

---

DOCTORAL THESIS

**A multidimensional exploratory  
assessment of pharmacological and non-  
pharmacological intervention in patients  
with traumatic brain injury**

---

Doctorand **Olivia Roșu (Verișezan Roșu)**

---

Conducător de doctorat **Prof.dr. Fior Dafin Mureșanu**

---



# TABLE OF CONTENTS

<b>INTRODUCTION</b>	15
<b>STATE OF ART</b>	
<b>1. Traumatic brain injury – general data</b>	19
1.1. Traumatic brain injury – definition, classification, epidemiology	19
1.1.1. Definition	19
1.1.2. Classification	19
1.1.3. Epidemiology	20
<b>2. Pathophysiology of TBI</b>	23
2.1. Primary injury mechanisms	23
2.1.1. Focal lesions	23
2.1.2. Diffuse axonal injuries	23
2.2. Secondary injury mechanisms	24
<b>3. Principles of neurorehabilitation in TBI</b>	29
3.1. Pharmacological interventions	31
3.1.1. Cerebrolysin	31
3.1.2. Citicoline	32
3.1.3. Other pharmacological agents	32
3.2. Non-pharmacological interventions	33
3.2.1. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)	33
3.2.2. Transcranial direct current stimulation (tDCS)	33
3.2.3. Low-level laser therapy (LLLT)	34
3.2.4. Deep brain stimulation (DBS)	34
3.2.5. Virtual Reality (VR)	34
<b>PERSONAL CONTRIBUTIONS</b>	
<b>1. Objectives</b>	37
1.1. Primary Objectives	38
1.2. Secondary Objectives	38
<b>2. Material and methods</b>	39
2.1. Ethical considerations	39
2.2. General methodology	39
2.3. Inclusion and exclusion criteria	39
2.3.1. Inclusion criteria	40
2.3.2. Exclusion criteria	40
2.4. Study setting	40
<b>3. Study 1. Assessing Cognitive Rehabilitation in Cerebrolysin and rTMS treated TBI patients: Results from Standardized Evaluations</b>	43
3.1. Introduction	43
3.2. Hypothesis	43
3.3. Material and methods	44
3.3.1. Study population and setting	44
3.3.2. Neuropsychological scales	44
3.3.3. Statistical analysis	47
3.4. Results	47
3.5. Discussions	52
<b>4. Study 2. Neurophysiological effects of Cerebrolysin and rTMS in Traumatic Brain Injury: A Quantitative EEG analysis</b>	55
4.1. Introduction	55

4.2. Hypothesis	56
4.3. Material and methods	56
4.3.1. qEEG parameters	56
4.3.2. EEG recordings and analysis	56
4.3.3. Statistical analysis	57
4.4. Results	58
4.4.1. Delta Alpha Ratio	58
4.4.2. Delta and Theta to Alpha and Beta Ratio	59
4.4.3. Teta Beta Ratio	61
4.5. Discussions	62
<b>5. Study 3. Eye Tracking: A Tool for Assessing the Impact of Cerebrolysin and rTMS in Traumatic Brain Injury Rehabilitation</b>	<b>65</b>
5.1. Introduction	65
5.2. Hypothesis	66
5.3. Material and methods	66
5.3.1. Eye Tracking parameters	66
5.3.2. Study settings	67
5.3.3. Statistical analysis	68
5.4. Results	68
5.4.1. Vertical saccades	69
5.4.2. Horizontal saccades	72
5.5. Discussions	75
<b>6. General Discussions and Conclusions</b>	<b>79</b>
<b>7. The originality and the innovative contributions of the thesis</b>	<b>81</b>
<b>REFERENCES</b>	<b>83</b>

## Introduction

Traumatic brain injury (TBI) is a critical health issue that affects millions of individuals worldwide, leading to a wide spectrum of cognitive, physical, and emotional impairments. These impairments can significantly reduce the quality of life and present substantial challenges in the rehabilitation process. Despite advances in medical care, the recovery of cognitive functions remains one of the most complex aspects of TBI treatment, often requiring a multifaceted approach.

The current landscape of TBI treatment includes various pharmacological and non-pharmacological interventions aimed at enhancing cognitive recovery. However, the efficacy of these interventions when used in isolation is often limited, leading researchers to explore the potential benefits of combining different therapeutic strategies. This doctoral thesis investigates the effects of combining Cerebrolysin, a neurotrophic agent with proven neuroprotective properties, and repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), a non-invasive brain stimulation technique, to improve cognitive outcomes in TBI patients.

