

## Cerebrolysin – mechanism of action and application in psychiatry and neurology

*Cerebrolizyna – mechanizm działania i zastosowanie w psychiatrii i neurologii*

Katarzyna Bliźniewska-Kowalska, Maria Łukasik, Piotr Gałęcki

### ABSTRACT

Cerebrolysin is a medication, which has been used in psychiatry and neurology for over 50 years. The aim of this paper is to present the current state of knowledge on cerebrolysin. It is a non-lipid mixture of free L-amino acids and neuropeptides of low molecular weight that are purified via enzymatic proteolysis from brains of

young pigs. It also contains magnesium, phosphorus, potassium and selenium. Cerebrolysin passes the blood-brain barrier. It was proved that it supports endogenous regeneration processes, mimics the behaviour of neurotrophic factors and modifies their level, affects the Sonic Hedgehog protein's signalling pathway, protects from the pathological events and cascades which stem from an injury or a neurodegenerative disease, reduces amounts of free radicals as well as pro-apoptotic enzymes, modulates inflammatory response and also affects neuroplasticity and neurogenesis. Because of these characteristics, cerebrolysin is used in treatment of patients suffering from strokes, traumatic brain injuries, patients with cognitive disorders, including Alzheimer's dementia and vascular dementia. The standard route of administration is via injections; however, some research was conducted on oral administration as well. The commonly reported adverse effects of cerebrolysin are transient and of mild severity. Results of research on the effectiveness and safety of cerebrolysin seem to be encouraging. They confirm high safety level and theoretical legitimacy of its use. The treatment of patients with organic, metabolic and neurodegenerative syndromes is difficult and often ineffective. Therefore, every available method of treatment needs to be taken under consideration.



Received 22.01.2019  
Accepted 20.03.2019

### AFFILIATION / AFILIACJA

Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu  
Medycznego w Łodzi

### KEYWORDS

- cerebrolysin
- neuronal plasticity
- neurogenesis
- brain injuries

### SŁOWA KLUCZOWE

- neuroplastyczność
- cerebrolizyna
- neurogeneza
- uszkodzenia mózgu

### CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Katarzyna Bliźniewska-Kowalska  
Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu  
Medycznego w Łodzi  
ul. Aleksandrowska 159, 91-229 Łódź, Poland  
email: [kblizniewska@gmail.com](mailto:kblizniewska@gmail.com)

### STRESZCZENIE

Cerebrolizyna jest stosowana w psychiatrii i neurologii od ponad 50 lat. Celem niniejszej pracy było

usystematyzowanie aktualnego stanu wiedzy na temat mechanizmu działania cerebrolizyny oraz jej zastosowania klinicznego. Pod względem chemicznym jest to bezlipidowa mieszanina wolnych L-aminokwasów i neuropeptydów o niskiej masie cząsteczkowej, otrzymywanych drogą enzymatycznej proteolizy z młodego mózgu świni. Zawiera ona również magnez, fosfor, potas oraz selen. Cerebrolizyna przenika barierę krew-mózg. Dowiedziono, że wspiera endogenne procesy naprawy i regeneracji, naśladuje czynniki neurotroficzne i modyfikuje ich poziom, wpływa na szlak sygnałowy związany z białkiem Sonic Hedgehog, chroni przed patologicznymi zdarzeniami i kaskadami, będącymi konsekwencją urazu lub choroby neurodegeneracyjnej, redukuje liczbę wolnych rodników oraz enzymów proapoptycznych, moduluje odpowiedź zapalną, wpływa

na neuroplastyczność i neurogenezę. Cerebrolizyna znalazła zastosowanie u pacjentów po udarze mózgu, z pourazowym uszkodzeniem mózgu, pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych, w tym z otępieniem w przebiegu choroby Alzheimera oraz otępieniem naczyniopochodnym. Standardowo podawana jest w formie iniekcji; przeprowadzono również badanie nad stosowaniem postaci doustnej. Ogólnie zgłaszane działania niepożądane leku są przemijające i mają łagodne nasilenie. Wyniki badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cerebrolizyny są zachęcające. Potwierdzają one duże bezpieczeństwo i teoretyczną zasadność jej stosowania. Leczenie pacjentów z zespołami organicznymi, metabolicznymi i neurodegeneracyjnymi mózgu jest trudne i niejednokrotnie nieskuteczne. Należy więc rozważyć każdą dostępną możliwość terapii.

## Introduction

Cerebrolysin is a lipid-free mixture of seventeen free L-amino acids (about 75%) and twenty-four different low molecular weight neuropeptides (about 25%) obtained by enzymatic proteolysis from the brain of young pigs (Hartbauer *et al.* 2001). It also contains magnesium, phosphorus, potassium and selenium (Gromova *et al.* 1998). It stimulates cell differentiation, supports nerve cell function, has a protective effect and stimulates repair processes (neurotrophic effects).

Cerebrolysin was discovered in 1949 by an Austrian scientist Gerhart Harrer, who determined that the process of enzymatic hydrolysis of brain tissues produces substances that can stimulate nerve cells. It was first registered as a medicine in 1954 in Austria. In the following years, the number of publications on its clinical use in the treatment of various neurological and mental disorders has been steadily increasing. It is currently registered in 44 countries around the world.

## Cerebrolysin mechanism of action

Cerebrolysin counteracts pathological mechanisms by facilitating endogenous repair and regeneration processes and protecting against pathological events and cascades resulting from trauma or neurodegenerative disease.

## Facilitating endogenous repair and regeneration processes

Natural repair and regeneration processes in the central nervous system begin immediately after injury and play

an important role in the continuous protection against neurodegeneration in chronic diseases of the central nervous system. Cerebrolysin modifies the two main signalling pathways responsible for these processes, i.e. the pathways associated with neurotrophic factors and the signalling pathway of the so-called Sonic Hedgehog pathway (Patel *et al.* 2017).

## Cerebrolysin imitates neurotrophic factors and modifies their level

Chen *et al.* (2007) identified structurally similar or identical fragments of neurotrophic factors (TNFs), such as Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF), GlialDerived Neurotrophic Factor (GDNF), and Nerve Growth Factor (NGF) in cerebrolysin preparations. Additionally, these fragments of neurotrophic factors were biologically active and promoted neurogenesis in cultures of neural progenitor cells obtained from mouse hippocampus (Chen *et al.* 2007). The study of Hartbauer *et al.* (2012) compared the effect of cerebrolysin peptide fraction with an artificial mixture of amino acids (similar to the free amino acid in cerebrolysin) in the cell culture model. After 8 days, effects similar to brain derived neurotrophic factor (BDNF) were demonstrated only with peptide fraction, whereas the action of amino acids ceased after 4 days. This observation confirmed the neurotrophic effect of cerebrolysin (Hartbauer *et al.* 2001). Ubhi *et al.* (2013) showed an increase in the level of mature NGF and GDNF factor after cerebrolysin treatment (Ubi *et al.* 2013). Zhang *et al.* (2010) proved activity of cerebrolysin similar to BDNF by activating the PI3K/Akt pathway, which plays an important role in cell development, proliferation, differentiation and

migration (Zhang *et al.* 2010). The serum of patients receiving cerebrolysin showed a decrease in TNF- $\alpha$  levels and an increase in IGF-I in a dose-dependent manner in relation to placebo (Anton *et al.* 2009). Moreover, cerebrolysin increased the level of BDNF in the serum and this effect was intensified and prolonged by the combined therapy of cerebrolysin with donepezil (Alvarez *et al.* 2016).

### **Cerebrolysin affects the signal pathway associated with the Sonic Hedgehog protein**

The Sonic Hedgehog Protein (SHH) is part of the signaling pathway that regulates the development of organs, including the organisation of the brain. For example, the SHH signalling pathway activates the Gli complex, which is responsible for the expression of developmental genes, which are the basis of natural regeneration processes.

Recent studies confirm the important role of what is known as the “Sonic Hedgehog pathway” in the process of brain repair in patients after stroke and in improving cognitive function in these patients (Jin *et al.* 2017). In 2013, Zhang *et al.* confirmed in an animal study that the SHH pathway mediates neurogenesis enhanced by cerebrolysin and reconstruction of white matter in rats after stroke (Zhang *et al.* 2013).

### **Protection against pathological events and cascades as a consequence of injury or neurodegenerative disease**

Cerebrolysin protects against pathological events and cascades resulting from trauma or neurodegenerative disease by reducing the number of free radicals, reducing pro-apoptotic enzymes, modulation of inflammatory response and its influence on neuroplasticity and neurogenesis.

### **Cerebrolysin reduces the number of free radicals**

Free radicals accumulate during many pathological processes, such as ischemic cascade, and are considered the primary pathway to neurodegeneration in Alzheimer’s disease. Therefore, it is believed that reducing the number of free radicals in the nervous tissue at risk is one of the potential neuroprotective strategies. Cerebrolysin reduces the production of free radicals in the experimental model of ischemia. The level of free radicals (2,3-DHBA and 2,5-DHBA) was significantly reduced in the hippocampus and brain cortex, which indicates the neuroprotective action of cerebrolysin in ischemic processes (Sugita *et al.* 1993). In addition, cerebrolysin protects

against excitotoxicity by reducing the damage caused by glutamic acid (Hutter-Paier *et al.* 1996).

### **Cerebrolysin reduces the amount of pro-apoptotic enzymes**

Apoptosis occurs as a result of acute or chronic cell damage. Excessive activation of calpains, a group of key enzymes involved in cellular apoptosis in the degradation of microtubules, and thus the cytoskeleton, was demonstrated. It was shown that cerebrolysin inhibits the activity of calpains *in vitro* by about 60%, which limits the area of damaged tissues (Wronski *et al.* 2000).

