

Dominika Berent, Monika Talarowska, Agata Orzechowska,
Antoni Florkowski, Piotr Gałecki

CEREBROLIZYNA W ORGANICZNYM ZESPOLE AMNESTYCZNYM – OPIS PRZYPADKU

CEREBROLYSIN IN ORGANIC AMNESTIC SYNDROME – CASE REPORT

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Prof. dr hab. n. med. Antoni Florkowski

Streszczenie:

Wstęp: Praca stanowi opis przypadku 58-letniego pacjenta z organicznym zespołem amnestycznym, będącym skutkiem uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego w wyniku niedotlenienia podczas nagłego zatrzymania krążenia. W jednej z uniwersyteckich klinik psychiatrycznych (dalej zwanej Kliniką), pacjent przeszedł 2 cykle leczenia cerebrolizyną (cere).

Cel pracy: Ocena skuteczności leczenia cere w opisywanym przypadku organicznego zespołu amnestycznego.

Materiał i metody: Przeanalizowano dane pochodzące z kart wypisowych z wcześniejszych hospitalizacji w oddziałach kardiologii i psychiatrycznym oraz dokumentację medyczną hospitalizacji w Klinice. Funkcje poznawcze oceniono za pomocą montrealskiej skali oceny funkcji poznawczych (Montreal Assessment Cognitive, MoCA) przed i po każdym z cykli leczenia cerebrolizyną. Cere podawano w dawce dobowej 10ml przez 5 kolejnych dni w tygodniu przez kolejne 4 tygodnie. Przerwa między cyklami wynosiła ok. 5 miesięcy.

Wyniki i Wnioski: W czasie leczenia cerebrolizyną nie obserwowano działań niepożądanych leku. W ocenie klinicznej brak poprawy funkcji poznawczych i codziennego funkcjonowania po dwóch cyklach leczenia cere. Brak również poprawy w MoCA. Nie można jednak wykluczyć, że utrzymywanie się stabilnego stanu zaburzeń funkcji poznawczych, brak rozwoju zespołu otepiennego, jest wynikiem neuroprotekcyjnych właściwości cere.

Summary:

Introduction: This is a case report of the 58-year old patient with organic amnesic syndrom resulting from hypoxemic brain injury during sudden circulatory arrest. The patient underwent 2 cycles of cerebrolysin treatment in the one of university psychiatry ward.

Aim: To assess cerebrolysin's efficacy in the treatment of presented organic amnesic syndrom.

Material and Methods: Analysed data were delivered from discharge abstracts from previous hospitalizations in cardiology, psychiatry wards and medical documentation of our psychiatry department. Cognitive functions were assessed in Montreal Assessment Cognitive (MoCA). Patient received 10 ml cere a day 5 days/week for 4 consecutive weeks. The time between cycles was about 5 months.

Results and Conclusions: No side effects of cere appeared. Clinical observations and assessment in MoCA indicated no improvement of cognitive functions and global functioning after two cycles of cerebrolysin treatment. However, we can't exclude that stable state of cognitive impairment and no dementia development, results from cere's neuroprotective activity in this patient.

Słowa kluczowe: zespół amnestyczny, cerebrolizyna

Key words: amnesic syndrome, cerebrolysin

Wstęp:

Organiczny zespół amnestyczny jest stanem, w którym przy braku zaburzeń świadomości, intelektu i postrzegania, występują uderzające zaburzenia pamięci. Uczenie się nowego materiału jest istotnie ograniczone, natychmiastowe przypominanie natomiast – zachowane. Obecna jest amnezja następcza i w różnym stopniu zaawansowania – wsteczna. Objawem nie zawsze obserwowanym są konfabulacje. Stan ten pozostaje w związku przyczynowo-skutkowym z poprzedzającym go urazem lub chorobą mózgu [1]. Leczenie polega na podawaniu leków nootropowych, dbaniu o zdrowie somatyczne i leczenie objawowe ewentualnych stanów pobudzenia, zaburzeń snu, zaburzeń afektywnych. Możliwe jest całkowite wyzdrowienie, aczkolwiek rokowanie jest niepewne, w dużej mierze zależne od czynnika sprawczego. W klasyfikacji DSM - IV – TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IVth edition Text revision) wyróżniono formę przemijającą zespołu

amnestycznego, w którym objawy utrzymują się krócej niż miesiąc i przewlekłą – objawy trwają ponad miesiąc [2].

