

Оптимизация хирургического лечения геморрагического инсульта в условиях многопрофильного стационара

Л.Б. Новикова, М.С. Мустафин, А.Б. Гехтман

Башкирский государственный медицинский
университет, г. Уфа

Больница скорой медицинской помощи, г. Уфа

Проблема ранней диагностики и лечения цереброваскулярной патологии – одна из важнейших в современной медицине. Заболеваемость мозговыми инсультами по различным регионам России колеблется от 3 до 6 случаев на 1 000 населения в год, а в экономически развитых странах от 2 до 5 случаев на 1 000 населения в год. Доля гипертензивных внутримозговых кровоизлияний (ГВМК) по отношению к инфарктам мозга в России составляет 1 : 3, в других странах мира 1 : 10. По причинам инвалидности в структуре неврологической заболеваемости ГВМК как в России, так и в других странах занимает первое место, а в структуре общей смертности – третье место. Доминирующей причиной внутримозговых кровоизлияний у лиц в возрасте до 40 лет является анатомический фактор в виде аневризмы, артериовенозных мальформаций. В старших возрастных группах гипертензивное внутримозговое кровоизлияние становится следствием амилоидной ангиопатии. Вопрос о тактике хирургического лечения при гипертензивных внутримозговых кровоизлияниях остаётся актуальным. Основанием для рекомендации хирургического лечения являются высокая летальность и глубокая инвалидизация пациентов при выборе консервативной тактики.

Материалы и методы

В отделении нейрохирургии больницы скорой медицинской помощи в период с 2002 по 2008 гг. оперировано 168 больных с гипертензивными внутримозговыми кровоизлияниями различной этиологии, из них: мужчин 91, женщин 77. Проводили следующие оперативные методики:

1. декомпрессивная трепанация черепа с энцефалотомией и удалением гематомы;
2. пункционно-аспирационный метод в сочетании с локальным фибринолизом;
3. комбинированный метод (пункционное удаление жидкой части с открытым удалением плотного сгустка через небольшую кортикотомию);
4. удаление гематомы с последующим клипированием аневризмы.

Интраоперационный контроль удаления гематомы осуществляли с помощью ультразвукового ска-

нирования мозга через трепанационный дефект аппаратом TOSHIBA с датчиками – 4–7,5 МГц. Локальный фибринолиз осуществляли по методике, описанной А.С. Сарибекяном и Л.Н. Поляковой (1998; 2003; 2005). Для фибринолиза применялся препарат проурокиназа (50 тыс ед. при каждом введении). В послеоперационном периоде осуществляли нейромониторинг (оценка неврологической динамики, КТ головного мозга, измерение внутричерепного давления (ВЧД) с использованием аппарата фирмы AESCULAP и интравентрикулярных и эпидуральных датчиков ВЧД).

В раннем послеоперационном периоде проводилась нейропротективная терапия с использованием больших доз церебролизина в сочетании с барокамерой и нейрореабилитационной восстановительной терапией, включающей ЛФК, массаж, кинезотерапию.

Результаты и их обсуждения

Для анализа послеоперационной летальности больные были разделены на группы: по возрасту, по объёму и локализации гематомы, по уровню угнетения сознания, по срокам хирургического вмешательства. Наибольшая летальность наблюдалась в старших возрастных группах. Это связано с тяжёлой сопутствующей соматической патологией.

Прогностически неблагоприятным признаком для успешного хирургического вмешательства являлся большой объём гематомы. Так, у больных с объёмом гематомы более 60 см³ послеоперационная летальность превышала 50 %. При объёмах гематомы более 150 см³ погибли все больные. Высокие показатели летальности наблюдались у больных с угнетённым сознанием до уровня комы. При уровне сознания кома II–III летальность наблюдалась практически в 90 % случаев.

Показаниями к выбору хирургической тактики являлись: нарастающий гипертензионно-дислокационный синдром, объём латерального или лобарного кровоизлияния более 50 см³, медиального более 30 см³.