Another protein associated with apoptosis is caspase-3. In the experimental transplantation of neural stem cells (NSC) to the hippocampus, cerebrolysin increased the cell survival of the transplanted NSC by reducing active caspase-3. These results are in line with earlier findings on the anti-apoptotic action of cerebrolysin – the main predictor of clinical efficacy both in the early stage of the disease and during the rehabilitation period (Rockenstein *et al.* 2007).

### **Cerebrolysin modulates the inflammatory response**

Microglia acts as the brain’s immune system, destroying pathogens and removing dead tissue. Short-term activation of the microglia is essential and supports protective mechanisms, but long-term activation is harmful. In stroke and other chronic neurodegenerative diseases, the microglia remains active all the time and causes the release of pro-inflammatory substances such as interleukins (IL-1 beta). Cerebrolysin reduces microglia activation caused by lipopolysaccharides (LPS) and reduces IL-1 beta expression (Lombardi *et al.* 1999).

### **Influence of cerebrolysin on neuroplasticity and neurogenesis**

Cerebrolysin stimulates neuroplasticity by influencing the development of nervous networks. In the transgenic animal model of Alzheimer’s disease, cerebrolysin significantly increased the number of new synapses in different regions of the hippocampus. This effect was reflected in the improvement in behavioural outcomes of animals treated with cerebrolysin (Rockenstein *et al.* 2003).

Pharmacological stimulation of neurogenesis is considered a potential tool to promote recovery from brain damage. Cerebrolysin significantly increases the number of neuroblasts and promotes neurogenesis in the dentate gyrus of the hippocampus (Rockenstein *et al.* 2007, Zhand *et al.* 2015).

### Cerebrolysin penetrates the blood-brain barrier

The neurotrophic effect of this drug is detectable in blood plasma up to 24 hours after a single administration. Its pharmacokinetics could not be directly evaluated. It is indirectly inferred on the basis of pharmacodynamic properties of cerebrolysin (Berent *et al.* 2010). In vivo studies, both peripheral and brain ventricular administration have the same pharmacodynamic effect, which indirectly indicates the ability of cerebrolysin components to pass through the blood-brain barrier (Gschanes *et al.* 1997, Berent *et al.* 2010).

### Indications for use of cerebrolysin

Cerebrolysin is advisable for patients after a stroke (both haemorrhagic and ischemic stroke), for patients with traumatic brain injury (TBI) and for patients with cognitive impairment, including dementia in the course of Alzheimer's disease and vascular dementia. The producer states that cerebrolysin should be included in the treatment as early as possible in order to obtain the best effect in all the above cases.

### Cerebrolysin in stroke

In the case of stroke, it is recommended that cerebrolysin should be used as a supportive treatment for standard therapeutic interventions. It can be used both in the acute and in the rehabilitation phase after a stroke in order to strengthen the neuroprotective effects and regeneration of neurons.

In their studies, Ladurner *et al.* (2005) examined 146 patients with acute stroke. 78 patients from this group were given cerebrolysin intravenously at a dose of 50 ml for 21 days. The remaining 68 people received a placebo. It was a randomised trial. Both patients receiving cerebrolysin and placebo were treated with ASA at a dose of 250 mg/day orally and 300 mg/day of pentoxifylline intravenously. A significant improvement in cognitive function in patients treated with cerebrolysin was observed in Syndrome Short Test (SST) compared to the placebo group. The drug was well tolerated and safe. Adverse events occurred at a similar frequency in both groups. Although a small study group was studied, the trial indicates a potential indication for the use of cerebrolysin in patients with acute stroke (Ladurner *et al.* 2005).

A much more numerous study ( $N = 1070$ ) carried out by Heiss *et al.* on patients with acute ischemic stroke showed that, although no significant differences were noted given the hard endpoint in both groups (cerebrolysin vs. placebo), a post-hoc analysis proved the benefits of using cerebrolysin. For stratification by severity, post-hoc analysis of the National Institutes of Health Stroke Scale

(NIHSS) and the modified Rankine Scale showed a trend in favour of cerebrolysin in patients with NIHSS > 12. In the subgroup treated with cerebrolysin, the cumulative mortality during 90 days was 10.5% as compared to 20.2% in the placebo group (Heiss *et al.* 2012). The treatment combined with cerebrolysin (30 ml for 10 days) and recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) is safe for patients with acute ischemic stroke, but does not improve results in the modified Rankine Scale (mRS) on the 90<sup>th</sup> day. However, many more patients treated with cerebrolysin had a favourable response in the measurement of neurological results (NIHSS) as compared to the placebo group (Lang *et al.* 2013). The use of Cerebrolysin has a positive effect on motor function in patients in the early rehabilitation phase after a stroke (Muresanu *et al.* 2016, Chang *et al.* 2016). The meta-analysis, summarising the results of nine clinical trials on the use and safety of cerebrolysin in patients with ischaemic stroke, confirmed that cerebrolysin is a safe drug (comparable to placebo) and has a positive effect on early neurological deficits in this group of patients (Bornstein *et al.* 2017). A summary of the above trials is presented in Table 1.

### Cerebrolysin in post-traumatic brain injury

By stimulating natural neuro-protective and neuro-regeneration processes, cerebrolysin can alleviate the short- and long-term consequences of TBI, providing a safe complementary therapy. Table 2 presents the results of studies conducted so far on the efficacy of cerebrolysin in patients after CNS trauma.

In their research, König *et al.* (2006) examined a group of 44 people aged 19 to 60 (using a double-blind trial) in the first 6 hours after the TBI. They used Glasgow-Coma-Scale (GCS) from 4 to 11 points and Clinical-Global-Impression (CGI) to assess the severity of the injury, and Syndrom Kurztest (SKT) to assess cognitive function. For 21 consecutive days, half of the patients received cerebrolysin intravenously at a dose of 50 ml and the other half received placebo intravenously at an equal volume. The evaluation was carried out at the beginning of the study and then on the 7<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup>, 21<sup>st</sup>, 42<sup>nd</sup> and 63<sup>rd</sup> day of the study. The clearest improvement in cognitive functions and the Glasgow scale was observed in patients using cerebrolysin in the second week of its use (König *et al.* 2006). The results of the study by Chen *et al.* (2013) suggest that cerebrolysin improves cognitive function in patients 3 months after the brain injury, especially in the case of the long-term memory and drawing function (assessed in CASI – Cognitive Abilities Screening Instrument (Chen *et al.* 2013). The results of a large retrospective study (Muresanu *et al.* 2015) also confirm the safety of cerebrolysin. They also indicate its beneficial effect in the treatment of patients after the brain trauma.

**Table 1** Efficacy of cerebrolysin in patients after stroke

Study	Dose	Duration of use	Parameters for assessing efficacy	Conclusions on efficacy
Ladurner <i>et al.</i> 2005	50 ml	21 days	CNS, BI, MMSE, SST (acute stroke)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Earlier recovery/regeneration</li> <li>• Regained independence</li> <li>• Improvement of cognitive functions</li> </ul>
Heiss <i>et al.</i> 2012	30 ml	10 days	Mortality (acute stroke)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Higher survival rate</li> </ul>
Lang <i>et al.</i> 2013	30 ml	10 days	NIHSS, BI, mRS (acute stroke)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Earlier recovery/regeneration</li> </ul>
Muresanu <i>et al.</i> 2016	30 ml	21 days	ARAT, mRS, GDS, Mann-Whitney (acute phase of stroke and rehabilitation period)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Earlier recovery/regeneration</li> <li>• Improvement of motor functions</li> <li>• Regained independence</li> <li>• Improvement in quality of life</li> </ul>
Chang <i>et al.</i> 2016	30 ml	21 days	FMA, rsfMRI (rehabilitation period)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Improvement of motor functions</li> </ul>
Bornstein <i>et al.</i> 2017 (meta-analysis)	30–50 ml	10–21 days	NIHSS, mRS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Earlier recovery/regeneration</li> <li>• Regained independence</li> </ul>

**CNS** – Canadian Neurological Scale, **BI** – Barthel Index, **MMSE** – Mini-Mental State Examination, **SST** – Syndrome Short Test, **mRS** – modified Rankin Scale, **NIHSS** – National Institutes of Health Stroke Scale, **ARAT** – Action Research Arm Test, **GDS** – Geriatric Depression Scale, **FMA** – Fugl-Meyer Assessment of Sensorimotor Recovery After Stroke, **rsfMRI** – resting state fMRI

**Table 2** Efficacy of cerebrolysin in patients after brain injury

Study	Dose	Duration of use	Parameters for assessing efficacy	Conclusions on efficacy
Köning <i>et al.</i> 2006	50 ml	21 days	GCS, SST	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faster and better recovery/regeneration</li> <li>• Improvement in cognitive functions</li> </ul>
Chen <i>et al.</i> 2013	30 ml	5 days	MMSE, CASI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Improvement in cognitive functions</li> </ul>
He <i>et al.</i> 2002	10–30 ml	4 weeks	GCS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faster and better recovery/regeneration</li> </ul>
Alvarez <i>et al.</i> 2003	30 ml	4 weeks	power indicator, SST, GOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Improvement in cognitive functions</li> </ul>
Alvarez <i>et al.</i> 2008	30 ml	4 weeks	power indicator, SST	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Improvement in cognitive functions</li> </ul>
Asghari <i>et al.</i> 2014	10 ml	10 days	Mortality	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduced mortality</li> </ul>
Chaisoonthon <i>et al.</i> 2011	30 ml	10 days	Mortality	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduced mortality</li> </ul>
Muresanu <i>et al.</i> 2015	20–30 ml	10 days	GOS, RDS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faster and better recovery/regeneration</li> </ul>

**GCS** – Glasgow Coma Scale, **SST** – Syndrome Short Test, **MMSE** – Mini-Mental State Examination, **GOS** – Glasgow Outcome Scale, **CASI** – Cognitive Abilities Screening Instrument, **RDS** – The Reliable Digit Span

### Cerebrolysin in disorders of cognitive functions

An alternative approach to the treatment of Alzheimer's disease is the use of drugs that mimic endogenous neurotrophic factors, such as cerebrolysin (Table 3). Maintaining neurotrophic regulation is essential to counteract neurodegenerative processes. Cerebrolysin is also applicable in patients with vascular dementia (Table 4). Neuroregenerative potential of cerebrolysin provides a unique opportunity to stimulate plasticity processes, which can contribute to compensation mechanisms responsible for maintaining cognitive functions. The suppression of pathological apoptotic processes exerted by cerebrolysin can also contribute to the neuroprotection and survival of endangered neurons in the affected brain region.

