

EFICIENȚA TRATAMENTULUI CU CEREBROLYSIN LA PACIENȚII CU ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC ÎN TERITORIUL ARTEREI CEREBRALE MIJLOCII

D.F. Mureșanu¹, I. Mărginean¹, D. Jurcici²

¹*Clinica de Neurologie, UMF Cluj-Napoca, ²Sveti Duh Hospital, Zagreb, Croația*

ABSTRACT

In the first part of this scientific work we referred shortly to neurotrophic factors and afterwards we presented the results of the randomized, double-blind, placebo-controlled study. Koppi et al. studied the efficacy of Cerebrolysin on an experimental group of 318 patients with acute ischemic stroke which was compared with a controlled group of 100 patients.

The conclusion of their study was that Cerebrolysin treatment is much more efficient if therapy is initiated within the first seven days after the ischemic stroke occurred.

Starting from these results we carried out this study on a group of 60 patients with middle cerebral artery ischemic stroke, which were hospitalized during the first 24 hours after stroke. The experimental group received 30 ml i.v. infusion of Cerebrolysin, 30 days, associated to the conventional treatment prescribed in our clinic.

The control group received only conventional treatment. Both groups received treatment within the first 24 hours.

The results' quantification was performed using the follow methods:

1. Computerized EEG on 1st, 7th and 30th day of hospitalization.
2. On 1st, 7th and 30th day: we evaluated the muscular power using the scale for muscular deficiency, sensitivity – the scale for the quantification of the troubles of sensitivity, minimental test (Folstein) for cognitive performances, van Allen aphasia test and Clinical Global Impression.

Cerebrolysin treatment leads to significant improvement of muscular power in all movements, but this was statistically significant for arm and forearm flexion and thumb forefinger etwee. The Cerebrolysin treatment also leads to statistically significant improvements of cognitive performances (MMS) and clinical global impression.

Rezultatele a numeroase experiențe pe animale au demonstrat că factorii neurotrofici au un efect neuroprotector în ischemia cerebrală.

Zonele din creier cele mai sensibile la ischemie sunt ariile CA1 și CA2 din hipocamp (Pechan și col. 1996).

Ischemia cerebrală (5 minute) determină lezarea terminațiilor colinergice din hipocamp, fenomen care precede moartea celulară întârziată (apoptoza) a celulelor piramidale din aria CA1.

Ishimaru et al. (1998) a studiat efectele NGF asupra terminațiilor colinergice lezate prin mecanism ischemic. Perfuzia continuă de NGF 0,5 microgr/zi intraventriculocerebral (I.V.C.), 14 zile, (înainte, în cursul celor 5 minute de ischemie și după ischemie) împiedică scăderea concentrației Ach-transferazei. Tratamentul a fost ineficient dacă infuzia de NGF a fost efectuată numai 7 zile (Ishimara și col. 1998). Autorii au ajuns la concluzia că leziunile determinate de ischemie se produc datorită unei deficiențe de NGF endogen și că NGF poate fi util în tratamentul accidentelor vasculare cerebrale.

Pechan și col. (1996) în experiențe pe şobolani cu ischemie globală tranzitorie a creierului anterior au studiat efectul neuroprotector al NGF asupra celulelor

piramidale din hipocamp. Autorii au implantat fibroblaste modificate genetic care secretau cantități mari de NGF între ariile hippocampale CA1 și CA2. După 7 zile s-a provocat ischemie cerebrală tranzitorie a creierului anterior prin ligatura carotidei 10 minute. Animalele au fost sacrificiate la 7 zile după ischemie. În ariile CA1 și CA2 din emisferă în care au fost implantăti fibroblasti care secretau NGF, numărul neuronilor normali a fost semnificativ mai mare decât în emisferă fără grefă de fibroblasti sau cu grefă de fibroblasti nemodificați genetic.

Yamashita și col. (1997) au efectuat ocluzia permanentă a arterei cerebrale mijlocii (ACM) la şobolani. Imediat după ocluzie au injectat factorul neurotrofic obținut din creier BDNF (brain derived neurotrophic factor) în teritoriul vascularizat de ACM cu o minipompă osmotică (1 microgram/oră 24 h), după care animalele au fost sacrificiate. S-a constatat o reducere a volumului infarctului cu 33% în comparație cu lotul martor. În concluzie, BDNF poate limita dimensiunea infarctului după ocluzia permanentă a ACM.

Leziunile hipoxic-ischemice, după asfixie perinatală, sunt o problemă frecventă în clinică pentru care

nu există un tratament eficient. Neurotrofinele, ca de exemplu BDNF, pot salva neuronii, fiind capabile să reacționeze împotriva morții celulare întârziate (apoptoză).

Cheng și col. (1997) au constat că o singură injecțare în ventriculii cerebrali de BDNF la şobolanii de 7 zile determină o rapidă și puternică fosforilare a receptorilor TrkB (receptori pentru BDNF denumiți receptori tirozin-kinază) în multiple regiuni ale creierului. BDNF protejează marcat împotriva leziunilor provocate de hipoxia-ischemia creierului. La animalele de 7 zile BDNF reduce pierderea de neuroni cu 90% când este administrat imediat înaintea hipoxiei-ischemiei și cu 50% când este administrat imediat după hipoxie-ischemie.

Datorită acțiunilor sale neuroprotectoare asupra creierului în dezvoltare, BDNF reprezintă o speranță în tratamentul asfixiei și a altor forme de leziuni acute din perioada perinatală.

Factorul neurotrofic obținut (derivat) din celulele gliale GDNF (Glial cell line-derived neurotrophic factor) este un factor recent descoperit despre care s-a demonstrat că posedă efecte neurotrofice importante asupra multor populații de neuroni.

Wang și col. (1997) au studiat efectele GDNF asupra degenerării neuronale induse de ocluzia tranzitorie a ACM. Autorii au raportat că injectarea intraventriculocerebrală sau intraparenchimatoasă de GDNF protejează energetic emisferele cerebrale împotriva leziunilor determinate de ocluzia ACM. În plus, creșterea oxidului nitric (NO) care are loc în cursul ocluziei ACM și a reperfuziei este blocată aproape complet. În concluzie, această proteină poate avea în viitor un rol important în tratamentul bolilor cerebro-vasculare ischemice.

Experimentele pe animale au demonstrat că și următorii factori au efecte neuroprotectoare în condiții de ischemie:

- Factorul de creștere a fibroblastilor (Basic fibroblast growth factor) (BFGF) (Bethel și col. 1997);
- Midkina (Midkine) (MK) (Miyashivo și col. 1998);
- Factorul de stimulare a coloniilor (Colony Stimulating Factor 1) (CSF 1) (Fedoroff și col. 1997);
- Factorul de creștere a epidermului (Epidermal Growth Factor) (EGF) (Peng și col. 1998);
- Factorul de creștere a hepatocitelor (Hepatocyte Growth Factor) (HGF) (Miyazava și col. 1998);
- Factorul derivat din trombocite (Platelet Derived Growth Factor) (PDGF) (Krupinski și col. 1997);
- BDNF (1999), NT3-NT4 (2000);
- Factorii neurotrofici dependenți de activitate (2003).

Factorii neurotrofici reprezintă una dintre cele mai mari speranțe în tratamentul multor boli neurologice

având în vedere rezultatele fascinante ale cercetărilor experimentale.

Din nefericire, factorii neurotrofici naturali sunt proteine cu greutate moleculară mare care nu trec prin bariera hematoencefalică. În experiențe pe animale, factorii neurotrofici sunt eficienți numai dacă sunt administrati intraventriculocerebral.

