

---

Teză de doctorat

# Evaluarea Neurofiziologică a Pacienților după Accident Vascular Cerebral Ischemic

---

Doctorand

**Gianina Maria Fărcuț (Balea)**

---

Coordonator științific

**Prof. Dr. Fior-Dafin Mureșanu**

---



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

# CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	15
<b>STADIUL ACTUAL AL CERCETĂRII</b>	
<b>1. Accidentul vascular cerebral: Date generale</b>	19
1.1. Definiția accidentului vascular cerebral	19
1.2. Epidemiologie și factori de risc	19
1.3. Clasificare	20
1.4. Fiziopatologie	21
1.5. Diagnostic	21
1.6. Tratament	22
1.7. Complicații	22
1.7.1. Complicații în fazele acută și subacută a accidentului vascular cerebral	23
1.7.2. Complicații în faza cronică a accidentului vascular cerebral	23
1.7.2.1. Dizabilitatea fizică	23
1.7.2.2. Disfuncția cognitivă	23
1.7.2.3. Tulburări emoționale și de dispoziție	24
1.7.2.4. Epilepsia	24
1.7.2.5. Tulburări de limbaj	24
1.7.2.6. Tulburări vizuale	24
1.7.2.7. Tulburări de somn	24
1.7.2.8. Disfuncția urinară	24
<b>2. Conectomul uman și Accidentul Vascular Cerebral</b>	25
2.1. Conectomul uman. Date generale	25
2.2. Accidentul vascular cerebral ca o tulburare a conectivității cerebrale	26
<b>3. Sistemul mișcărilor oculare și afecțiunile cerebrale</b>	29
3.1. Sistemul mișcărilor oculare	30
3.1.1. Tipuri de mișcări oculare	31
3.1.2. Sistemul mișcărilor oculare de tip saccade	31
3.1.2.1. Anatomia ochiului	31
3.1.2.2. Mușchii Extraocular și inervația lor	31
3.1.2.3. Substratul neuronal al mișcărilor oculare de tip saccadic	32
3.1.2.4. Controlul cerebral și cerebelos al saccadelor	33
3.1.3. Mișcările oculare și funcțiile cognitive	34
3.1.4. Mișcările oculare și afecțiunile neurologice	34
<b>4. Tehnica Eye Tracking și Aplicațiile ei</b>	37
4.1. Tehnica Eye Tracking	37
4.1.1. Parametrii Eye Tracking	39
4.1.1.1. Parametrii Sacadelor	39

4.2. Aplicațiile Eye Tracking	40
4.2.1 Aplicațiile generale ale Eye Tracking	40
4.2.1. Aplicațiile Eye Tracking pacienții cu accident vascular cerebral	41
4.2.2.1. Eye Tracking și diagnosticul după AVC	41
4.2.2.2. Eye Tracking and Neuroreabilitate după AVC	41
<b>CONTRIBUȚII PERSONALE</b>	
<b>1. Obiective</b>	45
<b>2. Materiale și Metodse</b>	47
<b>3. Studiu 1 – Evaluarea longitudinală a parametrilor eye tracking la pacienții cu accident vascular cerebral</b>	57
3.1. Introducere	57
3.2. Ipoteza de lucru	58
3.3. Subiecți și Metode	58
3.4. Rezultate	61
3.5. Discuții	67
3.6. Concluzii	68
<b>4. Studiu 2 - Influența vârstei, a severității accidentului vascular cerebral, lateralizarea leziunii și localizarea leziunii asupra parametrilor eye tracking post-accident vascular cerebral.</b>	69
4.1. Introducere	69
4.2. Ipoteza de lucru	72
4.3. Subiecți și Metode	72
4.4. Rezultate	75
4.5. Discuții	86
4.6. Concluzii	88
<b>5. Studiu 3 – Sunt pacienții cu migrenă predispuși la afectare mai severă după accident vascular cerebral? Un studiu Eye tracking.</b>	89
5.1. Introducere	89
5.2. Ipoteza de lucru	91
5.3. Subiecți și Metode	92
5.4. Rezultate	94
5.5. Discuții	100
5.6. Concluzii	102
<b>6. Concluzii Generale</b>	103
<b>7. Originalitatea și Contribuțiile inovative ale tezei</b>	107
<b>REFERINȚE</b>	109

**Cuvinte cheie:** accident vascular cerebral, migrenă, rețele neuronale, mișcări oculare, sacade, eye tracking, biomarkeri

## **INTRODUCERE**

Accidentul vascular cerebral (AVC) ischemic este una dintre principalele cauze de deces și invaliditate importantă din lume, atât în țările dezvoltate, cât și în țările în curs de dezvoltare.