При внутримозговых кровоизлияниях применялись следующие методы хирургического лечения:

1. декомпрессивная трепанация черепа с расширенной кортикотомией и удалением гематомы – 63 человек;
2. удаление гематомы с одномоментным клипированием аневризмы – 12;
3. удаление артерио-венозной мальформации – 3;
4. пункционно-аспирационный метод в сочетании с локальным фибринолизом – 74 пациента;
5. комбинированный метод – 16 больных.

По нашему мнению, показанием для проведения открытой операции – кортикотомии является лобарное, субкортикальное гипертензивное кровоизлияние, так как поверхностное расположение гематомы позволяет произвести доступ с минимальными повреждениями коры. При медиальных, капсулярных гематомах предпочтение отдавалось пункционным методикам с использованием УЗ навигации, так как расширенная кортикотомия с открытым удалением гематомы причиняла дополнительную травму подкорковым ядрам и внутренней капсуле.

Оперативное лечение проводилось через два фрезевых отверстия: одно для проведения пункционной иглы или катетера, другое для УЗ контроля с использованием конвексного датчика диаметром 3 см и частотой 4 МГц. Место для пункции выбиралось через функционально-интактные области (лобная, теменно-затылочная), УЗИ позволяло контролировать положение пункционной иглы, катетера по отношению к желудочковой системе,

внутренней капсуле, а также наблюдать динамику уменьшения объёма гематомы при одномоментном аспирационном удалении. Для УЗ интраоперационного мониторинга мы предлагаем точки расположенные на пересечении вертикальных и горизонтальных линий схемы Кранлейна, к которой мы добавили среднюю вертикальную линию, проходящую через наружный слуховой проход. Для каждой области головного мозга нами предложены семь наиболее оптимальных точек для УЗ сканирования. Универсальными точками для формирования акустического окна при первичном исследовании без предварительных данных КТ, МРТ, по нашему мнению, являются точки 2, 6. Из данных окон при изменении угла сканирования возможна визуализация как супра-, так и субтенториальных структур головного мозга с целью решения вопроса об оптимальном доступе к заинтересованной области. Это особенно актуально при внутримозговом кровоизлиянии. При формировании УЗ окна нами применялся дугообразный разрез таким образом, чтобы края раны находились от расширенного трепанационного отверстия на 3 см. Выбор такого доступа объясняется тем, что в послеоперационном периоде УЗ мониторинг проводился в отдалении от послеоперационного шва, что снижало значительно риск гнойно-воспалительных осложнений. Нами осуществлялись исследования через трепанационное окно, диаметром не более 35 мм, поскольку диаметр сканирующей головки используемого датчика составлял 30 мм. Операция заканчивалась пластикой дефекта черепа аутокостью по стандартной методике, либо при необходимости послеоперационного УЗ мониторинга костный лоскут консервировался в формалине или помещался в подкожную клетчатку передней брюшной стенки для отсроченной краниопластики. По нашему мнению, наиболее оптимальным положением катетера было в области заднего полюса гематомы. Тем самым после проведения локальной тромболитической терапии за короткий отрезок времени удавалось вывести практически весь объём лизированной крови, что соответственно ускорило процессы восстановления утраченных неврологических функций и значительно уменьшало риск возникновения инфекционных осложнений, связанных с длительностью использования катетера. В группе оперированных больных поступивших с уровнем сознания 9–13 баллов по шкале

комы Глазго (что соответствует глубокому оглушению – сопору) использование вышеуказанной методики позволило снизить послеоперационную летальность на 19 % по сравнению с расширенной кортикотомией, а также значительно улучшить функциональный неврологический исход заболевания.

