

---

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

# **Efectul tratamentului cu Cerebrolysin asupra depresiei, anxietății și cogniției la pacienții cu TCC**

---

Doctorant: **Ioana Anamaria Mureșanu**

---

Conducător de doctorat: **Prof.dr. Lăcrămioara Perju-Dumbravă**

---



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

---

## CUPRINS

<b>Introducere</b>	15
<b>1. Traumatisme cranio-cerebrale: date generale</b>	19
1.1. Definiție	19
1.2. Date epidemiologice	19
1.3. Clasificare	20
1.4. Mecanismele fiziopatologice ale TCC	20
1.4.1. Clasificare leziuni cerebrale	20
1.4.2. Neuroinflamație	21
1.4.3. Excitotoxicitatea și influxul ionic	22
1.5. Disfuncție metabolică	22
<b>2. Deficiențele cognitive și efectele psiho-sociale ale traumatismelor cranio-cerebrale</b>	23
2.1. Principiile funcției cognitive	23
2.2. Disfuncție cognitive	24
2.2.1. Tulburări de memorie	24
2.2.2. Viteza de procesare a informației	25
2.2.3. Funcția executivă	26
2.2.4. Tulburările de atenție	26
2.3. Tulburările de limbaj	26
2.4. Patologia psihiatrică și neurologică	27
2.4.1. Depresia	27
2.4.2. Tulburări de anxietate	28
2.4.3. Sindromul de stres post-traumatic (PTSD)	28
2.4.4. Disfuncții neuro-oftalmologice	28
2.5. Funcționarea, interacțiunea socială și ajustarea emoțională	29

<b>3. Neuroreabilitarea și principii de tratament în urma unui traumatism cranio-cerebral</b>	<b>31</b>
3.1. Reabilitarea cognitivă și a tulburărilor de limbaj	31
3.2. Factori neurotrofici	34
3.3. Reabilitare motorie	36
3.4. Intervenție psihologică	36
3.4.1. Terapie cognitiv-comportamentală	36
3.4.2. Mindfulness	38
3.4.3. Terapie ocupațională	39
3.4.4. Terapie prin artă și muzică	40
3.4.5. Terapie virtuală	40
<b>Contribuția personală</b>	<b>43</b>
1. Ipoteza de lucru/obiective	45
2. Metodologie generală	45
2.1. Design de studiu	45
2.2. Considerații etice	45
2.3. Criterii generale de includere și excludere	46
2.3.1. Criterii de includere	46
2.3.2. Criterii de excludere	46
2.4. Evaluarea pacienților	47
2.4.1. Evaluarea clinico-imagistică	47
2.4.2. Medicația de studiu	48
2.4.3. Scale neuropsihologice	49
2.5. Analiza statistică	61

**3. Studiu 1. Corelația între anxietate, activitățile cognitive și cea motorie la pacienții cu TCC din studiul CAPTAIN II**

65		
3.1.	Introducere	65
3.2.	Ipoteze de lucru	66
3.3.	Material și metodă	66
3.3.1.	Populația de studiu	66
3.3.2.	Alocarea medicației de studiu	67
3.3.3.	Evaluarea pacienților	67
3.3.4.	Analiză statistică	67
3.4.	Rezultate	67
3.4.1.	Rezultate – statistici descriptive	67
3.4.2.	Rezultate ipoteza primară	70
3.4.3.	Rezultate ipoteza secundară	73
3.5.	Discuție	75
3.6.	Concluzie	77

**4. Studiu 2 – Corelație între depresie, activitățile cognitive și cea motorie la pacienții cu TCC moderat și sever înrolații în studiul CAPTAIN II**

79		
4.1.	Introducere	79
4.2.	Ipoteză de lucru	80
4.3.	Materiale și metode	80
4.3.1.	Populația de studiu	80
4.3.2.	Alocarea medicației de studiu	80
4.3.3.	Evaluarea pacienților	80
4.3.4.	Analiza statistică	81
4.4.	Rezultate	81
4.4.1.	Rezultate eșantion	81

4.4.2. Rezultate ipoteza primară	81
4.4.3. Rezultate ipoteza secundară	84
4.4. Discuții	86
4.5. Concluzie	87
<b>5. Studiul 3 – Cogniția și activitatea motorie la pacienții cu TCC moderat și severe – O analiză retrospectivă comparativă CAPTAIN II</b>	89
5.1. Introducere	89
5.2. Ipoteză de lucru	90
5.2.1. Ipoteza primară	90
5.2.2. Ipoteza secundară	90
5.3. Material și metode	90
5.4. Rezultate	90
5.5. Discuție	105
5.6. Concluzie	107
<b>6. Discuții generale</b>	109
<b>7. Concluzii generale</b>	111
<b>8. Originalitate</b>	113

## INTRODUCERE

Traumatismele cranio-cerebrale (TCC) reprezintă o problemă de sănătate publică de mare importanță care afectează speranța de viață a populației, având în vedere numărul mare de spitalizări (1.5 milioane/an) și morți (56,946/an) doar în Uniunea Europeană.

