

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA
FACULTATEA DE MEDICINĂ GENERALĂ
CATEDRA: ANATOMIE ȘI EMBRIOLOGIE**

STRUCTURI MEDIANE ALE CAPULUI

**TEZĂ DE DOCTORAT
Pentru obținerea titlului de doctor în Științe medicale
Domeniul: Medicină**

REZUMAT

**Conducător științific
Prof.Dr. Francisc Grigorescu Sido**

**Doctorand
Adela Matei**

CUPRINS

Introducere

PARTEA I

DATE DIN LITERATURĂ

Cap. 1. Scurt istoric

Cap. 2. Anatomia normală a structurilor mediane ale capului

Cap. 3. Dezvoltarea structurilor mediane ale capului

3.1. Structurile mediane ale capului în perioada gastrulației

3.2. Aspecte timpurii în dezvoltarea capului

3.3. Evoluția prozencefalului

3.4. Formarea feței

3.5. Formarea palatului

3.6. Modelarea cavității bucale și formarea dinților

3.7. Formarea cavității nazale și a aparatului olfactiv

3.8. Dezvoltarea craniului

Cap. 4. Fenomene inductive în cursul dezvoltării extremității cefalice

4.1. Baza moleculară a dezvoltării embrionare. Generalități

4.2. Evenimente inductive în dezvoltarea structurilor mediane ale capului la om

Cap. 5. Anomalii congenitale la nivelul structurilor mediane ale capului

5.1. Holoprozencefalia

5.2. Despicăturile faciale

Cap. 6. Evoluția filogenetică a structurilor mediane ale capului

6.1. Evoluția „organului” olfactiv în seria vertebratelor și relația acestuia cu cavitatea nazală

6.2. Evoluția filogenetică a oaselor structurilor mediane ale capului

PARTEA II

CONTRIBUȚII PERSONALE

Cap. 7. CERCETĂRI PERSONALE ASUPRA STRUCTURILOR MEDIANE ALE CAPULUI LA OM ȘI UNELE VERTEBRATE

7.1. Ipoteza de lucru

7.2. Scop și obiective

7.3. Material și metoda de lucru

7.4. Rezultate și discuții

7.4.1. Aspecte macroscopice ale creșterii și dezvoltării creierului la diferite vârste embrion-fetale

7.4.2. Aspecte macroscopice ale părților moi ale structurilor mediane ale capului la embrion și făt

7.4.3. Aspecte normale ale oaselor structurilor mediane ale capului la om

7.4.4. Morfometria structurilor mediane la vârsta fetală

7.4.5. Studiul structurilor mediane ale capului pe secțiuni microscopice frontale la făt

7.4.6. Prezentare de cazuri patologice

7.4.6.1. Anomalii de organogeneză ale sistemului nervos central și ale primordiilor faciale

7.4.6.2. Despicăături între proeminențele faciale

7.4.7. Aspecte de anatomie comparată a oaselor structurilor mediane ale capului la unele specii de vertebrate comune

Concluzii

Bibliografie

Anexe

Cuvinte cheie: placă precordală, prozencefal, tubercul fronto-nazal, inducție, capsulă nazală, dezvoltare, anomalii, holoprozencefalie, ciclopie, proboscis.

Abrevieri: SMC - structuri mediane ale capului, TFN - tubercul fronto-nazal, SNC - sistem nervos central, SG - săptămâni gestaționale, DTN - defecte de tub neural.

Introducere

Structurile mediane ale capului (SMC) reunesc:

-componentele anatomice mediane ale *creierului*: hipotalamus, chiasmă optică, lama terminală, sept pellucid, comisurile cerebrale;

-structuri situate în poziție mediană la nivelul *feței*: regiunea frontală, regiunea nazală, o parte a cavității nazale, filtrumul buzei superioare, porțiunea alveolară a maxilei care conține incisivii superiori și porțiunea palatului situată anterior găurii incisive. În profunzime, SMC ajung până la nivelul fosei hipofizare;

-hipofiza (1).

Toate aceste structuri, în dezvoltarea embrionară se află sub influența inductivă a *plăcii precordale*, structură mezo-endodermală tranzitorie prezentă doar în perioada gastrulației, când este situată rostral de notocord, sub porțiunea ventrală a viitorului prozencefal (1,2,3). Având această localizare, placa precordală induce formarea elementelor prozencefalului ventral:

-lama terminală primitivă care va evolua spre lama terminală definitivă și placa comisurală; în placa comisurală iau naștere comisurile cerebrale: comisura anterioară, fornixul, corpul calos. Între ultimele două comisuri se formează septul pelucid;

-chiasma optică, ce separă câmpul ocular unic în cei doi ochi;

-hipotalamusul;

-neurohipofiza.

Prozencefalul în dezvoltare antrenează o serie de elemente mezenchimale, mezodermale și ectodermale, dând naștere tuberculului fronto-nazal (TFN), care reprezintă una din cele 5 proeminențe din care derivă fața (4). Placa precordală trimite semnale inductive și la nivelul TFN, influențând dezvoltarea acestuia (5,6). Derivatele embrionare ale TFN sunt reprezentate de:

-părți ale scheletului capului: frontalul, etmoidul și cornetele inferioare, presfenoidul, oasele nazale, lacrimale, premaxila sau osul incisiv cu incisivii superiori;

-părțile moi care le acoperă: regiunea frontală, nasul extern, mucoasa cavității nazale (2/3 superioare), filtrul buzei superioare, mucoasa palatului primar;

-adenohipofiza (1,7,8).

Alegerea subiectului "Structuri mediane ale capului" a pornit de la analiza unor cazuri de holoprozencefalie (HPE). În HPE, aceste structuri sunt afectate în sensul aplaziei sau

hipoplaziei generând o morfologie caracteristică. SMC pot fi afectate și în alte anomalii congenitale, mai puțin frecvente, fapt demonstrat în studiul actual.

Pentru prima dată subiectul este tratat pe baza criteriului embriologic. Atât anatomia umană clasică, cât și anatomia comparată prezintă aceste structuri într-un cadru topografic care are la bază criterii morfo-funcționale. Criteriul embriologic subliniază unele aspecte ale dezvoltării normale, permițând o interpretare precisă a modificărilor craniofaciale și encefalice din afecțiunile congenitale ale acestor structuri.

Ipoteza de lucru, scop și obiective

Lucrarea de față își propune evidențierea aspectelor macroscopice, mezoscopice și microscopice *normale* ale structurilor anatomice derivate din TFN. Rezultatele vor servi ca termen de comparație pentru situații *patologice*, în care aceste structuri sunt afectate și aceasta pentru o interpretare corectă a morfologiei malformațiilor congenitale cranio-faciale.

Scopul lucrării este de a efectua observații asupra unor aspecte de *anatomie normală*, *variante* și *anomalii* întâlnite la nivelul extremității cefalice și în special la nivelul derivatelor TFN, la vârsta fetală. Se vor avea în vedere, în primul rând, modificările care apar în HPE, dar și în despicăturile faciale și în malformații complexe de la nivelul extremității cefalice.

Obiectivele propuse urmăresc:

1. Aspecte macroscopice normale ale SMC la embrioni și feți;
2. Morfologia normală a oaselor SMC la diverse vârste fetale și post-natale;
3. Măsurători efectuate la nivelul extremității cefalice și la nivelul feței la vârsta fetală;
4. Studiul SMC la vârsta fetală pe secțiuni histologice;
5. Afectarea congenitală a structurilor mediane ale capului;
6. Aspecte normale ale oaselor SMC la vertebre și urmărirea modificărilor evolutive pe care le-au suferit pe scara filogenetică.

