

Praca poglądowa

Review

DOMINIKA BERENT¹, MONIKA TALAROWSKA¹, KRZYSZTOF ZBORALSKI¹, MACIEJ WOJDYN², ANTONI FLORKOWSKI¹, PIOTR GAŁECKI¹

Cerebrolizyna w psychiatrii i neurologii – skuteczność i bezpieczeństwo leczenia wybranych jednostek chorobowych

Cerebrolysin in psychiatry and neurology – efficacy and safety of therapy in selected disorders

¹Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Klinika Neurochirurgii i Chirurgii Nerwów Obwodowych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Praca stanowi przegląd współczesnych badań klinicznych i doświadczalnych, poświęconych bezpieczeństwu i skuteczności leczenia cerebrolizyną (cere) w psychiatrii i neurologii. Cere jest koncentratem białek i aminokwasów pochodzenia zwierzęcego, który znajduje zastosowanie w leczeniu chorych z zespołami organicznymi, metabolicznymi i neurodegeneracyjnymi mózgu. Wykazuje działanie neurotroficzne, wynikające z jej właściwości neuroprotektoryjnych i neuroregeneracyjnych. Przedstawione badania kliniczne dotyczą otępienia w chorobie Alzheimera (Alzheimer Disease, AD), otępienia naczyniowego (Vascular Dementia, VaD), udaru niedokrwinnego mózgu, urazowego uszkodzenia mózgu (Traumatic Brain Injury, TBI) oraz dwóch badań opisujących mało liczne grupy chorych z zespołem Aspergera, dziecięcym autyzmem oraz postępującym porażeniem nadjądrowym. Przedstawione badania doświadczalne dostarczają danych na temat możliwych mechanizmów działania leku.

Summary

This is to review current clinical and experimental studies giving data about safety and efficacy of cerebrolysin (cere) in the therapy of mental and neurological disorders. Cere is a mixture of peptides and aminoacids of animal origin, which is used in the therapy of organic, metabolic and neurodegenerative brain diseases. Cere shows neurotrophic activity, which results from its neuroprotective and neuroregenerative effects. Presented clinical studies concern Alzheimer disease (AD), vascular dementia (VaD), stroke, traumatic brain injury (TBI), and two studies containing small groups of patients with Asperger syndrome, childhood autism and progressive supranuclear palsy. Here presented experimental studies suggest possible mechanisms of the drug's action.

Słowa kluczowe: cerebrolizyna, skuteczność, bezpieczeństwo

Key words: cerebrolysin, efficacy, safety

WSTĘP

Cerebrolizyna (cere) wydaje się być jednym z bardziej dyskusyjnych leków, zarejestrowanych do leczenia w psychiatrii i neurologii. Dotąd nie oceniono w sposób bezpośredni farmakokinetyki leku, a jego skład nie został zupełnie poznany. Wyniki wie-

lu badań doświadczalnych i klinicznych są jednak zachęcające i nie pozwalają w codziennej praktyce klinicznej przejść obok tego leku zupełnie obojętnie. Cere znajduje zastosowanie w leczeniu chorych z zespołami organicznymi, metabolicznymi i neurodegeneracyjnymi mózgu, zwłaszcza chorobą Alzheimera (Alzheimer Disease, AD), powikłaniami udarowymi,

urazami mózgowo-czaszkowymi i pooperacyjnymi oraz stłuczeniami lub wstrząśnieniami mózgu.

Cere jest bezlipidową mieszaniną wolnych aminokwasów (75%) i peptydów o niskiej masie cząsteczkowej (25%) (Hartbauer i wsp., 2001), otrzymywaną drogą enzymatycznej proteolizy z mózgu świni. Co do składu leku, producent informuje jedynie, że 1 ml roztworu zawiera 215,2 mg mieszaniny peptydów oraz substancje pomocnicze w postaci wodorotlenku sodu i wody do wstrzykiwań (<http://cere.pl/dla-lekarzy/charakterystyka-produktu/>). Jak wynika z analizowanego piśmiennictwa, cere zawiera również magnez, fosfor, potas i selen (Gromova i wsp., 1998). W większości przeprowadzanych badań, oceniane jest bezpieczeństwo i skuteczność leczenia cere w jej pełnym składzie. Istnieje kilka badań, w których zastosowano pochodne frakcji peptydowych cere: EO21 (Eder i wsp., 2001) i N-PEP-12 (Alvarez i wsp., 2005; Crook i wsp., 2005). Cere stanowi roztwór do wstrzykiwań i infuzji, aczkolwiek frakcja N-PEP-12 podana doustnie, również przechodzi przez barierę krew-mózg (Crook i wsp., 2005). Frakcji N-PEP-12 przypisuje się mniejszą wartość terapeutyczną w zakresie zaburzeń funkcji poznawczych niż cere w jej pełnym składzie (Crook i wsp., 2005). EO21 jest sporządzoną na potrzeby badań doświadczalnych cere, w której czterokrotnie zwiększono stężenie frakcji peptydowych (Eder i wsp., 2001). W badaniu Edera i wsp. (2001) cere i EO21 różniły się wpływem na rozmieszczenie podjednostki 1 receptora glutaminowego (GluR1) w poszczególnych regionach hipokampa, co uzasadniono prawdopodobnymi zmianami właściwości peptydów EO21, powstałymi w czasie ich produkcji.

Nie udało się w sposób bezpośredni ocenić farmakokinetyki leku. Wnioskuje się o niej pośrednio, na podstawie właściwości farmakodynamicznych cere. W badaniach *in vivo* zarówno podanie obwodowe, jak i do komór mózgu wywiera taki sam efekt farmakodynamiczny, co pośrednio wskazuje na zdolność przechodzenia składników leku przez barierę krew-mózg (Gschanes i wsp., 1997; <http://cere.pl/dla-lekarzy/charakterystyka-produktu/>).

Czas na wdrożenie efektywnej terapii w organicznych uszkodzeniach ośrodkowego układu nerwowego jest ograniczony. Za przykład może posłużyć udar niedokrwienny mózgu, w którym potwierdzoną skuteczność terapeutyczną ma leczenie trombolityczne wdrożone jedynie w pierwszych 3 godzinach od wystąpienia ostrych objawów (Baker, 2005). Niestety po wykluczeniu przeciwwskazań, korzystać z niego może tylko 5-10% chorych (Grotta i wsp., 2001; Shellinger i wsp., 2004; Wardlaw i wsp., 2003), a dodatkowo nie u wszystkich udaje się osiągnąć reperfuzję. Śmierć

komórek nerwowych postępuje jeszcze przez dni, a nawet tygodnie od początku udaru. Poszukuje się zatem leków zdolnych ograniczać ten proces. Wyniki części badań potwierdzają działanie neurotroficzne cere, wynikające z jej właściwości neuroprotektoryjnych i neuroregeneracyjnych. Badacze sugerują, iż może ona stanowić skuteczne leczenie części omówionych poniżej jednostek chorobowych.