С пороками развития сосудов головного мозга в нашей клинике оперировано 38 человек. Из них: с аневризмами бифуркации ВСА 9 человека, передней соединительной артерии – 12 человек, бифуркации СМА – 14 человека, артериовенозной мальформацией рацемозного типа – 2 человека, кавернозного типа – 1 человек. Оперировано 26 человек в остром периоде, 12 человек в холодном периоде. В предоперационном периоде больным проводилась КТ с болюсным введением контраста, а так же ангиографические исследования каротидной и вертебробазилярной систем в условиях республиканского кардиодиспансера и ГКБ № 6. При внутримозговых кровоизлияниях аневризматического генеза оперативное лечение проходило в 2 этапа – удаление внутримозговой гематомы, вентрикулостомия (по показаниям), клипирование аневризмы. При артериовенозной мальформации проводилась радикальная экстирпация образования с предварительным выключением афферентных сосудов. Применялись стандартные доступы – бифронтальный, субфронтальный, птериональный (транссилвиевый). В остром периоде кровоизлияния проводились комбинированные расширенные доступы с целью уменьшения тракции вещества головного мозга. В 10 случаях проводилась УЗ-ассистенция. Летальные исходы наблюдались в 6 случаях в группе оперированных больных в остром периоде. Причиной летального исхода был выраженный дислокационный синдром, обусловленный размером гематомы, вторичным цитотоксическим отёком головного мозга, прорывом крови в желудочковую систему.

В послеоперационном периоде проводилась терапия, направленная на борьбу с церебральным спазмом, отёком. С целью проведения нейропротективной терапии мы применяли церебролизин, как самый эффективный, по нашему опыту, нейротрофический препарат.

Обследовали 3 группы больных, оперированных по поводу гипертензивных кровоизлияний. Первая группа состояла из 31 больного, которым церебролизин вводился внутривенно, вторая группа включала 28 больных, которым проводилось интра-

Информация о препарате

ЦЕРЕБРОЛИЗИН (Ever Neuro Pharma) Раствор для инъекций

СОСТАВ

В 1 мл водного раствора препарата содержится 215,2 мг концентрата церебролизина (комплекс пептидов, аминокислот). Активная фракция Церебролизина представлена пептидами, молекулярная масса которых не превышает 10 тыс. Да.

ПОКАЗАНИЯ

Болезнь Альцгеймера, синдром деменции различного генеза, ишемический инсульт, травматические повреждения головного и спинного мозга, хроническая цереброваскулярная патология, задержка умственного развития у детей, расстройства, связанные с дефицитом внимания у детей; в комплексной терапии эндогенной депрессии, резистентной к антидепрессантам.

ДОЗИРОВКА И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Применяется только парентерально в виде в/мышечных инъекций и в/венных инфузий. Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Стандартная продолжительность курса лечения – 4 недели (5 инъекций/инфузий в неделю, желательно – ежедневно). При острых со-

стояниях (ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, осложнения нейрохирургических операций) Церебролизин рекомендуется вводить в виде капельных инфузий в ежедневной дозе 10–60 мл в 100–250 мл физиологического раствора в течение 60–90 минут. Продолжительность курса – 10–25 дней. В резидуальном периоде мозгового инсульта и травматического повреждения головного и спинного мозга препарат назначается внутривенно по 5–10 мл в течение 20–30 дней. При психоорганическом синдроме и депрессии – внутривенные инфузии по 5–10 мл в течение 20–25 и 10–15 дней соответственно.

При болезни Альцгеймера, деменции сосудистого и сочетанного альцгеймеровско-сосудистого генеза рекомендуемые дозировки составляют 20–30 мл в 100–200 мл физиологического раствора, на курс лечения – 20 инфузий.

В нейрорепабилитационной практике – по 1–2 мл (до 1 мл на 10 кг массы тела) в/м ежедневно

Разделы: Фармакологическое действие, Фармакокинетика, Противопоказания, Беременность и лактация, Особые указания, Побочные действия – см. в инструкции по применению препарата.