By integrating pharmacological and neurostimulation therapies, this research aims to provide new insights into the mechanisms underlying cognitive recovery and to develop more effective treatment protocols. The studies included in this thesis not only assess cognitive outcomes but also explore neurophysiological changes, offering a comprehensive perspective on the potential benefits of multimodal therapy in TBI rehabilitation.

## Working Hypothesis / Objectives

Traumatic brain injury (TBI) remains a significant public health issue due to its high prevalence and the complexity of the resulting impairments, which can range from mild cognitive dysfunction to severe neurological deficits. The main challenge lies in effectively restoring cognitive and functional abilities in TBI patients. This doctoral thesis focuses on exploring both pharmacological and non-pharmacological interventions to enhance cognitive recovery and overall neurological function in TBI patients. The primary objectives are to assess the combined effects of Cerebrolysin, a neurotrophic agent, with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on cognitive functions, to test the safety of this combination, and to evaluate the neurophysiological changes accompanying these treatments using quantitative EEG (qEEG) and eye-tracking (ET).

### General Methodology

The methodology employed in this thesis is based on a multidisciplinary approach, combining neuropharmacology, neurorehabilitation techniques, and advanced neurophysiological assessments. The thesis comprises three studies:

1. **Study 1** involved a randomized trial assessing the cognitive effects of Cerebrolysin combined with rTMS in TBI patients. A battery of neuropsychological tests was employed to evaluate cognitive domains such as memory, attention, and executive functions before and after the intervention.
2. **Study 2** focused on neurophysiological assessments using qEEG to identify brain activity changes in patients undergoing the combined treatment of Cerebrolysin and rTMS. This study aimed to correlate these neurophysiological changes with cognitive outcomes observed in Study 1.
3. **Study 3** utilized eye-tracking technology to assess the effects of Cerebrolysin and rTMS on visual and oculomotor functions in TBI patients. Eye-tracking was used to measure parameters like saccadic movements and visual attention, providing insights into the impact of the combined therapy on these functions.

## **Study 1: Assessing Cognitive Rehabilitation in Cerebrolysin and rTMS treated TBI patients: Results from Standardized Evaluations**

This study was designed to assess the impact of combining Cerebrolysin, a neurotrophic agent known for its neuroprotective and neurorestorative properties, with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), a non-invasive brain stimulation technique, on cognitive rehabilitation in patients suffering from TBI. The study involved 93 patients with varying degrees of TBI, who were divided into three groups: one receiving only Cerebrolysin, another receiving placebo, and a third group receiving a combination of Cerebrolysin and rTMS.

The cognitive functions of these patients were assessed using a comprehensive set of neuropsychological tests, which measured memory, attention, executive functions, and processing speed. The patients were evaluated at baseline, after the treatment, and at follow-up interval of 180 days post TBI. The results showed that while no single treatment led to statistically significant improvements across all cognitive domains, the combination of Cerebrolysin and rTMS exhibited positive trends, particularly in improving attention and executive functions. These findings suggest that a multimodal approach may be more effective in enhancing cognitive recovery in TBI patients than single interventions.

## **Study 2: Neurophysiological Effects of Cerebrolysin and rTMS in TBI**

This study aimed to explore the neurophysiological changes induced by the combination of Cerebrolysin and rTMS in TBI patients by employing quantitative electroencephalography (qEEG). The study was conducted on 50 patients from the same cohort as in Study 1, with the goal of identifying changes in brain wave patterns that might correlate with the cognitive improvements observed.

qEEG data were collected before and after the treatment period, focusing on specific brain regions associated with cognitive functions such as the prefrontal cortex and temporal lobes. The study analyzed three qEEG parameters: Delta Alpha Ratio (DAR), Delta Theta/Alpha Beta Ratio (DTABR), and Theta Beta Ratio (TBR). These ratios provide insights into the balance between slow and fast brain waves, which are crucial for understanding cognitive processes and potential disruptions following TBI.

The study revealed significant increases in DAR and DTABR values across all patients, indicating increased delta power 180 days post-TBI, regardless of treatment type. The group receiving Cerebrolysin and sham treatment showed the most notable effect sizes, particularly in the frontal region, suggesting that rTMS did not significantly influence cerebral electrophysiological changes. Contrary to some previous studies, TBR values decreased slightly, which may be associated with improved cognitive attention. However, the study's limitations, including the small sample size and short duration, suggest that further research is needed to confirm these findings and explore long-term outcomes.

