



(10) **DE 11 2011 102 397 T5 2013.05.08**

(12)

Veröffentlichung

der internationalen Anmeldung mit der
(87) Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2012/010974**
in deutscher Übersetzung (Art. III § 8 Abs. 2 IntPatÜG)
(21) Deutsches Aktenzeichen: **11 2011 102 397.9**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/IB2011/002378**
(86) PCT-Anmeldetag: **15.07.2011**
(43) Veröffentlichungstag der PCT Anmeldung
in deutscher Übersetzung: **08.05.2013**

(51) Int Cl.: **C07K 16/18 (2013.01)**
C07K 16/40 (2013.01)
A61K 41/00 (2013.01)
A61K 39/395 (2013.01)
A61P 1/08 (2013.01)
A61P 25/00 (2013.01)

(30) Unionspriorität:
2010130356 **21.07.2010** **RU**
2010130353 **21.07.2010** **RU**
2011127052 **01.07.2011** **RU**
2011127058 **01.07.2011** **RU**

(74) Vertreter:
Müller-Boré & Partner Patentanwälte, European Patent Attorneys, 81671, München, DE

(71) Anmelder:
Epshtein, Oleg Ilich, Moskau/Moskva, RU

(72) Erfinder:
gleich Anmelder

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Pharmazeutische Kombinationszusammensetzungen und Verfahren zur Behandlung von Schwindel, Kinetose und vegetativ-vaskulärer Dystonie**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Kombinationszusammensetzungen, die eine aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen endotheliale NO-Synthase und eine aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen Gehirn-spezifisches Protein S-100 umfasst, und deren Verwendung zur Behandlung von vegetativ-vaskulärer Dystonie (VVD) und Symptomen davon.

Beschreibung**GEBIET**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Kombinationszusammensetzungen, die eine aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen NO-Synthase und eine aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen Protein S-100 umfassen, sowie deren Verwendung zur Behandlung von Schwindel unterschiedlicher Genese, Kinetose und vegetativ-vaskulärer Dystonie.

HINTERGRUND

[0002] Vegetativ-vaskuläre Dystonie (VVD) (Synonyme: neurozirkulatorische Dystonie, neurozirkulatorische Asthenie, psychovegetatives Syndrom, vegetative Neurose, vegetatives Dysfunktionssyndrom (VDS)) und polyätiologisches Syndrom, das durch eine Dysfunktion des vegetativen (autonomen) Nervensystems (VNS) gekennzeichnet ist, sind funktionelle (d. h. nicht-organische) Störungen, welche die meisten Systeme des Körpers in einem Organismus beeinträchtigen (vorwiegend das Herz-Kreislauf-System). Die vorwiegende klinische Auffälligkeit bei Personen mit VVD ist die Gegenwart von zahlreichen Beschwerden und verschiedenen Symptomen und Syndromen, die durch Besonderheiten der Pathogenese verursacht werden, die in dem Prozess von hypothalamischen Strukturen beteiligt sind. Die häufigsten Symptome von VVD sind: Kardialgie, Asthenie, neurotische Störungen, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Schwindel, Atmungsstörungen, Tachykardie, Kältegefühl an den Extremitäten, vegetativ-vaskuläre Paroxysmen, Armzittern, innerer Tremor, Kardiophobie, Myalgie, Gelenkschmerzen, Gewebeschwellung, Herzschlagaussetzer, Gefühl von Wärme im Gesicht, niedriggradige Pyrexie und Ohnmacht.

[0003] Vegetative Symptome, die sich als Störung der Regulation von vegetativ-vaskulären, respiratorischen und anderen Systemen eines Organismus zeigen, können auch Komponenten einer Anzahl von Krankheitszuständen sein, wie beispielsweise: Bluthochdruckkrankheit, endokrine Störungen, chronische ischämische Herzerkrankungen, usw. Folglich können vegetativ-vaskuläre Dystonie und neurozirkulatorische Dystonie in Personen auf der Basis eines Komplexes von Symptomen festgestellt werden, der für eine somatoforme Dysfunktion des vegetativen Nervensystems typisch ist.

[0004] Als Teil des Komplexes von Symptomen von vegetativ-vaskulärer Dystonie können separate isolierte zerebrovaskuläre Störungen, die durch Kopfschmerzen, Schwindel, Summen in Kopf und Ohren, Schwäche des vestibulären Apparats, Neigung zur Ohnmacht und Kinetose, gekennzeichnet sind, unterschieden werden. Im Zentrum von deren Entwicklung liegen zerebrale Angiodystonie, deren pathogene Basis eine Dysregulation des Gefäßtonus des Gehirns, Hypertonie, Hypotonie oder Mischformen ist bzw. sind.

[0005] Kinetose (Synonyme: Bewegungskrankheit, Seekrankheit, Flugkrankheit, Autokrankheit, usw.) ist eine Krankheit der Bewegung (griechisch: Kinesis – Bewegung), die bei einer Einwirkung auf den Körper auftritt, die mehr oder weniger lang anhaltend und mit variablen Beschleunigungen stattfindet. Störungen der Koordination von Bewegungen, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Blässe, kalter Schweiß, Senkung des Blutdrucks, unregelmäßige Herzschläge sind für Kinetose typisch. In schweren Fällen sind Depression, Asthenie und Bewußtseinsstörungen möglich. Nach dem Ende der Beschleunigungen verschwinden die Symptome der Kinetose jedoch. Aufgrund der Tatsache, dass in dem Moment der Bewegungskrankheit verschiedene Rezeptoren des vestibulären Apparats als Folge davon gereizt werden, empfängt das Kleinhirn Impulse, die Veränderungen im Tonus verschiedener Muskelgruppen des Halses, des Rückens und der Extremitäten verursachen, wodurch eine Asymmetrie des Muskeltonus und bei der Koordination von Muskelbewegungen auftritt. Manifestationen der Kinetose sind bei Personen mit einer übersteigerten Anregbarkeit des sympathischen oder parasympathischen Teils des Nervensystems oder des vestibulären Analysators stärker ausgeprägt.

[0006] Schwindelanfälle (Schwächeanfälle) werden größtenteils durch Veränderungen der funktionellen Wechselwirkung zwischen den sympathischen und parasympathischen Nervensystemen in die Richtung eines Vorherrschens der Funktion des parasympathischen Systems verursacht. Diese Veränderungen gehen mit vasomotorischen Störungen im Innenohr mit einer Erhöhung der Permeabilität von Gefäßwänden und einer anschließenden Zunahme der Menge an Endolymphe in dem vestibulären Apparat einher. Schwindel ist ein typisches Zeichen für einen Verlust des vestibulären Apparats verschiedenen Ursprungs, einschließlich einer Dysfunktion des vestibulären Nervs und des vestibulären InnenohrschneckenSystems, Störungen des Blutkreislaufs in dem vertebro-basilären System, Pathologie des Zentralnervensystems (ZNS), usw. Schwindel als Manifestation von Kinetose ist von anderen vestibulär-vegetativen Störungen begleitet, einschließlich drei Arten von Reaktionen: vestibulär-motorisch (Nystagmus und Abweichungsreaktionen), vestibulär-sensorisch

(außer Schwindel kann es sich um Nystagmus (oder Postrotationsreaktion), Schutzbewegungen handeln) und vegetativ (Übelkeit, Erbrechen, Hyperhidrose, Tachykardie, Wärmegefühl, Schwankungen des Pulses und des Blutdrucks).

[0007] In dem Fachgebiet ist das homöopathische Medikament "AVIAMORE" (RU 2113230 C1, A61K 35/78, 1998) bekannt, das auf pflanzlichem Ausgangsmaterial beruht und das zur Behandlung und Prophylaxe von Bewegungskrankheit (Kinetose) in der Form von Reise-, See- und Luftkrankheit vorgesehen ist. Die Wirksamkeit dieses Medikaments ist in den meisten Fällen nicht sehr hoch.

[0008] Es sind auch neurotrope Arzneistoffe auf der Basis eines Antiserums gegen das Gehirnspezifische Protein S-100 bekannt (RU 2156621 C1, A61K39/395, 27.09.2000).

[0009] Es gibt einen fortlaufenden Bedarf für neue Arzneistoffprodukte mit einer gewünschten therapeutischen Wirksamkeit zur Behandlung von Schwindel unterschiedlicher Genese, Kinetose und vegetativ-vaskulärer Dystonie.

[0010] Die therapeutische Wirkung einer extrem verdünnten Form (oder ultraniedrigen Form) von Antikörpern, die durch eine homöopathische Technologie potenziert worden ist (aktivierte potenzierte Form) wurde durch den Erfinder der vorliegenden Patentanmeldung, Dr. Oleg I. Epshtein, gefunden. Das US-Patent Nr. 7,582,294 offenbart ein Medikament zur Behandlung von benigner Prostatahyperplasie oder Prostatitis durch die Verabreichung einer homöopathisch aktivierte Form von Antikörpern gegen Prostata-spezifisches Antigen (PSA). Das US-Patent Nr. 7,700,096 offenbart eine homöopathisch potenzierte Form von Antikörpern gegen endotheliale NO-Synthase.

[0011] Das S-100-Protein ist ein cytoplasmatisches, saures Calcium-bindendes Protein, das vorwiegend in der grauen Substanz des Gehirns, vorwiegend in Gliazellen und Schwann'schen Zellen, gefunden wird. Das Protein liegt in mehreren homo- oder heterodimeren Isoformen vor, die aus zwei immunologisch unterschiedlichen Untereinheiten, alpha und beta, bestehen. Das S-100-Protein wurde zur Verwendung als Hilfsmittel bei der Diagnose und Bewertung von Gehirnläsionen und neurologischen Schädigungen aufgrund einer Gehirnverletzung, wie bei einem Schlaganfall, vorgeschlagen. Yordan et al., Usefulness of S100B Protein in Neurological Disorders, J. Pak. Med. Assoc. Vol. 61, Nr. 3, März 2011, das hierin unter Bezugnahme einbezogen ist.

[0012] Es wurde gezeigt, dass ultraniedrige Dosen von Antikörpern gegen das S-100-Protein angstlösende, anti-asthenische, anti-aggressive, gegen Stress schützende, anti-hypoxische, anti-ischämische, neuroprotektive und nootrope Aktivität aufweisen. Vgl. V. Castagne et al., Anti-bodies to S100 proteins have anxiolytic-like activity at ultra-low doses in the adult rat, J. Pharm. Pharmacol. 2008, 60(3):309–16; O. I. Epshtein, Antibodies to calcium-binding S100B protein block the conditioning of long-term sensitization in the terrestrial snail, Pharmacol. Biochem. Behav., 2009, 94(1):37–42; T. A. Voronina et al., Kapitel 8, Antibodies to S-100 Protein in anxiety-depressive disorders in experimental and clinical conditions, in "Animal models in biological psychiatry", Hrsg. A. V. Kalueff N-Y, "Nova Science Publishers, Inc.", 2006, Seiten 137–152, die alle hierin unter Bezugnahme einbezogen sind.

[0013] Stickstoffoxid (NO) ist ein gasförmiges Molekül, von dem gezeigt wurde, dass es bei der Signalgebung von verschiedenen biologischen Prozessen wirkt. Von Endothel stammendes NO ist ein Schlüsselmolekül bei der Regulierung des Gefäßtonus und dessen Zusammenhang mit Gefäßerkrankungen ist seit langem erkannt worden. NO hemmt viele Prozesse, von denen bekannt ist, dass sie bei der Bildung von atherosklerotischer Plaque beteiligt sind, einschließlich Monozytenadhäsion, Plättchenaggregation und Proliferation von glatten Gefäßmuskelzellen. Eine weitere wichtige Rolle von endothelialem NO ist der Schutz der Gefäßwand vor der oxidativen Belastung, die durch deren eigene Stoffwechselprodukte und durch die Oxidationsprodukte von Lipiden und Lipoproteinen induziert wird. Eine endothiale Dysfunktion findet bei sehr frühen Stadien von Atherosklerose statt. Es ist daher möglich, dass ein Mangel an lokaler NO-Verfügbarkeit ein letztlich vorliegender gemeinsamer Weg sein könnte, der die Atherogenese beim Menschen beschleunigt. Zusätzlich zu dessen Rolle im Gefäßendothel wurde gezeigt, dass die NO-Verfügbarkeit den Stoffwechsel von Lipoproteinen moduliert. Eine negative Korrelation wurde zwischen Plasmakonzentrationen von NO-Stoffwechselprodukten und der Gesamtcholesterin-Plasmakonzentration sowie der „Low Density Lipoprotein“[LDL]-Cholesterin-Plasmakonzentration berichtet, während „High Density Lipoprotein“ [HDL] die Gefäßfunktion in hypercholesterinämischen Personen verbessert. Der Verlust von NO hat eine beträchtliche Wirkung auf die Entwicklung der Krankheit. Diabetes mellitus hängt mit erhöhten Krankheitsziffern und einer erhöhten Sterblichkeit zusammen, die in erster Linie durch die beschleunigte Entwicklung einer atherosklerotischen Erkrankung verursacht wird. Darüber hinaus zeigen Berichte, dass Diabetiker beeinträchtigte Lungenfunktionen aufweisen. Es wurde vor-

geschlagen, dass eine Insulinresistenz zu einer Entzündung der Luftwege führt. Habib et al., Nitric Oxide Measurement From Blood To Lungs, Is There A Link? Pak. J. Physiol. 2007; 3(1).

[0014] Stickstoffoxid wird durch das Endothel aus L-Arginin durch Stickstoffoxidsynthase (NO-Synthase) synthetisiert. NO-Synthase kommt in verschiedenen Isoformen vor, einschließlich einer konstitutiven Form (cNOS) und einer induzierbaren Form (iNOS). Die konstitutive Form liegt in normalen Endothelzellen, Neuronen und einigen anderen Geweben vor.

ZUSAMMENFASSUNG

[0015] In einem Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Kombinationszusammensetzung bereit, die eine aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen Gehirnspezifisches Protein S-100 und eine aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen endotheliale NO-Synthase umfasst.

[0016] In einer Variante stellt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Kombinationszusammensetzung bereit, die eine aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen Gehirnspezifisches Protein S-100 und eine aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen endotheliale NO-Synthase umfasst, wobei der Antikörper gegen das gesamte Protein S-100 oder Fragmente davon gerichtet ist.

[0017] In einer Variante stellt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Kombinationszusammensetzung bereit, die eine aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen Gehirnspezifisches Protein S-100 und eine aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen endotheliale NO-Synthase umfasst, wobei der Antikörper gegen die gesamte NO-Synthase oder Fragmente davon gerichtet ist.

[0018] In einer Variante umfasst die pharmazeutische Kombinationszusammensetzung dieses Aspekts der Erfindung eine aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen Protein S-100, die in der Form eines Gemischs von homöopathischen (C12, C30 und C50)- oder (C12, C30 und C200)-Verdünnungen, das auf einen festen Träger imprägniert ist, vorliegt. Die aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen NO-Synthase liegt in der Form eines Gemischs von homöopathischen (C12, C30 und C50)- oder (C12, C30 und C200)-Verdünnungen vor, das anschließend auf den festen Träger imprägniert werden kann.

[0019] In einer Variante umfasst die pharmazeutische Kombinationszusammensetzung dieses Aspekts der Erfindung eine aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen NO-Synthase, die in der Form eines Gemischs von homöopathischen (C12, C30 und C50)- oder (C12, C30 und C200)-Verdünnungen, das auf einen festen Träger imprägniert ist, vorliegt. Die aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen Protein S-100 liegt in der Form eines Gemischs von homöopathischen (C12, C30 und C50)- oder (C12, C30 und C200)-Verdünnungen vor, das anschließend auf den festen Träger imprägniert werden kann. Vorzugsweise ist die aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen Protein S-100 ein monoklonaler, polyklonaler oder natürlicher Antikörper, mehr bevorzugt ein polyklonaler Antikörper. In einer Variante dieses Aspekts der Erfindung wird die aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen Protein S-100 durch aufeinander folgende hundertfache bzw. zentesimale Verdünnungen einhergehend mit einem Schütteln jeder Verdünnung hergestellt. Insbesondere ist ein vertikales Schütteln vorgesehen.