Таблица 1. Показатели Скандинавской шкалы на 5-е и 20-е сутки после развития инсульта в разных группах больных

Группа	Дни лечения	
	5-е сутки	20-е сутки
1-я (n = 31)	88,7 3,9	99,7 4,2
2-я (n = 28)	96,7 4,4	112,6 5,1
3-я (n = 36)	76,1 4,1	85,1 4,1

Примечание. Различия между всеми группами (1–3-я, 2–3-я, 1–2-я) на 6-е и 21-е сутки достоверны ($t = 2,08–2,43$; $p < 0,05$)

Таблица 2. Динамика уровня сознания у больных, находившихся в коме I стадии, на протяжении ближайших суток от начала лечения, % от исходного уровня сознания по шкале Глазго

Группа больных	Число больных	Срок от начала лечения			
		3-и сутки	5-е сутки	10-е сутки	15-е сутки
1-я	7	+10,5	+12,4	+18,0	+23,0
2-я	6	+27,3	+34,0	+46,6	+52,4
3-я	7	-13,1	-13,1	-13,1	-13,1

каротидное введение препарата. Третья группа (контрольная) включала 36 больных. В качестве плацебо с момента поступления назначали изотонический раствор NaCl по 120 мл внутривенно капельно с интервалом 12 ч в течение 5 суток. Критерием отбора больных явились объём гематомы, локализация, возраст, степень угнетения сознания, сроки оперативного лечения от момента кровоизлияния, отсутствие коронарной недостаточности или инфаркта миокарда в анамнезе. Объём кровоизлияний в группах составил 30–60 мл. Исследовались только латеральные гематомы, возраст больных составил от 44 до 62 лет. Угнетение предоперационного уровня сознания составляло не менее 10 баллов по ШКГ. Оперативное лечение проводилось в первые пять суток с момента кровоизлияния. Опираясь на публикации, убедительно демонстрирующие отсутствие побочных эффектов церебролизина в отношении эпилептического синдрома, мы применяли церебролизин в первые часы после операции. В первой группе церебролизин вводился в концентрациях 10 мл/кг в сутки внутривенно с помощью дозатора в течение 5–6 часов на протяжении от 10–15 суток. Во второй группе проводилось интракаротидное введение церебролизина через катетер, установленный в височную артерию болюсным методом из расчёта 50 мл в сутки. Для оценки результатов лечения использовали Скандинавскую шкалу по следующим клиническим параметрам: уровень сознания, речевой контакт, движение глазных яблок, мимики, мышечной силы, тонуса, движение в руке и кисти, мышечной силы в ноге и сгибание стопы, движение глазных яблок, мимики, ориентация, ходьба. На 5-е и 20-е сутки заболевания отмечено преимущество интракаротидного введения церебролизина (2-я группа) перед только внутривенным назначением (1-я группа): $t = 2,12$. Эффект лечения в 1-й и 2-й группах был достоверно выше, чем в контрольной (табл. 1).

Результаты мониторинга уровня сознания по шкале Глазго свидетельствовали о том, что при интракаротидном введении церебролизина в отличие от внутривенного, а также назначения плацебо, имеет место отчётливый феномен «пробуждения», характеризующийся быстрым уменьшением угнетения сознания вскоре после интракаротидного введения церебролизина (табл. 2).

Приведённые данные в табл. 2 отражают быстро прогрессирующее на протяжении 15 суток уменьшение выраженности угнетения сознания при интракаротидном введении церебролизина – на 52,4 % по сравнению с исходным показателем. В 1-й группе больных прирост баллов составил только 23 %. При этом в 3-й группе (плацебо) регистрировалось углубление нарушений сознания на 13,1 % за 24 ч от начала лечения.

Выводы

1. Основным показанием к экстренному хирургическому вмешательству является клиническая картина и КТ–признаки нарастающего гипертензионно-дислокационного синдрома (объём латерального или лобарного кровоизлияния более 50 см³, медиального более 30 см³).