Material și metodă

Materialul de studiu a constat din embrioni, feți, cu și fără anomalii la nivelul extremității cefalice, crani de feți, adulți și crani animale,

În funcție de materialul utilizat și scopul urmărit, metoda de lucru a fost diferită:

- A. Disecție, finalizată prin prepararea craniilor;
- B. Măsurători la vârsta fetală;
- C. Preparate histologice, colorate hematoxilină-eozină, tricrom-Masson, roșu Congo, precum și colorații speciale imunohistochimice.

Rezultate și discuții

Urmărirea în dinamică a creșterii și dezvoltării *creierului*, inclusiv a structurilor sale mediane, precum și evoluția *derivatelor TFN* constituie o bază solidă pentru interpretările malformațiilor congenitale ale acestor structuri. Observațiile efectuate la nivelul *encefalului* pe întreaga perioadă fetală au pus în evidență la 6 SG (săptămâni gestaționale) schițele viitoarelor emisfere cerebrale, care la 7 SG au un relief mai evident, cu fisură interemisferică prezentă. La 12 SG se pot recunoaște lobi pe suprafața telencefalului, care are încă suprafață netedă, iar la 23 SG, sunt prezente toate șanțurile principale pe suprafața emisferelor cerebrale, inclusiv șanțul cingular. Comisurile cerebrale se dezvoltă începând cu 6-7 SG prin formarea lamei comisurale. *Fornixul* este bine vizibil la 16 SG. La 12 SG se distinge genunchiul *corpului calos*, iar la 16 SG este format și trunchiul său. Spleniul este evident la 17 SG.

S-a urmărit în dinamică dezvoltarea feței, care are loc între săptămânile 4-8. La 5 SG, TFN mărginește cranial stomodeumul, în timp ce proeminențele primului arc faringian îl mărginesc lateral, respectiv caudal. Placoda cristaliniană este vizibilă la limita dintre TFN și primul arc faringian. În cursul aceleași săptămâni, se formează vezicula cristaliniană și sunt schițate proeminențele nazale mediale și laterale, în jurul placodei olfactive. La 6 SG sunt fuzionate toate proeminențele din care derivă fața. Nasul extern este schițat, iar buzele sunt formate.

Osificarea oaselor craniului debutează la 8 SG în oase de membrană ale feței și ale neurocraniului, printre care frontalul, vomerul și maxila propriu-zisă. Centrii de osificare în premaxilă s-au evidențiat la 10 SG, în nazal la 11 SG, iar în lacrimal la 12 SG (9,10,11).

Studiul a urmărit osificarea condrocraniului care începe la nivelul occipitalului la 12 SG și avansează în direcție rostrală, ajungând la nivelul capsulei olfactive (nazale) la 18-20 SG. Lamina papiraceea este prima care se osifică, urmată de cornetele nazale, apoi de lama ciuruită, care este complet osificată la naștere. Crista galli, lama perpendiculară și porțiunea nazală a frontalului se osifică după naștere (9,12).

Limitele între SMC și celelalte structuri ale capului nu sunt întotdeauna ușor de stabilit. O problemă dezbătută încă în literatura de specialitate este limita între premaxilă și maxila propriu-zisă. Clasic, premaxila poartă incisivii superiori și se articulează cu maxila propriu-zisă prin sutura incisivă (7,8,12,13). La om, această sutură este vizibilă la nivelul palatului, până în adolescență (9,11). La unii indivizi, așa cum s-a evidențiat în studiul actual, sutura incisivă persistă, fiind prezentă la vârste înaintate. Traiectul suturii la om, însă, nu

poate stabili cu exactitate apartenența incisivului lateral superior la premaxilă sau maxila propriu-zisă. Unele studii pe animale și pe om s-au concentrat pe incisivul lateral superior și originea sa, dar rezultatele sunt controversate. La toate mamiferele, cu excepția omului și a unor primare, articulația dintre premaxilă și maxila propriu-zisă este prezentă și persistentă nu doar la nivelul palatului, ci și pe fața ventrală a craniului. Urmărind dimensiunile premaxilei la unele specii de mamifere comune s-a observat că aceasta are o contribuție semnificativă în constituția craniului. La om, premaxila este redusă, procesele palatine mediale fiind ascunse în profunzimea canalului incisiv. Cu toate acestea, se păstrează crestele incisive, care delimitează împreună șanțul în care repauzează septul nazal cartilaginos.

Măsurătorile efectuate la vârsta fetală, au arătat că:

-la nivelul capului, tendința de creștere este liniară și aproximativ egală, atât pe lungime, cât și pe lățime;

-există o reducere relativă pe orizontală a contribuției structurilor mediane ale feței, ceea ce se traduce prin apropierea relativă a orbitelor și a ochilor în cursul vieții fetale;

-creșterea relativă și absolută pe verticală a structurilor mediane ale feței, în special prin creșterea în lungime a nasului și mai puțin a lungimii filtrumului;

-variațiile individuale se manifestă încă de la vârsta fetală.

Secțiunile microscopice efectuate în plan frontal, colorate HE, înaintea începerii osificării condrocranului (la 11 și 13 SG) a urmărit aspectul capsulei nazale cartilaginoase și structurile situate în raport cu aceasta. S-a constatat că, cornetul inferior naște prin încurbarea spre cavitate a marginii libere a peretelui lateral al capsulei nazale, iar cornetul mijlociu apare ca o expansiune a peretelui lateral al capsulei nazale cartilaginoase, spre cavitatea nazală. Peretele superior al capsulei este perforat de orificiile pentru trecerea filetelor nervului olfactiv, iar peretele inferior lipsește. Histologia a relevat, de asemenea, prezența unor cartilaje, care dispar după perioada de osificare: 1) cartilajele din vecinătatea capătului liber al septului capsulei nazale și cele din planșeul fosei nazale, prezente în vecinătatea premaxilei, 2) cartilajul paraseptal care va fi înglobat în cursul osificării vomerului și 3) cartilajul din locul viitorului os lacrimal. Toate aceste cartilaje apar în proximitatea unor oase de membrană ale SMC: premaxilă, vomer, lacrimal în cursul osificării lor.

SMC sunt afectate în *anomaliile de organogeneză ale prozencefalului* precum HPE, ageneziile comisurale, arinencefalia (14,15). Datorită relației strânse între dezvoltarea prozencefalului și formarea TFN în cursul perioadei embrionare (2,3,4,6), de cele mai multe ori, aceste anomalii sunt însoțite de dismorfii faciale specifice sau/și nespecifice.

Holoprozencefalia (HPE) este o anomalie congenitală a sistemului nervos central în care cele două emisfere sunt mai mult sau mai puțin fuzionate. În funcție de gradul de extindere a fisurii interemisferice există 3 forme: forma alobară (cu 3 subtipuri: plan, cupă și sferic) forma semilobară și forma lobară (14,16,17)(fig.1).

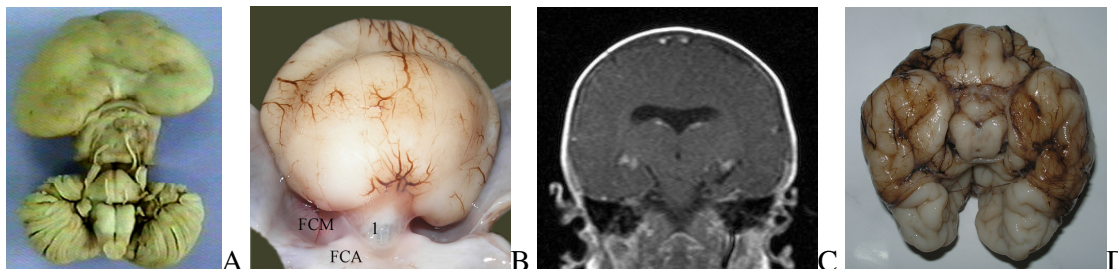


Fig. 1. Aspecte ale creierului în HPE. A. Forma alobară subtipul plan. B. Forma alobară subtipul sferic. C. Forma semilobară la un caz viabil (fisura interemisferică este prezentă doar la nivel occipital). D. Forma lobară (lipsa separării lobilor frontali).