AVC reprezintă o patologie complexă, care implică multiple provocări diagnostice și terapeutice. AVC induce disfuncții la distanță în rețele distribuite pe scară largă în creier, iar fenotipurile clinice sunt în principal consecințe ale tulburărilor extinse la nivel de rețele, nu doar consecințe ale leziunilor focale în anumite regiuni ale creierului. Pentru a avea o imagine completă asupra statusului pacienților cu accident vascular cerebral, este esențială evaluarea acestora din cât mai multe puncte de vedere. Evaluarea neurofiziologică a activității circuitelor cerebrale este o provocare, adesea consumatoare de timp și costisitoare. În prezent, există o mare preocupare în a identifica noi metode sensibile și accesibile, care să fie utilizate ca biomarkeri, atât pentru diagnosticarea complicațiilor AVC, cât și pentru evaluarea eficacității intervențiilor terapeutice.

Studiile recente au demonstrat existența multor regiuni corticale și subcorticale implicate în procesarea informațiilor vizuale și coordonarea oculomotricității. Aceste regiuni fac parte din rețelele cerebrale implicate de asemenea în funcția motorie, procesarea senzorială și funcțiile cognitive și emoționale. Unul din instrumentele utilizate pentru a studia modul în care aceste rețele cerebrale funcționează este tehnica eye tracking. Eye tracking este o metodă experimentală, utilizată pentru a înregistra mișcările și poziția ochilor, în diferite momente și sarcini, pentru a studia atenția, comportamentul vizual și comportamentul uman. Această tehnică a fost dezvoltată în principal în domeniul psihologiei și în scopuri de marketing. De-a lungul ultimilor ani, a fost din ce în ce mai folosit în domeniul neurologiei ca o metodă neurofiziologică pentru a evalua oculomotricitatea și implicit circuitele neuronale implicate în acest proces, devenind o fereastră reală pentru conectomică, domeniul științific care se ocupă cu colectarea, cartografierea și analiza conexiunilor neuronale.

În această cercetare doctorală, obiectivul principal a fost utilizarea tehnicii eye tracking ca metodă de evaluare a pacienților cu accident vascular cerebral. Accentul înregistrărilor eye tracking a fost pe sacadele verticale ghidate vizual, saccades orizontale ghidate vizual și antisacade. Am dezvoltat un protocol specific pentru a genera mișcările oculare dorite și am oferit o platformă necesară pentru analiza datelor brute. De asemenea, a fost abordat un subiect larg dezbătut în comunitatea științifică în ultimele decenii: legătura dintre migrenă și AVC.

## **STADIUL ACTUAL AL CUNOȘTERII**

În prima parte a acestei teze, este prezentată o analiză a datelor din literatură prin revizuirea celor mai actuale informații despre AVC ischemic, conectomul uman, sistemul mișcărilor oculare și tehnica eye tracking.

Așadar, primul capitol prezintă date din literatura de specialitate privind epidemiologia, fiziopatologia, diagnosticul, tratamentul și complicațiile AVC ischemic.

Al doilea capitol introduce conceptul modern al conectomicii, iar accidentul vascular cerebral este prezentat ca o condiție a conectomului uman.

Al treilea capitol al acestei părți introduce sistemul mișcărilor oculare, descrie tipurile de mișcări ale ochilor, cu accent pe saccade, analizează anatomia și fiziologia ochiului și mișcările ochilor, precum și sistemele neuronale care stau la baza controlului mișcării ochilor.