2. При конвекситальном расположении гематомы предпочтение отдаётся удалению гематомы из традиционного трепанационного дефекта, тогда как при медиальных кровоизлияниях наиболее рациональным и менее безопасным является пункционно-аспирационный метод с применением локального фибринолиза.

3. Для удаления максимального объёма гематомы пункционно-аспирационным методом предпочтительным положением иглы, катетера является задний полюс гематомы.

4. При внутримозговом кровоизлиянии аневризматического генеза в остром периоде оптимальными являются расширенные доступы с одномоментным удалением гематомы, клипированием аневризм, установкой электронного датчика внутричерепного давления.

5. Использование УЗ навигации позволяет контролировать положение катетера относительно функционально важных зон головного мозга (желудочковая система, подкорковые ядра, внутренняя капсула); контролировать динамику удаления внутримозговой гематомы как во время, так и после операции, что особенно актуально при нетранспортабельном состоянии в раннем послеоперационном периоде. Кроме этого, использование ультразвукового сканера в нейрохирургии открывает широкие возможности для решения важнейших лечебно-диагностических задач в стационарах нашей республики, не имеющих современной нейровизуализационной аппаратуры.

6. Результаты проведённого исследования свидетельствуют о преимуществе интракаротидного введения церебролизина перед только внутривенным его назначением. Интракаротидное введение церебролизина не вызывает осложнений и побочных эффектов.

Рекомендуемая литература

1. Виленский Б.С., Семенова Г.М., Широков Е.А. Применение церебролизина при ишемическом инсульте // Журн. невролог. и психиатр. 1999; 99: 4: 65–69.
2. Виндиш М. Церебролизин новейшие результаты, подтверждающие разностороннее действие лекарства. // В кн.: Третий Международный Симпозиум по Церебролизину. М.: 1991; 81–106.
3. Гусев Е.И., Гехт А.Б., Гаптов В.Б., Тихоной Е.В. Реабилитация в неврологии. Учеб. пособие. М.: 2000; 52.
4. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В. и соавт. Опыт применения высоких доз церебролизина при сосудистой деменции // Тер. архив. 1996; 68: 10: 65–69.
5. Akai F., Hiruma S., Sato T. et al. Neurotrophic factorlike effect of FPF1070 on septal cholinergic neurons after transections of fimbria/fornix in the rat brain // Histol. Histopathol. 1992; 7: 213–221.
6. Appel S.H. Neuropeptides and Alzheimers disease. Potential role of neurotrophic factors. // In: Alzheimers Disease: Advances in Basic Research and Therapies. Editors: R.J.Wurtman et al. Zurich, 1984; 275–291.
7. Bae C.Y., Cho C.Y., Cho K. et al. A doubleblind, placebocontrolled, multicenter study of Cerebrolysin in Alzheimers disease // J. Am. Geriatr. Soc. 2000; 48: 1566–1571.
8. Barolin G.S., Koppi S., Kapeller E. Old and new aspects of stroke treatment with emphasis on metabolically active medication and rehabilitative outcome // EuroRehab. 1996; 3: 135–143.
9. Baskys A., Wojtowicz M. Effects of brain tissue hydrolysate on synaptic transmission in the hippocampus // Pharmac. Biochem. Behav. 1994; 49: 1105–1107.
10. Boado R.J. Brainderived peptides regulate the steady state levels and increase stability of the bloodbrain barrier GLUT1 glucose transporter mRNA // Neurosci. Lett. 1995; 197: 3: 179–182.
11. Boado R.J. Brainderived peptides increase the expression of a bloodbrain barrier GLUT1 glucose transporter reporter gene // Neurosci. Lett. 1996; 220: 53–56.
12. Boado R.J., Wu D., Pardridge W.M., Windisch M. In vivo administration of

brainderived peptides increases the transport of glucose from blood to brain. //In: XVI World Congress of Neurology. Buenos Aires, 1997. Abstracts. N. 20706.