279 patients over 50 years of age with mild or moderate Alzheimer's disease were recruited for the double-blind trial (Alvarez *et al.* 2006). The study included 4 groups: patients treated with 10 ml, 30 ml and 60 ml of cerebrolysin and placebo. The drug was administered intravenously 5 days a week for consequent 4 weeks and then 2 days a week for another 8 weeks. Statistically significant improvement in cognitive functions assessed on the ADAS-Cog scale and in general functioning assessed evaluated on the CIBIC+ scale was observed in the group taking 10 ml of cerebrolysin after 24 weeks from the beginning of the treatment, in comparison with the placebo group. Higher dose therapies (30 ml and 60 ml) improved overall functioning, but did not improve the cognitive function. The percentage of adverse reactions in patients treated with cerebrolysin irrespective of the

**Table 3** Efficacy of cerebrolysin in patients with Alzheimer's disease

	Dosage	Duration	Parameters of efficacy	Conclusions
Chaisoonthon <i>et al.</i> 2000	30 ml	cycle = 5 days/4 weeks 1 cycle	ADAS-cog	Maintaining cognitive proficiency
Ruether <i>et al.</i> 2002	30 ml	cycle = 5 days/4 weeks 1 cycle	CGI, SCAG, NAI	Improvement of global functions Maintaining the level of efficiency in everyday activities
Xiao <i>et al.</i> 2000	30 ml	cycle = 5 days/4 weeks 1 cycle	MMSE, Trail making test	Maintaining cognitive proficiency
Ruether <i>et al.</i> 2001	30 ml	cycle = 5 days/4 weeks 2 cycles	ADAS-cog, NAI, ADAS-noncog	Maintaining cognitive proficiency Maintaining the level of efficiency in everyday activities Counteracting behavioural problems
Ruether <i>et al.</i> 2002	30 ml	cycle = 5 days/4 weeks 2 cycles	ADAS-cog	Maintaining cognitive proficiency
Panisset <i>et al.</i> 2000	30 ml	cycle = 5 days/4 weeks 1 cycle	CIBIC+, DAD	Improvement of global functions Maintaining the level of efficiency in everyday activities
Alvarez <i>et al.</i> 2006	10/30/60 ml	1 cycle = 5 days/4 weeks 2 cycle = 2 days/8 weeks	ADAS-cog, DAD, NPI	Maintaining cognitive proficiency Maintaining the level of efficiency in everyday activities Counteracting behavioural problems
Alvarez <i>et al.</i> 2011a	10/30/60 ml	1 cycle = 5 days/4 weeks 2 cycle = 2 days/8 weeks	ADAS-cog+	Maintaining cognitive proficiency
Alvarez <i>et al.</i> 2011b	10 ml	cycle = 5 days/4 weeks 2 cycles	ADAS-cog+, CIBIC+	Maintaining cognitive proficiency
Gauthier <i>et al.</i> 2015 (meta-analysis)	30 ml	various	Clinical evaluation	Maintaining cognitive proficiency Improvement of global functions

**ADAS-cog** – Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cog, **CGI** – Clinical Global Impression, **SCAG** – Sandoz Clinical Assessment Geriatric Scale, **NAI** – Nuremberg Age Inventory, **MMSE** – Mini-Mental State Examination, **CIBIC** – Clinician Interview-Based Impression of Change, **DAD** – Disability Assessment for dementia, **NPI** – Neuropsychiatric Inventory

**Table 4** Efficacy of cerebrolysin in patients with vascular dementia

	Dosage	Duration	Parameters of efficacy	6. Conclusions
Xiao <i>et al.</i> 1999	30 ml	cycle = 5 days/4 weeks 1 cycle	MMSE, Trail making test	• Improvement in cognitive functions
Guehht <i>et al.</i> 2011	20 ml	cycle = 5 days/4 weeks 2 cycles	ADAS-cog+, CIBIC+	• Improvement in cognitive functions • Improvement of global functions
Muresanu <i>et al.</i> 2010	10/30 ml	cycle = 5 days/4 weeks 1 cycle	ADAS-cog+, EEG	• Improvement in cognitive functions
Chen <i>et al.</i> 2013	10–30 ml	various	Clinical evaluation	• Improvement in cognitive functions • Improvement of global functions

dose was similar; in addition they occurred with a similar frequency in the placebo group (Alvarez *et al.* 2006).

The therapeutic benefits of anticholinesterases in patients with Alzheimer's disease cease when the drug is discontinued. Studies showed that the therapeutic benefit obtained during cerebrolysin treatment persists even for several months after its discontinuation (Berent *et al.* 2010). In the case of cerebrolysin, in a daily dose of 30 ml, sustainment of treatment effects was observed even for 6 months (Ruether *et al.*, 2000) after the end of the treatment (Panisset *et al.* 2000; Ruether *et al.* 2001 and *et al.* 2016, Alvarez *et al.* 2006). The duration

of the therapeutic effect of cerebrolysin depends on genetic factors. Gavrilova *et al.* (2005) evaluated the results of treatment with Rivastigmine and cerebrolysin in patients with mild and moderate Alzheimer's disease with ApoE4(+) and ApoE4(-) genotypes. During 4 months of therapy, a significant clinical improvement was observed both in the group of patients treated with cerebrolysin and those treated with Rivastigmine; however, in the group of patients using cerebrolysin, this improvement was more significant and more stable. Patients with the ApoE4(-) genotype responded three times better to cerebrolysin than to Rivastigmine and

**Table 5** Dosage of cerebrolysin

Recommendation	Daily dose	Beginning of treatment	Duration
<b>Stroke</b>	20–50 ml/day	As soon as possible	10–21 days
<b>Post-traumatic brain damage</b>	20–50 ml/day	As soon as possible	7–30 days
<b>Alzheimer's disease</b>	10–30 ml/day	As soon as possible	1 cycle = 5 times per week/4 weeks 2–4 cycles per year
<b>Vascular dementia</b>	10–30 ml/day	As soon as possible	1 cycle = 5 times per week/4 weeks cycles per year*

\* The efficacy of the therapy can be increased by repeated courses after a period without treatment lasting from 2 to 3 months, until further benefits are observed. In subsequent courses of cerebrolysin therapy, the frequency of application can be reduced from 5 applications per week to 2–3 applications per week.

the improvement in cognitive function in this group of patients lasted 6.5 times longer than that achieved through Rivastigmine therapy (Berent *et al.* 2010; Gavrilova *et al.* 2005).

A meta-analysis by Gauthier *et al.* (2015), including 6 randomised double-blind clinical trials of 30 ml/day use of cerebrolysin in patients with mild and moderate Alzheimer's disease, confirmed that patients from this group using cerebrolysin for 4 weeks achieved a significant improvement in the cognitive functions as compared to placebo, and in a 6-month perspective, a global improvement in their functioning was observed.

### Safety of cerebrolysin use

According to the European Medicines Agency (EMA) classification, cerebrolysin belongs to the SAFE category. Generally reported side effects of the drug are transient and mildly potent. The use of cerebrolysin was safe enough that it was also used in children aged 2–8 years with child autism and Asperger syndrome. Patients received 10 intramuscular injections. Positive effects of the therapy, such as improvement in language and motor functions, were observed in all patients with Asperger syndrome and in 89% of patients with autism. The improvement of cognitive functions was statistically significantly higher in the group of patients with Asperger syndrome (Berent *et al.* 2010, Krasnoperova *et al.* 2003).

The summary of cerebrolysin dosage is presented in Table 5.