Ultimul capitol marchează o scurtă introducere a tehnicii eye tracking, o metodă obiectivă, cantitativă, neinvazivă, rapidă, și relativ ieftină pentru înregistrarea poziției și mișcărilor ochiului în diferite momente și sarcini, pentru observare alocării atenției vizuale.

## **CONTRIBUȚII PERSONALE**

Această parte a tezei descrie principalele contribuții ale autorului. Secțiunea cuprinde trei studii.

Cercetarea a fost realizată în conformitate cu principiile Declarației de la Helsinki și a fost aprobată de Comisia de etică a Universității de Medicină și Farmacie 'Iuliu Hațieganu' Cluj-Napoca, (Nr. 507/10.12.2015, cu amendamentul nr. 115/05.04.2016).

### **Obiective**

Obiectivul principal a fost de a investiga eficacitatea parametrilor eye tracking ca potențiali biomarkeri neurofiziologici pentru monitorizarea evoluției consecințelor accidentului vascular cerebral.

Ca obiective secundare, evaluarea parametrilor sacadici a fost corelată cu diferite caracteristici demografice sau clinice (vârstă, severitate, lateralizare a leziunii și localizare), pentru a identifica parametrii eye tracking cu o sensibilitate mai mare în evaluarea pacienților cu accident vascular cerebral. În plus, a fost efectuată o analiză comparativă a parametrilor eye tracking între un grup de pacienți cu AVCI, un grup de pacienți cu migrenă și un grup de control.

### **Studiu 1. Evaluarea longitudinală a parametrilor eye tracking la pacienții cu accident vascular cerebral**

Obiectivul principal al acestui studiu a fost de a cerceta dacă există o diferență semnificativă între parametrii sacadici în trei momente successive la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic. Am vrut să evaluăm parametrii sacadici dintr-o perspectivă longitudinală și să stabilim viabilitatea tehnicii eye tracking ca un posibil biomarker al accidentului vascular cerebral ischemic.

Grupul de studiu (n=40) cuprinde pacienți care au suferit un accident vascular cerebral, ischemic la origine, localizat supratenorial, radiologic confirmat prin RMN sau CT, fără dizabilități semnificative înainte de accident vascular cerebral (scor Ranking modificat anterior AVC de 0 sau 1). Au fost excluși din studio pacienți cu boali

neurologice sau psihiatrice majore preexistente și active, boli hepatice, renale, cardiace sau pulmonare în stadiu avansat, miopie >3 dioptrii, și glaucom. Subiecții au urmat un program riguros de vizite, cu un total de trei evaluări. Vizita 1 (evaluarea inițială) a fost stabilită între 30 până la 120 zile de la debutul accidentului vascular cerebral. Vizita 2 și vizita 3 au fost programate la 30 și, respectiv, 90 zile de la evaluarea inițială.

Ca protocol de evaluare a mișcării ochilor, am folosit trei paradigme distincte: sacadele orizontale, sacadele și antisacade. Parametrii evaluați au fost durata, latența, viteza medie, viteza la vârf, gain-ul, deviația gain-ului, procentul de antisacade corecte, procentul de erori antisacade, procentul de saccade corective.

Contrar așteptărilor, evoluția în timp a parametrilor eye tracking nu a arătat o semnificație statistică. Deși rezultatele acestui studiu pilot au fost negative, deoarece niciuna dintre ipotezele nu a fost verificată, abordarea noastră a fost un prim pas pentru a înțelege modul în care accidentul vascular cerebral afectează saccadele în momente diferite de timpului și modul în care saccadele pot fi utilizate pentru a studia efectele accidentului vascular cerebral.

Lipsa unor rezultate semnificative în acest studiu a evidențiat necesitatea utilizării în viitor a unor grupuri mai mari și mai omogene de pacienți. În viitor, ne propunem să testăm o evoluție potențială în timp în grupuri de pacienți al căror timp de la debutul accidentului vascular cerebral să fie mult mai limitat și astfel să corelăm aceste rezultate cu evoluția după AVC. Prezentul studiu pledează pentru dezvoltarea în continuare a unor noi paradigme de mișcare a ochilor și pentru utilizarea tehnologiei eye tracking ca un instrument fiabil pentru evaluarea bolilor neurologice.

