

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeuroINeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Cerebrolysin bei
Schädel-Hirn-Trauma - Eine
neurotrope und neurogene Substanz
in der Initialbehandlung akuter
Schädel-Hirn-Verletzungen**

König P, Waanders R, Witzmann A

Lanner G, Haffner Z, Haninec P

Gmeinbauer R

Zimmermann-Meinzingen S

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2006; 7 (3), 12-20

Homepage:

www.kup.at/

JNeuroINeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

76. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie DGNC

Joint Meeting mit der Französischen
Gesellschaft für Neurochirurgie



2025
1.-4. Juni
HANNOVER

www.dgnc-kongress.de

Im Spannungsfeld zwischen
Forschung und Patientenversorgung

PROGRAMM JETZT ONLINE EINSEHEN!



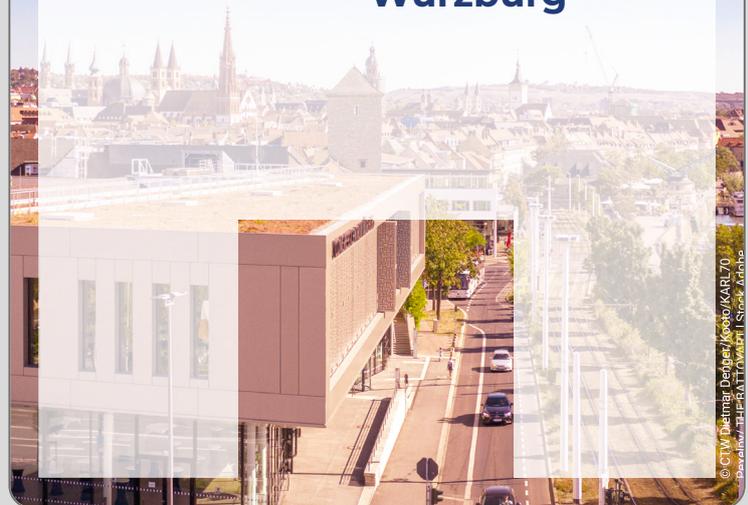
Deutsche
Gesellschaft für
Epileptologie



64. JAHRESTAGUNG

der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

10.-13. Juni 2026
Würzburg



Cerebrolysin bei Schädel-Hirn-Trauma – Eine neurotrophe und neurogene Substanz in der Initial- behandlung akuter Schädel-Hirn-Verletzungen

P. König¹, R. Waanders¹, A. Witzmann², G. Lanner³, Z. Haffner⁴, P. Haninec⁵,
R. Gmeinbauer⁶, S. Zimmermann-Meinzingen⁶

Schädel-Hirn-Verletzungen (SHV, SHT) und daraus resultierende akute wie chronische Traumafolgen werden von der WHO als eine der größten Gesundheitsschädigungen weltweit angesehen. Alle Therapeutika, die dazu beitragen, die Folgen eines SHT zu reduzieren, sind daher von besonderem theoretischem wie praktischem Interesse.

Cerebrolysin ist ein standardisiert aus Schweinehirn gewonnenes Peptidgemisch, dessen Eiweißkörper aufgrund ihres niedrigen Molekulargewichtes die Bluthirnschranke zu passieren vermögen. Die neurotrophen, neuroprotektiven und neurogenetischen Eigenschaften von Cerebrolysin wurden in verschiedenen präklinischen Studien dokumentiert. Auch für dementielle Hirnerkrankungen und die Schlaganfallbehandlung mit Cerebrolysin liegen klinische Studien vor. Wir führten eine placebokontrollierte Doppelblindstudie mit Cerebrolysin als Add-on-Therapie in der Behandlung akuter SHV in 5 Zentren durch. In die Studie wurden 44 Patienten aufgenommen, 22 in die Verum- und 22 in die Placebogruppe. Beurteilungskriterien waren die GCS (Glasgow-Coma-Scale), die CGI (Clinical-Global-Impression) und der SKT (Syndrom-Kurztest), Nebenwirkungen wurden mit der DOTES/TWIS erfaßt. Die Vitalparameter und Laborwerte wurden kontrolliert. Cerebrolysin bzw. Placebo wurde durch 21 Tage einmal täglich i.v. infundiert. Die statistische Analyse der Unterschiede zwischen Therapiebeginn und den wöchentlichen Kontrollen zeigte signifikante Unterschiede zwischen Cerebrolysin und Placebo: Cerebrolysin verbesserte die Hirnleistungsfähigkeit signifikant rascher und deutlicher. Die Verträglichkeit von Cerebrolysin war, wie bekannt, ausgezeichnet. Zusätzlich ergaben sich in zwei spezifischen Behandlungsaspekten relevante Resultate für die Cerebrolysingruppe in der Behandlung des SHT: Einerseits in der praktischen Anwendbarkeit einer Substanz, die sich stabilisierend auf Metabolismus und intrazelluläre Strukturen von Neuronen, somit antiapoptotisch, auswirkt und damit die Remission beschleunigt. Dies reduziert das lokale Ausmaß der Schädigung, erlaubt einen früheren Rehabilitationsbeginn und damit eine mögliche Reduktion der stationären Aufenthaltsdauer. Andererseits ist Cerebrolysin bis dato die erste Substanz, welche in vitro eine dem BDNF vergleichbare Wirkung aufweist, hirngängig und ausgezeichnet verträglich ist, wie aus der Nebenwirkungsdokumentation, aber auch der breiten klinischen Erfahrung hervorgeht. Wegen methodologischer Einschränkungen unserer Untersuchung, nicht zuletzt der Gruppengröße, sollten unter Berücksichtigung der Bedeutung und des Ausmaßes der Folgen von Schädel-Hirn-Verletzungen unsere vorläufigen Resultate unbedingt an größeren Stichproben verifiziert werden.

Schlüsselwörter: SHT, neuroprotektive, neurotrophe und neurogene Substanzen, Rehabilitation, Cerebrolysin, doppelblinde placebokontrollierte SHT-Therapiestudie

Cerebrolysin in TBI – A Pilot Study of a Neurotropic and neurogenic Agent in the Treatment of Acute Traumatic Brain Injury. Numerous in vitro studies have documented the neuroprotective, neurotrophic and neurogenetic properties of cerebrolysin. Cerebrolysin is a standardised porcine-brain derived, stabilised, aqueous protein solution, various protein molecules of which can pass the blood-brain barrier. By the WHO TBI is defined as a world-wide, major, acute and chronic health problem, so agents which facilitate acute and chronic treatment are of outstanding interest. Therefore we conducted a double blind, placebo controlled, add on study of cerebrolysin in the treatment of acute brain injury. The study was conducted in 5 centers comprising 44 patients, 22 in each group; as rating instruments the GCS, the CGI and the SKT (Syndrom-Kurztest) were used. Vital parameters and laboratory values were controlled. Cerebrolysin/placebo was applied as i.v. drip for 21 consecutive days. Statistical analysis of the differences between baseline and weekly ratings showed significant differences between cerebrolysin and placebo, cerebrolysin-patients improving more rapid and more pronounced, the duration coinciding with the time of application. Despite methodological problems inherent in the study of brain injured patients and the relatively small groups, the significance of our results is pertinent to two aspects of treatment: The applicability of a specific agent effective on brain-neuron metabolism and intracellular structures and the facilitation of remission, presumably by this action. This effect enables an earlier onset of rehabilitation thus a reduction in number of in-patient days. As stated, this study suffers from methodological flaws, but considering the magnitude of the problem and the preliminary results after the application of a well tolerated agent, further studies of this kind should be undertaken. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2006; 7 (3): xx-xx.