W omawianym przypadku, organiczny zespół amnestyczny jest wynikiem niedotlenienia ośrodkowego układu nerwowego, które wystąpiło w czasie nagłego zatrzymania krążenia (NZK). Można się domyślać, że nastąpiła śmierć wrażliwych na brak tlenu komórek nerwowych i strata ta jest nieodwracalna. W jednej z uniwersyteckich klinik psychiatrycznych (dalej zwanej Kliniką) podjęto próbę leczenia cerebrolizyną (cere). Brak jest, tzw. złotego standardu postępowania w zespołach amnestycznych różnej etiologii. Polski rynek farmaceutyczny oferuje kilka preparatów o działaniu nootropowym. Rozważanie który z nich cechuje się najwyższą skutecznością, nie jest przedmiotem tej pracy.

Cere jest koncentratem peptydów i aminokwasów otrzymanych na drodze enzymatycznej proteolizy z mózgu świni. Wskazaniami do stosowania cere są zespoły organiczne (a więc i opisywany zespół amnestyczny), metaboliczne i neurodegeneracyjne mózgu, zwłaszcza choroba Alzheimera (Alzheimer Disease, AD), powikłania udarowe, urazy mózgowo-czaszkowe i pooperacyjne oraz stłuczenia lub wstrząśnienia mózgu [3].

Jak wykazano w badaniach na zwierzętach, cere wykazuje działanie neuroregeneracyjne i neuroprotektoryjne. Stymuluje regenerację synaps ośrodkowego układu nerwowego [4, 5], indukuje różnicowanie komórek progenitorowych hipokampa [6]. Cere chroni komórkę nerwową przed toksycznym działaniem wolnych rodników [7], glutaminianu [7], agregatów β -amyloidu ($A\beta$) [4, 5], i substancji wywołujących w modelach zwierzęcych zmiany neurodegeneracyjne takie jak te obserwowane w AD [8]; a także ogranicza proces apoptozy [9, 10, 11] i moduluje odpowiedź zapalną [12]. Ponadto cere zwiększa ekspresję genu dla transportera glukozy bariery krew-mózg GLUT1 [13, 14].

Wybór leczenia cere w omawianym przypadku podyktowany był profilem farmakodynamicznym leku. Neuroregeneracyjne właściwości cere, teoretycznie powinny doprowadzić do pobudzenia neurogenezy hipokampalnej i przejęcia przez nowe neurony, funkcji neuronów utraconych. Możliwe jest jednak, że w wyniku niedotlenienia ośrodkowego układu nerwowego, doszło do trudnego do oszacowania zniszczenia neuronalnych komórek macierzystych. Naturalnie zachodzącym procesem, postępującym wraz z wiekiem wśród osób zdrowych, jest utrata w mechanizmie apoptozy kolejnych komórek nerwowych. U omawianego pacjenta, którego trudna do oceny ilość neuronów została uszkodzona nagle, utrata każdej następnej ilości, może doprowadzić do stopniowego pogarszania funkcji poznawczych, aż do rozwinięcia zespołu otępiennego. Przypisywane cere właściwości

neuroprotekcyjne, mogłyby teoretycznie spowolnić związany z wiekiem proces utraty neuronów.

Wiele badań klinicznych potwierdza bezpieczeństwo i przynoszenie korzyści terapeutycznej przez cere pacjentom z AD [15, 16, 17], urazowym uszkodzeniem mózgu [18,19], udarem niedokrwiennym mózgu [20, 21].

Korzyść terapeutyczna uzyskana przez pacjentów z AD dzięki leczeniu cere w dobowej dawce 30ml utrzymuje się jeszcze przez 2 [22], 3 [15, 23] a nawet przez 6 miesięcy [24] od zakończenia leczenia. Utrzymywanie się jej przez około 3 miesiące u pacjentów z AD, potwierdzono również dla dawki dobowej 10ml [15]. Sugeruje to możliwe działanie neurotroficzne cere również w ludzkim mózgowiu.