Pentru a depăși acest impediment au existat și continuă să existe preocupări pentru identificarea unor substanțe cu efect neurotrofic cu moleculă mică care trec prin bariera hematoencefalică.

Kruttgen și col (1997) au studiat rolul biologic al porțiunii terminale carboxilice din molecula NGF în experiențe pe celule PC-12, derivate din medulosuprarenală.

Având la dispoziție NGF-uri codificate de gene cu mutații punctiforme în regiunea COOH terminală, autorii au studiat efectul acestora asupra celulelor PC-12 în culturi; au constatat că regiunea din NGF formată din resturile de aminoacizi 111-115 situată la extremitatea COOH este cea care se leagă de receptorul Trk-A și p75 (care sunt receptori pentru NGF) determină fosforilarea tirozinei din constituția receptorului Trk-A și induce astfel creșterea prelungirilor și diferențierea la celulele PC-12.

În concluzie, fragmentul polipeptidic format din resturile de aminoacizi 111-115 este responsabil de activitatea biologică a NGF.

Fragmente active au fost identificate și la alte polipeptide cu efecte biologice, de exemplu la gastrină, care este formată din 17 aminoacizi, fragmentul activ fiind reprezentat din ultimii 4 aminoacizi. În practica medicală, pentru stimularea secreției gastrice se utilizează pentagastrina formată din 5 aminoacizi.

După descoperirea NGF de către Levi-Montalcini, au fost descriși o mulțime de factori neurotrofici și numărul lor este în continuă creștere.

În creier, în special în celulele gliale, pe lângă NGF mai sunt sintetizați și alți factori neurotrofici, ca: factorul neurotrofic derivat din creier BDNF, NT-3, NT-4, factorul de bază de creștere a fibroblastilor (b-FGF), factorul neurotrofic derivat din celulele gliale (GDNF). Mai recent au fost identificați și Neurturin (Mueckroth, 1997), Persephin (Milbrand și col, 1998), Activin (Tanggaguchi, 1997), Midkina (Mishima, 1997), Sapsinele A, B, C și D (O'Brien, 1995), factorii neurotrofici dependenți de activitate (2003).

TRATAMENTUL CU CEREBROLYSIN ÎN ACCIDENTELE CEREBRALE VASCULARE ISCHEMICE (AVCI)

Kopi și Barolin (1996) au tratat 100 de pacienți cu AVCI în teritoriul arterei cerebrale mijlocii cu Cere-

brolysin (50 ml/ zi), 21 de zile, asociat la tratamentul de hemodiluție convențional cu Dextran – 40.

La grupul martor format din 318 pacienți s-a administrat numai Dextran – 40.

Cuantificarea rezultatelor la cele două grupuri (martor și experimental) s-a efectuat prin utilizarea Scalei de Neuroreabilitare Barolin (Barolin's Neurorehabilitation Scale).

La grupul tratat cu Cerebrolysin s-a constatat o ameliorare semnificativă a performanței la itemii: „contact social” ($p < 0,041$), „comunicare verbală” ($p < 0,005$), „aptitudini profesionale” ($p < 0,003$), „capacitatea intelectuală” ($p < 0,061$), „autoîngrijire” și coeficientul global al funcțiilor. Ameliorarea a fost evidentă la pacienții cu AVCI în emisfera dominantă și mai puțin evidentă la cei cu AVCI în emisfera nedominantă. Performanța funcțiilor la grupul martor s-a ameliorat nesemnificativ.

Într-un studiu ulterior, același grup de cercetători (Barolin, Kopi și Kaepeller, 1996), utilizând datele din lucrarea de mai sus, au comparat rezultatele obținute la pacienții la care tratamentul a fost inițiat în primele 7 zile de la debutul AVCI, cu rezultatele obținute la pacienții la care tratamentul a fost inițiat după 14 zile de la debutul AVCI.

S-a constatat că ameliorarea scorului la itemii Scalei de Neuroreabilitare Barolin a fost statistic semnificativă numai la grupul la care tratamentul a fost inițiat în primele 7 zile de la debutul AVCI. La grupul la care tratamentul a fost inițiat după 14 zile de la debutul AVCI, rezultatele au fost nesemnificative.

În concluzie, cu cât tratamentul este inițiat mai devreme, cu atât rezultatele obținute sunt mai bune. Pe baza rezultatelor de mai sus se poate afirma că

Barolin și col. (1996), au introdus noțiunea de „fereastră terapeutică” în tratamentul cu Cerebrolysin al AVCI. Pornind de la această constatare, în prezentul studiu am administrat Cerebrolysin începând din primele 24 de ore de la debutul AVCI.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a fost efectuat pe un grup de 30 pacienți cu AVCI în teritoriul arterei cerebrale mijlocii (ACM), care au fost internați în clinica noastră, în primele 24 de ore de la debutul accidentului și cărora li s-a administrat Cerebrolysin 30 ml/zi asociat la tratamentul convențional prescris în mod curent în clinică.

La un alt grup de pacienți care au îndeplinit aceleași criterii s-a prescris numai tratamentul convențional (grupul martor). După internare și stabilirea diagnosticului clinic, pacienții au fost incluși în unul dintre cele două grupuri conform regulii 1-1, 2-2, care s-a repetat cu scopul randomizării.

Criteriile de includere/excludere

Inițial pacienții au fost inclusi în unul dintre cele două grupuri pe baza examenului clinic la internare.

Dacă examinările paraclinice (tomografia computerizată) au infirmat diagnosticul sau au evidențiat prezența unei boli asociate (insuficiență hepatică sau renală), pacientul a fost exclus din lot și înlocuit cu următorul pacient internat.

Programul tratamentului și al investigațiilor clinice și paraclinice

Medicamentul studiat:

Cerebrolysin 30 ml/zi timp de 30 de zile.

Tabelul 1

Criterii de includere:	Vârstă: Pacienți în vîrstă de 40-75 ani
	Internări în primele 24 ore de la debutul accidentului vascular cerebral
Criterii de excludere	Apariția accidentului vascular cerebral în alte teritorii decât în cele irigate de artera cerebrală medie;
	Accidente cerebrale vasculare sunt produse de o cauză diferită de ischemie • coma; • afazia severă; • boli asociate (renale, insuficiență hepatică).

Tabelul 2

Protocolul de studiu

Prima decadă	A doua decadă	A treia decadă
Ziua 1	Ziua 7	Ziua 30
Includere/Excludere		Impresia Clinică Globală
Laborator ziua 1	Examinare CT	Laborator ziua 30
EEG computerizat ziua 1		EEG computerizat ziua 1
Scala pentru nivelul de conștiință		Scala pentru nivelul de conștiință
Scala cu date pentru deficiența musculară (hemipareză-hemiplegie)		Scala pentru forță musculară
Scala de quantificare a afectării senzitive ziua 1		Scala pentru afectarea senzitivă (ziua 30)
MMSE (Folstein) – ziua 2		MMSE (Folstein modificat)
Testul pentru afazie		Testul pentru afazie
Van Allen – ziua 2		Van Allen – ziua 30
EEG computerizat ziua 7	Investigațiile au fost eșantionate pe câteva zile pentru a nu stresa pacientul	

EXPLORĂRI PARACLINICE

1. EEG Computerizat (efectuat în zilele 1, a 7-a și a 30-a).
2. Tomografie computerizată (în scopul stabilirii diagnosticului etiologic și topografic).