Key words: TBI, neuroprotective, neurotrophic, neurogenetic agents, rehabilitation, cerebrolysin, double-blind placebo-controlled TBI-treatment study

Gehirnverletzungen (mit und ohne Beteiligung anderer Organe) sind die häufigste Todesursache bei Menschen bis zu 45 Jahren bzw. der häufigste Grund körperlicher und geistiger Behinderung [1]. Amerikanische Studien mit altersbezogenen Daten zeigen einen Inzidenzspitzen zwischen dem 15. und 24. Lebensjahr mit zwei kleineren Gipfeln bei Kleinkindern und älteren Menschen [2]. Die Altersverteilung dieser Inzidenzen hängt dabei jedoch stark von der untersuchten Population ab, in den meisten Studien liegen Verkehrsunfälle dem Hauptanteil der Schädel-Hirn-Verletzungen (SHV) zugrunde und erklären damit den großen Anteil junger Menschen. Die Geschlechterverteilung zeigt mit Ausnahme bei den Kleinkindern ein Verhältnis von etwa 2:1 zugunsten männlicher Patienten.

Weltweit spiegeln die Ursachen von SHV kulturelle und wirtschaftliche Unterschiede wieder: In Europa und den USA sind Verkehrsunfälle, Stürze und Gewaltverbrechen die Hauptursachen der SHV, in Nigeria stellen Fußgänger die größte Gruppe der SHV, während in asiatischen Ländern Zweiradunfälle die größte singuläre Ursache bilden.

Für Mitteleuropa ist bei Verkehrsunfällen von einer Rate von ca. 1,5 % Betroffener in der Gesamtbevölkerung auszugehen; bis zu 15 % davon erleiden SHV, davon bedürfen ca. 25 % einer längeren Krankenhausbehandlung und Betreuung [3]. Dem gegenüber stehen die Daten des Statistischen Jahrbuch Österreichs, welches für 2001 ca. 6600 Verkehrsunfälle mit einer Todesfallsrate von knapp 1000 Personen dokumentiert [4]. Die Geschlechterrelation für Österreich ergibt 3:1 zugunsten der Männer; etwa 2400 Verletzte müssen sich stationären Behandlungen unterziehen. Bezogen auf Deutschland ergibt sich, daß jährlich etwa 150.000 Patienten wegen Verkehrsunfällen und ca. 5000 Personen nach Schädel-Hirn-Trauma (SHT) hospitalisiert werden.

Aus dem ¹LKH-Rankweil, ²LKH-Feldkirch, ³LKH-Klagenfurt, ⁴Petz Aladár Megyei Kórház, Győr, Ungarn, ⁵Vinohradská Hospital, Prag, Tschechische Republik und von ⁶EBEWE Pharma, Unterach.

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Peter König, Abteilung Psychiatrie I, LKH Rankweil, A-6830 Rankweil, Valdunastraße 16; E-Mail: isabell.ludescher@lkh.at

Nach Kraus und Mac Arthur [5] sind zwar 80 % der in ein Krankenhaus überwiesenen SHT leichtgradig, 10 % mittel-schwer und nur 10 % schwer, trotz dieser Relationen ist jedoch zu bedenken, daß die Hauptrisikogruppe Personen am Beginn ihres produktiven Arbeitslebens sind, was bedeutet, daß eine große Zahl der Unfallopfer verletzungsbedingt nicht mehr in den Arbeitsprozeß reintegriert werden kann; diesbezügliche Schätzungen reichen von 12,5–80 % [6, 7]. Whitlock und Hamilton beziffern die täglichen Durchschnittskosten für einen Patienten mit SHV mit ca. US\$ 1000,- [8]. Weitere rehabilitative Maßnahmen führen zu zusätzlichen drastischen Kostensteigerungen [9]. Eine vergleichbare Steigerungsrate, wie bei den direkten Betreuungskosten, zeigt sich auf der psychologischen Ebene. Es kommt zu einer exponentiellen Zunahme der Belastung von Angehörigen oder Betreuern dieser Patienten: Angststörungen, Depressionen und Burn-out-Syndrom sind um so häufiger und intensiver, je ausgeprägter die posttraumatische Persönlichkeits- bzw. Hirnleistungsstörung des Patienten ist [10]. Diese Störungen stehen meist in direktem Zusammenhang mit dem Schweregrad der SHV [11].

Risikominimierung, Optimierung der Primärversorgung und Reduktion der posttraumatischen Behinderung nach SHT stehen daher im Vordergrund, um die individuellen Chancen zur Rekonvaleszenz und Rehabilitation zu verbessern und eine akute und chronische, individuelle und öffentliche ökonomische Belastung zu reduzieren. Der Behandlungsverlauf des SHT wird nicht nur vom Schweregrad der nicht beeinflussbaren Primärläsion des Gehirns bestimmt, sondern auch von Art und Häufigkeit zerebraler Sekundärschäden extra- und intrakranieller Genese, die im Prinzip verhinderbar sind. Eine Senkung von Morbidität wie Mortalität des schweren Schädel-Hirn-Traumas kann deshalb vor allem von einer wirkungsvolleren Verhütung des zerebralen Sekundärschadens erwartet werden. Hierzu gehören alle medizinischen Maßnahmen einschließlich der präklinischen Versorgung am Unfallort.

Verschiedenste Substanzen wurden mit relativ bescheidenen Resultaten in klinischen Studien überprüft: Steroide, Anticholinergika, Diuretika oder Nootropika zeigten keinen Nutzen für die Patienten, oder waren, wie z. B. NMDA-Rezeptormodulatoren, wegen massiver Nebenwirkungen nicht anwendbar.

Die Behandlung des SHT umfaßt im wesentlichen die Begrenzung von Sekundärschäden durch möglichst genaue Abgrenzung des Primärschadens, sowie der Früherkennung möglicher sekundärer Noxen und deren Prävention bzw. Therapie. Die dabei notwendigen klinisch-konservativen Maßnahmen lassen sich unter dem Begriff „Neuroprotektion“ zusammenfassen, welche durch Cerebrolysin erzielt wird. Die Substanz enthält kurzkettige Peptide und Aminosäuren, die in einer wäßrigen Lösung stabilisiert sind, hat eine *in vitro* und *in vivo* nachgewiesene neuroprotektive und neurotrophe Potenz und zeigt klinische Effektivität. Die hohe Rate von SHT an sich, die hohe Mortalitätsrate und das große Ausmaß posttraumatischer Behinderung wiegen ebenso schwer wie das menschliche Leid und die individuelle und allgemeine materielle Belastung, die mit dieser Verletzungsart einhergehen. Eine Reduktion der Folgen eines SHT würde wesentlich dazu beitragen, alle diese Konsequenzen zu reduzieren. Aus diesem Grund wurde die therapeutische Wirkung von Cerebrolysin beim akuten SHT in einer klinischen Studie überprüft, da dieses Medikament, auch wegen seiner guten

Verträglichkeit, eine sinnvolle Behandlungsalternative bei SHT darstellen könnte.