Un nivel ridicat al mortalității și morbidității asociate cu TBI este prezent mai ales la populația tânără (sub 25 de ani) și în rândul vârstnicilor (peste 65 de ani). Deși majoritatea cazurilor au o severitate ușoară, sechelele post-TCC (precum anxietatea, depresia, probleme la nivel cognitive sau motor) pot apărea și în rândul pacienților cu forme ușoare.

Literatura de specialitate cuprinde studii care demonstrează că pacienții cu TCC-uri moderate și severe tratați cu Cerebrolysin (un agent biologic care contribuie la recuperarea post-TCC) au avut un nivel mai scăzut al depresiei, deficitelor cognitive și motorii, precum și o stare funcțională general îmbunătățită comparativ cu pacienții cu TCC moderat și sever incluși în grupul de control.

Această lucrare de doctorat analizează datele colectate în cadrul proiectului CAPTAIN II – conceput pentru a investiga efectele clinice ale Cerebrolysin în faza acută (de neuroprotecție) și în timpul recuperării pe termen mediu (etapa de neurorecuperare – ultima evaluare fiind realizată la 90 de zile de la momentul traumei cranio-cerebrale), ca parte a unei strategii de neuroreabilitare, validând includerea Cerebrolysin ca adjuvant în tratamentul prescris pacienților cu anxietate, depresie și deficite cognitive.

Obiectivul acestei lucrări de doctorat a fost de a evalua existența unor corelații ale subscalelor din componența Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), utilizată pentru screeningul depresiei și anxietății la pacienții cu TCC-uri moderate și severe, într-un eșantion extras din studiul clinic, prospectiv și randomizat, cu alte instrumente neuropsihologice, precum și a evalua existența diferențelor între grupul de tratament și cel de control (la nivelul anxietății, depresiei, cogniției și activităților motorii).

## STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Traumatismele cranio-cerebrale (TCC) sunt definite ca leziuni cerebrale non-degenerative, necongenitale, ca urmare a unui impact fizic extern, care duce la apariția sau agravarea a cel puțin unuia din următoarele semne clinice: alterarea sau pierderea stării de conștiență, afectare neurologică, amnezie post-traumatică, afectare a funcțiilor cognitive, psiho-sociale și motorii.

Principalele cauze ale TCC sunt căderile, accidentele rutiere și agresiunile. Aproximativ 11.5 milioane de europeni prezintă o deficiență datorată unui traumatism cranian. Clasificarea traumatismelor se face pe baza mai multor criterii, printre care tipul de trauma, mecanism (de producer, fiziopatologic), grad de severitate, tipul leziunilor anatomopatologice prezente precum și Glasgow Coma Scale. Post-TCC au loc efecte la nivelul creierului, precum neuroinflamația, creșterea rapidă a glutamatului extracelular din care rezultă fluxul ionic (care induce creșterea glucozei cerebrale).

Efectele leziunilor cerebrale depind de o varietate de factori cum ar fi gradul de severitate, vârsta, localizarea leziunii și premorbiditatea personalității. Post-TCC, pacienții pot dezvolta una sau mai multe disfuncții la nivel cognitiv precum tulburările de memorie și atenție. Această categorie de pacienți pot avea afectate funcțiile executive și pot prezenta o scădere a vitezei de procesare a informației, precum și tulburări de limbaj. În ceea ce privește patologia psihiatrică, pacienții pot prezenta diagnostice de tulburări de anxietate, depresie precum și sindromul de stres post-traumatic. Tulburările vizuale (precum scăderea acuității vizuale, neuropatia optică post-traumatică sau disfuncția de dinamică a mișcărilor oculare) sunt alte consecințe care pot afecta pacienții cu TCC.

Pentru a spori procesul de recuperare și pentru a reduce sechelele funcționale, intervențiile de reabilitare cognitivă au avut rezultate pozitive post-TCC. Scopul acestui tip de reabilitare este creșterea capacității de procesare și interpretare a informațiilor. Reabilitarea cognitivă constă în diverse intervenții, precum antrenamentul proceselor atenționale (APT), utilizarea tehnologiilor de asistență (AT), învățarea fără erori (EL), sau terapia afazică indusă de constrângere (CIAT), printre altele. Intervenții psihologice care au generat rezultate pozitive în pacienții cu TCC sunt următoarele: terapia cognitive-comportamentală (CBT), terapia ocupațională, terapia prin muzică și artă, terapia virtuală (VR) și mindfulness.

Reabilitarea motorie este o altă componentă importantă care este necesară pentru un proces complet de recuperare post-TCC.

Intervențiile de tip farmacologic, precum factorii neurotrofici, au o eficacitate dovedită, având efecte pozitive asupra neurotroficității, neuroplasticității și neuroprotecției. De exemplu, Cerebrolysin are efecte pozitive în rândul pacienților ce suferă de diverse patologii (de exemplu: accident vascular cerebral ischemic sau demență de tip Alzheimer). În rândul pacienților cu TCC, studiile au demonstrat că Cerebrolysin îmbunătățește parametri funcționali, scade nivelul disfuncției cognitive și senzitivo-motorie.

## **CONTRIBUȚIE PERSONALĂ**

# Studiu 1. Corelația între anxietate, activitățile cognitive și cea motorie la pacienții cu TCC din studiul CAPTAIN II

## Introducere

Cu o incidență globală în 2016 de 369 de cazuri la 100,000 de locuitori, traumatismele craniale cerebrale exercită o povară imensă asupra sistemelor de sănătate, atât în etapa acută, cât și în cea cronică post-TCC.