Tabelul 3

Metode clinice și paraclinice de investigație

Teste clinice și psihologice:

1. Scala nivelului conștienței (Gorgos 1985). Valorile procentuale ale scalei au fost stabilită de autor.
2. Scala deficitului de forță musculară acceptată pe plan internațional și utilizată în clinica noastră.
3. Scala tulburărilor de sensibilitate obiectivă întocmită de autor.
4. Mini Mental Status (MMS Folstein)
5. Testul pentru afazie Van Allen
6. Impresia clinică globală (EBWE 1994)

Tabelul 4

Scala nivelului conștienței

4. Fără tulburări de conștiență	100%
3. Obtuzia: bradipsihie, hipoprosezie, în special spontane, scăderea proceselor de gândire, lentoare în înțelegerea întrebărilor și formularea răspunsurilor	75%
2. Torpoarea bradikinezie,dezorientare temporo-spațială, scăderea participării afective, stări de somnolență	50%
1. Soporul: stare de somnolență patologică în care menținerea contactului cu ambianța este foarte dificilă	25%
0. Suspendarea completă a conștienței	0%

Tabelul 5

Scala nivelului deficitului de forță musculară

5. Forță musculară normală
4. Mișcările normale sunt posibile, dar forța de contracție poate fi învinsă de examinator
3. Mișcări în limite normale împotriva gravitației, dar nu sunt posibile împotriva unei rezistențe adăugate
2. Mișcări posibile numai când gravitația nu acționează
1. Nici o mișcare nu este posibilă
0. Fără nici o mișcare

Analize curente de laborator.

Observații:

1. În cazul în care pacientul nu reușește la itemul „attenție“ și „calcul“ se va face o pauză de 5 minute înainte de repetarea celor 4 cuvinte învățate.
2. Din testul original a fost exclus itemul care necesită efectuarea unui desen în scopul adaptării testului la condițiile pacienților cu AVC ischemic.

Pe baza datelor din fișele de evoluție ale foii de observație, cu ajutorul scalei Ebewe, s-a cuantificat gradul de ameliorare sau agravare după efectuarea tratamentului cu Cerebrolysin.

INVESTIGAȚII DE LABORATOR

1. **EEG computerizat:** s-a efectuat în prima, a 7-a și a 30-a zi.

Aparatul a fost programat să înregistreze pe perioade de 256 secunde. După o inspectare atentă au fost alese epoci fără artefacte de 2 secunde pe parcursul cărora se înregistrează 512 date (puncte). Aceste intervale au fost prelucrate cu Transformata Fourier rapidă. S-a calculat puterea spectrală pe benzile de frecvență tradiționale: delta (0,5 Hz – 4 Hz), teta (4,5 Hz – 8,0 Hz), alfa (8,5 Hz – 12 Hz), beta (12,5 – 32 Hz).

Influența Cerebrolysinului asupra traseului EEG a fost cuantificată cu ajutorul datelor primare furnizate de aparat. Aparatul afișează un tabel cu puterea absolută în microV²/Hz, puterea relativă în procente și frecvența medie.

Au fost luate în calcul canalele care recoltează potențiale din teritoriile irrigate de artera cerebrală mijlocie, și anume F4, C4, P4, F8, T4 în cazurile în care infarctul a fost localizat în dreapta sau F3, C3, P3, F7,

Tabelul 6

Scala tulburărilor de sensibilitate obiectivă pe hemicorpul afectat

A. Elementară	1. Superficială (se face comparație între partea stângă și dreaptă)	a. Tactilă	0. hemihipoestezia sau anestezia (H or A) pe un hemicorp 1. H sau A la nivel facial, brahial sau crural incluzând un hemicorp 2. H sau A la nivel facial, brahial sau crural excludând un hemicorp 3. Numai mâna sau jumătate de față și numai gamba și piciorul 4. Sensibilitate tactilă normală
	2. Sensibilitatea profundă	b. Dureroasă	Se va cuantifica în același mod ca sensibilitatea tactilă – la membrul superior – degetul inelar – la membrul inferior – degetul mare (halucele)
		b. Nivelul: timpul de percepție va fi măsurat	– la membrul superior (stiloradial) – la membrul inferior (maleola internă)
B. Sintetică obiectivă (numai la membrul superior)		Stereognosia	– patru obiecte: un stilou, o cheie, un lacăt, o bucată cauciuc
		Dermolexia	– patru figuri, de exemplu: 9, 7, 5 și 4

Tabelul 7
Mini Mental Status (Folstein)

Scor maxim	Scor real		ITEM
	TI	TII	
7	6	7	A. Orientarea temporală – Anul actual – Anotimpul actual – Luna actuală – Ziua de azi – Ziua din săptămână – Momentul zilei (dimineață, prânz, după-amiază) – Ora curentă (O eroare normală – o oră)
5	4	5	B. Orientarea spațială – În ce oraș ne aflăm – Numele spitalului – Județul în care se află spitalul – La ce etaj este plasat
4	4	4	<i>Învățarea</i> – Se vor rosti 4 cuvinte pe care pacientul va trebui să le repete astfel încât să le memoreze ca să fie reproduse mai târziu: țigareta, etaj, ușă, umbrelă. Orice cuvânt care va fi reprobus corect de la prima încercare va primi un punct.
5	2	4	<i>Atenția și calculul</i> – Pacientul va trebui să numere/calculeze de la 100 extrăgând 7 unități la fiecare numărare. Se va opri la 5 scăderi.
4	1	2	<i>Repetarea</i> a 4 cuvinte anterior memorate. Fiecare cuvânt învățat va semnifica un punct.

Tabelul 8
Impresia clinică globală

Impresia clinică globală	nivel
Foarte mult imbunătățit	+3
Mult imbunătățit	+2
Im bunătățire minimă	+1
Fără schimbare	0
Înrăutățire minimă	-1
Mult înrăutățit	-2
Foarte mult înrăutățit	-3

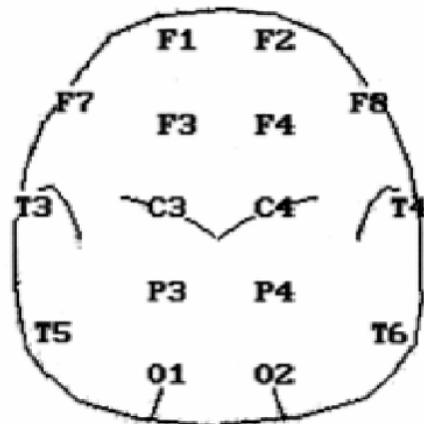


Figura 1
Schema de plasare a electrozilor pe craniu cu marcarea canalelor care au fost luate în studiu

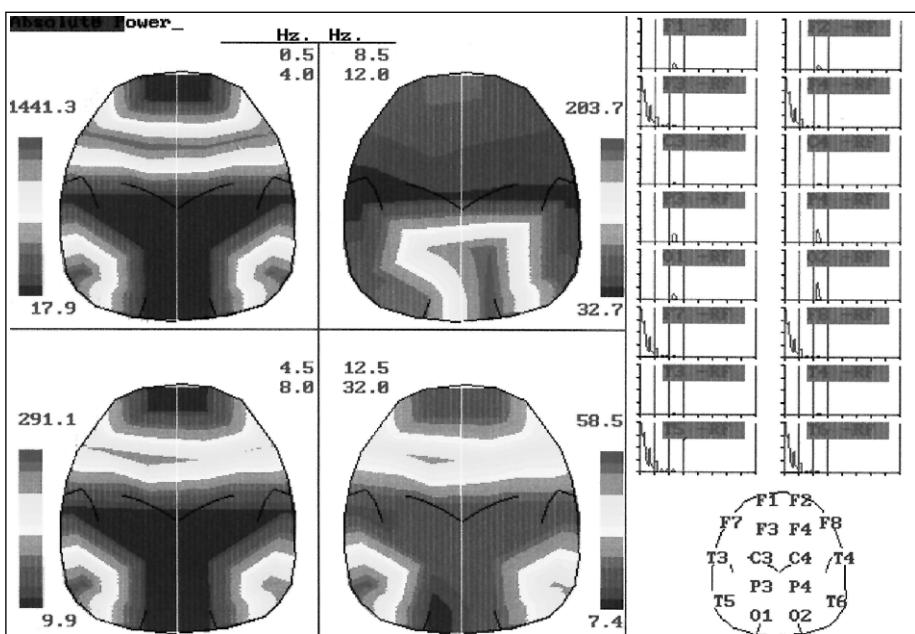


Figura 2
Mapping EEG cu putere absolută

Tabelul 9

Mapping EEG și analiză spectrală (date primare) (Exemplu de date primare obținute prin înregistrare)