## **Studiu 2. Influența vârstei, a severității, a lateralizării și a localizării leziunii asupra parametrilor eye tracking la pacienți după accident vascular cerebral ischemic.**

În acest studiu, am analizat parametrii saccadelor orizontale, a saccadelor verticale și a antisacadelor în corelație cu caracteristici demografice, clinice și imagistice (vârstă, severitate, lateralizarea și localizare leziunilor) la pacienții cu accident vascular cerebral. Din punctul de vedere al relației dintre parametrii eye tracking și localizarea leziunii, am urmărit dacă leziunile frontale / prefrontale (izolate sau în combinație cu alte leziuni) au un impact crescut asupra dinamicii ochilor.

Pentru acest studiu, am utilizat un subgrup de nouăzeci și trei de pacienți cu accident vascular cerebral. Evaluarea eye tracking a fost efectuată între 30 și 120 zile după debutul accidentului vascular cerebral. În acest studiu, am analizat mișcările oculare, cum ar fi sacadele orizontale ghidate vizual, sacadele verticale ghidate vizual și antisacadele ca răspuns la stimulii vizuali prezentați. Severitatea clinică a deficitelor neurocomportamentale la debutul accidentului vascular cerebral a fost evaluată utilizând scala NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), care include 15 domenii: nivelul de conștiență, mișcările ochilor, câmpul vizual, asimetria facială, funcția motorie, ataxia, sensibilitatea, limbajul, vorbirea, neatentia.

Analiza datelor a indicat corelații pozitive semnificative între vârstă și latența saccadelor verticale, latența antisacadelor la 18°, procentul de erori ale antisacadelor,

precum și corelații negative semnificative între vârsta și durata sacadelor orizontale la 10°, gain-ul sacadelor orizontale la 10° și procentul de antisacade corecte.

Asocierea cu deficitul motor a indicat corelații pozitive semnificative între latența sacadelor la 18°, viteza medie a saccadelor la 10°, viteza maximă saccadelor la 10° și durata antisacadelor.

Între grupul cu leziuni în emisfera dominantă și grupul cu leziune în emisfera non-dominantă, testul Mann-Whitney U a arătat că a existat o diferență semnificativă în deviația gain-ului la 10°, în latența antisacadelor 18°, în procentul de erori ale antisacadelor și în procentul de antisacade corecte.

Între grupul de pacienți doar cu leziuni frontale/prefrontale și grupul de pacienți cu leziuni în alte regiuni ale creierului, a existat o diferență semnificativă în gain-ul sacadelor la 18° și o diferență semnificativă în deviația gain-ului la 18°.

Rezultatele noastre au arătat o corelație semnificativă legată de vârsta și scorul deficitului motor pentru mai mulți parametri eye tracking. Corelația dintre eye tracking și vârstă poate sugera că pacienții mai în vârstă pot avea un risc crescut de a suferi modificări cognitive, în special în ceea ce privește funcția executivă. De asemenea, pacienții mai tineri sau pacienții cu leziuni în emisfera nondominată prezintă o acuratețe mai mare a sacadelor, manifestare care poate fi asociată cu o mai bună funcție motorie.

### **Studiu 3. Sunt pacienții cu migrenă predispuși la afectare mai severă după accident vascular cerebral? Un studiu eye tracking.**

Atât accidentul vascular cerebral, cât și migrena determină modificări structurale și funcționale la nivelul conectivității cerebrale. Eye tracking este o metodă neurofiziologică non-invazivă de evaluare a dinamicii mișcărilor ochilor. Datorită relației strânse dintre rețelele cerebrale (inclusiv rețelele cognitive și motorii) și oculomotricitate, am vrut să vedem dacă există asemănări în parametrii eye tracking la pacienții cu accident vascular cerebral și cei cu migrenă.

În acest studiu, am analizat valoarea parametrilor eye tracking ai sacadelor orizontale și verticale ghidate vizual, precum și ai antisacadelor, în trei grupuri distincte de subiecți: un grup de nouăzeci și trei de pacienți cu accident vascular cerebral, un grup de patruzeci de subiecți cu migrenă și un grup de control de cincizeci și opt de persoane sănătoase fără patologii medicală cunoscută.