### Method of administration of cerebrolysin

As a standard, cerebrolysin is injected. One millilitre of an aqueous solution of cerebrolysin contains 215.2 mg of a mixture of peptides. Doses up to 5 ml can be administered intramuscularly (*i.m.*) and up to 10 ml of undiluted

intravenous solution (*i.v.*). Doses from 10 ml to a maximum of 50 ml are recommended only in a slow intravenous infusion, after dilution, with the recommended standard solution for infusion. The infusion time should be between 15 and 60 minutes. Studies on the use of cerebrolysin orally were also carried out. Oral administration of a single dose of cerebrolysin resulted in statistically significant improvement of cognitive functions in comparison to the control group – evaluated on the ADAS-Cog scale. According to Alvarez *et al.* (2000), cerebrolysin administered orally may be a drug improving cognitive functions in elderly people, both healthy and burdened with neurodegenerative diseases (Alvarez *et al.* 2000). However, the question arises as to whether cerebrolysin administered orally has the same pharmacodynamic effect in the central nervous system as when administered in the form of infusion or intravenous injections. According to Crook *et al.* (2005), one of the drug peptide fraction derivatives, N-PEP-12, penetrates the blood-brain barrier after oral administration (Crook *et al.* 2005). In the study, which included healthy elderly people, it was observed that oral administration of N-PEP-12 resulted in an improvement in cognitive function (Crook *et al.* 2005, Alvarez *et al.* 2005) and a general decrease in delta wave activity (Alvarez *et al.* 2005).

It should be remembered that cerebrolysin may increase the effect of antidepressants and MAO inhibitors. It is recommended to reduce the dosage of these drugs.

### Summary

The results of studies on the efficacy and safety of cerebrolysin are encouraging. They confirm the high safety and theoretical validity of its use. In patients with organic, metabolic and neurodegenerative syndromes of the brain, effective treatment is often a challenge. It is therefore important to consider every available option of therapy. ■

## Wprowadzenie

Cerebrolizyna jest bezlipidową mieszaniną 17 wolnych L-aminokwasów (około 75%) i 24 różnych neuropeptydów o niskiej masie cząsteczkowej (około 25%), otrzymywanych drogą enzymatycznej proteolizy z mózgow młodych świń (Hartbauer i wsp. 2001). Zawiera ona również magnez, fosfor, potas oraz selen (Gromova i wsp. 1998). Pobudza ona różnicowanie komórek, wspomaga czynność komórek nerwowych, działa ochronnie i pobudza procesy naprawcze (działanie neurotroficzne).

Cerebrolizyna została wykryta w 1949 roku przez austriackiego naukowca Gerharta Harrera. Opisał on, że proces enzymatycznej hydrolizy tkanek mózgu wytwarza substancje, które mogą stymulować komórki nerwowe. Jako lek po raz pierwszy cerebrolizyna została zarejestrowana w 1954 roku w Austrii. W kolejnych latach liczba publikacji dotyczących jej klinicznego zastosowania w leczeniu różnych zaburzeń neurologicznych i psychicznych systematycznie wzrastała. Obecnie jest zarejestrowana w 44 krajach na całym świecie.

## Mechanizm działania cerebrolizyny

Cerebrolizyna przeciwdziała mechanizmom patologicznym przez wspieranie endogennych procesów naprawy i regeneracji oraz ochronę przed patologicznymi zdarzeniami i kaskadami, będącymi konsekwencją urazu lub choroby neurodegeneracyjnej.

## Wspieranie endogennych procesów naprawy i regeneracji

Naturalne procesy naprawy i regeneracji w ośrodkowym układzie nerwowym rozpoczynają się bezpośrednio po urazie i odgrywają istotną rolę w ciągłej ochronie przed neurodegeneracją w przewlekłych chorobach ośrodkowego układu nerwowego. Cerebrolizyna modyfikuje dwa główne szlaki sygnałowe odpowiedzialne za te procesy – szlaki związane z czynnikami neurotroficznymi oraz szlak sygnałowy tzw. ścieżki jeża (*Sonic Hedgehog pathway*) (Patel i wsp. 2017).

## Cerebrolizyna imituje czynniki neurotroficzne i modyfikuje ich poziom

Chen i wsp. (2007) zidentyfikowali strukturalnie podobne lub identyczne fragmenty czynników neurotroficznych (TNF), takich jak BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*), GDNF (*Glial Derived Neurotrophic Factor*) oraz NGF (*Nerve Growth Factor*) w preparatach cerebrolizyny. Ponadto, te fragmenty czynników

neurotroficznych były biologicznie czynne i promowały neurogenezę w hodowlach neuronalnych komórek progenitorowych, uzyskanych z hipokampa myszy (Chen i wsp. 2007). W badaniu przeprowadzonym przez Hartbauera i wsp. (2012) porównywano wpływ frakcji peptydowej cerebrolizyny ze sztuczną mieszaniną aminokwasów (podobną do wolnego aminokwasu w cerebrolizynie) w modelu kultury komórkowej. Po 8 dniach efekty działania podobne do neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF) wykazano tylko z frakcją peptydową, natomiast działanie aminokwasów ustało po 4 dniach. Ta obserwacja potwierdziła neurotroficzny efekt działania cerebrolizyny (Hartbauer i wsp. 2001). Ubhi i wsp. (2013) wykazali wzrost poziomu dojrzałego czynnika NGF i GDNF po leczeniu cerebrolizyną (Ubi i wsp. 2013). Zhang i wsp. (2010) udowodnili podobną do BDNF aktywność cerebrolizyny przez aktywację szlaku PI3K / Akt, który odgrywa ważną rolę w rozwoju, proliferacji, różnicowaniu i migracji komórek (Zhang i wsp. 2010). W surowicy krwi pacjentów otrzymujących cerebrolizynę stwierdzono zmniejszenie poziomu TNF-alfa i wzrost poziomu IGF-I w sposób zależny od dawki w odniesieniu do placebo (Anton i wsp. 2009). Ponadto, cerebrolizyna zwiększała poziom BDNF w surowicy, a łączona terapia cerebrolizyny z donepezilem nasilała i przedłużała ten efekt (Alvarez i wsp. 2016).

## Cerebrolizyna wpływa na szlak sygnałowy związany z białkiem Sonic Hedgehog

Białko Sonic Hedgehog (Shh) jest częścią szlaku sygnałowego, który reguluje rozwój narządów, w tym organizację mózgu. Na przykład, szlak sygnałowy Shh aktywuje kompleks Gli, który jest odpowiedzialny za ekspresję genów rozwojowych, będących podstawą naturalnych procesów regeneracji.

Nowe badania potwierdzają istotną rolę tzw. ścieżki jeża (*Sonic Hedgehog pathway*) w procesie naprawy mózgu u pacjentów po udarze i w poprawie funkcji poznawczych u tych chorych (Jin i wsp. 2017). W 2013 roku Zhang i wsp. w badaniu na zwierzętach potwierdzili, że szlak Shh pośredniczy w neurogenezie wzmocnionej stosowaniem cerebrolizyny oraz w przebudowie istoty białej u szczurów po udarze (Zhang i wsp. 2013).

## Ochrona przed patologicznymi zdarzeniami i kaskadami, będącymi konsekwencją urazu lub choroby neurodegeneracyjnej

Cerebrolizyna chroni przed patologicznymi zdarzeniami i kaskadami, będącymi konsekwencją urazu lub choroby neurodegeneracyjnej przez redukcję liczby wolnych rodników, redukcję enzymów proapoptotycznych, modulację



odpowiedzi zapalnej oraz jej wpływ na neuroplastyczność i neurogenezę.

### **Cerebrolizyna redukuje liczbę wolnych rodników**

Wolne rodniki gromadzą się podczas wielu patologicznych procesów, takich jak między innymi kaskada niedokrwienna, i są uważane za podstawową ścieżkę prowadzącą do neurodegeneracji w chorobie Alzheimera. Twierdzi się, że redukcja liczby wolnych rodników w zagrożonej tkance nerwowej jest jedną z potencjalnych strategii neuroprotekcyjnych. Cerebrolizyna zmniejsza produkcję wolnych rodników w doświadczalnym modelu niedokrwienia. Poziom wolnych rodników (2,3-DHBA i 2,5-DHBA) był znacznie zmniejszony w hipokampie oraz w korze mózgu, co wskazuje na działanie neuroprotekcyjne cerebrolizyny w procesach niedokrwienych (Sugita i wsp. 1993). Ponadto cerebrolizyna chroni przed ekscytotoksycznością, redukując szkody spowodowane przez kwas glutaminowy (Hutter-Paier i wsp. 1996).

### **Cerebrolizyna redukuje ilość enzymów proapoptotycznych**

Apoptoza występuje w wyniku ostrego lub przewlekłego uszkodzenia komórek. Wykazano nadmierną aktywację kalpain, grupy kluczowych enzymów zaangażowanych w komórkową apoptozę w degradacji mikrotubul, a więc i cytoszkieletu. Wykazano, że cerebrolizyna hamuje aktywność kalpain *in vitro* o około 60%, co ogranicza obszar zniszczonych tkanek (Wronski i wsp. 2000).

Innym białkiem związanym z apoptozą jest kaspaza-3. W eksperymentalnym przeszczepie macierzystych komórek nerwowych (NSC) do hipokampa cerebrolizyna zwiększyła przeżycie przeszczepionych NSC przez redukcję aktywnej kaspazy-3. Wyniki te są zgodne z wcześniejszymi ustaleniami dotyczącymi antyapoptotycznego działania cerebrolizyny – to znaczy że jest ona głównym predykatorem klinicznej skuteczności zarówno we wczesnym stadium choroby, jak i podczas okresu rehabilitacji (Rockenstein i wsp. 2007).

### **Cerebrolizyna moduluje odpowiedź zapalną**

Mikroglej działa jak układ odpornościowy mózgu, niszcząc patogeny i usuwając martwe tkanki. Krótkotrwała aktywacja mikrogleju jest niezbędna i wspiera mechanizmy ochronne, ale długotrwała aktywacja jest szkodliwa. W udarze i innych przewlekłych chorobach neurodegeneracyjnych mikroglej pozostaje cały czas aktywny i powoduje uwalnianie substancji prozapalnych, takich jak interleukiny (IL-1beta). Cerebrolizyna zmniejsza aktywację mikrogleju wywołaną przez

lipopolisacharydy (LPS) i obniża ekspresję IL-1beta (Lombardi i wsp. 1999).