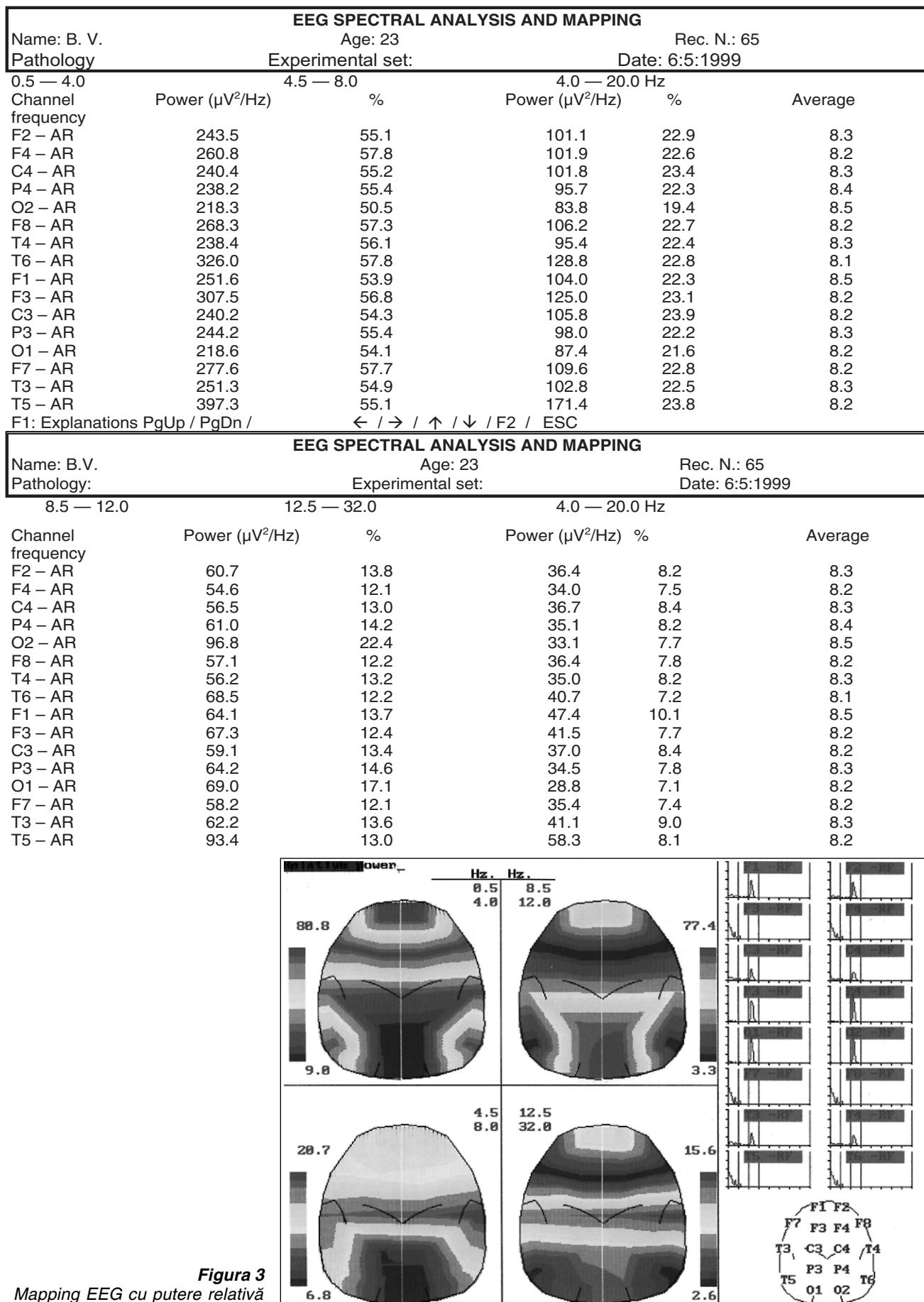


Figura 3
Mapping EEG cu putere relativă

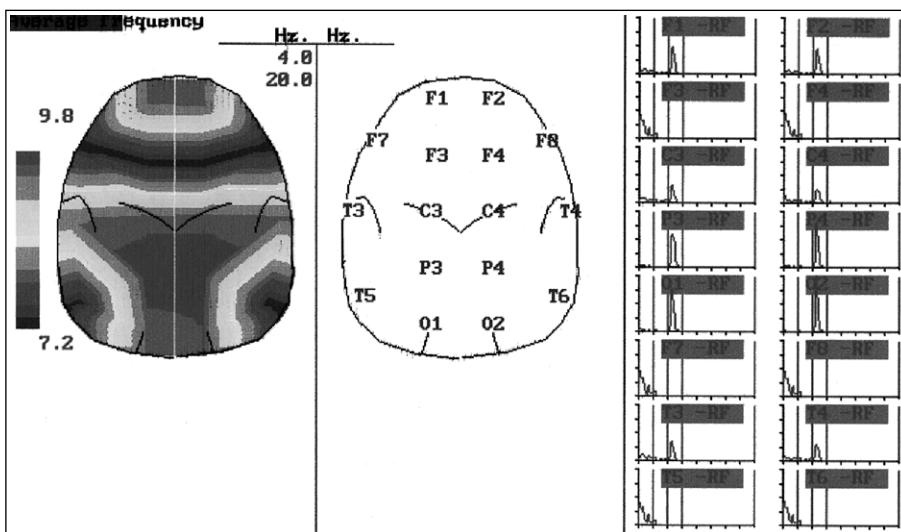


Figura 4
Frecvență medie

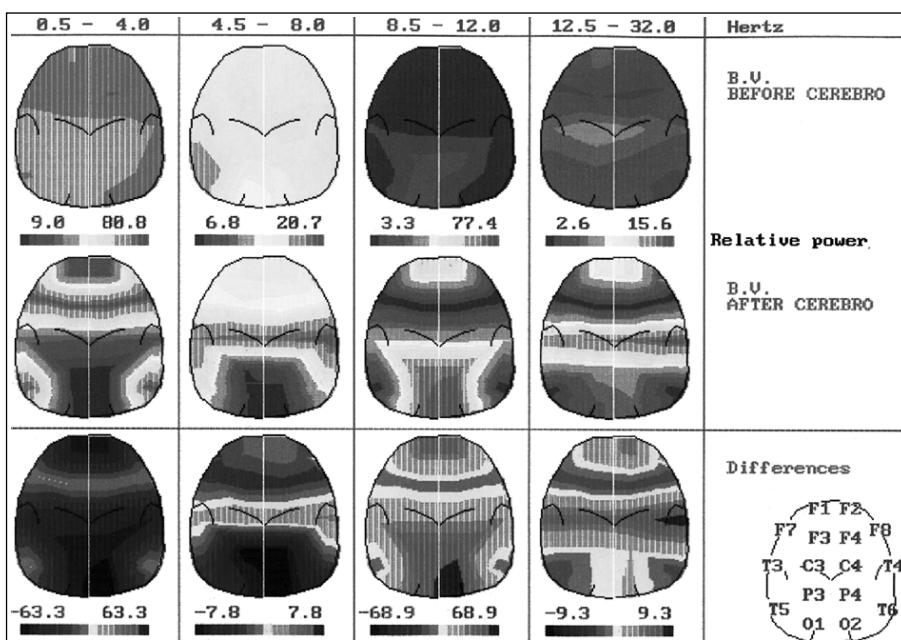


Figura 5
Comparație între înregistrări
(înainte și după tratament)

T3 dacă infarctul a fost localizat în stânga. S-a calculat media aritmetică a puterii absolute pe cele 5 canale, pe benzi de frecvență. Utilizând media aritmetică a puterilor absolute pe cele 5 canale s-a calculat raportul puterilor (RP):RO = (delta + teta) / (alfa + beta).