Methodik und Patienten

Studien bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma unterliegen speziellen methodologischen Problemen. Dies beginnt mit der Definition des Begriffes „Schädel-Hirn-Trauma“, mit Ausmaß und Lokalisation dieser sowie ggf. weiterer Verletzungen. Eine zusätzliche Schwierigkeit ist die Vergleichbarkeit der Patienten hinsichtlich Geschlecht, Alter, prätraumatischer Verfassung und individueller Hirnleistungsfähigkeit. Andere Probleme betreffen die Rekrutierung, etwa die Einholung einer Patienteneinverständniserklärung gemäß Helsinki-Protokoll oder die Möglichkeit eines Zentrums, innerhalb eines sinnvollen Zeitraumes eine statistisch ausreichende Fallzahl zu erreichen. Daher planten wir eine Multicenter-Studie der Krankenhäuser Feldkirch-Rankweil, Klagenfurt, Prag (Tschechische Republik) und Győr (Ungarn). Die lokalen Ethikkommissionen wurden mit der Studie befaßt, der Studienablauf entsprechend dem Helsinki-Protokoll, die Gewinnung von Daten und Laborbefunden entsprechend GCP-Standards durchgeführt.

Wir führten eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Add-on-Studie durch. Die Hälfte der Patienten erhielt Cerebrolysin als i.v.-Infusion in einer Dosierung von 50 ml verdünnt mit 50 ml 0,9 % NaCl. Die Placebogruppe erhielt 100 ml 0,9%ige NaCl-i.v.-Infusionen. Infundiert wurde für 15 Minuten, der Behandlungszeitraum erstreckte sich über 3 Wochen (21 Therapietage). Inkludiert wurden SHT-Patienten beiderlei Geschlechts im Alter zwischen 19 und 60 Jahren, mit einem Schweregrad von > 4 und < 11 nach der Glasgow-Coma-Scale. Sie wurden nur innerhalb der ersten 6 Stunden nach dem Trauma [12] in die Studie eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren Schwangerschaft oder Stillperiode, vorbestehende chronische Hypoxämien (z. B. chronische Lungenerkrankungen), insulinpflichtiger Diabetes mellitus, schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen (Serumkreatinin > 1,5 mg/dl), primäre zerebrale Defekte oder Läsionen sowie die fehlende Nachweisbarkeit der SHV im cCT, Überschreitung der posttraumatischen 6-Stunden-Grenze und Teilnahme an anderen klinischen Studien.

Als Meßinstrumente wurden die Glasgow-Coma-Scale (GCS) und die Clinical-Global-Impression (CGI) [13] angewendet. Die Gedächtnisleistung wurde mittels Syndrom-Kurztest (SKT) [14, 15] durch Neuropsychologen getestet. Nebenwirkungen wurden mit DOTES/TWIS dokumentiert. Die verschiedenen Untersuchungen wurden bei Einschluß in die Studie, an den Tagen 7, 14, 21, 42 und 63 durchgeführt. Am Tag 7, 21, 63 die Version B des SKT, am Tag 14 und 42 die Version C, um Lern- oder Gewöhnungseffekte zu vermeiden.

An laborchemischen Untersuchungen wurden erhoben: Hämatologie, BSR 1. Stunde, Ery, Hämoglobin, Hämatokrit, MCV, Leuko, Thrombo, DBB. Weiters: CRP, Kreatinin, Harnstoff, Triglyzeride, Cholesterin, Blutzucker, GOT, GPT, AP, GGT, Gesamtbilirubin sowie ein Harnbefund mit Combur 8-Sticks® (Fa. Roche).

Die Basistherapie aller Patienten bestand aus 500 ml Mannitol 15 % und 100 mg Dexamethason, reduziert auf 40 mg, dann 0 mg (lokale Behandlungsstrategien berücksichtigt). Erlaubt waren zusätzlich Medikamente zur

Tabelle 1: Demographische Daten und Verteilung der Patienten aller verwertbaren Fälle

	Placebo	Cerebrolysin	Vergleich
Männlich	12	17	n. s.
Weiblich	10	5	n. s.
Alter	37,1	29,1	p > 0,05
Körpergewicht (kg)	73	75	n. s.
Randomisiert	22	22	
Beobachtet und valid	19	20	
Non-compliance*	2	2	
Andere, unbekannt*	1	–	

* Drop-out-Gründe

Tabelle 2: Abweichungen von den Normalwerten in beiden Vergleichsgruppen mit Hinweisen auf höheren Blutverlust in der Placebogruppe

Parameter	Placebo	Cerebrolysin	Vergleich
Erythrozyten	4,1	4,6	p > 0,05
Hämoglobin	12,6	13,9	p > 0,05
Hämatokrit	37,4	41,0	p > 0,05
Cholesterin	193	163	p > 0,05
Blutzucker	111	92	p > 0,05
% Neutrophile	71	61	p > 0,1
% Lymphozyten	20	28	p > 0,1
% Monozyten	4,5	7,6	p > 0,05
% Basophile	0,4	0,9	p > 0,1

Relaxierung und maschinellen Beatmung, zur Analgesie Fentanyl und zur Sedierung Midazolam sowie weitere Begleitmedikation nach individuellem Erfordernis.

Ausgeschlossen war die Verwendung anderer nootroper oder psychotroper Medikamente, Nimodipin, Vasodilatoren, L-Dopa und Dopamin-Antagonisten, Anticholinergika, Ergotaminderivate, Modulatoren des Glutamatensystems und zusätzliche Steroide und Diuretika.

Die statistischen Berechnungen basierten auf dem Intent-to-treat-Prinzip unter Anwendung des nicht-parametrischen Mantel-Haenszel-Tests und multipler nicht-parametrischer U-Tests, die für unabhängige Stichproben durch T-Tests kontrolliert wurden. Für intraindividuelle Vergleiche wurde der nicht-parametrische Wilcoxon-Test verwendet, kategoriale Variablen wurden mit Chi-Quadrat-Verfahren berechnet. Die statistische Anlage entspricht den „EU-Guidelines for Statistics“.

Ergebnisse

Da die i.v.-Infusionen durch Pflegepersonal verabreicht wurden, ergaben sich keine Complianceprobleme. Von den 44 randomisierten Patienten waren 41 100%-compliant und erhielten alle 21 Infusionen von Verum bzw. Placebo. 3 Patienten, 2 aus der Cerebrolysin- und einer aus der Placebogruppe (6,8 %), erhielten weniger als 17 Infusionen (80 % Compliance).