FARMAKODYNAMIKA CERE – BADANIA DOŚWIADCZALNE

Mechanizm działania cere nie został dokładnie poznany. Jak już wspomniano, przypisuje się jej właściwości neuroprotektoryjne, czyli zapewniające neuronom przeżycie w niesprzyjających warunkach oraz neuroregeneracyjne – pozwalające na odbudowę neuronów z dokonanymi już uszkodzeniami.

Cere chroni neurony przed uszkodzeniem przez wolne rodniki (Shauer i wsp., 2006), glutaminian (Shauer i wsp., 2006) i inne toksyczne dla ośrodkowego układu nerwowego substancje (Veinbergs i wsp., 2000), w tym agregaty β -amyloidu (amyloid beta protein, A β) (Rockenstein i wsp., 2003; Rockenstein i wsp., 2006), a także poprzez modulację odpowiedzi zapalnej (Lombardi i wsp., 1999) i hamowanie procesu apoptozy (Wronski i wsp., 2000; Hartbauer i wsp., 2001; Safarova i wsp., 2002; Hanninec i wsp., 2003). W badaniu Schauer i wsp. (2006) cere dodano do dwóch hodowli komórek nerwowych kresomózgowia zarodków kurzych, z których jedną poddano uprzednio uszkodzeniu ekscytotoksycznemu (glutaminianem), a drugą – wolnymi rodnikami tlenowymi (OGD, oxygen-glucose deprivation). Cere wykazała szerokie czasowe okno terapeutyczne. W obu przypadkach zarówno wczesne jak i odroczone dodanie cere, skutkowało zależnym od dawki działaniem neuroprotektoryjnym i utrzymywało się nawet po 96 godzinach w hodowli potraktowanej glutaminianem i po 72 godzinach w modelu OGD. Podejrzewa się, że przypisywane cere działanie antyoksydacyjne wynika z właściwości zawartych w niej mikroelementów, na których obecność w składzie leku wskazali Gromova i wsp. (1998). Myszy otrzymujące cere przed iniekcją substancji (kainic acid) wywołującej zmiany neurodegeneracyjne, takie jak te obserwowane w AD, uzyskały lepsze wyniki testu orientacji przestrzennej w wodnym labiryncie, a w pośmiertnej mikroskopowej ocenie struktury neuronalnej odnotowano mniej zaawansowane uszkodzenie neurodegeneracyjne (Veinbergs i wsp., 2000). W zwierzęcym modelu AD dla rodzinnej postaci choroby, cere podawano myszom,

u których dochodziło do wzmożonej ekspresji zmutowanego genu dla ludzkiego białka prekursorowego amyloidu (human amyloid precursor protein 751, (h)APP751). Zwierzęta otrzymujące cere osiągały lepsze wyniki w teście labiryntu wodnego, a w badaniu histopatologicznym obserwowano regenerację synaps, redukcję ilości neuronów z pofragmentowanym DNA. Ponadto odnotowano redukcję odkładania A β od 27% do 43% (Rockenstein i wsp., 2003). W trzy lata później stwierdzono, że cere redukuje odkładanie A β poprzez regulację dojrzewania amyloidu i transportu substratów do jego produkcji (Rockenstein i wsp., 2006). Lombardi i wsp. (1999) potwierdzili, że cere redukuje odpowiedź zapalną i wzmożoną śmierć neuronów, np. w chorobach neurodegeneracyjnych mózgu. Obserwowali wygaszanie aktywacji komórek mikrogleju lipopolisacharydem, którą cere mediowała poprzez modyfikację poziomu interleukiny 1 beta (IL-1 β) (Lombardi i wsp., 1999). Cere zwiększa przeżycie neuronów, prawdopodobnie poprzez hamowanie proteolitycznej aktywności kalpain, grupy enzymów zaangażowanej w proces apoptozy (Wronski i wsp., 2000). Hartbauer i wsp. (2001) wskazali, że utrzymujące się powyżej 8 dni działanie anty-apoptotyczne, cere zawdzięcza obecnym w niej frakcjom peptydowym. Wolne aminokwasy cere wykazują to działanie tylko w pierwszych dniach (ok. 4 dni) od zadziałania bodźca indukującego apoptozę, stanowiąc odżywczą suplementację dla neuronów (Hartbauer i wsp., 2001).

Mediowaną przez cere neuroregenerację obserwowano w postaci odbudowy synaps ośrodkowego układu nerwowego myszy (Rockenstein i wsp., 2003; Rockenstein i wsp., 2006) oraz pobudzenia różnicowania hipokampalnych komórek progenitorowych szczura między innymi poprzez wpływ na indukowaną FGF-2 (fibroblast growth factor-2) zmianę polaryzacji neuronów (Tatebayashi i wsp., 2003).

Ciekawych wniosków dostarczają Eder i wsp. (2001). Zbadali oni wpływ cere i EO21 na gęstość rozmieszczenia GluR1 w hipokampie szczurów. Receptory glutaminowe zaangażowane są m.in. w procesy związane z pamięcią. Zmniejszenie gęstości GluR1 obserwuje się w mózgach dojrzałych szczurów i osób z AD (Wang i wsp., 2000). Prawdopodobnie jest to następstwo wzmożonego przekazywania glutaminergicznego, w którym nadmiar glutaminianu wyzwała aktywację zależnych od jonów wapnia proteaz i proteolizę GluR1. Cere przywraca integralność receptorom glutaminowym poprzez zwiększenie gęstości rozmieszczenia GluR1, co dodatnio koreluje z poprawą w zakresie funkcji poznawczych zwierząt doświadczalnych (Eder i wsp., 2001). Warto w tym

miejscu powtórnie wskazać na wyniki uzyskane przez Wronskiego i wsp. (2000), którzy dodatkowo potwierdzają zdolność cere do hamowania aktywności zależnych od jonów wapnia proteaz, uszkadzających cytoskielet neuronów w AD i w ogniskach zaburzonego przepływu mózgowego.