Cel

Celem pracy jest ocena skuteczności cere w leczeniu zespołu amnestycznego, będącego konsekwencją uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego z niedotlenienia w czasie nagłego zatrzymania krążenia (NZK).

Materiał i metoda

Ocena zostanie przeprowadzona na podstawie analizy dostarczonych przez pacjenta kart wypisowych z hospitalizacji w ośrodku zagranicznym; dokumentacji medycznej pacjenta z hospitalizacji w Klinice, zawierającej również relacje osoby sprawującej opiekę nad pacjentem; wyników przeprowadzonego przez psychologa przed i po każdym z cykli leczenia cere, badania funkcji poznawczych za pomocą montrealskiej skali oceny funkcji poznawczych (Montreal Assessment Cognitive, MoCA) [25].

Opis kliniczny

U 58-letniego pacjenta z wykształceniem zawodowym, dotąd nieleczzonego somatycznie i psychiatrycznie, doszło do nagłego zatrzymania krążenia w mechanizmie migotania komór. Początkowo resuscytacja krążeniowo-oddechowa prowadzona była przez przypadkowych świadków zdarzenia, osoby bez przeszkolenia medycznego. Pacjent został zaintubowany i przewieziony do oddziału kardiologii. W ówczesnym badaniu fizykalnym źrenice zwężone, równe, reagujące na światło. W wykonanej pilnie koronarografii – blizna i tętniak ściany tylnej serca, okluzja prawej tętnicy wieńcowej, wykształcone krążenie oboczne, rozsiane zmiany miażdżycowe tętnic wieńcowych. Przeprowadzono zabieg implantacji wszczepialnego kardiowertera – defibrylatora (Implantable Cardioverter Defibrillator, ICD). Po dwóch dniach od NZK pacjenta ekstubowano. Niestety stwierdzono uszkodzenie mózgu z niedotlenienia. Pacjent przejawiał zachowania agresywne, tendencje ucieczkowe, utracił

zdolność posługiwania się wcześniej znanym językiem obcym przy zachowanej umiejętności komunikowania się w języku ojczystym (stopień znajomości języka obcego trudny do ustalenia). Został w związku z tym przeniesiony do oddziału psychiatrycznego. W wykonanej po 38 dniach od NZK jednofazowej tomografii komputerowej głowy – brak cech świeżego krwawienia i zmian ogniskowych, niezaburzony przepływ płynu mózgowo-rdzeniowego, prawidłowy obraz układu komorowego. W oddziale kardiologii wdrożono leczenie farmakologiczne, które utrzymano w oddziale psychiatrycznym: risperidon (2mg/d), pipamperon (pochodna butyrofenonu, 100mg/d) oraz kwas acetylosalicylowy, metoprolol, ramipril, simwastatyna. Zagraniczny, wielospecjalistyczny zakład opieki zdrowotnej, pacjent opuścił pod opieką rodziny i został przez nią przywieziony wprost do Kliniki.

W Klinice utrzymano leczenie internistyczne, podwyższono dawkę risperidonu do 3mg/d, innych neuroleptyków nie podawano. Pacjent przyjęty w dobrym stanie somatycznym. W badaniu neurologicznym objawy ogniskowe i oponowe ujemne. W pozostałej części badania fizykalnego z wyjątkiem zmian łojotokowych skóry głowy oraz klatki piersiowej i stanu po wszczepieniu ICD, nie stwierdzono odchyłeń od stanu prawidłowego. W badaniu stanu psychicznego przy przyjęciu: orientacja autopsychiczna prawidłowa, orientacja allopsychiczna znacznie zaburzona, brak jakościowych i ilościowych zaburzeń świadomości, nie sprawia wrażenia halucynującego; urojeń nie wypowiada; nie przejawia tendencji suicydalnych; znaczne zaburzenia funkcji poznawczych, zwłaszcza pamięci świeżej, konfabulacje. Po ok. 56 dniach od NZK rozpoczęto pierwszy cykl leczenia cere, którą podawano w dobowej dawce 10ml przez 5 dni w tygodniu przez kolejne 4 tygodnie. Początkowo cere podawano drogą dożylną. Ze względu na brak współpracy pacjenta, wynikający z zaburzeń funkcji poznawczych – pacjent zapominał kto i w jakim celu zakłada wkłucia dożylnie i usuwał je – po początkowym podawaniu cere w formie infuzji, zmieniono drogę podawania na domięśniową. W oddziale orientacja allopsychiczna wyraźnie zaburzona, obecne tendencje uciezkowe, podwyższone libido, konfabulacje. Ujawnia znaczne zaburzenia pamięci świeżej – nie jest w stanie nauczyć się rozkładu pomieszczeń w oddziale, z tego powodu zanieczyszcza się; nie rozpoznaje stałego składu personelu medycznego przy zachowanym rozpoznawaniu członków rodziny. W skali MoCA, w której uwidoczniono zaburzenia funkcji poznawczych typowe dla zespołu amnestycznego, nie odnotowano poprawy (oceny dokonano przed i po zakończeniu pierwszego cyklu leczenia cere). Również klinicznie, pacjent nie przejawiał poprawy w zakresie funkcji poznawczych i codziennego funkcjonowania. Jednak ze względu na potencjalne, oddalone w czasie, działanie