Tabelle 1 zeigt eine Zusammenfassung der demographischen Daten und der Patientenverteilung, der einzige Unterschied zwischen den Stichproben findet sich im Lebensalter. Bei den Vitalparametern der Patienten sowie bei den Laborwerten fanden sich keine signifikanten Unterschiede, die Ausnahmen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 3: Darstellung der Ausgangswerte der Schweregrade des SHT eingeschätzt mit CGI und GCS. Der Schweregrad der Verletzungen war zwischen beiden Gruppen statistisch nicht-signifikant unterschiedlich. Nach dem GCS zeigte die Mehrzahl (75 %) mäßig ausgeprägte, 25 % schwere Hirnverletzungen.

	Cerebrolysin (n = 21)	Placebo (n = 16)
CGI		
Überhaupt nicht krank (2)	1	0
Grenzwertig krank (3)	3	0
Geringfügig krank (4)	6	4
Mäßig krank (5)	5	3
Deutlich krank (6)	0	1
Schwer krank (7)	2	4
Extrem krank (8)	4	4
	Cerebrolysin (n = 22)	Placebo (n = 22)
GCS		
Leichte Hirnverletzung (13–15)	0	0
Mäßige Hirnverletzung (9–12)	18	15
Schwere Hirnverletzung (3–8)	4	7

Bei der Messung des Schweregrades der Schädel-Hirn-Verletzungen (CGI und GCS) zeigt sich in der Cerebrolysingruppe ein Trend zu leichteren Verletzungen (Tab. 3).

Die Entwicklung des Schweregrades der SHT im Verlauf der Studie zeigt eine signifikant deutlichere und raschere Zustandsverbesserung in der Cerebrolysingruppe (Abb. 1).

Im GCS-Item „Augenöffnen“ (Abb. 2) ergab sich in der ersten Behandlungswoche eine statistisch signifikante Differenz (p = 0,018) zugunsten von Cerebrolysin. Über alle Behandlungswochen hinweg zeigte sich ein signifikanter Behandlungsunterschied (p = 0,012) für das GCS-Item „Beste verbale Antwort“ (Abb. 3). Auch im GCS-Item „Beste motorische Antwort“ war die Verbesserung unter der Cerebrolysintherapie für die 3wöchige Behandlungsdauer statistisch signifikant (Abb. 4).

Abbildung 5 stellt die Bewußtseinslage dar, welche – statistisch hochsignifikant (p = 0,003) – die schnellere Zustandsverbesserung der Cerebrolysingruppe dokumentiert. Die Verbesserung der Bewußtseinslage, dargestellt durch Verminderung der Gesamtpunkte in der GCS, demonstriert den Rückgang der Bewußtseinsstörung (Abb. 6). Die Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungswochen erreichen eine Signifikanz von p < 0,0091 zwischen Placebo und Cerebrolysin sowie im Chi-Quadrat-Test p < 0,0089, sie sind somit hochsignifikant. Abbildung 7 demonstriert Patienten mit Bewußtseinsklarheit im Behandlungsverlauf (in Prozent), ausgedrückt durch den GCS. Hier zeigt sich ein deutlicher Unterschied zugunsten von Cerebrolysin in den ersten zwei Behandlungswochen.

Die Veränderung der Hirnleistungsfähigkeit der einzelnen Probanden wurde mit dem Syndrom-Kurztest gemessen (Abb. 8) und zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Cerebrolysin und Placebo für die ganze Untersuchungsdauer, am deutlichsten in der zweiten Behandlungswoche. Dies wird in Abbildung 9 als Prozent der Zustandsverbesserung dargestellt, positive Testresultate werden dabei negativen gegenübergestellt. In den beiden Stichproben überwiegen die positiven Resultate bei der Cerebrolysingruppe, die negativen Resultate in der Placebogruppe (ausgenommen in Woche 4).

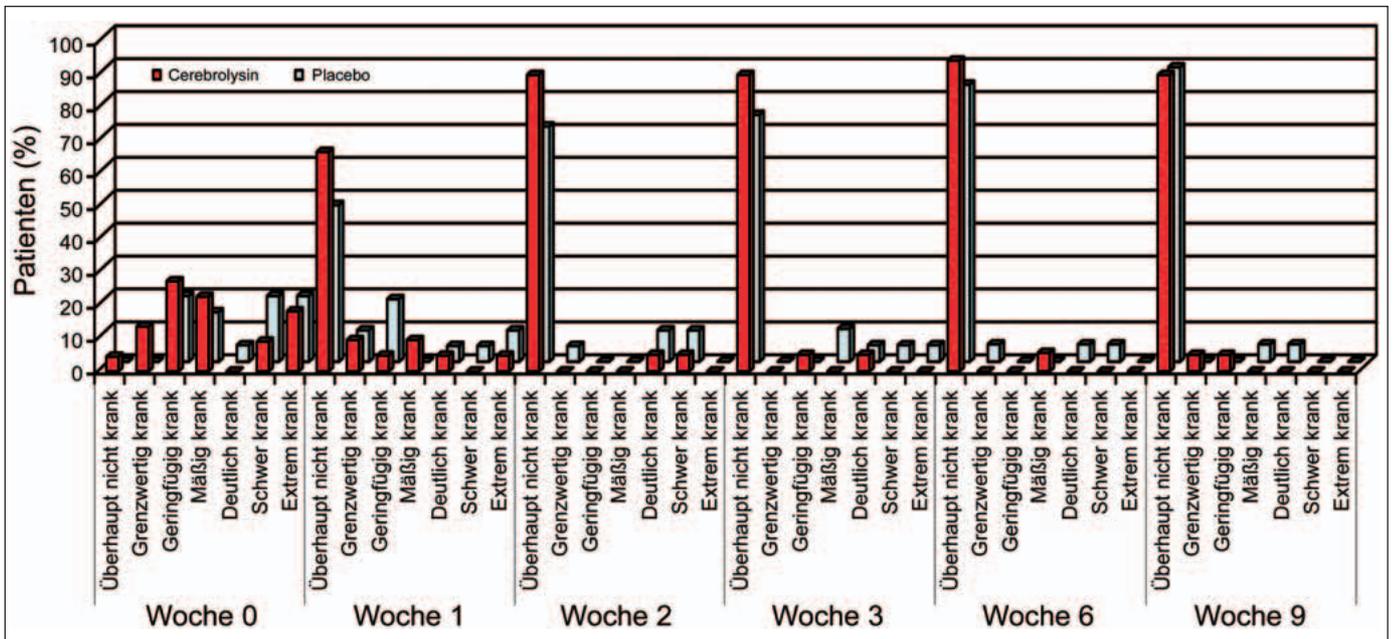


Abbildung 1: Schweregrad des SHT im CGI während des Untersuchungsverlaufes (die Abstufungen der X-Achse sind Tabelle 3 [CGI] zu entnehmen). Mit $p = 0,059$ zeigt sich eine grenzwertige statistische Signifikanz zwischen Placebo und Cerebrolysin in der Zustandsverbesserung unter Cerebrolysin (Mantel-Haenszel).