În urmă unui TCC, pacientul este predispus în a dezvolta sechele la nivel psihologic, de tipul tulburărilor de anxietate, care uneori pot persista de la câteva luni până la câțiva ani. Conform literaturii de specialitate, 75.7% dintre pacienții cu TCC moderat sau sever sunt diagnosticați cu o tulburare psihiatrică (77.7% fiind diagnosticați în primul an post-TCC). Cele mai comune sunt tulburările de dispoziție și de anxietate (în primul an 44.1% prezintă acest tip de tulburare, iar în cel de-al cincilea an, 16.8% din pacienți). Ca și predictorii ai anxietății sunt raportați următorii factori: sex feminin, existența pre-TCC ale unor patologii ale sistemului osos, psihiatrice, cardiologice, respiratorii, digestive și endocrine.

Cerebrolysin este un agent biologic folosit în planul de tratament al pacienților care au suferit un traumatism cranio-cerebral. Primul studiu din seria CAPTAIN a arătat că Cerebrolysin îmbunătățește procesul de recuperare al pacienților cu traumatisme moderate și severe.

## Ipoteză de lucru

Această analiză retrospectivă are rolul de a identifica corelații (atât pozitive cât și negative) între subscale HADS-Anxiety și următoarele scale: MMSE, Stroop, PSI (aplicate la cele trei vizite) și FTT, Digit Span, Color Trails (aplicate la vizitele 2 și 3) la pacienții diagnosticați cu TCC care au fost incluși în grupul de tratament și în cel de control, la vizitele 1, 2 și 3 din cadrul studiului CAPTAIN II și de a evalua diferențele de grup (precum și efectul Cerebrolysin asupra anxietății).

## Metode

Această analiză retrospectivă, secundară a fost făcută pe date colectate de la 125 de pacienți (71 – grupul de tratament, 54 – grupul de control) diagnosticați cu TCC moderat și sever, înrolați în studiul CAPTAIN II (pe baza criteriilor de includere/excludere). Pacienții din grupul de tratament au primit Cerebrolysin (50 mL/vizita 1, 10 mL/vizita 2 și 3; la toate vizitele de tratament a fost diluat în 250 mL soluție salină cu o concentrație NaCl de 9%). Pacienți din grupul de control au primit 250 ml soluție salină (concentrație 9% NaCl) pentru cele trei vizite de studiu. Pentru acest studiu raportăm statistici descriptive, rezultatele testelor Mann-Whitney U și corelația Spearman. Efectul Cerebrolysin asupra subscalei HADS-Anxiety este de asemenea raportat.



## Rezultate

Eșantionul a fost format predominant din bărbați, iar vârsta medie a fost de 45.3 de ani. Rezultatele arată corelații semnificative statistic la vizita 2, pentru următoarele subscale: Stroop, FTT, Digit Span, Color Trails și PSI. Corelații negative există între subscala HADS-Anxiety și PSI, FTT și Digit Span (la ambele subscale, pentru ultimele două instrumente), iar celelalte corelații semnificative statistic fiind pozitive (Stroop și Color Trails). La ultima vizita de studiu, corelații semnificative statistic au fost raportate pentru subscala HADS-Anxiety și PSI, FTT și Stroop (pentru o singură subscală). Majoritatea corelațiilor au fost negative. La ambele vizite, au fost diferențe semnificative statistic între cele două grupuri de tratament. Cerebrolysin a avut un efect superior asupra anxietății în rândul pacienților din grupul de tratament.

## Concluzii

Studiul prezent a demonstrat că există diferențe între pacienții diagnosticați cu anxietate în urmă unor TCC moderate și severe, din grupurile de studiu. Se evidențiază faptul că Cerebrolysin are un efect semnificat la pacienții selectați din studiul CAPTAIN II cu acest diagnostic clinic.

## Studiu 2. Corelația între depresie, activitățile cognitive și cea motorie la pacienții cu TCC moderat și sever înrolați în studiul CAPTAIN II

### Introducere

Depresia este una dintre cele mai întâlnite complicații psihiatrice în rândul pacienților cu leziuni cranio-cerebrale. Această afecțiune diagnosticată pe baza criteriilor enumerate în Manualul de Diagnostic și Clasificare Statistică a Tulburărilor Mintale (DSM) este prezentă post-TCC la 42% din pacienți. Prevalența depresiei în pacienții cu TCC înainte de externare este de 56.1% (90.8% din acești pacienți fiind diagnosticați și cu anxietate). Dintre pacienți cu TCC sever, aceștia au avut diagnosticul de depresie severă și la trei luni după externare. Indiferent de severitatea traumei, mai mult de jumătate dintre pacienții din fiecare grup de severitate a TCC (ușor: 51.9%, moderat: 51.6%, și sever: 57.1%) au suferit episoade majore depresive. Conform literaturii de specialitate, următorii factori sunt considerați predictorii pentru dezvoltarea depresiei post-TCC: sex feminine, consum de alcool pre-TCC, istoric psihiatric, scor GCS scăzut, leziuni severe confirmate cu ajutorul tomografiei computerizate, incapacitate de a munci sau de a se întoarce la locul de muncă.

