



LECZENIE NEUROPROTEKCYJNE W POURAZOWYM USZKODZENIU MÓZGU – PRZYSZŁOŚĆ CZY TERAŻNIEJSZOŚĆ?

Neuroprotection treatment in traumatic brain injury
– future or present?



Jacek Staszewski¹, Katarzyna Gniadek-Olejniczak², Marcin Możański³, Anna Bebłocińska¹,
Renata Piusińska-Macoch¹, Jarosław Świstak¹, Izabela Wołoszyńska¹, Marcin Wiszniewski²,
Monika Lewandowska², Adam Stępień¹, Artur Maliborski⁴

1. Klinika Neurologii CSK MON WIM, Polska
2. Klinika Rehabilitacji CSK MON WIM, Polska
3. Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii CSK MON WIM, Polska
4. Zakład Radiologii Lekarskiej CSK MON WIM, Polska

Jacek Staszewski –  0000-0002-5588-9148
Adam Stępień –  0000-0003-0214-4940

Streszczenie: Pourazowe uszkodzenie mózgu (TBI) stanowi wyzwanie dla współczesnej medycyny z powodu znacznej częstości występowania, zróżnicowanego obrazu klinicznego oraz konieczności interdyscyplinarnego postępowania często obejmującego intensywną terapię, leczenie chirurgiczne, farmakologiczne, żywieniowe i rehabilitację. Pomimo postępu w uzyskiwanych wynikach leczenia ciężkich TBI wciąż wielu chorych wymaga długotrwałej opieki i nie odzyskuje pełnej samodzielności. Z tego powodu trwają badania nad nowymi terapiami, w tym nad leczeniem neuroprotektynowym, które mogłoby poprawić rokowanie po urazie mózgu zarówno na wczesnym, jak i późnym etapie leczenia. W artykule przedstawiono opis przypadku chorego z ciężkim TBI przebiegającym z długotrwałymi zaburzeniami świadomości, niedowładem czterokończynowym, padaczką pourazową pomimo wczesnej intensywnej terapii i rehabilitacji, którego stan znacząco poprawił się po zastosowaniu leku o działaniu neurotroficznym i neuroprotektynowym (cerebrolizyny) w połączeniu z intensywną rehabilitacją i terapią zajęciową. Multidyscyplinarne postępowanie oraz terapia multimodalna będąca połączeniem zróżnicowanych metod leczenia, w tym neuroprotektynowego w TBI, jest obiecującą strategią postępowania, które może znacząco przyczynić się do sukcesu terapeutycznego.

Abstract: Traumatic brain injury (TBI) poses a challenge to modern medicine because of its high incidence, varied clinical presentation, and the need for interdisciplinary treatment including often surgery, pharmacologic therapy, intensive care, nutritional therapy, and rehabilitation. Despite advances in the treatment of severe TBI, many patients require long-term care and do not gain self-reliance. For this reason, new therapies are still under evaluation, including neuroprotective treatment, which could improve prognosis after brain injury in both early and late stages. This paper presents a case of a patient with prolonged unconsciousness due to severe TBI, quadriplegia, and post-traumatic epilepsy despite intensive therapy and early rehabilitation, whose condition significantly improved after the use of a neurotrophic drug (cerebrolysin) and extensive rehabilitation with occupational therapy. Multidisciplinary management and multimodal therapy including neuroprotective treatment in TBI, is a promising management strategy that may contribute to therapeutic success.

Słowa kluczowe: pourazowe uszkodzenie mózgu, leczenie neuroprotektynowe, cerebrolizyna, rokowanie krótkoterminowe i odległe.

Key words: traumatic brain injury, neuroprotective treatment, cerebrolysin, shortterm and longterm prognosis.

DOI 10.53301/lw/149423

Praca wpłynęła do Redakcji: 09.04.2022

Zaakceptowano do druku: 25.04.2022

Autor do korespondencji:

Jacek Staszewski
Klinika Neurologii CSK MON WIM
e-mail: jstaszewski@wim.mil.pl

Wstęp

Następstwa urazów czaszkowo-mózgowych, zwłaszcza odniesionych wskutek wypadków komunikacyjnych, stanowią poważny problem współczesnej medycyny. Pourazowe uszkodzenie mózgu (ang. *traumatic brain injury* – TBI) jest główną przyczyną zgonów oraz długoterminowej lub trwałej niepełnosprawności. Powoduje wysokie koszty ekonomiczne ponoszone przez systemy opieki zdrowotnej i stanowi globalny problem zdrowotny. Zgodnie z danymi Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego wypadki komunikacyjne są trzecią, co do częstości, zewnętrzną przyczyną zgonów i szacuje się je na około 10/100 tys. ludności (2014 r.) [1]. Przyczyniają się do przedwczesnej umieralności i są pierwszą przyczyną śmierci osób młodych (mężczyzn <39 lat oraz kobiet <24 lat). Tylko w 2014 r. w wyniku obrażeń doznanych w wypadkach zginęło blisko 13 tys. osób (dane GUS). Na każdą ofiarę śmiertelną wypadków przypada średnio 220 osób poszkodowanych ogółem, 15 osób z pourazową niepełnosprawnością różnego stopnia oraz 30 przyjętych do szpitali [2]. Pomimo ogólnego trendu zmierzającego w kierunku spadku umieralności z powodu wypadków komunikacyjnych, w Polsce współczynnik zgonów jest o ok. 72% wyższy niż w UE. Według danych NFZ w 2020 r. częstość hospitalizacji z powodu następstw urazów głowy, odniesionych z różnych przyczyn, leczonych chirurgicznie wyniosła 18,9/100 tys., a wymagających interwencji neurochirurgicznych 12,2/100 tys. mieszkańców [3]. W największym na Mazowszu Centrum Urazowym przy Wojskowym Instytucie Medycznym w Warszawie w 2021 r. hospitalizowano lub konsultowano na SOR 351 chorych z powodu następstw urazów głowy odniesionych wskutek wypadków. W Stanach Zjednoczonych w 2013 r. odnotowano ponad 1,5 mln urazów czaszkowo-mózgowych rocznie, z tego ponad 55 tys. poszkodowanych zmarło. Szacowany koszt leczenia TBI wynosi rocznie w USA około 80 mld dolarów.

Przebieg kliniczny TBI

Urazy czaszkowo-mózgowe odniesione wskutek wypadków komunikacyjnych w ponad 80% skutkują ciężkimi następstwami powodującymi konieczność długotrwałej hospitalizacji i rehabilitacji. TBI nie jest pojedynczym zdarzeniem patofizjologicznym występującym w momencie urazu, ale złożonym, ciągłym i często przewlekłym procesem chorobowym. W patologii urazu czaszkowo-mózgowego wyróżnia się uraz pierwotny zależny od działania czynników zewnętrznych (z uszkodzeniem tkanek miękkich, złamaniem kości pokrywy czaszki, ogniskami stłuczeń mózgowia, krwawkami wewnątrzczaszkowymi oraz rozlanym uszkodzeniem aksonalnym) oraz uraz wtórny, będący odroczonym następstwem obrażeń wielonarządowych lub pierwotnego urazu ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i zwykle prowadzący do obrzęku mózgu, który pogłębia następstwa pierwotnego uszkodzenia [4]. Rodzaj i siła działającego czynnika urazowego, prowadzącego do urazu zamkniętego, determinuje stopień obrażeń w jamie czaszki. Do stłuczenia mózgu dochodzi wskutek bezpośredniego uszkodzenia lub zadziałań na mózgowie sił przyspieszenia i hamowania (skutkujące np. uszkodzeniem w lokalizacjach odległych od miejsca obrażenia w mechanizmie z odbicia w wyniku bezwładnego przemieszczenia mózgu w jamie czaszki) lub w wy-