HPE este însoțită în 80% din cazuri de anomalii faciale caracteristice. Acestea variază ca spectru de la ciclopie, cea mai gravă formă, până la agenezie premaxilară. Lucrarea prezintă întreaga gamă de dismorfii (mai puțin etmocefalia, care este cea mai rară), precum și un caz fără manifestări faciale. Dismorfii minore și inconstante întâlnite la cazurile prezentate au fost: trigonocefalia, absența suturii internazale cu os nazal unic, despicătură de buză și palat (fig.2).



Fig. 2. Faciesul cazurilor cu HPE. A. Ciclopie cu proboscis și anencefalie. B. Ciclopie cu proboscis. C. Cebocefalie. D,E. Agenezie premaxilară F. Cheilo-gnato-paltoschizis.

Disecția feților cu HPE a demonstrat că morfologia craniului în formele severe de manifestare ale HPE la nivel facial (ciclopie, cebocefalie) păstrează aproximativ același tipar. Se recunoaște aceeași constituție a foselor și a cavităților craniului: fosa craniană anterioară, orbita, fosa temporală, fosa infratemporală fuzionată cu cea pterigopalatină. În formele HPE fără manifestări faciale caracteristice s-a întâlnit un aspect normal sau/și cvasinormal al craniului. Măsurătorile efectuate la aceste cazuri la nivelul feței au fost normale.

Asocierea altor anomalii este frecventă. În literatură au fost descrise alături de HPE, anomalii la nivelul tuturor aparatelor și sistemelor: uro-genital, cardiac, respirator, digestiv, endocrin, urechi, aparat locomotor (anomalii ale membrelor-polidactilii), despicături faciale,

omfalocel, hernie diafragmatică, defecte de tub neural și ale SNC (14,15,18).Asocierea *DTN* precum: anencefalia, exencefalia, iniencefalia și spina bifida cu faciesul tipic holoprozencefalic a fost descrisă în literatură de către Roach-1975, Matshunaga și Shiota-1977, Lemire-1981, Siebert 1981, Cohen-1989 (18,19,20,21)

S-au recoltat diferite piese de la feții cu ciclopie: proboscisul, globul ocular sinoftalm împreună cu nervul optic, buza superioară, căile lacrimale, precum și capsula nazală din cebocefalie aflată între cele două orbite. Histologia acestora a demonstrat: echivalența proboscisului cu structurile nazale, structuri oculare normale în sinoflalmie, lipsa filtrumului buzei superioare, canalicule lacrimale inferioare drenate spre un canal lacrimo-nazal unic, terminat în fund de sac, toate acestea fiind în concordanță cu puținele descrieri morfologice ale părții somatice în HPE (22-29). Ceea ce nu s-a putut compara cu alte studii a fost: prezența unui lumen în nervul optic unic din sinoflalmie, lumen în care adiacent fibrelor nervoase s-a evidențiat țesut retinian și prezența nervului olfactiv în capsula nazală unică din cebocefalie.

La cazurile mai puțin severe (HPE-tipul lobar) s-au identificat bulbii olfactivi hipoplazici, alături de câteva orificii la nivelul lamei ciuruite a etmoidului, ceea ce demonstrează că HPE nu este obligatoriu însoțită de arinencefalie, așa cum a fost descrisă și denumită inițial (14,16).

Lipsa unor structuri mediane cerebrale, contituie un fenomen frecvent întâlnit și în afara HPE; agenezia comisurală este poate cea mai reprezentativă. Absența corpului calos produce schimbări patologice secundare la nivelul emisferelor cerebrale și al sistemului ventricular. Dilatarea sistemului ventricular nu apare datorită obstrucției în calea lichidului cefalo-rahidian, ci este secundară lipsei corpului calos și a formațiunilor asociate. Agenezia comisurală poate fi însoțită de hipoplazia chiasmei optice cu tracturi optice absente sugerând un factor care a acționat în perioada embrionară, în săptămânile 6-8, atunci când se dezvoltă lama comisurală de la nivelul lamei terminale primitive, explicând afectarea concomitentă a chiasmei și a tuturor derivatelor lamei comisurale. Agenezia corpului calos se poate asocia și cu alte anomalii la nivelul SNC: hipoplazia trunchiului cerebral sau hipoplazia cerebelului (30,31,32).

Studiul actual a avut în vedere și o malformație complexă care asocia arinencefalia (lipsa bulbilor și tracturilor olfactive), arinia (absența tuturor structurilor nazale), lipsa nervilor optici, a structurilor oculare și a orbitelor. Aspectul sugera o afectare a prozencefalului, în stadiile cele mai timpurii ale dezvoltării sale, consecutiv fiind afectat TFN și derivatele sale (14,30,34).

Cazurile de absență a creierului - aproencefalia și atelencefalia reprezintă cele mai severe forme ale malformațiilor proencefalului. Situații când proencefalul rămâne în stadiu de vezicule pot fi denumite proencefal sau telencefal vezicular. Aspectul histologic al emisferului vezicular demonstrează o tulburare a dezvoltării prin lipsa neurogenezei și a migrațiilor neuronale spre straturile superficiale ale cortexului (35).

Asemenea cazuri, extrem de rare, prezintă o dismorfie facială particulară cu hipertelorism, etmoidul, oasele nazale și suturile maxilei distorsionate și alungite, despicătură mediană de palat. În cadrul microcefaliei severe, calvaria este aplatizată, iar baza de craniu are fose reduse (36).

Importanța majoră a despicăturilor de buză și palat, pentru studiul SMC derivă din localizarea incisivului lateral superior în raport cu defectul. Există 4 situații posibile în ceea ce privește poziția ILS în chilognatopalatoschizis: ILS localizat 1) distal sau 2) mezial față de defect, 3) absența ILS și 4) ILS reprezentat prin două jumătăți, fiecare jumătate de o parte a defectului. În studiul actual, ILS a fost găsit distal față de defect. Constatările datelor experimentale în ceea ce privește apartenența ILS la premaxilă sau la maxila propriu-zisă sunt numeroase și controversate. Interesant este faptul că locul de fuziune al proeminențelor faciale și situația ILS în raport cu acestea, sutura incisivă și linia despicăturii nu sunt superpozabile (37,38,39,40).

Derivatele TFN și ale arcurilor branhiale sunt structuri relativ noi pe scara filogenetică. Aceste structuri s-au format ca o consecință a apariției placodelor și creștelor neurale, permițând saltul de la acraniate la craniate, animale cu viață activă, de prădător. Dacă primul arc faringian se specializează în vederea capturării hranei, derivatele TFN, prin componenta olfactivă au, în special, funcție senzorială, olfacția fiind singurul simț chimic capabil să detecteze urme de substanțe emise de surse îndepărtate (41,42).

Concluzii generale

1. Importanța cercetării actuale constă în:

- prezentarea unor detalii anatomice și histologice la embrioni și feți, precum și a unor valori morfometrice la această vârstă;
- compararea rezultatelor proprii cu cele din literatură;
- descrierea unor cazuri rare sau/și foarte rare;
- urmărirea oaselor SMC pe scara filogenetică;

2. Explicarea cauzalității variantelor și anomaliilor prezentate în lucrare s-a bazat pe cunoștințele existente de embriologie, a factorilor și mecanismelor cunoscute și prezentate la ora actuală, grație progreselor făcute în domeniul biologiei dezvoltării;

3. În urma analizei macroscopice și microscopice a feților cu HPE se pot trage următoarele concluzii generale:

- toate cazurile prezintă anomalii ale derivatelor TFN, rezultate prin aplazie sau hipoplazie. La cazurile severe s-au găsit anomalii ale osului etmoid și ale porțiunii anterioare a sfenoidului. Premaxila este de obicei afectată, fie prin absență (inclusiv incisivii superiori) fie prin hipoplazie. Scheletul capului în formele grave păstrează același tipar;
- structurile paramediane, derivate din primul arc faringian nu sunt malformate, ci se adaptează situației impusă de agenezia structurilor mediane;
- nu există corelație între gravitatea anomaliilor creierului și a celor faciale;
- în funcție de etiologie, HPE poate fi însoțită de DTN sau de anomalii la nivelul tuturor aparatelor și sistemelor;

4. Studiul actual a arătat că defectele mediane ale creierului pot sau nu să fie însoțite de defecte la nivelul feței

5. În ceea ce privește defectele liniei mediane la nivelul feței, deficiențe ale derivatelor TFN apar nu numai în HPE, ci și în alte anomalii de dezvoltare ale orbitelor, nasului, buzei superioare și palatului, la cazuri izolate sau în unele sindroame genetice. Jocul de forțe implicate în dezvoltarea normală a structurilor mediane ale feței pare a fi mediate de etmoid.