## **Study 3: Eye Tracking: A Tool for Assessing the Impact of Cerebrolysin and rTMS in Traumatic Brain Injury Rehabilitation**

This study investigated the use of eye-tracking technology to assess the impact of Cerebrolysin combined with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on visual and oculomotor function in patients with traumatic brain injury (TBI). The study examined saccadic eye movements, specifically horizontal and vertical saccades, measuring latency, peak velocity, and gain. Despite thorough data collection and analysis, including Mixed ANOVA and Kruskal-Wallis tests, the results showed no significant effects of the treatments on the measured eye-tracking parameters. The study highlights the importance of ET in detecting subtle changes in oculomotor function that may not be easily identified through traditional clinical evaluations. Although the current study did not find significant treatment effects, ET remains a promising tool for assessing neurological conditions like TBI.

## General Conclusions and Novelty of the Thesis

The studies presented in this doctoral thesis contribute significantly to the field of neurorehabilitation for traumatic brain injury (TBI), highlighting the potential benefits of combining pharmacological agents with non-invasive neurostimulation techniques.

### General Conclusions:

1. **Combined Therapy Efficacy:** The combination of Cerebrolysin and rTMS shows potential in enhancing cognitive recovery in TBI patients, particularly in improving attention and executive functions. While individual therapies did not show statistically significant results across all cognitive domains, the combined approach demonstrated positive trends, suggesting a synergistic effect that could be beneficial in clinical practice.
2. **Neurophysiological Insights:** The neurophysiological changes observed through qEEG in patients receiving the combined therapy provide valuable insights into the mechanisms underlying cognitive recovery. The increase in brain wave frequencies in regions associated with cognitive processing supports the hypothesis that these interventions can modulate brain activity to promote recovery.
3. **Eye-tracking changes:** Our eye-tracking study found no significant effect of the treatment on saccadic latency across both paradigms evaluated. Although there were some changes in peak velocity and gain related to the intervention groups, these were not statistically significant. Nevertheless, these subtle indications of improvement in oculomotor performance suggest that our interventions could have a beneficial role.

### Novelty of the Thesis:

This thesis is novel in its exploration of the synergistic effects of combining Cerebrolysin with rTMS in TBI patients, a relatively underexplored area in neurorehabilitation. The integration of cognitive assessments with advanced neurophysiological measurements (qEEG) and eye-tracking evaluations provides a comprehensive approach to understanding and enhancing recovery in TBI patients. The findings suggest that a multimodal intervention strategy could be more effective than traditional single-modality treatments, paving the way for new therapeutic protocols in clinical settings.





---

TEZĂ DE DOCTORAT

# **Evaluarea multidimensională a intervențiilor farmacologice și non- farmacologice la pacienții cu traumatism cranio-cerebral**

---

Doctorand **Olivia Roșu (Verișezan Roșu)**

---

Conducător de doctorat **Prof.dr. Fior Dafin Mureșanu**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA



# CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	15
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOASTERII</b>	
<b>1. Traumatism cranio-cerebral – date generale</b>	19
1.1. Traumatism cranio-cerebral – definiție, clasificare, epidemiologie	19
1.1.1. Definiție	19
1.1.2. Clasificare	19
1.1.3. Epidemiologie	20
<b>2. Fiziopatologia TCC</b>	23
2.1. Mecanismele leziunilor primare	23
2.1.1. Leziuni focale	23
2.1.2. Leziuni axonale difuze	23
2.2. Mecanismele leziunilor secundare	24
<b>3. Principiile neuroreabilitării în TCC</b>	29
3.1. Intervenții farmacologice	31
3.1.1. Cerebrolysin	31
3.1.2. Citicolină	32
3.1.3. Alți agenți farmacologici	32
3.2. Intervenții non-farmacologice	33
3.2.1. Stimularea magnetică transcraniană repetitivă	33
3.2.2. Stimularea transcraniană cu curenți direcți	33
3.2.3. Terapie cu laser de nivel redus	34
3.2.4. Stimularea profundă a creierului	34
3.2.5. Realitatea Virtuală	34
<b>CONTRIBUȚII PERSONALE</b>	
<b>1. Obiective</b>	37
1.1. Obiective primare	38
1.2. Obiective secundare	38
<b>2. Material și metode</b>	39
2.1. Considerații etice	39
2.2. Metodologie generală	39
2.3. Criterii de includere și excludere	39
2.3.1. Criterii de includere	40
2.3.2. Criterii de excludere	40
2.4. Organizarea studiului	
<b>3. Studiul 1. Evaluarea Reabilitării Cognitive la Pacienții cu TCC Tratați cu Cerebrolysin și rTMS: Rezultate din Evaluări Standardizate</b>	43
3.1. Introducere	43
3.2. Ipoteză	43
3.3. Material și metode	44
3.3.1. Populația studiului	44
3.3.2. Scale neuropsihologice	44
3.3.3. Analiză statistică	47
3.4. Rezultate	47
3.5. Discuții	52