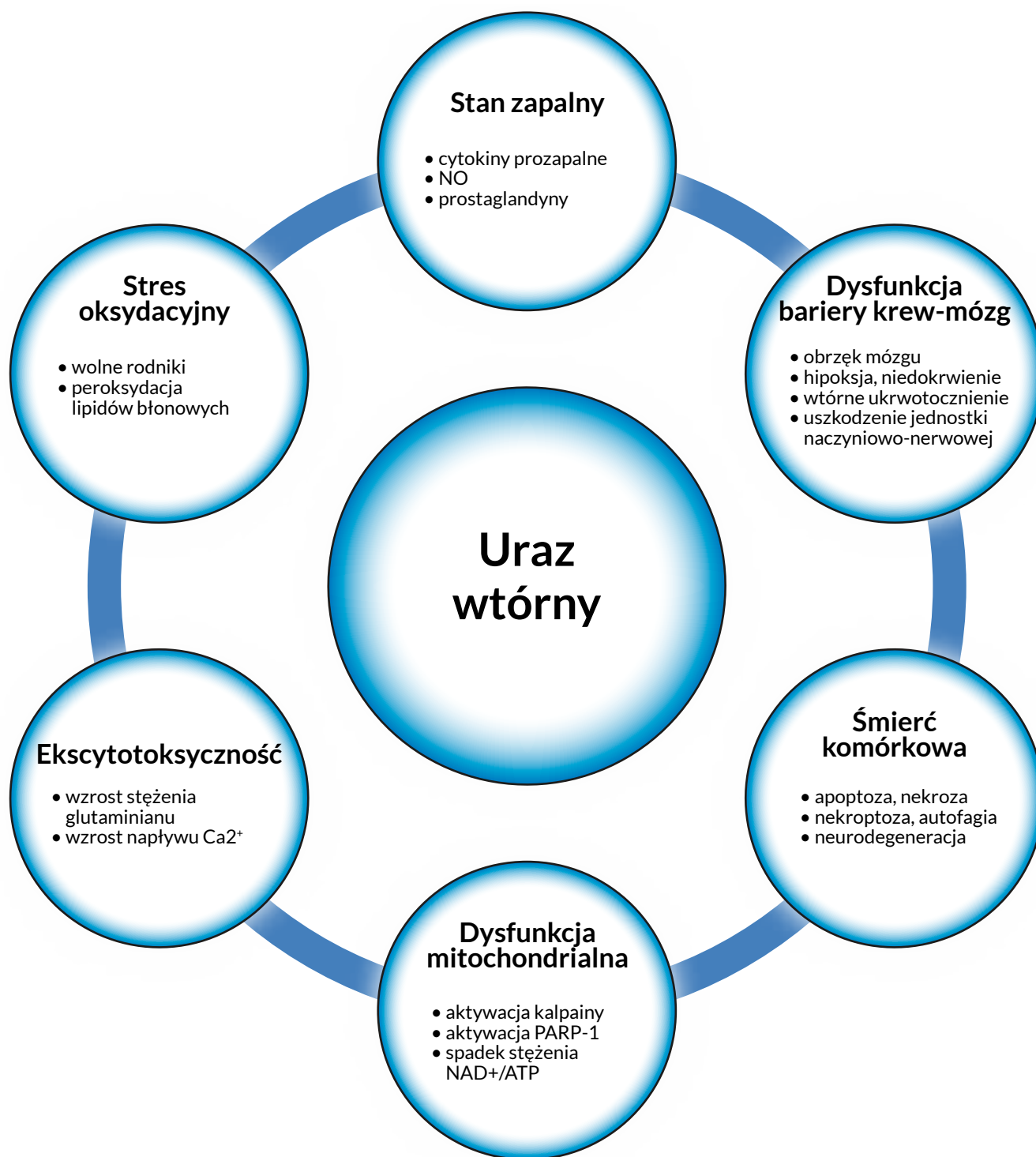
niku kawitacji (rozerwania mózgowia poprzez działanie ujemnych ciśnień wytworzonych podczas urazu). Do rozlanego urazu aksonalnego dochodzi zazwyczaj w mechanizmie z odbicia a uszkodzenia są rozsiane i zwykle zlokalizowane w obrębie ciała modelowatego, pnia mózgu oraz płatów mózgu. Zmiany te są zwykle mikroskopowe i początkowo obraz tomografii komputerowej (TK) może być prawidłowy lub uwidaczniać drobne, ogniskowe, rozsiane, wybroczynowe wylewy krwi. Stłuczenie mózgu, rozlany uraz aksonalny oraz uszkodzenie małych naczyń krwionośnych zwykle występują wspólnie.

Uraz wtórny może rozwinąć się zarówno w ciągu kilku minut, miesięcy, a nawet lat po urazie pierwotnym. Jest następstwem zaburzeń biochemicznych i patofizjologicznych, które mogą prowadzić do uszkodzenia i/lub śmierci komórek mózgu oraz ich następowej atrofi. Mechanizmy wtórnych uszkodzeń obejmują: dysregulację szlaków sygnałowych i homeostazy jonowej, dysfunkcję mitochondriów, uwalnianie neuroprzekazników (np. ekscytotoksycznego glutaminianu) oraz inicjowanie stanu zapalnego i innych złożonych reakcji immunologicznych (ryc. 1) [5, 6]. W ramach tej kaskady neurochemicznej dochodzi do powstawania toksycznych i prozapalnych metabolitów oksydacyjnych, wolnych rodników, prostaglandyn i cytokin, które prowadzą do peroksydacji lipidów błonowych, apoptozy w neuronach, uszkodzenia bariery krew-mózg i jednostki naczyniowo-nerwowej oraz w konsekwencji do wzrostu przepuszczalności naczyniowej i rozwoju obrzęku mózgu [7]. Związany z tym wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego może przyczynić się do lokalnego niedotlenienia, niedokrwienia lub wtórnych krwawień wewnątrzczaszkowych współistniejących lub odroczonych w czasie, co zwiększa złożoność tych zaburzeń oraz determinuje zmienność objawów i przebieg kliniczny [8, 9].

Obraz kliniczny TBI obejmuje szerokie spektrum objawów od krótkotrwałej utraty przytomności, poprzez długotrwałą śpiączkę do stanu wegetatywnego lub zgonu. Osiowe objawy TBI: zaburzenia świadomości, dezorientacja lub następne deficyty poznawcze, zaburzenia zachowania lub afektu mogą być spowodowane bezpośrednio przez uraz mózgu, wynikać z zaburzeń autoregulacji przepływu i spadku perfuzji mózgu oraz z ich odroczonych następstw [10]. W zależności od konsekwencji odniesionego urazu wyróżnia się kilka etapów klinicznych, które są podstawą rozpoznania umiarkowanego lub ciężkiego urazu mózgu (tab. 1).

Tabela 1. Fazy kliniczne pourazowego uszkodzenia mózgu

Faza 1.	Utrata przytomności lub śpiączka, nie występuje w lekkich urazach czaszkowo-mózgowych.
Faza 2.	Okresowa dezorientacja, dysfunkcja pamięci oraz zaburzenia behawioralne (amnezja pourazowa).
Faza 3.	Ustępowanie wyjściowych zaburzeń motorycznych oraz poprawa funkcji poznawczych.
Faza 4.	Utrwalenie deficytu neurologicznego, kompensacja trwałego uszkodzenia.



Ryc. 1. Zróżnicowane mechanizmy uszkodzenia wtórnego po urazie czaszkowo-mózgowym.

Czas trwania poszczególnych etapów klinicznych zależy od odniesionego obrażenia i wynosi od poniżej doby do wielu dni lub tygodni po urazie. W umiarkowanych lub ciężkich TBI pierwsza faza jest wydłużona i obejmuje zróżnicowane ilościowe zaburzenia świadomości, m.in. śpiączkę, stupor, senność patologiczną. W ekstremalnych przypadkach okres ten może trwać wiele tygodni lub utrwalic się. Najczęściej występującymi objawami w fazie drugiej jest dezorientacja, majaczenie, zaburzenia behawioralne lub przedłużające się zaburzenia pamięci epizodycznej percepcyjnej wzrokowo-przestrzennej i słuchowo-werbalnej oraz niepamięć wsteczna obejmująca

nawet tygodnie lub miesiące poprzedzające uraz. Może to powodować pobudzenie psychoruchowe chorego (agitację) i stanowić zagrożenie dla samego pacjenta i/lub personelu medycznego [11]. Inne częste zaburzenia obejmują szereg deficytów poznawczych w tym: uwagi, koncentracji, fluencji słownej, aktywności werbalnej, sprawności intelektualnej oraz depresję i zaburzenia snu [12].

Ze względu na zróżnicowane rokowanie w TBI stosuje się różne modele predykcyjne i prognostyczne w oparciu o ciężkość stanu klinicznego przy przyjęciu lub wyjściową charakterystykę obrazu TK [13]. W tym celu zwykle

wykorzystuje się skalę kliniczną zaburzeń świadomości Glasgow (*Glasgow Coma Scale*, GCS), czas trwania zaburzeń świadomości i występowanie amnezji pourazowej [14]. Śmiertelność w grupie chorych ocenianych wyżej na GCS 6-7 pkt wynosi 50% i dochodzi do 90% wśród chorych z GCS 3 pkt. Stopień ciężkości doznanego urazu czaszkowo-mózgowego jest określany jako:

- uszkodzenie lekkie – w przypadku GCS ≥ 13 punktów, z krótkotrwałą utratą świadomości i/lub krótkotrwałą niepamięcią wsteczną,
- uszkodzenie umiarkowane – w przypadku GCS 9-12 punktów, z utratą świadomości do 24 h, niepamięcią wsteczną od 1 do 24 h,
- uszkodzenie ciężkie – przy GCS ≤ 8 punktów, z utratą świadomości powyżej 24 h, niepamięcią wsteczną trwającą dłużej niż 1 dzień [15]. W grupie pacjentów z uszkodzeniami ciężkimi 60% to osoby z obrażeniami wielonarządowymi, 25% z nich wymaga leczenia operacyjnego z powodu różnych obrażeń.