O meta-analiză bazată pe date individuale ale pacienților înrolați în studiile CAPTAIN (I și II) a arătat că Cerebrolysin are un efect mediu la 90 de zile asupra depresiei post-TCC, iar 70.5% din pacienți au avut scoruri normale la subscala HADS-Depression.

## **Ipoteză de lucru**

Acest studiu dorește să identifice corelații între subscale HADS-Depression și cele șase subscale care măsoară funcțiile cognitive și motorii în pacienții cu TCC moderat și sever. Trei scale (FTT, Digit Span și Color Trails) au fost administrate în cadrul ultimelor două vizite ale studiului. Alte trei scale (Stroop, PSI și MMSE) au fost folosite pentru toate vizitele de tratament. Ipoteză secundară are ca scop compararea celor două grupuri (tratament și control) și raportarea diferențelor pe subscala HADS-Depression (și să măsoare efectul Cerebrolysin asupra depresiei post-TCC).

## **Metode**

Acest studiu folosește date secundare, retrospective de la 125 de pacienți cu TCC moderat și sever. Datele au fost colectate în cadrul celor trei vizite de tratament, conform programului de studiu. Datele au fost luate din studiul CAPTAIN II – un studiu clinic dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, desfășurat într-un singur centru – au fost folosite pentru a evalua existența corelațiilor între HADS-Depression și șase scale și pentru a evalua diferențele de grup pe subscale HADS-Depression, între pacienții din grupul de tratament și cel de control. Statistici descriptive, rezultatele testelor Mann-Whitney U și corelațiilor Spearman au fost raportate.

## **Rezultate**

Dintre cei 125 de pacienți, 18.4% au o vârstă peste 60 de ani, iar 22.4% au o vârstă între 18 și 30 de ani. Scorul mediu GCS a fost de 11.06 (înainte de administrarea tratamentului) și 12.67 (la 24 de ore după internarea în spital). Corelații semnificative statistic au fost înregistrate între subscale HADS-Depression și Stroop (ambele componente), FTT, Digit Span (pentru cele trei, corelațiile au fost negative), PSI și Color Trails (corelații pozitive) la cea de-a doua vizită. Rezultate similare au fost obținute pentru pentru cea de-a treia vizită de tratament.

## **Concluzii**

Acest studiu arată că există corelații semnificative statistic între subscale HADS-Depression și scalele neuropsihologice care măsoară funcțiile motorii, cognitive, memoria de lucru, memoria verbală, creativitatea, atenția și capacitatea de înțelegere și procesare a unui set de informații complexe, la pacienții tratați cu Cerebrolysin. De asemenea, s-a evidențiat un efect redus al Cerebrolysin asupra depresiei, la ultimele vizite din studiu. La ambele vizite au fost raportate corelații semnificative statistic pentru scalele incluse în analiză (cu excepția MMSE), la pacienții din grupul de tratament Cerebrolysin.

## **Studiul 3 – Cogniția și activitatea motorie la pacienții cu TCC moderat și sever – O analiză retrospectivă comparativă CAPTAIN II**

### **Introducere**

Deficitele cognitive (deficite ale atenției, memoriei și funcției executive) sunt unele dintre cele mai comune consecințe rezultate în urma unei leziuni cranio-cerebrale moderate sau severe. Aceste grupuri de pacienți prezintă deficite cognitive atât în fazele subacute, acute și cronice post-traumă.

Studiile au arătat că 49% și 54% din pacienții cu TCC moderat și sever au suferit deficite de memorie și atenție în faza subacută, iar în faza cronică prevalența a scăzut cu 28% pentru deficitele de memorie și cu 4% pentru deficitele de atenție. Literatura de specialitate a arătat că 43% din pacienții cu TCC moderat și sever prezintă dificultăți, mai ales la nivelul memoriei verbale și la nivelul de procesare al informației la 3 luni după TCC. Deficitele cognitive și motorii post-TCC sunt raportate mai des în rândul pacienților mai în vârstă. Prezența lor în rândul pacienților mai tineri sau celor care mai sunt activi pe piața muncii, influențează performanța la locul de muncă, precum și la nivelul de angajare și cel de șomaj.

Recuperare la nivel cognitive la pacienții cu traumatism mediu și sever este influențată de vârstă (pacienții tineri au un proces de recuperare mai rapid) și IQ pre-TCC (acesta fiind asociat cu o performanță mai bună la nivelul vitezei procesării informației precum și la nivelul memoriei și funcțiilor executive).

O meta-analiză făcută pe datele de studiu individuale ale pacienților incluși în seria de studii CAPTAIN arată că Cerebrolysin are un efect mic spre mediu asupra funcțiilor neuropsihologice în pacienții cu TCC moderate și severe.

### **Ipoteză de lucru**

Cel de-al treilea studiu este bazat pe două ipoteze de cercetare: diferențele la nivel cognitiv, emotional, și motor în pacienții din cele două grupuri de studiu (grupul de tratament – Cerebrolysin și grupul de control – placebo procedural); efectul tratamentului asupra scalelor neuropsihologice (MMSE, Stroop, PSI, Color Trails, FTT, Digit Span).