Rezultatele au arătat o capacitate semnificativă a parametrilor eye tracking de a diferenția pacienții cu accident vascular cerebral de celelalte două grupuri. Aceste modificări au fost semnificative statistic pentru următorii parametri: latența și durata sacadelor verticale, latența și durata sacadelor orizontale, viteza medie a sacadelor orizontale, gain-ul sacadelor și latența antisaccadelor, procentul de erori ale antisaccadelor și procentul de antisacade corecte. A existat o similaritate între pacienții cu accident vascular cerebral și cei cu migrenă în ceea ce privește procentul de erori ale antisacadelor și procentul de antisacade corecte. Acești parametri sunt de obicei asociați cu funcția executivă, care este cea mai vulnerabilă în ambele categorii de pacienți.

Acest studiu susține utilizarea tehnologiei eye tracking pentru a evalua diferite tipuri de pacienți cu patologii neurologice, oferind o fereastră spre modificările induse la nivelul conectomului uman de către aceste patologii.

## **CONCLUZII GENERALE**

Rezultatele acestor trei studii arată fiabilitatea tehnicii eye tracking ca instrument de evaluare neurofiziologică. Este esențial să existe cât mai multe metode pentru a evalua pacienții cu patologii neurologice, în special cei cu patologii complexe cu risc de dezvoltare a disfuncției cognitive. Asocierea datelor neurofiziologice de eye tracking la datele clinice, de laborator și imagistice, poate contribui la evauarea cât mai complexă a acestor pacienți. Oculotricitatea nu este doar o metodă de investigare a sistemului vestibular, ci și a circuitelor creierului implicate în acest proces. Aceste circuite fac parte din lobiile frontali, parietali și temporali, cu implicații asupra funcțiilor motorii și cognitiv-emoționale.

## **ORIGINALITATE TEZEI**

Prin studiile analizate, am dorit să introducem o nouă abordare în evaluarea pacienților cu accident vascular cerebral, care să ofere o imagine de ansamblu asupra severității și riscului complicațiilor cronice, în special a disfuncției cognitive.

Studiile din această lucrare de doctorat reprezintă primele studii din România care utilizează tehnica eye tracking la pacienții cu accident vascular cerebral. De asemenea, este pentru prima dată când similitudinea dintre pacienții cu migrenă și cei cu accident vascular cerebral a fost evidențiată în ceea ce privește parametrii anti-sacadici.



---

DOCTORAL THESIS

# Neurophysiological Assessment of Patients after Ischemic Stroke

---

Candidate **Gianina Maria Fărcuț (Balea)**

---

PhD Supervisor **Prof. Dr. Fior-Dafin Mureșanu**

---



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

# CONTENTS

<b>INTRODUCTION</b>	15
<b>STATE OF THE ART</b>	
<b>1. Stroke: general data</b>	19
1.1. Stroke definition	19
1.2. Epidemiology and Risk Factors	19
1.3. Clasification	20
1.4. Pathophysiology	21
1.5. Diagnosis	21
1.6. Treatment	22
1.7. Complication	22
1.7.1. Complication in acute and subacute phase of stroke	23
1.7.2. Complication in chronic phase of stroke	23
1.7.2.1. Physical disability	23
1.7.2.2. Cognitive impairment	23
1.7.2.3. Mood and Emotional Disorders	24
1.7.2.4. Epilepsy	24
1.7.2.5. Language impairment	24
1.7.2.6. Visual Impairment	24
1.7.2.7. Sleep disorders	24
1.7.2.8. Urinary dysfunction	24
<b>2. The Human Connectome and Stroke</b>	25
2.1. The Human Connectome: General Data	25
2.2. The Stroke as a Disorders of Brain Connectivity	26
<b>3. Eye Movement Systems and Brain Disorders</b>	29
3.1. Eye Movements System	30
3.1.1. Types of Eye Movements	31
3.1.2. The Saccadic Eye Movement System	31
3.1.2.1. The Anatomy of Eye	31
3.1.2.2. The Extraocular Muscle and their Innervation	31
3.1.2.3. The Neural Substrate of Saccadic Eye Movements	32
3.1.2.4. Cerebral and Cerebellar Control of Saccades	33
3.1.3. Eye Movements and Cognitive Functions	34
3.1.4. Eye Movements and Neurological Diseases	34
<b>4. Eye Tracking Techniques and Its Aplications</b>	37
4.1. Eye Tracking Techniques	37
4.1.1. Eye Tracking Measures	39
4.1.1.1. Saccadic Measures	39