Skala Marshalla (lub komplementarna do niej nowsza skala Rotterdam) ułatwiają określenie rokowania na podstawie oceny zmian radiologicznych w jamie czaszki w badaniu TK, poprzez określenie możliwości kompensacyjnych mózgowia w zależności od rodzaju i wielkości zmian pourazowych oraz obrazu układu komorowego, zbiorników podstawy mózgu i stopnia przesunięcia struktur pośrodkowych (tab. 2) [16]. W skali Marshalla:

- I stopień – obejmuje brak widocznej patologii wewnątrzczaszkowej,
- II stopień (rozlany uraz mózgu) – rozpoznaje się, gdy przesunięcie linii środkowej wynosi od 0 do 5 mm, zbiorniki podstawy pozostają widoczne, brak jest zmian o dużej lub mieszanej gęstości $>25 \text{ cm}^3$,
- III stopień (rozlany uraz mózgu z obrzękiem) – rozpoznaje się, gdy przesunięcie linii środkowej wynosi od 0 do 5 mm, zbiorniki podstawy są ściśnięte lub całkowicie zniszczone, brak jest zmian o dużej lub mieszanej gęstości $>25 \text{ cm}^3$,
- IV stopień – rozpoznaje się, gdy przesunięcie linii środkowej wynosi $>5 \text{ mm}$, brak jest zmian o dużej lub mieszanej gęstości $>25 \text{ cm}^3$,
- V stopień – rozpoznaje się w obecności zmiany pourazowej wywołującej efekt masy i wymagającej ewakuacji chirurgicznej,
- VI stopień – rozpoznaje się przy każdej zmianie pourazowej wywołującej efekt masy, o dużej lub mieszanej gęstości $>25 \text{ cm}^3$, nie ewakuowanej chirurgicznie.

Stopień III wiąże się z 34% śmiertelnością, w przypadku stopnia IV śmiertelność przekracza 50%.

W ciągu ostatnich lat dokonał się znaczący postęp w zakresie strategii postępowania u chorych z TBI. Leczenie pierwotnych urazów skupia się przede wszystkim na zapobieganiu wtórnym uszkodzeniom i wystąpieniu powikłań. Pacjenci z urazami czaszkowo-mózgowymi wymagają kompleksowej opieki ze strony całego multidyscyplinarnego zespołu terapeutycznego. Chorzy z ciężkim TBI, w śpiączce (GCS ≤ 8 pkt.) oraz kwalifikujący się do wykonania pilnej kraniotomii, z powodu krwawienia wewnątrzczaszkowego powodującego efekt masy, są zwykle przyjmowani na oddziały intensywnej terapii przynależne do wyspecjalizowanych ośrodków neurochirurgicznych.

Następstwa TBI

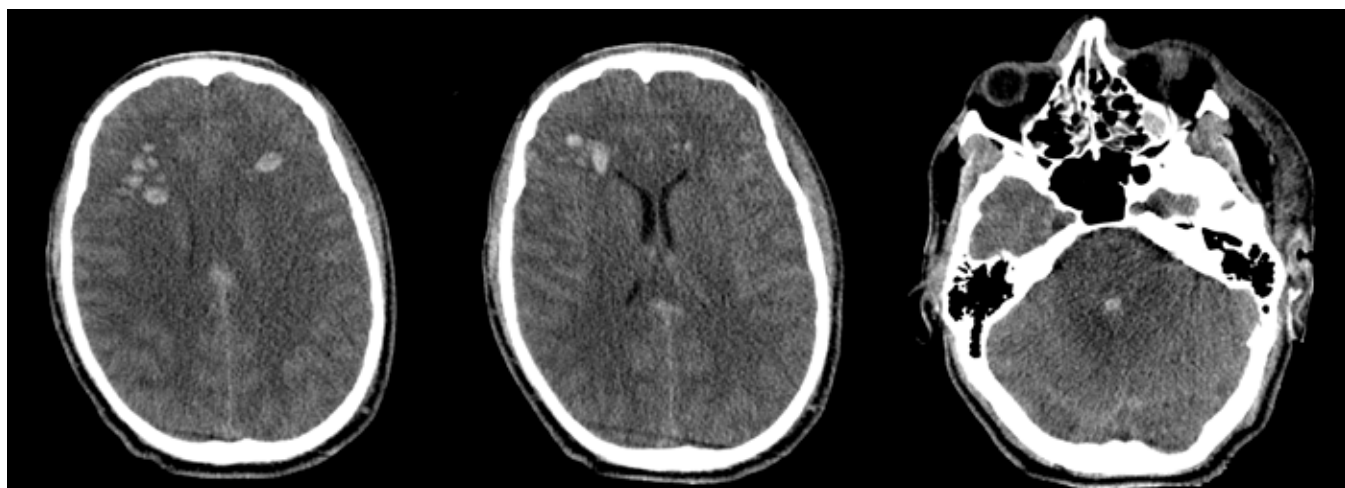
Poprawa jakości opieki w okresie ostrym i zwiększenie przeżywalności spowodowało, że wielu chorych z poważnymi uszkodzeniami OUN wymaga długotrwałego interdyscyplinarnego leczenia i przede wszystkim wielokierunkowej rehabilitacji. Przewlekłe następstwa TBI obejmują m.in.: napady drgawkowe (często po umiarkowanym lub ciężkim TBI), wodogłowie, zakrzepicę żył głębokich (częstość występowania sięga 54%), spastyczność kończyn, dysfagię, zaburzenia zwieraczy, nieprawidłowości chodu oraz przewlekłą encefalopatię pourazową ze zróżnicowanymi zaburzeniami funkcji poznawczych. W pierwszym roku po TBI chorzy częściej umierają z powodu padaczki, posocznicy, zapalenia płuc, chorób układu pokarmowego niż inne osoby w podobnym wieku, podobnej płci i rasy [17].

Napady padaczkowe mają zwykle morfologię ogniskowych lub uogólnionych napadów drgawkowych, rzadko występują tylko zaburzenia świadomości. Częstość występowania padaczki pourazowej waha się w granicach 5-19%. Czynniki ryzyka obejmują przewlekły alkoholizm, podeszły wiek w chwili urazu i padaczkę w wywiadzie. Jeśli u pacjenta z TBI wystąpił napad drgawkowy, to prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnego wynosi ponad 50%. W tej grupie chorych częściej występuje wewnątrzszpitalne zapalenie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej, ostre uszkodzenie nerek i zwiększone ciśnienie wewnątrzczaszkowe. Chorzy z napadami drgawkowymi uzyskują zwykle gorsze wyniki leczenia szpitalnego, z wyższym odsetkiem skierowań do placówek opiekuńczych [18].

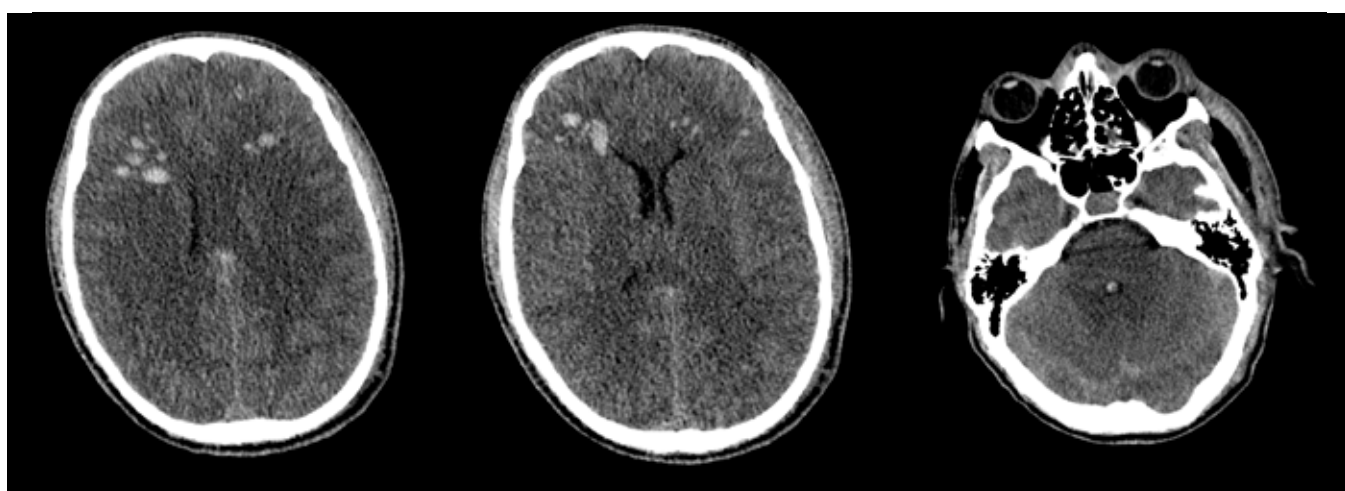
Agresja pourazowa jest częstym zjawiskiem po TBI i występuje u około 25% pacjentów. Czynniki ryzyka są depresja i młody wiek w chwili urazu. Przyczyny zach-