### **Metode**

Pentru cel de-al treilea studiu, am folosit date de la 125 de pacienți (71 au primit Cerebrolysin și 54 au primit placebo procedural; administrarea fiind făcută conform calendarului de tratament menționat în protocolul studiului CAPTAIN II). Pacienții incluși au suferit TCC moderate și severe. Pentru analiza statistică a acestui studiu am folosit testul Mann-Whitney U și am calculat efectul Cerebrolysin asupra domeniile măsurate. Au fost folosite datele colectate pentru scalele: MMSE, Stroop, Color Trails, PSI, FTT și Digit Span.

## Rezultate

Între pacienții de sex masculin și feminin au existat diferențe pentru scorul GCS măsurat la internare (femei: 9.85, bărbați: 10.62), înainte de tratament (femei: 10.42, bărbați: 11.42) și la 24 de ore (femei: 12.14, bărbați: 12.73). Cerebrolysin a avut un efect mediu pentru MMSE la vizita 2 și Digit Span (Backward, la vizitele 2 și 3), iar pentru celelalte scale analizate, efectul a fost mare, situat între .723 (Stroop W-D, vizitele 2 și 3) și .738 (PSI și FTT Left la vizitele 2 și 3).

## Concluzii

Acest studiu a demonstrat că Cerebrolysin are efecte pozitive asupra activităților cognitive și motorie la pacienții cu TCC moderat și sever. Efecte largi au fost raportate asupra majorității scalelor (cu excepția MMSE și Digit Span Backward). Având în vedere că pacienții selectați pentru includere au fost diagnosticați cu TCC moderat și sever – pe baza criteriilor de includere și excludere – (severitatea fiind un factor care influențează dezvoltarea, severitatea, dar și durata unui diagnostic de acest tip), rezultatele arată că Cerebrolysin poate îmbunătăți performanțele cognitive și cele motorii.

## Originalitate

În cadrul acestei lucrări de doctorat am demonstrat că Cerebrolysin are efect mediu și mare asupra sechelelor post-TCC precum anxietatea și deficitul cognitiv (care afectează memoria, flexibilitatea cognitivă, procesarea informațiilor complexe, capacitatea de înțelegere, viteza, precum și coordonarea motorie), dar are un efect benefic mic asupra depresiei post-TCC.

Această lucrare de doctorat este prima care a analizat corelații ale subscalelor HADS-Anxiety și HADS-Depression cu un ansamblu de instrumente neuropsihologice folosite în studiul CAPTAIN II pentru a captura evoluția globală a pacienților cu TCC la 10, 30 și 90 de zile de la momentul traumei.

Elementele de originalitate sunt următoarele:

- Primul studiu care a analizat corelația între HADS-Anxiety și instrumentele neuropsihologice folosite în CAPTAIN II, precum și diferența între grupuri la nivelul acestei subscale
- Primul studiu care a analizat corelația între HADS-Depression și instrumentele neuropsihologice folosite în CAPTAIN II, precum și diferența între grupuri la nivelul acestei subscale

---

SUMMARY OF THE Ph.D. THESIS

# **The effect of treatment with Cerebrolysin on depression, anxiety and cognition for patients with TBI**

---

PhD student: **Ioana Anamaria Mureșanu**

---

PhD coordinator: **Prof.dr. Lăcrămioara Perju-Dumbravă**

---



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

---

## CUPRINS

<b>Introduction</b>	15
<b>1. Traumatic brain injuries: general data</b>	19
1.1. Definition	19
1.2. Epidemiological data	19
1.3. Classification	20
1.4. The physiopathological mechanisms of TBI	20
1.4.1. Classification cerebral lesions	20
1.4.2. Neuroinflammation	21
1.4.3. Excitotoxicity and ionic influx	22
1.5. Metabolic dysfunction	22
<b>2. Cognitive deficits and psiho-social effects of traumatic brain injuries</b>	23
2.1. Principles of cognitive function	23
2.2. Cognitive dysfunction	24
2.2.1. Memory disorders	24
2.2.2. Information processing speed	25
2.2.3. Executive function	26
2.2.4. Attention impairments	26
2.3. Speech impairments	26
2.4. Neurological and psychiatric pathologies	27
2.4.1. Depression	27
2.4.2. Anxiety disorder	28
2.4.3. Post-traumatic stress disorder (PTSD)	28
2.4.4. Neuro-ophthalmological disfunctions	28
2.5. Social interaction and functioning and emotional adjustment	29

---

<b>3. Neurorehabilitation and treatment principals following traumatic cran brain injury</b>	<b>31</b>
3.1. Speech impairment and cognitive rehabilitation	31
3.2. Neurotrophic factors	34
3.3. Motor rehabilitation	36
3.4. Psychological intervention	36
3.4.1. Cognitive behavioral therapy	36
3.4.2. Mindfulness	38
3.4.3. Occupational therapy	39
3.4.4. Music and art therapy	40
3.4.5. Virtual therapy	40
1. Working hypothesis/objectives	43
2. General methods	45
2.1. Study design	45
2.2. Ethical consideration	45
2.3. General inclusion and exclusion criteria	46
2.3.1. Inclusion criteria	46
2.3.2. Exclusion criteria	46
2.4. Pacient evaluation	47
2.4.1. Clinical imaging evaluation	47
2.4.2. Study medication	48
2.4.3. Neuropsychological scales	49
2.5. Statistical analysis	61
3. Study 1. Correlation between anxiety and cognitive and motor activities in patients with TBI from the CAPTAIN II study	65
3.1. Introduction	65