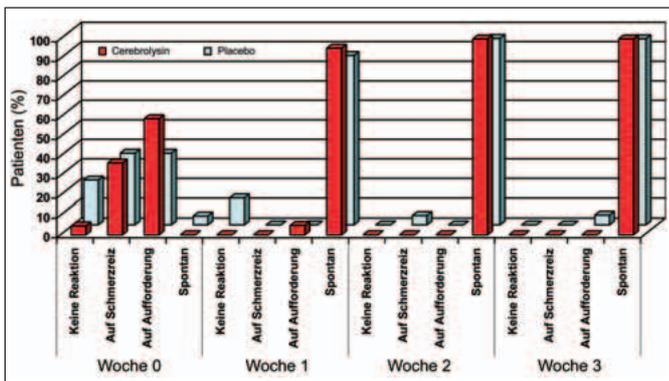


Abbildung 2: Einzelitem der Glasgow-Coma-Scale: „Augenöffnen“. Auf dem 5%-Niveau findet sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,018$) in Woche 0 und 1 der Behandlung zugunsten von Cerebrolysin.

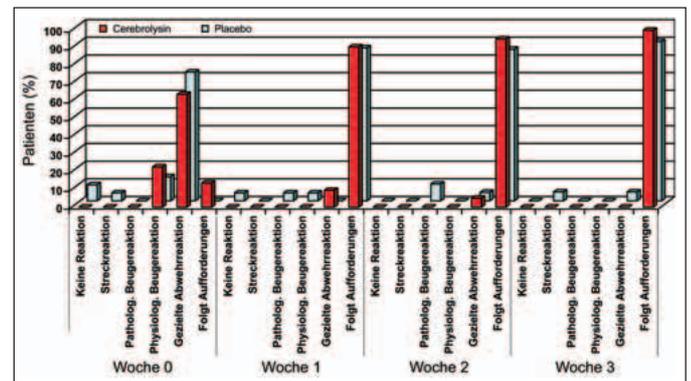


Abbildung 4: GCS I: Einzelitem „Beste motorische Antwort“. Auf dem 1%-Niveau zeigt sich eine statistisch signifikante Differenz ($p = 0,005$), wenn normale Flexion, richtige Lokalisation und Aufforderungen-nachkommen in die Berechnung einbezogen werden.

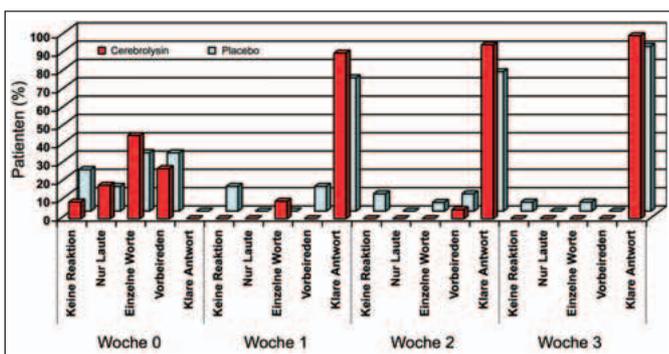


Abbildung 3: GCS I: Einzelitem „Beste verbale Antwort“. Auch hier findet sich auf dem 5%-Niveau eine statistisch signifikante Differenz ($p = 0,012$) zugunsten der Cerebrolysinbehandlung von Woche 0–2.

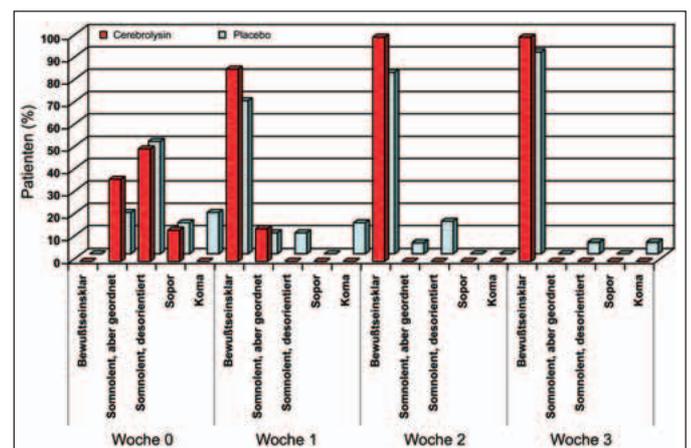


Abbildung 5: Bewußtseinslage. Die Analyse der Daten erbrachte zu keiner Zeit signifikante Gruppenunterschiede, allerdings zu Therapiebeginn eine signifikante Heterogenität der Werte ($p < 0,091$; Kruskal-Wallis-H-Test). Im Mantel-Haenszel-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied des Behandlungseffektes ($p = 0,0003$) zugunsten von Cerebrolysin.

Diskussion

Für unsere doppelblinde placebokontrollierte Untersuchung konnte nur eine relativ kleine Gruppe von Patienten rekrutiert werden, was sich auf die Aussagekraft der Resultate auswirkt. Die Fallzahl steht in direktem Zusammenhang mit dem als Einschlußkriterium vorgeschriebenen 6-Stunden-Fenster: Nach diesem Zeitraum ist die Schädigung von Neuronen zu weit fortgeschritten, um noch beeinflusst werden zu können. Weitere methodologische Schwierigkeiten sind der Unterschied im Lebensalter (un-

digung von Neuronen zu weit fortgeschritten, um noch beeinflusst werden zu können. Weitere methodologische Schwierigkeiten sind der Unterschied im Lebensalter (un-

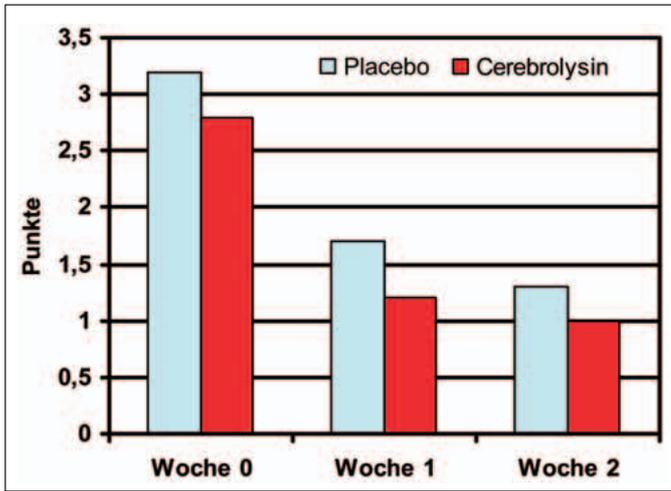


Abbildung 6: Bewußteinslage in GCS-Punkten. Dargestellt ist die Abnahme der Bewußteinsstörung im Behandlungsverlauf. Die Unterschiede zwischen Placebo und Cerebrolysin von Woche 0–3 sind alle auf dem Signifikanzniveau $p < 0,001$, jene zwischen Placebo und Cerebrolysin im Chi-Quadrat-Test bei $p < 0,0089$ signifikant.