O creștere a RP indică o încetinire a ritmului EEG, iar o scădere a RP indică o accelerare (desincronizare).

Utilizând acest raport Funke și col. (1988), au studiat efectele Cerebrolysinului asupra traseului EEG în cursul ischemiei determinate de hiperventilație la voluntari sănătoși.

2. Tomografia computerizată: s-a efectuat între ziua a 5-a și ziua a 7-a în scopul stabilirii diagnosticului etiologic și topografic.

REZULTATE

Rezultatele și graficele sunt redate în tabelele și figurile care urmează (tabelele 10-18, figurile 6-10).

Tabelul 10
Afectările conștiinței

Grup	Ziua de investigație		
		1 zi	a 7-a zi
Control	Nr. cazuri	30	30
	X	9,39	8,26
	SD	± 6,36	± 5,05
Experi- mental	Nr. cazuri	30	30
	X	8,96	± 5,95
	SD	± 5,96	± 2,60
	p	> 0,05	< 0,05

Tulburările de conștiință

Din tabelul 10 și graficul din figura 6 rezultă că pacienții au fost astfel selectați încât să nu prezinte tulburări de conștiință severe care să împiedice aplicarea testelor clinice și psihologice.

În prima zi (înaintea tratamentului cu Cerebrolysin), nivelul conștiinței este cu câteva procente mai mare la grupul tratat cu Cerebrolysin decât la grupul martor.

Rezultatele nu sunt statistic semnificative.

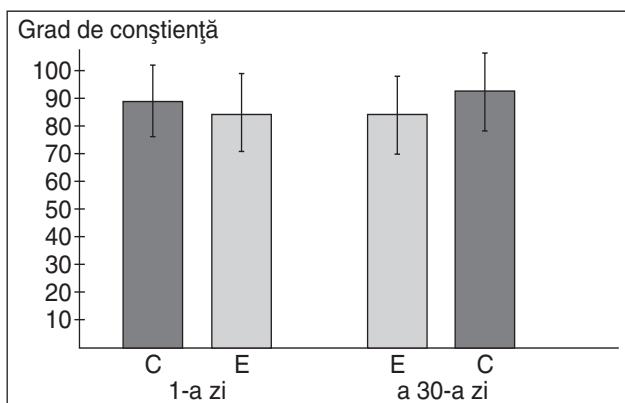


Figura 6

Afectările conștiinței (rezultatele nu sunt semnificative
C = control, E = experiment)

În prima zi (înainte de tratament) diferențele între cele două grupuri sunt mici și nesemnificative. În concluzie, randomizarea a fost corectă și cele două lăzuri vor putea fi comparate statistic.

După 30 zile de tratament cu Cerebrolysin (30 ml/zi) se constată o creștere a cotelor pentru forța musculară la toate mișcările (cu excepția extensiei halucelui). Această creștere este însă statistic semnificativă numai la două mișcări: flexia antebrațului pe braț și pensa indice – police.

Cotele constatate pentru forța musculară sunt mai înalte la mișcările efectuate cu membrul inferior, la ambele grupuri. Această constatare se explică prin distribuția anatomică a arterei cerebrale mijlocii (ACM).

Grup	Par. Statistic	Forța musculară în ziua 1								
		Mișcare								
		Ridicare brațelor	Flexia antebraț pe braț	Flexia mână pe antebraț	Flexia degetelor	Pensa mediană	Flexia coapsei	Extensia gambei	Flexia dorsală	Extensia halucelui
Control	Nr. cazuri	30	30	30	30	30	30	30	30	30
	X	3,33	3,03	3,16	3,03	2,26	3,70	3,76	3,66	3,60
	SD	± 1,07	± 1,48	± 1,08	± 1,09	± 1,10	± 0,74	± 0,81	± 1,15	± 1,30
Experi- mental	Nr. cazuri	30	30	30	30	30	30	30	30	30
	X	3,44	3,92	3,28	3,24	2,87	3,84	3,84	3,78	3,69
	SD	± 1,32	± 1,35	± 1,48	± 1,39	± 1,08	± 0,98	± 0,98	± 1,35	± 1,38
	p	> 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Grup	Par. Statistic	Forța musculară în ziua 30								
		Mișcare								
		Ridicare brațelor	Flexia antebraț pe braț	Flexia mână pe antebraț	Flexia degetelor	Pensa mediană	Flexia coapsei	Extensia gambei	Flexia dorsală	Extensia halucelui
Control	Nr. cazuri	30	30	30	30	30	30	30	30	30
	X	2,16	2,20	1,8	1,66	1,53	2,80	2,80	2,70	2,70
	SD	± 1,46	± 1,49	± 1,49	± 1,44	± 1,40	± 1,49	± 1,49	± 1,68	1,76
Experi- mental	Nr. cazuri	30	30	30	30	30	30	30	30	30
	X	2,12	2,20	1,88	1,80	1,44	2,50	2,52	2,48	2,44
	SD	± 1,71	± 1,70	± 1,66	± 1,63	± 1,58	± 1,47	± 1,47	± 1,35	± 1,58
	p	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05

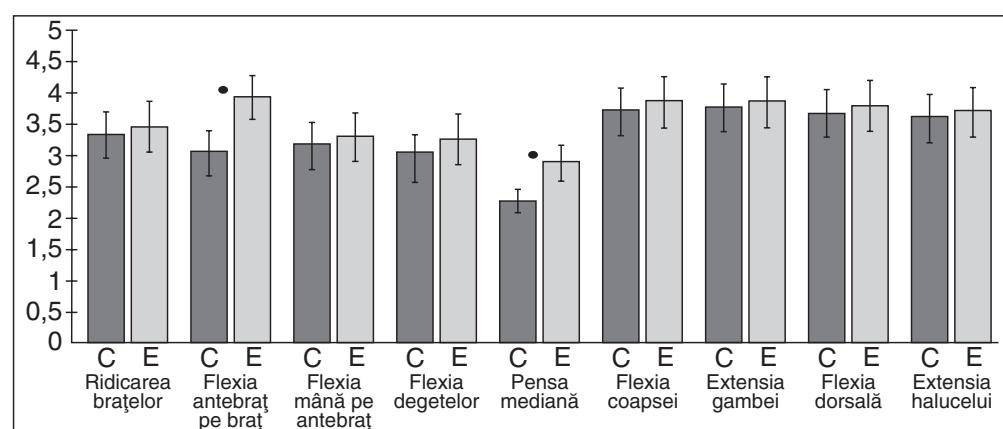


Figura 7

Influența tratamentului cu Cerebrolysin (30 ml/zi timp de 30 zile) asupra forței musculare la membrele paretice sau plegice în cazul stroke-ului ischemic prin obstrucție de arteră cerebrală medie

AVC ischemic în teritoriul ACM determină hemipareze sau hemiplegii predominant facio-brahiale.