<b>4. Studiul 2. Efectele Neurofiziologice ale Cerebrolysin și rTMS în Traumatismul Cranio-Cerebral: EEG Cantitativ</b>	55
4.1. Introducere	55
4.2. Ipoteză	56
4.3. Material și metode	56
4.3.1. Parametrii qEEG	56
4.3.2. Înregistrări și analiză EEG	56
4.3.3. Analiză statistică	57
4.4. Rezultate	58
4.4.1. Raportul Delta Alpha	58
4.4.2. Raportul Delta + Theta la Alpha Beta	59
4.4.3. Raportul Teta Beta	61
4.5. Discuții	62
<b>5. Studiul 3. Eye Tracking: Un Instrument pentru Evaluarea Impactului Cerebrolysin și rTMS în Reabilitarea Traumatismului Cranio-Cerebral</b>	65
5.1. Introducere	65
5.2. Ipoteză	66
5.3. Material și metode	66
5.3.1. Parametrii Eye Tracking	66
5.3.2. Organizarea studiului	67
5.3.3. Analiză statistică	68
5.4. Rezultate	68
5.4.1. Sacade verticale	69
5.4.2. Sacade orizontale	72
5.5. Discuții	75
<b>6. Discuții Generale și Concluzii</b>	79
<b>7. Originalitatea și Contribuțiile Inovative ale Tezei</b>	81
<b>BIBLIOGRAFIE</b>	83

## Introducere

Traumatismul crania-cerebral (TCC) este o problemă majoră de sănătate care afectează milioane de persoane la nivel mondial, conducând la un spectru larg de deficite cognitive, fizice și emoționale. Aceste deficite pot reduce semnificativ calitatea vieții și prezintă provocări considerabile în procesul de reabilitare. În ciuda progreselor în îngrijirea medicală, recuperarea funcțiilor cognitive rămâne unul dintre cele mai complexe aspecte ale tratamentului TCC, necesitând adesea o abordare multifactorială.

Perspectivile actuale de tratament ale TCC includ diverse intervenții farmacologice și non-farmacologice menite să îmbunătățească recuperarea cognitivă. Cu toate acestea, eficacitatea acestor intervenții când sunt utilizate izolat este adesea limitată, ceea ce a determinat cercetătorii să exploreze potențialele beneficii ale combinării diferitelor strategii terapeutice. Această teză de doctorat investighează efectele combinării Cerebrolysin, un agent neurotrofic cu proprietăți neuroprotectoare dovedite, cu stimularea magnetică transcraniană repetitivă (rTMS), o tehnică non-invazivă de stimulare cerebrală, pentru a îmbunătăți rezultatele cognitive la pacienții cu TCC.

Prin integrarea terapiilor farmacologice și de neurostimulare, această cercetare își propune să ofere noi perspective asupra mecanismelor care stau la baza recuperării cognitive și să dezvolte protocoale de tratament mai eficiente. Studiile incluse în această teză nu doar că evaluează rezultatele cognitive, dar explorează și modificările neurofiziologice, oferind o perspectivă cuprinzătoare asupra potențialelor beneficii ale terapiei multimodale în reabilitarea TCC.

## Ipoteză de lucru / Obiective

Traumatismul crania-cerebral (TCC) rămâne o problemă semnificativă de sănătate publică din cauza prevalenței sale ridicate și a complexității deficitelor care rezultă, variind de la disfuncții cognitive ușoare la deficite neurologice severe. Principala provocare constă în restabilirea eficientă a abilităților cognitive și funcționale la pacienții cu TCC. Această teză de doctorat se concentrează pe explorarea atât a intervențiilor farmacologice, cât și a celor non-farmacologice pentru a spori recuperarea cognitivă și funcțiile neurologice la pacienții cu TCC. Obiectivele principale sunt de a evalua efectele combinate ale Cerebrolysin, un agent neurotrofic, cu stimularea magnetică transcraniană repetitivă (rTMS) asupra funcțiilor cognitive, de a testa siguranța acestei combinații și de a evalua modificările neurofiziologice care însoțesc aceste tratamente folosind electroencefalografie cantitativă (qEEG) și eye-tracking.