---

3.2.	Working hypothesis	66
3.3.	Methods	66
3.3.1.	Study population	66
3.3.2.	Study medication administration	67
3.3.3.	Patient evaluation	67
3.3.4.	Statistical analysis	67
3.4.	Results	67
3.4.1.	Results – descriptive statistics	67
3.4.2.	Results primary hypothesis	70
3.4.3.	Results secondary hypothesis	73
3.5.	Discussion	75
3.6.	Conclusion	77
4.	Study 2 – Corelation between depression, cognitive and motor activities in patients with moderate and severe TBI enrolled in the CAPTAIN II study	79
4.1.	Introduction	79
4.2.	Working hypothesis	80
4.3.	Materials and methods	80
4.3.1.	Study population	80
4.3.2.	Study medication administration	80
4.3.3.	Patient evaluation	80
4.3.4.	Statistical analysis	81
4.4.	Results	81
4.4.1.	Results study sample	81
4.4.2.	Results primary hypothesis	81
4.4.3.	Results secondary hypothesis	84
4.4.	Discussion	86



4.5. Conclusion	87
5. Studiu 3 – Cognitive and motor activities in patients with moderate and severe TBI – A CAPTAIN II retrospective comparative analysis	89
5.1. Introduction	89
5.2. Working hypothesis	90
5.2.1. Primary hypothesis	90
5.2.2. Secondary hypothesis	90
5.3. Methods	90
5.4. Results	90
5.5. Discussion	105
5.6. Conclusion	107
6. General discussions	109
7. General conclusions	111
8. Originality	113
REFERENCES	115

## INTRODUCTION

Traumatic brain injuries (TBI) are a public health problem of great importance that affects the population's life expectancy, causing a high number of hospitalizations (1.5 million/year) and deaths (56,946/year) in the European Union.

An increased level of TBI-related mortality and morbidity is affecting the young population (under 25 years old) and the elderly (over 65 years old). In addition, although most cases are mild, patients can still develop post-TBI sequelae (such as depression, anxiety, and cognitive and motor impairments).

Published studies showed that patients diagnosed with moderate and severe TBI that received Cerebrolysin (a biological agent that contributes to post-TBI neurorehabilitation) as an add-on in the treatment plan reported lower levels of anxiety, motor, and cognitive impairments and improved health status compared to patients with moderate and severe TBI included in the control group.

This PhD research analyzes data collected for the CAPTAIN II project – which was conceived to investigate the clinical effects of Cerebrolysin during the acute phase (of neuroprotection) and on medium-term recovery (the neurorecovery stage – the last study visit being made at 90 days from the moment of the traumatic brain injury), as a component of a neurorecovery strategy, validating the inclusion of Cerebrolysin as an add-on included in the treatment plan for TBI patients that are diagnosed with anxiety, depression and cognitive deficits.

The objective of this PhD research was to evaluate correlations of the subscales that compose the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), used to screen depression and anxiety in patients with moderate and severe TBI, in a sample retrieved from a clinical, double-blind prospective, randomized study (CAPTAIN II), and to evaluate the existence of differences between the treatment and control group at anxiety and depression levels as well as on cognitive and motor domains.

## CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

Traumatic brain injuries (TBI) are defined as non-degenerative, non-congenital lesions due to an external physical impact that causes or aggravates one or more of the following clinical signs: loss of consciousness (or altered of), neurological damage, posttraumatic amnesia, cognitive, psycho-social or motor function impairment. Most TBIs are caused by falls, traffic accidents, and aggressions. Approximately 11,5 million Europeans are suffering from a TBI-related impairment. Injury classification is made on several criteria, such as the type of trauma, the mechanism (pathophysiologic, production), the degree of severity, the type of diagnosed anatomicopathological lesions, and the Glasgow Coma Scale.

Post-TBI, patients are experiencing effects at brain level, such as neuroinflammation as well as rapid growth of extracellular glutamate, causing the ionic flow (increasing the level of cerebral glucose). The behavioral effects of TBI depend on several factors, such as severity, lesion location, age and personality premorbidity. Post-TBI, patients can develop one or more dysfunctions at the cognitive level, such as attention and memory impairments. In addition, this category of patients can have impaired executive functions, decreased information processing speed, and speech impairments. Regarding psychiatric pathology, patients can present different diagnoses, such as anxiety disorders, depression, and posttraumatic stress disorder.

Visual impairments (such as decreased visual acuity, posttraumatic optic neuropathy, or eye movement dynamic dysfunction) represent another category of consequences in post-TBI patients.

Cognitive rehabilitation interventions had positive effects if implemented in the post-TBI recovery plan to enhance the rehabilitation process and reduce functional sequelae. This type of rehabilitation aims to increase information processing and interpretation capacity. There are different types of interventions classified as part of cognitive rehabilitation.