[0020] Vorzugsweise ist die aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen NO-Synthase ein monoklonaler, polyklonaler oder natürlicher Antikörper, mehr bevorzugt ein polyklonaler Antikörper. In einer Variante dieses Aspekts der Erfindung wird die aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen NO-Synthase durch aufeinander folgende hundertfache bzw. zentesimale Verdünnungen einhergehend mit einem Schütteln jeder Verdünnung hergestellt. Insbesondere ist ein vertikales Schütteln vorgesehen.

[0021] In einem anderen Aspekt stellt die Erfindung ein Verfahren zur Behandlung von Schwindel unterschiedlicher Genese, Kinetose und vegetativ-vaskulärer Dystonie bereit, umfassend das Verabreichen an eine Person, die einer solchen Bedarf, einer pharmazeutischen Kombinationszusammensetzung, die eine aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen Gehirnspezifisches Protein S-100 und eine aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen endotheliale NO-Synthase umfasst.

[0022] In einer Variante des Behandlungsverfahrens, bei dem an eine Person, die einer solchen Bedarf, eine pharmazeutische Kombinationszusammensetzung, die eine aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen Gehirn-spezifisches Protein S-100 und eine aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen endotheliale NO-Synthase umfasst, verabreicht wird, führt die Verabreichung der Kombination zu einer signifikanten Verbesserung einer Bewegungskrankheit, gemessen durch die Toleranz im CCEAC-Test.

[0023] In einer Variante des Behandlungsverfahrens, bei dem an eine Person, die einer solchen bedarf, eine pharmazeutische Kombinationszusammensetzung, die eine aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen Gehirn-spezifisches Protein S-100 und eine aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen endotheliale NO-Synthase umfasst, verabreicht wird, führt die Verabreichung der Kombination zu einer signifikanten Verbesserung bei dem Stabilisierungseffekt auf das Gleichgewicht des autonomen Nervensystems, gemessen durch den CCEAC-Test.

[0024] In einer Variante der Erfindung wird die Verabreichung einer bis zwei Einheitsdosierungsform(en) der aktivierten potenzierten Form eines Antikörpers gegen Gehirn-spezifisches Protein S-100 und einer bis zwei Einheitsdosierungsform(en) der aktivierten potenzierten Form eines Antikörpers gegen endotheliale NO-Synthase bereitgestellt, wobei jede Dosierungsform einmal täglich bis viermal täglich verabreicht wird. Vorrangig wird bzw. werden die eine bis zwei Einheitsdosierungsform(en) der aktivierten potenzierten Form eines Antikörpers zweimal täglich verabreicht.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG

[0025] Die Erfindung ist in Bezug auf die beigefügten Ansprüche definiert. Bezüglich der Ansprüche stellt das folgende Glossar die relevanten Definitionen bereit.

[0026] Der Begriff „Antikörper“, wie er hier verwendet wird, soll für ein Immunglobulin stehen, das spezifisch an eine bestimmte räumliche und polare Organisation eines anderen Moleküls bindet und dadurch als komplementär damit definiert ist. Antikörper, wie sie in den Ansprüchen angegeben sind, können ein vollständiges Immunglobulin oder ein Fragment davon umfassen, können natürlich, polyklonal oder monoklonal sein und können verschiedene Klassen und Isotypen umfassen, wie z. B. IgA, IgD, IgE, IgG1, IgG2a, IgG2b und IgG3, IgM, usw. Fragmente davon können Fab, Fv und F(ab')₂, Fab' und dergleichen umfassen. Der Singular „Antikörper“ umfasst mehrere „Antikörper“.

[0027] Der Ausdruck „aktivierte potenzierte Form“ bzw. „potenzierte Form“, wie er hier in Bezug auf Antikörper angegeben ist, wird verwendet, um ein Produkt einer homöopathischen Potenzierung jedweder Antikörper-Ausgangslösung zu bezeichnen. „Homöopathische Potenzierung“ bezeichnet die Verwendung von Verfahren der Homöopathie, um einer Ausgangslösung einer relevanten Substanz eine homöopathische Potenz zu verleihen. Obwohl nicht darauf beschränkt, kann eine „homöopathische Potenzierung“ z. B. wiederholte, aufeinander folgende Verdünnungen kombiniert mit einer externen Behandlung, insbesondere vertikales (mechanisches) Schütteln, umfassen. Mit anderen Worten: Eine Ausgangslösung eines Antikörpers wird aufeinander folgenden wiederholten Verdünnungen und mehreren vertikalen Schüttelvorgängen jeder erhaltenen Lösung gemäß einer homöopathischen Technologie unterzogen. Die bevorzugte Konzentration der Ausgangslösung des Antikörpers in dem Lösungsmittel, vorzugsweise Wasser oder ein Wasser-Ethylalkohol-Gemisch, liegt im Bereich von etwa 0,5 bis etwa 5,0 mg/ml. Das bevorzugte Verfahren zur Herstellung jeder Komponente, d. h. Antikörperlösung, ist die Verwendung des Gemisches von drei wässrigen oder wässrig-alkoholischen Verdünnungen der primären Matrixlösung (Muttertinktur) von Antikörpern, die 100¹²-, 100³⁰- bzw. 100²⁰⁰-fach verdünnt sind, was zu zentesimalen homöopathischen Verdünnungen (C12, C30 und C200) äquivalent ist, oder die Verwendung des Gemisches von drei wässrigen oder wässrig-alkoholischen Verdünnungen der primären Matrixlösung von Antikörpern, die 100¹²-, 100³⁰- bzw. 100⁵⁰-fach verdünnt sind, was zu zentesimalen homöopathischen Verdünnungen (C12, C30 und C50) äquivalent ist. Beispiele für eine homöopathische Potenzierung sind in den US-Patenten Nr. 7,572,441 und 7,582,294 beschrieben, die in ihrer Gesamtheit und für den angegebenen Zweck hierin unter Bezugnahme einbezogen sind. Während der Ausdruck „aktivierte potenzierte Form“ in den Ansprüchen verwendet wird, wird der Begriff „ultraniedrige Dosierungen“ in den Beispielen verwendet. Der Begriff „ultraniedrige Dosierungen“ ist in dem Fachgebiet, das sich durch die Untersuchung und Verwendung einer homöopathisch verdünnten und potenzierten Form einer Substanz entwickelt hat, ein Fachbegriff geworden. Der Ausdruck „ultraniedrige Dosis“ oder „ultraniedrige Dosen“ ist so gemeint, dass er vollständig von dem Begriff „aktivierte potenzierte“ Form, wie er in den Ansprüchen verwendet wird, gestützt wird und in erster Linie damit synonym ist.

[0028] Mit anderen Worten: Ein Antikörper liegt in der „aktivierten potenzierten“ oder „potenzierten“ Form vor, wenn drei Faktoren vorliegen. Erstens ist die „aktivierte potenzierte“ Form des Antikörpers ein Produkt eines Herstellungsverfahrens, das in dem Fachgebiet der Homöopathie anerkannt ist. Zweitens muss die „aktivierte potenzierte“ Form eines Antikörpers eine biologische Aktivität aufweisen, die durch Verfahren bestimmt wird, die in der modernen Pharmakologie anerkannt sind. Drittens kann die biologische Aktivität, welche die „aktivierte potenzierte“ Form des Antikörpers aufweist, nicht durch die Gegenwart der molekularen Form des Antikörpers in dem Endprodukt des homöopathischen Prozesses erklärt werden.

[0029] Beispielsweise kann die aktivierte potenzierte Form von Antikörpern durch Unterziehen eines ursprünglichen isolierten Antikörpers in einer molekularen Form aufeinander folgenden Mehrfachverdünnungen einhergehend mit einer externen Energiezufuhr, wie z. B. mechanisches Schütteln, hergestellt werden. Die externe Behandlung im Verlauf der Konzentrationsverminderung kann auch z. B. durch Aussetzen gegenüber Ultraschall, Elektromagnetismus oder anderen physikalischen Faktoren erreicht werden. V. Schwabe "Homeopathic medicines", M., 1967, US-Patente Nr. 7,229,648 und 4,311,897, die in ihrer Gesamtheit und für den angegebenen Zweck hierin unter Bezugnahme einbezogen sind, beschreiben solche Verfahren, bei denen es sich um anerkannte Verfahren der homöopathischen Potenzierung in dem Fachgebiet der Homöopathie handelt. Dieses Verfahren führt zu einer einheitlichen Verminderung der molekularen Konzentration der ursprünglichen molekularen Form des Antikörpers. Dieses Verfahren wird wiederholt, bis die gewünschte homöopathische Potenz erreicht worden ist. Für den einzelnen Antikörper kann die erforderliche homöopathische Potenz durch Unterziehen der Zwischenverdünnungen einem biologischen Testen in dem gewünschten pharmakologischen Modell bestimmt werden. Obwohl nicht darauf beschränkt, kann eine „homöopathische Potenzierung“ z. B. wiederholte aufeinander folgende Verdünnungen einhergehend mit einer externen Behandlung, insbesondere (mechanisches) Schütteln, umfassen. Mit anderen Worten: Eine Ausgangslösung eines Antikörpers wird aufeinander folgenden wiederholten Verdünnungen und einem mehrfachen vertikalen Schütteln jeder erhaltenen Lösung gemäß einer homöopathischen Technologie unterzogen. Die bevorzugte Konzentration der Ausgangslösung eines Antikörpers in dem Lösungsmittel, vorzugsweise Wasser oder ein Wasser-Ethylalkohol-Gemisch, liegt im Bereich von etwa 0,5 bis etwa 5,0 mg/ml. Das bevorzugte Verfahren zur Herstellung jeder Komponente, d. h. der Antikörperlösung, ist die Verwendung des Gemischs von drei wässrigen oder wässrig-alkoholischen Verdünnungen der primären Matrixlösung (Muttertinktur) von Antikörpern, die 100¹²-, 100³⁰- bzw. 100²⁰⁰-fach verdünnt sind, was zu zentesimalen homöopathischen Verdünnungen C12, C30 und C200 äquivalent ist, oder des Gemischs von drei wässrigen oder wässrig-alkoholischen Verdünnungen der primären Matrixlösung (Muttertinktur) von Antikörpern, die 100¹²-, 100³⁰- bzw. 100⁵⁰-fach verdünnt sind, was zu zentesimalen homöopathischen Verdünnungen C12, C30 und C50 äquivalent ist. Beispiele, wie die gewünschte Potenz erhalten wird, sind auch z. B. in den US-Patenten Nr. 7,229,648 und 4,311,897 angegeben, die für den angegebenen Zweck unter Bezugnahme einbezogen sind. Das Verfahren, das auf die „aktivierte potenzierte“ Form der Antikörper, die hier beschrieben ist, anwendbar ist, ist nachstehend detaillierter beschrieben.

[0030] Es gab eine beträchtliche Kontroverse bezüglich der homöopathischen Behandlung von Menschen. Während die vorliegende Erfindung auf anerkannten homöopathischen Verfahren beruht, um die „aktivierte potenzierte“ Form von Antikörpern zu erhalten, beruht sie bezüglich des Nachweises der Aktivität nicht vollständig auf der Homöopathie in Menschen. Es wurde durch den Erfinder überraschenderweise gefunden und mit anerkannten pharmakologischen Modellen ausführlich gezeigt, dass das Lösungsmittel, das schließlich aus den aufeinander folgenden mehreren Verdünnungen einer molekularen Ausgangsform eines Antikörpers erhalten wird, eine ausgeprägte Aktivität aufweist, die nicht mit der Gegenwart von Spuren der molekularen Form des Antikörpers in der Ziellösung zusammenhängt. Die „aktivierte potenzierte“ Form des Antikörpers, die hier bereitgestellt wird, wird bezüglich der biologischen Aktivität in anerkannten pharmakologischen Aktivitätsmodellen getestet, entweder in geeigneten in vitro-Experimenten oder in vivo in geeigneten Tiermodellen. Die weiter unten angegebenen Experimente liefern Belege für die biologische Aktivität in solchen Modellen. Klinische Studien an Menschen liefern ebenfalls Belege dafür, dass die in dem Tiermodell festgestellte Aktivität auch auf die Therapie am Menschen übertragen werden kann. Studien an Menschen haben ebenfalls Belege für die Verfügbarkeit der hier beschriebenen „aktivierten potenzierten“ Formen zur Behandlung von spezifischen Erkrankungen oder Störungen bei Menschen geliefert, die in der medizinischen Wissenschaft als pathologische Zustände anerkannt sind.

[0031] Ferner umfasst die beanspruchte „aktivierte potenzierte“ Form eines Antikörpers lediglich Lösungen oder feste Präparate, deren biologische Aktivität nicht durch die Gegenwart der molekularen Form des Antikörpers, die von der ursprünglichen Ausgangslösung zurückgeblieben ist, erklärt werden kann. Mit anderen Worten: Während vorgesehen ist, dass die „aktivierte potenzierte“ Form des Antikörpers Spuren der ursprünglichen molekularen Form des Antikörpers enthalten kann, könnte der Fachmann die festgestellte biologische Aktivität in den anerkannten pharmakologischen Modellen nicht der verbliebenen molekularen Form des Antikörpers mit irgendeinem Plausibilitätsgrad zuordnen, und zwar aufgrund der extrem niedrigen Konzentrationen der molekularen Form des Antikörpers, die nach den aufeinander folgenden Verdünnungen zurückgeblieben ist. Während die Erfindung nicht durch irgendeine spezifische Theorie beschränkt ist, kann die biologische Aktivität der „aktivierten potenzierten“ Form der Antikörper der vorliegenden Erfindung nicht der ursprünglichen molekularen Form des Antikörpers zugeordnet werden. Vorzugsweise liegt die „aktivierte potenzierte“ Form des Antikörpers in flüssiger oder fester Form vor, in der die Konzentration der ursprünglichen molekularen Form des Antikörpers unterhalb der Nachweisgrenze der anerkannten analytischen Techniken, wie z. B. Kapillarelektrophorese und Hochleistungsfüssigkeitschromatographie, liegt. Besonders bevorzugt liegt die „aktivierte

potenzierte" Form des Antikörpers in flüssiger oder fester Form vor, in der die Konzentration der ursprünglichen molekularen Form des Antikörpers unterhalb der Avogadro-Zahl liegt. In der Pharmakologie von molekularen Formen von therapeutischen Substanzen ist es übliche Praxis, eine Dosis-Reaktion-Kurve zu erzeugen, in der das Ausmaß der pharmakologischen Reaktion gegen die Konzentration des aktiven Arzneistoffs, der an die Person verabreicht worden ist oder in vitro getestet worden ist, aufgetragen ist. Die minimale Konzentration des Arzneistoffs, die irgendeine nachweisbare Reaktion erzeugt, ist als Schwellendosis bekannt. Es ist spezifisch vorgesehen und bevorzugt, dass die „aktivierte potenzierte“ Form der Antikörper molekulare Antikörper, wenn überhaupt welche, in einer Konzentration unterhalb der Schwellendosis für die molekulare Form des Antikörpers in dem gegebenen biologischen Modell enthält.

[0032] Tests, die in der vorliegenden Anmeldung verwendet werden, sind nachstehend beschrieben.

[0033] (1) Test mit kontinuierlicher kumulativer Wirkung von Beschleunigungen durch Coriolis (CCEAC) bezieht sich auf einen Test, der die Stabilität einer Person gegenüber dem Corioliseffekt von Beschleunigungen erfassen bzw. nachweisen kann und daher den Grad der Empfindlichkeit einer Person gegenüber der Bewegungskrankheit angeben kann. (Markaryan et al., Vestibular selection by the method of continuous cumulative effect of accelerations by Coriolis, Military medical magazine, 1966, Nr. 9, Seiten 59–62; Voyenizdat, Research Methodologies In Medical And Flight Inspection, 1972).