neuroregeneracyjne cere, zalecono dalszą obserwację nasilenia zaburzeń pamięci w poradni zdrowia psychicznego. Klinikę opuścił pod opieką rodziny. Zaznaczono, że wymaga całodobowej opieki innych osób.

Po ok. 5 miesiącach pacjent został ponownie przyjęty do Kliniki celem powtórzenia cyklu leczenia cere. W ocenie osoby opiekującej się pacjentem w warunkach domowych, wydłużeniu uległ czas zapamiętywania nowej informacji. Obserwacje te nie potwierdziły się w oddziale. Pacjent podobnie jak poprzednio na uwagi personelu reagował na krótko, przejawiał znaczne zaburzenia pamięci świeżej, orientacji allopsychicznej, konfabulacje. Kontynuowano leczenie internistyczne jak w czasie poprzedniej hospitalizacji. Pacjent pod systematyczną kontrolą kardiologiczną; od czasu implantacji ICD, bez wyładowań z urządzenia. Ze względu na akatyżję i zgłaszany przez pacjenta niepokój, zmniejszono dawkę risperidonu do 2mg/d, uzyskując wycofanie opisywanych objawów. W porównaniu z poprzednią hospitalizacją, pacjent spokojniejszy, bez cech podwyższonego libido. Ponownie cere podawano w dobowej dawce 10ml przez 5 dni w tygodniu przez kolejne 4 tygodnie i ponownie, z tych samych powodów, co w czasie poprzedniej hospitalizacji, początkowo w formie infuzji, a następnie w formie iniekcji domięśniowych.

W ocenie w skali MoCA brak było istotnej różnicy w porównaniu ze stanem poprzednim i niestety brak poprawy po zakończeniu drugiego cyklu leczenia cere. Ponownie personel lekarski nie obserwował poprawy w zakresie funkcji poznawczych i codziennego funkcjonowania. Zalecono dalszą obserwację stanu psychicznego w warunkach poradni zdrowia psychicznego i stałą opieką innych osób.

W czasie terapii cere u pacjenta nie wystąpiły działania niepożądane leku.

Omówienie

W bazie danych PubMed brak prac podejmujących temat zastosowania cere w leczeniu organicznego zespołu amnestycznego (stan z 6 czerwca 2010 roku). Dostępne są natomiast zachęcające wyniki badań nad skutecznością cere w leczeniu m.in.: AD, urazowego uszkodzenia mózgu, udaru niedokrwienego [15, 17-24].

Trudno określić czas, jaki upłynął u naszego pacjenta od NZK do przywrócenia krążenia. Z pewnością doszło do rozlanego uszkodzenia neuronów wrażliwych na niedotlenienie. Stan pacjenta od czasu objęcia go leczeniem w Klinice nie pogarsza się. Nie obserwujemy początków zespołu otępiennego. Trudno osądzić, czy to zasługa działania neuroprotektoryjnego cere, czy również bez tego leczenia nie doszłoby do jego rozwinięcia. Dotąd nie odnotowano poprawy funkcji poznawczych, czy chociażby codziennego funkcjonowania pacjenta. Jego

stan psychiczny jest obserwowany w warunkach ambulatoryjnych w celu ewentualnej kwalifikacji do kolejnego cyklu terapii. Producent leku zaleca kontynuowanie leczenia cere aż do zaprzestania odnoszenia korzyści terapeutycznej przez pacjenta [3].