6. Prezentarea unor aspecte macroscopice și microscopice, normale și patologice la vârsta fetală vine în sprijinul imagiștilor, obstetricienilor, anatomopatologilor, pediatriilor, oftalmologilor, ORL-iștilor pentru clarificarea și diagnosticul corect al malformațiilor cranio-faciale congenitale.

Bibliografie

1. Collins P. Introduction and Systemic Overview. Embryogenesis. In: Standring S, editor. Gray's Anatomy. 39th ed. Edinburg: Elsevier Churchill Livingstone; 2005.p.191-210.
2. Matei A, Grigorescu-Sido F. Morfogeneza normală a structurilor mediane ale capului. Clujul Medical 2008;81:105-113.
3. Pera ME, Kessel M. Patterning of the chick forebrain anlagen by the prechordal plate. Development 1997;124:4153-4162.

4. Grigorescu-Sido Fr. Embriologie generală și specială. Cluj- Napoca: Casa cărții de știință;2006.p.39-40,50-57,106-116,142-148,259-291.
5. Hu D, Helms JA. The role of Sonic hedgehog in normal and abnormal craniofacial morphogenesis. Dev 1999;126:4873-84.
6. Marcucio RS, Cordero D, Hu D, Helms A. Molecular interactions coordinating the development of the forebrain and face. Dev Biol 2005;284:48– 61.
7. Sadler TW. Langman`s Medical Embryology. 10th ed. Philadelphia:Lippincott Williams and Wilkins; 2006.p.65-87,171-99,363-403,433-83.
8. Larsen JW. Embryologie humaine. 3^e ed. Bruxelles: De boek&Larcier; 2003.p.67-79,349-454.
9. Bories J. Le crâne humain. Paris: Springer-Verlag; 1996.p.3-4,83-92.
10. Nemzek W, Brodie HA, Hecht TS,Chong BW, Babcppl CJ, Seibert JA. MR, CT and Plain Film Imaging of the Developing Skull Base in the Fetal Specimens. AJNR 2000;21:1699-1706.
11. Andronescu A. Anatomia copilului. București: Editura didactică și pedagogică;1966.p75-108.
12. Collins Patricia. Head and Neck. In: Standring Susan, editor. Gray`s Anatomy. 39th ed. Edinburg: Elsevier Churchill Livingstone; 2005.p.447-53, 493-5, 609-16.
13. Sperber GH. Formation of the Primary Palate. In: Wyszynski DF editor. Cleft lip & palate from origin to treatment. New York: Oxford University Press; 2002.p.2–14.
14. Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM, editors. Human Malformations and Related Anomalies. New York: Oxford University Press; 1993.p.27-38;109-115,163-7;323-9.
15. Gilbert-Barnes E, Debich-Spicer DE. Handbook of Pediatric Autopsy Pathology. New Jersey: Humana Press; 2005.p. 347-371.
16. Golden JA. Towards a greater understanding of the pathogenesis of holoprosencephaly. Brain Dev Jpn 1999;21:513-21.
17. Lacbawan F, Muenke M. Central Nervous System Embryogenesis and Its Failures. Pediatr Devel Pathol 2002;5:425–47.
18. Blaas GK, Erikson AG, Salvesen K, Isaksen CV, Christensen B. Brains and faces in holoprosencephaly: pre- and postnatal description of 30 cases. Ultrasound Obstet Gynecol 2002;19:23-38.
19. Kjaer I, Keeling JW, Graem N. Midline Maxillofacial Skeleton in Anencephalic Fetuses. Cleft Palate Craniofac J 1994;31(4):250-6.

20. Siebert JR. The ethmoid bone: implication for normal and abnormal facial development. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1982;1(4):381-9.
21. Lemire RJ, Cohen MM, Beckwith JB, Kokich VG, Siebert JR. The facial features of holoprosencephaly in anencephalic human specimen. Historical review and associated malformations. *Teratology* 1981;23(3):297-303.
22. Souza JP, Siebert JR, Beckwith JB. An anatomic comparison of cebocephaly and ethmocephaly. *Teratology* 1990;42(4):347-57. Published Online 2005.
23. Kjaer I, Keeling JW, Graem N. The midline craniofacial skeleton in holoprosencephalic fetuses. *JMedGenet* 1991;28(12):846-55.
24. Kokich V, Ngim CH, Siebert JR, Clarren SK, Cohen MM. Cyclopia: an anatomic and histologic study of two specimens. *Teratology* 1982;26(2):105-13.
25. Arnold WH, Sperber GH, Machin GA. Cranio-facial skeletal development in three human synophtalmic holoprosencephalic fetuses. *Ann Anat* 1998;180 (1):45-53.
26. McGrath P, Sperber GH. Floor of the median orbit in human cyclopia: an anatomical study in three dimensions. *J Anat* 1990; 169:125-138.
27. Kakita A, Wakabayashi K, Sekizuka N, Takahashi H. Cyclopia: histogenesis of the single optic nerve. *Pediatr Devel Pathol* 2002;5:425-47.
28. McGrath P. The proboscis in human cyclopia: an anatomical study in two dimensions. *Janat* 1992;181:139-49.
29. Cannistra C, Barbet P, Parisi P, Iannetti G. Cyclopia: a radiological and anatomical craniofacial post mortem study. *J Craniofac Surg* 2001;29:150-5.
30. Barkovich AJ, Norman D. Anomalies of the Corpus Callosum: Corellation with Further Anomalise of the Brain. *AJNR*1988;151:171-9.
31. Barkovich AJ. Analizing the Corpus Callosum. *AJNR* 1996;17:1643-5.
32. Aribandi M. Corpus Callosum, Agenesis. 2008 Oct 14; Available from URL: <http://emedicine.medscape.com/article/407730-overview>
33. Tewfik LT, Al-Saab F. Congenital Malformations, Nose. 2008 Oct 21, Available from URL: <http://emedicine.medscape.com/article/837236-overview>
34. Albemaz VS, Castillo M, Mukherji KS, Ihmeidan IH. Congenital Arhinia. *ANJR* 1996; 17:1312-14.
35. Sergi C, Schmitt HP. The vesicular forebrain (pseudo-aprosencephaly): a missing link in the teratogenetic spectrum of the defective brain anlage and its discrimination from aprosencephaly. *ActaNeuropathol* 2000;99:277-84.