Cere zwiększa także ekspresję genu dla transportera glukozy bariery krew-mózg GLUT1 (Boado i wsp., 1999; Boado i wsp., 2001), co może korzystnie wpływać na aktywność neuronalną ludzkiego mózgu (Szelies i wsp., 1999).

W zwierzęcym modelu udaru niedokrwienne, cere zmniejszyła śmiertelność w grupie zwierząt poddanych podwiązaniu tętnic. Tym razem nie zaobserwowano wpływu cere na stan funkcji poznawczych zwierząt doświadczalnych oraz na ocenianą pośmiertnie, rozległość zmian w ośrodkowym układzie nerwowym (Shwab I wsp., 1997).

AD

Alvarez i wsp. (2006) zakwalifikowali do badania z podwójnie ślepą próbą 279 pacjentów z AD, których randomizowali do 4 grup: grupa leczona 10 ml/d cere (n=69); grupa leczona 30 ml/d cere (n=70); grupa leczona 60 ml/d cere (n=71), grupa placebo (n=69). Byli to pacjenci powyżej 50. roku życia z rozpoznaniem prawdopodobnej AD, łagodnej do umiarkowanej według kryteriów NINCDS-ADRDA (McKhann i wsp., 1984) i DSM-IV (APA, 1994). Pacjenci ci w skali MMSE (Mini-Mental State Examination) (Folstein i wsp., 1975) osiągnęli wynik 14 – 25pkt, a w MIS (Modified Ischemia Scale) (Rosen i wsp., 1980) – <4pkt. Badacze podjęli się oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania trzech dawek cere (10 ml/d; 30 ml/d; 60 ml/d). Cere 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 cere, po 24 tygodniach od początku leczenia, zauważono statystycznie istotną w porównaniu z grupą placebo, poprawę w zakresie funkcji poznawczych ocenianych w skali ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale) (Mohs i wsp., 1997) i ogólnego funkcjonowania ocenianego w skali CIBIC+ (Clinicians Interview-based Impression of Change with Caregiver Input Scale) (Knopman i wsp., 1994). Terapie dawkami 30 i 60 ml przyniosły poprawę ogólnego funkcjonowania, ale nie poprawiły funkcji poznawczych. Tak więc obserwowano odwrotną U-kształtną krzywą odpowiedzi na cere w zależności od dawki. We wszystkich trzech grupach cere, odsetek działań niepożądanych był podobny,

a dodatkowo występowały one z podobną częstością w grupie placebo i były to przeważnie: depresja, zawroty głowy i podwyższenie temperatury.

Korzyść terapeutyczna uzyskiwana leczeniem pacjentów z AD inhibitorami cholinesterazy ustaje wraz z odstawieniem leku. Szereg badań donosi, iż korzyść terapeutyczna uzyskana w czasie leczenia cere utrzymuje się nawet przez kilka miesięcy po jego zakończeniu. I tak w przypadku terapii dobową dawką 30 ml cere, utrzymywanie efektów leczenia obserwowano jeszcze przez 2 (Panniset i wsp., 2000), 3 (Reuther i wsp., 2001; Alvarez i wsp., 2006), a nawet przez 6 miesięcy (Reuther i wsp., 2000) od zakończenia leczenia. Sugeruje to możliwe działanie neurotroficzne cere również w ludzkim mózgowiu. Około 3-miesięczny okres utrzymywania efektu terapeutycznego potwierdzono również dla leczenia cere w dawce 10 ml/d (Alvarez i wsp., 2006).

Możliwe jest, że długość utrzymywania się efektu terapeutycznego cere zależna jest od czynników genetycznych. Gavrilova i wsp. (2005) ocenili wyniki leczenia rywastygminą i cere pacjentów z łagodną i umiarkowaną AD z genotypem ApoE4(+) i ApoE4(-). W czasie 4-miesięcznego leczenia zaobserwowano znaczącą poprawę kliniczną zarówno w grupie cere jak i rywastygminy, jednakże w grupie cere była ona istotniejsza i stabilniejsza. Pacjenci z genotypem ApoE4(+) nie różnili się odpowiedzią na rywastygminę i cere. Natomiast pacjenci z genotypem ApoE4(-) odpowiadali 3 razy lepiej na cere niż na rywastygminę i poprawa funkcji poznawczych w tej grupie pacjentów utrzymywała się 6,5-krotnie dłużej niż ta uzyskana dzięki terapii rywastygminą.

Do innego randomizowanego, kontrolowanego placebo badania z podwójnie ślełą próbą włączono 192 osoby powyżej 60. roku życia z rozpoznaniem prawdopodobnej AD według kryteriów NINCDS-ADRDA (McKhann i wsp., 1984). W MMSE (Folstein i wsp., 1975) pacjenci uzyskali 10-26 pkt, w MIS (Rosen i wsp., 1980) – < 5 pkt. Grupa cere otrzymywała dożylnie 30 ml/d leku po rozcieńczeniu w 100 ml 0,9% NaCl przez 5 kolejnych dni w tygodniu przez kolejne 4 tygodnie, a pozostałe 95 osób – 0,9% NaCl w odpowiadających objętościach. Funkcje poznawcze i ogólne funkcjonowanie oceniano w 4, 12, 24 tygodnie od rozpoczęcia badania z użyciem skali ADAS-Cog (Mohs i wsp., 1997) i CIBIC+ (Knopman i wsp., 1994). Po 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia obserwowano istotną statystycznie poprawę w skali CIBIC+ w porównaniu z grupą placebo. Nie zaobserwowano jednak poprawy funkcji poznawczych w obydwu grupach. Leczenie cere było dobrze tolerowane, najczęstszymi działaniami niepożądanymi

mi były bóle głowy, dreszcze, spadek masy ciała, lęk (Panniset i wsp., 2002).