[0034] Die Reihenfolge der Testdurchführung ist wie folgt: Die Person wird in einen Barany-Drehstuhl oder in einen Elektrodrehstuhl in eine Position gesetzt, so dass die Drehachse entlang des Körpers verläuft. Die Augen sind geschlossen. Bei einer konstanten Drehung des Stuhls mit einer Geschwindigkeit von 180 Grad/Sekunde (eine Umdrehung pro zwei Sekunden) werden die Personen am Ende von fünf Umdrehungen angewiesen, ihren Kopf von der rechten Schulter zur linken Schulter oder von der linken Schulter zur rechten Schulter und zurück in einem Winkel von nicht weniger als 30 Grad in jeder Richtung von der vertikalen zu neigen. Die Beugungen werden kontinuierlich ohne übermäßige Anspannung der Halsmuskeln und Drehungen des Kopfs während des gesamten Drehzeitraums durchgeführt. Folglich läuft jede Bewegung des Kopfs von Schulter zu Schulter gleichmäßig für 2 Sekunden ohne Stoppen in der Mitte oder an Extrempositionen ab. Die Neigungsgeschwindigkeit wird durch ein Metronom oder die Zeit betonende Zahlen 21 und 22, die 2 Sekunden entsprechen sollten, kontrolliert. Die Zeit, die für die Durchführung des Tests erforderlich ist, läuft ab dem ersten jactatio capititis (Kopfnicken).

[0035] Vor dem Test wird die Person angewiesen, jedwedes Auftreten des Anscheins eines Schwankens, eines Wärmegefühls, von Fieber, Speichelblut, Übelkeit, die während des Tests auftreten können, anzugeben. Vor dem Test wird die Person angewiesen, wenige Testbewegungen des Kopfes durchzuführen, so dass sich die Person bei der Geschwindigkeitskontrolle von oszillierenden Bewegungen wohl fühlt und die korrekte Position des Kopfs zum Zeitpunkt der Bewegung einnehmen kann.

[0036] Das Auftreten von ausgeprägten vestibulär-vegetativen Störungen (Blässe, Fußschweiß, Übelkeit, Würgen) während der kontinuierlichen Durchführung des CCEAC-Tests ist das Kriterium für die Grenztoleranz von Effekten der Coriolis-Beschleunigung. Die Zeit des Auftretens von vestibulär-autonomen Reaktionen wird vom Beginn des CCEAC-Tests und der Zeit von dessen Beendigung nach dem Abschluss der CCEAC-Testdurchführung aufgezeichnet. Tests bezüglich der Toleranz von Coriolis-Beschleunigungen wurden in der ersten Hälfte eines Tags nicht früher als 2 Stunden nach Mahlzeiten und nur einmal am Tag durchgeführt. Am Tag des Tests wurde die Person nicht länger anderen Einflüssen ausgesetzt (in der Höhenkammer, der Zentrifuge, usw.).

[0037] (2) Das Verfahren der quantitativen Bewertung von Störungen der vestibulär-vegetativen Sensibilität (Halle-Skala) basiert auf einer Bewertung der Anzeichen (in Punkten) der vestibulär-vegetativen Symptome (Schwindel, Übelkeit, Schwitzen, Hautblässe, Benommenheit, usw.), die während der CCEAC-Testdurchführung auftreten. Die Technik erlaubt die Identifizierung des Grads der menschlichen Toleranz von Coriolis-Beschleunigungen (schlecht, zufrieden stellend, gut und hervorragend). (Quantitative evaluation of disorders of vestibular-vegetative sensibility, Cosmic biology and aeroastromedicine, 1981, Nr. 3, Seiten 72–75).

[0038] (3) Eine Untersuchung der Herzfrequenzschwankungen (HRV) wird eingesetzt, um Daten bezüglich der HRV mit dem Biocom Wellness Scan-System zu sammeln. Es wurde von AWS, LIC., entwickelt und gemäß dem "International Standard of European Cardiologists Association" und "North American Electrophysiology Association" erzeugt ("International Task Force", bestehend aus der "European Society of Cardiology" und der "North American Society for Pacing and Electrophysiology", 1996). (Task Force of the European Society of

Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use, Cir. 1996; 93:1043 1065).

[0039] Die folgende Ausrüstung wird verwendet:

1. Personalcomputer (PC) mit Windows-Betriebssystem.
2. Photoplethysmograph HRM-02 (PPG).
3. Ohrsensor (PPG-Ohrclip).
4. Software Biocom Wellness Scan Software auf CD.
5. Betriebsanleitung im elektronischen Format (PDF).

[0040] Mit der Person waren drei Tests einer autonomen Gleichgewichtsbewertung durchgeführt: 5 Minuten Aufzeichnung der HRV im Ruhezustand; Atmungstest; orthostatischer Test.

Durchführung der HRV-Studie

1. Vor dem Beginn des Tests gibt der Forscher der Person eine kurze Beschreibung jedes Tests.
2. Die Person sitzt in einer komfortablen und entspannten Position.
3. Der Ohrsensor wird mit einer alkoholischen Lösung abgewischt und auf dem Ohrläppchen angeordnet. Ohrringe, falls vorhanden, müssen vor dem Test entfernt werden.
4. Der Forscher zeichnet zur Durchführung 5 Minuten HRV im Ruhezustand (Kurzzeit-Ruhezustand-HRV-Test) auf.
5. Der Forscher führt den Test gemäß den Vorschriften durch.
6. Unmittelbar nachdem der Test abgeschlossen ist und die Daten in einer Datenbank aufgezeichnet worden sind, wählt der Forscher den nächsten Test aus, bei dem es sich entweder um den Atmungstest (Metronom-Atmungstest) oder den orthostatischen Test handelt.
7. Der Forscher folgt den Vorschriften zur Durchführung des Atmungstests oder des orthostatischen Tests.
8. Unmittelbar nachdem der Test abgeschlossen ist und die Daten in der Datenbank aufgezeichnet worden sind, prüft der Forscher die Ergebnisse aller Tests, um zu bestimmen, ob der Test richtig durchgeführt worden ist.
9. Am Ende der Datenprüfung wird der Test beendet und der Ohrsensor wird von dem Ohr der Person entfernt.

Durchführung der 5 Minuten-Aufzeichnung der HRV im Ruhezustand

[0041] Der Kurzzeit-HRV-Test wird verwendet, um das Gleichgewicht zwischen dem sympathischen und dem parasympathischen Zweig des autonomen Nervensystems zu bewerten. Es handelt sich dabei um eine 5 Minuten-Aufzeichnung einer Photoplethysmographie, die in einer sitzenden Position ohne anregende Bewegungen durchgeführt wird. Während des Tests wird der Teilnehmer an der Studie angewiesen, willkürlich mit einer Atmungsgeschwindigkeit von mindestens 9 Atmungsvorgängen pro Minute zu atmen, um gültige HRV-Parameter zu erhalten. Die nächsten HRV-Parameter werden berechnet:

1. Parameter im Zeitbereich sind wie folgt:
 - (a) HR, wobei es sich um den Mittelwert der Herzfrequenz handelt, gemessen in Schlägen pro Minute (BPM).
 - (b) Mittelwert NN, wobei es sich um den Mittelwert eines Inter-Bit-Intervalls handelt, gemessen in Millisekunden.
 - (c) SDNN, wobei es sich um die Standardabweichung von NN-Intervallen handelt. Da der Wert unter der Quadratwurzel mathematisch äquivalent zur Gesamtleistung in der Spektralanalyse ist, gibt die SDNN alle cyclischen Komponenten wieder, die für eine Variabilität verantwortlich sind. Der tatsächliche Wert der SDNN hängt von der Länge der Aufzeichnung ab – je länger die Aufzeichnung, desto höher der SDNN-Wert. Folglich ist es in der Praxis unmöglich, die Werte der SDNN zu vergleichen, die bei verschiedenen Zeitintervallen berechnet worden sind. Die SDNN wird in Millisekunden gemessen.
 - (d) RMS-SD, wobei es sich um die Quadratwurzel der Differenzen zwischen aufeinander folgenden NN-Intervallen handelt. Dieser Indikator bewertet die Hochfrequenzkomponente der Herzfrequenzvariabilität, die mit der parasympathischen Regulation eines Herzens zusammenhängt. Die RMS-SD wird in Millisekunden gemessen. Alle Parameter der HRV im Zeitbereich werden bei den normalen Inter-Bit-Intervallen (NN) aufgrund eines normalen Sinus Herzschlags, der während des Tests aufgezeichnet worden ist, berechnet.
2. Parameter im Frequenzbereich sind wie folgt:
 - (a) Die Gesamtleistung (TP) ist die Bewertung der Leistungsspektrumdichte im Bereich von 0 bis 0,4 Hz. Dieser Indikator gibt die Gesamtaktivität des autonomen Nervensystems wieder, wobei die sympathische

Aktivität dazu den größten Beitrag liefert. Die Gesamtleistung wird in Millisekunden zum Quadrat berechnet (ms^2).

(b) Sehr niedrige Frequenz (VLF) ist eine Leistungsspektrumdichte im Bereich zwischen 0,0033 und 0,04 Hz. Die physiologische Natur dieses Index besteht darin, dass er ein Indikator für die Gesamtaktivität verschiedener langsamer Regulationsmechanismen ist. VLF wird in Millisekunden zum Quadrat berechnet (ms^2).

(c) Niedrige Frequenz (LF) ist eine Leistungsspektrumdichte im Bereich zwischen 0,04 und 0,15 Hz. Diese Kennzahl gibt sowohl die sympathische als auch die parasympathische Aktivität wieder. Es handelt sich dabei um einen guten Indikator der sympathischen Aktivität in HRV-Langzeitaufzeichnungen. Der parasympathische Einfluss wird in LF dargestellt, wenn die Atmungsgeschwindigkeit weniger als 9 Atmungsvorgänge pro Minute beträgt. LF wird in Millisekunden zum Quadrat berechnet (ms^2).

(d) Hochfrequenz (HF) ist eine Leistungsspektrumdichte im Bereich zwischen 0,15 und 0,4 Hz. Dieser Indikator gibt die parasympathische Aktivität wieder. HF ist auch als "Atmungs"-Komponente bekannt, da sie Variationen von NN-Intervallen entspricht, die durch das Atmen verursacht werden (ein Phänomen, das als respiratorische Sinusarrythmie (RSA) bekannt ist). Die Herzfrequenz nimmt während des Einatmens zu und vermindert sich während des Ausatmens. HF wird in Millisekunden zum Quadrat berechnet (ms^2).

(e) Das LF/HF-Verhältnis ist das Verhältnis zwischen der Dichte des Leistungsspektrums in dem Bereich von LF und HF. Dieser Indikator gibt das Gesamtgleichgewicht zwischen der sympathischen und der parasympathischen Aktivität wieder. Hohe Werte dieses Index sind Indikatoren einer Dominanz der sympathischen Aktivität, während die niedrigsten Werte die parasympathische Aktivität anzeigen. Das LF/HF-Verhältnis wird in normalisierten Einheiten berechnet.

(f) Normalisierte niedrige Frequenz (LF norm) ist das Verhältnis zwischen dem Absolutwert der LF und der TP ohne VLF. Dieser Index minimiert den Effekt des VLF-Einflusses in dem Gesamtleistungsspektrum und hebt die Veränderungen in der sympathischen Regulation hervor. HLF norm wird in Prozent berechnet.

(g) Normalisierte hohe Frequenz (HF norm) ist das Verhältnis zwischen dem Absolutwert der HF und der TP ohne VLF. Dieser Index minimiert den Effekt des VLF-Einflusses in dem Gesamtleistungsspektrum und hebt die Veränderungen in der parasympathischen Regulation hervor. HF norm wird in Prozent berechnet. Die Frequenz-HRV-Parameter werden aus der Leistungsspektrumdichte (PSD) berechnet, die durch eine schnelle Fourier-Transformation (FFT) berechnet worden ist.

[0042] (5) Beschreibung des Atmungstests. Dieser ist gestaltet, um den parasympathischen Zweig des autonomen Nervensystems zu testen. Der Test stellt eine positive Stimulation der parasympathischen Regulation des Herzrhythmus bereit.

[0043] Während dieses Tests wird die Person angewiesen, tief und gleichmäßig mit einer Atmungsgeschwindigkeit von 6 Atmungsvorgängen pro Minute zu atmen. Während des Tests ist es wichtig, jedwede Ereignisse auszuschließen, die ein willkürliches Atmen beeinflussen können, wie z. B. Sprechen, Husten, Seufzen, usw. Diese Störung kann unerwünschte Fluktuationen bei der Herzfrequenz verursachen und die Ergebnisse verzerrten. Die Person wurde angewiesen, für 1 Minute zu atmen, wobei ein Gegenstand zu verfolgen ist, der auf dem Bildschirm gezeigt ist. Die folgenden Testparameter werden berechnet:

1. Minimale HR (bpm);
2. Maximale HR (bpm);
3. Standardabweichung der HR (bpm);
4. Mittelwert des Verhältnisses von HR max/HR min (E/I-Verhältnis); und
5. Maximale Varianz der HR während des Tests (bpm).

[0044] (6) Beschreibung des orthostatischen Tests. Dieser Test wird verwendet, um den Effekt der parasympathischen Regulation des Herzrhythmus zu bewerten. Der Test beruht auf Veränderungen der Position des Körpers der Person. Die Person muss sich entspannt in einer sitzenden Position befinden. Nach dem Aufzeichnen des Herzrhythmus für eine Minute wird die Person angewiesen, aufzustehen, wobei jedwede abrupten Bewegungen zu vermeiden sind. Die Person bleibt für eine weitere Minute stehen. Das Überwachen des Herzrhythmus wird während des gesamten Tests fortgesetzt. Der Zweck der Aufzeichnung des Grundwerts und der Bewegung des Aufstehens besteht darin, den ungleichmäßigen Übergangsprozess beim Herzrhythmus, der durch eine Veränderung der Körperposition verursacht wird, zu bewerten. Die Herzfrequenz wird überwacht, bis sich die Herzfrequenz stabilisiert hat. Die folgenden Testparameter werden berechnet:

1. 30:15-Verhältnis (wobei es sich um das Verhältnis zwischen dem maximalen Herzfrequenzwert während der ersten 15 Sekunden nach dem Aufstehen zu dem minimalen Herzfrequenzwert während der ersten 30 Sekunden nach dem Aufstehen oder einer Übungsreaktion handelt, c. u.).
2. Die Zeit, bis der maximale HR-Wert nach der Erholung erreicht ist (oder Reaktionszeit, Sekunden).

3. Die Zeit, bis eine HR von 75% des Niveaus des Grundwerts erreicht ist (oder Stabilisierungszeit, Sekunden).
4. Minimaler HR-Wert (b/p/s).
5. Maximaler HR-Wert (b/p/s).

[0045] (7) Selbsteinschätzung des funktionellen Zustands (WBAM). Dieser Test erlaubt die numerische Charakterisierung von drei Arten von subjektiven Zuständen: Wohlbefinden, Aktivität und Stimmung (WBAM), die unter Verwendung eines speziellen Formblatts bestimmt werden. In dem Formblatt gibt es 30 Paare von Wörtern mit gegensätzlicher Bedeutung und dazwischen ist eine Bewertungsskala. Abhängig von der subjektiven Bewertung des eigenen Zustands notiert die Person den Grad des Vorliegens des einen oder anderen Merkmals auf einer 7-Punkte-Skala. Symbole der Zahlen beschreiben: 1-2, 7-8, 13-14, 19-20, 25-26 – Wohlbefinden, 3-4, 9-10, 15-16, 21-22, 27-28 – Aktivität, 5-6, 11-12, 17-18, 23-24, 29-30 – Stimmung. Bei der Verarbeitung der Ergebnisse hinsichtlich des Wohlbefindens und der Stimmung werden die Bewertungen von 7 bis 9 von links nach rechts und der Aktivität von rechts nach links rekodiert. (Doskin, et al., The Test Of Differentiate Self-esteem Of Functional State, Psychological questions, 1973, Nr. 6, Seiten 141–145).