36. Siebert JR, Kokich VG, Warkany J, Lemire RJ. Atelencephalic microcephaly: craniofacial anatomy and morphologic comparison with holoprosencephaly and anencephaly. *Teratology* 1987;36(3):279-85.
37. Perkiomaki M. Craniofacial shape and dimensions as indicators of orofacial clefting and palatal form. *Lucrare de dizertație. Universitatea Oulu* 2008.p.17-23.
38. Wei X et all. The origin and Development of the Upper Lateral Incisor and Premaxilla in Normal and Cleft Lip/Palate Monkeys Induced With Cyclophosphamide. *Cleft Palate-Craniofacial J* 2000;37(6):571-83.
39. Barteczko K, Jacob M. A re-evaluation of the premaxillary bone in humans. *Anat Embriol* 2004;207:417-37.
40. Arnold WH, Rezwani T, Baric I. Location and Distribution of Epithelial Pearls and Tooth Buds in Human Fetuses with Cleft Lip and Palate. *Cleft Palate-Craniofacial J* 1998;35(4):359-65.
41. Gans C, Northcutt RG. Neural crest and origin of vertebrate: A New Head. *Science* 1983;220:268–274.
42. Beaumont A, Cassier P. *Biologie animale. Les Cordes: anatomie comparee des Vertebres.* 8^e edition. Paris; Dunod: 2005.p.265-272.

CURRICULUM VITAE

Numele și prenumele: Adela Matei

Tata: Valer **Mama:** Febronia

Data și locul nașterii: 21.06.1975, Cluj-Napoca, Jud. Cluj

Stare civilă: căsătorită din 2005

Studii:

1981 - 1989 –Gimnaziul: Școala Generală nr. 29, Cluj-Napoca

1989 – 1993 - Liceul: Liceul Sanitar Cluj-Napoca; Diploma de Bacalaureat 1993

1993-1997 - Universitatea “Babeș Bolyai” Cluj-Napoca, Facultatea de Biologie, secția Biologie-Chimie, licențiată în biologie și chimie

1997- Absolventă a cursului Departamentului pentru Pregătirea Profesorilor din cadrul Universității Babeș-Bolyai, Cluj-Napoca

1994-1996 - Școala Postliceală Sanitară “Victor Babeș” Cluj-Napoca

1997-2003 - Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Facultatea de Medicină Generală.; Diploma de Doctor – Medic, 2003.

2005-prezent – Doctorand cu titlul lucrării: “STRUCTURI MEDIANE ALE CAPULUI“ având coordonator științific pe Prof. Dr. Francisc Grigorescu-Sido.

Activitate profesională:

1.01.1994-31.10.1997: asistentă medicală, Clinica Neurologică, Spitalul Clinic Județean, Cluj.

4.01.2004 – 31.12.2004: medic stagiar la Spitalul Clinic Municipal Cluj-Napoca

1.04.2004 – 31.12.2004: biolog în Laboratorul de Screening Neonatal, din cadrul Secției de Neonatologie a Clinicii de Ginecologie I, Cluj-Napoca

1.12.2004 – prezent: medic rezident Radiologie-Imagistică la Spitalul Clinic Județean Cluj

Activitate didactică:

2004-2007: preparator universitar, Catedra de Anatomie și Embriologie a Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

2007-prezent: asistent universitar, Catedra de Anatomie și Embriologie a Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Cursuri postuniversitare

2004 decembrie– Embriologie clinică, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Activitate științifică:

Participări la congrese de specialitate: 7 simpozioane și congrese naționale;

Lucrări comunicate (publicate în volum de rezumate): 8

Lucrări comunicate prim autor: 3

Lucrări comunicate co-autor: 2

Premii obținute la manifestări științifice/artistice

Premiul special rezidenti, prezentare poster, zilele UMF, 2004

Premiul special rezidenti, prezentare poster, zilele UMF, 2005

Premiul la secțiunea Prezentări Orale la al X-lea Congres Național al Societății Anatomicilor din România, 2009

Lucrări științifice ca prim autor:

1. **Matei A**, Precup D, Brumboiu A, Nagy C. Left superior vena cava. Clinical implication and phylogenetics aspects. Journal of Clinical Anatomy and Embryology 2006; 5:15-8.

2. **Matei A**, Bucur E. Patterning of Sanguine Vessels. Journal of Clinical Anatomy and Embryology 2008; 2:51-7.

3. **Matei A**, Mureșan M, Precup D. Anomalies in the Rotation and Fixation of the Midgut. *Journal of Clinical Anatomy and Embryology* 2008; 2:7-10.
4. **Matei A**, Grigorescu Sido F. Morfogeneză normală a structurilor mediane ale capului. *Clujul Medical* 2008;2(81):105-113.
5. **Matei A**, Grigorescu Sido F, Mureșan M. Fenotipuri faciale în holoprozencefalie. *Clujul Medical* 2009;4(82):496-500.
6. **Matei A**, Grigorescu Sido F, Mureșan M. Arhinia in the Context of a Cranio-Facial Malformation. *Revista Română de anatomie funcțională și clinică, macro- și microscopică și de antropologie* 2009; 3:325-328.

Lucrări științifice ca și co autor:

8. Bucur E, **Matei A**. Development of the skin. *Journal of Clinical Anatomy and Embryology* 2008;5(1)15-23.
9. Todea-Iancu D, Iancu C, Bodea R, Robert G, Pop C, **Matei A** et all. Anatomic Variations in the Gallbladder *Journal of Clinical Anatomy and Embryology* 2008;5(1):39-47.

Membru în:

Societatea Anatomicianilor din România

Colegiul Medicilor

Societatea de Rezonanță Magnetică în Medicină din România (SRMMR)

Societatea de Imagistică Musculo-scheletală din România.

Introduction

The median structures of the head (SMC) includes:

- anatomical parts of the brain: hypothalamus, chiasma opticum, lamina terminalis, septum pellucid;

- structures located in the median position in the face: the frontal region, nasal region, part of the nasal cavity, upper lip philtrum, alveolar portion of the maxilla containing superior incisors and portion of the palate located anterior the incisive foramen. In depth, SMC reach the pits pituitary region;

All these structures in embryonic development are under the inductive influence of the precordale plate. That are meso-endodermal transitional structure, present only during gastrulation located rostratal the notochord, under the ventral portion of the future prosencephal (1,2,3). With this location, precordal plate induces ventral prosencephal s elements:

- lamina terminalis primitiva that will develop into lamina terminalis definitive and lamina commissuralis. In the lamina commissuralis arise brain comisures: commisura anterior, hippocampalis and neopallialis (corpus callosum). Between the last two forms septum pellucidum;

- chiasma opticum, which separates the single eye field into two eyes;

- hypothalamus;

- neurohypophysis.

The development of prosencephalon entails a series of mesenchymal, mezodermal and ectodermal elements, giving rise to fronto-nasal tubercle (TFN), which is one of the 5 buds from which the face is formed (4). Precordal plate sends a inductive signal also to the TFN, influencing its development (5,6). Embryonic derivatives of TFN are:

- parts of the skeleton head: frontal, ethmoid and inferior concha, nasal, lacrimal bones and premaxilla (incisive bone) that bear superior incisors;

- soft-tissues: the frontal region, external nose, nasal cavity mucosa (2/3 superior), philtrum the upper lip, primary palate mucosa;

- adenohypophysis (1,7,8).

The subject of study "Median structures of the head" has started to review cases of holoprosencephaly (HPE). In HPE, these structures are affected by aplasia or hypoplasia generating a characteristic morphology. SMC may be affected in the other congenital anomalies, uncommon, as demonstrate the present study.

For the first time, the subject is treated based on embryological criterion. Both the classic human anatomy and comparative anatomy present such structures in a topographically based on morpho-functional criteria. Embryological criterion emphasizes some aspects of normal development, allowing an accurate interpretation of craniofacial and brain congenital anomalies.

Hypothesis and aims

This work aims to highlight macroscopic and microscopic issues of normal anatomy of the structures derived from TFN. The results will serve as a comparison term for pathological situations, in which these structures are affected, for a correct interpretation of cranio-facial morphology of congenital malformations.

The purpose of the study is to make comments on some aspects of normal anatomy, variants and abnormalities seen in the cephalic extremity and particularly in the TFN derivatives at the foetal age. It will consider, first, the changes that occur in HPE, but also in facial cleft and complex malformations of the cephalic extremity.