URAZOWE USZKODZENIE MÓZGU (TRAUMATIC BRAIN INJURY, TBI)

König i wsp. (2006) objęli kontrolowanym placebo badaniem z podwójnie ślełą próbą w sumie 44 osoby w wieku 19 - 60 lat w pierwszych 6 godzinach od TBI z oceną w skali GCS (Glasgow -Coma -Scale) (Teasdale i Jennet, 1974) od > 4 do < 11 pkt. Przez 21 kolejnych dni połowa pacjentów otrzymywała dożylnie cere w dawce 50 ml/d rozcieńczoną w 50 ml 0,9% NaCl, a druga połowa – dożylnie placebo (0,9% NaCl) w odpowiadających objętościach. Jako kryteria wykluczenia przyjęto ciążę i okres laktacji, poprzedzające uraz stany przewlekłej hipoksemii (np. przewlekłe choroby płuc), cukrzycę leczoną insuliną, ciężkie uszkodzenie wątroby lub nerek (osoczowy poziom kreatyniny < 1,5 mg/dl) występujące zarówno po jak i przed urazem, brak uszkodzenia mózgu uwidocznionego w tomograficznym badaniu głowy, wpływ ponad 6 godzin od urazu. Ciężkość urazu została oceniona w skalach GCS i CGI (Clinical-Global-Impression) (Chase, 1970), a funkcje poznawcze – w SKT (Syndrom-Kurztest) (Overall i Schaltenbrand, 1992). Przy czym oceny dokonano na początku badania, a następnie w 7, 14, 21, 42, 63 dniu badania. Wyjściowo grupy te były zbliżone pod względem wartości parametrów życiowych oraz wyników badań laboratoryjnych. Jednak grupa cere okazała się być nieco młodsza i z mniejszą ilością urazów kwalifikowanych jako ciężkie w GCS (3-8 pkt.) lub pacjentów określanych w GCI jako wyraźnie, ciężko i ekstremalnie ciężko chorych. Badacze nie podają wyników oceny funkcji poznawczych w skali SKT w stanie podstawowym. Grupa cere i placebo różniły się istotnie statystycznie wynikami oceny funkcji poznawczych, poczynając od 7. dnia badania, przy czym najwyraźniej w 2. tygodniu i z wyjątkiem 3. tygodnia zawsze na korzyść grupy cere. Poprawa w punktacji GCS była obserwowana w grupie cere już w pierwszych 2 tygodniach badania.

Innym badaniem objęto pacjentów z TBI umiarkowanymi i ciężkimi. Po 6 miesiącach trwania badania, u 67% pacjentów z grupy cere odnotowano dobre wyniki w skali GOS (Glasgow Outcome Scale) (3-5pkt.) (Jennet i Bond, 1975). Działaniami niepożądanymi, zmuszających do odstawienia leku, nie obserwowano. Badacze podsumowują, iż jest to leczenie bezpieczne i skuteczne, szczególnie wśród starszych pacjentów (Wong i wsp., 2005).

UDAR MÓZGU

Do kolejnego badania z podwójnie ślepą próbą kontrolowanego placebo zakwalifikowano 214 pacjentów z pierwszym w życiu udarem niedokrwiennym mózgu (w obszarze tętnicy mózgu środkowej), w pierwszych 24 godzinach od wystąpienia objawów. Pacjentom z grupy cere przez 21 dni podawano dożylnie 50 ml/d leku. Zarówno grupa cere jak i placebo otrzymywała dodatkowo dobową dawkę 250 mg ASA (acetylosalicylic acid) doustnie i pentoksyfilinę 300 mg na dobę dożylnie. Pacjentów oceniano skalami CNS (Canadian Neurological Scale) (Côté i wsp., 1989), BI (Barthel Index) (Mahoney i Barthel, 1965), CGI (Clinical Global Impression) (Chase, 1970) w 1, 3, 7, 21 dniu badania i po 3 miesiącach od jego rozpoczęcia. Grupa cere uzyskała statystycznie istotną, w porównaniu do grupy placebo, poprawę w zakresie funkcji motorycznych, ocenianych pod koniec badania w skali CNS. Pacjenci, którzy otrzymali cere w pierwszych 6 godzinach od wystąpienia udaru osiągnęli lepsze wyniki w skali CGI w ostrej fazie leczenia. W podgrupie z udarem prawostronnym, podawanie cere skutkowało lepszymi wynikami w BI w porównaniu z grupą placebo. Badacze konkludują, iż cere jest bezpiecznym i efektywnym leczeniem wspomagającym udaru niedokrwiennego mózgu (Ladurner, 2001).

Domżał i wsp. (1995) zakwalifikowali do badania 23 pacjentów w wieku 56-80 lat ze świeżym udarem niedokrwiennym, w obszarze unaczynienia tętnicy środkowej mózgu. Cere podawano dożylnie w dobowej dawce 15 ml, codziennie przez 21 dni. Wykluczono pacjentów w ciężkim stanie ogólnym, wywołanym zaawansowaną niewydolnością krążenia, nerek lub cukrzycą. Nie obserwowano działań niepożądanych cere. Wyjściowy stan neurologiczny opisywano jako stan lekki – niedowład połowiczny ze zdolnością poruszania kończynami i chodzenia; stan średni – zachowane ruchy kończyn, chodzenie niemożliwe lub możliwe z pomocą; stan ciężki – porażenie całkowite i niemożność chodzenia. W grupie cere znalazło się 6 chorych w stanie lekkim, 8 – w średnim, 9 – w ciężkim. Wyniki leczenia klasyfikowano jako: ustąpienie niedowładu lub porażenia i odzyskanie pełnej lub znacznej sprawności kończyn; poprawę – przesunięcie stanu wyjściowego do grupy lżejszej; brak poprawy; pogorszenie; zgon. Ustąpienie objawów odnotowano u 10 chorych, z czego u 1 w stanie ciężkim, u 5 w stanie umiarkowanym, u 4 w stanie lekkim. Poprawa wystąpiła u 3 chorych (1 w stanie lekkim, 1 w stanie średnim, 1 w stanie ciężkim); brak poprawy – u 6 chorych (2 w stanie średnim, 4 w stanie ciężkim); pogorszenie – u 3 chorych; a 1 pacjent zmarł

w czasie prowadzenia badania. Autorzy podają, iż wyniki leczenia cere są porównywalne do tych uzyskanych w grupie 108 pacjentów, przyjmujących nercergolinę (n=20), aminofilinę (n=30), winpocetynę (n=27), gangliozyd GM1 (n=31).

WPŁYW CERE NA ZAPIS ELEKTROENCEFALOGRAFICZNY (EEG)

Rejestrowane w zapisie EEG zwiększenie aktywności fal częstotliwości alfa i beta jest odzwierciedleniem większej aktywności neuronalnej. Z kolei aktywność neuronalna jest zależna od metabolizmu glukozy w ośrodkowym układzie nerwowym (Szeliś i wsp., 1999). Cere zwiększa ekspresję transportera glukozy bariery krew-mózg GLUT1 (Boado i wsp., 1999; Boado, 2001). W poniżej przedstawionych badaniach został oceniony wpływ cere na zapis EEG u osób zdrowych i obciążonych patologią ośrodkowego układu nerwowego. Miarą przyspieszenia lub zwolnienia zapisu qEEG (quantitative EEG) w poniżej przytoczonych badaniach jest odpowiednio, zwiększenie lub zmniejszenie wartości wskaźnika PR (Power Ratio) (Alvarez i wsp., 2008).