[0046] Für jedes Merkmal (Wohlbefinden, Aktivität, Stimmung) werden der arithmetische Mittelwert, dessen Fehler und Standardabweichung berechnet. Dies ergibt die Möglichkeit, den subjektiven Zustand integriert zu bewerten. Der arithmetische Mittelwert ist eine direkte subjektive Charakteristik des funktionellen Zustands und des Leistungsvermögens und durch das Verteilungsvolumen der Bewertungen innerhalb einer Gruppe von Merkmalen (Standardabweichung) kann die Gültigkeit der gefundenen Ergebnisse beurteilt werden.

[0047] (8) Psychometrische Tests. Dieser Test wird unter Verwendung eines Computerprogramms "OKO" ("operational control of the Operator") durchgeführt; das von "Livability and health care of personnel of Navy" für das "Central Research institute of Shipbuilding for Russian Defense Ministry", das von Professor V. Yu. Rybnikov geleitet wird, entwickelt worden ist.

[0048] Die folgenden psycho-physiologischen Parameter werden bestimmt:

- Reaktion auf einen sich bewegenden Gegenstand (RMO);
- Einfache motorische Reaktionszeit (SMRT);
- Aufmerksamkeitsbereich (RA) und
- Aufmerksamkeitsspanne (AS).

[0049] Aufgrund der hohen Variabilität von psychophysiologischen Indikatoren werden die Messungen mehrmals durchgeführt und dann wird der arithmetische Mittelwert der gesamten Reihe berechnet. Insbesondere wurde die SMRT-Bewertung 50 mal wiederholt, RMO - 20 mal, RA und AS - 5 mal. Es wurde im RMO-Test von 20 Werten auch die Anzahl von Treffern auf ein Ziel berechnet und dann der Prozentsatz der genauen Treffer berechnet. Im AS-Test wurde die durchschnittliche Zeit der Testdurchführung, die Anzahl der richtigen Antworten in Prozent bezogen auf die Gesamtzahl, die von den Personen gegeben worden ist, untersucht.

[0050] Zur Integration der Indikatoren wurde der Aufmerksamkeitsstabilitätsfaktor (ASF) gemessen, der durch Dividieren des Prozentsatzes von richtigen Antworten durch die durchschnittliche Zeit der Testdurchführung berechnet wurde.

[0051] (9) Die Reaktion auf einen sich bewegenden Gegenstand (RMO). Die Reaktion auf einen sich bewegenden Gegenstand erlaubt die Bestimmung der Genauigkeit der Reaktion einer Person auf einen Reiz und die Bewertung des Gleichgewichts von Anregungs- und Hemmprozessen in der Hirnrinde. Das Wesentliche der Reaktion ist erforderlich, um die schnelle Bewegung eines Gegenstands in einem vorher festgelegten Punkt zu stoppen. Dafür kann eine elektronische Stoppuhr eingesetzt werden, die fernbedient durch den Forscher eingeschaltet wird, wobei die Person deren Sekundenzeiger genau an der Markierung „0“ durch Drücken des Knopfs auf dessen Fernbedienung stoppen muss. Dieser Test kann auch unter Verwendung eines speziellen Computerprogramms auf einem PC durchgeführt werden. Die Reaktion der Person kann mangelhaft sein – der Zeiger der elektronischen Stoppuhr hat die Markierung „0“ nicht erreicht, verzögert sein – der Zeiger ging über die „0“-Markierung hinaus, genau sein – der Zeiger stoppte auf der Markierung „0“. Jede mangelhafte oder verzögerte Reaktion weist quantitative Eigenschaften in absoluten Einheiten auf. Um die Ergebnisse der durchgeföhrten Tests zu bewerten, werden die relative Genauigkeit von Reaktionen (in % der gesamten Reaktionen) sowie die arithmetischen und algebraischen Mittelwerte von Abweichungen aller gezeigten Reaktionen berechnet. (Zheglov, et al., The Retention Of Performance Capability Of Sailing Personnel Of Navy. Guidance For Doctors, 1990, Seite 192).

[0052] (10) Einfache sensomotorische Reaktion auf ein Lichtsignal oder einfache motorische Reaktionszeit (SMRT). Die einfache motorische Reaktionszeit ist eine Technik zur Charakterisierung der Stärke der Nervenprozesse. In einer einfachen sensomotorischen Reaktion können zwei mentale Vorgänge unterschieden werden: Das Wahrnehmungsvermögen (sensorisches Moment einer Reaktion) und die Reaktionsbewegung (motorische Komponente). Die SMRT-Bewertung kann in der herkömmlichen Weise (unter Verwendung von Chronoreflexometern) sowie unter Verwendung von speziellen Computerprogrammen durchgeführt werden. Vor dem Testen erklärt der Forscher der Person die Regeln des Tests. Dann wird die Person angewiesen, sich auf einen Stuhl zu setzen, die Hände auf den Tisch vor den Chronoreflexometer zu legen und den Finger der Führungshand auf dessen entsprechenden Knopf zu legen. Wenn die Person bereit ist, gibt der Arzt bzw. Forscher das Kommando und schaltet die Vorrichtung nach 3 bis 10 Sekunden ein. Die Aufgabe der Person ist es, so schnell wie möglich nach dem Beginn des Signals durch Drücken eines Knopfs und Ausschalten der Glühbirne zu reagieren. Die einfache motorische Reaktionszeit wird ab dem Moment des Auftretens des speziellen Gegenstands auf dem Bildschirm vor dem Drücken des Knopfs durch die Person an dem Tastgerät (Tastatur oder Maus) gemessen (in Millisekunden). Die SMRT wird typischerweise 50 mal gemessen, worauf der arithmetische Mittelwert des Indikators bestimmt wird. (Zheglov, et al., The Retention Of Performance Capability Of Sailing Personnel Of Navy. Guidance For Doctors, 1990, Seite 192).

[0053] (11) Harvard-Schritttest. Dies ist ein funktioneller Test, der die Identifizierung der Reaktion des Herz-Kreislauf-Systems auf nachteilige Effekte und insbesondere des Einflusses der Coriolis-Beschleunigung erlaubt, wobei der 2 Minuten-Harvard-Schritttest verwendet wurde. (V. L. Karpman, et al., 1988; Novicov, et al., Study methods in physiology of military labour. Guidance, 1993, Seite 240).

[0054] Die Technik beruht auf einer Bewertung von autonomen Verschiebungen bei der Durchführung von Kniebeugen und Erholungsmöglichkeiten eines Körpers zur Normalisierung der Herzfrequenz.

[0055] Der Wert des Schritttests charakterisiert die Geschwindigkeit von Erholungsprozessen nach einer ausreichend intensiven Muskelbetätigung. Je schneller sich der Puls wieder beruhigt, desto niedriger ist der Wert von ($P_2 + P_3 + P_4$) und daher der Schritttestindex umso höher.

[0056] Bei Sportlern ist dieser Index üblicherweise höher als bei nicht-Sportlern. Es wird erwartet, dass der Index bei Personen mit einer Arzneistofftoxizität vermindert ist. Ferner zeigen Zunahmen des Index, dass der Arzneistoff die funktionellen Reserven eines Körpers und das Vermögen zur Tolerierung nachteiliger Umwelt-einflüsse, einschließlich kinetischer Einwirkungen, erhöht.

[0057] Der Test wird so durchgeführt, dass die Person für 2 Minuten Kniebeugen mit einer Geschwindigkeit von 30 mal pro Minute durchführt. Bei der 2., 3. und 4. Minute nach den Kniebeugen wird der Puls ab den ersten 30 Sekunden jeder Minute gemessen. Der Schritttestindex wurde unter Verwendung der Formel

$$\text{Harvard-Schritttestindex} = T^*100/(P_2 + P_3 + P_4)^*2,$$

berechnet, wobei T die Kniebeugenzzeit in Sekunden ist, P_2, P_3, P_4 die Pulsfrequenz bei der 2, 3. und 4. Minute des Erholungszeitraums ist, * – Multiplikationszeichen.

[0058] Aufgrund der Tatsache, dass Arzneistoffe Personen gegeben werden, die für die Bewegungskrankheit anfällig sind, einschließlich Fahrer, wurde deren Sicherheit bei der Durchführung von verantwortungsvollen Bedienerfunktionen durch Personen bewertet. Um die Schlüsseleinflusswerte für die Qualität einer Aktivität von Bedienungstypen zu bestimmen, wurde eine detaillierte Studie des funktionalen Zustands des Zentralnervensystems (wie z. B. des Zustands der Systeme der Koordination und der Reaktion, wobei es sich um Systeme handelt, die eine hohe Effizienz feinmotorischer Aktivitätskomponenten bereitstellen, sowie um Aufmerksamkeitssysteme handelt) durchgeführt.

[0059] (12) Stange-Test. Das wesentliche des Stange-Tests besteht darin, den Atem nach drei Einatemvorgängen für 3/4 der vollen Tiefe des Einatmens anzuhalten. Vor dem Test wurde die Nase der Person mit einer Klammer verschlossen oder die Person drückte die Nase mit ihrem Finger. Die Zeitdauer, für welche die Person den Atem anhielt, wurde mit einer Stoppuhr bestimmt. (Zheglov, et al., The Retention Of Performance Capability Of Sailing Personnel Of Navy. Guidance For Doctors, 1990, Seite 192).

[0060] Der Test kann zweimal in Abständen von 3 bis 5 Minuten zwischen Bestimmungen durchgeführt werden. Der Test wird durch die Dauer des Atemanhaltens wie folgt bewertet:

- Weniger als 39 Sekunden – nicht zufriedenstellend;
- 40–9 Sekunden – zufriedenstellend;
- Mehr als 50 Sekunden – gut.

[0061] (13) Gench-Test. Das wesentliche der Testdurchführung besteht darin, den Atem beim Ausatmen nach drei Atmungsvorgängen anzuhalten (Zheglov, et al., The Retention Of Performance Capability Of Sailing Personnel Of Navy. Guidance For Doctors, 1990, Seite 192). Bei der Durchführung des Gench-Tests in Bauchlage beträgt die Dauer des Anhaltens der Atmung bei gesunden Personen 25 bis 30 Sekunden. Wenn er nach der Gehstufe (44 m in 30 Sekunden) wiederholt wird, ist die Dauer des Anhaltens des Atems auf 17 bis 22 Sekunden vermindert und bei einem funktionellen Mangel des Körpers auf 5 bis 15 Sekunden vermindert. Die Bewertung des Tests wurde wie folgt durchgeführt:

- Weniger als 34 Sekunden – nicht zufriedenstellend;
- 35 bis 39 Sekunden – zufriedenstellend;
- Mehr als 40 Sekunden – gut.

[0062] In einem Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Kombinationszusammensetzung bereit, die a) eine aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen endotheliale NO-Synthase und b) eine aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen Gehirn-spezifisches Protein S-100 umfasst. Wie es vorstehend erläutert worden ist, ist jede der einzelnen Komponenten der Kombination allgemein für deren medizinische Anwendungen bekannt. Die Erfinder der vorliegenden Anmeldung haben jedoch überraschenderweise gefunden, dass die Verabreichung der Kombination sehr gut für die Behandlung von Schwindel unterschiedlicher Genese, Kinetose und vegetativ-vaskulärer Dystonie geeignet ist.

[0063] In einem anderen Aspekt stellt die Erfindung das Verfahren zur Behandlung von vegetativ-vaskulärer Dystonie und Symptomen davon mittels Einbringen einer aktivierte potenzierten Form eines Antikörpers gegen Gehirn-spezifisches Protein S-100 gleichzeitig mit einer aktivierte potenzierten Form eines Antikörpers gegen endotheliale NO-Synthase in einen Organismus in ultraniedrigen Dosen von affinitätsgereinigten Antikörpern bereit.

[0064] Für Behandlungszwecke wird die pharmazeutische Kombinationszusammensetzung vorzugsweise von einmal täglich bis viermal täglich verabreicht, wobei jede Verabreichung eine oder zwei Kombinationseinhetsdosierungsformen umfasst.

[0065] Die pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Anmeldung für den Zweck der Behandlung von Schwindel unterschiedlicher Genese, Kinetose und vegetativ-vaskulärer Dystonie enthält aktive Komponenten bzw. Wirkstoffe vorwiegend in einem 1:1-Verhältnis, bezogen auf das Volumen.

[0066] Für den Zweck der Behandlung von Schwindel unterschiedlicher Genese, Kinetose und vegetativ-vaskulärer Dystonie können die Komponenten der pharmazeutischen Zusammensetzung separat verabreicht werden. Die gleichzeitige Verabreichung der kombinierten Komponenten in der Form von Lösungen und/oder einer festen Dosierungsform (Tablette), die eine aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen Gehirn-spezifisches Protein S-100 und auch eine aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen endotheliale NO-Synthase enthalten bzw. enthält, ist bevorzugt.

[0067] Darüber hinaus ist während der Behandlung von Schwindel unterschiedlicher Genese, Kinetose und vegetativ-vaskulärer Dystonie eine getrennte und gleichzeitige Anwendung (Einbringen in den Organismus) der genannten pharmazeutischen Zusammensetzung in der Form von zwei separat hergestellten Medikamenten sowohl in der Form von Lösungen als auch von festen Dosierungsformen (Tabletten) möglich, die jeweils aktivierte potenzierte Formen von Antikörpern gegen endotheliale NO-Synthase oder gegen S-100-Protein enthalten.

[0068] Das medizinische Produkt wird vorwiegend wie folgt hergestellt.

[0069] Die erfindungsgemäße pharmazeutische Kombinationszusammensetzung kann in flüssiger Form oder in fester Form vorliegen. Jede der aktivierte potenzierten Formen der Antikörper, die in der pharmazeutischen Zusammensetzung enthalten sind, wird aus einer ursprünglichen molekularen Form des Antikörpers mittels eines Verfahrens hergestellt, das in dem Fachgebiet der Homöopathie anerkannt ist. Die Ausgangsantikörper können monoklonale oder polyklonale Antikörper sein, die gemäß bekannten Verfahren hergestellt worden sind, wie es z. B. in Immunotechniques, G. M. Frimel, "Meditysna", 1987, Seiten 9–33; "Hum. Antibodies.

Monoclonal and recombinant antibodies, 30 years after" von E. Laffly, R. Sodoyer – 2005 – Band 14, – N 1–2, Seiten 33–55, beschrieben ist, die beide unter Bezugnahme hierin einbezogen sind.

[0070] Monoklonale Antikörper können z. B. mittels der Hybridomtechnologie erhalten werden. Die erste Stufe des Verfahrens umfasst eine Immunisierung auf der Basis der Prinzipien, die bereits im Zuge der Herstellung von polyklonalen Antiseren entwickelt worden sind. Weitere Schritte des Verfahrens umfassen die Erzeugung von Hybridzellen, die Klone von Antikörpern mit identischer Spezifität erzeugen. Deren separate Isolierung wird unter Verwendung der gleichen Verfahren wie in dem Fall der Herstellung von polyklonalen Antiseren durchgeführt.

[0071] Polyklonale Antikörper können mittels aktiver Immunisierung von Tieren erhalten werden: Zu diesem Zweck erhalten z. B. geeignete Tiere (z. B. Kaninchen) eine Reihe von Injektionen des geeigneten Antigens: Gehirn-spezifisches Protein S-100 und endotheliale NO-Synthase. Das Immunsystem der Tiere erzeugt entsprechende Antikörper, die in bekannter Weise aus den Tieren gewonnen werden. Dieses Verfahren ermöglicht die Herstellung eines Serums, das reich an monospezifischen Antikörpern ist.

[0072] Falls gewünscht kann das Serum, das Antikörper enthält, gereinigt werden, z. B. unter Verwendung einer Affinitätschromatographie, Fraktionierung durch Salzfällung oder Ionenaustauschchromatographie. Das resultierende gereinigte, Antikörper-angereicherte Serum kann als Ausgangsmaterial zur Herstellung der aktivierte potenzierten Form der Antikörper verwendet werden. Die bevorzugte Konzentration der resultierenden Ausgangslösung von Antikörper in dem Lösungsmittel, vorzugsweise Wasser oder ein Wasser-Ethylalkohol-Gemisch, liegt im Bereich von etwa 0,5 bis etwa 5,0 mg/ml.