Objectives aim to:

1. Macroscopic aspects of SMC from normal embryos and fetuses;
2. SMC normal bone morphology in various foetal and postnatal age;
3. Measurements at the cephalic extremity and the face in fetal age;
4. SMC to study foetal age on histological sections;
5. Congenital impairment of SMC;
6. SMC normal bone issues and tracking changes in vertebrate evolution that have suffered phylogenetical scale.

Material and method

Study material consisted of embryos, fetuses, with and without abnormalities in the cephalic extremity, skulls of fetuses, adult and animal skulls.

Depending on material used and for what purpose, working method was different:

A Dissection completed by preparing skulls;

B. Measurements at the fetal age;

C. Histological preparations, stained hematoxylin-eozin, tricrom-Masson, Congo red and immunohistochemical special stains.

Results and discussion

Tracking the dynamics of growth and development of the brain, including its median structures and also the development of TFN derivatives is a solid basis for interpretation the congenital malformations of these structures. Observations on the encephalon during entire fetal period highlighted: at 6 SG (gestational weeks) the futures cerebral hemispheres are visible, which have obvious relief, at 7 SG, when the interhemispheric fissure is present. At 12 SG can be detected lobes on the surface telencephalon, which is still smooth and at 23SG, are present all main sulci on the surface of cerebral hemispheres, including cingular sulcus. Brain commissures develops by 6-7 SG from the lamina comisuralis. The fornix is clearly visible at the 12 SG, when the genu of corpus calosum is formed, at the SG 16 is formed its trunk. The splenium is evident at the SG 17.

It is pursued the dynamic development of the face, which takes place between 4-8 weeks. At 5 SG, TFN borders cranial the stomodeum, while the proeminences of first pharyngeal arch bordering it laterally, respectively caudal. Lens placoda is visible at limit of TFN and the first pharyngeal arch. During the same week lens vesicles are formed and nasal placoda are outlined by projections that form medial and lateral nasal proeminences. At 6 SG all projections that form the face merge. External nose is outlined, and the lips are formed.

Skull bone ossification begins at 8 SG in the membrane bones of the face and neurocranium, including frontal, vomer and maxilla. Centres of ossification in premaxilla were found in 10 SG, 11 SG in the nasal and the lacrimal 12 SG (9,10,11).

The study followed ossification of chondrocranium that begin at 12 SG in occipital bone and advance in the rostral direction, reaching the olfactory capsule (nasal) to 18-20 SG. Lamina orbitalis is the first to ossify, followed by chonchas, then the lamina cribrosa, which is completely ossified at birth. Crista galli, lamina perpendicularis and the pars nasalis os frontale ossify after birth (9.12).

The boundaries between SMC and other head structures are not always easy to determine. An issue still debated in the literature is the limit between premaxilla and maxilla. Classic, premaxilla bears superior incisors and articulates with maxilla through incisive suture (7,8,12,13). In humans, this suture is visible in the palate until adolescence (9.11). In some individuals, as shown in the current study, suture incisive persist, being present in old age. Some studies on animals and humans have focused on superior lateral incisors and origin, but results are controversial. In all mammals except humans and certain primates, the joint between premaxilla and maxilla is present and persistent not only in the palate, but on the

ventral skull. The observations of size of premaxilla at some common mammalian species note that this is a significant contribution in the skull. In humans, premaxilla is reduced; palatine processes are hidden in the depth of incisive canal.

Microscopic sections made in the frontal plane, stained HE, before starting chondrocranium ossification (11 and 13 SG) pursue the cartilaginous nasal capsule and structures located in relation to it. It was found that, inferior chonca arise through the inflexion of free edge of the side wall of the nasal capsule and middle chonca appears as an expansion of the side wall of the cartilaginous nasal capsule. Upper wall of the capsule is pierced by holes for passage of olfactory nerve and the lower wall is missing. Histology also revealed the presence of some cartilages, which disappear after the ossification: 1) cartilage in the vicinity of the free end of the nasal septum near the premaxilla, 2) cartilage paraseptal will be incorporated in the vomer ossification and 3) cartilage in place of the future lacrimal bone. All the cartilages occur in the proximity of the SMC membrane bones: premaxilla, vomer, lacrimal during their ossification.

SMC are affected in the prosencephalon abnormalities: HPE, commissural agenesis, arhynencephaly (14,15). Because of the close relationship between prosencephalon development and TFN during embryonic period (2,3,4,6), the anomalies of prosencephalon are accompanied by specific or/and non-specific facial dysmorphia.

HPE is a congenital abnormality of central nervous system (SNC) in which the two hemispheres are more or less merged. Depending on the degree of extension of the interhemishperic fissure are 3 forms: alobar (with 3 subtypes: pie, cup and ball) semilobar and lobar (14,16,17).

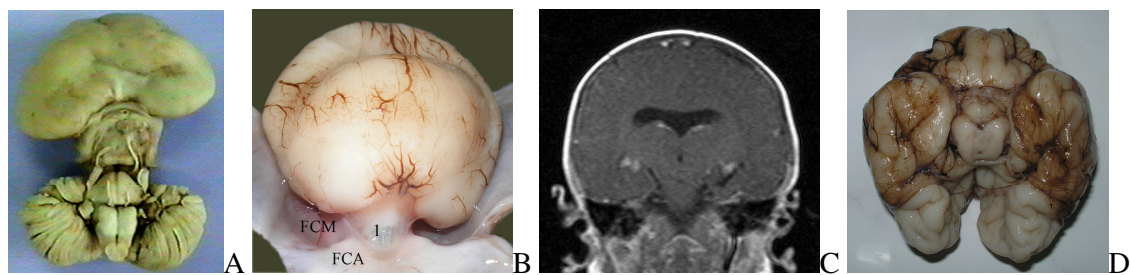


Fig. 1. Aspects of the HPE brain. A. alobar form, subtype pie. B. alobar subtype ball. C. semilobar form (interhemishperic fissure is present only at occipital lobes). D. Form lobar (lack of separation of the frontal lobes).

HPE is accompanying in 80% of cases of facial characteristic anomalies. They vary in range from the most severe form cyclopia to premaxillary agenesis. This paper presents the

full range of dysmorphic facies (less ethmocephaly, which is the rarest) and one case without facial manifestations. Minor dysmorphies marked out was: trigonocephaly, single nasal bone, cleft of lip and palate.

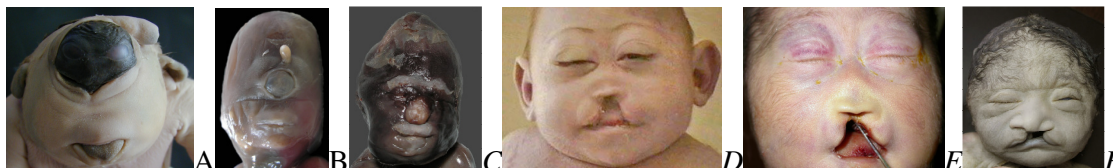


Fig. Facies in HPE. A. Cyclopia with proboscis and anencephaly. B. Cyclopia with proboscis. C. Cebocephaly. D, E. Premaxillary agenesis. F. Cheilo-gnato-paltoschizis.

Dissection showed that the skull morphology in severe forms of HPE (cyclopia, cebocephaly) retain approximately the same pattern. The constitution recognizes the same fosses and cavities skull: anterior cranial fossa, orbit, temporal fossa, infratemporal fossa merged with the pterigopalatine fossa. HPE forms without the characteristic facial manifestations present a normal appearance and/or cvasinormal skull. Measurements made on these cases to the face were normal.