Zdrowym osobom starszym, tzn. ze współmiernymi do wieku zaburzeniami funkcji poznawczych, podano jednorazowo doustnie 30 ml cere. Zaskutkowało to uogólnionymi zmianami zapisu EEG w postaci zwiększenia względnej aktywności fal częstotliwości alfa w czasie 1 do 6 godzin od podania leku. Ponadto obserwowano, maksymalnie nasilone w 6 godzinie po podaniu cere, uogólnione zmniejszenie aktywności fal częstotliwości delta. Doustne przyjęcie pojedynczej dawki cere skutkowało istotną statystycznie, w porównaniu z grupą kontrolną – ocenianą w skali ADAS-Cog (Mohs i wsp., 1997), poprawą funkcji poznawczych. Zdaniem autorów badania, cere 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 pytanie, jak podana doustnie cere wywiera w ośrodkowym układzie nerwowym taki sam efekt farmakodynamiczny jak wtedy, gdy jest podawana w formie infuzji lub wstrzykiwań. Według Crooka i wsp. (2005), jedna z pochodnych frakcji peptydowych leku, N-PEP-12, przechodzi przez barierę krew-mózg po podaniu doustnym. Możliwe, że podobne do niej, dotąd niezidentyfikowane frakcje peptydowe cere, wywierają opisywany efekt terapeutyczny. W badaniach, którymi objęto zdrowe osoby starsze, zaobserwowano, że doustne podanie N-PEP-12 skutkuje poprawą w zakresie funkcji po-

znawczych (Alvarez i wsp., 2005; Crook i wsp., 2005) i uogólnionym zmniejszeniem aktywności fal delta (Alvarez i wsp., 2005).

Funke i wsp. (1998) w randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym placebo (0,9% NaCl), badali u zdrowych mężczyzn wpływ cere podawanej dożylnie w dobowych dawkach 10, 30, 50 ml na kontrolowane i indukowane hyperwentylacją niedokrwienie mózgu. Hyperwentylacja służy do wywołania doświadczalnego modelu niedokrwienia mózgu, w którym widoczne jest zwolnienie częstotliwości zapisu EEG i zaburzenia pamięci. W badaniu jako stan podstawowy rozumiany jest stan badanych przyjmujących cere i jeszcze niepoddanych hyperwentylacji. W grupie przyjmującej 10 ml cere w stanie podstawowym obserwowano podwyższoną wartość PR zapisu qEEG, przy czym efekt ten był najsilniej wyrażony w obrębie kory ciemieniowej i rozpoczynał się po 15 min. od podania, osiągał maksimum w 2 godzinie i przemijał z upływem 8 godzin od podania leku. Po hyperwentylacji w tej samej grupie (10 ml cere), obserwowano obniżenie PR w 2 godzinie. Podwyższona wartość PR utrzymywała się nad korą ciemieniową jeszcze w 10 i 11 dniu od podania zarówno 10, 30 jak i 50 ml cere. Łagodne działania niepożądane pojawiały się w grupie przyjmującej 50 ml cere. Obserwowano m.in. niewielkie spadki wartości ciśnienia tętniczego.

Wpływ cere na funkcje poznawcze i zwolnienie zapisu qEEG oceniono w grupie 41 pacjentów w wieku średnio $70,7 \pm 1,6$ lat z łagodnym do umiarkowanie ciężkiego prawdopodobnym otępieniem naczyniowym (Vascular Dementia, VaD) rozpoznany według kryteriów NINDS-AIREN (Roman i wsp., 1993) i punktacją w skali MMSE (Folstein i wsp., 1975) 9-26 pkt. Pacjentów randomizowano do trzech grup, w których dożylnie przez 5 kolejnych dni w tygodniu, przez 4 kolejne tygodnie podawano: 10 ml/d cere; 30 ml/d cere; placebo (0,9% NaCl) w odpowiadających objętościach. Wyjściowo u pacjentów z niższą punktacją w skali ADAS-Cog (Mohs i wsp., 1997), w zapisie EEG obserwowano niższe wartości PR, większą aktywność fal częstotliwości delta i theta, a mniejszą alfa. Tak więc zwolniona czynność w zapisie EEG pozostaje w związku z większym deficytem w zakresie funkcji poznawczych u pacjentów z VaD. Terapia cere w dawce 10 ml istotnie statystycznie, w porównaniu do grupy placebo, poprawiła funkcje poznawcze; a dawki 10 i 30 ml – zredukowały zwolnienie zapisu EEG. Obserwowano dodatnią korelację między wartościami PR a oceną w skali ADAS-Cog (Mohs i wsp., 1997) u pacjentów otrzymujących cere. Podsumowując, w badanej grupie pacjentów z VaD, terapia cere

przyniosła poprawę funkcji poznawczych i zmniejszyła zwolnienie zapisu EEG. Wyniki badania potwierdzają, iż istnieje indukowany podawaniem cere związek między poprawą funkcji poznawczych a redukcją zwolnienia zapisu EEG. Wpływ cere na zapis EEG obserwowano nawet w 10 dni po zaprzestaniu leczenia (Muresanu i wsp., 2008).