### **Wpływ cerebrolizyny na neuroplastyczność i neurogenezę**

Cerebrolizyna stymuluje neuroplastyczność przez wpływ na rozwój sieci nerwowych. W transgenicznym zwierzęcym modelu choroby Alzheimera cerebrolizyna znacząco zwiększyła liczbę nowych synaps w różnych regionach hipokampa. Efekt ten został odzwierciedlony w poprawie wyników behawioralnych zwierząt leczonych cerebrolizyną (Rockenstein i wsp. 2003).

Farmakologiczna stymulacja neurogenezy jest uważana za potencjalne narzędzie do promowania powrotu do zdrowia po uszkodzeniach mózgu. Cerebrolizyna znacząco zwiększa liczbę neuroblastów i promuje neurogenezę w zakręcie zębatym hipokampa (Rockenstein i wsp. 2007, Zhang i wsp. 2015).

### **Cerebrolizyna przenika barierę krew-mózg**

Neurotroficzne działanie tego leku jest wykrywalne w osoczu krwi do 24 godzin po jednorazowym podaniu. W sposób bezpośredni nie udało się ocenić jego farmakokinetyki. Wnioskuje się o niej pośrednio na podstawie właściwości farmakodynamicznych cerebrolizyny (Berent i wsp. 2010). W badaniach *in vivo* zarówno podanie obwodowe, jak i do komór mózgu wywiera taki sam efekt farmakodynamiczny, co pośrednio wskazuje na zdolność przechodzenia składników cerebrolizyny przez barierę krew-mózg (Gschanes i wsp. 1997, Berent i wsp. 2010).

### **Wskazania do stosowania cerebrolizyny**

Cerebrolizyna jest wskazana u pacjentów po udarze mózgu (zarówno udarze krwotocznym, jak i niedokrwinnym), z pourazowym uszkodzeniem mózgu (TBI – *Traumatic Brain Injury*) oraz z zaburzeniami funkcji poznawczych, w tym z otępieniem w przebiegu choroby Alzheimera oraz otępieniem naczyniopochodnym. Producent podaje, że we wszystkich powyższych przypadkach cerebrolizyna powinna zostać włączona do leczenia możliwie jak najwcześniej, celem uzyskania najlepszego efektu.

### **Cerebrolizyna w udarach mózgu**

W przypadku udarów mózgu zaleca się, aby cerebrolizyna była stosowana jako leczenie wspomagające dla standardowych interwencji terapeutycznych. Może być ona stosowana zarówno w fazie ostrej, jak i w fazie

rehabilitacji po udarze mózgu w celu wzmocnienia działania neuroprotektynowego i regeneracji neuronów.

W swoich badaniach Ladurner i wsp. (2005) przebadali 146 pacjentów w ostrej fazie udaru mózgu. 78 pacjentom z tej grupy podawano przez 21 dni cerebrolizynę dożylnie w dawce 50 ml. Pozostałe 68 osób otrzymywało placebo. Było to badanie randomizowane. Zarówno pacjenci otrzymujący cerebrolizynę, jak i placebo leczeni byli ASA w dawce 250 mg/dobę doustnie oraz pentoksyfiliną 300 mg/dobę dożylnie. Znaczącą poprawę funkcji poznawczych u pacjentów leczonych cerebrolizyną zaobserwowano w SST (*Syndrome Short Test*) w porównaniu z grupą placebo. Lek był dobrze tolerowany i bezpieczny. Zdarzenia niepożądane wystąpiły z podobną częstotliwością w obu grupach. Pomimo iż grupa badana była niewielka, badanie wskazuje na potencjalne wskazanie do stosowania cerebrolizyny u pacjentów w ostrej fazie udaru (Ladurner i wsp. 2005). Wyniki znacznie liczniejszego badania ( $N = 1070$ ) przeprowadzonego przez Heissa i wsp. na pacjentach w ostrej fazie udaru niedokrwiennego pokazały, że, co prawda, biorąc pod uwagę twardy punkt końcowy w obu grupach (cerebrolizyna vs. placebo) nie zauważono istotnych różnic, to wykonana analiza *post-hoc* dowiodła korzyści ze stosowania cerebrolizyny. W przypadku stratyfikacji według stopnia ciężkości analiza *post hoc* skali NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*) i zmodyfikowanej Skali Rankina wykazała tendencję na korzyść cerebrolizyny u pacjentów z NIHSS > 12. W podgrupie leczonej cerebrolizyną skumulowana śmiertelność w ciągu 90 dni wynosiła 10,5%, w porównaniu z 20,2% w grupie z placebo (Heiss i wsp. 2012). Leczenie skojarzone cerebrolizyną (30 ml przez 10 dni) oraz rekombinowanym tkankowym aktywatorem plazminogenu (rt-PA) jest bezpieczne w przypadku pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym, ale nie poprawia

wyników w zmodyfikowanej skali Rankina (mRS) w 90. dniu. Znacznie więcej pacjentów leczonych cerebrolizyną miało jednak korzystną odpowiedź w pomiarach wyników neurologicznych (NIHSS) w porównaniu z grupą placebo (Lang i wsp. 2013). Stosowanie cerebrolizyny wywiera pozytywny wpływ na funkcje motoryczne u pacjentów we wczesnej fazie rehabilitacji po udarze mózgu (Muresanu i wsp. 2016, Chang i wsp. 2016). W metaanalizie podsumowującej wyniki dziewięciu badań klinicznych nad zastosowaniem i bezpieczeństwem stosowania cerebrolizyny u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu potwierdzono, że cerebrolizyna jest lekiem bezpiecznym (porównywalnie z placebo) oraz że ma ona pozytywny wpływ na wczesne deficyty neurologiczne w tej grupie pacjentów (Bornstein i wsp. 2017). Podsumowanie powyższych badań przedstawia Tabela 1.

### Cerebrolizyna w pourazowym uszkodzeniu mózgu

Przez stymulację naturalnych procesów neuroochronnych i neuroregeneracji cerebrolizyna może złagodzić krótko- i długoterminowe konsekwencje TBI, stanowiąc bezpieczną terapię uzupełniającą. Tabela 2 przedstawia wyniki dotychczas przeprowadzonych badań nad skutecznością stosowania cerebrolizyny u pacjentów po urazie OUN.

W swoich badaniach König i wsp. (2006) przebadali grupę 44 osób w wieku od 19 do 60 lat (z zastosowaniem podwójnie ślepej próby) w pierwszych 6 godzinach od TBI. Do oceny ciężkości urazu zastosowali skalę GCS (*Glasgow-Coma-Scale*) od 4 do 11 pkt i CGI (*Clinical-Global-Impression*), a do oceny funkcji poznawczych – SKT (*Syndrom Kurztest*). Przez 21 kolejnych dni połowa pacjentów otrzymywała dożylnie cerebrolizynę w dawce 50 ml, a druga połowa – dożylnie placebo w równej objętości.

**Tabela 1** Skuteczność stosowania cerebrolizyny u pacjentów po udarze mózgu

Badanie	Dawka	Czas stosowania	Parametry oceny skuteczności	Wnioski dotyczące skuteczności
Ladurner i wsp. 2005	50 ml	21 dni	CNS, BI, MMSE, SST (w ostrym udarze)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wcześniejsze zdrowienie/regeneracja</li> <li>• Odzyskana niezależność</li> <li>• Poprawa funkcji poznawczych</li> </ul>
Heiss i wsp. 2012	30 ml	10 dni	Śmiertelność (w ostrym udarze)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wyższy wskaźnik przeżywalności</li> </ul>
Lang i wsp. 2013	30 ml	10 dni	NIHSS, BI, mRS (w ostrym udarze)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wcześniejsze zdrowienie/regeneracja</li> </ul>
Muresanu i wsp. 2016	30 ml	21 dni	ARAT, mRS, GDS, Mann-Whitney (w ostrej fazie udaru i w okresie rehabilitacji)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wcześniejsze zdrowienie/regeneracja</li> <li>• Poprawa funkcji motorycznych</li> <li>• Odzyskana niezależność</li> <li>• Poprawa jakości życia</li> </ul>
Chang i wsp. 2016	30 ml	21 dni	FMA, rsfMRI (w okresie rehabilitacji)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poprawa funkcji motorycznych</li> </ul>
Bornstein i wsp. 2017 (metaanaliza)	30–50 ml	10–21 dni	NIHSS, mRS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wcześniejsze zdrowienie/regeneracja</li> <li>• Odzyskana niezależność</li> </ul>

**CNS** – Canadian Neurological Scale, **BI** – Barthel Index, **MMSE** – Mini-Mental State Examination, **SST** – Syndrome Short Test, **mRS** – modified Rankin Scale, **NIHSS** – National Institutes of Health Stroke Scale, **ARAT** – Action Research Arm Test, **GDS** – Geriatric Depression Scale, **FMA** – Fugl-Meyer Assessment of Sensorimotor Recovery After Stroke, **rsfMRI** – resting state fMRI

Oceny dokonywano na początku badania, a następnie w 7., 14., 21., 42. i 63. dniu badania. Najwyraźniejszą poprawę w zakresie funkcji poznawczych i w skali Glasgow obserwowano u pacjentów stosujących cerebrolizynę w 2. tygodniu jej stosowania (König i wsp. 2006). Wyniki badania przeprowadzonego przez Chen i wsp. (2013) sugerują, że cerebrolizyna poprawia funkcje poznawcze u pacjentów w 3. miesiącu po urazie mózgu, szczególnie w przypadku pamięci długotrwałej i funkcji rysowania (oceniana w CASI – *Cognitive Abilities Screening Instrument*) (Chen i wsp. 2013). Wyniki dużego retrospektywnego badania

(Muresanu i wsp. 2015) także potwierdzają bezpieczeństwo stosowania cerebrolizyny. Wskazują także na jej korzystny efekt w leczeniu pacjentów po urazie mózgu.