4.2. Eye Tracking Applications	40
4.2.1 General Applications of Eye Tracking	40
4.2.1. Applications of Eye Tracking in Stroke Patients	41
4.2.2.1. Eye Tracking and PostStroke Diagnostic	41
4.2.2.2. Eye Tracking and Neurorehabilitation after Stroke	41
<b>PERSONAL CONTRIBUTION</b>	
<b>1. Objectives</b>	45
<b>2. Materials and Methods</b>	47
<b>3. Study 1 – Longitudinal Assessment of Eye tracking Parameters in Stroke Patients</b>	57
3.1. Introduction	57
3.2. Working hypothesis	58
3.3. Subjects and methods	58
3.4. Results	61
3.5. Discussion	67
3.6. Conclusions	68
<b>4. Study 2 - The Influence of Age, Stroke Severity, Lesion Lateralization, and Lesion Location on Eye-Tracking Parameters in Post-Stroke Patients.</b>	69
4.1. Introduction	69
4.2. Working hypothesis	72
4.3. Subjects and Methods	72
4.4. Results	75
4.5. Discussion	86
4.6. Conclusions	88
<b>5. Study 3 – Are Migraine Patients prone to More Severe Impairment after Stroke? An Eye Tracking Study</b>	89
5.1. Introduction	89
5.2. Working hypothesis	91
5.3. Subjects and Methods	92
5.4. Results	94
5.5. Discussion	100
5.6. Conclusions	102
<b>6. General Conclusions</b>	103
<b>7. Originality and innovative contributions of the thesis</b>	107
<b>REFERENCES</b>	109

**Keywords:** Stroke, Migraine, Neural networks, Eye movements, Saccades, Eye tracking, Biomarkers

## INTRODUCTION

Ischemic stroke is one of the leading causes of death and important disability in the world, both in developed nations and in developing countries.

Stroke represents a complex pathology that involves a variety of diagnostic and therapeutic challenges. The stroke induces remote dysfunctions in widely distributed networks in the brain, and the clinical phenotypes are mainly consequences of widespread network impairments, not only of focal lesion in specific brain regions. To have a complete picture of stroke patients, evaluating them from as many points of view as possible is essential. Neurophysiological evaluation of brain circuits' activity is challenging, often time-consuming and expensive. There is currently a great concern to identify new sensitive and accessible methods to be used as biomarkers, both for the diagnosis of stroke complications and for evaluation of the effectiveness of therapeutic interventions.

Recent studies have shown the existence of many cortical and subcortical regions involved in processing visual information and coordinating oculomotricity. These regions are part of the brain networks involved in motor function, sensory processing, and cognitive and emotional functions. A tool to study how these brain networks function is the eye tracking technique. Eye tracking is an experimental method, used to record eye movements and eye position, through time and trial, to study attention, visual behavior, and human behavior. This technique has been developed mainly for the psychology field and marketing purposes. Over the last years it's been increasingly used for neurology as a neurophysiological method to evaluate oculomotricity and implicitly the neural circuits involved in this process, becoming a real window to the connectomics, the scientific field concerned with gathering, mapping, and analyzing neural connections.

In this doctoral research, the main objective was to use the eye tracking technique as a method to evaluate stroke patients. The focus of the eye tracking recordings was on visually guided vertical saccades, visually guided horizontal saccades and antisaccades. We have developed a specific protocol to generate the desired eye movements and provided a platform necessary for the analysis of raw data. Also, a topic widely debated in the scientific community in recent decades has been addressed: the link between migraine and stroke.