Grupul tratat cu Cerebrolysin prezintă o creștere nesemnificativă a performanțelor sensibilității vibratorii, stereognozie și dermolexiei și o scădere nesemnificativă a performanțelor sensibilității tactile și dureroase.

Din tabelul 15 și figura 8 rezultă că la grupul tratat cu Cerebrolysin (30 de zile) s-a constatat o creștere statistic semnificativă a performanțelor la itemii „învățare”, „attenție” și „calcul” și repetarea celor 4 cuvinte învățate (memorie de scurtă durată).

Din tabelul 16 și figura 9 rezultă că la grupul tratat cu Cerebrolysin se constată o creștere nesemnificativă la itemii testului Van Allen pentru afazia expresivă și receptivă.

În prima zi (înainte de tratament) performanțele grupului tratat cu Cerebrolysin au fost mai scăzute decât la grupul martor.

Lipsa de semnificație se explică prin faptul că una dintre condițiile de excludere din lot a fost afazia severă.

În plus, din tabel rezultă că din lotul de 30 de pacienți, mai puțin de jumătate au prezentat elemente de afazie. În realitate numărul lor este și mai mic pentru că o mare parte dintre ei au prezentat forme clinice de afazie mixtă.

Impresia clinică globală

La grupul tratat cu Cerebrolysin s-a constatat o creștere statistic semnificativă a cotelor și, deci, o ameliorare evidentă.

Tabelul 13

Influenta Cerebrolysinului asupra sensibilității obiective

Tabelul 14

Mini Mental Status Folstein (prima zi)

Data investigației	Ziua 1 (înainte de începerea tratamentului)									
	Obiectul testării									
Parametru statistic	Orientare temporală		Orientare spațială		Învățare		Atenție și calcul		Memoria de scurtă durată	
	C	E	C	E	C	E	C	E	C	E
Nr. cazuri	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
X	5,13	4,76	3,53	3,36	2,46	2,12	2,0	2,16	1,8	1,72
SD	1,61	1,94	1,43	1,49	1,16	1,45	1,83	1,72	1,15	1,27
p	> 0,05		> 0,05		> 0,05		> 0,05		> 0,05	

Tabelul 15

Mini Mental Status Folstein (a 30-a zi)

Data investigației	Ziua 30 după tratamentul cu Cerebrolysin (30 ml/zi pentru 30 de zile)									
	Obiectul testării									
Parametru statistic	Orientare temporală		Orientare spațială		Învățare		Atenție și calcul		Memoria de scurtă durată	
	C	E	C	E	C	E	C	E	C	E
Nr. cazuri	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
X	5,83	5,88	4,06	4,04	2,60	3,22	2,45	3,36	2,53	3,21
SD	1,28	1,50	1,31	1,39	1,06	1,23	1,77	1,58	1,22	1,37
p	> 0,05		> 0,05		< 0,05		< 0,05		< 0,05	

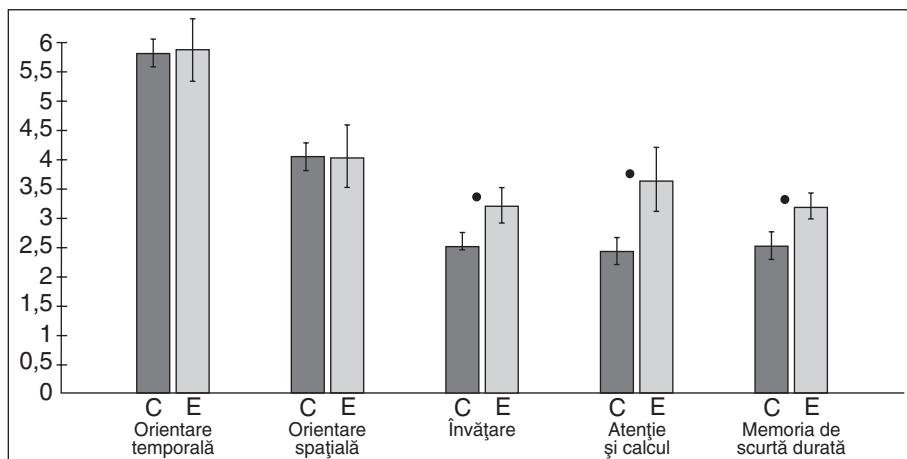


Figura 8
Influența Cerebrolysinului asupra rezultatelor obținute la mini mental status la pacienții cu stroke ischemic în teritoriu arterei cerebrale medii

Tabelul 16

Influența Cerebrolysinului la rezultatele testului Van Allen pentru afazie

Data testului	Ziua 1				Ziua 30			
	Expresivă		Receptivă		Expresivă		Receptivă	
Tipul afaziei	C	E	C	E	C	E	C	E
Obiectul testării								
Parametru statistic								
Nr. cazuri	15	13	8	13	15	13	8	13
X	7,46	7,46	12,75	11,38	9	9,76	14	14,8
SD	2,23	2,43	2,25	3,22	2,00	2,35	2,07	2,69
p	> 0,05		> 0,05		> 0,05		> 0,05	

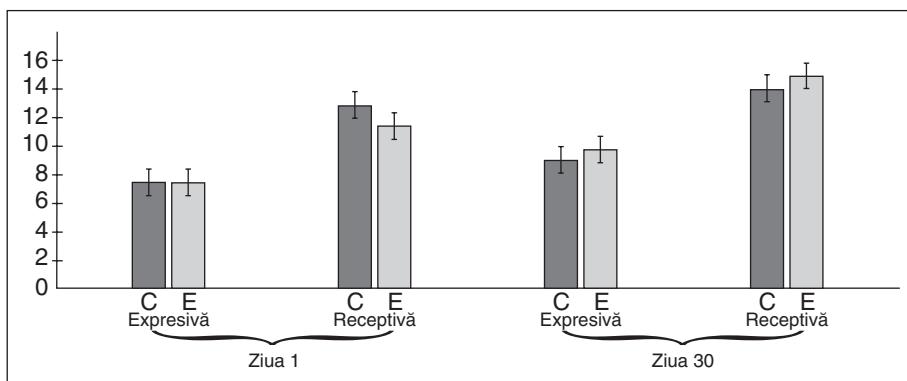


Figura 9
Influența Cerebrolysinului la rezultatele testului Van Allen pentru afazie

Tabelul 17
Influența cerebrolysinului în impresia clinică globală

Grup	Ziua investigației	
	Ziua 1	Ziua 30
Control	Nr. de cazuri	30
	X	1,4
	SD	± 0,72
Experimetal	Nr. de cazuri	2
	X	± 0,76
	SD	< 0,005

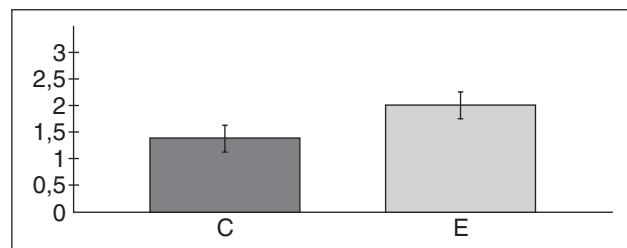


Figura 10
Influența Cerebrolysinului în impresia clinică globală

Tabelul 18

Influența Cerebrolysinului asupra raportului (DELTA + THETA)/(ALPHA + BETA) în cazul stroke-ului din teritoriul arterei cerebrale medii