Wnioski:

1. Leczenie cere nie przyniosło poprawy w zakresie zaburzeń funkcji poznawczych w opisywanym przypadku organicznego zespołu amnestycznego.
2. Nie można wykluczyć możliwego działania neuroprotekcijnego cere na ośrodkowy układ nerwowy pacjenta.

Adres do korespondencji:

Lek. Dominika Berent

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Ul. Aleksandrowska 159, 91-229 Łódź

nr tel. 42 652 94 01 wew. 343, 430, e-mail: dominikaberent@poczta.fm

Piśmiennictwo:

1. WHO. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Description and Diagnostic Guidelines. Geneva, 1992.
2. APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Appendix B. 4th ed. DC: APA, Washington 1994.
3. Charakterystyka produktu. Dostęp 23.04.2010 na <http://www.cere.pl/dla-lekarzy/charakterystyka-produktu/>.
4. Rockenstein E, Adame A, Mante M i wsp. 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.
5. Rockenstein E, Torrance M, Mante M 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): 1252-61.
6. Tatebayashi Y, Lee MH, Li L i wsp. The dentate gyrus neurogenesis. A therapeutic target for Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2003; 105: 225-32.
7. Schauer E, Wronski R, Patockova J 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.
8. Veinbergs I, Mante M, Mallory M i wsp. Neurotrophic effects of Cerebrolysin in animal models of excitotoxicity. *Neural. Transm. Suppl.* 2000; 59: 273-80.
9. Haninec P, Houstava L, Stejskal L i wsp. Rescue of rat spinal motoneurons from avulsion-induced cell loss by intrathecal administration of IGF-I and Cerebrolysin. *Ann. Anat.* 2003; 185: 233-8.
10. Safarova ER, Shram SI, Grivennikov IA. Trophic effects of nootropic peptide preparations cerebrolysin and semax on cultured rat pheochromocytoma. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2002; 133:401-3.
11. Wronski R, Tompa P, Hutter-Paier B i wsp. Inhibitory effect of a brain derived peptide preparation on the Ca⁺⁺-dependent protease, calpain. *J. Neural. Transm.* 2000; 107(2):145-57.
12. Lombardi VR, Windisch M, García M i wsp. Effects of Cerebrolysin on in vitro primary microglial and astrocyte rat cell cultures. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 1999; 21(5): 331-8.
13. 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: 217-24.
14. Boado RJ. Amplification of blood-brain barrier GLUT1 glucose transporter gene expression by brain-derived peptides. *Neurosci. Res.* 2001; 40(4): 337-342.

15. Alvarez XA, Cacabelos R, Laredo 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.
16. Gavrilova SI, Kolykhalov IV, Korovaítseva GI i wsp. ApoE genotype and efficacy of neurotrophic and cholinergic therapy in Alzheimer's disease. *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im S. S. Korsakova.* 2005; 105:27-34.
17. Panniset M, Gauthier S, Moessler H 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.
18. König P, Waanders R, Witzmann A 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.
19. 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.
20. Ladurner G. Neuroprotection in Acute Ischaemic Stroke. *Stroke.* 2001; 32: 323.
21. Domżał T, Zaleska B. Cerebrolizyna w leczeniu niedokrwiennych udarów mózgowych. *Neur. Neurochir. Pol.* 1995; 29(3): 325-331.
22. Panisset M, Gauthier S, Moessler H i wsp. Treatment of Alzheimer's disease; a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with a neurotrophic agent. *Neurobiology of Aging.* 2000; 21: S28.
23. Ruether E, Husmann R, Kinzler E 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.
24. Ruether E, Ritter R, Apecechea M i wsp. Sustained improvements in patients with dementia of Alzheimer's type (DAT) 6months after termination of Cerebrolysin therapy. *J. Neural. Transm.* 2000; 107: 815-829.
25. Talarowska M, Berent D, Orzechowska A, Zboralski K i wsp. Skala MoCA w diagnostyce zespołu amnestycznego – opis przypadku. (w druku *Psych. Pol.* 2010).