Wpływ cere na zapis qEEG analizowano również u pacjentów z TBI umiarkowanym do ciężkiego w ponad rok od odniesienia urazu. Grupę kontrolną stanowiło 20 pacjentów w wieku $29,6 \pm 2,02$ lata. W skali GCS (Teadsale i Jennet, 1974) uzyskiwali średnio 5,5 pkt. W skali GOS natomiast (Glasgow Outcome Scale) (Jennet i Bond, 1975) – średnio 3,25 pkt. Średni czas od odniesienia urazu w tej grupie wynosił 23 miesiące. Grupa poddana leczeniu cere obejmowała z kolei 39 pacjentów w wieku $30,84 \pm 1,82$ lata (GCS – średnio 5,39 pkt; GOS – średnio 3,05pkt). Od czasu urazu upłynęło średnio 21 miesięcy. Zapis qEEG wykonano w podgrupie 20 pacjentów w wieku $31,6 \pm 2,24$ lat (GCS - średnio 5,25pkt; GOS – średnio 3,25pkt), w której od urazu upłynęło średnio 23 miesiące. Zapis qEEG rejestrowano na 2 miesiące przed rozpoczęciem terapii cere, tuż przed rozpoczęciem leczenia i tuż po nim oraz po 3 miesiącach od jego zakończenia. Cere podawano dożylnie w dobowej dawce 30 ml przez 5 kolejnych dni tygodnia przez kolejne 4 tygodnie. Funkcje poznawcze oceniono w skali SKT (Overall i Schaltenbrand, 1992). Wśród pacjentów leczonych cere i u których czas od TBI nie przekroczył 2 lat zaobserwowano istotnie statystycznie, w porównaniu z grupą kontrolną, zwiększenie aktywności fal o częstotliwości alfa i beta, a zmniejszenie – delta i theta. Efekt ten utrzymywał się w zapisie rejestrowanym po trzech miesiącach od zakończenia leczenia i wiązało się to z poprawą w zakresie uwagi i pamięci operacyjnej (Alvarez i wsp., 2008).

INNE BADANIA

Do otwartego badania klinicznego zakwalifikowano 6 pacjentów z postępującym porażeniem nadjądrowym w wieku średnio 67,8 lat, ze średnim czasem trwania choroby 3,8 lat. Cere w dawce dobowej 10 ml podawano dożylnie przez 20 kolejnych dni co 2 miesiące w czasie kolejnych 6 miesięcy. Nie obserwowano działań niepożądanych cere. Pacjenci w czasie badania nie przyjmowali lewodopy i agonistów dopaminy. Dokonano oceny w skali PSPRS (Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale) (Golbe i Ohman-Strickland, 2007) na początku i końcu badania. Jeden pacjent zmarł z powodu ostrego zespołu wieńcowego.

Spośród pozostałych 5, u 2 obserwowano spowolnienie postępu choroby, a u 3 – niewielkie pogorszenie. Badacze konkludują, iż skuteczność cere w badanej grupie była niewielka, jednak podkreślają, iż ich zdaniem stan wszystkich pacjentów był lepszy niż można by się tego spodziewać po kolejnych 6 miesiącach trwania choroby (Mubaidin i wsp., 2003).

Leczenie cere zastosowano również u dzieci w wieku 2-8 lat z dziecięcym autyzmem (n=19) i zespołem Aspergera (n=8). Pacjenci otrzymali 10 iniekcji domięśniowych i okołonерwowych (0,1 ml/d przez 5 dni). Pozytywne skutki terapii (m.in. poprawa w zakresie funkcji językowych, motorycznych) zostały odnotowane u wszystkich pacjentów z zespołem Aspergera i u 89% pacjentów z autyzmem. Objawów niepożądanych cere nie obserwowano. Poprawa funkcji poznawczych była istotnie statystycznie większa w grupie chorych na zespół Aspergera (Krasnoperova i wsp., 2003).

Ostatnie z doświadczeń własnych autorów wiążą się ze stosowaniem cere w leczeniu dwóch pacjentów z zespołem amnestycznym (APA, 1994; WHO, 1992). U pierwszego z nich, 49-letniego pacjenta, zespół amnestyczny rozwinął się po nagłym zatrzymaniu krążenia (NZK) w mechanizmie migotania komór. Po upływie 1,5 miesiąca od NZK przeprowadzono dwa cykle leczenia cere w odstępie około 6 miesięcy. W trakcie każdego z nich, cere w dobowej dawce 10 ml podawano w formie infuzji i wstrzykiwań (w zależności od zdolności pacjenta do współpracy) przez 5 kolejnych dni w tygodniu przez kolejne 4 tygodnie. Leczenie nie przyniosło jednak poprawy w zakresie funkcji poznawczych, które oceniono na początku i końcu obydwu cykli leczenia za pomocą Montrealskiej skali oceny funkcji poznawczych (Montreal Assessment Cognitive, MoCA) (Talarowska i wsp., 2010). Nie obserwowano również poprawy codziennego funkcjonowania w szpitalnym oddziale. Po pierwszym cyklu leczenia, opiekun pacjenta wyraził opinię, iż jego zdaniem wydłuża się czas zapamiętywania nowej informacji. Nie znalazło to jednak potwierdzenia w obserwacjach klinicysty podczas kolejnej hospitalizacji. U drugiego, 42-letniego pacjenta, zespół amnestyczny rozwinął się po incydencie krwawienia podpajęczynówkowego z tętnicy łączącej przedniej mózgu. W pięć tygodni później rozpoczęto pierwszy z czterech dotąd przeprowadzonych cykli leczenia cere, którą podawano w dobowej dawce 10 ml w formie wstrzykiwań i infuzji przez 5 kolejnych dni w tygodniu w czasie kolejnych 4 tygodni. Odstęp czasowy między kolejnymi cyklami leczenia wynosił średnio 7 miesięcy. Niestety również w przypadku tego pacjenta nie obserwowano znaczącej poprawy funkcji

poznawczych, ocenianych podczas kolejnych hospitalizacji za pomocą testów: Kreślenia Drogi Reitana (Alexander i wsp., 2005), Stroopa (Spapé i Hommel, 2008), Fluencji Słownej (Vlaar i Wade, 2003), Wzrokowo-Motorycznego Gestalt L. Bender (Bender, 1998), Pamięci Figur Geometrycznych A. Bentona (Sivan, 1996) oraz Krzywej Uczenia się Łurii (Wolfram i wsp., 1986; Łuria, 1976). Ze względu na sugerowane, utrzymujące się nawet przez kilka miesięcy, działanie neurotroficzne cere, stan funkcji poznawczych pacjentów jest nadal obserwowany. Producent leku informuje bowiem, iż terapię powinno się prowadzić aż do zaniku korzyści z leczenia (<http://cere.pl/dla-lekarzy/charakterystyka-produktu/>).