Grup	Ziua investigației		
	Ziua 1	Ziua 7	Ziua 30
Control	Nr. de cazuri	30	30
	X	9,39	8,26
	SD	± 6,36	± 5,05
Experimental	Nr. de cazuri	30	30
	X	8,96	± 5,95
	SD	± 5,96	± 2,60
	p	< 0,05	< 0,05

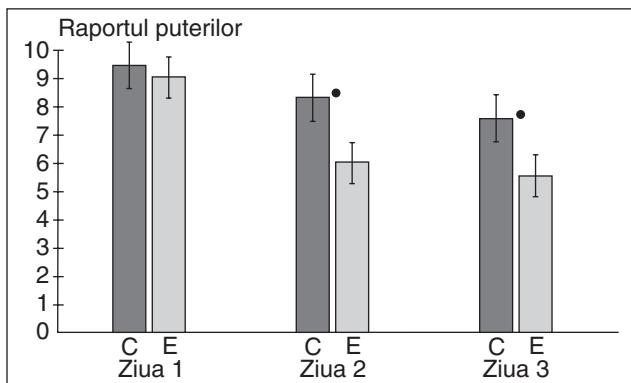


Figura 11

Influența Cerebrolysinului asupra raportului (DELTA + THETA)/(ALPHA + BETA) în cazul stroke-ului din teritoriul arterei cerebrale medii

În prima zi (înainte de tratamentul cu Cerebrolysin) diferențele dintre cele două grupuri sunt nesemnificative. Tratamentul cu Cerebrolysin determină o scădere statistic semnificativă a raportului puterilor în comparație cu grupul martor, după 7 zile și 30 zile de tratament.

În concluzie, tratamentul cu Cerebrolysin determină o creștere a puterii undelor alfa și beta, și o scădere a puterii undelor delta și teta, deci o normalizare a traseului EEG.

CONCLUZII

Tratamentul cu Cerebrolysin (30 ml/zi timp de 30 zile), inițiat în primele 24 de ore după debutul accidentului vascular cerebral în teritoriul arterei cerebrale mijlocii determină:

1. O creștere a forței musculară la mișcările membrelor de pe hemicorpul paretic sau paralizat, statistic nesemnificativă la flexia antebrațului pe braț și la pensa police-index.

2. O creștere a performanțelor la testul Mini Mental Status (Folstein), statistic semnificativă la următorii itemi: „învățare”, „attenție” și „calcul” și repetarea celor 4 cuvinte învățate (memoria de scurtă durată). Rezultatele sunt în acord cu cele obținute de Takahashi și col. (1992) la pacienții cu boală Alzheimer și demență vasculară.

3. O creștere statistic semnificativă a cotelor la Scala Impresia Clinică Globală (EBEWE), deci o ameliorare evidentă.

Rezultatele sunt în acord cu cele obținute de Barolin și col. (1996) care au constatat la pacienții cu AVC ischemic tratați cu Cerebrolysin o creștere statistic semnificativă la itemii scalei Barolin (contact social, abilități ocupaționale, capacitate intelectuală, comunicare globală și coeficientul global al funcțiilor).

4. O scădere a raportului puterii undelor EEG, (delta + teta) / (alfa + beta), și deci, o scădere a puterii undelor lente (delta și teta), în concluzie normalizarea traseului EEG. Rezultatul este statistic semnificativ în ziua a 7-a și a 30-a de tratament.

5. În tratamentul accidentelor vasculare cerebrale ischemice tratate cu Cerebrolysin există o „fereastră terapeutică“.

Concluzia este în acord cu rezultatele lui Barolin și Kopi (1996), care au constatat că tratamentul cu Cerebrolysin determină o creștere statistic semnificativă la itemii scalei Barolin numai dacă este inițiat în primele 7 zile după instalarea AVC ischemic.

Pornind de la rezultatele acestei lucrări am efectuat tratamentul cu Cerebrolysin începând din primele ore de la instalarea AVC ischemic.

În aceste condiții am obținut o creștere statistic semnificativă și la unele cote pentru forță musculară (flexia antebrațului pe braț și pensa police-index).

BIBLIOGRAFIE

1. Alvarez XA, Sampedro C, Perez P, Laredo M, Couceiro V, Hernandez A, Figueiroa J, Varela M, Arias D, Corzo L, Zas R, Lombardi V, Fernandez-Novoa L, Pichel V, Cacabelos R, Windisch M, Aleixandre M, Moessner H – 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 Sep;18(5): 271-8.
2. Barolin GP, Koppi E, Kapeller E – Old and new aspects of stroke treatment with emphasis on metabolically active medication and rehabilitative outcome; *EUROREHAB* 3/1996 135- 143.
3. Bethel A, Kirsch JR, Koehler RC, Finklestein SP, Traystman RJ – Intravenous basic fibroblast growth factor decreases brain injury resulting from focal ischemia in cats; *Stroke* 28(3): 1997, 609-15 .
4. Cheng Y, Gidday JM, Yan Q, Shah AR, Holzman DM – Marked age-dependent neuroprotection by brain-derived neurotrophic factor against neonatal hypoxic-ischemic brain injury; *Annals of Neurology*, 41(4): 521-9, 1997.
5. Corti S, Locatelli F, Strazzer S, Guglieri M, Comi GP – Neuronal generation from somatic stem cells: current knowledge and perspectives on the treatment of acquired and degenerative central nervous system disorders. *Curr Gene Ther*, 2003 Jun; 3(3):247-72. Review.
6. EBEWE Farmaceuticals Ltd – *Cerebrolysin Monograph*, 1998.
7. EBEWE Farmaceuticals Ltd – *Cerebrolysin*, 1992.
8. EBEWE Farmaceuticals Ltd – Therapeutic effects of cerebrolysin in patients suffering from senile dementia of Alzheimer's type according to DSM-III R, 1994.
9. Fedoroff S, Berezevskaya O, Maysinger P – Role of colony stimulating factor in brain damage caused by ischemia (Review); *Neuroscience & Biobehavioural Reviews* 22 (2): 187-91, 1997.
10. Funke M, Fiehler J, Mewes I, Eiselt M, Rother J and Windisch M – Dose-dependent effects of cerebrolysin on EEG and short term memory on healthy volunteers during control and hyperventilation induced cerebral ischemia; *J Neural Transm [Suppl]* 3:385-398, 1998.
11. Gomazkov OA – Apoptosis in neuronal structures and the role of neurotrophic growth factors. Biochemical mechanisms of brain derived peptide preparations, *Zh Nevrol Psichiatr Im S S Korsakova*, 2002; Suppl 7:17-21.

