelul glandei pineale în ontogeneza.

12. O monitorizare graduală a aspectelor microcitoarhitectonice și de circulație neurohemală a evidențiat maniera de diferențiere omogenă sau eterogenă prenatal, respectiv postpartum.

13. În literatura de specialitate este cunoscută tendința marcată de grupare a celulelor în grămezi care formează foliculi, pseudofoliculi sau alte tipuri de formațiuni.

14. Verificarea teoriei degetarelor epifizare a constat o prioritate în cercetarea mea.

15. Studiul evoluției cromatinei către o anumită structurare morfologica a fost un al punct din studiul meu.

16. O importanta direcție de urmărit va fi constituita de validarea concepției conform căreia epifiza reprezintă un traductor neuroendocrin.

17. Din punctul de vedere al vascularizației voi analiza modul in care se realizează sinapsele de tip neuroendocrin.

18. Celulele formează de timpuriu pseudrozete și cordoane. S-a observat de asemenea, de timpuriu necroza celulelor și fagocitoza.

19. Organizarea histologica este un subiect important pe care îl voi analiza in cercetarea mea.

20. Controlul nervos al neurosecreției de melatonină va constitui una din temele mele de interes si va oferi informații interesante vis a vis de efectele iluminării asupra neurosecreției.

21. Un ultim deziderat consta in relevarea principiului ca epifiza constituie un ceasornic biologic responsabil de majoritatea bioritmurilor legate de alternanta lumină-întuneric, incluzând aici și ritmul de secreție endocrină de 24 ore, dar și pe cele sezoniere („calendar biologic”).

Capitolul VI – SCOPUL STUDIULUI / OBIECTIVE

Proiectul își propune cercetarea unor aspecte incomplet elucidate legate de glanda pineala, sub diferite aspecte.

Studiul urmărește în primul rând secvențele ontogenetice pe piese datate încă din cursul sarcinii trecând prin cele de nou-născut, copil, adult și până la senescența.

Tema propusă a constat în evaluarea modificărilor microcitoarhitectonice precum și circulației neurohemale pe un grup de studiu de 64 de glande pineale.

Am încercat o verificare a teoriilor conform cărora epifiza reprezintă un așa zis traductor neuroendocrin, adică un viscer ce transformă impulsul nervos aferent retinian într-o neurosecreție endocrină.

Astfel voi cuantifica și variabilitatea sintezei melatoninei responsabilă de efectele gonadale în diferite momente ontogenetice, bazându-mă pe interrelații cu alte structuri neuroendocrine.

Capitolul VII – MATERIAL SI METODA

Am utilizat exclusiv materiale de proveniența umana în scopul aducerii de noi informații privind originea embriologică, inervația, funcția epifizei și intercorelații dintre acestea.

Studiul surselor arteriale pineale, a ramurilor arteriale principale, cu analiza variabilității citoarhitectonicii epifizare în ceea ce privește infrastructura, modificările legate de vârstă și anastomozele precum și determinarea zonelor paucivascularare, s-a realizat în perioada 2008—2011 și s-a bazat pe un număr de 64 de piese provenite de la SML CV și BV și din Departamentul de Anatomie al Facultății de Medicină – Transilvania Brașov.

Piesele au fost examinate macroscopic și fotografiate în diverse incidente, fie înainte separării de țesuturile adiacente, fie după prelevarea ce s-a realizat împreună cu comisura habenulară. Apoi, piesele au fost incluse în diferitele protocoale de prelucrare până la fazele de secțiuni care au relevat microcitoarhitectonica pineala precum și morfologia ramificațiilor vasculare respective.

Cele 64 epifize au fost prelevate de la 4 categorii de subiecți, respectiv cea de făt, de nou-născut, de adolescent respectiv de adult.

Epifiza este situată posterior, pe linia mediană, ocupând spațiul format de raportul celor două emisfere cerebrale cu cerebelul. Este localizată inferior de spleniusul corpului calos între cei doi coliculi superiori.

Epifizele au fost recoltate împreună cu comisura habenulară. Fixarea pieselor recoltate s-a făcut în formol 10%, timp de 2-3 zile.

Am utilizat ca și metode de trecere de la aspectul macroscopic la cel microscopic tehnici clasice de laborator cu următoarele coordonate:

- în tehnica colorării cu hematoxilina - eozina nucleii apar albastru-violet și citoplasma roz-roșu.
- în colorația tricromică Masson nucleii vor fi de culoare neagră, citoplasma va apărea roșie, iar fibrele de colagen vor fi colorate în albastru.
- o altă tehnică mai rar utilizată este tehnica cu impregnații metalice pentru neuroni în urma căreia am observat neuronii având corpii și prelungirile colorați în negru dar și faptul că nu toți neuronii vor apărea impregnate.
- tehnica pentru neurofibrile evidențiază neurofibrilele ce apar în culoare neagră.
- colorarea corpusculilor Nissl obține granulații albastru-violet în citoplasma corpului neuronal și nucleul, respective membrane nucleare bine colorate.
- tehnica pentru colorarea mielinei evidențiază mielina în culoare negru-albăstrui închis, nucleii și granulațiile Nissl colorați în violet purpuriu.

- tehnica pentru nevroglii surprind pe un fond clar astrocitele și prelungirile lor colorate în purpuriu, pericarionii în roz și fibrele nervoase incolore.
- tehnica pentru microglii, în care acestea apar colorate în negru intens, iar celelalte nevroglii în cenușiu deschis.

În colaborare cu Departamentul de Informatică al Universității Transilvania din Brașov, am participat la elaborarea unui program informatic ce utilizează repere morfologice microcitoarhitectonice precum și vasculare din cadrul secțiunilor seriate transversale prin glanda pineala.

După atribuirea unor valori alfa-numerice diferitelor puncte din cadrul secțiunilor transversal realizate, am pus la punct un protocol de tip prelucrare informatizată a datelor obținute prin suprapunerea virtuală a unor secțiuni seriate situate la distanțe cuantificate.

Aplicația de informatică date tehnice

Introducere

Din considerente practice am ales platforma.NET și limbajul C# ce s-au dovedit a fi de un real folos, îmbunătățind considerabil rapiditatea dezvoltării proiectului dar și a timpilor de rulare. Așadar plecând de la un Windows Form, s-a realizat un program simplu de lucru cu imagini.

Printr-un OpenFileDialog se poate deschide orice imagine în format.jpg,.png,.tif,.bmp,.gâf apoi se atașează în PictureBox-ul aplicației.

Strategii de dezvoltare

Din considerente de optimizare s-a adoptat o strategie de analizare a imaginilor bazată pe stratificare.

Inițial imaginea va fi divizată cromatic în două noi imagini. Prima imagine va conține doar petele întunecate printre care și elementele sangvine, iar a doua va conține numai petele deschise printre care și pereții capilarelor în sine.

Având la dispoziție coordonatele elementelor sangvine dar nu numai (în urma diferențierii între pixeli sunt validați și pixelii care nu fac parte din elementul numit capilar), se poate verifica mai rapid în a doua imagine dacă în jurul coordonatelor găsite se află pixeli validați ca făcând parte din capilar în sine.

Astfel căutarea se face doar în jurul elementelor care „merită efortul”. Timpul de analizare a unei imagini scade semnificativ, pentru o imagine de mici dimensiuni procesarea se face sub 2 secunde.

Utilizare

Deschiderea unei imagini: Odată pornită aplicația, putem opta pentru două moduri concrete de a deschide o imagine. Fie folosim butonul rapid

Open... de pe bara ajutătoare de sub bara de meniu, fie accesăm bara de meniu, iar în cadrul opțiunii File putem accesa Open...

Odată ajunși în fereastra Open... putem deschide imagini în formate.jpg,.png,.tif,.bmp sau.gâf. După ce am selectat imaginea dorită, și aceasta a fost afișată putem începe analizarea imaginii.

Capturare parametri

Folosind Parametri > Capturează dimensiuni se pot determina distanțe în cadrul imaginii deschise. Așadar ținând apăsat butonul stâng al mouse-ului și trăgând un diametru imaginar vertical sau orizontal deasupra unei capilar, în momentul eliberării butonului stâng se va afișa distanța capturată.

Încearcă capturarea dimensiunilor semnificative, în vederea stabilirii corecte a intervalului de măsurători, deci se urmărește capturarea celor mai mici dimensiuni, și respectiv celor mai mari. Datele vor fi apoi introduse în panoul de parametri.

Parametri

Toți parametrii aplicației se află într-un panou separat, numit Parametri. Acesta poate fi accesat din bara de meniu astfel: Parametri > Arată Parametri... dar și de pe bara de comenzi rapide făcând clic pe butonul cu cheiță.

Parametri elemente sangvine și Parametri capilare

Aceste grupări au rolul de a reprezenta parametri elementelor sangvine și a capilarelor. În prima parte sunt parametri ce țin de paleta de culori între care este validat un pixel dintr-un element sangvin sau capilar.

Datele sunt reprezentate pe 3 linii, fiind asociate cu paleta de culori minimă și maximă (RGB-ul minim și maxim).

În momentul salvării datelor, două blocuri ajutătoare afișează grafic culoarea pixelului format din paleta de culori minimă, respectiv cea a pixelului format din paleta de culori maximă.

În a doua parte, trebuie introduse datele ce țin de intervalul dimensiunilor în care este valid un element sangvin sau un capilar.

Conform schemelor ajutătoare trebuie introduse: lățimea maximă, lățimea minimă, înălțimea maximă, înălțimea minimă. Elementele sangvine, capilarele sau alte elemente ce depășesc intervalele stabilite nu sunt luate în considerare.

În gruparea capilarelor mai există încă un parametru important în validarea corectă a capilarelor. Procentajul apariție reprezintă procentajul rezultat din cât la sută din elementul sangvin este înconjurat de capilar în sine, mai exact, dacă în vecinătatea petelor închise (elementelor sangvine) se află un anumit număr de pixeli ce țin de petele deschise (capilare).

Parametri generali

În cadrul parametrilor generali, există două opțiuni. Prima este Factor de zoom parametru utilizat în calcularea cât mai corectă a dimensiunilor.

Toate datele generate, legate de dimensiuni, trebuie împărțite la factorul de zoom (sau factorul de mărire) produs de microscop și aparatul de fotografiat.

Această opțiune în cadrul parametrilor este aceea de Arată stadii intermediare. Această opțiune ajută la corectarea greșelilor apărute în urma parametrilor eronați.

Așadar activând această opțiune, se pot urmări stadiile intermediare prin care trece imaginea în momentul prelucrărilor făcute de acțiunea Detectează și marchează ce va fi prezentată în cele ce urmează.

Acțiuni:

Toate metodele de procesare / editare a imaginilor se găsesc în bara de meniu la secțiunea Acțiuni.

Inițial se pornește cu „Detectează și marchează” care este principala metodă de analiza, detectare, recunoaștere a capilarelor, apoi „Corecții” pentru cazul în care sunt erori de procesare.

Ca rezultat a acestor acțiuni putem apela „Generează fișier date” iar fișierul de date este generat.

Opțional, putem efectua și „Medie” pentru a face media capilarelor la nivelul atomic corespunzător.

Capitolul VIII – REZULTATE - ANATOMIE MACROSCOPICA

Cea mai mare parte a epifizei este învelita de pia mater prin care penetrează în glanda vasele sangvine, fibrele nervoase amielinice și țesutul conjunctiv.

Epifiza împreună cu fibrele nervoase interemisferice formează o parte din peretele posterior al ventriculului al III-lea.

Ventriculul prezintă o prelungire diverticulară în interiorul glandei denumită reces pineal.

În acest mod glanda este înconjurată de lichid cefalorahidian, atât pe fața ventriculară, cât și pe fața externă, deoarece spațiul subarahnoidian are în dreptul epifizei o dilatație denumită cisterna superioară.

Această glandă „plutește” practic în lichidul cefalorahidian.

La exterior epifiza este acoperită de o capsulă fibroasă subțire care trimite septuri conjunctivo - vasculare către interior, cu tendința de a schița lobul glandular.

În interiorul capsulei se găsește parenchimul pineal format din celule parenchimatoase, celule gliale modificate, fibre nervoase și neuroni.