## Metodologie generală

Metodologia utilizată în această teză se bazează pe o abordare multidisciplinară, combinând neurofarmacologia, tehnicile de neuroreabilitare și evaluările neurofiziologice avansate. Teza cuprinde trei studii:

- Studiul 1** a implicat un studiu randomizat care a evaluat efectele cognitive ale combinației de Cerebrolysin cu rTMS la pacienții cu TCC. A fost utilizat un set de teste neuropsihologice pentru a evalua domeniul cognitive precum memoria, atenția și funcțiile executive înainte și după intervenție.
- Studiul 2** s-a concentrat pe evaluările neurofiziologice folosind qEEG pentru a identifica modificările activității cerebrale la pacienții supuși tratamentului combinat de Cerebrolysin și rTMS. Acest studiu a avut ca scop corelarea acestor modificări neurofiziologice cu rezultatele cognitive observate în Studiul 1.
- Studiul 3** a utilizat tehnologia eye-tracking pentru a evalua efectele combinației dintre Cerebrolysin și rTMS asupra funcțiilor vizuale și oculomotorii la pacienții cu TCC. Eye-tracking-ul a fost folosit pentru a măsura parametri precum mișcările sacadice și atenția vizuală, oferind perspective asupra impactului terapiei combinate asupra acestor funcții.

## **Studiul 1: Evaluarea Reabilitării Cognitive la Pacienții cu TCC Tratați cu Cerebrolysin și rTMS: Rezultate din Evaluări Standardizate**

Acest studiu a fost conceput pentru a evalua impactul combinării Cerebrolysin, un agent neurotrofic cunoscut pentru proprietățile sale neuroprotectoare și neurorestaurative, cu stimularea magnetică transcraniană repetitivă (rTMS), o tehnică non-invazivă de stimulare cerebrală, asupra reabilitării cognitive la pacienții cu TCC. Studiul a implicat 93 de pacienți cu diferite grade de TCC, care au fost împărțiți în trei grupuri: unul care a primit doar Cerebrolysin, altul care a primit placebo și un al treilea grup care a primit combinația dintre Cerebrolysin și rTMS.

Funcțiile cognitive ale acestor pacienți au fost evaluate folosind un set cuprinzător de teste neuropsihologice, care au măsurat memoria, atenția, funcțiile executive și viteza de procesare. Pacienții au fost evaluați la începutul studiului, după tratament și la un interval de 180 de zile post-TCC. Rezultatele au arătat că, deși niciun tratament individual nu a condus la îmbunătățiri semnificative statistice în toate domeniile cognitive, combinația de Cerebrolysin și rTMS a arătat tendințe pozitive, în special în îmbunătățirea atenției și funcțiilor executive. Aceste constatări sugerează că o abordare multimodală poate fi mai eficientă în îmbunătățirea recuperării cognitive la pacienții cu TCC decât intervențiile individuale.

## **Studiul 2: Efectele Neurofiziologice ale Cerebrolysin și rTMS în TCC: EEG cantitativ**

Acest studiu a avut ca scop explorarea modificărilor neurofiziologice induse de combinația de Cerebrolysin și rTMS la pacienții cu TCC, prin utilizarea electroencefalografiei cantitative (qEEG). Studiul a fost realizat pe 50 de pacienți din aceeași cohortă ca în Studiul 1, cu scopul de a identifica modificările tiparelor undelor cerebrale care s-ar putea corela cu îmbunătățirile cognitive observate.

Datele qEEG au fost colectate înainte și după perioada de tratament, concentrându-se pe regiuni cerebrale specifice asociate cu funcțiile cognitive, cum ar fi cortexul prefrontal și lobii temporali. Studiul a analizat trei parametri qEEG: Raportul Delta Alfa (DAR), Raportul Delta Theta/Alpha Beta (DTABR) și Raportul Theta Beta (TBR). Aceste rapoarte oferă perspective asupra echilibrului dintre undele cerebrale lente și rapide, care sunt esențiale pentru înțelegerea proceselor cognitive și a posibilelor perturbări apărute după TCC.