Tabela 2. Skala Rotterdam oceny urazów czaszkowo-mózgowych w badaniu tomografii komputerowej

Zbiorniki podstawy mózgu	Przemieszczenie mózgu poza linię środkową	Krwotok nadwardówkowy	Krwawienie wewnątrzkomorowe lub podpajęczynówkowe	Śmiertelność po 6 miesiącach
0: prawidłowe	0: nie występuje lub $\leq 5 \text{ mm}$	0: nie występuje	0: nie występuje	1: 0 % 2: 7 % 3: 16 % 4: 26 % 5: 53 % 6: 61 %
1: zaciśnięte	1: przemieszczenie $>5 \text{ mm}$	1: występuje	1: występuje	
2: niewidoczne				



Ryc. 2. Wyjściowy obraz TK przy przyjęciu do szpitala przedstawia liczne ogniska krwotoczne płatów czołowych, ślad krwi wzdłuż namiotu mózdzku, obrzęk mózgowia, zredukowaną przymózgową rezerwę płynową i zniesienie/zaciśnięcie bruzd, cechy zwężenia komór bocznych, zwężenie zbiorników podstawy mózgu oraz krwawienie do komory IV.



Ryc. 3. Kontrolny obraz TK mózgu po 24 godzinach od urazu przedstawia ogniska ukrwotocznionych stłuczeń płatów czołowych i skroniowych, obecność krwi w komorze IV, wzdłuż namiotu mózdzku, cechy obrzęku mózgu z redukcją bruzd i przymózgowej przestrzeni płynowej oraz obrzęku obu półkul mózdzku ze zwężeniem komór bocznych, zwężenie zbiorników podstawy mózgu oraz krwawienie do komory IV.



Ryc. 4. Kontrolny obraz TK mózgu po 3 dniach od urazu przedstawia ogniska ukrwotocznionych stłuczeń płatów czołowych i skroniowych z cechami malacji tkanki mózgowej w miejscach ukrwotocznienia. Cechy obrzęku mózgu z redukcją bruzd i przymózgowej przestrzeni płynowej. Regresja zwężenia komór bocznych i zbiorników podstawy. Nie stwierdza się obecności krwi w komorze IV.



Ryc. 5. Kontrolny obraz TK mózgu po 30 dniach od urazu przedstawia obecność wodniaka wzdłuż prawego płata czołowego z przesunięciem struktur pośrodkowych 4,7 mm na stronę lewą, regresję obrzęku mózgowia z pojawieniem się bruzd oraz wyraźnym zaznaczeniem zbiorników podstawy. Układ komorowy prawidłowej szerokości. Nie stwierdza się obecności krwi w komorze IV.



Ryc. 6. Kontrolny obraz TK mózgu przy wypisie ze szpitala przedstawia obecność śladowego wodniaka wzdłuż prawego płata czołowego (grubość 3,2 mm), bez przesunięcia struktur pośrodkowych mózgowia, prawidłową szerokość bruzd i przymózgowych przestrzeni płynowych oraz zbiorników podstawy. Jama malacyjna po ognisku krwotocznym w prawym płacie czołowym. Układ komorowy granicznej szerokości (rogi przednie komór bocznych = 6-7 mm), prawidłowa komora IV oraz prawidłowe zbiorniki podstawy.

wań agresywnych mogą być związane z odczuwanym przez chorego bólem, obniżoną zdolnością komunikowania się, bezsennością, infekcją, zaburzeniami równowagi elektrolitowej, działaniami niepożądanymi leków lub z endogennymi zaburzeniami psychotycznymi [19]. Do zespołu przewlekłych objawów TBI zalicza się również pogorszenie funkcji poznawczych, cerebrastenię pourazową: depresję, zaburzenia lękowe, dysregulację ekspresji emocjonalnej, bezsenność, pourazowe bóle głowy (najczęściej o charakterze napięciowym) oraz nadużywanie substancji psychoaktywnych lub leków przeciwbólowych. Do rozwinięcia tych przewlekłych objawów może dochodzić także u chorych, którzy doznali tylko niewielkiego urazu. W badaniu przeprowadzonym przez Krausa i wsp. obejmującym 235 pacjentów, najczęściej zgłaszanymi dolegliwościami po 6 miesiącach od łagodnego TBI były: zmęczenie (43%), osłabienie (43%), zaburzenia pamięci (40%), ból (36%) i zawroty głowy (34%) [20]. W innym badaniu na podobnej grupie stwierdzono, że pod koniec 6-miesięcznego okresu obserwacji około 83% pacjentów zgłaszało co najmniej jedną dolegliwość fizyczną

[21]. Długoterminowe obserwacje wykazały również, że przebyty TBI jest czynnikiem ryzyka chorób neurodegeneracyjnych np. stwardnienia zanikowego bocznego, choroby Alzheimera, choroby Parkinsona, prawdopodobnie wskutek indukcji stanu zapalnego i/lub akumulacji w mózgu patologicznych agregatów białkowych, w tym amyloidu beta [22, 23]. Długotrwałe upośledzenie sprawności fizycznej, poznawczej i behawioralnej ograniczają także reintegrację pacjenta ze społeczeństwem i jego powrót do pracy.

Leczenie farmakologiczne TBI

Poza leczeniem neurochirurgicznym obecnie rutynowo stosowane jest leczenie farmakologiczne chorych po TBI, które polega głównie na terapii wspomagającej, ukierunkowanej na zapobieganie, wczesne wykrywanie i leczenie wtórnych uszkodzeń. Ograniczeniem skuteczności tej terapii są różnorodne mechanizmy patologiczne i patogenetyczne, do których dochodzi wskutek urazu [24]. Z tego powodu wciąż poszukuje się nowych, efek-

tywniejszych metod leczenia farmakologicznego TBI w fazie ostrej oraz redukujących ryzyko odległych powikłań, zwłaszcza u chorych z dominującymi zaburzeniami świadomości [25].

Pomimo obiecujących wyników badań przedklinicznych i prób leczenia nefarmakologicznego (np. hipotermią) oraz farmakologicznego (m.in. blokerami kanału wapniowego, kortykosteroidami, antagonistami receptora N-metylo-D-asparagianu, antyoksydantami, siarczanem magnezu, komórkami macierzystymi) o zakładanym zróżnicowanym efekcie neuroprotekcijnym, dotychczas nie udowodniono w sposób jednoznaczny ich skuteczności lub bezpieczeństwa w dużych badaniach klinicznych i nie są one rutynowo rekomendowane po TBI u ludzi [26, 27]. Przyczyny tego stanu są złożone i obejmują:

- ograniczone mechanizmy działania – np. w modelach zwierzęcych wykazano, że leki o pojedynczym punkcie uchwytu prawdopodobnie nie wywierają istotnego działania zarówno w fazie neuroprotekcji, jak i neurorehabilitacji,
- błędy metodologiczne związane z projektowaniem i planowaniem badań – np. zbyt niska dawka leku, brak grupy kontrolnej lub nieadekwatna liczebność próby, heterogeniczność populacji oraz brak standaryzowanego programu rehabilitacji i uwzględnienia wpływu chorób przewlekłych,
- zbyt mało czułe metody oceny stanu chorych nie oddające istotnych klinicznie zaburzeń funkcjonalnych lub zróżnicowane punkty końcowe i czas trwania obserwacji klinicznej [28].