În funcție de incidentele în care analizăm epifiza, ea prezintă o morfologie aparte.

CAPITOLUL IX - REZULTATE MICROCITOARHITECTONICE SI DE VASCULARIZAȚIE NEUROHEMALA

O prima observație pe care am făcut-o a fost aceea ca în cadrul sursei de piese anatomice a predominat frecvența sexului feminin (64%), adică 41 de epifize.

IX.1. REZULTATE - GRUP / CATEGORIE DE VÂRSTA 0-9 LUNI

Prezența unei omogenități în cadrul acestui subgrup constituie un factor adjuvant al interpretărilor mele ontogenetice de microcitoarhitectonica și circulație neurohemala prin sumarea acestor secvențe fetale în derularea „filmului” prenatal pineal.

IX.1'. CONCLUZII DE ETAPA

Prima concluzie de etapă este aceea că epifiza rămâne un viscer rudimentar până după naștere chiar dacă apare într-un stadiu timpuriu.

Primordiul epifizar apare la embrionul de 6-8 mm din perețele postero-superior al veziculei diencefalice într-un spațiu situat între comisura alba posterioară și comisura habenulară.

În stadiile fetale diencefalul se dezvoltă median dintr-o placă dorsală și două plăci alare.

Tavanul diencefalului este constituit dintr-un strat de celule ependimare acoperite cu mezenchim vascular.

Cele două straturi formează împreună plexul coroid al ventriculului III.

Întreaga structură apare sub forma unei îngroșări epiteliale în plan median, iar în săptămâna a 7-a devine proeminentă.

În dezvoltarea embrionară a epifizei, celulele neuro-epiteliale dau naștere pinealoblastelor care se vor diferenția în elemente definitive – pinealocite.

Celulele gliale deriva din ectodermul neural, iar vasele de sânge și țesutul stromal deriva din mezenchim.

IX.2. REZULTATE – GRUP / CATEGORIE DE VÂRSTA NOU-NĂSCUȚI

In cadrul grupului 2, epifizele au provenit in masuri egale de la sexul masculin si cel feminin.

Analiza curbei de vârstă pentru subiecții grupului de nou-născuți este de asemenea una uniforma ca si cea in cadrul grupului 1 (fetal).

IX.2'. CONCLUZII DE ETAPA

Epifiza la nou-născuți ajunge la o proeminenta discreta pe fata dorsala a comisurii habenulare.

Frecvent are o forma caracteristica aproape de cea a adultului, dar uneori este un simplu nodul unic.

După naștere apare un „mozaic celular” care durează din săptămânile 2-3 pana in luna a 9-a si este caracterizat de celule grupate in grămezi cu nuclei mari, palizi.

Post-partum, numărul mitozelor celulare creste vertiginos.

Apar numeroase celule surprinse in diferite faze ale diviziunii.

Apare tendința de grupare a celulelor in grămezi care formează foliculi cu lumen central, pseudofoliculi sau formațiuni conice dublu-stratificate cu un strat extern acidofil si unul intern bazofil.

Deci caracteristic pentru epifiza nou-născutului este prezenta unei structuri acidofile de tipul „degetarului” epifizar.

Acesta prezintă central 3-4 celule mari cu citoplasma clara si nucleu central. In nucleu se observa 2-3 nucleoli.

IX.3. REZULTATE – GRUP / CATEGORIE DE VÂRSTA COPII

In cazul grupului 3 se observa o creștere in procente a sexului feminin fata de cel masculin in comparație cu grupurile 1 si 2.

In proporție de 67% sexul feminin este dublu fata de procentul de doar 33% al sexului masculin.

Se observa ca si in cazul primelor doua grupuri o curba uniforma de distribuție a subiecților in acest interval de vârstă 5 – 12 ani.

IX.3'. CONCLUZII DE ETAPA

Apare o tendință de creștere in volum a glandei cu apariția si altor tipuri celulare care sunt frecvent situate frecvent in comisura habenulei.

Apar izolat limfocite si macrofage care au in interior detritusuri de liza celulara.

Apar benzi ce străbat parenchimul glandular rezultând o septare a glandei.

Apar fibre colagene numeroase si terminații nervoase sinuoase cu varicozități sinaptice.

Apare deci o bogata inervație glandulara, cu sinapse direct pe celulele acidofile sau pe pinealocite.

Apar cordoane celulare si după vârstă de 3-4 ani apare progresiv necrobioza celulara.

IX.4. REZULTATE – GRUP / CATEGORIE DE VÂRSTA ADULȚI

Distribuția în cadrul grupului este preponderentă pentru sexul feminin, ceea ce demonstrează modul obiectiv în care au fost constituite grupurile.

Se observă o prezență în cadrul grupului studiat a unui număr preponderent de epifize provenite de la subiecți având vârste înaintate deoarece rata deceselor este una net superioară după vârsta de 50 de ani față de intervalul de vârstă anterior acestuia.

De aceea și datele obținute aduc informații mai amănunțite pentru intervalul de vârstă de peste 50 de ani.

IX.4'. CONCLUZII DE ETAPA

Tendința de degenerescență se accentuează.

Zonele centrale ale degetarelor epifizare suferă o degenerescență cu nucleii picnotici și dispar limitele celulare.

Întreaga zonă centrală se transformă într-un focar de necrobioză.

În focarele respective se depun săruri de calciu ce acumulează cristale de hidroxiapatită și astfel cresc progresiv cu vârsta zonele de degenerescență.

Capitolul X – DISCUȚII

X.1. EMBRIOLOGIE

1. Există o tendință marcată de grupare a celulelor în grămezi care formează foliculi cu un lumen central, pseudofoliculi sau formațiuni inedite conice, dublu stratificate, cu un strat extern format din celule acidofile și un strat intern cu celule clare, bazofile și nucleu central. Aceasta pare o caracteristică intrinsecă a celulelor epifizei, care se păstrează chiar și la celulele izolate în cultură, unde s-a observat tendința marcată de a forma foliculi încă de la primele diviziuni.

Cei mai bine individualizați sunt foliculii acidofili, formați din celule alungite, poligonale, cu citoplasmă lipsită de granulații și cu nucleu mare, central, intens cromatic.

Uneori asemenea foliculi sunt bine constituiți, cu un lumen central și o tramă fibroasă bazofilă care sugerează o membrană bazală.

Alteori sunt numai grupuri de patru-cinci celule care apar ca insule într-o masă celulară bazofilă.

Cele două tipuri de imagini ar putea fi stadii diferite din evoluția spre un folicul tipic.

Mai frecvent și caracteristic pentru epifiza nou născutului este prezența unei structuri acidofile, formată din celule asemănătoare cu cele descrise anterior, dar care sunt așezate în „degetar”. Centrul acestuia conține 3-4 celule mari, cu citoplasmă clară și nucleu central. În nucleu se văd 1-2 nucleoli. De multe ori celulele sunt surprinse în mitoză.

Cromatina nucleară, fiind dispersată, dă imagini caracteristice de nuclei clari, veziculoși. Forma celulei este de obicei alungită, cu o porțiune mai lățită și cu o porțiune apicală care se apropie mult de celulele acidofile.

În citoplasmă se văd uneori granulații azurofile abundente, iar alteori citoplasma este goală, fie datorită vehiculării materialului pe care îl conține în cursul prelucrării histologice, fie datorită degradării lui din cauza viciilor de fixare, inerente la materialul uman.

1. Celulele seamănă uimitor ca descriere cu „fotoreceptorii” descriși la alte specii, motiv pentru care se consideră „pinealocite” adevărate, secretoare de melatonină.

Funcțiile celulelor acidofile nu pot fi precizate, mai ales că nu am observat granule de secreție în citoplasma acestora.

2. Celule de același tip se întâlnesc și în restul glandei, mai ales spre periferie. Dispoziția lor în cordoane radiare este mai evidentă în fazele timpurii de dezvoltare.

Unele dintre ele formează insule relativ întinse; în fiecare insulă, celulele sunt aproximativ în aceeași fază de dezvoltare, cu granule de secreție azurofile

și citoplasmă ușor acidofilă sau celule „goale” complet, lipsite de conținut. Numărul acestor celule crește în ultima lună de sarcină și apoi exploziv după naștere.

3. Creșterea de volum a glandei se produce mai ales pe seama acestor celule.

4. Se întâlnesc și alte tipuri celulare. Dispoziția lor este variabilă. Multe dintre ele au aspect de neuroni și sunt mai frecvente în comisura habenulei și zona adiacentă ei.

Uneori apar izolat limfocite și macrofage. Numărul acestora din urmă crește progresiv, cele mai multe fiind întâlnite prepubertar. Unele macrofage au în interior detritusuri provenite din liza celulară.

Alte celule piramidale cu nucleu mic, intens cromatic, se întâlnesc în toată glanda, dar par a fi numeroase în spațiile perivascularare. După formă și dimensiuni par a fi celule gliale.

5. Țesutul conjunctiv este relativ redus. Uneori însă formează benzi care străbat parenchimul glandular suferind o septare a glandei.

În interiorul lor numeroase fibre colagene dar și terminații nervoase cu traiect sinuos și varicozități sinaptice ce se apropie mult de toate tipurile celulare.

6. Se sugerează deci o bogată inervație glandulară, cu sinapse direct pe celulele din foliculii acidofili sau izolat pe pinealocite. Vase de toate calibrele străbat parenchimul glandular.

Capilarele cu traiect sinuos au un endoteliu evident datorită proeminenței celulare în interiorul lumenului.

Numărul capilarelor însă nu este așa de mare ca la alte specii descrise în literatură.

Odată cu creșterea epifizei, aspectul semăna cu cel descris în literatură la alte specii: batracieni, mamifere mici și primare.

S-a observat că după 2 săptămâni de la naștere numărul mitozelor epifizare scade și glanda crește pe seama hipertrofiei celulare.

Celulele formează de timpuriu pseudrozete și cordoane. S-a observat de asemenea, de timpuriu necroza celulelor și fagocitoza.

După vârsta de 3-4 ani însă., aspectul histologic începe să se schimbe iar mitozele sunt din ce în ce mai rare și apoi dispar.

Zonele centrale ale „degetarelor” celulare suferă progresiv un proces de degenerescență, nucleii apar picnotici, citoplasma fixează greu coloranții, dispar limitele celulare.

Întreaga zona centrală se transformă într-un focar de necrobioză. Tot mai multe zone sunt supuse aceluiași proces, ceea ce duce la dezorganizarea structurii primare epifizare, care atinge spre pubertate aproape aspectul de la adult.

În focarele de necrobioză se depun uneori săruri de calciu, care cresc progresiv prin acumulare de noi cristale de hidroxiapatită la 4-5 ani punctiforme și rare și care cresc progresiv cu vârsta.

Degenerescenta zonelor centrale interesează mai ales pinealocitele.

Ea cuprinde nu numai „degetarele” epifizare, ci și insule izolate din restul glandei.

X.2. ANATOMIE

Impulsul luminos transformat de retina în influx nervos va lua calea nervului optic apoi, prin fibrele retino-hipotalamice, va ajunge și la nucleul suprachiasmatic.

Nucleul suprachiasmatic este deja o zonă de integrare, în sensul că aici informația luminoasă este „comparată” cu ritmul neuronal endogen, prin mecanisme care sunt deocamdată în afara înțelegerii noastre, dar la care participa multe din structurile sistemului limbic.

Din nucleul suprachiasmatic pornesc fibre care intră în fasciculul medial al creierului anterior (FMCA) prin intermediul căruia ajung în două direcții:

a) rostral, spre nucleii ariei septale și mai departe, în stria medulara talamică și prin comisura habenulara la epifiză.

De altfel la embrion, fibrele comisurale sunt prezente în regiunea epifizară din ziua a-6-a de gestație.

b) caudal, spre nucleul segmentului mezencefalic de unde, cu sau fără stație, fibrele intra în fasciculul longitudinal median (FLM.) Prin acesta ajung în coarnele laterale ale măduvei, din metamerele C8 -T2 (centrul simpatic cilio-spinal).