### Cerebrolizyna w zaburzeniach funkcji poznawczych

Alternatywnym podejściem do leczenia choroby Alzheimera jest stosowanie leków, które naśladują działanie endogennych czynników neurotroficznych, takich jak cerebrolizyna (Tabela 3). Podtrzymanie regulacji

**Tabela 2** Skuteczność stosowania cerebrolizyny u pacjentów po urazie mózgu

	Dawka	Czas stosowania	Parametry oceny skuteczności	Wnioski dotyczące skuteczności
König i wsp. 2006	50 ml	21 dni	GCS, SST	• Szybsze i lepsze zdrowienie/regeneracja • Poprawa funkcji poznawczych
Chen i wsp. 2013	30 ml	5 dni	MMSE, CASI	• Poprawa funkcji poznawczych
He i wsp. 2002	10–30 ml	4 tyg.	GCS	• Szybsze i lepsze zdrowienie/regeneracja
Alvarez i wsp. 2003	30 ml	4 tyg.	Wskaźnik mocy, SST, GOS	• Poprawa funkcji poznawczych
Alvarez i wsp. 2008	30 ml	4 tyg.	Wskaźnik mocy, SST	• Poprawa funkcji poznawczych
Asghari i wsp. 2014	10 ml	10 dni	Śmiertelność	• Zmniejszona śmiertelność
Chaisoonthon i wsp. 2011	30 ml	10 dni	Śmiertelność	• Zmniejszona śmiertelność
Muresanu i wsp. 2015	20–30 ml	10 dni	GOS, RDS	• Szybsze i lepsze zdrowienie/regeneracja

**GCS** – Glasgow Coma Scale, **SST** – Syndrome Short Test, **MMSE** – Mini-Mental State Examination, **GOS** – Glasgow Outcome Scale, **CASI** – Cognitive Abilities Screening Instrument, **RDS** – The Reliable Digit Span

**Tabela 3** Skuteczność stosowania cerebrolizyny u pacjentów z chorobą Alzheimera

	Dawkowanie	Czas trwania	Parametry skuteczności	Wnioski
Bae i wsp. 2000	30 ml	cykl = 5 dni/4 tyg. 1 cykl	ADAS-cog	Utrzymanie sprawności poznawczej
Ruether i wsp. 2002	30 ml	cykl = 5 dni/4 tyg. 1 cykl	CGI, SCAG, NAI	Poprawa funkcji globalnych Zachowanie poziomu sprawności w codziennych czynnościach
Xiao i wsp. 2000	30 ml	cykl = 5 dni/4 tyg. 1 cykl	MMSE, Trail making test	Utrzymanie sprawności poznawczej
Ruether i wsp. 2001	30 ml	cykl = 5 dni/4 tyg. 2 cykle	ADAS-cog, NAI, ADAS-noncog	Utrzymanie sprawności poznawczej Zachowanie poziomu sprawności w codziennych czynnościach Przeciwdziałanie problemom behawioralnym
Ruether i wsp. 2002	30 ml	cykl = 5 dni/4 tyg. 2 cykle	ADAS-cog	Utrzymanie sprawności poznawczej
Panisset i wsp. 2000	30 ml	cykl = 5 dni/4 tyg. 1 cykl	CIBIC+, DAD	Poprawa funkcji globalnych Zachowanie poziomu sprawności w codziennych czynnościach
Alvarez i wsp. 2006	10/30/ 60 ml	1 cykl = 5 dni/4 tyg. 2 cykl = 2 dni/8 tyg.	ADAS-cog, DAD, NPI	Utrzymanie sprawności poznawczej Zachowanie poziomu sprawności w codziennych czynnościach Przeciwdziałanie problemom behawioralnym
Alvarez i wsp. 2011a	10/30/ 60 ml	1 cykl = 5 dni/4 tyg. 2 cykl = 2 dni/8 tyg.	ADAS-cog+	Utrzymanie sprawności poznawczej
Alvarez i wsp. 2011b	10 ml	cykl = 5 dni/4 tyg. 2 cykle	ADAS-cog+, CIBIC+	Utrzymanie sprawności poznawczej
Gauthier i wsp. 2015 (metaanaliza)	30 ml	Różne	Ocena kliniczna	Utrzymanie sprawności poznawczej Poprawa funkcji globalnych

**ADAS-cog** – Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cog, **CGI** – Clinical Global Impression, **SCAG** – Sandoz Clinical Assessment Geriatric Scale, **NAI** – Nuremberg Age Inventory, **MMSE** – Mini-Mental State Examination, **CIBIC** – Clinician Interview-Based Impression of Change, **DAD** – Disability Assessment for Dementia, **NPI** – Neuropsychiatric Inventory

neurotropowej jest niezbędne do przeciwdziałania procesom neurodegeneracyjnym. Cerebrolizyna ma także zastosowanie u pacjentów z otępieniem naczyniopochodnym (Tabela 4). Neuroregeneracyjny potencjał cerebrolizyny stwarza wyjątkową okazję do stymulowania procesów plastyczności, które mogą przyczynić się do mechanizmów kompensacyjnych odpowiedzialnych za utrzymanie funkcji poznawczych. Tłumienie patologicznych procesów apoptotycznych wywierane przez cerebrolizynę również może się przyczyniać do neuroprotekcji i przeżycia zagrożonych neuronów w dotkniętym regionie mózgu.

Do podwójnie zaślepionego badania (Alvarez i wsp. 2006) zrekrutowano 279 pacjentów powyżej 50. roku życia z łagodną lub umiarkowaną chorobą Alzheimera. W badaniu były cztery grupy: pacjenci leczeni 10 ml, 30 ml i 60 ml cerebrolizyny oraz placebo. Lek podawano dożylnie przez 5 dni w tygodniu przez kolejne 4 tygodnie, a następnie przez 2 dni w tygodniu przez kolejne 8 tygodni. W grupie przyjmującej 10 ml cerebrolizyny po 24 tygodniach od początku leczenia zauważono statystycznie istotną w porównaniu z grupą placebo poprawę w zakresie funkcji poznawczych ocenianych w skali ADAS-Cog i i ogólnego funkcjonowania ocenianego w skali CIBIC+. Terapie wyższymi dawkami (30 i 60 ml) przyniosły poprawę ogólnego funkcjonowania, ale nie poprawiły funkcji poznawczych. Odsetek działań niepożądanych u pacjentów stosujących cerebrolizynę niezależnie od dawki był podobny, a dodatkowo występowały one z podobną częstością w grupie placebo (Alvarez i wsp. 2006).

Korzyści terapeutyczne osiągnięte dzięki stosowaniu inhibitorów cholinesterazy u pacjentów cierpiących na chorobę Alzheimera ustają wraz z odstawieniem leku. Badania wykazały, iż korzyść terapeutyczna uzyskana w czasie leczenia cerebrolizyną utrzymuje się nawet przez kilka miesięcy po jego zakończeniu (Berent i wsp. 2010). W przypadku stosowania cerebrolizyny w dobowej dawce 30 ml utrzymywanie efektów leczenia obserwowano jeszcze nawet przez 6 miesięcy (Reuther i wsp. 2000) od zakończenia leczenia (Panisset i wsp. 2000, Ruether i wsp. 2001 i wsp. 2016, Alvarez i wsp. 2006). Długość utrzymywania się efektu terapeutycznego cerebrolizyny zależna jest od czynników genetycznych. Gavrilova

i wsp. (2005) ocenili wyniki leczenia rywastygminą i cerebrolizyną pacjentów z łagodną i umiarkowaną postacią choroby Alzheimera z genotypem ApoE4(+) i ApoE4(-). W ciągu 4 miesięcy terapii zaobserwowano znaczącą poprawę kliniczną zarówno w grupie pacjentów leczonych cerebrolizyną, jak i tych leczonych rywastygminą, jednakże w grupie chorych stosujących cerebrolizynę poprawa ta była istotniejsza i stabilniejsza. Pacjenci z genotypem ApoE4(-) odpowiadali trzykrotnie lepiej na cerebrolizynę niż na rywastygminę i poprawa funkcji poznawczych w tej grupie pacjentów utrzymywała się 6,5-krotnie dłużej niż ta uzyskana dzięki terapii rywastygminą. (Berent i wsp. 2010, Gavrilova i wsp. 2005).

W metaanalizie przeprowadzonej przez Gauthiera i wsp. (2015), uwzględniającej sześć randomizowanych podwójnie zaślepionych badań klinicznych nad stosowaniem cerebrolizyny w dawce 30 ml/dobę u pacjentów z łagodną i umiarkowaną postacią choroby Alzheimera, potwierdzono, iż pacjenci z tej grupy stosujący cerebrolizynę przez 4 tygodnie uzyskali istotną poprawę w zakresie funkcji poznawczych w porównaniu z placebo, a także w perspektywie 6-miesięcznej stwierdzono u nich globalną poprawę funkcjonowania.