13. Boado R.J. Molecular regulation of the bloodbrain barrier GLUT1 glucose transporter by brainderived factors // J. Neural. Transm. 1998; 53: Suppl: 323–331.

14. Boado R.J. In vivo upregulation of the bloodbrain barrier GLUT1 glucose transporter by brainderived peptides // Europ. J. Neurol. 1999; 6: Suppl 3: 37.

15. Choi B.H. Oxidative stress and Alzheimers disease // Neurobiol. Aging. 1995; 16: 675–678.

16. Duma S., Mutz N. Wirksamkeit einer Peptid Dextran Kombination in der Behandlung von SchadelHirnVerletzten // Neuropsychiatrie. 1990; 4: 69–72.

17. FrancisTurner L., Valouskova V. Nerve growth factor and nootropic drug Cerebrolysin but not fibroblast growth factor can reduce spatial memory impairment elicited by fimbriaformix transection: shortterm study // Neurosci. Lett. 1996; 202: 193–196.

18. Francis Turner L., Valouskova V., Morky J. Longterm effect of NGF, bFGF and Cerebrolysin on the spatial memory after fimbriaformix lesion in rats // J. Neural. Transm. 1996; 47: Suppl: 277.

19. Funke M., Fiehler J., Mewes I. et al. Dosedependent effects of Cerebrolysin on EEG and short term memory of healthy volunteers during control and hyperventilation induced cerebral ischemia // J. Neural. Transm. 1998; 53: Suppl: 385–398.

20. Gauthier S. Results of a 6month randomized placebocontrolled study with Cerebrolysin in Alzheimers disease //Europ. J. Neurol. 1999; 6: Suppl. 3: 28.

21. Gonzalez M.E., Francis L., Castellano O. Antioxidant systemic effect of short-term Cerebrolysin administration // J. Neural. Transm. 1998; 53: Suppl: 333–341.

22. Gschanes A., Windisch M. The influence of Cerebrolysin and E021 on spatial navigation of 24 monthold rats // J. Neural. Transm. 1998; 53: Suppl: 313–321.

23. Hartbauer M., HutterPaier B., Skofitsch G., Windisch M. Antiapoptotic effects of the peptidergic drug Cerebrolysin on primary cultures of embryonic chick cortical neurons // J. Neural. Transm. 2001; 108: 459–473.

24. Hebenstreit G.F. Die Wirkung eines Aminosaeure PeptideExtraktes bei zerebralen Funktionsstorungen in der Gerontopsychiatrie // Neuropsychiatrie. 1986; 1: 8–44.

25. HutterPaier B., Grygar E., Windisch M. Death of telencephalon neurons induced by glutamate is reduced by the peptide derivate Cerebrolysin // J. Neural. Transm. 1996; 47: Suppl: 26727.

26. HutterPaier B., Fruhwirth M., Grygar E., Windisch M. Cerebrolysin protects neurons from ischemiainduced loss of microtubuleassociated protein 2. // J. Neural. Transm. 1996; 47: Suppl: 276.

27. HutterPaier B., Eggenreich U., Windisch M. Effects of two proteinfree peptide derivatives on passive avoidance behaviour of 24monthold rats // Arzneimittelforschung/Drug res. 1996; 46: 237–241.

28. HutterPaier B., Steiner E., Windisch M. Cerebrolysin protects isolated cortical neurons from neurodegeneration after brief histotoxic hypoxia // J. Neural. Transm. 1998; 53: Suppl: 351–361.

29. HutterPaier B., Grygar E., Fruhwirth M. et al. Further evidence that Cerebrolysin protects cortical neurons from neurodegeneration in vitro // J. Neural. Transm. 1998; 53: Suppl: 363–372.

30. Jelasic F. Klinische Erfahrungen mit Cerebrolysin bei schweren hirnorganischen Prozessen // Zeitschrift fur Allgemeinmedizin. 1976; 52: 1829–1831.