Din acesta central pleacă impulsuri prin nervii spinali spre ganglionul cervical superior unde fibrele fac sinapsă cu neuronii ganglionari. Axonii acestor neuroni intră în constituția plexului carotic intern și prin nervii conari ajung la receptorii epifizari.

Această cale este confirmată de experimentele care observă abolirea completă a ritmului de secreție al melatoninei și enzimelor epifizare, atât după secționarea FMCA cât și a ganglionului cervical superior corelată cu o creștere a sensibilității la adrenalina după ganglionectomie.

În secreția epifizei calea pare importantă deoarece fibrele simpatice ating glanda foarte timpuriu.

Interesant de subliniat este faptul că în perioada fetală nu există butoni sinaptici în partea bazală a pinealocitelor, stimulul luminos fiind inexistent în această perioadă.

Secreția melatoninei se reglează prin mecanismul intrinsec cu durata de 24 ore.

X.3. EFECTE BIOLOGICE

Fiziologic, acțiunea melatoninei este implicată în mecanismele neuroendocrine.

Injectiile cu melatonină inhibă funcțiile gonadale tiroidiene, adrenale și în particular scade greutatea ovarelor, întârzie pubertatea, supresează ovulația, reduce frecvența estrului vaginal.

Pinealectomia este asociată cu hipertrofia gonadală, gradul acesteia depinde de intervalul dintre pinealectomie și autopsie, precum și de vârsta la care s-a efectuat ablația epifizei.

Pinealectomia este asociată cu creșterea LH și FSH în hipofiza, în timp ce injectarea melatoninei în hipotalamus și trunchiul cerebral exercită un efect opus.

Perfuzia ventriculului III cu melatonină produce scăderea concentrației plasmatică de LH și FSH și blochează ovulația.

Perfuzia directă a hipofizei cu melatonină nu modifică concentrația plasmatică a gonadotropinelor, deci melatonină acționează probabil pe creier prin suprimarea secreției de LRH (gonadoliberina).

Posibilitatea ca hipotalamusul și trunchiul cerebral să fie organele țintă este de asemenea sugerată de faptul că injecția intraperitoneală de melatonină produce o creștere rapidă a neurotransmițătorului serotoninic în aceste regiuni ale creierului.

Efectul antigonadal al melatoninei exogene poate rezulta de asemenea din acțiunea directă pe gonade sau pe organele anexe.

5-Metoxitriptofolul, alt metoxiindol, produs în epifiza, supresează dezvoltarea gonadelor când este administrat sistematic și modifică nivelul gonadotropinelor pituitare când e injectat în creier.

În contrast cu melatonină, acest compus se pare că își exercită acțiunea primară prin secreția de FSH.

Substanțele nonindolice izolate din epifiza inhibă hipertrofia ovariană compensatorie un astfel de compus putând fi octapeptidul arginin-vasotocin.

Pinealectomia produce hipertrofie tiroidiană și crește turn-over-ul, în timp ce melatonină are efecte opuse.

Se pare că epifiza influențează și funcția corticosuprarenalei, deoarece pinealectomia produce o creștere de trei ori a concentrației aldosteronului în sângele venos al suprarenalei.

Melatonină, 5-metoxitriptofolul și 5-hidroxitriptofolul injectate în ventriculii laterali scad semnificativ nivelul plasmatic al corticosteronului.

Melatonină exercită și alte efecte pe sistemul nervos central. Administrarea sa modifică ritmul E.E.G., somnul, comportamentul.

De exemplu, inhibă mișcările dezordonate induse de doze mari de levodopa.

Administrarea melatoninei la oamenii normali este urmată de o dezactivare generală electropsihologică, de exemplu încetinirea ritmului major E.E.G. și a somnului și creșterea pragului convulsiv, fără mari modificări ale comportamentului.

S-a arătat, de asemenea, că hormonal epifizar ameliorează alterațiile E.E.G. caracteristice epilepsiei de lob temporal și unele din tulburările motorii din boala Parkinson.

Nu este exclus și un control colinergic asupra activității epifizare.

Neuroni din zona nucleului lacrimal trimit axonul în nervul facial cu care merg în stânca osului temporal până la ganglionul geniculat, unde părăsesc nervul prin nervul pietros mare.

Prin anastomoza acestuia cu nervul pietros profund, fibrele intră în plexul simpatic pericarotic și apoi în nervul conari, care conține astfel și fibre parasimpatice.

Modalitatea de terminare a acestora în interiorul glandei a rămas încă neelucidată. O particularitate a acestei celule este depozitarea calciului sub forma de concrețiuni (corpora arenacea) ce nu afectează activitatea metabolică a pinealocitelor.

Fiziopatologia epifizei se concretizează, în majoritatea cazurilor, în diagnosticarea unor tumori localizate la acest nivel cerebral.

Din punct de vedere statistic, tumorile pineale (pinealoamele) reprezintă aproximativ 1% din cazurile de tumori cerebrale ale adultului și 8% din cazurile de tumori cerebrale la copii.

În general, pinealoamele se diagnostichează înainte de 20 de ani, sexul masculin fiind cel mai afectat. Pinealocitul este o celulă ce posedă unicitate anatomofiziologică, fiind diferită atât de neuroni, cât și de astrocite, celule gliale etc.

Din aceste motive, tumorile pineale se diferențiază din punct de vedere histologic de restul tumorilor cerebrale și sunt destul de dificil de clasificat.

Astfel, în categoria pinealoamelor sunt incluse pinealocitoamele, ce reprezintă aproximativ 45% din totalul neoplasmelor pineale și se întâlnește, de obicei, la adulți.

Aceste leziuni tumorale sunt destul de puțin agresive, nu prezintă tendința de invazie a altor structuri cerebrale și deriva din celulele parenchimale epifizare.

Pineoblastoamele sunt formate din celule tumorale agresive, derivate din pinealocit. Au fost denumite de marele neurochirurg român Arseni pinealoame de tip B. Aceste leziuni tumorale pot fi identificate prin RMN (rezonanță magnetică nucleară), având forma neregulată și dimensiuni mari (peste 4 cm).

O particularitate anatomică a pineoblastoamelor este reprezentată de citoarhitectura specifică, în forma de rozetă Homer Wright.

Germinoamele sunt cele mai frecvente tipuri de neoplasme pediatrice (reprezintă aproximativ 60-70% din totalul cazurilor) și sunt constituite din celule primitive, germinative, ce se dezvoltă malign la nivelul epifizei.

Din punct de vedere histologic, aceste tumori se aseamănă cu germinoamele glandelor sexuale și prezintă o tendință marcată pentru infiltrarea locală a hipotalamusului.

Teratoamele sunt neoplasme rezultate prin transformarea malignă a celulelor germinative provenite simultan de la cele trei foiete embrionare: ectoderm, mezoderm și endoderm.

Chisturile pineale sunt leziuni non-neoplazice ale epifizei. Prezența acestora este, în general, benignă și nu necesită intervenție terapeutică decât în cazul instalării hidrocefaliei sau a simptomelor vizuale.

X.4. SIMPTOMATOLOGIA LEZIUNILOR NEOPLASMICE PINEALE

Aproximativ 30% dintre copiii cu neoplasme pineale se caracterizează prin pubertate precoce (caracterele sexuale secundare se maturizează precoce, volumul glandelor sexuale crește anormal).

S-a constatat faptul că aproximativ 93% dintre fetițele de 12 ani dezvoltă amenoree secundară și 33% dintre băieții de 15 ani nu mai cresc.

Structurile pineale prezintă o tendință fiziologică de calcifiere (corporenele arenacee), sub forma produșii de calciu cu proteinele. Tumorile pineale se pot, de asemenea, calcifica, dar acest fenomen este indicator diagnostic dacă dimensiunile sunt mai mari de 1 cm.

X.5. MARKERI BIOCHIMICI AI PINEALOAMELOR

Alfa-fetoproteina (AFP) este o glicoproteină secretată de celulele fetale.

Creșterea concentrației plasmatică de AFP la adult este un indicator biochimic al neoplasmelor.

Capitolul XI. CONCLUZII

1. La om epifiza rămâne un organ rudimentar până la naștere, deși apar celule cu aspect de pinealocite, care au în citoplasmă granule de secreție. Aceste celule constituie sursa principală de melatonină din serul și LCR-ul fătului.

2. După naștere începe un proces intens de proliferare, în urma căruia glanda crește în volum până la dimensiunile de la adult.

3. Organizarea histologică a celulelor este particulară, cu pseudoacini formați din celule acidofile în exclusivitate sau pseudoacini formați dintr-un strat extern acidofil care acoperă un centru celular bazofil cu celule care seamănă cu pinealocitele de la alte specii. Aceste celule par să secrete hormoni epifizari.

4. Populația majoritară pare a fi formată din pinealocite. Alte tipuri celulare par a fi celule gliale, neuroni, limfocite și macrofage.

5. După 3-4 ani centrul bazofil al pseudoacinelor suferă un proces de degenerescență care se extinde progresiv cu vârsta, până la pubertate. Zonele degenerate dezorganizează structura inițial progresiv, până când parenchimul glandular capătă aspectul de la adult.

6. Pinealocitele nu dispar în întregime. Aproximativ o treime persistă și au activitate secretorie.

7. Zonele de degenerescență sunt înlocuite cu un material amorf (mucopolizaharide) care fixează sărurile de calciu și concurează la formarea acervulilor epifizari.

8. Degenerescența și dezorganizarea foliculilor epifizari se suprapune peste perioada în care titrul melatoninei serice se prăbușește și coincide cu perioada pubertății.

9. Procesul de degenerescență este deci programat genetic. Este un mecanism complex în care intervenția limfocitelor sugerează și o implicare imunitară.

10. Pinealocitele restante pot fi principala sursă a melatoninei de la adult. Secreția lor este controlată fotochimic prin compararea alternanței lumină-întuneric care acționează asupra ochiului, cu un "etalon" genetic înscris în aria supraoptică care funcționează ca un pace-maker. Nucleii suprachiasmatici controlează, prin intermediul sistemului nervos simpatic, ciclul endogen de sinteză a melatoninei în celulele epifizare.

11. Complexul retină-nucleu suprachiasmatic - simpatic - epifiza funcționează ca un traductor neuroendocrin care asigură organismului un ceasornic biologic responsabil de majoritatea bioritmurilor legate de lumină, incluzând aici și ritmul de secreție endocrină de 24 ore, dar și pe cele sezoniere ("calendar biologic").

12. Melatonină pare a fi implicată și în alte funcții ale sistemului nervos prin declanșarea sau blocarea unor circuite cerebrale.

13. Aspectul capricios al degenerescentei epifizare, cu numeroase variante individuale, rasiale și climaterice, explică instalarea capricioasă a pubertății, care rămâne însă sub controlul direct al "ceasornicului epifizar".

14. Epifiza nu trebuie privită ca un organ izolat. In acest fel reproducerea, caracteristică principală a materiei vii, este adaptată la evoluția ciclică sezonieră planetară pentru a asigura speciei modalitatea optimă de supraviețuire.