12. Gomazkov OA – 4th International Symposium. Cerebrolysin: pharmacological effects and role in clinical practice. *Zh Nevrol Psichiatr Im S S Korsakova*, 2002;102 (9): 69-70.
13. Gorgos C – Vademeicum in psihiatrie, Editura Medicală, București, 1985.
14. Gromova OA, Kudrin AV, Kataev SI, Mazina SS, Volkov Alu – Effects of cerebrolysin on trace element homeostasis in the brain. *Zh Nevrol Psichiatr Im S S Korsakova*, 2003;103(11): 59-61.
15. Gustafsson E, Andsberg G, Darsalia V, Mohapel P, Mandel RJ, Kirik D, Haninec P, Houst'ava L, Stejskal L, Dubovy P – Rescue of rat spinal motoneurons from avulsion-induced cell death by intrathecal administration of IGF-I and Cerebrolysin. *Ann Anat*, 2003 Jun;185(3): 233-8.
16. Hueckereth RO, Katzbauer P, Capeland NS, Gilbert DJ et al – Neurturin a novel neurotrophic factor is localised to mouse chromosome 17 and human chromosome 19 p 13.3; *Genomics*, 44(1):137-40, 1997.
17. In vitro models of brain ischemia: the peptidergic drug cerebrolysin protects cultured chick cortical neurons from cell death. *Neurotox Res*, 2002 Feb; 4(1):59-65.
18. Ishimaru H, Takahashi A, Ikarashi Y, Maruyama Y – NGF delays rather than prevents the cholinergic terminal damage and delayed neuronal death in the hippocampus after ischemia; *Brain Research*, 789(2):194-200, 1998.
19. Iwahori Y, Saito H, Torii K, Nishiyama N – Activin exerts a neurotrophic effect on cultured hippocampal neurons; *Brain Research*, 760(1-2):52-8, 1997.
20. Katayama Y, Igarashi H – Advances in the diagnosis and treatment of cerebral ischemia during the acute phase
21. Kicuchi K, Ishida H, Kimura T – Molecular cloning of a novel member of semaphorin family genes, semaphorin Z; *Brain Research. Molecular Brain Research*, 52(1-2):29-37, 1997.
22. Kolb B – Overview of cortical plasticity and recovery from brain injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2003 Feb; 14(1 Suppl): S7-25, VIII. Review
23. Kopi S, Barolin GS – Hämodilutions therapie mit nervenzellstaffwechsel – aktiver Therapie beim ischämischen insult – ermutigende Resultate einer vergleich studie; *Wiener Medizinische Wochenschrift* 146(3): 1-8, 1996.
24. Krupinski J, Issa R, Bujny T, Slevin M, Kumar P, Kumar S, Kaluza J – Aputative role for platelet – derived growth – factor in angiogenesis and neuroprotection after ischemic stroke in humans; *Stroke* 28 (3):564-73, 1997.
25. Kruttgen A, Heimach Iv, Kahler PJ, Shooter EM – The role of nerve growth factor carboxyl-terminus in receptor binding and conformational stability; *Journal of Biological Chemistry* 272 (46):29222- 8, 1997.
26. Lindvall O, Kokaia Z – Anterograde delivery of brain-derived neurotrophic factor to striatum via nigral transduction of recombinant adeno-associated virus increases neuronal death but promotes neurogenic response following stroke. *Eur J Neurosci*, 2003 Jun; 17(12): 2667-78.
27. Mattson MP, Duan W, Chan SL, Cheng A, Haughey N, Gary DS, Guo Z, Lee J, Furukawa K – Neuroprotective and neurorestorative signal transduction mechanisms in brain aging: modification by genes, diet and behavior. *Neurobiol Aging*. 2002 Sep-Oct;23(5):695-705. Review.
28. Mattson MP, Duan W, Guo Z – Meal size and frequency affect neuronal plasticity and vulnerability to disease: cellular and molecular mechanisms. *J Neurochem*, 2003 Feb; 84(3): 417-31. Review.
29. Milbrandt J, de Savage FJ, Fahrner TJ et al – Persephin, a novel neurotrophic factor related to GDNF and neurturin; *Neuron*, 20(2): 245-53, 1998.
30. Mishima K, Asai A, Kadomatsu K, Ino Y, Nakamura K, Narita Y, Maramatsu T, Kirino T – Increased expression of human astrocytomas; *Neuroscience Letters*, 223 (1): 29-22, 1997.
31. Miyashiro M, Kadomatsu K, Ogata N, Yamamoto C, Takahashi K, Uyama M, Muramatsu T – Midkine expression in transient retinal ischemia in the rat; *Current Eye Research*, 17 (1): 9-13, 1998.
32. Miyazawa T, Matsumoto K, Ohmichi H, Katoh H, Yamashima T, Nakamura T – Protection of hippocampal neurons from ischemia – induced delayed neuronal death by hepatocyte growth factor: a novel neurotrophic factor; *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 18 (4): 345-8, 1998.
33. Muller H.W, Junghans U, Kappler I – Astroglial neurotrophic and neurite – promoting factors (Review); *Farmacology & Therapeutics*, 65 (1): 1-18, 1995.
34. O'Brien JS, Carson GS, Seo HC, Hirawa M, Weiler S, Tomich JM, Barranger JA, Kahn M, Azuma N, Kishimoto Y – Identification of the neurotrophic factor sequence of prosaposin; *FASEB Journal*, 9 (89): 681-5, 1995.
35. Ovbiageli B, Kidwell CS, Starkman S, Saver JL – Neuroprotective agents for the treatment of acute ischemic stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2003 Jan; 3(1): 9-20. Review.
36. Pardridge WM – Blood-brain barrier drug targeting enables neuroprotection in brain ischemia following delayed intravenous administration of neurotrophins. *Adv Exp Med Biol*, 2002; 513:397, 430. Review.
37. Pechan PA, Yoshida T, Panahian N, Moskowitz MA, Breakfield XO – Genetically modified fibroblasts producing NGF protect hippocampal neurons after ischemia in the rat; *Neuroreport* (6):4: 669-72, 1996.
38. Peng A, Wen TC, Tanaka J, Maeda N, Matsuda S, Desaki J, Sudo S, Zhang B, Sakanata M – Epidermal growth factor protects neuronal cells in vivo against transient forebrain ischemia and free radical – induced injuries; *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 18 (4): 349-60, 1998.
39. Rinsho Shinkeigaku – 2003 Nov;43(11):887-90. Review. Japanese.
40. Rockenstein E, Adamo 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 Nov; 110(11): 1313-27.
41. Safarova ER, Shram SI, Grivennikov IA, Myasoedov NF – Trophic effects of nootropic peptide preparations cerebrolysin and semax on cultured rat pheochromocytoma. *Bull Exp Biol Med*, 2002 Apr; 133(4): 401-3.
42. Toniguchi M, Yuasa S, Fugisawa H, Naruse I, Saga S, Mishina M, Yagi T – Disruption of semaphorin III/D gene causes severe abnormality in peripheral nerve projection; *Neuron* 19(3): 519-30, 1997.
43. Torre JR, Hopker VH, Ming SL, Poo MM, Tessier-Lavigne M, Hemmati-Brivan A, Holt CE – Turning of retinal growth cones in a netrin-1 gradient mediated by the netrin receptors DCC; *Neuron*, 19(6): 1211-24, 1997.
44. Ukrainetsva SV, Arbeev KG, Michalsky AI, Yashin AI – Antiaging treatments have been legally prescribed for approximately thirty years. *Ann N Y Acad Sci*, 2004 Jun; 1019:64-9.
45. Umann B, Hutter-Paier B, Skofitsch G, Windisch M, Gmeinbauer R Wang Y, Lin SZ, Chion AL, Williams LR, Hoffer BJ – Glial cell line derived neurotrophic factor protect against ischemia – induced injury in the cerebral cortex; *Journal of Neuroscience* 17 (11): 4341-8, 1997.
46. Watson DJ, Longhi L, Lee EB, Fulp CT, Fujimoto S, Royo NC, Passini MA, Trojanowski JQ, Lee VM, McIntosh TK, Wolfe JH – Genetically modified NT2N human neuronal cells mediate long-term gene expression as CNS grafts in vivo and improve functional cognitive outcome following experimental traumatic brain injury. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2003 Apr; 62(4): 368-80.
47. Yamashita K, Wiessner C, Lindholm D, Thoenen H, Hossmann KA – Post – occlusion treatment with BDNF reduces infarct size in a model of permanent occlusion of the middle cerebral artery in rat; *Metabolic Brain Disease*, 12(4): 271-80, 1997.