31. Johansson B., Meyersson B. A physiological role of NGF in the brain? // Neuroendocrin. Lett. 1988; 10: 42–45.

32. Khachaturian Z. Overview of drug treatment possibilities in Alzheimers disease. //In: Updating of Alzheimers Disease. Editors: M.Selmes et al. Illrd Annual Meeting Alzheimer Europe. Madrid: Alzheimer Espana, 1994; 98–102.

33. Klein K. Erfahrungen mit einer rheologisch und metabolisch aktiven Wirkstoffkombination bei akuten zerebralen Ischamien // Therapiewoche. 1985; 35: 2323–2330.

34. Kofler B., Erhart C., Erhart P., Harrer G. A multidimensional approach in testing nootropic drug effects // Arch. Gerontol. Geriatr. 1990; 10: 129–140.

35. Koppi S., Barolin G.S. Hamodilutiontherapie mit nervenzellstoffwechselaktiver Therapie beim ischamischen Insult: ermutigende Resultate einer Vergleichsstudie //Wien. Med. Wochenschr. 1996; 146: 3. 41–48.

36. Lombardi V., Ccabelos R., Perez P. et al. Cerebrolysin improves memory performance and the brain bioelectrical activity pattern in elderly humans // Neurobiol. Aging. 2000; 21: 1S: S167.

37. Masliah E., Armasolo F., Veinbergs I. et al. Cerebrolysin ameliorates performance deficits, and neuronal damage in apolipoprotein Edeficient mice // Pharmacol. Biochem. Behav. 1999; 62: 239–245.

38. Mooradian A.D., Chung H.C., Shan G.N. GLUT1 expression in the cerebra of patients with Alzheimers disease // Neurobiol. Aging. 1997; 18: 469–474.

39. Orgogozo J.M. Therapeutic Approaches in Alzheimers Disease. //In: Alzheimers Dementia. The 16th International Bayer Pharma Press Seminar. Paris, 1997; 34–42.

40. Paier B., Windisch M., Eggenreich U. Postnatal administration of two peptide solutions affect passive avoidance behaviour of young rats // Behav. Brain Res. 1992; 51: 23–28.

41. Palacios J.M., Mengod G., Probst A. Perspective of pharmacological treatment of dementia. //In: Cerebral Insufficiency: Trends in Research and Treatment. Vol.2. Edited by A.Carlson et al.. Carnforth: The Parthenon Publishing Group, 1989; 93–110.

42. Panisset M., Gauthier S., Moessler H., Windisch M. Treatment of Alzheimers disease: A randomized, doubleblind, placebocontrolled trial with a neurotrophic agent // Neurobiol. Aging. 2000; 21: 1S: S28.

43. Prasad K.N., Cole W.C., Hovland A.R. et al. Multiple antioxidants in the prevention and treatment of neurodegenerative disease: analysis of biologic rationale // Curr. Opin. Neurol. 1999; 12: 6: 761–770.

44. Pruszewicz A., Obrebowski A., Woznica B., Swidzinski P. Mozliwosci farmakologiczne leczenia niedosuchow odbiorczych u dzieci. // Otolaryngol. 1994; 48:1: 63–66.

45. Reinprecht K., HutterPaier B., Crailsheim K., Windisch M. Influence of BDNF and FCS on viability and programmed cell death (PCD) of developing cortical chicken neurons in vitro // J. Neural. Transm. 1998; 53: Suppl: 373–384.

46. Rockenstein E., Mallory M., Mante M. et al. Effects of Cerebrolysin in human APP transgenic animal models of Alzheimers disease // Neurobiol. Aging. 2000; 21: 1S: S168.

47. Ruther E., Ritter R., Apecechea M. et al. Efficacy of peptidergic nootropic drug cerebrolysin in senile dementia of the Alzheimers type //Pharmacopsychiat. 1994; 27: 32–40.

48. Ruther E., Moessler H., Windisch M. The MADB Study: A randomized, doubleblind, placebocontrolled trial with a Cerebrolysin in Alzheimers disease // Neurobiol. Aging. 2000; 21: 1S: S28.