Capitolul XII. BIBLIOGRAFIE

1. Abe M., Herzog E.D., Yamazaki S., Straume M., Tei H., Sakaki Y., Menaker M. and Block G.D. Circadian rhythms in isolated brain regions, *J Neurosci*, 2002, 22, 350-356.
2. Acuña-Castroviejo, D., Escames, G., León, J., Carazo, A. and Khaldy, H. (2003). Mitochondrial regulation by melatonin and its metabolites. *Adv. Exp. Med. Biol.* 527: 549-557.
3. Alison, Malcolm et al. (editors) (2007) *The Cancer Handbook*, 2nd edition. Chichester: John Wiley & Sons
4. Ananth, C., Gopalakrishnakone, P. and Kaur, C. (2003). Protective role of melatonin in domoic acid-induced neuronal damage in the hippocampus of adult rats. *Hippocampus* 13: 375-387.
5. Andrabi, S.A., Sayeed, I., Siemen, D., Wolf, G. and Horn, T.F. (2004). Direct inhibition of the mitochondrial permeability transition pore: a possible mechanism responsible for anti-apoptotic effects of melatonin. *FASEB J.* 18: 869-871.
6. Ariens Kappers.J.1976 The mammalian pineal gland - *Acta Neurochir.* (Wien), 34:109-149.
7. Ausman JI, Diaz FG, de los Reyes RA, et al: Anastomosis of occipital artery to anterior inferior cerebellar artery for vertebrobasilar junction stenosis. *Surg Neurol* 1981 Aug; 16(2): 99-102[Medline].
8. Ausman JI, Nicoloff DM, Chou SN: Posterior fossa revascularization: anastomosis of vertebral artery to PICA with interposed radial artery graft. *Surgurvival of skin homografts in chickens. J. Immunol*, 90: 872-879.
9. Attanasis, A., Barrelli, P., Marini, R Serum melatonin children with early and delayed puberty, *Neuroendocrinol. Lett*, 5 pg. 387-392;
10. Axelrod J., and H.Weissbach Purification and properties of hydroxyindole -O-methyltransferase, *Biol. Chem.*, 236: 211 -213. 1999
11. Bahram Javidi: *Image Recognition and Classification*, CRC; 1st edition, June 15 2002, 978-0824707835.
12. Bălțatu O., Afeche S.C., Jose dos Santos S.H., Aparecida Campos L., Barbosa R., Michelini L.C., Bader M. and Cipolla-neto J. Locally synthesized angiotensin modulates pineal melatonin generation.

13. Bertolli, B. and F. Li&ngia 2000. Osservazioni sulla ultra struttura dell'occhio pineale della Lampreda. *Rend Accad. Naz. Lincei*, 1: 147 - 153. *J Neurochem*, 2002, 80, 328-334.
14. Binkley, S. The pineal endocrine and nonendocrine function. Prentice Hall 1988, 20[^]-27, 204- 205.
15. Bittman, F, L. 1978a Photoperiodic influences on testicular regression in the golden hamster: Termination of sootorefractoriness. *Biol. Reprod.* 17: 871 - 877 Bittman, F.L. 1978 Hamster refractoriness: Role of insensitivity of pineal target tissues. *Science* 202: 648 - 649.
16. Bischoff. M.B. 2001 Photoreceptor and secretory structures in the avian pineal organ. *J. Ultrastruct. Res.*, 28: 16 - 26.
17. Blasck, D., M. Vaughan, and R. Reiter. 1983 Pineal peptides and reproduction. In the pineal gland. Ed. R. Reiter, pp. 201 - 223. New York: Elsevier.
18. Blask, D., F. M. K. Vaughan, H.J.Reiter, L. Y. Johnson, and G. M. Vaughan 1976 Prolactin - releasing and release inhibiting factor activities in the bovine, rat and human pineal gland: In vitro and in vivo studies. *Endocrinology* 99: 152 - 162.
19. Blask, D., F., R. J. Reiter, M. K. Vaughan, and L. Y. Johnson 1979 Differential effects of the pineal gland on LH-RH and FSH - RH activity in the medial basal hypothalamus of the male golden hamster. *Neuroendocrinology* 28: 36 - 43.
20. Blin. P. C, and C. Maurin 1999. Anatomie macroscopique de l'epiphyse des mamiferes domestiques. *Rec. Med. Vet.* 132: 36 - 53.
21. Bloom, W., Don W. Fowcett, 1978 A text book of histology W.B. Saunders Company.
22. Blumfield, M.G., and F. Tapp 1970 Measurements of pineal parenchymal cells and their nuclei in the albino rat at different ages. *Acta Morphol. Neerl. Scand.* 8: 1-8.
23. Boeckmann, D. 1980 Morphological investigation of the deep pineal of the rat. *Cell Tissue Res.* 210: 283 -294.
24. Bothorel B., Barassin S., Saboureau M., Perreau S., Vivieb-Roels B., Malan A. and Pevet P. In the rat, exogenous melatonin increases the amplitude of pineal melatonin secretion by a direct action on the circadian clock, *Eur J Neurosci*, 2002, 16, 1.090-1.098.
25. Boya. J., and J. Calvo 1978 Post hatching evolution of the pineal gland of the chicken. *Acta Anat*, 101: 1-9.

26. Brainard, G, 1978. Pineal research: The decade of transformation. In *The pineal gland* ed. I. Nir, R.Reiter, and R. Wurtraan, pp. 1 - 20 *J. Neural Transmission. Suppl.* 13. New York: Springer - Verlag.
27. C. Arseni, I. Petrovici: *Bolile vasculare ale creierului si ale maduvii spinării*, Editura Medicala, București 1965.
28. Calvo, J., and J. Boya. 1978. Embryonic development of the pineal gland of the chicken (*Gallus gallus*). *Aota Anat*, 101: 289 – 303
29. Calvo, J, and J, Boya 1983, Postnatal development of cell types in the rat pineal gland, *J, Anat*, 137: 185 – 195
30. Campbell. F., and M, A. Gibson 1970. A histological and histochemical study of the development of the pineal gland in the chick, *Gallus domesticus*. *Can, J, Zool*,» 48: 1321 -1328,
31. Canellos, George et al. (editors) (2006) *The Lymphomas*, 2nd edition. Philadelphia: Saunders / Elsevier.
32. Cintron, C, and D.E, Kelly 1999 An analysis of pineal regeneration in developing newts. *Am. Zool*, 1:144
33. Clabough, J. W., 1973 Cytological aspects of pineal development in rats and hamsters, *Am. J An. T.*137: 215 - 230.
34. Coates, Paul M. (2005). *Enciclopedia de suplimente alimentare*. Marc R. Blackman, M. Gordon Cragg, Mark Levine, Joel Moss, Jeffrey D. White. CRC Press. P. 457. ISBN 0824755049.
35. Cogburn, L. A., and B. Glick 1979 The pineal gland: A prominent lymphoid tissue in young chickens. *The Physiologist*. 22: 20.
36. Cogbrun, L. A., and Glick B. 1981 Lymphopoiesis in the chicken pineal gland. *The American Journal of Anatomy* 162: 131 - 142.
37. Cohn. Z. A., M. E. Fedorko and J.G. Hirsch 2000. The in vitro differentiation of mononuclear
38. Collin, J.P. 1965 Etude preliminaire des photorecepteurs rudimentares de l'epiphyse de *Pica pica* L.pendant la vie embryonnaire et postembryoannaire. *C. R.Acad. Sci, Paris* 263: 660 - 663.
39. Collin, J.P. 1967 Structure, nature secretoire degenerescence partielle des photorecepturs 84 rudimeataires epiphysaires chez *Lacerta viridie* (Lourenti). *C. R Acad. Sci., Paris*, 264: 647 -650.
40. Collin, J.P. 2001. Pluralite des „photoreoepteurs” dans Pepiphyse de *Lacerta*. *C.R. Acad. Sci., Paris*, 267:1047 - 1050.
41. Collin, P.P. 2000. Contribution a l'etude de l'organe pineal. De l'epiphyse sensorielle a la glande pineale. Modalites de transformation et

- implications fonctionelles Arm. Stat. Biol. Basse - en - Chandesse Suppl. L:359
42. Cowen, P. J. Bevon, B.Gasden, and S. Elliott. 1985 Treatment with - adrenoceptor blockers reduces plasma melatonin concentration. Brit. J. Clin. Pharmacol. 19: 258 - 261.
 43. Czyba, J.C. G. Girod and N. Durând 1999 Sur l'antagonisme epiphyso - hypophysaire et les variations saisonniere de la spermatogenese chez le hamster d'or (*Mesooricetus auratus*) C. R., Soc. Biol. (Paris) 158: 742-745.
 44. Deguchi, T.1977 Tryptophan hydroxylase in pineal gland of the rat: Postsynaptic localisation and absence of circadian change. J. Neurochem. 18 s:667-668
 45. Deguchi, T., and J. Axelord 1972. Control of circadian change of serotonin N-acetyltransferase in the pineal organ by the adrenergic receptor, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 69:2547 - 2550.
 46. Descartes, R. Treatise of man (De l'homme), French text with English translation and 1.2
 47. DeVita, Vincent T. et al. (2008) Cancer: principles and practice of oncology, 8th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins. Commentary by T.S. Hal Cambridge: Harvard Univ. Press, 1972.
 48. DiSaia, Philip and Creasman, William. (2007) Clinical Gynecologic Oncology, 7th edition. Philadelphia: Mosby / Elsevier
 49. Duffield G.E., Best J.D., Meureres B.H., Bittner A., Loros J.J. and Dunlap J.C Circadian programs of transcriptional activation, signaling and protein turnover revealed by microarray analysis of mammalian cells, Curr Biol, 2002, 12, 551-557.
 50. Eakin, R. M. and J. A, Westfall 1961. The development of photoreoeptors in the stirnorgan of the treefrag. *Hyla regilla*, Embryologia (Nagoya), 6: 84 - 98
 51. Ehrenkranz, J. L. Temarkin, F. Comite, RJohnsonbaugh, D.Bybee, D. Lariaux and G. Cutler. 1982, Daily rhythm of plasma melatonin in normal and precocious puberty, J. Clin Endocrinol. Metab., 55: 307 - 310.
 52. Fellenberg, A.G. and R. Seamark 1982. Urinary 6 - sulphatoxi melatonin excretion
 53. Fiske, V. M., C.K Bryant and J.Putnam 1960. Effect of light on the weight of the pineal in the rat. Endocrinology, 66: 489 - 491, ;'

54. Fiske, V. 1975. Discovery of the relation between light and pineal function. In *Frontiers of pineal physiology*, ed. M, Altschule, pp. 5 - 11. Cambridge, Mass: MIT Press,
55. Fucuhara c, Aguzzi J., Bullock n.. Effect of long-term exposure to constant dim light on the circadian system of rats. *Neurosignals*. 2005; 14(3):117-25.
56. Gardner, J.H. 1998. Innervation of pineal gland In hooded rat, *J. Comp. Neurol*, 99:319 -46. Goldman, H, and R. J. Wurtman, 1964 Flow of blood to the pineal body of the rat, *Nature* 85 203:27- 88.
57. Goldman, Ann et al. (editors) (2006) *Oxford Textbook of Palliative Care for Children*. Oxford: Oxford University Press.
58. Hendrickson Anita. And Douglas E. Kelly 2002. Development of the amphibian pineal organ; cell proliferation and migration. *Anat.ee*. 165: 211 -228.
59. Hendrickson Anita. And Douglas E. Kelly 2002. Development of the amphibian pineal organ; cell proliferation and migration. *Anat.ee*. 165: 211 -228.
60. Hoffman, K. 1973. The influence of photoperiod and melatonin on testis size, body weight, and pelage colour in the Djungarian hamster (*Phodopus sungorus*) *J. Comp. Physiol*. 95: 267 - 282.
61. Hommel M, Moreaud O, Besson G, Perret J: Site of arterial occlusion in the hemiplegic posterior cerebral artery syndrome. *Neurology* 1991 Apr; 41(4): 604-5[Medline]
62. Ishikawa T., and F. Yamada 1970 The degradation of the photoreceptor outer segment within the pigment epithelial cell of rat retina *J. Electron Mieros.*, 19: 85 - 91.
63. Kappers, J. 1999. Innervation of the epiphysis cerebri in the albino ret. *Anat. Rec*. 136: 220-221.
64. Kappers, J. 1965. Preface. In *structure and function of the epiphysis cerebri*, ed J.Kappers and P.Schade, pp. IX -XV. *Progress in Brain Research* 10. Amsterdam: Elsevier.
65. Kappers, J. 1981. A survey of advances in pineal research. In *the pineal gland I: Anatomy and biochemistry*, ed. R. Reiter, pp. 1-25-Boca Katon, Fla. CRS Press.
66. Kelly, D.F. 1962 -Pineal-organs: photoreception secretion and development. *Am. Scientist*, 50: 597 - 625.