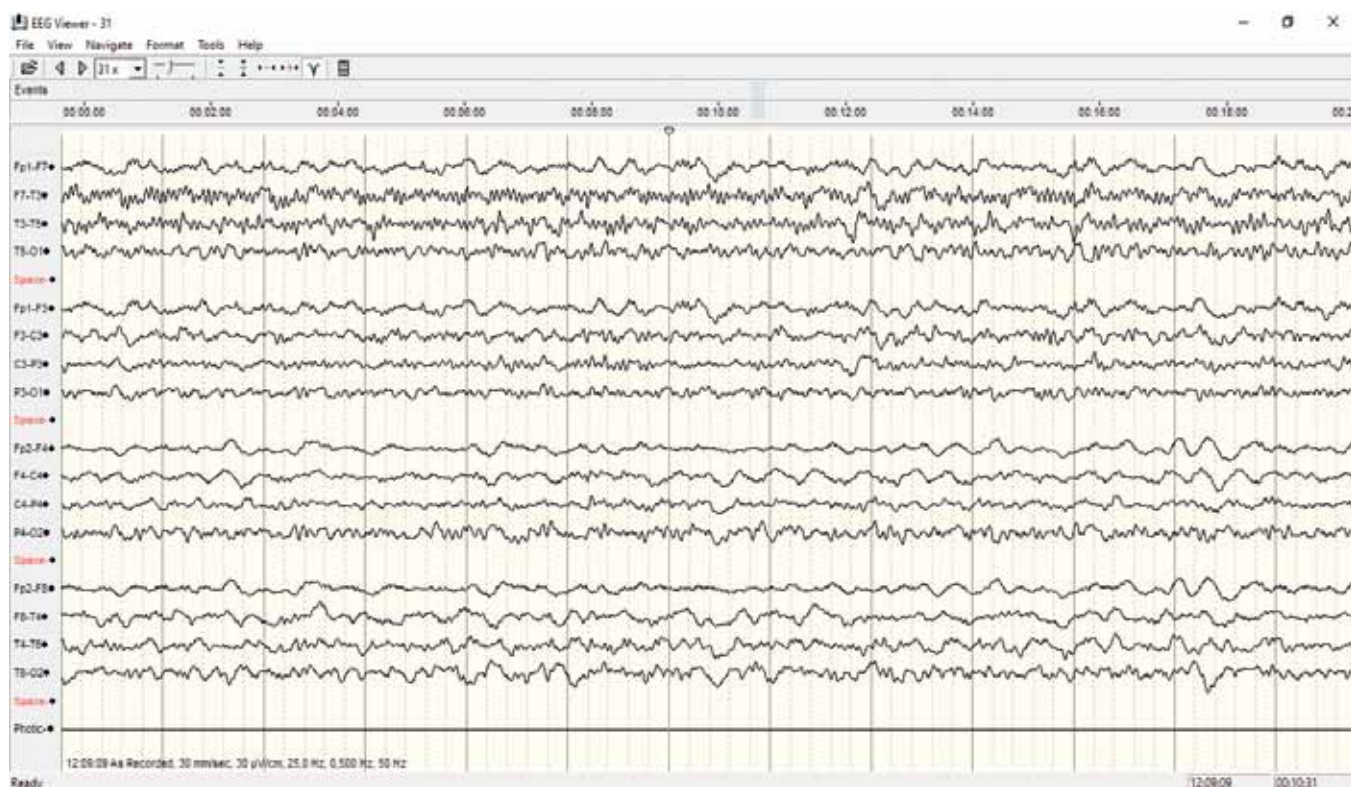
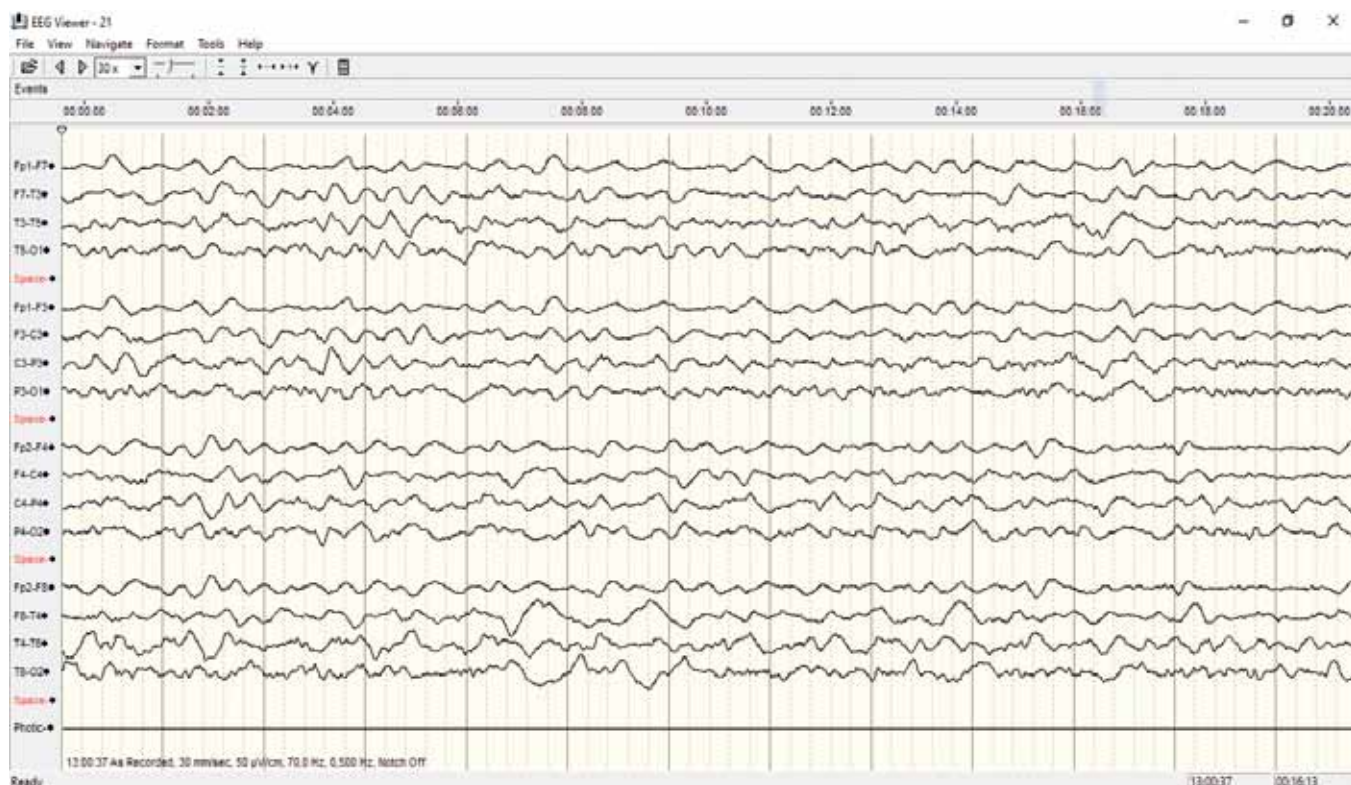
Jednym z wyzwań dla nowoczesnych strategii neuroprotekcyjnych w ostatnich latach stało się zatem zidentyfikowanie i ukierunkowanie leczenia na specyficzne mechanizmy zaangażowane w złożoną kaskadę wtórnego uszkodzenia. Najnowsze interwencje są ukierunkowane m.in. na mechanizmy neuroplastyczności obejmujące złożone procesy reorganizacji neuronów, w tym formowanie i aktywację nieaktywnych synaps, wzrost dendrytów, aksonów, rekrutację nowych ścieżek anatomicznych o funkcjach podobnych do uszkodzonych. Zgromadzone dotychczas dane z badań przedklinicznych wskazują, że mózgi ssaków posiadają zdolność do strukturalnej i funkcjonalnej plastyczności oraz częściowej regeneracji, które mogą wpływać korzystnie na powrót utraconych funkcji po urazie i które można stymulować farmakologicznie. W tych procesach zaangażowane są zróżnicowane mechanizmy obejmujące promowanie angio-, neuro-, oligodendro- i aksonogenezy, co w efekcie wpływa korzystnie na stan neurologiczny po TBI [29]. Potwierdzenie optymalnego sposobu postępowania farmakologicznego w TBI u ludzi nie jest jednak w pełni ustalone – istnieje potrzeba prowadzenia dalszych obserwacji i badań klinicznych, a także zindywidualizowanego postępowania.