## STATE OF THE ART

In the first part of this thesis, an analysis of the literature data is presented by reviewing the most current information in the field of ischemic stroke, the human connectome, the eye movements system, and the eye tracking technique.

Therefore, the **first chapter** presents the literature data on epidemiology, pathophysiology, diagnosis, treatment, and complications of ischemic stroke.

The **second chapter** introduces the modern concept of connectomics, and the stroke is presented as a condition of human connectome.

The **3<sup>rd</sup> chapter** of this part introduces the eye movement system, describes the types of eye movement, with the emphasis on the saccades, review the anatomy and physiology of the eye and the eye movements, and also the neural systems underlying eye movement control.

The **last chapter** is marking a brief introduction of the eye tracking technique, an objective, quantitative, non-invasive, rapid, and relatively cheap method for recording the position and movements of the eye over time and task, observing the allocation of visual attention.

## **PERSONAL CONTRIBUTIONS**

This part of the thesis describes the main contributions of the author. The section includes three studies.

The research was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration and was approved by the Ethics Commission of the University of Medicine and Pharmacy 'Iuliu Hațieganu' Cluj-Napoca, (No. 507/10.12.2015, with amendment No. 115/05.04.2016).

### **Objectives**

The primary objective was to investigate the efficacy of eye tracking parameters as potential neurophysiological biomarkers for monitoring poststroke outcomes evolution.

As secondary objectives, the evaluation of the saccades parameters was correlated with different demographic or clinical characteristics (age, severity, lesion lateralization, and localization), to identify ET parameters with greater sensitivity in the assessment of stroke patients. In addition, a comparative analysis of the ET parameters was performed between a stroke group, a migraine group, and a control group.

### **Study 1. Longitudinal Assessment of Eye Tracking Parameters in Stroke Patients**

The primary objective of this study was to evaluate whether there is a significant difference between saccadic parameters at three-time points in ischemic stroke patients. We wanted to inspect saccadic parameters from a longitudinal perspective and to establish the viability of eye movement testing as a possible biomarker of ischemic stroke.

The study group (n=40) comprises patients who have suffered from a stroke, ischemic in origin, supratentorial localized, radiologically confirmed by MRI or CT, with no significant pre-stroke disability (pre-stroke Modified Ranking Score of 0 or 1). Patients with pre-existing and active major neurological or psychiatric disease, advanced liver, kidney, cardiac, or pulmonary disease, myopia >3 diopters, and glaucoma were excluded from the study. The subjects followed a rigorous visit schedule, with a total of three assessments. Visit 1 (baseline evaluation) was set at 30 to 120 days

from stroke onset. Visit 2 and visit 3 were scheduled at 30 and, respectively, 90 days from baseline evaluation.

As an eye movement evaluation protocol, we used the horizontal and vertical saccades paradigm along with antisaccadic eye movement testing paradigm. The parameters we evaluated were duration, latency, mean velocity, peak velocity, gain, gain deviation, percent of correct antisaccades, percent of antisaccadic errors, percent of corrective saccades.

Contrary to expectations, the evolution over time of eye tracking parameters did not show a statistical significance. Although the outcomes of this pilot study were negative because none of our hypotheses were verified, our approach was a first step to understanding how stroke affects saccades in different points in time and how the saccades can be used to study the effects of stroke.

The lack of significant results in this study highlighted the need in the future to use larger and more homogenous groups of patients. In the future, we aim to test a potential evolution over time in groups of patients whose time since the onset of stroke is much more limited and to correlate these results with the evolution after stroke. The present study advocates to continue to develop new eye movement paradigms and to use eye tracking technology as a reliable tool for assessment of neurological diseases.

## **Study 2. The influence of age, stroke severity, lesion lateralization, and lesion location on eye-tracking parameters in post-stroke patients.**

In this study, we looked at the parameters of horizontal saccades, vertical saccades, and antisaccades concerning different demographic, clinical and imaging characteristics (age, severity, lesion lateralization and localization) in stroke patients. From the point of view of the relationship between eye tracking parameters and the location of the lesion, we raised the question of whether frontal/prefrontal lesions (singular or in combination with other lesions) have an increased impact on eye dynamics.