67. Kelly, 1963 The pineal organ of the new; developmental study. *Z. Zellforsch.*, 58:693 -713.
68. Kelly, D.E.1965. Ultrastructure and development of amphibian pineal organs.In *Structure and function of the epiphysis Cerebri*. J.Ariens Kappers and J.P Schade, eds. *Progress in Brain research*, Voi. 10, pp. 270 - 287.
69. Kelly, D.E. and S.W.Smith 1964. Fine structure of the pineal organs of the adult frog, *Rana pipiens*.*J.Cell Biol.*, 22.: 653 - 674.
70. Kenneth R. Castleman: *Digital Image Processing*, Prentice Hall; 2nd edition, September 2, 1995.
71. Klein, D.C., and R. Y. Moore 2003. Pineal N-acetyltransferase and hydroindole -0-methyltransferase: Control by the retinohypotalamic tract and the suprachiasmatic nucleus. *Brain Res.* 174:245 -262
72. Klein, D.C., and J.L. Weller 1970. Indole metabolism in the pineal gland A circadian rhythm in N-acetyltransferazei. *Science* 169:1093 – 1095
73. Klein. D.C., J. L. Weller, and R. Y. Moore 1971b melalatonin metabolism: Neural regulation of pineal serotonin N-acetyltransferase activity. *Roc. Natl. Acad. Sci. USA* 68: 3107 -3110.
74. Kumral E, Bayulkem G, Atac C, Alper Y: Spectrum of superficial posterior cerebral artery territory infarcts. *Eur J Neurol* 2004 Apr; 11(4): 237-
75. Kurochkin, Evgheni N.; Gareth J. Dyke, Serghei V. Saveliev, Evgeny M. Pervushov, Evgeny V. Popov (iunie 2007). „Un creier fosili din Cretacic din Rusia europeană și senzoriale evoluția aviară” (Text integral) scrisori. *Biologie (Royal Society)*, 3 (3): 309-313.
76. Lincoln, G. A.2001. Seasonal changes in the pineal gland related to the reproductive cycle of the male hare, *Lepus europaeus*. *J. Reprod. Fertil* 46: 489 – 491
77. Liu T., Borjigin J., N-acetyltransferase is not the rate-limiting enzyme of melatonin synthesis at night. *J Pineal Res.* 2005 Aug; 39(1):91-6.
78. Lovenberg, W.E. Jequier, A. Sjoerdsma 1968 Tryptophan hydroasylase in mammalian systems, *Adv. Pharmacol* 6A: 21 - 29.
79. Lynch. H. J. 1971 Diurnal oscillations in pineal melatonin content. *Life. Sci.* 10:791 - 795.
80. Lynch, R.R. and A.L.Epstein 1977 Melatonin induced changes on gonads, pelage and thermogenic characters in the white - footed mouse, *Peromycus Leucopus*. *Camp. Biochim. Physiol.* 550: 67 - 68.

81. M, J Bruce (2004). „Fiziologia omului pineală și semnificație funcțională de melatonină” *Neuroendocrinol. Frontul* 25 (3-4): 177-95.
82. Mauri, R. P. Lisson, M. Resentini, C. De Medici, F. Morabito, S. Djemal, L. DiBella, and F. Fraschini. 1985. Effects of melatonin on PRL secretion during different photoperiods of the day in prepubertal and pubertal healthy subjects, *J. Endocrinol. Înceșt.* 8: 337 - 341.
83. Mark Galer, Les Horvat: *Imaginea Digitala*, AD LIBRI, 2004, 973-86781-6-1.
84. Matsushima, S., and A.R.J. Reiter 1974 Comparative ultrastructural studies of the pineal of rodents. In *Electron Microscopic Concepts of Secretion*. M. Hess, ed. John Wiley, New York, pp. 335 – 356
85. Mathevss, M.J.P. Benson, and B.A. Richardson, 1978. Partial maintenance of testes and accessory organs in blinded hamsters by Fomoplastc anterior pituitary grafts or exogenous prolactin. *Life. Sci.* 23: 1131 - 1138.
86. Moore, R.Y. 1978 The Innervation of the mammalian pineal gland. In: *The Pineal and re-production*, R.J. Reiter, ed. Karger, Basel, pp. 1- 29.
87. Morgan, W.W., and R.J. Reiter 1977 Pineal norepinephrine levels in the Mongolian gerbil and in different strains of laboratory rats over a Lighting regimen. *Life. Sci.* 21:555- 558
88. Novotna, B., L. Ulvrosa and J. Hroada 2000. Some observations on the pineal body of macaques.. *Folia Morphol.* 14: 1 -6
89. Parhon C.I.-*Bull. Mem. Soc. Endocrin.*, 2002, 4,7.
90. Perry, Michael (editor) 2008) *The Chemotherapy Source Book*, 4th edition. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins.
91. Peveș, P. 1977 a) On the presence on different populations of pinealocytes in the mammalian pineal gland. *J. Neural Trans.* 40: 289 - 304.
92. Peveș, P. 1977b) The pineal gland of the mole (*Tuppe europa*L.), IV Effect on pronase on material present in cisternae of the endoplasmic reticulata of pinealocytes. *Cell Tissue Res.* 182:215-219.
93. Peveș, P. 1981 Ultrastructure of the mammalian pinealocyte, In *The Pineal Gland. Vol.I. Anatomy and Biochemistry* R.J. Reiter ed CRC Press. Boca Raton, 121-154.
94. Piccart, M. et al. (editors) (2006) *Breast Cancer Management and Molecular Medicine*. Berlin: Springer-Verlag.

95. Pizzo, Philip and Poplack, David (editors) (2006) Principles and Practice of Pediatric Oncology, 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins
96. Price, Pat et al. (editors) (2008) Treatment of Cancer, 5th edition. London: Hodder Arnold
97. Pritchard, Thomas C.; Alloway, Kevin Douglas (1999) medical Neuroscience. Hayes Barton de presă. Pp... 76-77, ISBN 1889325295.
98. Poston, Graeme et al. (editors) (2007) Textbook of Surgical Oncology. London: Informa Healthcare.
99. Rafael C. Gonzalez, Richard E. Woods Digital Image Processing, Prentice Hall, Inc. Upper Saddle River, New Jersey 07458, 2th edition, 2002, 0-201-18075-8
100. Quay W.B. 2002. Volumetric and cytologic variation in the pineal body of *Peromyscus leucopus* (Rodentia) with respect to sex captivity and daylength. *J. Morphol.* 98: 471 - 495.
101. Quay W.B. 1963 Circadian rhythm in rat pineal serotonin and its modification by estrous cycle and photoperiod. *Gen. Comp. Endocrinol.* 3: 473 - 479.
102. Quay, W.B. 1965 Histological structure and cytology of the pineal organ in birds and mammals. *Prog. Brain Res.* 10:49-86
103. Quay, W.B. 1960 The reproductive organs of the collared lemming under diverse temperature and light conditions, *J. Mammal.*, 41: 74 – 89
104. R. Descartes *Tratat Man.* New York: Cărțile Prometeu; 2003. ISBN 1-59102-090-5
105. R. Descartes „pasiunile sufletului” extras din „Filosofia Mind”, Chalmers, D. New York: Oxford University Press, Inc; 2002. ISBN 978-0-19-514581-6
106. Raghavan, Derek et al. (editors) (2006) Textbook of Uncommon Cancer, 3rd edition. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons.
107. Rigel, Darrell et al. (editors) (2005) Cancer of the Skin. Philadelphia: Elsevier / Saunders.
108. Roses, Daniel (2005) Breast Cancer, 2nd edition. Philadelphia: Elsevier / Churchill Livingstone.
109. Schottenfeld, David & Fraumeni, Joseph (editors) (2006) Cancer Epidemiology & Prevention, 3rd edition. Oxford: Oxford University Press.

110. Schwab, IR; O'Connor, GR (martie 2005). „ochi singuratic” (Text integral) Jurnalul. Britanic de Oftalmologie 89 alineatul (3): 256
111. Sekeres, Mikkael et al. (editors) (2007) Clinical Malignant Hematology. New York: McGraw Hill.
112. Singh, Arun et al. (editors) (2007) Clinical Ophthalmic Oncology. Philadelphia: Saunders / Elsevier.
113. Sheridan, M.M., RJ. Reiter and JJ. Jacobs 1969 An interesting anatomical relationship between the hamster pineal gland and the ventricular system of the brain. J. Endocrinol. (London), 45: t 131 - 132.
114. Sheridan, M.. N, and RJ, Reiter 1970 Observations on the pineal system in the hamster, 11 Fine structure of the deep pineal, J. Morphol. 131:163-177
115. Souhami, Robert and Tobias, Jeffrey (2005) Cancer and Its Management, 5th edition. Oxford: Blackwell Publishing.
116. Sweetman, Sean (editor) (2007) Martindale: the complete drug reference, 35th edition. London: Pharmaceutical Press.
117. Syrigos, Konstantionos et al. (editors) (2006) Tumors of the Chest: biology, dianosis and management. Berlin: Springer-Verlag.
118. Thieblot, L.. J.Naudascher, and H. LeBars 2000. Modifications histologiques de l 'epiphyse a la suite d'excitation eleotrique du ganglion cervical superieur chez le chat. Ann. Endocrinol. 8: 468 - 469.
119. Tonn, J.C. et al. (editors (2006) Neuro-Oncology of CNS Tumors. Berlin: Springer-Verlag.
120. Vaughan. M. K, and D.E. Blask 1978 Arginine vasotocin -A search for its function in mammals. In: The Pineal and Reproduction. KJ. Reiter, ed, Karger, Basel, pp. 90 -115.
121. Vaughan, G. 1984. Melatonin in humans. In Pineal research reviews II, ed.R.Reiter, pp. 141-201. New York Alan R.Liss,
122. Waldhauser, F., H. Frish, M. Waldhauser, G. Weisenbacher, V. Zeithuber, and R. Wurtman 1984 Fall in nocturnal serum melatonin during prepuberty and pubescence. Lancet, February 18, pp. 362 -365.
123. Waldhauser, F, H. Lynch, and R.Wurtman 1984. Melatonin in human body fluids: Clinical significance. In The pineal gland, ed R. Reiter, pp. 345 - 370. New York Raven Press.
124. Wartenberg H. 1968 The mammalian pineal organ: electron microscopic studies on the fine structure of pinealocytes, glial cells and on the perivascular compartment: Z. fur Zellforsch., 86: 74 – 97

125. Weiss, Sharon & Goldblum, John (2008) Enzinger & Weiss's Soft Tissue Tumors, 5th edition. Philadelphia: Mosby / Elsevier.
126. Wilson, B. W., HJ. Lynch, and Y. Ozaki 1978 5- Methoxytryptophol in rat serum and pineal: Detection, quantitation and evidence for daily rhythmicity Life Sci.23:1099 - 1024.
127. Wurtman, R.J., and JAxelrod 2000. A 24 - hour rhythm in the content of norepinephrine in the pineal and salivary gland of the rat. Life. Sci. 51: 665 - 669.
128. Wurtman. R.J., J. Axelrod, and L. S. Philips 1999.. Melatonin synthesis in the pineal glands Control by light. Science 142:1071 - 1073.
129. Wurtman. R.J., J. Axelrod, and L. S. Philips 1999.. Melatonin synthesis in the pineal glands Control by light. Science 142:1071 - 1073.
130. Yarbro, Connie et al. (editors) (2004) Cancer Symptom Management, 3rd edition. London: Jones and Bartlett Publishers.

ABREVIERI

A.m. - ante-meridian

C – capilare

D - diametru

E - epifiză

EEG - electroencefalogramă

EPR - ependim ce acoperă pineală în recesul pineal

Fig - figura

FLM - fascicul longitudinal medial

FMCA - fasciculul medial al creierului anterior

FSH - hormon foliculo-stimulant

GCS - ganglion cervical median

H- ora

H - comisura habenulara

HIOMT - hidroxindol-O-metiltransferaza

CM- concentrație molară

L -lumen

LF - lumenul unui folicul pineal

LCR - lichid cefalorahidian

LH - hormonul luteinizant

MCA - fascicul medial al creierului anterior

ME - microscop electronic

Min - minut

ml - mililitru

MSH - melanocit stimulating hormon NAT - N-acetiltransferaza

Ng - nanograme

Nr - număr

NSC - nucleu suprachiasmatic

PC - comisura posterioară

Pg - picograme

PIF - factor de inhibare a prolactinei

PM - nervul pietros mare

P.m. - post-meridian

PO - organ pineal

PPr - nervul pietros profund

PR - reces pineal

SCO - epiteliul organului subcomisural

SNC - sistem nervos central

SO - organ subcomisural

ZP - zonă proliferativă

REZUMAT

În cercetarea mea am încercat să actualizez date legate de evoluția microcitoarhitectonicii și circulației neurohemale a glandei pineale în dezvoltare ontogenetică.