Opis przypadku

21-letni mężczyzna, kierowca auta osobowego, został przetransportowany do SOR WIM przez Lotnicze Pogotowie Ratunkowe z powodu obrażeń wielonarządowych odniesionych wskutek wypadku komunikacyjnego: zderzenia czołowego dwóch samochodów osobowych z kilkukrotnym dachowaniem, w trakcie którego mężczyzna wypadł na zewnątrz pojazdu. Na miejscu zdarzenia był

nieprzytomny. Oceniony przez Zespół Pogotowia Ratunkowego na GCS 6 pkt., niewydolny oddechowo, wymagał wdrożenia wentylacji mechanicznej przez konikotomię z powodu obrażeń twarzoczaszki uniemożliwiających intubację. Był stabilny krążeniowo. Po przyjęciu do SOR WIM wykonano TK w protokole trauma-scan, uwidaczniając liczne ogniska krwotoczne płatów czołowych, ciemieniowych, krwawienie do komory IV, cechy obrzęku mózgowia, zredukowaną przymózgową rezerwę płynową, cechy zwężenia komór bocznych oraz zwężenie zbiorników podstawy mózgu (2 pkt. w skali Rotterdam, III stopień w skali Marshalla), liczne złamania kości twarzoczaszki, dyskretne cechy stłuczenia płuc (ryc. 2). Nie wykazano uszkodzenia kręgosłupa w odcinkach C-LS oraz innych narządów wewnętrznych. W badaniu przedmiotowym stwierdzono cechy powierzchownego urazu kończyn, barków i bioder. W SOR został wprowadzony w śpiączkę farmakologiczną, był konsultowany przez chirurga twarzowo-szczękowego i neurochirurga, którzy nie stwierdzili wskazań do interwencji zabiegowej. Z wywiadu uzyskanego od rodziny chorego wynikało, że dotychczas był zdrowy i nie leczył się przewlekle. Przyjęty na Oddział Intensywnej Terapii, gdzie utrzymano wentylację mechaniczną i rozpoczęto intensywną terapię obejmującą m.in. antybiotykoterapię, leczenie wspomagające, żywieniowe oraz rehabilitację. W kontrolnym TK mózgu po 24 h i w 3. dobie od urazu uwidoczniło się liczne ogniska ukrwotoczonych stłuczeń mózgu, obecność krwi w komorze III i IV, cechy obrzęku mózgu (ryc. 3, 4). Nie wymagał interwencji neurochirurgicznej. W 8 dobie hospitalizacji zakończono wentylację mechaniczną – na dalszym etapie leczenia chory oddychał samodzielnie i wydolnie przez tracheostomię. Pomimo stabilizacji czynności życiowych w trakcie pobytu na OIT chory pozostawał stale nieprzytomny (GCS 6-7 pkt.), okresowo znacząco pobudzony ruchowo, wymagający stosowania leków sedatywnych.

W 19. dobie pobytu pacjenta przekazano do Kliniki Neurologii WIM w celu dalszego leczenia. Przy przyjęciu: w stanie ogólnym ciężkim, nieprzytomny (GCS 7 pkt.: otwieranie oczu 1 pkt., kontakt słowny 2 pkt., odpowiedź motoryczna 4 pkt.), źrenice P=L z zachowaną reakcją, zespół piramidowy obustronny ze spastycznym głębokim niedowładem czterokończynowym (MRC 1/5). W trakcie hospitalizacji wystąpiły liczne incydenty napadów ogniskowych wtórnie uogólnionych do toniczno-klonicznych, opornych na początkowo stosowane leczenie przeciwpadaczkowe (kwas walproinowy, lewetyracetam, fenytoina, topiramát). W wyjściowym badaniu EEG: zapis nieprawidłowy z zarejestrowanym napadem kliniczno-elektrograficznym w lewej okolicy skroniowej ze znacznym uogólnionym zwolnieniem czynności podstawowej i pojedynczymi falami ostrymi uogólnionymi nad lewą i prawą półkulą (ryc. 7a). Zadowolającą kontrolę napadów padaczkowych i poprawę zapisu EEG uzyskano dopiero po zastosowaniu wysokich dawek leków przeciwpadaczkowych (kwas walproinowy w dawce adekwatnej do uzyskania stężenia w górnym przedziale terapeutycznym, lewetyracetam 2 g/dobę, topiramát 0,8 g/dobę). W kontrolnym badaniu TK głowy stwierdzono regresję ognisk krwotocznych, ale wciąż utrzymujący się obrzęk mózgu (ryc. 5). Pomimo dobrego wyrównania parametrów życiowych i elektrolitowych, niewystępowania cech infekcji, prowadzonego leczenia



Ryc. 7. Zapis EEG. A) wyjściowy – widoczny brak zróżnicowania przestrzennego i uogólnione zwolnienie do fal delta i theta czynności podstawowej, B) w trakcie leczenia cerebrolizyną – poprawa zapisu z obecną czynnością podstawową zróżnicowaną przestrzennie, z obecnością fal alfa w tylnych okolicach i zwolnieniem głównie w okolicach czołowych.

farmakologicznego (przeciwbólowego, anksjolitycznego), żywieniowego i rehabilitacji stan chorego poprawił się nieznacznie – chory pozostawał w stanie minimalnej świadomości (GCS 10 pkt.), bez reakcji na bodźce werbalne, okresowo śledził wzrokiem, lokalizował bodźce bólowe, utrzymywał się głęboki niedowład czterokończynowy. Często dochodziło do pobudzenia psychoru-

chowego z dominującym niepokojem ruchowym (pomimo zapewnienia komfortu fizycznego i ograniczenia narażenia na bodźce zewnętrzne).

W 5. tygodniu hospitalizacji podjęto decyzję o włączeniu cerebrolizyny (*Cerebrolysin*) w dawce dobowej 30 ml podawanej przez kolejnych 28 dni w 1-godzinnych wle-

wach dożylnych (lek podawano w 250 ml 0,9% NaCl). Po kilku dniach leczenia zaobserwowano poprawę stanu klinicznego ze zmniejszeniem zaburzeń świadomości (GCS 14 pkt.) i częstotliwości incydentów pobudzenia ruchowego, niedowładu kończyn. Podjęto próby sadzania na łóżku, jednak chory nie utrzymywał samodzielnie pozycji siedzącej, pozostawał zależny od osób trzecich. Ponadto udało się zredukować dawki leków przeciwpadaczkowych. Dalszej poprawie uległ zapis EEG (ryc. 7b). Chory zaczął reagować na głos i okresowo spełniać proste polecenia, wydłużył się także czas fiksacji wzrokowej. Możliwe było zwiększenie częstotliwości stymulacji sensorycznej wielomodalnej. Chory podtrzymywał kontakt emocjonalny. W obrazie klinicznym dominowały jednak cechy zespołu czołowego.

W 7. tygodniu od odniesionego urazu pacjent został przeniesiony do Kliniki Rehabilitacji CSK MON WIM, gdzie kontynuowano leczenie cerebrolizyną oraz prowadzono intensywną rehabilitację przyłóżkową, a następnie prowadzono rehabilitację na sali ćwiczeń. Początkowo na poziomie uczestnictwa chory pozostawał bez kontaktu słownego, utrzymywał się głęboki niedowład kurczowy kończyn, wymagał pomocy przy większości czynności dnia codziennego, w tym przy samoobsłudze, codziennej toalecie i zmianie pozycji. W trakcie kolejnych 2 tygodni leczenia i intensywnej rehabilitacji (realizowanej rano i w godzinach popołudniowych) obejmującej zajęcia z neuropsychologiem, neurologopedą, terapeutą zajęciowym, uzyskano poprawę stanu chorego. Poprawie uległ również kontakt słowno-logiczny, chociaż pacjent nadal nie był zorientowany co do czasu i przestrzeni. Zmniejszył się niedowład kończyn (MRC 3). Na poziomie aktywności pacjent potrafił samodzielnie zmieniać pozycję w łóżku, utrzymać pozycję siedzącą oraz wykonać transfer na wózek i z powrotem do łóżka z pomocą osoby trzeciej. W kontrolnej TK nastąpiła dalsza poprawa obrazu radiologicznego (ryc. 6). Po łącznie 2 miesiącach rehabilitacji chory został wypisany do domu w dobrym kontakcie słowno-logicznym, zorientowany do miejsca i przestrzeni, z niepamięcią wsteczną obejmującą okres sprzed wypadku, z utrzymującym się dyskretnym zespołem czołowym z obniżonym krytycyzmem i wielomównością oraz dyskretnym niedowładem kończyn. Samodzielny w obrębie sali, większość czynności dnia codziennego, w tym korzystanie z toalety, wykonuje samodzielnie.

Omówienie

W Polsce prawie 3 miliony osób rocznie jest poszkodowanych w różnego rodzaju wypadkach, z czego ponad 384 tys. wymaga hospitalizacji, a 192 tys. doznaje uszczerbku na zdrowiu powodującego niepełnosprawność. Przedstawiony przypadek pacjenta po ciężkim TBI wskazuje na korzystny efekt terapeutyczny uzyskany dzięki łączonej terapii cerebrolizyną ze standardowym leczeniem oraz intensywną rehabilitacją.

Cerebrolizyna jest mieszaniną neuropeptydów i wolnych aminokwasów o małej masie cząsteczkowej (<10 kDa), pozbawioną właściwości antygenowych o wykazanym na modelach przedklinicznych oraz obserwacjach klinicznych wielokierunkowym i korzystnym działaniu w TBI oraz w innych jednostkach chorobowych przebiegających z ostrym lub przewlekłym uszkodzeniem mózgu,

m.in. w udarze mózgu oraz otępieniach naczyniopochodnym i alzheimerowskim [30]. Działanie cerebrolizyny jest oparte na zróżnicowanych mechanizmach cytoprotekcji, neuroregeneracji oraz plastyczności neuronalnej i synaptycznej. Czynniki neurotroficzne zawarte w cerebrolizynie (m.in. mózgowy [BDNF] i rzęskowy czynnik neurotroficzny [CNTF], czynnik wzrostu nerwów [NGF], oreksyny, enkefaliny) penetrują przez barierę krew-mózg, inicjują wewnątrzkomórkowy szlak sygnałowy Shh, prowadzą do aktywacji białek transkrypcyjnych, ekspresji endogennych neurotrofin i hamowania procesów ekscytotoksyczności oraz stresu oksydacyjnego [31].