Motor rehabilitation is another essential component necessary for a complete post-TBI recovery. Pharmacological interventions, such as neurotrophic factors, have proven efficacy and positively affect neuroprotection, neuroplasticity, and neurotrophicity. For example, Cerebrolysin had positive effects among patients suffering from ischemic stroke and Alzheimer's dementia. Studies have shown that Cerebrolysin improves functional parameters and decreases cognitive and sensory-motor dysfunction in patients with TBI.

## **PERSONAL CONTRIBUTION**

### **Study 1. Correlations between anxiety and cognitive and motor activities in patients with traumatic brain injury in the CAPTAIN II study**

#### **Introduction**

With a global incidence in 2016 of 369 cases/100,000 inhabitants, TBI exerts an immense burden on health systems in both acute and chronic post-TBI stages.

Following a TBI diagnosis, patients are predisposed to developing post-TBI sequelae, such as anxiety, which sometimes can persist for several months or years. According to the literature, 75.7% of patients with moderate or severe TBI are diagnosed with a

psychiatric disorder (77.7% received the diagnosis during the first year following the TBI). The most common are mood and anxiety disorders (for the latter, 44.1% of patients are diagnosed with an anxiety disorder during the first year and 16.8% during the fifth year). The main predictors for developing anxiety after sustaining a TBI are the following: sex (female), being diagnosed before suffering a TBI with bone, psychiatric, cardiovascular, respiratory, digestive, and endocrine disorders.

Cerebrolysin is a biological agent used as an add-on for patients with TBI. The first study from the CAPTAIN trials showed that Cerebrolysin improves the rehabilitation process for patients with moderate and severe TBI.

## **Working hypothesis**

The following retrospective study aims to identify correlations (positive and negative) between the subscale HADS-Anxiety and the following subscales: MMSE, Stroop, PSI (collected at all three visits) and FTT, Digit Span, Color Trails (collected at visits 2 and 3) for patients diagnosed with moderate and severe TBI, included in the treatment and control groups for the CAPTAIN II study and to evaluate group differences (and the effect of Cerebrolysin on anxiety).

## **Methods**

This retrospective, secondary study is based on data collected from 125 patients (71 from the treatment group and 54 from the control group) diagnosed with moderate and severe TBI. They were included in the CAPTAIN II project based on inclusion/exclusion criteria. Patients from the treatment group received 50 ml of Cerebrolysin at the first study visit and 10 ml at the second and third study visits (the treatment was diluted in 250 ml of saline solution with a concentration of 9% NaCl). The patients from the control group received 250 ml of saline solution (with a concentration of 9% NaCl) for all three study visits. For this study, descriptive statistics result from the Mann-Whitney U test and Spearman's correlation are reported. In addition, we also reported the effect of Cerebrolysin on post-TBI anxiety.

## **Results**

The study sample had a mean age of 45.3 and was predominantly formed by male patients. The results show statistically significant correlations at the second visit for the following scales: Stroop, FTT, Digit Span, Color Trails, and PSI. Negative correlations exist between the subscale HADS-Anxiety and PSI, FTT, and Digit Span (for the latter two, at both subscales). Positive correlations are reported for the rest of the scales (Stroop and Color Trails). At the third study visit, statistically significant correlations are reported for the subscale HADS-Anxiety and PSI, both FTT components and only one Stroop component. Most correlations are negative. At both visits, there were statistically significant differences between the two groups of patients. Cerebrolysin had a superior effect on anxiety.

## Conclusions

This study has demonstrated differences among patients diagnosed with anxiety following moderate or severe TBI. In addition, it demonstrated that Cerebrolysin has a statistically significant effect in the selected sample (moderate or severe TBI) from the CAPTAIN II study.

## Study 2. Corelation between depression, cognitive and motor activities in patients with moderate and severe TBI in the CAPTAIN II study

### Introducere

Depression is one of the most encountered psychiatric complications among patients with TBI. This affection diagnosis is made on the criteria listed in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. The prevalence of depression among TBI patients before discharge is up to 56.1% (90.8% of these patients are also diagnosed with anxiety). Among patients with severe TBI, they maintained the severe depression diagnosis for three months following hospital discharge. Regardless of the TBI severity, more than half of patients from each severity group (mild: 51.9%, moderate: 51.6%, and severe: 57.1%) have suffered from major depressive episodes. According to the growing body of literature, these are the predictors for developing post-TBI depression: sex (female), alcohol consumption before suffering a TBI, psychiatric history, low GCS score, severe lesions confirmed via CT, inability to work or to return to the workplace.

A meta-analysis using data from the CAPTAIN studies (I and II) showed that Cerebrolysin has a medium effect at 90 days on post-TBI depression, and 70.5% of patients had normal scores on the HADS-Depression subscale.

### Working hypothesis

This study aims to identify correlations between the HADS-Depression subscales and six scales that measure cognitive functions and motor activity in patients with moderate and severe TBI. Three scales (FTT, Digit Span, and Color Trails) were administered during the study's last two visits. Other three scales (Stroop, PSI, MMSE) have been used for all treatment visits. The secondary hypothesis aims to compare the two groups (treatment and control) and to report differences on the HADS-Depression subscale (and to measure the effect of Cerebrolysin on post-TBI depression).