Studiul meu a inclus 64 de epifize pe care le-am recoltat împreună cu comisurile habenulare. Am împărțit grupul în 4 subgrupuri pe intervale de vârstă, respectiv: fetală, nou născut, copil și adult.

După analiza comparativă a secțiunilor epifizare am obținut rezultate ce prezintă elemente comune cu datele din literatură, dar și noutăți vis a vis de momentele ontogenetice și secreția de melatonină.

Am ajuns la următoarele concluzii care vor constitui puncte de plecare în noi abordări ale temei.

Am concluzat la elaborarea unui software ce poate schița structura glandei pineale comparând secțiuni transversale seriata.

La om epifiza rămâne un organ rudimentar până la naștere, deși apar celule cu aspect de pinealocite.

După naștere începe un proces intens de proliferare.

Populația majoritară este formată din pinealocite.

Degenerescenta și dezorganizarea foliculilor epifizari se suprapune cu prăbușirea titrului de melatonină și coincide perioadei pubertare.

Melatonină pare a fi implicată și în alte funcții ale sistemului nervos prin declanșarea sau blocarea unor circuite cerebrale.

În acest fel reproducerea, caracteristică principală a materiei vii, este adaptată la evoluția ciclică sezonieră planetară pentru a asigura speciei modalitatea optimă de supraviețuire.

ABSTRACT

In my research I tried to update data on the evolution of microcitoarhitectonic and neurohemal circulation in ontogenetic development of the pineal gland. My study included 64 epiphyses that I harvested with habenulare commissures. We divided the group into four subgroups by age intervals, respectively: fetal, newborn, child and adult. After comparative analysis of epiphyseal sections we obtained results that show common features with the literature, but bringing news on ontogenetic moments and secretion of melatonin. I reached the following conclusions:

We worked to develop a software that can sketch pineal gland structure comparing serial transverse sections. In humans epiphysis remains a rudimentary organ until birth, although the cells have pinealocyte aspect.

After birth begins an intense process of proliferation.

The majority of the population is made up of pinealocytes.

The degeneration and disorganization of epiphyseal follicles overlap the collapse of melatonin titre and coincides the period of puberty.

Melatonin appears to be involved in other functions of the nervous system by triggering or blocking brain circuits.

This way, the reproduction, the main characteristic of living matter, is adapted to seasonal cyclical planetary evolution to ensure the best way of species survival.

CURRICULUM VITAE

Informații personale

Nume / Prenume

Adresă(e)

Telefon(oane)

E-mail(uri)

Naționalitate(-tăți)

Data nașterii

Sex

TOMA, Sebastian, Ionut

Str. Mestecanis Nr.3, Bl. A35, Sc B, Et 2, Ap 11, Brasov, Cod postal 500294, Romania

(40-368) 428
128

Mobil: 0040-722400050

sebitom2002@yahoo.com

Romana

18.04.1975

Masculin

Locul de muncă vizat / Domeniul ocupațional

Universitatea Transilvania Brașov – Facultatea de Medicina

Asistent Universitar Genetica Medicala – Anatomie-Embriologie

Experiența profesională

Perioada

Funcția sau postul ocupat

Activități și responsabilități principale

Numele și adresa angajatorului

Tipul activității sau sectorul de activitate

Din Septembrie 2001 până în prezent

Asistent Universitar Genetica Medicala – Anatomie-Embriologie

Predare cursuri si laboratoare pe cele 2 specialitati Genetica Medicala si Anatomie-Embriologie

Universitatea Transilvania Brașov – Facultatea de Medicina

Str. Nicolae Balcescu Nr. 56, Brasov, Romania

Educație și formare

Perioada

Calificarea / diploma obținută

Disciplinele principale studiate / competențe profesionale dobândite

2001 - 2006

Medic Specialist Genetica Medicala

- Anatomie-Embriologie
- Genetica
- Endocrinologie
- Citogenetica
- Genetica moleculara
- Genetica biochimica
- Certificat de Competenta Lingvistica de limba engleza cu media 9, 50,nr.753 din 07-10-2003
- Cursul postuniversitar de psihopedagogie și metodică,Departamentul ptr.pregatirea personalului didactic, seria D Nr.0047003 absolvit cu media 9, 25 la data de 26-09-2002
- Cursul postuniversitar” Impactul Geneticii in Patologia Umana”,la Universitatea de Medicina si Farmacie Iuliu Hatieganu,Cluj Napoca,19-20 septembrie 2006

Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare
 Perioada
 Calificarea / diploma obținută
 Disciplinele principale studiate / competențe profesionale dobândite

Universitatea de Medicina si Farmacie „Carol Davila”, Bucuresti
 1994 – 2000
 Doctor – medic / Seria S Nr. 0050374
 - Anatomie-Embriologie
 - Genetica
 - Fiziologie
 - Fiziopatologie
 - Medicina Interna
 - Chirurgie

Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare
 Limba materna
 Limba(i) străină(e) cunoscută(e)
 Autoevaluare
 Nivel european (*)
Limba Engleza
Limba Germana

Universitatea Transilvania Brașov – Facultatea de Medicina
 Romana

Înțelegere				Vorbire				Scriere	
Ascultare		Citire		Participare la conversație		Discurs oral		Exprimare sc	
B 2	Utilizator independent	B 2	Utilizator independent	B 2	Utilizator independent	B 2	Utilizator independent	B 2	Utilizat independen
B 1	Utilizator independent	B 1	Utilizator independent	A 2	Utilizator elementar	A 2	Utilizator elementar	A 2	Utilizat elemen

(*) [Nivelul Cadrelor Europene Comune de Referință Pentru Limbi Străine](#)

Competențe și abilități sociale
 Disponibilitatea de lucru cu grupuri de lucru in domenii similare sau conexe de aceeasi nationalitate dar in masura egala cu colaboratori in strainatate.

Competențe și aptitudini organizatorice
 Abilitatea de a coordona grupuri de lucru pe teme de cercetare prospective si retrospective.
 Participarea in comitete de organizare ale diferitelor manifestari stiintifice cu participare nationala si internationala ca chairman precum si cu diverse lucrari prezentate.
 Experiente acumulate in domeniul organizarii diferitelor evenimente stiintifice cu o buna dimensionare a raporturilor cheltuieli-beneficii precum si in optimizarea stabilirii de raporturi pragmatice intre diferite foruri stiintifice din domeniile medical si universitar.

Competențe și aptitudini tehnice
 Utilizarea indelungata a unor instrumentare de laborator necesare in efectuarea unor teste de laborator citogenetice sau de genetica moleculara.

Competențe și aptitudini de utilizare a calculatorului
 O utilizare rezonabila a posibilitatilor informatice de cautare, selectare si organizare intr-o forma concisa a informatiilor referitoare la anumite teme de cercetare. Deasemeni, posibilitatea de a comunica cu partenerii angajati in aceleasi

Competențe și aptitudini artistice	programe științifice. Organizare de manifestari cu participare nationala si internationala si de inter-relationale cu domeniul artistic. O preocupare importanta se refera la eseistica.
Alte competențe și aptitudini	Hobby-uri: calatorii, sofat, tenis de camp, fotbal, plimbări cu Atv, Paintball
Permis(e) de conducere	Categoria B
Informații suplimentare	Lucrări de specialitate - cursuri, cărți -Gheorghe Coman, Sebastian Toma , „Pollutants and their impact on human body” -cap. 4.1 Cell, Blood, Lymphatic System, Membranes pg.55-63.- edit Univ. Transilvania Bv 2004 EnvEdu, ISSN 1584-0506,ISBN, 973-6353923;

Articole publicate in reviste:

- Ligia Neica, Antonella Cheșcă, Daniela Micu, **Sebastian Toma**, Sorina Cheșcă :Activitatea NADH2- citocrom -c-reductazei la nivelul intestinului subțire
Publicat in: Jurnalul Medical Brasovean nr.2, an IV, 2008, pg. 66-70
- Antonella Cheșcă, Ligia Neica, Lazăr Onisâi, **Sebastian Toma**, Sorina Cheșcă, Costin Bold: Activitatea NADH2- citocrom -c-reductazei la nivelul ficatului Publicat in: Jurnalul Medical Brasovean nr.2, an IV, 2008, pg. 63-66
- Diaconescu, D.; Diaconescu, S.; **Toma, S.:** *Prognostic Significance of Volume-Weighted Mean Nuclear Volumes in Prostate Adenocarcinomas* - BULLETIN OF THE TRANSILVANIA UNIVERSITY OF BRASOV • VOL. 2 (51)-2009 / SERIES VI - MEDICAL SCIENCES, ISSN 2065-2216 (Print), ISSN 2065-2224 (CD-ROM) pag.25
- Diaconescu, D.; Diaconescu, S.; **Toma, S.:** *Protooncogene BCL-2 and Gleason Score in Prostate Cancer* - BULLETIN OF THE TRANSILVANIA UNIVERSITY OF BRASOV • VOL. 3 (52)-2010 / SERIES VI - MEDICAL SCIENCES, ISSN 2065-2216 (Print), ISSN 2065-2224 (CD-ROM) pag. 13
- Diaconescu, S.; Diaconescu, D.; **Toma, S.:** *Nucleolar Morphometry in Prostate Cancer* - BULLETIN OF THE TRANSILVANIA UNIVERSITY OF BRASOV • VOL. 3 (52)-2010 / SERIES VI - MEDICAL SCIENCES, ISSN 2065-2216 (Print), ISSN 2065-2224 (CD-ROM) pag. 23
- L. Onisai, **S. I. Toma**, Daniela Diaconescu, S. Diaconescu, C. L. Bold - Genetic Induced Cardiovascular Malformations In Children / ARS Medica Tomitana vol. XVI - nr. 2 (61) - april - june 2010
- Onisai, L., Dumitru, I., **Toma, S.:** Thalamus Vascularisation - BULLETIN OF THE TRANSILVANIA UNIVERSITY OF BRASOV • VOL. 4 (53), No. 1 – 2011 / SERIES VI -

Comunicări la reuniuni județene/inter județene

- Toma Sebastian- Signals transduction in cancerogenesis, sesiunea cercurilor științifice București, 1994
- Toma Sebastian -Autoimunitatea in cancerogeneza –sesiunea cercurilor științifice București, 1994
- Toma Sebastian-Particularitati ale bazelor genetice ale autoimunitatii - premiul III, sesiunea cercurilor științifice Brașov, 1996
- Toma Sebastian- Rolul signals transduction in transformarea celulară - sesiunea cercurilor științifice București, 1994
- Toma Sebastian- Studiul spatiului latero-faringian - sesiunea cercurilor științifice Brasov, 1996
- Toma Sebastian- Posibilitati de investigare chimica și imuno-chimica a micotoxinelor- sesiunea cercurilor științifice - Brașov, 1996
- Toma Sebastian- Agranulocitoza postmedicamentoasa, post-AINS-caz clinic sesiunea cercurilor științifice Brașov, 1998
- Toma Sebastian- Terapia cu anticonceptionale orale in mastodinii – Zilele Medicale ale Brasovului. Brașov, noiembrie 2000
- Toma Sebastian- Considerații etio-patogenice asupra blocurilor de ramura - Brașov, 2000
- Toma Sebastian- Aspecte transculturale ale suicidalitatii - București, 2003
- Toma Sebastian- Incidenta malformațiilor congenitale de cord la copiii cu sindrom Down - sesiunea cercurilor științifice Brașov, 2004
- Toma Sebastian -Aspecte etio-patogenetice la copiii cu astm bronșic - sesiunea cercurilor științifice Brașov, 2004