[0073] Das bevorzugte Verfahren zur Herstellung jeder Komponente ist die Verwendung des Gemisches von drei wässrig-alkoholischen Verdünnungen der primären Matrixlösung von Antikörpern, die 100^{12} -, 100^{30} - bzw. 100^{200} -fach verdünnt wird, was zu zentesimalen homöopathischen Verdünnungen von C12, C30 und C200 äquivalent ist. Zur Herstellung einer festen Dosierungsform wird ein fester Träger mit der gewünschten Lösung behandelt, die mittels des homöopathischen Verfahrens erhalten worden ist. Zum Erhalten einer festen Einheitsdosierungsform der Kombination der Erfahrung wird die Trägermasse mit jeder der Verdünnungen imprägniert. Beide Reihenfolgen der Imprägnierung sind zur Herstellung der gewünschten Kombinationsdosierungsform geeignet.

[0074] In einer bevorzugten Ausführungsform handelt es sich bei dem Ausgangsmaterial zur Herstellung der aktivierte potenzierten Form, welche die Kombination der Erfahrung umfasst, um polyklonale Antikörper gegen Gehirn-spezifisches Protein S-100 und endotheliale NO-Synthase, wobei eine ursprüngliche (Matrix-) Lösung mit einer Konzentration von 0,5 bis 5,0 mg/ml für die anschließende Herstellung von aktivierte potenzierten Formen verwendet wird.

[0075] Zur Herstellung der pharmazeutischen Zusammensetzung werden vorzugsweise polyklonale Antikörper gegen Gehirn-spezifisches Protein S-100 und endotheliale NO-Synthase verwendet.

[0076] Polyclonale Antikörper gegen endotheliale NO-Synthase werden unter Verwendung von Adjuvans als Immunogen (Antigen) zur Immunisierung von Kaninchen und des vollständigen Moleküls von endothelialer Rinder-NO-Synthase mit der folgenden Sequenz erhalten:

SEQ. ID. NO. 1

Met	Gly	Asn	Leu	Lys	Ser	Val	Gly	Gln	Glu	Pro	Gly	Pro	Pro	Cys
1				5					10					15
Gly	Leu	Gly	Leu	Gly	Leu	Gly	Leu	Gly	Leu	Cys	Gly	Lys	Gln	Gly
16				20					25					30
Pro	Ala	Ser	Pro	Ala	Pro	Glu	Pro	Ser	Arg	Ala	Pro	Ala	Pro	Ala
31					35				40					45
Thr	Pro	His	Ala	Pro	Asp	His	Ser	Pro	Ala	Pro	Asn	Ser	Pro	Thr
46					50				55					60
Leu	Thr	Arg	Pro	Pro	Glu	Gly	Pro	Lys	Phe	Pro	Arg	Val	Lys	Asn
61					65				70					75
Trp	Glu	Leu	GLys	er	Ile	Thr	Tyr	Asp	Thr	Leu	Cys	Ala	Gln	Ser
76					80				85					90
Gln	Gln	Asp	Gly	Pro	Cys	Thr	Pro	Arg	Cys	Cys	Leu	GLys	er	Leu
91					95				100					105
Val	Leu	Pro	Arg	Lys	Leu	Gln	Thr	Arg	Pro	Ser	Pro	Gly	Pro	Pro
106					110				115					120
Pro	Ala	Glu	Gln	Leu	Leu	Ser	Gln	Ala	Arg	Asp	Phe	Ile	Asn	Gln
121					125				130					135
Tyr	Tyr	Ser	Ser	Ile	Lys	Arg	Ser	GLys	er	Gln	Ala	His	Glu	Glu
136					140				145					150
Arg	Leu	Gln	Glu	Val	Glu	Ala	Glu	Val	Ala	Ser	Thr	Gly	Thr	Tyr
151					155				160					165
His	Leu	Arg	Glu	Ser	Glu	Leu	Val	Phe	Gly	Ala	Lys	Gln	Ala	Trp
166					170				175					180
Arg	Asn	Ala	Pro	Arg	Cys	Val	Gly	Arg	Ile	Gln	Trp	Gly	Lys	Leu
181					185				190					195
Gln	Val	Phe	Asp	Ala	Arg	Asp	Cys	Ser	Ser	Ala	Gln	Glu	Met	Phe
196					200				205					210
Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	His	Ile	Lys	Tyr	Ala	Thr	Asn	Arg	Gly	Asn
211					215				220					225

Leu	Arg	Ser	Ala	Ile	Thr	Val	Phe	Pro	Gln	Arg	Ala	Pro	Gly	Arg
226				230				235						240
Gly	Asp	Phe	Arg	Ile	Trp	Asn	Ser	Gln	Leu	Val	Arg	Tyr	Ala	Gly
241				245					250					255
Tyr	Arg	Gln	Gln	Asp	GLys	er	Val	Arg	Gly	Asp	Pro	Ala	Asn	Val
256				260				265						270
Glu	Ile	Thr	Glu	Leu	Cys	Ile	Gln	His	Gly	Trp	Thr	Pro	Gly	Asn
271				275					280					285
Gly	Arg	Phe	Asp	Val	Leu	Pro	Leu	Leu	Leu	Gln	Ala	Pro	Asp	Glu
286				290				295						300
Ala	Pro	Glu	Leu	Phe	Val	Leu	Pro	Pro	Glu	Leu	Val	Leu	Glu	Val
301				305				310						315
Pro	Leu	Glu	His	Pro	Thr	Leu	Glu	Trp	Phe	Ala	Ala	Leu	Gly	Leu
316				320				325						330
Arg	Trp	Tyr	Ala	Leu	Pro	Ala	Val	Ser	Asn	Met	Leu	Leu	Glu	Ile
331				335				340						345
Gly	Gly	Leu	Glu	Phe	Ser	Ala	Ala	Pro	Phe	Ser	Gly	Trp	Tyr	Met
346				350				355						360
Ser	Thr	Glu	Ile	Gly	Thr	Arg	Asn	Leu	Cys	Asp	Pro	His	Arg	Tyr
361				365				370						375
Asn	Ile	Leu	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Cys	Met	Asp	Leu	Asp	Thr	Arg
376				380				385						390
Thr	Thr	Ser	Ser	Leu	Trp	Lys	Asp	Lys	Ala	Ala	Val	Glu	Ile	Asn
391				395				400						405
Leu	Ala	Val	Leu	His	Ser	Phe	Gln	Leu	Ala	Lys	Val	Thr	Ile	Val
406				410				415						420
Asp	His	His	Ala	Ala	Thr	Val	Ser	Phe	Met	Lys	His	Leu	Asp	Asn
421				425				430						435
Glu	Gln	Lys	Ala	Arg	Gly	Gly	Cys	Pro	Ala	Asp	Trp	Ala	Trp	Ile
436				440				445						450
Val	Pro	Pro	Ile	Ser	GLys	er	Leu	Thr	Pro	Val	Phe	His	Gln	Glu
451				455				460						465
Met	Val	Asn	Tyr	Ile	Leu	Ser	Pro	Ala	Phe	Arg	Tyr	Gln	Pro	Asp
466				470				475						480
Pro	Trp	Lys	GLy	Ser	Ala	Thr	Lys	Gly	Ala	Gly	Ile	Thr	Arg	Lys
481				485				490						495
Lys	Thr	Phe	Lys	Glu	Val	Ala	Asn	Ala	Val	Lys	Ile	Ser	Ala	Ser
496				500				505						510
Leu	Met	Gly	Thr	Leu	Met	Ala	Lys	Arg	Val	Lys	Ala	Thr	Ile	Leu
511				515				510						525
Tyr	Ala	Ser	Glu	Thr	Gly	Arg	Ala	Gln	Ser	Tyr	Ala	Gln	Gln	Leu
526				530				535						540
Gly	Arg	Leu	Phe	Arg	Lys	Ala	Phe	Asp	Pro	Arg	Val	Leu	Cys	Met
541				545				550						555
Asp	Glu	Tyr	Asp	Val	Val	Ser	Leu	Glu	His	Glu	Ala	Leu	Val	Leu
556				560				565						570
Val	Val	Thr	Ser	Thr	Phe	Gly	Asn	Gly	Asp	Pro	Pro	Glu	Asn	Gly

571	575	580	585
Glu	Ser Phe Ala Ala	Leu Met Glu Met Ser Gly Pro Tyr Asn	
586	590	595	600
Ser	Ser Pro Arg Pro	Glu Gln His Lys Ser Tyr Lys Ile Arg Phe	
601	605	610	615
Asn	Ser Val Ser Cys	Ser Asp Pro Leu Val Ser Ser Trp Arg Arg	
616	620	625	630
Lys	Arg Lys Glu Ser	Ser Asn Thr Asp Ser Ala Gly Ala Leu Gly	
631	635	640	645
Thr	Leu Arg Phe Cys	Val Phe Gly Leu GLy Ser Arg Ala Tyr Pro	
646	650	655	660
His	Phe Cys Ala Phe	Ala Arg Ala Val Asp Thr Arg Leu Glu Glu	
661	665	670	675
Leu	Gly Gly Glu Arg	Leu Leu Gln Leu Gly Gln Gly Asp Glu Leu	
676	680	685	690
Cys	Gly Gln Glu Glu	Ala Phe Arg Gly Trp Ala Lys Ala Ala Phe	
691	695	700	705
Gln	Ala Ser Cys Glu	Thr Phe Cys Val Gly Glu Glu Ala Lys Ala	
706	710	715	720
Ala	Ala Gln Asp Ile	Phe Ser Pro Lys Arg Ser Trp Lys Arg Gln	
721	725	730	735
Arg	Tyr Arg Leu Ser	Thr Gln Ala Glu Gly Leu Gln Leu Leu Pro	
736	740	745	750
Gly	Leu Ile His Val	His Arg Arg Lys Met Phe Gln Ala Thr Val	
751	755	760	765
Leu	Ser Val Glu Asn	Leu Gln Ser Ser Lys Ser Thr Arg Ala Thr	
766	770	775	780
Ile	Leu Val Arg Leu Asp	Thr Ala Gly Gln Glu Gly Leu Gln Tyr	
781	785	790	795
Gln	Pro Gly Asp His	Ile Gly Ile Cys Pro Pro Asn Arg Pro Gly	
796	800	805	810
Leu	Val Glu Ala Leu	Leu Ser Arg Val Glu Asp Pro Pro Pro Pro	
811	815	820	825
Thr	Glu Ser Val Ala	Val Glu Gln Leu Glu Lys GLys er Pro Gly	
826	830	835	840
Gly	Pro Pro Pro Ser	Trp Val Arg Asp Pro Arg Leu Pro Pro Cys	
841	845	850	855
Thr	Leu Arg Gln Ala	Leu Thr Phe Phe Leu Asp Ile Thr Ser Pro	
856	860	865	870
Pro	Ser Pro Arg Leu	Leu Arg Leu Leu Ser Thr Leu Ala Glu Glu	
871	875	880	885
Pro	Ser Glu Gln Gln	Glu Leu Glu Thr Leu Ser Gln Asp Pro Arg	
886	890	895	900
Arg	Tyr Glu Glu Trp	Lys Trp Phe Arg Cys Pro Thr Leu Leu Glu	
901	905	910	915
Val	Leu Glu Gln Phe	Pro Ser Val Ala Leu Pro Ala Pro Leu Leu	
916	920	925	930

Leu	Thr	Gln	Leu	Pro	Leu	Leu	Gln	Pro	Arg	Tyr	Tyr	Ser	Val	Ser
931				935					940					945
Ser	Ala	Pro	Asn	Ala	His	Pro	Gly	Glu	Val	His	Leu	Thr	Val	Ala
946					950				955					960
Val	Leu	Ala	Tyr	Arg	Thr	Gln	Asp	Gly	Leu	Gly	Pro	Leu	His	Tyr
961					965				970					975
Gly	Val	Cys	Ser	Thr	Trp	Leu	Ser	Gln	Leu	Lys	Thr	Gly	Asp	Pro
976					980				985					990
Val	Pro	Cys	Phe	Ile	Arg	Gly	Ala	Pro	Ser	Phe	Arg	Leu	Pro	Pro
991					995				1000					1005
Asp	Pro	Tyr	Val	Pro	Cys	Ile	Leu	Val	Gly	Pro	Gly	Thr	Gly	Ile
1006					1010				1015					1020
Ala	Pro	Phe	Arg	Gly	Phe	Trp	Gln	Glu	Arg	Leu	His	Asp	Ile	Glu
1021					1025				1030					1035
Ser	Lys	Gly	Leu	Gln	Pro	Ala	Pro	Met	Thr	Leu	Val	Phe	Gly	Cys
1036					1140				1145					1050
Arg	Cys	Ser	Gln	Leu	Asp	His	Leu	Tyr	Arg	Asp	Glu	Val	Gln	Asp
1051					1155				1160					1065
Ala	Gln	Glu	Arg	Gly	Val	Phe	Gly	Arg	Val	Leu	Thr	Ala	Phe	Ser
1066					1170				1175					1080
Arg	Glu	Pro	Asp	Ser	Pro	Lys	Thr	Tyr	Val	Gln	Asp	Ile	Leu	Arg
1081					1185				1190					1095
Thr	Glu	Leu	Ala	Ala	Glu	Val	His	Arg	Val	Leu	Cys	Leu	Glu	Arg
1096					1100				1105					1110
Gly	His	Met	Phe	Val	Cys	Gly	Asp	Val	Thr	Met	Ala	Thr	Ser	Val
1111					1115				1120					1125
Leu	Gln	Thr	Val	Gln	Arg	Ile	Leu	Ala	Thr	Glu	Gly	Asp	Met	Glu
1126					1130				1135					1140
Leu	Asp	Glu	Ala	Gly	Asp	Val	Ile	Gly	Val	Leu	Arg	Asp	Gln	Gln
1141					1145				1150					1155
Arg	Tyr	His	Glu	Asp	Ile	Phe	Gly	Leu	Thr	Leu	Arg	Thr	Gln	Glu
1156					1160				1165					1170
Val	Thr	Ser	Arg	Ile	Arg	Thr	Gln	Ser	Phe	Ser	Leu	Gln	Glu	Arg
1171					1175				1180					1185
His	Leu	Arg	Gly	Ala	Val	Pro	Trp	Ala	Phe	Asp	Pro	Pro	Gly	Pro
1186					1190				1195					1200
Asp	Thr	Pro	Gly	Pro										
1201					1205									

[0077] Polyklonale Antikörper gegen NO-Synthase können unter Verwendung des vollständigen Moleküls von menschlicher endothelialer NO-Synthase mit der folgenden Sequenz erhalten werden:

SEQ. ID. NO. 2

Met	Gly	Asn	Leu	Lys	Ser	Val	Ala	Gln	Glu	Pro	Gly	Pro	Pro	Cys
1					5				10					15
Gly	Leu	Cys	Gly	Lys	Gln	Gly								
16					20				25					30