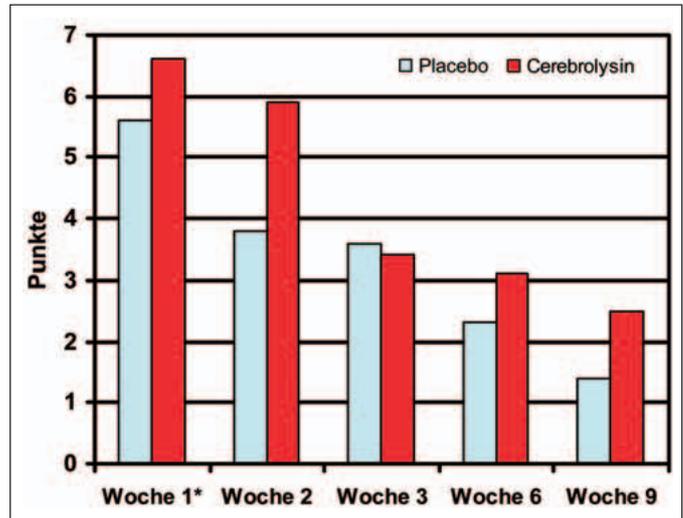


Abbildung 8: Statistisch signifikante Unterschiede der SKT-Punkte von Placebo- und Cerebrolysinpatienten: letztere erteilen deutlich mehr richtige Antworten.

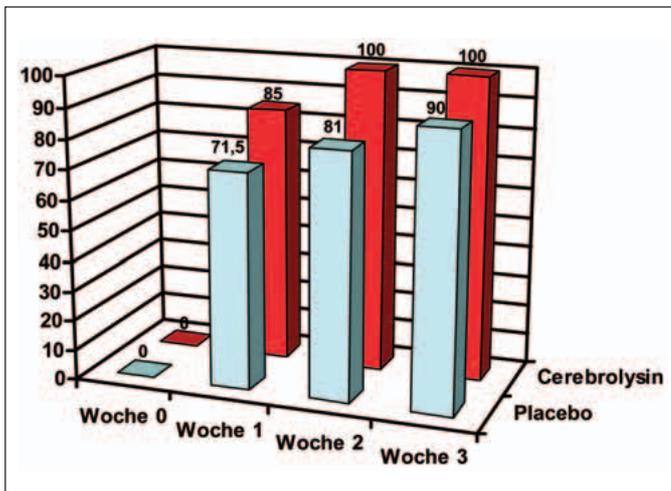


Abbildung 7: Prozentsatz der Fälle ohne Beeinträchtigung (nach GCS) im Behandlungsverlauf. Es zeigt sich eine frühzeitige und rasche Besserung schon in der ersten und zweiten Behandlungswoche unter Cerebrolysin.

sere Placebopatienten sind etwas jünger, daher möglicherweise etwas widerstandsfähiger), weiters Anzeichen eines relativ größeren Blutverlustes derselben Stichprobe, was möglicherweise für eine schwerere Verletzung und/oder relative Hypoxie spricht. Trotzdem zeigt sich eine Reihe von Übereinstimmungen: Die beiden Gruppen waren in ihren demographischen Daten und in den meisten ihrer Laborwerte vergleichbar sowie *grosso modo* auch im Schweregrad der Verletzung, ausgedrückt durch GCS und CGI.

Beide Skalierungsinstrumente, die GCS und der CGI, geben einen zusammenfassenden Überblick über die Verfassung eines Patienten: Der CGI [13] besteht aus 8 Kategorien, die entweder den Schweregrad einer Erkrankung oder die gesamte Zustandsverbesserung im Laufe der Zeit erfassen. In unserem Zusammenhang wurden nur diese beiden Bereiche des Instrumentes angewendet (obwohl der CGI ursprünglich zur Dokumentation von Demenzpatienten entwickelt wurde, machen ihn Kürze und leichte Anwendbarkeit zum geeigneten Untersuchungsinstrument (insbesondere bei Weglassung rein psychiatrischer Gesichtspunkte [Evaluationsblock II im Schweregrad der Krankheit]). Dies, ebenso wie die wiederholte Anwendung beim selben Patienten, entspricht den approbierten An-

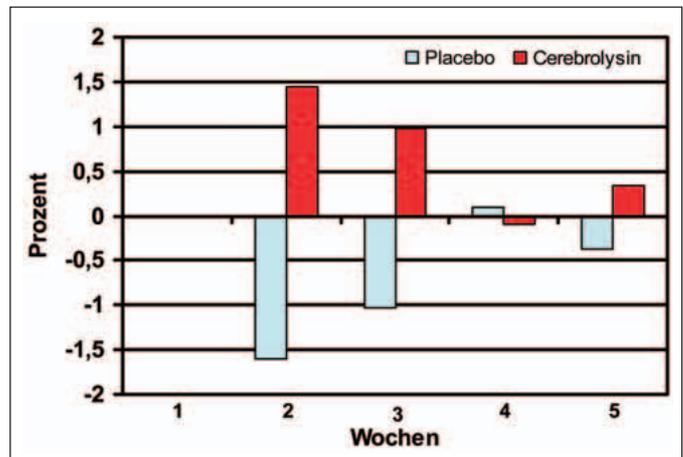


Abbildung 9: Prozentunterschiede zwischen Leistungsverbesserungen unter Cerebrolysin bzw. unter Placebo im Therapieverlauf.

wendungsvorschriften. Im CGI können weiters Therapieeffekte auf einer 5stufigen Skala dokumentiert werden. Dabei handelt es sich um eine subjektive Einschätzung [16], welche die Veränderungen im Schweregrad der Erkrankung und die gesamte Verbesserung im Verlauf deutlich nachzeichnet. Diese Werte drücken eine deutlich schnellere Zustandsverbesserung in der Behandlungszeit (Woche 1–3) unter Cerebrolysin aus, erreichen jedoch keine eindeutige Signifikanz (Mantel-Haenszel; $p = 0,360$).

Aus der Glasgow-Coma-Scale (GCS; Einschätzung des Schweregrades von Hirnläsionen), waren drei Bereiche für unsere Untersuchung wesentlich: „Augen öffnen“, „Beste verbale Antwort“ und „Beste motorische Antwort“. Wie in Abbildungen 2–4 dargestellt, zeigen sie statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Cerebrolysin, die durch die Resultate der Bewußteinslage (Abb. 5) bestätigt werden: Beide Skalen zeigen eine statistisch signifikante Differenz zwischen der Placebo- und der Cerebrolysingruppe.