Comunicări la reuniuni naționale

- Toma Sebastian- Aspecte transculturale ale suicidalitatii -al VI-lea Congres National de Istoria Medicinii,Bucuresti,26-29 iunie 2002
- Sebastian Toma, Lazăr Onisâi, Horia Bătrânu - “Microarchitectonics and neurohemal circulation of the epiphysis in ontogenesis” – al IX-lea Congres al Societății Anatomicianilor din România
- Sebastian Toma - “Anomalies of human cerebral arterial circle of Willis” - al IX-lea Congres al Societății Anatomicianilor din România
- Toma Sebastian - “Actualitati in microvascularizatia muschilor papilari” - al IX-lea Congres al Societății Anatomicianilor din România
- Toma Sebastian - “Urinary system malformations – diseases or accidentally imagistics findings” – al IX-lea Congres al Societății

Anatomiștilor din România

- Toma Sebastian - "Actualitati privind microvascularizarea sistemului limbic" - al IX-lea Congres al Societății Anatomiștilor din România

Comunicări la reuniuni cu participare internațională

-Onisăi L.L. , **Toma S.** - L'etude morphologique de l'innervation de la paroi abdominale antero-laterale pendant l'ontogenese. 88-eme Congres de l'Association des Morphologistes, 11-13 mai, 2006, Nantes, Franta,

Comunicări publicate în extenso la reuniuni internaționale

- **Toma Sebastian**, Indrea Ana, Barbulescu Ioana, Neagoe Carmen- Malathion Detection-Using Free Enzymes and Biosensors –Bulletin of the Transilvania University of Brasov, vol 9[44], pag221-228, Brasov, 2002 ISSN 1223-964X

- Mihaela Badea, Gheorghe Coman, Alina Marginean, Marius Munteanu, Gabriela Radu, Cristina Munteanu, Bianca Haba, Robert Beke, Mihaela Bandac, Mihaela Sica, Mihaela Idomir, alexandru Keresztes, Sebastian Toma

- Sebastian Toma, Horia Batranu, Maria Alexandra Marchis, Alina Mihaela Pascu-11 Ceepus-Biomedicine Students Council Summer University-Molecular Diagnostics-Ethical Limitations regrding the implementation of stem cell therapy, july 28-August 4, 2008

- Sebastian Toma, Horia Batranu, Maria Alexandra marchis- Cardiac performance related to microvascularization of the papillary muscles –Varsovia 2009

Participări la simpozioane și congrese locale Zilele medicale ale Brașovului-2000-2009

Participări la simpozioane și congrese naționale

-Congresele Naționale de Genetică Medicală 2004-2005-2006-2007-2008

-Conferintele EnvEdu in perioada 2003-2006

Participări la simpozioane și congrese naționale cu participare internațională

- Congresul Național de Gastroenterologie și Endoscopie Digestivă - Poiana Brașov, 1999

- Simpozionul Romano-American de Pediatrie - Poiana Brașov, 2000

-Congresul Național de Hematologie - Poiana Brașov, 2001

- Simpozionul de Alergologie și Imunologie Clinica, Poiana Brașov, 2001

- Congresul Național de Cardiologie - Poiana Brașov, 1998

- Congresele Naționale de Cardiologie - Poiana Brașov 1998, Sinaia 2000, 2001, 2002

- Simpozionul Național de Boli Genetice și Metabolism la Copil

- Cluj-Napoca, nr 225/12 iunie 2004
- Simpozion: Prioritati ale Diagnosticului prenatal in Romania - Expert Meeting Poiana Brasov 3-4 decembrie 2004
- Consfatuirea Nationala de Etica Medicala - București, 2003
- Simpozionul Romano-American Fullbright - București, 2003
- Zilele Medicale Brașov-Sibiu, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003 nr 108/06-12 2003, 2004-nr.525/20-11-2004, 2005-181/10-09-2005, 2006-450/25-11-2006
- Simpozioane Anuale in cadrul programelor Socrates și Erasmus
- al 45-lea Congres National de Cardiologie-23-26septembrie 2006,Poiana Brasov,Piatra Mare/1428
- Al 2-lea Congres national de genetica Medicala- Cluj-Napoca- 20-23 septembrie 2006,
- Conferinta Anuala a Societatii Romane de Genetica Medicala,25-27 mai 2007,
- Conferinta Nationala a Grupurilor de Lucru ale Societatii Nationale de Cardiologie,Brasov,3-5 mai 2007
- A XXXIX-a Reuniune Nationala de Istoria Medicinii Brasov, 12-15 iunie 2008
- Al IX-lea Congres National al Societatii Anatomistilor din Romania,Iasi,22-24mai 2008
- A 4-a Conferinta a Societatii Nationale de Genetica Medicala-Craiova 18-20 septembrie 2008
- Al 47-lea Congres National de Cardiologie 20-23 septembrie 2008, Sinaia-Romania
- Second ESPID Teaching Course- Vaccinology Brasov 25-27th-September 2008
- Zilele Medicale Brasov –Sibiu,Brasov 6-7th November 2008

Participări la simpozioane și congrese internaționale: Onisăi L.L. , **Toma S.** - L'etude morphologique de l'innervation de la paroi abdominale antero-laterale pendant l'ontogenese. 88-eme Congres de l'Asociation des Morphologistes, 11-13 mai, 2006, Nantes, Franta.

1-Second International Conference on Trends in Environmental Education EnvEdu 2005, 8- 10 september 2005, Brașov.

2-International Conference on Trends in Environmental Education EnvEdu 2006, 18- 20 November 2006, Brașov

11-th CEEPUS-Biomedicine Students Council Summer University-Molecular Diagnostics-July 28-August 4,2008,Zadar,Croatia:

Correlation of plasma B-type natriuretic peptide(BNP) molecule levels with ECG signs of right ventricular strain in patients with acute pulmonary embolism

The correction of environmental induced genetic modification-an issue of actuality

Ethical limitations regarding the implementation of stem cell therapy

Participări la examene și concursuri ca membru în comisii: -

- Membru Comisia de Corectura la Examenele de Admitere la Facultatea de Medicina si Colegiul Universitar Medical - sesiunile de admitere 2001-2006,
- Membru al Comisiei Medicale la admiterea la Universitatea Transilvania Brasov-iulie 2005
- Membru Comisia Medicala Admitere 2005-2006, secretar Comisia de Examen pentru postul de asistent universitar la disciplina oncologie medicala 2004

Membru în asociații profesionale și științifice

- membru CMR România
- membru al Societății Naționale de Genetică Medicală
- membru fondator al Societății Naționale de Biologie Celulară
- membru al Societății Anatomistilor din Romania
- membru al Societății Naționale de Morfologie Normala si Patologica

Membru în societăți naționale-

- Societatea Nationala de Genetică Medicală
- Societatea Nationala de Biologie Celulară-membru fondator
- Societatea Nationala de Cardiologie
- Societatea Nationala de Morfologie Normală și Patologică
- Societatea Anatomistilor din Romania

Participări la activități didactice in universități din țară și străinătate

Schimb de experienta la Laboratory of Optical Sensors
Department of Analytical Chemistry, Faculty of Chemistry,
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID E-28040
Madrid
Spain.9-23 septembrie 2005.

Organizare de evenimente științifice (conferințe, workshop-uri, etc.)

- Second International Conference on Trends in Environmental Education EnvEdu 2005, 8- 10 september 2005, Brașov

Premii și distincții-

- Toma Sebastian- Mențiune,,Antibiograma-Modalitate Practica de Ghidare a Conduitei Terapeutice –Sesiunea de comunicari stiintifice studentesti 2001
- Toma Sebastian- Premiul 3 -Particularitati ale Bazelor Genetice ale Autoimunitatii - premiul III, sesiunea cercurilor stiintifice Brașov, 1996
- Gheorghe Coman,Camelia Draghici,apostu Petrina,Badea Mihaela,Bandac Mihaela,Bollelli Luca,Ciurea Codrut,Corsini Emanuela,Dima Lorena,Filipic Metka,Fini Fabiana,Franko mladen,G.Bart,Girroti Stephano,Kimber Yan,Neagoe

Carmen, Patrizia Restani, Rinaldi Debora, Tiut Marius, ***Toma Sebastian***-Diploma de Excelență pentru lucrarea Poluants and their Impact on Human Body,
Brasov, 25 mai 2005

Experiența managerială
-secretarul Catedrei de Specialități Morfologice și
Chirurgicale

CURRICULUM VITAE

Personal information

First name(s) / Surname(s)	TOMA, Sebastian, Ionut
Address(es)	3 Mestecanis, A35, sc.B, et.2, ap.11, Brasov, 500294, Romania
Telephone(s)	0040368428128 Telephone(s) 0040368428128
E-mail	sebitom2002@yahoo.com
Nationality	Romanian
Date of birth	18.04.1975
Gender	Male

Desired employment / Occupational field

**“Transilvania” University of Brasov – Faculty of Medicine
Associate Professor Medical Genetics – Anatomy &
Embriology**

Work experience

Dates	2011 – Present
Occupation or position held	Associate Professor Medical Genetics – Anatomy & Embriology
Main activities and responsibilities	Teaching courses and laboratories to Medical Genetics, Anatomy & Embriology
Name and address of employer	Transilvania University of Brasov – Faculty of Medicine
Type of business or sector	Medicine and Health

Education and training

Dates	2001 – 2006
Title of qualification awarded	Medical Specialist in Medical Genetics
Principal subjects/occupational skills covered	Anatomy & Embriology Genetics Endocrinology Citogenetics Molecular Genetics Biochemical genetics Certificate for English Language Competencies with grade 9.5, nr.753 / 7.10.2003 Post-University course for pedagogy and Psychology with grade 9.25 D series/0047003 / 26.09.2002 Post-University course “The impact of genetics in human pathology” at “Iuliu Hatieganu” University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, 19-20.09.2006 “Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest
Name and type of organisation providing education and training	
Dates	1994 - 2000
Title of qualification	Medic / Series S Nr. 0050374

awarded																																	
Principal subjects/occupational skills covered	Anatomy & Embriology Genetics Phisiology Patophysiology Internal Medicine Surgery																																
Name and type of organisation providing education and training	Transilvania University of Brasov, Faculty of Medicine																																
Personal skills and competences																																	
Mother tongue(s)	Romania																																
<i>Other language(s)</i>																																	
Self-assessment																																	
European level (*)																																	
ENGLISH Language	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Understanding</th> <th colspan="4">Speaking</th> <th colspan="2">Writing</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Listening</th> <th colspan="2">Reading</th> <th colspan="2">Spoken interaction</th> <th colspan="2">Spoken production</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>B2</td> <td>Independent user</td> <td>B2</td> <td>Independent user</td> <td>B2</td> <td>Independent user</td> <td>B2</td> <td>Independent user</td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>Independent user</td> <td>B1</td> <td>Independent user</td> <td>A2</td> <td>Elementary user</td> <td>A2</td> <td>Elementary user</td> </tr> </tbody> </table>	Understanding		Speaking				Writing		Listening		Reading		Spoken interaction		Spoken production		B2	Independent user	B2	Independent user	B2	Independent user	B2	Independent user	B1	Independent user	B1	Independent user	A2	Elementary user	A2	Elementary user
Understanding		Speaking				Writing																											
Listening		Reading		Spoken interaction		Spoken production																											
B2	Independent user	B2	Independent user	B2	Independent user	B2	Independent user																										
B1	Independent user	B1	Independent user	A2	Elementary user	A2	Elementary user																										
GERMAN Language																																	
Social skills and competences	Disponibility of working with groups of people from similar or close domains with the same nationality, but in equal measure with foreign co-worker.																																
Organisational skills and competences	Ability of coordinating works groups with prospective and retrospective research themes. Participant in organizing comities of different scientific manifestations with national and international participation as chairman or presenting different works. Many experiences accumulated in the domain of organizing different scientific events and good reports in the ratio expenses-benefits as well as optimizing the stability of pragamaic reports between different scientific fors in medical and universitary domains.																																
Technical skills and competences	Prolonged utilisation of necessary lab instruments for making cytogenetic lab tests or molecular genetics.																																
Computer skills and competences	Reasonable use of informatic possibilities for searching, selecting and organization in a concise form of information related to some research themes. Possibility of communicating with employed partners in the same scientific programs.																																
Artistic skills and competences	Organizing manifestations with national and international participation and inter-realtion with artistic domains. An important preoccupation is referring to essays.																																
Other skills and competences	Hobbies: traveling, driving, tennis, football, rides with ATV, paintball																																
Driving licence	B category																																