#### Bezpieczeństwo stosowania cerebrolizyny

Zgodnie z klasyfikacją EMA (Europejska Agencja Leków) cerebrolizyna należy do kategorii SAFE. Ogólnie zgłaszane działania niepożądane leku są przemijające i mają łagodne nasilenie. Stosowanie cerebrolizyny okazało się na tyle bezpieczne, że zastosowano ją także u dzieci w wieku 2–8 lat z autyzmem dziecięcym i zespołem Aspergera. Pacjenci otrzymali 10 iniekcji domięśniowych. Pozytywne efekty terapii, takie jak między innymi poprawa w zakresie funkcji językowych i motorycznych, stwierdzono u wszystkich pacjentów z zespołem Aspergera i u 89% pacjentów z autyzmem. Poprawa funkcji poznawczych była istotnie statystycznie większa w grupie chorych z zespołem Aspergera (Berent i wsp. 2010, Krasnoperova i wsp. 2003).

Podsumowanie sposobu dawkowania cerebrolizyny przedstawia Tabela 5.

**Tabela 4** Skuteczność stosowania cerebrolizyny u pacjentów z otępieniem naczyniopochodnym

	Dawkowanie	Czas trwania	Parametry skuteczności	Wnioski
Xiao i wsp. 1999	30 ml	cykl = 5 dni/4 tyg. 1 cykl	MMSE, <i>Trail making test</i>	• Poprawa funkcji poznawczych
Guehht i wsp. 2011	20 ml	cykl = 5 dni/4tyg. 2 cykle	ADAS-cog+, CIBIC+	• Poprawa funkcji poznawczych • Poprawa funkcji globalnych
Muresanu i wsp. 2010	10–30 ml	cykl = 5 dni/4 tyg. 1 cykl	ADAS-cog+, EEG	• Poprawa funkcji poznawczych
Chen i wsp. 2013	10–30 ml	Różne	Ocena kliniczna	• Poprawa funkcji poznawczych • Poprawa funkcji globalnych

**Tabela 5** Dawkowanie cerebrolizyny

Wskazanie	Dawka dzienna	Początek leczenia	Czas trwania
Udar	20–50 ml/dobę	Jak najwcześniej	10–21 dni
Pourazowe uszkodzenie mózgu	20–50 ml/dobę	Jak najwcześniej	7–30 dni
Choroba Alzheimerera	10–30 ml/dobę	Jak najwcześniej	1 cykl = 5 × tygodniowo/4 tygodnie 2–4 cykle rocznie
Otępienie naczyniowe	10–30 ml/dobę	Jak najwcześniej	1 cykl = 5 × tygodniowo/4 tygodnie 2–4 cykle rocznie*

\* Skuteczność terapii można zwiększyć powtarzającymi się kursami po okresie bez leczenia trwającym od 2 do 3 miesięcy, dopóki nie zaobserwuje się dalszych korzyści. W kolejnych kursach terapii cerebrolizyną częstotliwość aplikacji może zostać zmniejszona z 5 podań w tygodniu do 2–3 aplikacji na tydzień.

### Sposób podania cerebrolizyny

Standardowo cerebrolizyna jest podawana w iniekcjach. Jeden mililitr wodnego roztworu cerebrolizyny zawiera 215,2 mg mieszaniny peptydów. Dawki do 5 ml można podawać domięśniowo (*i.m.*) i do 10 ml nierozcieńczonego roztworu dożylnie (*i.v.*). Dawki od 10 ml do maksymalnie 50 ml są zalecane wyłącznie w powolnym wlewie dożylnym, po rozcieńczeniu zalecanym standardowym roztworem do infuzji. Czas trwania wlewu powinien wynosić od 15 do 60 minut. Przeprowadzono również badania nad stosowaniem cerebrolizyny w formie doustnej. Doustne przyjęcie pojedynczej dawki cerebrolizyny skutkowało istotną statystycznie, w porównaniu z grupą kontrolną – ocenianą w skali ADAS-Cog – poprawą funkcji poznawczych. Zdaniem Alvarez i wsp. (2000) cerebrolizyna podawana drogą doustną może stanowić lek poprawiający funkcje poznawcze u osób starszych, zarówno zdrowych, jak i obciążonych chorobami neurodegeneracyjnymi (Alvarez i wsp. 2000). Nasuwa się jednak pytanie, czy cerebrolizyna podawana doustnie wywiera w ośrodkowym układzie nerwowym taki sam efekt farmakodynamiczny jak wtedy, gdy jest podawana

w formie infuzji lub wstrzykiwań dożylnych. Według Crooka i wsp. (2005), jedna z pochodnych frakcji peptydowych leku, N-PEP-12, przechodzi przez barierę krew–mózg po podaniu doustnym (Crook i wsp. 2005). W badaniach, którymi objęto zdrowe osoby starsze, zaobserwowano, że doustne podanie N-PEP-12 skutkuje poprawą w zakresie funkcji poznawczych (Crook i wsp. 2005, Alvarez i wsp. 2005) i uogólnionym zmniejszeniem aktywności fal delta (Alvarez i wsp. 2005).

Należy pamiętać, że cerebrolizyna może nasilać działanie leków przeciwdepresyjnych i inhibitorów MAO. Zaleca się zmniejszenie dawki tych leków.

### Podsumowanie

Wyniki badań nad skutecznością i bezpieczeństwem cerebrolizyny są zachęcające. Potwierdzają one duże bezpieczeństwo i teoretyczną zasadność jej stosowania. U pacjentów z zespołami organicznymi, metabolicznymi i neurodegeneracyjnymi mózgu skuteczne leczenie niejednokrotnie stanowi wyzwanie. Należy więc rozważyć każdą dostępną możliwość terapii. ■

Conflict of interest was not declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: KB-K – preparation of the bibliography, analysis and interpretation, structuring the gathered information / zebranie piśmiennictwa, analiza i interpretacja, usystematyzowanie zebranych informacji; MŁ – preparation of the bibliography, analysis and interpretation / zebranie piśmiennictwa, analiza i interpretacja; PG – contribution to the

concept and design of the paper, acceptance of the final version of the paper to be published / wkład w koncepcję i projekt pracy, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania.

### References / Piśmiennictwo

- Alvarez XA, Cacabelos R, Sampedro C, Couceiro V, Alexandre M, Vargas M *et al.* Combination treatment in Alzheimer's disease: results of a randomized, controlled trial with cerebrolysin and donepezil. *Current Alzheimer Research* 2011; 8(5): 583–591.
- Alvarez XA, Cacabelos R, Sampedro C, Alexandre M, Linares C, Granizo E *et al.* Efficacy and safety of Cerebrolysin in moderate to moderately severe Alzheimer's disease: results of a randomized, double-blind, controlled trial investigating three dosages of Cerebrolysin. *Eur J Neurol* 2011; 18(1): 59–68.