Abbildung 7 zeigt eine prozentuelle Gegenüberstellung jener Fälle, bei welchen im Vergleich zwischen Cerebrolysin und Placebo im GCS keine Ausfälle beobachtet wurden. Bereits in der zweiten Behandlungswoche waren 100 % der Cerebrolysinpatienten in der GCS remittiert, gegenüber 81 % unter Placebo. Besonders deutlich wird die

Verbesserung der Patienten unter Cerebrolysinbehandlung (Abb. 8), augenfälliger werden diese Ergebnisse noch durch die Gegenüberstellung in Abbildung 9: Hier zeigt sich der *De facto*-Unterschied durch Gegenüberstellung der negativen (Placebo) und positiven (Cerebrolysin) Resultate im SKT. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist in Behandlungswoche 2 und 3 besonders ausgeprägt.

Bei Cerebrolysin handelt es sich um eine Eiweißlösung, die durch einen standardisierte Enzymabbauprozess in identer Zusammensetzung hergestellt wird, deren Peptide aufgrund ihrer geringen Größe und ihres Molekulargewichts die Blut-Hirn-Schranke passieren können. Eine Kontamination, insbesondere durch Prionen, ist nicht möglich.

Zahlreiche Studien konnten dokumentieren, daß Cerebrolysin neurotrophe und neuroprotektive Wirkungen zeigt [17–23]. Außerdem konnten Tatebayashi und seine Arbeitsgruppe in Hippocampus-Neuronen-Kulturen durch die Beigabe von Cerebrolysin einen neurogenetischen Effekt demonstrieren. Die klinischen Wirkungen der neurotrophen und neuroprotektiven Eigenschaften von Cerebrolysin wurden durch Studien an Alzheimerpatienten [24–27], bei akutem Schlaganfall [28–31] und bei Schädel-Hirn-Verletzungen nachgewiesen [32–34].

Letztlich führt jede Form der Hirnverletzung zu einer direkten oder indirekten Schädigung von Neuronen, entweder durch unterschiedliche Krafteinwirkungen und/oder pathologische Veränderungen der Hämodynamik. Auf zellulärer Ebene führt das zu tiefgreifenden Veränderungen der Homeostase. Es kommt zu einer NMDA-Rezeptor-Funktionsstörung und damit zu einem unkontrollierten Ca^{++} -Ionen-Einstrom. Dies wiederum aktiviert intrazelluläre proteolytische Enzymkaskaden, die zum Zelltod führen. Eines der Ca^{++} -aktivierten proteolytischen Enzyme ist die Protease Calpain, die unter physiologischen Bedingungen für die Aufrechterhaltung des Zellskeletts notwendig ist [35, 36]. Wronski et al. [37] konnten zeigen, daß die pathologische proteolytische Aktivität von Calpain durch Cerebrolysin effektiv gehemmt werden kann. Diese Calpainhemmung wird möglicherweise durch Fragmente des natürlich vorkommenden Calpain-Antagonisten, Calpastatin, die in Cerebrolysin enthalten sind, hervorgerufen. Der gleiche Effekt ist auch für den Schutz des MAP2-Proteins, das für Ausrichtung und Funktion der neuronalen Microtubuli notwendig ist, ausschlaggebend [37].

Im Idealfall sollte die optimale Behandlung von Hirnverletzungen verschiedene Zielsetzungen haben: Als Akutmaßnahme eine Verminderung des zytotoxischen Materials, durch welches proteolytische Prozesse ausgelöst werden, also eine Stabilisierung exponierter Neuronen. Als langfristiges Ziel steht die Optimierung der Rehabilitation im Vordergrund. Da alle Rehabilitationsschritte Lernprozesse sind, ist die pharmakologische Unterstützung dieser Mechanismen sehr vielversprechend und die differenzierte Aktivität von Cerebrolysin dürfte die zugrundeliegenden metabolischen Abläufe unterstützen.

Es ist deshalb gerechtfertigt, eine derartige Untersuchung und ihre Ergebnisse anhand deutlich größerer Gruppen zu überprüfen.

Literatur:

1. McIntosh TK, Smith DH, Meaney DF, Kotapka MJ, Gennarelli TA, Graham DI. Neuropathological sequelae of traumatic brain injury:

Relationship to neurochemical and biomechanical mechanisms. *Lab Invest* 1996; 74: 315–42.

2. Sosin DM, Sniecek JE, Thurman DJ. Incidence of mild and moderate brain injury in the United States. *Brain Inj* 1996; 10: 47–54.

3. Schiefer W. Maßnahmen bei Schädel-Hirntraumen. E. Merck, Darmstadt, 1980.

4. Statistisches Jahrbuch Österreich. Statistik Austria, Verlag Österreich, Wien, 2003.

5. Kraus JV, Mac Arthur DL. Epidemiologic aspects of brain injury. *Neurol Clinics* 1996; 14: 435–50.

6. Greenspan AI, Wrigley JM, Kresnow M, Branche-Dorsey C, Fine PR. Factors influencing failure to return to work due to traumatic brain injury. *Brain Inj* 1996; 10: 207–18.

7. Ip R, Dornan J, Schentag C. Traumatic brain injury: Factors predicting return to work or school. *Brain Inj* 1995; 9: 517–32.

8. Whitlock JA Jr, Hamilton BB. Functional outcome after rehabilitation for severe traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76: 1103–12.

9. Brooks A, Lindstrom J, McCray J. Cost of medical care for a population-based sample of persons surviving traumatic brain injury. *J Heath Trauma Rehabil* 1995; 10: 1–13.

10. Ponsford J, Olver J, Ponsford M, Nelms R. Long-term adjustment of families following traumatic brain injury where comprehensive rehabilitation has been provided. *Brain Inj* 2003; 17: 453–68.

11. Golden Z, Golden CJ. Impact of brain injury severity on personality dysfunction. *Int J Neurosci* 2003; 113: 733–45.

12. Markgraf CG. Six-hour window of opportunity for calpain inhibitors in focal cerebral ischemia in rats. *Stroke* 1998; 29: 152–8.

13. National Institute of Mental Health. 12-CGI. Clinical global impressions. In: Guy W (ed). *EDCEU Assessment in psychopharmacology*. Rev ed. Chevy Chase, Rockville, Maryland, 1970; 217–22.

14. Overall JE, Schaltenbrand R. The SKT neuropsychological test battery. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1992; 5: 220–7.

15. Erzigkeit H. SKT, ein Kurztest zur Erfassung von Gedächtnis und Aufmerksamkeitstörungen. Manual. 4. Aufl. Beltz, Weinheim, 1989.

16. Beneke M, Rasmus W. Clinical global impressions (EDCEU): Some critical comments. *Pharmacopsychiatry* 1992; 25: 172–6.

17. Pruessner F. In-vitro Effekte potentiell neurotropher Substanzen bei Zytostatika-induzierter Neurotoxizität. Dissertation Univ. Graz, Klassifikation G0803, 2000.

18. Rockenstein E, Mallory M, Mante M, Alford M, Windisch M, Mössler H, Masliah E. Effects of cerebrolysin on amyloid-beta deposition in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurol Transm* 2002; Suppl. 62: 327–36.

19. Sugita Y, Kondo T, Kanazawa A, Itou T, Mizuno Y. Protective effect of FPF 1070 (cerebrolysin) on delayed neuronal cell death in the gerbil-detection of hydroxyl radicals with salicylate. *No To Shinkei* 1993; 45: 325–31.