49. Ruther E., Ritter R., Apecechea M. et al. Sustained improvements in patients with dementia of Alzheimers type (DAT) 6 months after termination of Cerebrolysin therapy // J. Neural. Transm. 2000; 107: 815–829.

50. Satou T., Imano M., Akai F. et al. Morphological observation of effects of Cerebrolysin on cultured neural cells // Adv. Biosci. 1993; 87: 195–196.

51. Schwab M., Schaller R., Bauer R., Zweiner U. Morphological effects of moderate forebrain ischemia combined with shortterm hypoxia in rats protective effects of Cerebrolysin // Exp. Toxicol. Pathol. 1997; 49: 29–37.

52. Schwab M., Bauer R., Zweiner U. Physiological effects and brain protection by hypothermia and Cerebrolysin after moderate forebrain ischemia in rats // Exp. Toxicol. Pathol. 1997; 49: 105–116.

53. Schwab M., AntonowSchlorke I., Zweiner U., Bauer R. brainderived peptides reduce the size of cerebral infarction and loss of MAP2 immunoreactivity after focal ischemia in rats // J. Neural. Transm. 1998; 53: Suppl: 299–311.

54. Sugita Y., Kondo T., Kanazawa A. et al. Protective effect of FPF 1070 (Cerebrolysin) on delayed neuronal death in the gerbil detection of hydroxyl radicals with salicylic acid // No To Shinkei. 1993; 45: 325–331.

55. Tatebayashi Y., Lee M.H., Iqbal K., GrundkeIqbal I. The peptidergic antedementia drug Cerebrolysin increases neurogenesis in the adult rat dentate gyrus and improves spatial learning and memory // Neurobiol. Aging. 2000; 21: 1S: S42.

56. Valouskova V., FrancisTurner L. Can Cerebrolysin influence chronic deterioration of spatial learning and memory? // J. Neural. Transm. 1998; 53: Suppl: 343–349.

57. Volc D., Adler J., Goldsteiner H. et al. Therapeutic effects of Cerebrolysin in stroke patients during rehabilitation // EuroRehab. 1998; 34: 21–28.

58. Windisch M., Piswanger A. In vitro effects of peptide derivatives and extracts from calf blood on the oxidative metabolism of brain, liver and heart muscle homogenates of the rat // Drug Res. 1985; 35: 87–89.

59. Windisch M., Albrecht E., Eggenreich U., Paier B. Neurotrophic effects of the nootropic drug cerebrolysin a summary // In: Third Int. Conference on Alzheimers Disease and Related Disorders. Padova, 1992; 45.

60. Windisch M., Fruhwirth M., Grygar E., HutterPaier B. Cerebrolysin normalizes MAP2 homeostasis after glutamate induced neuronal cell death. In: XVI World Congress of Neurology. Buenos Aires, 1997. Abstracts. N.34308.

61. Windisch M., Gschanes A., HutterPaier B. Neurotrophic activities and therapeutic experience with brain derived peptide preparation // J. Neural. Transm. 1998; 53: Suppl: 289–298.

62. Windisch M., Reinprecht I., Windholz E., Gschanes A. Increased synaptic density in the hippocampus of 24 months old rats after 20 days of treatment with peptidergic preparation an explanation for improved spatial memory? // Neurobiol. Aging. 2000; 21: 1S: S85.

63. Xiong H., Wojtowicz J.M., Baskys A. Brain tissue hydrolysate acts on presynaptic adenosine receptors in the rat hippocampus // Can. J. Physiol. Pharmacol. 1995; 73: 8: 1194–1197.

64. Xiong H., Baskys A., Wojtowicz J.M. Brainderived peptides inhibit synaptic transmission via presynaptic GABAB receptors in CA1 area of the rat hippocampal slices // Brain Res. 1996; 737: 188–194.