Cerebrolizyna stabilizuje barierę krew-mózg, mikrokrążenie, zmniejsza ryzyko obrzęku mózgu, wtórnych ukrwotoczeń ognisk uszkodzenia mózgu i martwicy niedokrwiennej, wpływa korzystnie na funkcje mikrogleju i hamuje powstawanie związków neurotoksycznych, w tym wolnych rodników [32, 33]. Na modelach przedklinicznych TBI wykazano, że stymuluje endogenne procesy naprawcze oraz wykazuje efekt cytoprotekcyjny poprzez zaangażowanie w transmisję glutaminergiczną, GABA-ergiczną i cholinergiczną [34]. Ten multimodalny mechanizm działania oraz wpływ na szereg składników kaskady patologicznej jest korzystny zarówno w TBI, jak i chorobach naczyniowych OUN i neurodegeneracyjnych. Cerebrolizyna jest aktualnie rekomendowana przez liczne towarzystwa naukowe (m.in. Sekcję Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, Europejską Akademię Neurologii i Europejską Federację Neurorehabilitacji, Niemieckie Towarzystwo Neurorehabilitacji) w leczeniu wspomagającym wczesną rehabilitację poudarową, zwłaszcza u chorych z umiarkowanym lub ciężkim udarem [35, 36]. Wykazuje istotny wpływ na poprawę funkcji poznawczych u chorych z otępieniem oraz niezależnie od wskazań – bardzo dobry profil bezpieczeństwa w szerokich dawkach między 10-50 ml/dobę [37, 38].

Skuteczność kliniczna terapii cerebrolizyną w TBI była przedmiotem kilku badań, do których włączano chorych w różnym stanie neurologicznym, różnym czasie od odniesionego urazu oraz w których stosowano zróżnicowane dawki leku (10-50 ml/dobę) i długość terapii (5-30 dni) [39]. Największe dotychczas, retrospektywne badanie kohortowe na grupie 615 chorych, wykazało poprawę stanu świadomości oraz stanu funkcjonalnego (odpowiednio na podstawie skali *Glasgow Outcome Score* GOS i zmodyfikowanej skali Rankina) w porównaniu do grupy kontrolnej [40]. W innym badaniu retrospektywnym, na grupie 129 chorych po ciężkim TBI, stwierdzono korzystny wpływ leczenia dawką 10 ml/dobę przez 30 dni na poprawę stanu funkcjonalnego po 3 i 6 miesiącach [41]. W metaanalizie 8 badań o różnej metodologii wykazano, że chorzy leczeni cerebrolizyną (n=112) uzyskiwali korzystny wynik w skali GOS trzykrotnie częściej niż osoby z grupy kontrolnej (iloraz szans, OR 3,01; 95% CI 1,7-5,1; p = 0,003) oraz że prawdopodobieństwo poprawy funkcji poznawczych było istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej (OR 3,4; 95%CI 1,8-5,2; p < 0,001) [42]. Przeżycie pacjentów leczonych cerebrolizyną nie różniło się od przeżycia pacjentów z grupy kontrolnej.

Korzystne wyniki uzyskano w analizie obejmującej dwa prospektywne, randomizowane badania przeprowadzo-

ne pod kontrolą placebo u 185 chorych po umiarkowanym lub ciężkim TBI (GCS 6-12 pkt.) otrzymujących cerebrolizynę w dawce 50 ml/dobę przez 10 dni (z następowymi dwoma dodatkowymi cyklami leczenia 10 ml/dobę przez 10 dni) [43]. Badanie wykazało istotną statystycznie poprawę stanu neurologicznego, funkcji poznawczych oraz pamięci operacyjnej określanych za pomocą zróżnicowanych skal oceny (m.in. GCS, MMSE, skala Barthel, test Stroopa) w 30. i 90. dniu po urazie. Podobnie w przeglądzie systematycznym badań nad cerebrolizyną wykazano, na podstawie analizy efektów losowych, że podanie cerebrolizyny, jako uzupełnienia standardowej opieki, istotnie poprawiało stan funkcjonalny (w skali GOS) oraz w skali Rankina [44]. W interesującym badaniu przeprowadzonym na grupie 23 chorych z ukrwotocznym stłuczeniem mózgu, nie wymagających kraniotomii, stwierdzono, że podanie cerebrolizyny w ciągu 24 godzin od TBI wiązało się z znaczącą poprawą funkcji poznawczych [45].

Ciekawą obserwacją kliniczną omawianego przez nas przypadku chorego było wykazanie poprawy w zapisie EEG po zastosowaniu cerebrolizyny. Podobne obserwacje wykazali Alvarez i wsp., którzy w otwartym badaniu z udziałem 20 pacjentów po TBI ze znaczącą niepełnosprawnością, w tym w stanie wegetatywnym, stwierdzili poprawę stanu klinicznego oraz zapisu EEG u chorych otrzymujących cerebrolizynę z istotnym zmniejszeniem nieprawidłowej wolnej czynności bioelektrycznej mózgu (fal *delta* i *theta*) oraz zwiększeniem aktywności fal *alfa* i *beta* [46]. Trwa randomizowane badanie nad oceną skuteczności stosowania „koktajlu” leków neuroprotekcyjnych o różnym mechanizmie działania u chorych z przedłużającymi się zaburzeniami świadomości po TBI z zastosowaniem cerebrolizyny i amantadyny [47]. W niedawno opublikowanym badaniu retrospektywnym wykazano, że taka łączona terapia może być skuteczniejsza niż leczenie w monoterapii [48].

Wnioski

Stosowanie leków neuroprotekcyjnych, np. cerebrolizyny, budzi coraz większe nadzieje w leczeniu chorych z porazowym uszkodzeniem mózgu. Prezentowany przypadek pacjenta oraz dostępne dane z badań klinicznych wskazują, że dożylnie podawanie cerebrolizyny w połączeniu z intensywną rehabilitacją wiąże się z poprawą szans na powrót do sprawności funkcjonalnej po TBI. Istnieje jednak konieczność przeprowadzenia dalszych badań celem określenia optymalnego doboru chorych i schematu takiego leczenia.

Piśmiennictwo

1. Wojtyński B, Stokwiszewski J, Goryński P, Zdrojewski T. Długość życia i umieralność ludności Polski. [w:] Wojtyński B., Goryński P (red.) Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Warszawa 2016
2. Injuries in the European Union. Summary of injury statistics for the years 2008–2010 Issue 4 EuroSafe, 2013
3. Mapa Statystyk NFZ. Dostęp: 1 kwietnia 2022, <https://sga.waw.pl/web/mapNFZ/index.html?w=0&z=0&o=0&j=42&k=1&y1=2019&y2=2020>
4. Radek A, Radek M. Neurologia po Dyplomie, 01. Urazy czaszkowo-mózgowe, 2016