For this study, we used a subgroup of ninety-three stroke patients. The eye tracking evaluation was performed between 30 and 120 days after the stroke onset. In this study, we looked at eye movements such as horizontal visually guided saccades, vertical visually guided saccades, and anti-saccades in response to visual stimuli presented. Clinical severity of neurobehavioral deficits at the onset of stroke were evaluated using The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) that includes 15 domains: level of consciousness, eye movements, visual field, facial asymmetry, motor function, ataxia, sensitivity, language, speech, inattention.

The data analysis indicated significant positive correlations between *age* and the latency of vertical saccades, latency of antisaccades at 18°, antisaccades percent of errors, as well as significant negative correlations between age and duration of horizontal saccades at 10°, horizontal gain at 10° and correct antisaccades.

Association with the *motor deficit* indicated significant positive correlations between with the saccade's latency at 18°, mean velocity saccades at 10°, peak velocity saccades at 10° and antisaccades duration.

Between the group with lesions in the dominant hemisphere and the group with the lesion in the non-dominant hemisphere, the Mann-Whitney U test showed that there was a significant difference in gain deviation at 10°, in antisaccades latency 18°, in antisaccades percent errors and in correct antisaccades percent.

Between the group with frontal/prefrontal only lesions and the group with lesions in other brain regions, there was a significant difference in saccades gain at 18° and significant difference in saccade gain deviation at 18°.

Our results showed an especially significant correlation related to age and motor score on several eye tracking parameters. The correlation between eye tracking and age may suggest that older patients may be at increased risk of experiencing cognitive changes, particularly in terms of executive function. Also, younger patients or patients with the lesion in the undominated hemisphere show greater accuracy of the saccades, a manifestation that may be associated with better motor function.

### **Study 3. Are migraine patients prone to more severe impairment after stroke? An eye-tracking study**

Both stroke and migraine determine structural and functional changes in brain connectomics. Eye tracking is a non-invasive neurophysiological method of evaluating eye dynamics. Due to the close relationship between brain networks (including cognitive and motor networks) and oculomotricity, we wanted to see if there were any similarities in eye tracking parameters in stroke patients and those with migraine.

In this study, we analyzed the value of eye tracking parameters corresponding to horizontal, vertical visually guided saccades and antisaccades in three distinct groups of subjects: a group of ninety-three stroke patients, a group of forty subjects with migraine, and a control group of fifty-eight healthy individuals without known medical pathology.

The results showed an enormous capacity of eye tracking parameters to differentiate stroke patients from the other two groups. These changes were statistically significant at the following parameters: latency and duration of vertical saccades, latency and duration of horizontal saccades, the mean velocity speed of horizontal saccades, gain of the saccades, and the latency of antisaccades, percentage of antisaccades errors, and percentage of correct antisaccades. There was a similarity between stroke and migraine patients in terms of the percentage of antisaccades errors and the percentage of correct antisaccades. These parameters are usually associated with executive function, which is most vulnerable in both categories of patients.

This study supports the use of eye tracking technology to evaluate different types of neurological patients, providing a window to the connectomic changes that occur in these pathologies.

## **GENERAL CONCLUSIONS**

The results of these three studies show the reliability of eye tracking as a neurophysiological assessment tool. It is essential to have as many methods as possible to evaluate neurological patients, especially those with complex pathologies at risk of

developing cognitive dysfunction. In addition to clinical, laboratory, and imaging data, the association of neurophysiological eye tracking data can help us better overview these patients. Oculomotricity is not only a method of investigation of the vestibular system but also of the brain circuits involved in this process. These circuits are part of the connectomic of the frontal, parietal and temporal lobes, with implications on motor and cognitive-emotional functions.

## **ORIGINALITY OF THE THESIS**

Through the analyzed studies, we wanted to introduce a new approach to evaluating stroke patients, which would provide an overview of the severity and risk of chronic complications, especially cognitive dysfunction.

The studies in this doctoral paper represent the first studies in Romania that use the eye tracking technique in stroke patients. It is also the first time that the similarity between migraine and stroke patients has been highlighted regarding anti-saccadic parameters.