### Methods

This second study uses secondary, retrospective data from 125 patients with moderate and severe TBI. The data we used was collected throughout three treatment visits, according to the study schedule. Data retrieved from the CAPTAIN II – a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-center clinical trial – were used to assess

correlations between the HADS-Depression and six scales and to evaluate group differences between patients treated with control and placebo on the HADS-Depression subscale. Descriptive statistics, outputs from the Mann-Whitney U test, and Spearman's correlation are reported.

## Results

Among the 125 participants, 18.4% are over 60 years old, and 22.4% are between 18 and 30 years old. The average GCS score was 11.06 (before treatment administration) and 12.67 (24 hours after hospital admission). Statistically significant correlations have been recorded between the subscale HADS-Depression and Stroop (both components), FTT, Digit Span (for these three, the correlations were negative), PSI and Color Trails (positive correlations) at the second visit. Similar results were obtained for the third treatment visit.

## Conclusions

This study shows that statistically significant correlations between the subscale HADS-Depression and neuropsychological scales measuring motor and cognitive functions, working memory, verbal memory, creativity, attention and the capacity to understand and process a set of complex information in patients treated with Cerebrolysin. In addition, a reduced effect of Cerebrolysin on depression, at the last two study visits, was observed. At both visits, statistically significant correlations were observed for the scales included in the analysis (with the exception of MMSE), in patients from the treatment group (Cerebrolysin).

## Study 3 – Cognition and motor activity in patients with moderate and severe TBI – A CAPTAIN II retrospective comparative analyses

### Introduction

Cognitive deficits (attention, memory, and the executive function) are one of the most common consequences caused by a moderate or severe TBI. These groups of patients can be diagnosed with cognitive deficits in the sub-acute, acute, and chronic post-TBI stages.

Studies showed that 49% and 54% of patients with moderate and severe TBI had suffered memory and attention deficits during the subacute phase, and during the chronic phase, the prevalence dropped by 28% for memory deficits and only 4% for attention deficits. 43% of the patients with moderate and severe TBI develop impairments, especially at the level of verbal memory and information processing 3 months after the TBI. Cognitive and motor impairments post-TBI have been frequently reported among older patients. If younger patients develop these impairments, it

decreases their chances of being employed or returning to work as it interferes with their current or future workplace performance.

The cognitive rehabilitation for patients with moderate and severe traumatic brain injury is influenced by age (younger patients are experiencing recovery at a faster pace) and pre-TBI IQ (associated with better executive function, memory, and information processing performance).

A meta-analysis of individual patient data of patients included in the CAPTAIN studies showed that Cerebrolysin has a small to medium effect on neuropsychological functions with medium and severe TBI.

## **Working hypothesis**

The third study is based on two research hypotheses: differences in the cognitive, emotional, and motor levels in patients from the two study groups (treatment group – Cerebrolysin and control group – procedural placebo); the effect size on the neuropsychological scales (MMSE, Stroop, PSI, Color Trails, FTT, Digit Span) for the study visits when the data was available (as some of the scales were measured at two, respectively three study visits).

## **Methods**

For the third study, we used data from 125 patients (71 have received Cerebrolysin, 54 have received saline solution; the administration of the treatment and placebo has been made according to the CAPTAIN II study protocol). The included patients have suffered moderate and severe TBI. For this study, we used the Mann-Whitney U and calculated the effect of Cerebrolysin. Data for the following scales have been used: MMSE, Stroop, Color Trails, PSI, FTT, and Digit Span.

## **Results**

Among male and female patients, there have been differences in the GCS score measured at hospital admission (female: 9.85, male: 10.62), before the treatment (female: 10.42, male: 11.42) and at 24 hours (female: 12.14, male: 12.73). Based on the effect calculation results, Cerebrolysin had a medium effect on MMSE (at the second visit) and Digit Span Backward (at the last two treatment visits). The effect was large for the other analyzed scales, ranging between .723 (Stroop W-D, visits 2 and 3) and significant differences for all three visits among patients from the treatment and the control group for each neuropsychological tool.

## **Conclusions**

This study demonstrated that Cerebrolysin significantly affects cognitive and motor activities in patients with moderate and severe TBI diagnoses. In addition, considerable treatment effects have been reported (except for MMSE, for the second visits). Taking into account that selected patients – based on the inclusion and exclusion checklist – with moderate and severe TBI (the severity being a factor that influences the evolution,

severity, and duration of this type of diagnosis), the results show that Cerebrolysin can improve cognitive and motor performances.

## Originality

For this PhD project, it was demonstrated that Cerebrolysin has medium and large effects on post-TBI sequelae, such as anxiety and cognitive impairments (which affects memory, cognitive flexibility, capacity to understand and process complex information, speed, and motor coordination). However, it has a low effect on post-TBI depression.

This PhD project is the first to analyze the correlation of the subscales HADS-Anxiety and HADS-Depression with an ensemble of neuropsychological instruments used in the CAPTAIN II study to capture the global evolution of patients with TBI at 10, 30, and 90 days since the moment of trauma.

The elements of originality are the following:

- The first study to analyze the correlation between HADS-Anxiety and the neuropsychological tools used in the CAPTAIN II study, as well as group differences between the treatment groups on this subscale
- The first study to analyze the correlation between HADS-Depression and the other neuropsychological tools used in the CAPTAIN II study, as well as group differences between the treatment groups on this subscale.