5. Morganti-Kossmann MC, Satgunaseelan L, Bye N, et al. Modulation of immune response by head injury. *Injury*, 2007; 38: 1392–1400
6. Loane DJ, Stoica BA, Faden AI. Neuroprotection for traumatic brain injury. *Handb Clin Neurol*. 2015; 127: 343–66. doi: 10.1016/B978-0-444-52892-6.00022-2
7. Andriessen TM, Jacobs B, Vos PE. Clinical characteristics and pathophysiological mechanisms of focal and diffuse traumatic brain injury. *J Cell Mol Med*, 2010; 14: 2381–2392
8. Corps KN, Roth TL, McGavern DB. Inflammation and neuroprotection in traumatic brain injury. *JAMA Neurol*, 2015 Mar; 72 (3): 355–62. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.3558
9. Xiong Y, Zhang Y, Mahmood A, Chopp M. Investigational agents for treatment of traumatic brain injury. *Expert Opin Investig Drugs*, 2015 Jun; 24 (6): 743–60. doi: 10.1517/13543784.2015.1021919
10. Liu W, Wang B, Wolfowitz R, et al. Perfusion deficits in patients with mild traumatic brain injury characterized by dynamic susceptibility contrast MRI. *NMR Biomed*, 2013 Jun; 26 (6): 651–63. doi: 10.1002/nbm.2910
11. Vakil E. The effect of moderate to severe traumatic brain injury (TBI) on different aspects of memory: a selective review. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2005 Nov; 27 (8): 977–1021. doi: 10.1080/13803390490919245
12. Arciniegas DB, Held K, Wagner P. Cognitive Impairment Following Traumatic Brain Injury. *Curr Treat Options Neurol*. 2002 Jan; 4(1): 43–57. doi: 10.1007/s11940-002-0004-6
13. Zarzycki A, Korzep Ł, Gogol P, Sobstyl M. Ocena stanu świadomości pacjenta po incydencie mózgowym w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii (Oait). *Anestezjologia i Ratownictwo*, 2018; 12: 423–430
14. Malec JF, Brown AW, Leibson CL, et al. The Mayo Classification System for Traumatic Brain Injury Severity. *Journal of Neurotrauma*, 2007; 24 (9), 1417–1424. doi:10.1089/neu.2006.0245
15. Servadei F, Teasdale G, Merry G. Neurotraumatology Committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. Defining acute mild head injury in adults: a proposal based on prognostic factors, diagnosis, and management. *J Neurotrauma*, 2001; 18 (7): 657
16. Mata-Mbamba D, Mugikura S, Nakagawa A, et al. Early CT findings to predict early death in patients with traumatic brain injury: Marshall and Rotterdam CT scoring systems compared in the major academic tertiary care hospital in northeastern Japan. *Acad Radiol*, 2014; 21: 605–611
17. of death following 1 year postinjury among individuals with traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*, 2006 Jan-Feb; 21 (1): 22–33
18. Bushnik T, Englander J, Duong T. Medical and social issues related to posttraumatic seizures in persons with traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*, 2004 Jul-Aug; 19 (4): 296–304
19. Baguley IJ, Cooper J, Felmingham K. Aggressive behavior following traumatic brain injury: how common is common?. *J Head Trauma Rehabil*, 2006 Jan-Feb; 21 (1): 45–56
20. Kraus J, Schaffer K, Ayers K, et al. Physical complaints, medical service use, and social and employment changes following mild traumatic brain injury: a 6-month longitudinal study. *J Head Trauma Rehabil*, 2005 May-Jun; 20 (3): 239–56
21. Malojcic B, Mubrin Z, Coric B, et al. Consequences of mild traumatic brain injury on information processing assessed with attention and short-term memory tasks. *J Neurotrauma*, 2008; 25 (1): 30–7
22. DeKosky ST, Blennow K, Ikonovic MD, Gandy S. Acute

- and chronic traumatic encephalopathies: pathogenesis and biomarkers. *Nat Rev Neurol*, 2013; 9 (4): 192-200. doi:10.1038/nrneurol.2013.36
23. Lehman EJ, Hein MJ, Baron SL, Gersic CM. Neurodegenerative causes of death among retired National Football League players. *Neurology*, 2012; 79: 1970-1974
 24. Xiong Y, Mahmood A, Chopp M. Animal models of traumatic brain injury. *Nat Rev Neurosci*, 2013; 14 (2): 128-42
 25. Ghiam MK, Patel SD, Hoffer A, Selman WR, Hoffer BJ, Hoffer ME. Drug Repurposing in the Treatment of Traumatic Brain Injury. *Front Neurosci*, 2021 Mar 23; 15: 635483. doi: 10.3389/fnins.2021.635483
 26. Lu J, Gary KW, Neimeier JP, et al. Randomized controlled trials in adult traumatic brain injury. *Brain Inj*, 2012; 26 (13-14): 1523-48
 27. Chen H, Wu F, Yang, P. et al. A meta-analysis of the effects of therapeutic hypothermia in adult patients with traumatic brain injury. *Crit Care* 23, 396 (2019), <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2667-3>
 28. Smith DH, Kochanek PM, Rosi S, et al. Roadmap for Advancing Pre-Clinical Science in Traumatic Brain Injury *Journal of Neurotrauma*, 2021; 3204-3221. <http://doi.org/10.1089/neu.2021.0094>
 29. Xiong Y, Zhang Y, Mahmood A, Chopp M. Investigational agents for treatment of traumatic brain injury. *Expert Opin Investig Drugs*, 2015 Jun; 24 (6): 743-60. doi: 10.1517/13543784.2015.1021919
 30. Chen H, Tung YC, Li B, Iqbal K, Grundke-Iqbal I. Trophic factors counteract elevated FGF-2-induced inhibition of adult neurogenesis. *Neurobiol Aging*, 2007 Aug; 28 (8): 1148-62. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.05.036
 31. Zhang L, Chopp M, Meier DH, et al. Sonic hedgehog signaling pathway mediates cerebrolysin-improved neurological function after stroke. *Stroke*, 2013; 44 (7): 1965-1972
 32. Muresanu DF, Buzoianu A, Florian SI, von Wild T. Towards a roadmap in brain protection and recovery. *J Cell Mol Med*, 2012;16 (12): 2861-2871. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2012.01605.x>
 33. Riley C, Hutter-Paier B, Windisch M, Doppler E, Moessler H, Wronski R. A peptide preparation protects cells in organotypic brain slices against cell death after glutamate intoxication. *J Neural Transm*, 2006; 113 (1): 103-110. <https://doi.org/10.1007/s00702-005-0302-8>
 34. Masliah E, Diez-Tejedor E. The pharmacology of neurotrophic treatment with Cerebrolysin: brain protection and repair to counteract pathologies of acute and chronic neurological disorders. *Drugs Today (Barc)*, 2012; 48 (Suppl. A): 3-24. [https://doi.org/10.1358/dot.2012.48\(Suppl.A\).1739716](https://doi.org/10.1358/dot.2012.48(Suppl.A).1739716)
 35. Błażejewska-Hyżorek B. et al. Wytyczne postępowania w udarze mózgu. *Polski Przegląd Neurologiczny*; 2019, tom 15, suplement A
 36. Beghi E, Binder H, Birle C, et al. European Academy of Neurology and European Federation of Neurorehabilitation Societies guideline on pharmacological support in early motor rehabilitation after acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol*, 2021 Sep; 28 (9): 2831-2845. doi: 10.1111/ene.14936
 37. Gauthier S, Proaño JV, Jia J, et al. Cerebrolysin in mild-to-moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2015; 39 (5-6): 332-347, doi: 10.1159/000377672
 38. Bornstein NM, Guekht A, Vester J, et al. Safety and efficacy of cerebrolysin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Neurol Sci*, 2018; 39 (4): 629-640. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3214-0>
 39. Ghaffarpasand F, Torabi S, Rasti A, et al. Effects of cerebrolysin on functional outcome of patients with traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019; 15: 127-135. <https://doi.org/10.2147/NDT.S186865>
 40. Muresanu DF, Ciurea AV, Gorgan RM, et al. A retrospective, multi-center cohort study evaluating the severity-related effects of cerebrolysin treatment on clinical outcomes in traumatic brain injury. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2015; 14 (5): 587- 599 doi: 10.2174/1871527314666150430162531
 41. Khalili H, Niakan A, Ghaffarpasand F. Effects of cerebrolysin on functional recovery in patients with severe disability after traumatic brain injury: A historical cohort study. *Clin Neurol Neurosurg*, 2017 Jan; 152: 34-38. doi: 10.1016/j.clineuro.2016.11.011
 42. El Sayed I, Zaki A, Fayed AM, Shehata GM, Abdelmonem S. A meta-analysis of the effect of different neuroprotective drugs in management of patients with traumatic brain injury. *Neurosurgical Review*, 2018 Apr; 41 (2): 427-438. doi: 10.1007/s10143-016-0775-y
 43. Vester JC, Buzoianu AD, Florian SI, et al. Cerebrolysin after moderate to severe traumatic brain injury: prospective meta-analysis of the CAPTAIN trial series. *Neurol Sci*, 2021 Nov; 42 (11): 4531-4541. doi: 10.1007/s10072-020-04974-6
 44. Ghaffarpasand F, Torabi S, Rasti A, et al. Effects of cerebrolysin on functional outcome of patients with traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018 Dec 27; 15: 127-135. doi: 10.2147/NDT.S186865
 45. Chen CC, Wei ST, Tsai SC, Chen XX, Cho DY. Cerebrolysin enhances cognitive recovery of mild traumatic brain injury patients: double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Br J Neurosurg*, 2013 Dec; 27 (6): 803-7. doi: 10.3109/02688697.2013.793287
 46. Alvarez XA, Sampedro C, Perez P et al. Positive effects of cerebrolysin on electroencephalogram slowing, cognition and clinical outcome in patients with postacute traumatic brain injury: an exploratory study. *Int Clin Psychopharmacol*, 2003; 18: 271-278
 47. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04427241> ClinicalTrials.gov, NCT04427241. Dostęp 4 kwietnia 2022
 48. Lee S, Lee HH, Lee Y, Lee J. Additive effect of cerebrolysin and amantadine on disorders of consciousness secondary to acquired brain injury: A retrospective case-control study. *J Rehabil Med*, 2020 Feb 27; 52 (2): jrm00025. doi: 10.2340/16501977-2654