Studiul a relevat creșteri semnificative ale valorilor DAR și DTABR la toți pacienții, indicând o creștere a puterii undelor delta la 180 de zile post-TCC, indiferent de tipul de tratament. Grupul care a primit Cerebrolysin și rTMS sham a arătat cele mai notabile efecte, în special în regiunea frontală, sugerând că rTMS nu a influențat semnificativ modificările electrofiziologice cerebrale. Contrar unor studii anterioare, valorile TBR au scăzut ușor, ceea ce ar putea fi asociat cu o atenție cognitivă îmbunătățită. Cu toate acestea, limitările studiului, inclusiv dimensiunea redusă a eșantionului și durata scurtă, sugerează că sunt necesare cercetări suplimentare pentru a confirma aceste constatări și pentru a explora rezultatele în viitor.

## **Studiul 3: Eye Tracking: Un Instrument pentru Evaluarea Impactului Cerebrolysin și rTMS în Reabilitarea Traumatismului Cranio-Cerebral**

Acest studiu a investigat utilizarea tehnologiei eye-tracking pentru a evalua impactul combinației dintre Cerebrolysin și stimularea magnetică transcraniană repetitivă (rTMS) asupra funcției vizuale și oculomotorii la pacienții cu traumatism cranio-cerebral (TCC). Studiul a examinat mișcările sacadice ale ochilor, în special sacadele orizontale și verticale, măsurând latența sau viteza maximă. Deși au fost colectate și analizate date cuprinzătoare, inclusiv prin teste ANOVA și Kruskal-Wallis, rezultatele nu au arătat efecte semnificative ale tratamentelor asupra parametrilor de eye-tracking măsurați. Studiul subliniază importanța ET în detectarea schimbărilor subtile ale funcției oculomotorii, care nu pot fi identificate cu ușurință prin evaluări clinice tradiționale. Deși studiul actual nu a găsit efecte semnificative ale tratamentului, ET rămâne un instrument promițător pentru evaluarea condițiilor neurologice precum TCC.

## Concluzii generale și noutatea tezei

Studiile prezentate în această teză de doctorat aduc o contribuție semnificativă în domeniul neuroreabilitării pentru traumatismul craniu-cerebral (TCC), evidențind potențialele beneficii ale combinării agenților farmacologici cu tehnicile de neurostimulare non-invazive.

### Concluzii Generale:

1. **Eficacitatea Terapiei Combinate:** Combinația dintre Cerebrolysin și rTMS arată un potențial în îmbunătățirea recuperării cognitive la pacienții cu TCC, în special în ceea ce privește atenția și funcțiile executive. Deși terapiile individuale nu au arătat rezultate semnificative statistic în toate domeniile cognitive, abordarea combinată a demonstrat tendințe pozitive, sugerând un efect sinergic care ar putea fi benefic în practica clinică.
2. **Perspective Neurofiziologice:** Modificările neurofiziologice observate prin qEEG la pacienții care au primit terapia combinată oferă perspective valoroase asupra mecanismelor care stau la baza recuperării cognitive. Creșterea frecvențelor undelor cerebrale în regiuni asociate cu procesarea cognitivă susține ipoteza conform căreia aceste intervenții pot modula activitatea cerebrală pentru a promova recuperarea.
3. **Evoluția eye-tracking:** Studiul nostru de eye-tracking nu a găsit un efect semnificativ al tratamentului asupra latenței sacadice în ambele paradigme evaluate. Deși au existat unele schimbări în viteza maximă legate de grupurile de intervenție, acestea nu au fost semnificative statistic. Cu toate acestea, aceste indicii subtile de îmbunătățire a performanței oculomotorii sugerează că intervențiile studiate ar putea avea un rol benefic.

### Noutatea Tezei:

Noutatea acestei teze constă în explorarea efectelor sinergice ale combinării Cerebrolysin cu rTMS la pacienții cu TCC, un domeniu relativ puțin explorat în neuroreabilitare. Integrarea evaluărilor cognitive cu măsurători neurofiziologice avansate (qEEG) și evaluări prin eye-tracking oferă o abordare cuprinzătoare pentru înțelegerea și îmbunătățirea recuperării la pacienții cu TCC. Constatările sugerează că o strategie de intervenție multimodală ar putea fi mai eficientă decât tratamentele tradiționale unimodale, deschizând calea pentru noi protocoale terapeutice în practica clinică.