(*) [*Common European Framework of Reference for Languages*](#)

**Additional
information**

Specialized works - courses, books

-George Coman, Sebastian Toma, "Pollutants and Their Impact on human body"

-Head. 4.1 Cell, Blood, Lymphatic System, pg.55-63.-edit Membranes Univ. Transylvania EnvEdu Bv 2004, ISSN 1584-0506, ISBN, 973-6353923;

Articles published in journals:

- Ligia Neica, Antonella Chesca, Daniel Micu, Sebastian Toma, Sorina

Chesca: Activity NADH2-cytochrome c reductase in the small intestine

Published in: Brasov Medical Journal No.2, year IV, 2008, pp. 66-70

- Antonella Chesca, Ligia Neica Lazar Onisai, Sebastian Toma, Sorina

Chesca, Costin Bold: Activity NADH2-cytochrome c reductase in the liver Posted in: Brasov Medical Journal No.2, year IV, 2008, pp. 63-66

- Diaconescu, D.; Diaconescu, S., Toma, S.: Prognostic Significance of Volume-Weighted Mean Nuclear Volumes in Prostate Adenocarcinomas - BULLETIN OF THE TRANSYLVANIA UNIVERSITY OF BRASOV • VOL 2 (51) -2009 / SERIES VI - MEDICAL Sciences, ISSN 2065-2216 (Print), ISSN 2065-2224 (CD-ROM) page 25

- Diaconescu, D.; Diaconescu, S., Toma, S.: protooncogene BCL-2 and Gleason Score in Prostate Cancer - BULLETIN OF THE TRANSYLVANIA UNIVERSITY OF BRASOV • Volume 3 (52) -2010 / SERIES VI - MEDICAL SCIENCES, ISSN 2065-2216 (Print), ISSN 2065-2224 (CD-ROM) page 13

- Diaconescu, S.; Diaconescu, D., Toma, S.: nucleolar morphometry in Prostate Cancer - BULLETIN OF THE TRANSYLVANIA UNIVERSITY OF BRASOV • Vol 3 (52) - 2010 / SERIES VI - MEDICAL SCIENCES, ISSN 2065-2216 (Print), ISSN 2065-2224 (CD-ROM) page 23

- L. Onisai, and Toma, Daniela Diaconescu, S. Diaconescu, CL Bold - Genetically Induced Cardiovascular Malformations in Children / ARS Medica Tomitanul

vol XVI - no. 2 (61) - april - june 2010

- Onisai, L., Davies, I., Toma, S.: thalamus Vascularisation - BULLETIN OF THE TRANSYLVANIA UNIVERSITY OF BRASOV • Vol 4 (53), No. 1 - 2011 / SERIES VI - MEDICAL SCIENCES, ISSN 2065-2216 (Print), ISSN 2065-2224 (CD-ROM) page 1

Meetings Communication county / inter county

- Toma Sebastian Signals transduction in cancerogenesis, the scientific session Bucharest, 1994
- Toma Sebastian Autoimmunity in carcinogenesis, the scientific session Bucharest, 1994
- Toma Sebastian genetic bases of autoimmunity Features - third prize, session circles Scientific Brasov, 1996
- Toma Sebastian signals transduction role in cell transformation - the scientific session Bucharest, 1994
- Toma Sebastian latero-pharyngeal space research - the scientific session Brasov, 1996
- Toma Sebastian possibility of chemical and immuno-chemical investigation of mycotoxin-session scientific circles - Brasov, 1996
- Toma Sebastian postmedicamentoasa agranulocytosis, post-NSAIDs scientific circles, Braşov clinical case session, 1998
- Toma Sebastian oral contraceptive therapy in mastodinii - Medical Days of Brasov. Brasov, November 2000
- Toma Sebastian Considerations on etiology, pathogenesis branch blocks - Brasov, 2000
- Toma Sebastian transcultural aspects of suicidalitatii- Bucharest, 2003
- Toma Sebastian congenital heart malformations in children with Down syndrome - scientific circles, Braşov session, 2004
- Toma Sebastian disease-modifying aspects in children with asthma - the scientific session Brasov, 2004

Communications at national meetings

- Toma Sebastian - Transcultural aspects of suicid - The VI National Congress of Medical History, Bucharest ,26-29 June 2002
- Sebastian Toma, Lazarus Onisai, Horia Bătrânu - "Microarchitectonics and neurohemal circulation of the epiphysis in ontogenesis" - Ninth Congress of Anatomists Society in Romania
- Sebastian Toma - "Anomalies of human cerebral arterial circle of Willis" - Ninth Congress of Anatomists Society in Romania
- Toma Sebastian - "News in papillary muscles microvascularization" - Ninth Congress of Anatomists Society in Romania
- Toma Sebastian - "Urinary system malformations - accidentally or diseases imagistics Findings" - Ninth Congress of Anatomists Society in Romania

- Toma Sebastian - "News on microvascularization limbic system" - Ninth Congress of Anatomists Society in Romania

Communication in meetings with international participation

-Onísai L.L. Toma S. - L'Etude de l'morphologique innervation of the anterolateral abdominal passwords pendant l'ontogenese. 88-eme des Congres de l'Asociation Morphologistes, 11 to 13 May 2006, Nantes, France

Communication published in extenso in international meetings

- Toma Sebastian, Indra Ana, Barbulescu Ioana Carmen Neagoe

Malathion Detection-Using Free Enzymes and Biosensors, Bulletin of the Transilvania University of Brasov, vol 9 [44], pag221-228, Brasov, 2002 ISSN 1223-964X

-Mihaela Badea, George Coman, Alina Marginean, Marius Munteanu, Gabriela Radu, Cristina Munteanu, Bianca Haba, Robert Beke, Bandac Mihaela Mihaela Sica, Mihaela Idomir, Alexander Keresztes, Sebastian Toma

Sebastian Toma.Horia Batranu, Maria Alexandra Marchis, Alina Mihaela Pascu-11-Biomedicine Ceepus Summer University Students Council, Molecular Diagnostics, Ethical Limitations regarding the Implementation of stem cell therapy, July 28-August 4, 2008

- Sebastian Toma, Horia Batranu, Maria Alexandra Marchis-Cardiac performance related to microvascularization of the papillary muscles, Warsaw 2009

Research grants and contracts

Program / Project Position Period

1.Grant CNCSIS, code A1088, director Prof. Mihaela Baritz: Improving audio-visual techniques and media implemented intelligent optimization of biosystems and investigation to assist disadvantaged code A1088-2005 Member 2005-2007 Methods-linking Bioanalytical 2.Gray Environmental Protection and Public Health SOCRATES / ERASMUS-PROG? MOD .2002 to 2004; 2002-200351388-IC-1-RO-ERASMUS-PROG-3 2003-2004; 51388-IC-2002-I-RO-ERASMUS-MODUC-3 Transylvania University Brasov Coordinator Member 2002-2004

Local participation in symposia and congresses Medical Days of Brasov-2000-2009

Participation in conferences and national congresses

-National Congresses of Medical Genetics 2004-2005-2006-2007-2008

Participation in conferences and national congresses with international participation

- National Congress of Gastroenterology and Digestive Endoscopy - Poiana Brasov, 1999
- Romanian-American Symposium Pediatrics - Poiana Brasov, 2000
- National Congress of Hematology - Poiana Brasov, 2001
- Symposium of Allergology and Clinical Immunology, Poiana Brasov, 2001
- National Congress of Cardiology - Poiana Brasov, 1998
- National Congresses of Cardiology - Poiana Brasov 1998, Sinaia 2000, 2001, 2002
- National Symposium on Genetic and Metabolic Diseases in Children - Cluj-Napoca, No. 225/12 June 2004
- Symposium: Priorities of prenatal diagnosis in Romania - Poiana Brasov Expert Meeting 3 to 4 December 2004
- Meeting of the National Medical Ethics - Bucharest, 2003
- Romanian-American Fulbright Symposium - Bucharest, 2003
- Medical Days Brasov, Sibiu, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003 No 108/06-12 2003
2004-nr.525/20-11-2004,
2005-181/10-09-2005,
2006-450/25-11-2006
- Annual Symposia in Socrates and Erasmus
The 45th National Congress of Cardiology-23-26septembrie 2006, Poiana Brasov, Stone Mare/1428
- 2nd National Congress of Medical genetica Cluj-Napoca, 20 to 23 September 2006
- Secretary of the Department of Morphology and Surgical Specialties
Annual Conference of the Romanian Society of Medical Genetics 0.25 to 27 May 2007
- National Conference Working Group of the National Society of Cardiology, Brasov ,3-5 May 2007
- A XXXIX National Meeting of Medical History Brasov, 12 to 15 June 2008
- Ninth National Congress of Anatomists Society of Romania, Iasi ,22-24mA 2008
- 4th Conference of the National Society of Medical Genetics, Craiova 18 to 20 September 2008
- The 47th National Congress of Cardiology 20 to 23 September 2008, Sinaia, Romania
- Second-Vaccinology Course Teaching ESPID Brasov 25th-27th September 2008
- Medical Days Brasov-Sibiu, Brasov 6-7th November 2008

Participation in international symposia and congresses:

Onisai LL Toma S. - L'Etude de l'morphologique innervation of the anterolateral abdominal passwords pendant l'ontogenese. 88-eme des Congres de l'Asociation Morphologistes, 11 to 13 May 2006, Nantes, France.

1 Second International Conference on Trends in Environmental Education EnvEdu 2005, 8-10 September 2005, Brasov.

2nd International Conference on Trends in Environmental Education EnvEdu 2006, 18-20 November 2006, Braşov

CEEPUS-Biomedicine 11-th Summer University Students Council, Molecular Diagnostics, July 28-August 4.2008, Zadar, Croatia:

Correlation of plasma B-type natriuretic peptide (BNP) levels molecule with ECG signs of right ventricular strain in pulmonary embolism patients with acute

The correction of Environmental genetically induced modification-an issue of Actuality

Ethical Limitations regarding the Implementation of stem cell therapy

Participation in exams and competitions as a member of the committee: -

-Member Committee of Correction entrance exams at the Faculty of Medicine and University College Medical-admission session 2001-2006,

-Medical Commission Memru admission Transylvania University of Brasov-July 2005

-Medical Admissions Committee Member 2005-2006, Secretary Board of Examination for the post of lecturer in medical oncology discipline 2004

Membership of professional and scientific

-Member CMR Romania

A member of the National Society of Medical Genetics

-Founding member of the National Society for Cell Biology

- Member of Anatomists Society in Romania

- Member of the National Society of Normal and Pathological Morphology

National society member-

-National Society of Medical Genetics

-National Society of Cell Biology, founding member

- National Society of Cardiology

- National Society of Normal and Pathological Morphology
- Anatomists Society in Romania

Participation in teaching activities in universities at home and abroad

Exchange of experience in Optical Sensors Laboratory of the Department of Analytical Chemistry,

Faculty of Chemistry, Universidad Complutense de Madrid E-28040 Madrid

Spain.9-September 23, 2005.

Organizing scientific events (conferences, workshops, etc.).

- Second International Conference on Trends in Environmental Education EnvEdu 2005, 8-10 September 2005, Braşov

Awards-

-Toma Sebastian Mention "DST-Way Practice Guidance therapeutic behavior-Student Scientific Session 2001

- Toma Sebastian, 3rd Prize Features of the genetic basis of autoimmunity - third prize, the scientific session Brasov, 1996

-George Coman, Camelia Draghici, apostu Petrina, Mihaela Badea, Bandac Mihaela, Bollelli LucaCiurea forests, Emanuela Corsini, Dima Lorraine, Philip Metka, Fini Fabiana, Mladen Franko, G.Bart, Girroti Stephano, Kimber Yan, Neagoe Carmen, Patrizia overdue , Deborah Rinaldi, knew Marius, Toma Sebastian ptr Excellence Diploma and Their Impact on work Poluants Human Body

Brasov, May 25, 2005

Management experience

-Secretary of the Department of Morphology and Surgical Specialties