3. Alvarez XA, Alvarez I, Iglesias O, Crespo I, Figueroa J, Aleixandre M *et al.* Synergistic Increase of Serum BDNF in Alzheimer Patients Treated with Cerebrolysin and Donepezil: Association with Cognitive Improvement in ApoE4 Cases. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016; 7. pii: pyw024. doi: 10.1093/ijnp/pyw024
4. Alvarez XA, Corzo L, Laredo M, Sampedro C, Cacabelos R, Windisch M *et al.* Neuropeptide dietary supplement N-PEP-12 enhances cognitive function and activates brain bioelectrical activity in healthy elderly subjects. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2005; 27(7): 483–487.
5. Alvarez XA, Lombardi VR, Corzo L, Pérez P, Pichel V, Laredo M *et al.* Oral Cerebrolysin enhances brain alpha activity and improves cognitive performance in elderly control subjects. *J Neural Transm Suppl* 2000; 59: 315–328.
6. Alvarez XA, Cacabelos R, Laredo M, Couceiro V, Sampedro C, Varela M *et al.* A 24-week, double-blind, placebo-controlled study of three dosages of Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2006; 13: 43–54.
7. Alvarez XA, Sampedro C, Pérez P, Laredo M, Couceiro V, Hernández A *et al.* Positive effects of cerebrolysin on electroencephalogram slowing, cognition and clinical outcome in patients with postacute traumatic brain injury: an exploratory study. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18(5): 271–278.
8. Alvarez XA, Sampedro C, Figueroa J, Tellado I, González A, García-Fantini M *et al.* Reductions in qEEG slowing over 1 year and after treatment with Cerebrolysin in patients with moderate – severe traumatic brain injury. *J Neural Transm* 2008; 115(5): 683–692.
9. Alvarez XA, Sampedro C, Cacabelos R, Linares C, Aleixandre M, García-Fantini M, Moessler H. Reduced TNF- $\alpha$  and increased IGF-I levels in the serum of Alzheimer's disease patients treated with the neurotrophic agent Cerebrolysin *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12(7): 867–872.
10. Asghari M, Meshkini A, Salehpoor F, Agazadeh J, Shakeri M, Shokohi G *et al.* Investigation of the effect of cerebrolysin on patients with head trauma and diffuse axonal injury. *Int J Curr Res Acad Rev* 2014; 2: 1–8.
11. Bae CY, Cho CY, Cho K, Hoon Oh B, Choi KG, Lee HS *et al.* A Double-Blind, Placebo Controlled, Multicenter Study of Cerebrolysin for Alzheimer's Disease. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48(12): 1566–1571.
12. Berent D, Talarowska M, Zboralski K, Wojdyn M, Florkowska A, Gafecki P. Cerebrolyzyna w psychiatrii i neurologii – skuteczność i bezpieczeństwo leczenia wybranych jednostek chorobowych, *Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii* 2010; 2: 101–109.
13. Bornstein NM, Guekht A, Vester J, Heiss WD, Gusev E, Hömberg V *et al.* Safety and efficacy of Cerebrolysin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Neurol Sci* 2018; 39(4): 629–640.
14. Chen N, Yang M, Guo J, Zhou M, Zhu C, He L. Cerebrolysin for vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (1): CD008900.
15. Chaisoonthon P. Traumatic brain injury-treatment with cerebrolysin. *Journal of Sakon Nakhon Hospital* 2011; 14. Jg., Nr. 2.
16. Chang WH, Park CH, Kim DY, Shin YI, Ko MH, Lee A *et al.* Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. *BMC Neurol* 2016; 16: 31.
17. Chen CC, Wei ST, Tsaia SC, Chen XX, Cho DY. Cerebrolysin enhances cognitive recovery of mild traumatic brain injury patients: double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Br J Neurosurg* 2013; 27(6): 803–807.
18. Chen H, Tung YC, Li B, Iqbal K, Grundke-Iqbal I. Trophic factors counteract elevated FGF-2-induced inhibition of adult neurogenesis. *Neurobiol Aging* 2007; 28(8): 1148–1162.
19. Crook TH, Ferris SH, Alvarez XA, Laredo M, Moessler H. Effects of N-PEP-12 on memory among older adults. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20(2): 97–100.
20. Guekht AB, Moessler H, Novak PH, Gusev EI *et al.* Cerebrolysin in vascular dementia: improvement of clinical outcome in a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011; 20(4): 310–318.
21. Gauthier S, Proaño JV, Jia J, Froelich L, Vester JC, Doppler E. Cerebrolysin in mild-to-moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2015; 39(5–6): 332–347.
22. Gavrilova SI, Kolykhalov IV, Korovaïtseva GI, Zharikov GA, Kalyn IaB, Selezneva ND. ApoE genotype and efficacy of neurotrophic and cholinergic therapy in Alzheimer's disease. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2005; 105(4): 27–34.
23. Gromova OA, Avdeenko TV, Burtsev EM, Skal'nyi AV, Solov'ev OI. Effects of cerebrolysin on the oxidant homeostasis, the content of microelements and electrolytes in children with minimal brain dysfunction, *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1998; 98(1): 27–30.
24. Gschanes A, Valousková V, Windisch M. Ameliorative influence of a nootropic drug on motor activity of rats after bilateral carotid artery occlusion. *J Neural Transm* 1997; 104(11–12): 1319–1327.
25. He J, Fan J, Geng S. Efficacy of cerebrolysin in acute brain trauma. *Chinese J Clin Practical Med* 2002; 4: 71–72.
26. Hartbauer M, Hutter-Paier B, Skofitsch G, Windisch M. Antiapoptotic effects of the peptidergic drug cerebrolysin on primary cultures of embryonic chick cortical neurons. *J Neural Transm* 2001; 108(4): 459–473.
27. Heiss WD, Brainin M, Bornstein NM, Tuomilehto J, Hong Z. Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke* 2012; 43(3): 630–636.
28. Hutter-Paier B, Grygar E, Windisch M. Death of cultured telencephalon neurons induced by glutamate is reduced by the peptide derivative Cerebrolysin. *J Neural Transm Suppl* 1996; 47: 267–273.
29. Jin Y, Barnett A, Zhang Y, Yu X, Luo Y. Poststroke sonic hedgehog agonist treatment improves functional recovery by enhancing neurogenesis and angiogenesis. *Stroke* 2017; 48(6): 1636–1645.
30. König P, Waanders R, Witzmann A, Lanner G, Haffner Z, Hanninec P *et al.* Cerebrolysin in TBI: a pilot study of a neurotropic and neurogenic agent in the treatment of acute traumatic brain injury. *Journal Für Neurologie Neurochirurgie Und Psychiatrie* 2006; 7: Jg., Nr. 3, S. 12–20.
31. Krasnoperova MG, Bashina VM, Skvortsov IA, Simashkova NV. The effect of cerebrolysin on cognitive functions in childhood autism and in Asperger syndrome. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2003; 103(6): 15–18.
32. Ladurner G, Kalvach P, Moessler H. Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. *J Neural Transm* 2005; 112(3): 415–428.
33. Lang W, Stadler CH, Poljakovic Z, Fleet D. Lyse Study Group. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial about safety and efficacy of combined treatment with

- alteplase (rt-PA) and Cerebrolysin in acute ischaemic hemispheric stroke. *Int J Stroke* 2013; 8(2): 95–104.
34. Lombardi VR, Windisch M, García M, Cacabelos R. Effects of Cerebrolysin (R) on in vitro primary microglial and astrocyte rat cell cultures. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1999; 21(5): 331–338.
  35. Muresanu DF, Ciurea AV, Gorgan RM, Gheorghita E, Florian SI, Stan H *et al.* A retrospective, multi-center cohort study evaluating the severity-related effects of cerebrolysin treatment on clinical outcomes in traumatic brain injury. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2015; 14(5): 587–599.
  36. Muresanu DF, Alvarez XA, Moessler H, Novak PH, Stan A, Buzoianu A *et al.* Persistence of the effects of Cerebrolysin on cognition and qEEG slowing in vascular dementia patients: results of a 3-month extension study. *J Neurol Sci* 2010; 299(1–2): 179–183.
  37. Muresanu DF, Heiss WD, Hoemberg V, Bajenaru O, Popescu CD, Vester JC *et al.* Cerebrolysin and recovery after stroke (CARS): a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Stroke* 2016; 47(1): 151–159.
  38. Panisset M, Gauthier S, Moessler H, Windisch M, Cerebrolysin Study Group. Cerebrolysin in Alzheimer's disease; a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with a neurotrophic agent. *J Neural Transm* 2002; 109(7–8): 1089–1104.
  39. Patel SS, Tomar S, Sharma D, Mahindroo N, Udayabanu M. Targeting sonic hedgehog signaling in neurological disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2017; 74(Pt A): 76–97.
  40. Rockenstein E, Adame A, Mante M, Moessler H, Windisch M, Masliah E. The neuroprotective effects of Cerebrolysin™ in a transgenic model of Alzheimer's disease are associated with improved behavioral performance. *J Neural Transm* 2003; 110(11): 1313–1327.
  41. Rockenstein E, Mante M, Adame A, Crews L, Moessler H, Masliah E. Effects of Cerebrolysin™ on neurogenesis in an APP transgenic model of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2007; 113(3): 265–275.
  42. Ruether E, Husmann R, Kinzler E, Diabl E, Klingler D, Spatt J *et al.* A 28 week, double-blind, placebo-controlled study with Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16: 253–263.
  43. Rütther E, Ritter R, Apecechea M, Freytag S, Gmeinbauer R, Windisch M. Sustained improvements in patients with dementia of Alzheimer's type (DAT) 6 months after termination of Cerebrolysin therapy. *J Neural Transm* 2000; 107(7): 815–829.
  44. Ruether E, Alvarez XA, Rainer M, Moessler H. Sustained improvement of cognition and global function in patients with moderately severe Alzheimer's disease: a double-blind, placebo-controlled study with the neurotrophic agent Cerebrolysin®. *J Neural Transm Suppl* 2002; (62): 265–275.
  45. Sugita Y, Kondo T, Kanazawa A, Itou T, Mizuno Y. Protective effect of FPF 1070 (cerebrolysin) on delayed neuronal death in the gerbil-detection of hydroxyl radicals with salicylic acid. *No To Shinkei* 1993; 45(4): 325–331.
  46. Ubhi K, Rockenstein E, Vazquez-Roque R, Mante M, Inglis C, Patrick C *et al.* Cerebrolysin modulates pronerve growth factor/nerve growth factor ratio and ameliorates the cholinergic deficit in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* 2013; 91(2): 167–177.
  47. Wronski R, Tompa P, Hutter-Paier B, Crailsheim K, Friedrich P, Windisch M. Inhibitory effect of a brain derived peptide preparation on the Ca<sup>++</sup>-dependent protease, calpain. *J Neural Transm* 2000; 107(2): 145–157.
  48. Xiao S, Yan H, Yao P. The efficacy of cerebrolysin in patients with vascular dementia: Results of a Chinese multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Hong Kong Journal of Psychiatry* 1999; 9: Jg., Nr. 2, S. 13.
  49. Xiao S, Heqin, Y, Peifen, Y, Luning, W, Jianjun, J, Xin, M *et al.* Efficacy of FPF 1070 (cerebrolysin) in patients with Alzheimer's disease-A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Drug Investigation* 2000; 19: Jg., Nr. 1, 43–53.
  50. Zhang C, Chopp M, Cui Y, Wang L, Zhang R, Zhang L *et al.* Cerebrolysin enhances neurogenesis in the ischemic brain and improves functional outcome after stroke. *J Neurosci Res* 2010; 88(15): 3275–3281.
  51. Zhang L, Chopp M, Meier DH, Winter S, Wang L, Szalad A *et al.* Sonic hedgehog signaling pathway mediates cerebrolysin-improved neurological function after stroke. *Stroke* 2013; 44(7): 1965–1972.
  52. Zhang Y, Chopp M, Meng Y, Zhang ZG, Doppler E, Winter S *et al.* Cerebrolysin improves cognitive performance in rats after mild traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2015; 122(4): 843–855.