PODSUMOWANIE

Nie poznany skład i farmakokinetyka cere sprawiają, że jej zastosowanie w leczeniu neurologicznych i psychiatrycznych jednostek chorobowych jest szeroko dyskutowane i nadal poddawane ocenie w badaniach doświadczalnych i klinicznych. Wyniki badań na zwierzętach są zachęcające, a dodatkowo sugerują możliwe mechanizmy działania cere, niejednokrotnie potwierdzające teoretyczną zasadność jej stosowania w wybranych jednostkach chorobowych. Zdania, co do klinicznej skuteczności leku są podzielone. Według autorów wynika to z istotnych różnic charakterystyk badanych grup, a zwłaszcza zaawansowania zaburzeń funkcji poznawczych i codziennego funkcjonowania w stanie podstawowym, być może wieku pacjentów i wielkości upływu czasu od szeroko rozumianego urazu, wywołującego zaburzenia funkcji ośrodkowego układu nerwowego. Z analizowanego piśmiennictwa wynika, że jest to leczenie bezpieczne. Dodatkowo przeciwwskazań do stosowania cere jest niewiele. Stanowią je padaczka, ciężkie upośledzenie czynności nerek i nadwrażliwość na składniki preparatu (<http://cere.pl/dla-lekarzy/charakterystyka-produktu/>). Leczenie pacjentów z zespołami organicznymi, metabolicznymi i neurodegeneracyjnymi mózgu jest leczeniem trudnym, niejednokrotnie nieskutecznym. Należy więc rozważyć każdą dostępną możliwość terapii. Mimo że brak jest zgodności, co do klinicznej skuteczności cere, to wobec potwierdzanego dotąd bezpieczeństwa leczenia i niewielu przeciwwskazań do stosowania, uważamy, że warto wziąć pod uwagę zastosowanie cere jako leczenie wspomagające pacjentów z zespołami organicznymi, metabolicznymi i neurodegeneracyjnymi mózgu.

Brak konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

1. Alexander NB, Ashton-Miller JA, Giordani B, Guire K, Schultz AB. Age differences in timed accurate stepping with increasing cognitive and visual demand: a Walking Trail Making Test. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60 (12): 1558-1562.
2. Alvarez XA, Cacabelos R, Laredo M, Couceiroa V, Sampedro C, Varela M i wsp. 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.
3. Alvarez XA, Corzo L, Laredo M, Sampedro C, Cacabelos R, Windisch M, Moessler H, Crook TH. 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.
4. Alvarez XA, Lombardi VR, Corzo L, Perez P, Pichel V, Laredo M i wsp. Oral Cerebrolysin enhances brain alpha activity and improves cognitive performance in elderly control subjects. *J Neural Transm Suppl* 2000; 59: 315-328.
5. Alvarez XA, Sampedro C, Figueroa J, Tellado I, González A, García-Fantini M i wsp. 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: 683-692.
6. APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Appendix B. 4th ed. DC: APA, Washington 1994.
7. Baker WF. Thrombolytic therapy: current clinical practice. *Hematol Oncol Clin* 2005; 19: 147-181.
8. Bender L. Wzrokowo-Motoryczny Test Gestalt. Pracownia Testów Psychologicznych PTP, Warszawa 1998.
9. Boado R, Dafang W, Windisch M. In vivo upregulation of the blood-brain barrier GLUT-1 glucose transporter by brain derived peptides. *Neurosci Res* 1999; 34: 217-224.
10. Boado RJ. Amplification of blood-brain barrier GLUT1 glucose transporter gene expression by brain-derived peptides. *Neurosci Res* 2001; 40 (4): 337-342.
11. Chase C. National Institute of Mental Health. 12-CGI. Clinical global impressions. In: Guy W (ed). EDCEU Assessment in psychopharmacology. Rockville, Maryland 1970, ss. 217-222.
12. Côté R, Battista RN, Wolfson C. The Canadian Neurological Scale: Validation and reliability assessment. *Neurology* 1989; 39: 638.
13. Crook TH, Ferris SH, Alvarez XA, Laredo M, Moessler H. Effects of N-PEP-12 on memory among older adults. *Int Clin Psychopharmacol* 2005 Mar; 20 (2): 97-100.
14. Domżał T, Zaleska B. Cerebrolyzyna w leczeniu niedokrwiennych udarów mózgowych. *Neur Neurochir Pol* 1995; 29 (3): 325-331.
15. Eder P, Reinprecht I, Schreiner E, Skofitsch G, Windisch M. Increased density of glutamate receptor subunit 1 due to Cerebrolysin treatment: an immunohistochemical study on aged rats. *Histochem J* 2001; 33 (11-12): 605-612.
16. Folstein M, Folstein S, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198.
17. Funke M, Fiehler J, Mewes I, Eiselt M, Rother I, Windisch M. Dose-dependent effects of Cerebrolysin on EEG and short-term memory of healthy volunteers during control and hyperventilation induced cerebral ischemia. *J Neural Transm Suppl* 1998; 53: 385-398.
18. Gavrilova SI, Kolykhalov IV, Korovaitseva GI, Zharikov GA, Kalyn la B, Selezneva ND. ApoE genotype and efficacy of neurotrophic and cholinergic therapy in Alzheimer's disease. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2005; 105: 27-34.
19. Golbe LI, Ohman-Strickland PA. A clinical rating scale for progressive supranuclear palsy. *Brain* 2007; 130 (6): 1552-1565.
20. 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.
21. Grotta JC, Burgin WS, El Mitwalli A, Long M, Campbell M, Morgenstern LB i wsp. Intravenous tissue-type plasminogen activator therapy for ischemic stroke – Houston experience 1996 to 2000. *Arch Neurol* 2001; 58: 2009-2013.
22. Gschanes A, Valouskova 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): 1319-27.
23. Haninec P, Houstava L, Stejskal L, Dubový P. Rescue of rat spinal motoneurons from avulsion-induced cell loss by intrathecal administration of IGF-I and Cerebrolysin. *Ann Anat* 2003; 185: 233-238.
24. 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.
25. Jennet B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. A practical scale. *Lancet* 1975; 1: 480-484.
26. Knopman DS, Knapp MJ, Gracon SI, Davis CS. The clinician interview-base impression: a clinician's global change rating scale in Alzheimer's disease. *Neurology* 1994; 44: 2315-2321.
27. König P, Waanders R, Witzmann A, Lanner G, Haffner Z, Haninec P i wsp. Cerebrolysin in Traumatic Brain Injury – A Pilot Study of a Neurotrophic and Neurogenic Agent in the Treatment of Acute Traumatic Brain Injury. (Translation by P. König). *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 2006; 7 (3): 12-20.
28. 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.
29. Ladurner G. Neuroprotection in Acute Ischaemic Stroke. *Stroke* 2001; 32: 323.
30. Lombardi VR, Windisch M, García M, Cacabelos R. Effects of Cerebrolysin on in vitro primary microglial and astrocyte rat cell cultures. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1999; 21 (5): 331-338.
31. Luria A. Podstawy neuropsychologii. PZWL, Warszawa 1976.
32. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J* 1965; 14: 61-65.
33. McKhann G, Drachman D, Folstein M. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 39-44.
34. Mohs RC, Knopman D, Petersen RC, Ferris SH, Ernesto C, Grundman M i wsp. Development of cognitive instruments for use in clinical trials of antidementia drugs: additions to the Alzheimer's disease assessment scale that broaden its scope. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11: 13-21.
35. Mubaidin A, Shurbaji A, Hadid A, Shishanii N. Cerebrolysin in Steel: Richardson-Olszewski Syndrome. *The Internet J Neurol* 2003; 2 (1).
36. Muresanu DF, Alvarez XA, Moessler H, Buia M, Stan A, Pintea D i wsp. A pilot study to evaluate the effects of Cerebrolysin on cognition and qEEG in vascular dementia: Cognitive improvement correlates with qEEG acceleration. *J Neurol Sci* 2008; 267: 112-119.
37. Overall JE, Schaltenbrand R. The SKT neuropsychological test battery. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1992; 5: 220-227.
38. Panisset M, Gauthier S, Moessler H, Windisch M. Treatment of Alzheimer's disease; a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with a neurotrophic agent. *Neurobiology of Aging* 2000; 21: 28.