The association of other anomalies is common. The literature has been described with HPE, abnormalities in all devices and systems: uro-genital, cardiac, respiratory, digestive, endocrine, ears, locomotor, facial cleft, omphalocele, diaphragmatic hernia, neural tube defects (DTN) (14,15,18). DTN association such as anencephaly, exencephalia, iniencephalia and spina bifida with typical HPE facies are described in literature by Roach-1975 Matshunaga and Shiota-1977, Lemire-1981 , 1981 Siebert, Cohen-1989 (18,19,20,21)

Different parts taken over from fetuses with HPE were examined histologically: the proboscis, synophtalmic eyeball with the optic nerve, upper lip, lacrymal and nasal caspsula located between the two orbits in cebocephalia. The histology demonstrated equivalence of proboscis with nasal structures, normal ocular structures in synophtalmia, lack of philtrum upper lip, lower lacrimal canalicule drained to a single channel lacrimo-nasal, all of which has correspondence with the morphological descriptions of the somatic part of HPE literature (22-29). What could not compare with other studies was the presence of retinal tissue in the lumen in the sinoftalmic optic nerve, nearby nerve fibers and also the presence of olfactory nerve in the unique nasal capsule in cebocephaly.

In less severe cases (HPE-type lobar) were identified hypoplastic olfactory bulbs, along with a few holes in the lamina cribriformis of the ethmoid which shows that HPE is not

necessarily accompanied by arhinencephaly, as originally HPE was described and named (14,16).

Lack of median brain structures, occur frequently outside the HPE; commissural agenesis is probably the most representative. Absence of corpus calossum produces secondary pathological changes in the cerebral hemispheres and ventricular system. Dilated ventricular system is not due to obstruction in the way of LCR, but is secondary to lack corpus calossum and associated formations. Commissural agenesis may be accompanied by optical chiasma hypoplasia and absence of optical tracts, suggesting a factor acting during embryonic period, in weeks 6-8(30,31,32).

The current study also considered a complex malformation associated arhinencephaly (lack of olfactory bulbs and tracts), arhinia (absence of all nasal structures), lack of optic nerve, eye and orbital structures. The appearance suggested a prosencephalon impairment in the earliest stages of its development, followed by the affection of TFN and its derivatives (14,30,34).

Cases of absence of the brain - aprosencephalia and atelencephalia are the most severe forms of malformations prosencephalon. Circumstances when prosencephalon remains in vesicular stage may be called vesicular prosencephalon or vesicular telencephalon. Histological appearance of vesicular hemisphere shows a disorder of development through lack of neurogenesis and neuronal migration to the superficial layers of the cortex (35). Such cases, extremely rare, are of particular facial dysmorphism with hypertelorism, ethmoid, short nasal bones and distorted and elongated maxilla, median cleft of the palate. In severe microcephaly, calvaria is flattened, and the skull is small pits (36).

Importance of the cleft lip and palate, to study the location of SMC derived from superior lateral incisor (ILS) in relation to the defect. There are 4 possible scenarios regarding the position of ILS in chilognatopalatoschizis: ILS located 1) distal or 2) mesial to defect, 3) no ILS and 4) ILS represented by two halves, each half of one side of the defect. In the current study, ILS was found distal to the defect. The findings of experimental data regarding the origin of ILS to premaxilla or maxilla are many and controversial. Interesting is that the place of fusion of facial prominences and line of incisive suture or the line of cleft do not fit (37,38,39,40).

TFN derivatives and gill arches are relatively new structures on the phylogenetic scale. These structures were formed as a consequence of the occurrence of placodes and neural ridge, allowing the passage of acraniatae from craniatae, that are predators. If the first

pharyngeal arch is specialized to catch food, derivatives TFN by olfactory component, are particularly sensory function, olfactory sense was able to detect traces of chemical substances emitted from distant sources (41.42).

Conclusions

1. The importance of current research is:
 - the presentation of anatomical and histological details from embryos and fetuses, as well as morphometric values at this age;
 - comparing the results with those in literature;
 - describe rare cases and/or very rare;
 - monitoring bones of SMC on the phylogenetic scale.
2. Explanations of anomalies and malformations was made by the embryological knowledges.
3. In macroscopic and microscopic analysis of fetuses with HPE following general conclusions can be drawn:
 - All cases have abnormal TFN derivatives, the results of aplasia or hypoplasia. In severe cases were found abnormal ethmoid bone and rostral portion of the sphenoid. Premaxilla is usually affected, either by absence (including superior incisors) or hypoplasia. Skeleton head in severe forms retain the same pattern;
 - No correlation between severity of brain and facial anomalies;
 - Depending on the etiology, HPE may be accompanied by DTN or abnormalities in all devices and systems;
4. The current study showed that middle defects of the brain may or may not be accompanied by defects of the face;
5. Deficiencies of TFN derivatives appear not only in HPE, but also in other abnormalities of development of the orbits, nose, upper lip and palate, isolated cases or in some genetic syndromes. Play of forces involved in normal development of median structures of the face appears to be mediated by the ethmoid.
6. Macroscopic and microscopic aspects, normal and pathological at fetal age supports many medical specialities: podiatry, ophthalmology, ORL, morphopathology, endocrinology, etc..

Bibliography

1. Collins P. Introduction and Systemic Overview. Embryogenesis. In: Standring S, editor. Gray's Anatomy. 39th ed. Edinburg: Elsevier Churchill Livingstone; 2005.p.191-210.
2. Matei A, Grigorescu-Sido F. Morfogeneza normală a structurilor mediane ale capului. Clujul Medical 2008;81:105-113.
3. Pera ME, Kessel M. Patterning of the chick forebrain anlagen by the prechordal plate. Development 1997;124:4153-4162.
4. Grigorescu-Sido Fr. Embriologie generală și specială. Cluj- Napoca: Casa cărții de știință;2006.p.39-40,50-57,106-116,142-148,259-291.
5. Hu D, Helms JA. The role of Sonic hedgehog in normal and abnormal craniofacial morphogenesis. Dev 1999;126:4873-84.
6. Marcucio RS, Cordero D, Hu D, Helms A. Molecular interactions coordinating the development of the forebrain and face. Dev Biol 2005;284:48– 61.
7. Sadler TW. Langman's Medical Embryology. 10th ed. Philadelphia:Lippincott Williams and Wilkins; 2006.p.65-87,171-99,363-403,433-83.
8. Larsen JW. Embryologie humaine. 3^e ed. Bruxelles: De boek&Larcier; 2003.p.67-79,349-454.
9. Bories J. Le crâne humain. Paris: Springer-Verlag; 1996.p.3-4,83-92.
10. Nemzek W, Brodie HA, Hecht TS,Chong BW, Babcppl CJ, Seibert JA. MR, CT and Plain Film Imaging of the Developing Skull Base in the Fetal Specimens. AJNR 2000;21:1699-1706.
11. Andronescu A. Anatomia copilului. București: Editura didactică și pedagogică;1966.p75-108.
12. Collins Patricia. Head and Neck. In: Standring Susan, editor. Gray's Anatomy. 39th ed. Edinburg: Elsevier Churchill Livingstone; 2005.p.447-53, 493-5, 609-16.
13. Sperber GH. Formation of the Primary Palate. In: Wyszynski DF editor. Cleft lip & palate from origin to treatment. New York: Oxford University Press; 2002.p.2–14.
14. Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM, editors. Human Malformations and Related Anomalies. New York: Oxford University Press; 1993.p.27-38;109-115,163-7;323-9.
15. Gilbert-Barnes E, Debich-Spicer DE. Handbook of Pediatric Autopsy Pathology. New Jersey: Humana Press; 2005.p. 347-371.