20. Tatebayashi Y, Lee MH, Li L, Iqbal K, Grundke-Iqbal I. The dentate gyrus neurogenesis. A therapeutic target for Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berlin)* 2003; 105: 225–32.

21. Wakonigg G. Untersuchung der Wirkung des peptidergen Medikamentes Cerebrolysin auf verschiedene transgene Modelle der Neurodegeneration. Dissertation Univ. Graz, Klassifikation G0646, 2000.

22. Haninec P, Dubovy P, Samal F, Houstava L, Stejskal L. Reinnervation of the rat musculocutaneous nerve stump after direct reconnection with the C5 spinal cord segment by the neuronal graft following avulsion of the ventral spinal roots: a comparison after intrathecal administration of brain-derived neurotrophic factors in cerebrolysin. *Exp Brain Res* 2004; 159: 425–32.

23. Haninec P, Houstava L, Stejskal L, Dubovy P. Rescue of rat spinal motoneurons from avulsion-induced cell loss by intrathecal administration of IGF-I and cerebrolysin. *Ann Anat* 2003; 185: 233–8.

24. Ruether E, Ritter R, Apecechea M. Efficacy of the peptidergic nootropic drug cerebrolysin in patients with senile dementia of the Alzheimer type (SDAT). *Pharmacopsychiatry* 1994; 27: 32–40.

25. Ruether E, Ritter R, Apecechea M. Sustained improvements in patients with dementia of Alzheimer's type (DAT) 6 months after termination of cerebrolysin therapy. *J Neural Transm* 2000; 107: 815–29.

26. Ruether E, Husmann R, Kinzler E. A 28 week, double-blind, placebo controlled study with cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int Clin Psychopharm* 2001; 16: 253–63.

27. Rainer M, Brunbauer M, Dunky A. Therapeutic results with cerebrolysin in the treatment of dementia. *Wien Med Wochenschr* 1997; 147: 426–31.

28. Ladurner G, Kalvach P, Moessler H and the Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. *J Neural Transm* 2005; 112: 415–28.
29. Herrschaft H. Wirksamkeit von Cerebrolysin bei akutem ischämischen Hirninfarkt. Clinical study report. Interner Studienbericht EBEWE, 1998.
30. Haffner Z, Javor L, Windisch M, Gmeinbauer R. Cerebrolysin in acute ischemic stroke. 31st International Danube Symposium for Neurological Sciences and Continuing Education, Szeged, Hungary, 1999.
31. Muresanu DF. Cerebrolysin treatment efficacy study in middle cerebral artery ischemic stroke patients. In: *Cerebrolysin-Therapeutical effects in vascular dementia and stroke*. Casa Cartii de Stiinta, Cluj, Romania, 1999.
32. Duma St, Mutz N. Wirksamkeit einer Peptid-Dextran-Kombination (ceredex) in der Behandlung von Schädel-Hirn-Verletzten. *Neuropsychiatry* 1990; 2: 69–72.
33. Alvarez AX, Sampedro C, Perez P, Laredo M, Couceiro V, Hernandez A, Figueroa J, Vanela M, Arias D, Corzo L, Zas R, Lombardi V, Fernandez-Novoa L, Pichel V, Cacabelos R, Windisch M, Alexandre M, Moessler H. Positive effects of cerebrolysin on electroencephalogram slowing, cognition and clinical outcome in patients with post-acute traumatic brain injury: an exploratory study. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 271–8.
34. Kwok-Chu Wong G, Xian-Lun Zhu, Wai-Sang Poon. Effect of cerebrolysin on moderate and severe head injury: Preliminary result of a cohort study. *Ann Coll Surg Hong Kong* 2004; 8: 22.
35. Kampfl A, Posmantur R, Nixon R, Grynspan F, Zhao X, Liu SJ, Newcomb JK, Clifton GL, Hayes RL. Mu-calpain activation and calpain-mediated cytoskeletal proteolysis following traumatic brain injury. *J Neurochem* 1996; 67: 1575–83.
36. Johnson GVW, Guttman RP. Calpains intact and active? *BioEssays* 1997; 9: 1011–8.
37. Wronski R, Tompa P, Hutter-Paier B, Crailsheim K, Friedrich P, Windisch M. Inhibitory effect of a brain derived peptide preparation on the calcium dependent protease, calpain. *J Neural Transm* 2000; 107: 145–57.
38. Gutmann B, Hutter-Paier B, Skofitsch G, Windisch M, Gmeinbauer R. In vitro models of brain ischemia: the peptidergic drug cerebrolysin protects cultured chick cortical neurons from cell death. *Neurotox Res* 2002; 4: 59–65.



Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Peter König

1969–1970 Ausbildungsarzt an der Medizinischen Abteilung des KH St. Pölten, 1970–1971 am psychiatrischen KH Steinhof (heute Otto-Wagner-Spital) Wien, danach Wechsel an die psychiatrische Universitätsklinik Wien. Mitarbeit an der Spezialklinik für Alkohol- und Drogenbehandlungen, Genesungsheim Kalksburg (heute Anton-Proksch-Institut), ab 1972 Tätigkeit an der psychiatrischen Universitätsklinik, Mitaufbau einer psychiatrischen Intensivstation, dann Leitung. Abschluß der Facharztausbildung 1977, abgeschlossene Ausbildung in Verhaltensmodifikation und Therapie.

Seit 1978 ununterbrochene Tätigkeit als Abteilungsleiter (Primarius) der psychiatrischen Akutabteilung des Nervenkrankenhauses Vorarlberg (damals Valduna, heute Landeskrankenhaus Rankweil).

Von 1978–1980 Detailplanung, Organisationsaufbau und Strukturierung der neugeschaffenen Abteilung, 1988–1990 ärztlicher Direktor (Rotationssystem).

Epidemiologische, psychopharmakologische und hirnorganische Forschungstätigkeit, Mitorganisation verschiedener internationaler Tagungen, Mitautor einer Buchreihe über Schizophrenie, Autor verschiedener Handbuchbeiträge. Mitherausgeber verschiedener wissenschaftlicher Zeitschriften. Etwa 200 wissenschaftliche Publikationen und ca. 20 Phase-(II) III (multizentrische)-Pharmakauntersuchungen, Gutachten.

Für eine Periode, beginnend Mai 1989, Mitglied des Psychohygiene-Beirates am Österreichischen Gesundheitsministerium. Berater des Bundesministeriums für Justiz in Fragen der forensischen Psychiatrie und Organisation psychiatrischer Hochsicherheitseinrichtungen und Unterbringungsgesetz. Mitautor eines umfassenden Vorschlages zur Psychiatrieplanung in Vorarlberg.

Mitglied bedeutender internationaler und österreichischer wissenschaftlicher Fachvereinigungen, Mitglied der US Society of Biological Psychiatry, ECNP, CINP, EBIS, Royal Society of Medicine, von 1992–2004 Österreichischer Vertreter in der Sektion Psychiatrie der UEMS (europäische Fachärztereinigung).

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)