39. Panniset M, Gauthier S, Moessler H, Couceiro V, Sampedro C, Varela M i wsp. Cerebrolysin in Alzheimer's disease: a randomized, double blind, placebo-controlled trial with a neurotrophic agent. *J Neural Transm* 2002; 109: 1089-1104.
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: 1313-1327.
41. Rockenstein E, Torrance M, Mante M, Adame A, Paulino A, Rose JB i wsp. Cerebrolysin decreases amyloid-beta production by regulating amyloid protein precursor maturation in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* 2006; 83 (7): 1252-1261.
42. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH i wsp. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43 (2): 250-260.
43. Rosen WG, Terry RD, Fuld P. Pathological verification of ischemia score in differentiation of dementias. *Ann Neurol* 1980; 7: 486-488.
44. Ruether E, Husmann R, Kinzler E, Diabl E, Klingler D, Spatt J i wsp. 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.
45. Ruether 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: 815-829.
46. Safarova ER, Shram SI, Grivennikov IA. Trophic effects of nootropic peptide preparations cerebrolysin and semax on cultured rat pheochromocytoma. *Bull Exp Biol Med* 2002; 133: 401-403.
47. Schauer E, Wronski R, Patockova J, Moessler H, Doppler E, Hutter-Paier B i wsp. Neuroprotection of Cerebrolysin in tissue culture models of brain ischemia: post lesion application indicates a wide therapeutic window. *J Neural Transm* 2006; 113: 855-868.
48. Schellinger PD, Kaste M, Hacke W. An update on thrombolytic therapy for acute stroke. *Curry Opin Neurol* 2004; 17: 69-77.
49. Schwab M, Schaller R, Bauer R, Zwiener U. Morphofunctional effects of moderate forebrain ischemia combined with short-term hypoxia in rats-protective effects of Cerebrolysin. *Exp Toxicol Pathol* 1997; 49 (1-2): 29-37.
50. Sivan A.B. Test Pamięci Wzrokowej Bentona. Podręcznik. Pracownia Testów Psychologicznych PTP, Warszawa 1996.
51. Spapé M, Hommel B. He said, she said: Episodic retrieval induces conflict adaptation in an auditory Stroop task. *Psychonomic Bulletin & Review* 2008; 15: 1117-1122.
52. Sun B, Halabisky B, Zhou Y, Palop JJ, Yu G, Mucke L, Gan L. Imbalance between GABAergic and Glutamatergic Transmission Impairs Adult Neurogenesis in an Animal Model of Alzheimer's Disease. *Cell Stem Cell* 2009 Dec 4; 5 (6): 624-633.
53. Szelies B, Mielke R, Kessler J, Heiss WD. EEG power changes are related to regional cerebral glucose metabolism in vascular dementia. *Clin Neurophysiol* 1999; 110 (4): 615-20.
54. Talarowska M, Berent D, Orzechowska A, Zboralski K, Gałęcki P. Skala MoCA w diagnostyce zespołu amnestycznego – opis przypadku. *Psych Pol.* Przyjęto do druku 2010 r.
55. Tatebayashi Y, Lee MH, Li L, Iqbal K, Grundke-Iqbal I. The dentate gyrus neurogenesis. A therapeutic target for Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2003; 105: 225-232.
56. Teasdale G, Jennet B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2: 81-84.
57. Veinbergs I, Mante M, Mallory M, Masliah E. Neurotrophic effects of Cerebrolysin in animal models of excitotoxicity. *Neural Transm Suppl* 2000; 59: 273-280.
58. Vlaar A, Wade D. Verbal fluency assessment of patients with multiple sclerosis: test-retest and inter-observer reliability. *Clin Rehabil* 2003; 17: 756-764.
59. Wang Y, Tesfaye E, Yasuda RP, Mash DC, Armstrong DM, Wolfe BB. Effects of post-mortem delay on subunits of ionotropic glutamate receptors in human brain. *Brain Res Mol Brain Res* 2000; 80: 123-131.
60. Wardlaw JM, Sandercock PAG, Berge E. Thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke – where do we go from here? A cumulative meta-analysis. *Stroke* 2003; 34: 1437-1442.
61. WHO. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Description and Diagnostic Guidelines. Geneva, 1992.
62. Wolfram H, Neumann J, Wiczorek V. Psychologische Leistungstests in der neurologie und psychiatrie. VEB Georg Thieme, Leipzig 1986.
63. Wong GKC, Zhu XL, Poon WS. Beneficial effect of cerebrolysin on moderate and severe head injury patients: result of a cohort study. *Acta Neurochir Suppl* 2005; 95: 59-60.
64. Wronski R, Tompa P, Hutter-Paier B, Crailsheim K, Friedrich P, Windisch M. Inhibitory effect of a brain derived peptide preparation on the Ca⁺⁺-dependent protease, calpain. *J Neural Transm* 2000; 107 (2): 145-157.

Adres korespondencyjny:

Dominika Berent

Klinika Psychiatrii Dorosłych

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

ul. Aleksandrowska 159

91-229 Łódź

tel. 42 652 94 01, w. 343, 430; fax 42 640 50 58

e-mail: dominikaberent@poczta.fm