16. Golden JA. Towards a greater understanding of the pathogenesis of holoprosencephaly. *Brain Dev Jpn* 1999;21:513-21.
17. Lacbawan F, Muenke M. Central Nervous System Embryogenesis and Its Failures. *Pediatr Devel Pathol* 2002;5:425–47.
18. Blaas GK, Erikson AG, Salvesen K, Isaksen CV, Christensen B. Brains and faces in holoprosencephaly: pre- and postnatal description of 30 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:23-38.
19. Kjaer I, Keeling JW, Graem N. Midline Maxillofacial Skeleton in Anencephalic Fetuses. *Cleft Palate Craniofac J* 1994;31(4):250-6.
20. Siebert JR. The ethmoid bone: implication for normal and abnormal facial development. *Jcraniofac Genet Dev Biol* 1982;1(4):381-9.
21. Lemire RJ, Cohen MM, Beckwith JB, Kokich VG, Siebert JR. The facial features of holoprosencephaly in anencephalic human specimen. Historical review and associated malformations. *Teratology* 1981;23(3):297-303.
22. Souza JP, Siebert JR, Beckwith JB. An anatomic comparison of cebocephaly and ethmocephaly. *Teratology* 1990;42(4):347-57. Published Online 2005.
23. Kjaer I, Keeling JW, Graem N. The midline craniofacial skeleton in holoprosencephalic fetuses. *JMedGenet* 1991;28(12):846-55.
24. Kokich V, Ngim CH, Siebert JR, Clarren SK, Cohen MM. Cyclopia: an anatomic and histologic study of two specimens. *Teratology* 1982;26(2):105-13.
25. Arnold WH, Sperber GH, Machin GA. Cranio-facial skeletal development in three human synophthalmic holoprosencephalic fetuses. *Ann Anat* 1998;180 (1):45-53.
26. McGrath P, Sperber GH. Floor of the median orbit in human cyclopia: an anatomical study in three dimensions. *J Anat* 1990; 169:125-138.
27. Kakita A, Wakabayashi K, Sekizuka N, Takahashi H. Cyclopia: histogenesis of the single optic nerve. *Pediatr Devel Pathol* 2002;5:425–47.
28. McGrath P. The proboscis in human cyclopia: an anatomical study in two dimensions. *Janat* 1992;181:139-49.
29. Cannistra C, Barbet P, Parisi P, Iannetti G. Cyclopia: a radiological and anatomical craniofacial post mortem study. *J Craniofac Surg* 2001;29:150-5.
30. Barkovich AJ, Norman D. Anomalies of the Corpus Callosum: Corellation with Further Anomalise of the Brain. *AJNR*1988;151:171-9.
31. Barkovich AJ. Analizing the Corpus Callosum. *AJNR* 1996;17:1643-5.

32. Aribandi M. Corpus Callosum, Agenesis. 2008 Oct 14; Available from URL: <http://emedicine.medscape.com/article/407730-overview>
33. Tewfik LT, Al-Saab F. Congenital Malformations, Nose. 2008 Oct 21, Available from URL: <http://emedicine.medscape.com/article/837236-overview>
34. Albemaz VS, Castillo M, Mukherji KS, Ihmeidan IH. Congenital Arhinia. ANJR 1996; 17:1312-14.
35. Sergi C, Schmitt HP. The vesicular forebrain (pseudo-aprosencephaly): a missing link in the teratogenetic spectrum of the defective brain anlage and its discrimination from aprosencephaly. ActaNeuropathol 2000;99:277-84.
36. Siebert JR, Kokich VG, Warkany J, Lemire RJ. Atelencephalic microcephaly: craniofacial anatomy and morphologic comaparison with holoprosencephaly and anencephaly. Teratology 1987;36(3):279-85.
37. Perkiomaki M. Craniofacial shape and dimensions as indicators of orofacial clefting and palatal form. Lucrare de dizertație. Universitatea Oulu 2008.p.17-23.
38. Wei X et all. The origin and Development of the Upper Lateral Incisor and Premaxilla in Normal and Cleft Lip/Palate Monkeys Induced With Cyclophosphamide. Cleft Palate-Craniofacial J 2000;37(6):571-83.
39. Barteczko K, Jacob M. A re-evaluation of the premaxillary bone in humans. Anat Embriol 2004;207:417-37.
40. Arnold WH, Rezwani T, Baric I. Location and Distribution of Epithelial Pearls and Tooth Buds in Human Fetuses with Cleft Lip and Palate. Cleft Palate-Craniofacial J 1998;35(4):359-65.
41. Gans C, Northcutt RG. Neural crest and origin of vertebrate: A New Head. Science 1983;220:268–274.
42. Beaumont A, Cassier P. Biologie animale. Les Cordes: anatomie comparee des Vertebres. 8^e edition. Paris; Dunod: 2005.p.265-272.

CURRICULUM VITAE

First name: Matei **Name:** Adela

Father: Valer **Mother:** Febronia

Date and place of birth: 21.06.1975, Cluj-Napoca, Jud. Cluj

Marital status: married in 2005

Studies:

1981 - 1989 – Primary school: Elementary school nr. 29, Cluj-Napoca

1989 – 1993 - High school: Sanitary High School: Cluj-Napoca

1993-1997 - “Babeş Bolyai” University Cluj-Napoca, Faculty of Biology

1994-1996 – Sanitary School “Victor Babeş” Cluj-Napoca

1997-2003 - University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

2005-P.H.D.: with the title: “MEDIAN STRUCTURES OF THE HEAD“ scientific coordinator Francisc Grigorescu-Sido.

Professional career:

1.01.1994-31.10.1997: nurse, Neurology Department, Clinic Hospital, Cluj

4.01.2004 – 31.12.2004: Intern at Clinic Municipal Hospital Cluj-Napoca

1.04.2004 – 31.12.2004: biologist in the Laboratory of the Neonatal Screening Neonatal, din Department of Neonatology, Clinic Municipal Hospital Cluj-Napoca

1.12.2004 – present: Resident in Radiology at the Clinic Municipal Hospital Cluj-Napoca

Professional status

2004-2007: Instructor, Anatomy and Embryology Department, University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hațieganu “ Cluj-Napoca

2007- present: assistant professor, Anatomy and Embryology Department, University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hațieganu “ Cluj-Napoca

Educational Courses:

2004 December– Clinical Embryology, Anatomy and Embryology Department, University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hațieganu “ Cluj-Napoca

Scientific activity:

Specialty Congresses attended:: 7 national and international symposiums and congresses;;

Presented papers (published in abstract): 8

Presented papers as first author: 3

Presented papers as co-author: 2

Articles as first author:

1. **Matei A**, Precup D, Brumboiu A, Nagy C. Left superior vena cava. Clinical implication and phylogenetics aspects. *Journal of Clinical Anatomy and Embryology* 2006; 5:15-8.

2. **Matei A**, Bucur E. Patterning of Sanguine Vessels. *Journal of Clinical Anatomy and Embryology* 2008; 2:51-7.

3. **Matei A**, Mureșan M, Precup D. Anomalies in the Rotation and Fixation of the Midgut. *Journal of Clinical Anatomy and Embryology* 2008; 2:7-10.
 4. **Matei A**, Grigorescu-Sido F. Morfogeneza normală a structurilor mediane ale capului. *Clujul Medical* 2008;2(81):105-113.
 5. **Matei A**, Grigorescu Sido F, Mureșan M. Fenotipuri faciale în holoprozencefalie. *Clujul Medical* 2009;4(82):496-500.
 6. **Matei A**, Grigorescu Sido F, Mureșan M. Arhinia in the Context of a Cranio-Facial Malformation. *Revista Română de anatomie funcțională și clinică, macro- și microscopică și de antropologie* 2009; 3:325-328.
- Articles as coauthor:
8. Bucur E, **Matei A**. Development of the skin. *Journal of Clinical Anatomy and Embryology* 2008;5(1)15-23.
 9. Todea-Iancu D, Iancu C, Bodea R, Robert G, Pop C, **Matei A** et all. Anatomic Variations in the Gallbladder *Journal of Clinical Anatomy and Embryology* 2008;5(1):39-47.

Member in:

Societatea Anomiștilor din România

Colegiul Medicilor

Societatea de Rezonanță Magnetică în Medicină din România (SRMMR).

Societatea de Imagistică Musculo-scheletală din România.