Pro	Ala	Thr	Pro	Ala	Pro	Glu	Pro	Ser	Arg	Ala	Pro	Ala	Ser	Leu
31				35					40					45
Leu	Pro	Pro	Ala	Pro	Glu	His	Ser	Pro	Pro	Ser	Ser	Pro	Leu	Thr
46					50				55					60
Gln	Pro	Pro	Glu	Gly	Pro	Lys	Phe	Pro	Arg	Val	Lys	Asn	Trp	Glu
61					65				70					75
Val	GLys	er	Ile	Thr	Tyr	Asp	Thr	Leu	Ser	Ala	Gln	Ala	Gln	Gln
76					80				85					90
Asp	Gly	Pro	Cys	Thr	Pro	Arg	Arg	Cys	Leu	GLys	er	Leu	Val	Phe
91					95				100					105
Pro	Arg	Lys	Leu	Gln	Gly	Arg	Pro	Ser	Pro	Gly	Pro	Pro	Ala	Pro
106					110				115					120
Glu	Gln	Leu	Leu	Ser	Gln	Ala	Arg	Asp	Phe	Ile	Asn	Gln	Tyr	Tyr
121					125				130					135
Ser	Ser	Ile	Lys	Arg	Ser	GLys	er	Gln	Ala	His	Glu	Gln	Arg	Leu
136					140				145					150
Gln	Glu	Val	Glu	Ala	Glu	Val	Ala	Ala	Thr	Gly	Thr	Tyr	Gln	Leu
151					155				160					165
Arg	Glu	Ser	Glu	Leu	Val	Phe	Gly	Ala	Lys	Gln	Ala	Trp	Arg	Asn
166					170				175					180
Ala	Pro	Arg	Cys	Val	Gly	Arg	Ile	Gln	Trp	Gly	Lys	Leu	Gln	Val
181					185				190					195
Phe	Asp	Ala	Arg	Asp	Cys	Arg	Ser	Ala	Gln	Glu	Met	Phe	Thr	Tyr
196					200				205					210
Ile	Cys	Asn	His	Ile	Lys	Tyr	Ala	Thr	Asn	Arg	Gly	Asn	Leu	Arg
211					215				220					225
Ser	Ala	Ile	Thr	Val	Phe	Pro	Gln	Arg	Cys	Pro	Gly	Arg	Gly	Asp
226					230				235					240
Phe	Arg	Ile	Trp	Asn	Ser	Gln	Leu	Val	Arg	Tyr	Ala	Gly	Tyr	Arg
241					245				250					255
Gln	Gln	Asp	GLy	Ser	Val	Arg	Gly	Asp	Pro	Ala	Asn	Val	Glu	Ile
256					260				265					270
Thr	Glu	Leu	Cys	Ile	Gln	His	Gly	Trp	Thr	Pro	Gly	Asn	Gly	Arg
271					275				280					285
Phe	Asp	Val	Leu	Pro	Leu	Leu	Leu	Gln	Ala	Pro	Asp	Glu	Pro	Pro
286					290				295					300
Glu	Leu	Phe	Leu	Leu	Pro	Pro	Glu	Leu	Val	Leu	Glu	Val	Pro	Leu
301					305				310					315
Glu	His	Pro	Thr	Leu	Glu	Trp	Phe	Ala	Ala	Leu	Gly	Leu	Arg	Trp
316					320				325					330
Tyr	Ala	Leu	Pro	Ala	Val	Ser	Asn	Met	Leu	Leu	Glu	Ile	Gly	Gly
331					335				340					345
Leu	Glu	Phe	Pro	Ala	Ala	Pro	Phe	Ser	Gly	Trp	Tyr	Met	Ser	Thr
346					350				355					360
Glu	Ile	Gly	Thr	Arg	Asn	Leu	Cys	Asp	Pro	His	Arg	Tyr	Asn	Ile
361					365				370					375

Leu Glu Asp Val Ala Val Cys Met Asp Leu Asp Thr Arg Thr Thr
 376 380 385 390
 Ser Ser Leu Trp Lys Asp Lys Ala Ala Val Glu Ile Asn Val Ala
 391 395 400 405
 Val Leu His Ser Tyr Gln Leu Ala Lys Val Thr Ile Val Asp His
 406 410 415 420
 His Ala Ala Thr Ala Ser Phe Met Lys His Leu Glu Asn Glu Gln
 421 425 430 435
 Lys Ala Arg Gly Gly Cys Pro Ala Asp Trp Ala Trp Ile Val Pro
 436 440 445 450
 Pro Ile Ser GLys er Leu Thr Pro Val Phe His Gln Glu Met Val
 451 455 460 465
 Asn Tyr Phe Leu Ser Pro Ala Phe Arg Tyr Gln Pro Asp Pro Trp
 466 470 475 480
 Lys Gly Ser Ala Ala Lys Gly Thr Gly Ile Thr Arg Lys Lys Thr
 481 485 490 495
 Phe Lys Glu Val Ala Asn Ala Val Lys Ile Ser Ala Ser Leu Met
 496 500 505 510
 Gly Thr Val Met Ala Lys Arg Val Lys Ala Thr Ile Leu Tyr Gly
 511 515 510 525
 Ser Glu Thr Gly Arg Ala Gln Ser Tyr Ala Gln Gln Leu Gly Arg
 526 530 535 540
 Leu Phe Arg Lys Ala Phe Asp Pro Arg Val Leu Cys Met Asp Glu
 541 545 550 555
 Tyr Asp Val Val Ser Leu Glu His Glu Thr Leu Val Leu Val Val
 556 560 565 570
 Thr Ser Thr Phe Gly Asn Gly Asp Pro Pro Glu Asn Gly Glu Ser
 571 575 580 585
 Phe Ala Ala Ala Leu Met Glu Met Ser Gly Pro Tyr Asn Ser Ser
 586 590 595 600
 Pro Arg Pro Glu Gln His Lys Ser Tyr Lys Ile Arg Phe Asn Ser
 601 605 610 615
 Ile Ser Cys Ser Asp Pro Leu Val Ser Ser Trp Arg Arg Lys Arg
 616 620 625 630
 Lys Glu Ser Ser Asn Thr Asp Ser Ala Gly Ala Leu Gly Thr Leu
 631 635 640 645
 Arg Phe Cys Val Phe Gly Leu GLys er Arg Ala Tyr Pro His Phe
 646 650 655 660
 Cys Ala Phe Ala Arg Ala Val Asp Thr Arg Leu Glu Glu Leu Gly
 661 665 670 675
 Gly Glu Arg Leu Leu Gln Leu Gly Gln Gly Asp Glu Leu Cys Gly
 676 680 685 690
 Gln Glu Glu Ala Phe Arg Gly Trp Ala Gln Ala Ala Phe Gln Ala
 691 695 700 705
 Ala Cys Glu Thr Phe Cys Val Gly Glu Asp Ala Lys Ala Ala Ala
 706 710 715 720
 Arg Asp Ile Phe Ser Pro Lys Arg Ser Trp Lys Arg Gln Arg Tyr

721	725	730	735
Arg	Leu Ser Ala Gln Ala Glu Gly Leu Gln	Leu Leu Pro Gly	Leu
736	740	745	750
Ile His Val His Arg Arg Lys Met Phe Gln	Ala Thr Ile Arg	Ser	
751	755	760	765
Val Glu Asn Leu Gln Ser Ser Lys Ser	Thr Arg Ala Thr Ile	Leu	
766	770	775	780
Val Arg Leu Asp Thr Gly Gly Gln Glu	Gly Leu Gln Tyr Gln	Pro	
781	785	790	795
Gly Asp His Ile Gly Val Cys Pro Pro	Asn Arg Pro Gly	Leu Val	
796	800	805	810
Glu Ala Leu Leu Ser Arg Val Glu Asp	Pro Pro Ala Pro Thr	Glu	
811	815	820	825
Pro Val Ala Val Glu Gln Leu Glu Lys	Gly Ser Pro Gly	Gly Pro	
826	830	835	840
Pro Pro Gly Trp Val Arg Asp Pro Arg	Leu Pro Pro Cys	Thr Leu	
841	845	850	855
Arg Gln Ala Leu Thr Phe Phe Leu Asp	Ile Thr Ser Pro Pro	Ser	
856	860	865	870
Pro Gln Leu Leu Arg Leu Leu Ser Thr	Leu Ala Glu Glu	Pro Arg	
871	875	880	885
Glu Gln Gln Glu Leu Glu Ala Leu Ser	Gln Asp Pro Arg Arg	Tyr	
886	890	895	900
Glu Glu Trp Lys Trp Phe Arg Cys Pro	Thr Leu Leu Glu Val	Leu	
901	905	910	915
Glu Gln Phe Pro Ser Val Ala Leu Pro	Ala Pro Leu Leu Leu	Thr	
916	920	925	930
Gln Leu Pro Leu Leu Gln Pro Arg Tyr	Tyr Ser Val Ser Ser	Ala	
931	935	940	945
Pro Ser Thr His Pro Gly Glu Ile His	Leu Thr Val Ala Val	Leu	
946	950	955	960
Ala Tyr Arg Thr Gln Asp Gly Leu Gly	Pro Leu His Tyr Gly	Val	
961	965	970	975
Cys Ser Thr Trp Leu Ser Gln Leu Lys	Pro Gly Asp Pro Val	Pro	
976	980	985	990
Cys Phe Ile Arg Gly Ala Pro Ser Phe Arg	Leu Pro Pro Asp Pro		
991	995	1000	1005
Ser Leu Pro Cys Ile Leu Val Gly Pro	Gly Thr Gly Ile Ala Pro		
1006	1010	1015	1020
Phe Arg Gly Phe Trp Gln Glu Arg Leu His	Asp Ile Glu Ser Lys		
1021	1025	1030	1035
Gly Leu Gln Pro Thr Pro Met Thr Leu Val	Phe Gly Cys Arg Cys		
1036	1140	1145	1050
Ser Gln Leu Asp His Leu Tyr Arg Asp Glu	Val Gln Asn Ala Gln		
1051	1155	1160	1065
Gln Arg Gly Val Phe Gly Arg Val Leu Thr	Ala Phe Ser Arg Glu		
1066	1170	1175	1080

Pro Asp Asn Pro Lys Thr Tyr Val Gln Asp Ile Leu Arg Thr Glu
 1081 1185 1190 1095
 Leu Ala Ala Glu Val His Arg Val Leu Cys Leu Glu Arg Gly His
 1096 1100 1105 1110
 Met Phe Val Cys Gly Asp Val Thr Met Ala Thr Asn Val Leu Gln
 1111 1115 1120 1125
 Thr Val Gln Arg Ile Leu Ala Thr Glu Gly Asp Met Glu Leu Asp
 1126 1130 1135 1140
 Glu Ala Gly Asp Val Ile Gly Val Leu Arg Asp Gln Gln Arg Tyr
 1141 1145 1150 1155
 His Glu Asp Ile Phe Gly Leu Thr Leu Arg Thr Gln Glu Val Thr
 1156 1160 1165 1170
 Ser Arg Ile Arg Thr Gln Ser Phe Ser Leu Gln Glu Arg Gln Leu
 1171 1175 1180 1185
 Arg Gly Ala Val Pro Trp Ala Phe Asp Pro Pro Gly Ser Asp Thr
 1186 1190 1195 1200
 Asn Ser Pro
 1201 1203

[0078] Zum Erhalten von polyklonalen Antikörpern gegen NO-Synthase ist es auch möglich, ein Fragment von endothelialer NO-Synthase zu verwenden, das z. B. aus den folgenden Sequenzen ausgewählt ist:

SEQ. ID. NO. 3

Pro Trp Ala Phe
 1192 1195

S

EQ. ID. NO. 4

Gly Ala Val Pro
 1189 1192

SEQ. ID. NO. 5

Arg
 1185
 His Leu Arg Gly Ala Val Pro Trp Ala Phe Asp Pro Pro Gly Pro
 1186 1190 1195 1200
 Asp Thr Pro Gly Pro
 1201 1205

SEQ. ID. NO. 6

Ala Phe Asp Pro Pro Gly Pro
 1194 1195
 1200
 Asp Thr Pro Gly Pro
 1201 1205

SEQ. NO. 7

His Leu Arg Gly Ala Val Pro Trp Ala Phe Asp
 1186 1190 1195 1196

His	Leu	Arg	Gly
1186	1190	1195	1200
Ala	Val	Pro	Trp
			Ala
			Phe
			Asp
			Pro
			Gly
			Pro
Asp	Thr	Pro	Gly
1201		1205	

[0079] Das beispielhafte Verfahren zur Herstellung von polyklonalen Ausgangsantikörpern gegen NO-Synthase kann wie folgt beschrieben werden: 7 bis 9 Tage vor der Blutprobenentnahme werden 1 bis 3 intravenöse Injektionen mit den Kaninchen durchgeführt, um die Konzentration von polyklonalen Antikörpern im Blutstrom der Kaninchen zu erhöhen. Nach der Immunisierung werden Blutproben entnommen, um die Antikörperkonzentration zu testen. Typischerweise ist das maximale Niveau der Immunreaktion des löslichen Antigens 40 bis 60 Tage nach der ersten Injektion erreicht. Nach dem Ende des ersten Immunisierungszyklus erhalten die Kaninchen einen 30 Tage-Rehabilitationszeitraum, worauf eine Reimmunisierung mit weiteren 1 bis 3 intravenösen Injektionen durchgeführt wird.

[0080] Um ein Antiserum zu erhalten, das die gewünschten Antikörper enthält, wird Blut von den immunisierten Kaninchen von den Kaninchen gewonnen und in ein 50 ml-Zentrifugenrörchen eingebracht. Produktkoagulat, das an den Seiten des Röhrchens gebildet worden ist, wird mit einem Holzspatel entfernt und ein Stab wird in dem Koagulat in der Mitte des Röhrchens angeordnet. Das Blut wird dann für eine Nacht bei einer Temperatur von etwa 4°C in einen Kühlschrank gestellt. Am folgenden Tag wird das Koagulat auf dem Spatel entfernt und die zurückgebliebene Flüssigkeit wird für 10 min bei 13000 U/min zentrifugiert. Der Fluidüberstand ist das gewünschte Antiserum. Das erhaltene Antiserum ist typischerweise gelb. 20% NaN₃ (Gewichtskonzentration) werden dem Antiserum bis zu einer Endkonzentration von 0,02% zugesetzt und es wird vor der Verwendung in gefrorenem Zustand bei einer Temperatur von -20°C (oder ohne Zusatz von NaN₃ bei einer Temperatur von -70°C) gelagert. Zum Trennen der gewünschten Antikörper gegen endotheliale NO-Synthase von dem Antiserum ist die folgende Festphasen-Absorptionssequenz geeignet:

- (a) 10 ml Kaninchen-Antiserum werden zweifach mit 0,15 M NaCl verdünnt, worauf 6,26 g Na₂SO₄ zugesetzt werden, worauf gemischt und für etwa 12 bis 16 Stunden bei 4°C inkubiert wird;
- (b) das Sediment wird durch Zentrifugation entfernt, in 10 ml Phosphatpuffer gelöst und gegen den gleichen Puffer innerhalb einer Nacht bei Raumtemperatur dialysiert;
- (c) nach dem Entfernen des Sediments durch Zentrifugation wird die Lösung auf die Säule mit DEAE-Cellulose, die mit Phosphatpuffer ausgeglichen ist, aufgegeben;
- (d) die Antikörpertraktion wird durch Messen der optischen Dichte des Eluats bei 280 Nanometer bestimmt.

[0081] Die isolierten rohen Antikörper werden unter Verwendung eines Affinitätschromatographieverfahrens durch Binden der erhaltenen Antikörper an endotheliale NO-Synthase, die sich auf der unlöslichen Matrix der Chromatographiemedien befindet, mit einer anschließenden Elution durch konzentrierte wässrige Salzlösungen gereinigt.

[0082] Die resultierende Pufferlösung wird als die ursprüngliche Lösung für den homöopathischen Verdünnungsprozess verwendet, der zur Herstellung der aktivierten potenzierten Form der Antikörper verwendet wird. Die bevorzugte Konzentration der ursprünglichen Matrixlösung der Antigen-gereinigten polyklonalen Kaninchen-Antikörper gegen endotheliale NO-Synthase beträgt 0,5 bis 5,0 mg/ml, vorzugsweise 2,0 bis 3,0 mg/ml.

[0083] Das Gehirn-spezifische S100-Protein, das durch Neuronen und Gliazellen (Astrocyten und Oligodendrocyten) direkt oder durch Wechselwirkungen mit anderen Proteinen exprimiert wird, übt im ZNS eine Anzahl von Funktionen aus, die auf die Aufrechterhaltung einer normalen Gehirnfunktion gerichtet sind, einschließlich einer Beeinflussung von Lern- und Gedächtnisprozessen, Wachstum und Lebensfähigkeit von Neuronen, Regulation von Stoffwechselprozessen in Nervengewebe und andere. Zum Erhalten von polyklonalen Antikörpern gegen Gehirn-spezifisches S-100-Protein wird Gehirn-spezifisches S-100-Protein verwendet, dessen physikalischen und chemischen Eigenschaften in dem Artikel von M. V. Starostin, S. M. Sviridov, Neurospecific Protein S-100, Progress of Modern Biology, 1977, Band 5, Seiten 170–178, in dem Buch von M. B. Shtark, Brain-Specific Protein Antigens and Functions of Neuron, "Medicine", 1985; Seiten 12–14, beschrieben sind. Gehirn-spezifisches S-100-Protein wird aus Gehirngewebe eines Stiers durch die folgende Technik gewonnen:

- Gehirngewebe vom Stier, das in flüssigem Stickstoff eingefroren ist, wird unter Verwendung einer speziellen Mühle in ein Pulver umgewandelt;
- Proteine werden im Verhältnis von 1:3 (Gewicht/Volumen) unter Verwendung eines Extraktionspuffers mit Homogenisierung extrahiert;
- das Homogenisat wird für 10 Minuten bei 60°C erwärmt und dann in einem Eisbad auf 4°C gekühlt;

- thermolabile Proteine werden durch Zentrifugation entfernt;
- eine Ammoniumsulfatfraktionierung wird stufenweise durchgeführt, wobei anschließend ausgefällte Proteine entfernt werden;
- die Fraktion, die S-100-Protein enthält, wird unter Verwendung von 100% gesättigtem Ammoniumsulfat durch eine pH-Absenkung auf 4,0 ausgefällt; die gewünschte Fraktion wird durch Zentrifugation gesammelt;
- das Präzipitat wird in einem minimalen Puffervolumen, das EDTA und Mercaptoethanol enthält, gelöst, das Präzipitat wird mit entionisiertem Wasser dialysiert und lyophilisiert;
- nach der Fraktionierung von sauren Proteinen wird eine Chromatographie in ionenaustauschenden Medien, DEAE-Cellulose DE-52 und dann DEAE-Sephadex A-50 durchgeführt;
- die gesammelten und dialysierten Fraktionen, die S-100-Protein enthalten, werden gemäß dem Molekulargewicht durch eine Gelfiltration auf Sephadex G-100 aufgetrennt;
- gereinigtes S-100-Protein wird dialysiert und lyophilisiert. Das Molekulargewicht des gereinigten Gehirn-spezifischen Proteins S-100 beträgt 21000 D.

[0084] Aufgrund der hohen Konzentration von Asparagin- und Glutaminsäure ist Gehirnspezifisches Protein S-100 stark sauer und besetzt eine extreme Anodenposition während der Elektroendosmose in einem diskontinuierlichen Puffersystem eines Polyacrylamidgels, was dessen Identifizierung erleichtert.

[0085] Die polyklonalen Antikörper gegen das S-100-Protein können auch durch ein ähnliches Verfahren erhalten werden, wie das Verfahren, das für endotheliale NO-Synthase-Antikörper unter Verwendung eines Adjuvans beschrieben worden ist. Das gesamte Molekül des S-100-Proteins kann als Immunogen (Antigen) für die Immunisierung von Kaninchen verwendet werden.

[0086]

Rinder-S100B (SEQ. ID. NO. 9)

Met	Ser	Glu	Leu	Glu	Lys	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Ile	Asp	Val	Phe
1										10				15
His	Gln	Tyr	Ser	Gly	Arg	Glu	Gly	Asp	Lys	His	Lys	Leu	Lys	Lys
16										25				30
Ser	Glu	Leu	Lys	Glu	Leu	Ile	Asn	Asn	Glu	Leu	Ser	His	Phe	Leu
31										40				45
Glu	Glu	Ile	Lys	Glu	Gln	Glu	Val	Val	Asp	Lys	Val	Met	Glu	Thr
46										55				60
Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Asp	Gly	Glu	Cys	Asp	Phe	Gln	Glu	Phe	Met
61										70				75
Ala	Phe	Val	Ala	Met	Ile	Thr	Thr	Ala	Cys	His	Glu	Phe	Phe	Glu
76										85				90
His	Glu													
91	92													

Menschliches S100B (SEQ. ID. 10)

Met	Ser	Glu	Leu	Glu	Lys	Ala	Met	Val	Ala	Leu	Ile	Asp	Val	Phe
1				5					10					15
His	Gln	Tyr	Ser	Gly	Arg	Glu	Gly	Asp	Lys	His	Lys	Leu	Lys	Lys
16					20				25					30
Ser	Glu	Leu	Lys	Glu	Leu	Ile	Asn	Asn	Glu	Leu	Ser	His	Phe	Leu
31					35				40					45
Glu	Glu	Ile	Lys	Glu	Gln	Glu	Val	Val	Asp	Lys	Val	Met	Glu	Thr
46					50				55					60
Leu	Asp	Asn	Asp	Gly	Asp	Gly	Glu	Cys	Asp	Phe	Gln	Glu	Phe	Met
61					65				70					75
Ala	Phe	Val	Ala	Met	Val	Thr	Thr	Ala	Cys	His	Glu	Phe	Phe	Glu
76					80				85					90
His	Glu													
91	92													

Menschliches S100A1 (SEQ. ID. No. 11)

Met	Gly	Ser	Glu	Leu	Glu	Thr	Ala	Met	Glu	Thr	Leu	Ile	Asn	Val
1				5					10					15
Phe	His	Ala	His	Ser	Gly	Lys	Glu	Gly	Asp	Lys	Tyr	Lys	Leu	Ser
16					20					25				30
Lys	Lys	Glu	Leu	Lys	Glu	Leu	Leu	Gln	Thr	Glu	Leu	Ser	Gly	Phe
31					35					40				45
Leu	Asp	Ala	Gln	Lys	Asp	Val	Asp	Ala	Val	Asp	Lys	Val	Met	Lys
46					50					55				60
Glu	Leu	Asp	Glu	Asn	Gly	Asp	Gly	Glu	Val	Asp	Phe	Gln	Glu	Tyr
61					65					70				75
Val	Val	Leu	Val	Ala	Ala	Leu	Thr	Val	Ala	Cys	Asn	Asn	Phe	Phe
76					80					85				90
Trp	Glu	Asn	Ser											
91	94													

Rinder-S100A1 (SEQ. ID. NO. 12)

Met	Gly	Ser	Glu	Leu	Glu	Thr	Ala	Met	Glu	Thr	Leu	Ile	Asn	Val
1				5					10					15
Phe	His	Ala	His	Ser	Gly	Lys	Glu	Gly	Asp	Lys	Tyr	Lys	Leu	Ser
16					20					25				30
Lys	Lys	Glu	Leu	Lys	Glu	Leu	Leu	Gln	Thr	Glu	Leu	Ser	Gly	Phe
31					35					40				45
Leu	Asp	Ala	Gln	Lys	Asp	Ala	Asp	Ala	Val	Asp	Lys	Val	Met	Lys
46					50					55				60
Glu	Leu	Asp	Glu	Asn	Gly	Asp	Gly	Glu	Val	Asp	Phe	Gln	Glu	Tyr
61					65					70				75
Val	Val	Leu	Val	Ala	Ala	Leu	Thr	Val	Ala	Cys	Asn	Asn	Phe	Phe
76					80					85				90
Trp	Glu	Asn	Ser											
91	94													

[0087] Um Antiserum zu erhalten, wird Gehirn-spezifisches S-100-Protein oder das Gemisch von S-100-Proteinen (Antigenen) im Komplex mit methyliertem Stierseralbumin als Träger mit vollständigem Freund'schen Adjuvans hergestellt und gesammeltem Gehirn-spezifischen S-100-Protein zugesetzt, das subdermal einem Labortier – einem Kaninchen – im Bereich des Rückens in einer Menge von 1 bis 2 ml injiziert wird. Am 8. und

am 15. Tag wird eine wiederholte Immunisierung durchgeführt. Eine Blutprobenentnahme wird (z. B. von einer Vene am Ohr) am 26. und am 28. Tag durchgeführt.

[0088] Der erhaltene Antiserumtiter ist 1:500 bis 1:1000, bildet eine einzelne Precipitinbande mit einem Extrakt von Nervengewebe, reagiert jedoch nicht mit Extrakten von heterologen Körpern und bildet einen einzelnen Precipitinpeak sowohl mit reinem Protein S-100 als auch mit dem Extrakt von Nervengewebe, was zeigt, dass das erhaltene Antiserum monospezifisch ist.

[0089] Die aktivierte potenzierte Form jeder Komponente der Kombination kann aus einer Ausgangslösung durch homöopathische Potenzierung, vorzugsweise unter Verwendung des Verfahrens einer proportionalen Konzentrationsverminderung durch Reihenverdünnung von 1 Teil von jeder vorhergehenden Lösung (beginnend mit der Ausgangslösung) in 9 Teilen (für eine dezimale Verdünnung) oder in 99 Teilen (für eine zentesimale Verdünnung) oder in 999 Teilen (für eine millesimale Verdünnung – Abschwächung M) eines neutralen Lösungsmittels, beginnend mit einer Konzentration der Ausgangslösung eines Antikörpers in dem Lösungsmittel, vorzugsweise Wasser oder ein Wasser-Ethylalkohol-Gemisch, im Bereich von etwa 0,5 bis etwa 5,0 mg/l, gekoppelt mit einer externen Energiezufuhr, hergestellt werden. Vorzugsweise umfasst die externe Energiezufuhr ein vertikales Schütteln (Dynamisierung) jeder Verdünnung. Vorzugsweise werden für jede nachfolgende Verdünnung bis zu dem erforderlichen Potenzierungsniveau oder Verdünnungsfaktor separate Behälter verwendet. Dieses Verfahren ist in dem Fachgebiet der Homöopathie anerkannt. Vgl. z. B. V. Schwabe "Homeopathic medicines", M., 1967, Seite 14–29, das für die angegebenen Zwecke hierin unter Bezugnahme einbezogen wird.

[0090] Beispielsweise wird zur Herstellung einer 12-zentesimalen Verdünnung (als C12 bezeichnet) ein Teil der Ausgangsmatrixlösung von Antikörpern gegen Gehirn-spezifisches Protein S-100 (oder endotheliale NO-Synthase) mit der Konzentration von 2,5 mg/ml in 99 Teilen eines neutralen wässrigen oder wässrig-alkoholischen Lösungsmittels (vorzugsweise 15%iger Ethylalkohol) verdünnt und dann mehrmals (10 und mehr) vertikal geschüttelt, um die 1. zentesimale Verdünnung (als C1 bezeichnet) herzustellen. Die 2. zentesimale Verdünnung (C2) wird aus der 1. zentesimalen Verdünnung C1 hergestellt. Dieses Verfahren wird 11 mal wiederholt, um die 12. zentesimale Verdünnung C12 herzustellen. Folglich stellt die 12. zentesimale Verdünnung C12 eine Lösung dar, die durch 12 Reihenverdünnungen eines Teils der Ausgangsmatrixlösung von Antikörpern gegen Gehirn-spezifisches Protein S-100 mit der Konzentration von 2,5 mg/ml in 99 ml eines neutralen Lösungsmittels in verschiedenen Behältern erhalten worden ist, was zur zentesimalen homöopathischen Verdünnung C12 äquivalent ist. Ähnliche Verfahren mit dem relevanten Verdünnungsfaktor werden durchgeführt, um Verdünnungen C30, C50 und C200 zu erhalten. Die Zwischenverdünnungen können in einem gewünschten biologischen Modell zum Prüfen der Aktivität getestet werden. Die bevorzugten aktivierten potenzierten Formen für beide Antikörper der Kombination der Erfindung sind ein Gemisch von C12-, C30- und C200-Verdünnungen oder C12-, C30- und C50-Verdünnungen. Wenn das Gemisch von verschiedenen homöopathischen Verdünnungen (in erster Linie zentesimal) der aktiven Substanz als biologisch aktive flüssige Komponente verwendet wird, wird jede Komponente der Zusammensetzung (z. B. C12, C30, C50, C200) separat gemäß dem vorstehend beschriebenen Verfahren hergestellt, bis die vorletzte Verdünnung erhalten worden ist (z. B. bis C11, C29, C49 bzw. C199), und dann wird ein Teil jeder Komponente einem Behälter gemäß der Gemischzusammensetzung zugesetzt und mit der erforderlichen Menge des Lösungsmittels gemischt (z. B. mit 97 Teilen für eine zentesimale Verdünnung).

[0091] Folglich wird die aktivierte potenzierte Form von Antikörpern gegen Gehirn-spezifisches Protein S-100 in ultraniedriger Dosis durch eine besonders starke Abschwächung der Matrixlösung, d. h. 100¹²-, 100³⁰- und 100²⁰⁰-fach, gleich zentesimalen C12-, C30- und C200-Lösungen, oder 100¹²-, 100³⁰- und 100⁵⁰-fach, gleich zentesimalen C12-, C30- und C50-Lösungen, die gemäß homöopathischer Technologie hergestellt worden sind, erhalten.

[0092] Die Verwendung der aktiven Substanz in der Form eines Gemisches mit anderen verschiedenen Lösungen mittels homöopathischer Technologie z. B. dezimal und/oder zentesimal (C12, C30, C100; C12, C30, C50; D20, C30, C100 oder D10, C30, M100, usw.) ist möglich. Die Wirksamkeit wird experimentell definiert.

[0093] Eine externe Verarbeitung im Verlauf der Potenzierung und Konzentrationsverminderung kann auch mittels Ultraschall, Elektromagnetismus oder jedwedem anderen physikalischen Einfluss, der in dem Fachgebiet der Homöopathie anerkannt ist, durchgeführt werden.

[0094] Vorzugsweise kann die pharmazeutische Kombinationszusammensetzung der Erfindung in der Form einer Flüssigkeit oder einer festen Einheitsdosierungsform vorliegen. Die bevorzugte flüssige Form der phar-

pharmazeutischen Zusammensetzung ist ein Gemisch, vorzugsweise in einem 1:1-Verhältnis, der aktivierte potenzierten Form von Antikörpern gegen endotheliale NO-Synthase und der aktivierte potenzierte Form von Antikörpern gegen Protein S-100. Der bevorzugte flüssige Träger ist Wasser oder ein Wasser-Ethylalkohol-Gemisch.

[0095] Die feste Einheitsdosierungsform der pharmazeutischen Zusammensetzung der Erfindung kann durch Imprägnieren eines festen, pharmazeutisch verträglichen Trägers mit dem Gemisch der aktivierte potenzierte Form als wässrige oder wässrig-alkoholische Lösungen von aktiven Komponenten, die, vorzugsweise in einem 1:1-Verhältnis, gemischt sind und in flüssiger Dosierungsform verwendet werden. Alternativ kann der Träger aufeinander folgend mit jeder erforderlichen Verdünnung imprägniert werden. Beide Reihenfolgen der Imprägnierung sind akzeptabel.

[0096] Vorzugsweise wird die pharmazeutische Zusammensetzung in der festen Einheitsdosierungsform aus einem Granulat des pharmazeutisch verträglichen Trägers, der im Vorhinein mit den wässrigen oder wässrig-alkoholischen Verdünnungen der aktivierte potenzierten Formen von Antikörpern gesättigt worden ist, hergestellt. Die feste Dosierungsform kann in jedweder Form vorliegen, die in dem Fachgebiet der Pharmazie bekannt ist, einschließlich als eine Tablette, eine Kapsel, eine Pastille und andere. Als inaktive pharmazeutische Bestandteile können Glukose, Saccharose, Maltose, Amylum, Isomaltose, Isomalt und andere Mono-, Oligo- und Polysaccharide verwendet werden, die zur Herstellung von Pharmazeutika verwendet werden, sowie in Form von technologischen Gemischen der vorstehend genannten inaktiven pharmazeutischen Bestandteile mit anderen pharmazeutisch verträglichen Trägern, wie z. B. Isomalt, Crospovidon, Natriumcyclamat, Natriumsaccharin, wasserfreie Zitronensäure, usw., einschließlich Schmiermittel, Sprengmittel, Bindemittel und Farbmittel. Die bevorzugten Träger sind Laktose und Isomalt. Die pharmazeutische Dosierungsform kann ferner pharmazeutische Standardhilfsstoffe umfassen, wie z. B. mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat und Zitronensäure.

[0097] Ein Beispiel zur Herstellung der festen Einheitsdosierungsform ist nachstehend angegeben. Zur Herstellung der festen oralen Form wird ein 100 bis 300 µm-Granulat von Laktose mit wässrigen oder wässrig-alkoholischen Lösungen der aktivierte potenzierten Form von Antikörpern gegen Histamin, der aktivierte potenzierten Form von Antikörpern gegen endotheliale NO-Synthase und der aktivierte potenzierten Form von Antikörpern gegen Protein S-100 im Verhältnis von 1 kg Antikörperlösung zu 5 oder 10 kg Laktose (1:5 bis 1:10) imprägniert. Um die Imprägnierung zu bewirken, wird das Laktosegranulat einer Sättigungsberieselung in einem kochenden Fließbett in einer Anlage mit kochendem Fließbett (z. B. „Hüttlin Pilotlab“ von Hüttlin GmbH) ausgesetzt, worauf mittels eines Warmluftstroms bei einer Temperatur unter 40°C getrocknet wird. Die abgeschätzte Menge des getrockneten Granulats (10 bis 34 Gewichtsteile), das mit der aktivierte potenzierten Form der Antikörper gesättigt ist, wird in einen Mischer eingebracht und mit 25 bis 45 Gewichtsteilen von „nicht-gesättigter“ reiner Laktose gemischt (für eine Kostensenkung und Vereinfachung des technologischen Verfahrens, ohne die Behandlungseffizienz zu vermindern), zusammen mit 0,1 bis 1 Gewichtsteil(en) Magnesiumstearat und 3 bis 10 Gewichtsteilen mikrokristalliner Cellulose. Die erhaltene Tablettenmasse wird einheitlich gemischt und durch direktes Trockenpressen tablettiert (z. B. in einer Korsch XL 400-Tablettenpresse), so dass runde Pillen mit 150 bis 500 mg, vorzugsweise 300 mg, erhalten werden. Nach dem Tablettieren werden 300 mg-Pillen erhalten, die mit einer wässrig-alkoholischen Lösung (3,0 bis 6,0 mg/Pille) der Kombination der aktivierte potenzierten Form von Antikörpern gesättigt sind. Jede Komponente der Kombination, die zur Imprägnierung des Trägers verwendet wird, liegt in der Form eines Gemischs von zentesimalen homöopathischen Verdünnungen vor, vorzugsweise C12, C30 und C200.

[0098] Vorzugsweise werden 1 bis 2 Tableten der beanspruchten pharmazeutischen Zusammensetzung 2 bis 4 mal pro Tag verabreicht.

[0099] Die Kombination der aktivierte potenzierten Form von Antikörpern gegen Protein S-100 und der aktivierte potenzierten Form von Antikörpern gegen endotheliale NO-Synthase in der pharmazeutischen Zusammensetzung, die gemäß einer homöopathischen Technologie der Potenzierung durch wiederholte aufeinander folgende Verdünnung in Kombination mit einem externen mechanischen Effekt -vertikales Schütteln jeder Verdünnung – erhalten wird (vgl. z. B. V. Schwabe "Homeopathic drugs", M., 1967, Seiten 14–29), weist eine Aktivität, die durch die Technologie der Potenzierung verursacht wird, in pharmakologischen Modellen und/oder klinischen Verfahren der Behandlung von Schwindel unterschiedlicher Genese, Kinetose und vegetativ-vaskulärer Dystonie auf, und stellt eine synergetische therapeutische Wirkung bereit, die mit angemessenen (gültigen) experimentellen Modellen und klinischen Untersuchungen bestätigt worden ist, die aus der Erhöhung der Effizienz der Behandlung von Schwindel unterschiedlicher Genese, Kinetose und vegetativ-vaskulärer Dystonie besteht. Das genannte technische Ergebnis wird durch die Erhöhung der neuroprotektiven Akti-

vität von Antikörpern gegen das Protein S-100, die durch den Einfluss auf die Effizienz der Wechselwirkung von Liganden mit dem Sigma-1-Rezeptor verursacht wird, einen vegetativen stabilisierenden Effekt, eine Normalisierung des vegetativen Status als Manifestation von früheren, nicht gezeigten Merkmalen der aktivierte potenzierten Form von Antikörpern gegen Gehirnspezifisches Protein S-100 und einen synergetischen Einfluss beider Komponenten auf die neutrale Plastizität und als Ergebnis davon durch eine Erhöhung der Resistenz des Gehirns gegen toxische Effekte bereitgestellt, welche die integrative Aktivität verbessert und die interhemisphärischen Beziehungen des Gehirns wiederherstellt, die Eliminierung von kognitiven Störungen erleichtert, Reparaturprozesse stimuliert und die Wiederherstellung der Funktion der Stabilisierung von somatovegetativen Manifestationen beschleunigt, den zerebralen Blutstrom erhöht und jeweils eine Vergrößerung des therapeutischen Bereichs des Medikaments und eine Erhöhung der Effizienz der Behandlung von Schwindel, Kinetose und vegetativ-vaskulärer Dystonie unterschiedlicher Genese, die sowohl mit einer Erhöhung als auch mit einer Senkung des Blutdrucks einhergehen, bereitstellt. Darüber hinaus weisen der beschriebene Arzneistoff und dessen Komponenten keinen sedativen Effekt und Myorelaxationseffekt auf und rufen keine Abhängigkeit und Anpassung hervor. Der beschriebene Arzneistoff kann auch als Komponente einer komplexen Therapie verwendet werden.

[0100] Darüber hinaus erweitert der beschriebene Arzneistoff das Angebot an Medikamenten, die für die Behandlung von Schwindel unterschiedlicher Genese, Kinetose und vegetativ-vaskulärer Dystonie vorgesehen sind.

[0101] Darüber hinaus kann die pharmazeutische Kombinationszusammensetzung der vorliegenden Erfahrung zur Behandlung einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung, von psychoorganischem Syndrom, Enzephalopathien unterschiedlichen Ursprungs, organischen Erkrankungen des Nervensystems, einschließlich Schlaganfall, Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit, verwendet werden. Zur Behandlung dieser Störungen kann die pharmazeutische Kombinationszusammensetzung aktive Komponenten in einem Volumenverhältnis von 1:1 enthalten, so dass jede Komponente als Gemisch von drei Matrixlösungen (Muttertinktur) von Antikörpern verwendet wird, die 100^{12} -, 100^{30} - bzw. 100^{200} -fach verdünnt sind, was zu zentesimalen homöopathischen Verdünnungen äquivalent ist (C12, C30 und C200), oder als Gemisch von drei Matrixlösungen (Muttertinktur) von Antikörpern verwendet wird, die 100^{12} -, 100^{30} - bzw. 100^{50} -fach verdünnt sind, was zu zentesimalen homöopathischen Verdünnungen äquivalent ist (C12, C30 und C50). Es wird empfohlen, die beanspruchte pharmazeutische Zusammensetzung vorzugsweise in 1 bis 2 Tabletten 2 bis 6 mal (vorzugsweise 2 bis 4 mal) pro Tag einzunehmen.

[0102] Die beanspruchte pharmazeutische Zusammensetzung sowie deren Komponenten weisen keinen sedativen Effekt und myorelaxierenden Effekt auf und verursachen keine Abhängigkeit und Gewöhnung.

BEISPIELE

Beispiel 1.

[0103] In einer Untersuchung wurde die Wirkung eines Komplexpräparats, das ultraniedrige Dosen von aktivierte potenzierten Formen von polyklonalen affinitätsgereinigten Kaninchen-Antikörpern gegen Gehirn-spezifisches Protein S-100 (Anti-S100) und endothelialer NO-Synthase (Anti-eNOS) enthält, die durch eine Superverdünnung der Ausgangsmatrixlösung (Konzentration: 2,5 mg/ml) (100^{12} -, 100^{30} -, 100^{200} -fach) erhalten worden ist, äquivalent zu einem Gemisch von zentesimalen homöopathischen Verdünnungen C12, C30, C200 (Verhältnis 1:1) („ULD von Anti-S100 + Anti-eNOS“), sowie von dessen Komponenten: Aktivierte potenzierte Form von polyklonalen affinitätsgereinigten Kaninchen-Antikörpern gegen ultraniedrige Dosen von Gehirn-spezifischem Protein S-100, gereinigt bezüglich Antigen, erhalten durch eine Superverdünnung der Ausgangsmatrixlösung (100^{12} -, 100^{30} -, 100^{200} -fach), äquivalent zu einem Gemisch von zentesimaler homöopathischer Verdünnung C12, C30, C200 („ULD von Anti-S100“), und aktivierte potenzierte Form von polyklonalen Kaninchen-Antikörpern gegen ultraniedrige Dosen von endothelialer NO-Synthase, erhalten durch eine Superverdünnung der Ausgangsmatrixlösung (100^{12} -, 100^{30} -, 100^{200} -fach), äquivalent zu einem Gemisch von zentesimaler homöopathischer Verdünnung C12, C30, C200 („ULD von Anti-eNOS“) auf die in vitro-Bindung des Standardliganden [³H]Pentazocin an den menschlichen rekombinanten σ1-Rezeptor mittels eines Radioligandenverfahrens bewertet. Potenziertes destilliertes Wasser (Gemisch von homöopathischen Verdünnungen C12 + C30 + C200) wurde als Testpräparatkontrolle verwendet.

[0104] Der Sigma-1 (σ1)-Rezeptor ist ein intrazellulärer Rezeptor, der sich in den Zellen des Zentralnervensystems, den Zellen des größten Teils der peripheren Gewebe und den Zellen der Immunkomponente befindet. Diese Rezeptoren weisen ein einzigartiges Vermögen zur Translokation auf, wobei davon ausgegangen

wird, dass diese durch viele psychotrope Medikamente verursacht wird. Die Dynamik der Sigma-1-Rezeptoren ist direkt mit verschiedenen Einflüssen verknüpft, die durch Präparate ausgeübt werden, die auf den Sigma-1-Rezeptor einwirken. Diese Effekte umfassen die Regulation von Aktivitätskanälen, die Ecocytose, Signalübertragung, Remodellierung der Plasmamembran (Bildung von Rafts) und Lipidtransport/Stoffwechsel, die alle zur Plastizität von Neuronen in einem Gehirn beitragen können. Es gibt Belege, dass die Sigma-1-Rezeptoren einen modulierenden Effekt auf alle Hauptneuromediatorsysteme aufweisen: noradrenerge, serotonerger, dopaminerger, cholinerge Systeme und NMDA-einstellbare Glutamateffekte. Sigma-1-Rezeptoren spielen eine wichtige Rolle bei der Pathophysiologie von neurodegenerativen Erkrankungen (z. B. Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit), psychiatrischen und affektiven Störungen und Schlaganfall, und sie nehmen auch an den Prozessen des Lernens und des Gedächtnisses teil. Diesbezüglich zeigt das Vermögen von Arzneistoffen, die Effizienz der Wechselwirkung von Liganden mit dem Sigma-1-Rezeptor zu beeinflussen, die Gegenwart von neuroprotektiven, antiischämischen, angstlösenden, antidepressiven und antiasthenischen Komponenten in dem Spektrum von deren pharmakologischer Aktivität und erlaubt die Verwendung dieser Arzneistoffe als wirksame Präparate insbesondere zur Behandlung von zerebrovaskulären Erkrankungen.

[0105] Während des Tests (zur Messung der Gesamtbindung) wurden 20 µl des Komplexpräparats eine ULD von Anti-S100 + Anti-eNOS oder 10 µl einer ULD von Anti-S100 oder 10 µl einer ULD von Anti-NOS dem Inkubationsmedium zugesetzt. Folglich war die Menge der ULD von Anti-S100 + Anti-eNOS, die beim Testen des Komplexpräparats in die Testvertiefung übertragen worden ist, mit der ULD von Anti-S100 und der ULD von Anti-NOS identisch, die als Monopräparate getestet worden sind, was einen Vergleich der Wirksamkeit des Präparats mit derjenigen von dessen getrennten Komponenten erlaubt. 20 µl und 10 µl potenziertes Wasser wurden in das Inkubationsmedium überführt.

[0106] Ferner wurden 160 µl (etwa 200 µg Protein) eines Jurkat-Zelllinienmembranhomogenisats (menschliche leukämische T-Lymphozytenlinie) und schließlich 20 µl von Tritium-markiertem Radioligand [³H]Pentazocin (15 nm) überführt.

[0107] Zur Messung des nicht-spezifischen Bindens wurden 20 µl von nicht-markiertem Ligand – Haloperidol (10 µM) – in das Inkubationsmedium anstelle der Präparate oder von potenziertem Wasser überführt.

[0108] Die Radioaktivität wurde unter Verwendung eines Szintillometers (Topcount, Packard) und eines Szintillationsgemischs (Microscint 0, Packard) gefolgt von der Inkubation innerhalb von 120 Minuten bei 22°C in 50 mM Tris-HCl-Puffer (pH = 7,4) und Filtration mittels Glasfaserfiltern (GF/B, Packard) gemessen. Das spezifische Binden (während des Tests oder der Kontrolle) wurde als Differenz zwischen dem gesamten Binden (während des Tests oder der Kontrolle) und dem nicht-spezifischen Binden berechnet.

[0109] Die Ergebnisse sind als Prozentsatz der Hemmung des spezifischen Bindens in der Kontrolle (als Kontrolle wurde destilliertes Wasser verwendet) angegeben (Tabelle 1).

Tabelle 1

Testgruppe	Menge pro Testvertiefung	% spezifisches Binden des Radioliganden in der Kontrolle			% Hemmung des Bindens des Radioliganden in der Kontrolle
		1. Test	2. Test	Durchschnitt	
ULD von Anti-S100 + Anti-eNOS	20 µl	48,4	35,5	42,0	58,0
ULD von Anti-S100	10 µl	67,3	63,1	65,2	34,8
ULD von Anti-eNOS	10 µl	147,5	161,1	154,3	-54,3
Potenziertes Wasser	20 µl	98,1	75,8	86,9	13,1
Potenziertes Wasser	10 µl	140,1	106,2	123,2	-23,2

Effekt der Präparate und des potenzierten Wassers auf das Binden des Standardliganden [³H]Pentazocin auf den menschlichen rekombinanten σ1-Rezeptor

Anmerkung: % spezifisches Binden in der Kontrolle = (spezifisches Binden während des Tests/spezifisches Binden in der Kontrolle) · 100%;

% spezifische Bindungshemmung in der Kontrolle = 100% – (spezifisches Binden während des Tests/spezifisches Binden in der Kontrolle) · 100%).

[0110] Die Ergebnisse zeigen, dass eine Hemmung von mehr als 50% signifikante Effekte auf die getesteten Verbindungen darstellt, eine Hemmung von 25% bis 50% bestätigt schwache bis mäßige Effekte, eine Hemmung von weniger als 25% wird als unsignifikanter Effekt der getesteten Verbindung betrachtet und liegt innerhalb des Hintergrundniveaus.

[0111] Daher zeigte dieses Testmodell, dass das Komplexpräparat der ULD von Anti-S100 + Anti-eNOS bei der Hemmung des Bindens des Standardradioliganden [³H]Pentazocin an den menschlichen rekombinanten σ1-Rezeptor effizienter ist als dessen separate Komponenten (ULD von Anti-S100 und ULD von Anti-eNOS); ULD von Anti-S100, das in die Testvertiefung überführt worden ist, nämlich 10 µl, hemmt das Binden des Standardradioliganden [³H]Pentazocin an den menschlichen rekombinanten σ1-Rezeptor, jedoch ist die Intensität des Effekts schwächer als diejenige des Komplexpräparats der ULD von Anti-S100 + Anti-eNOS; ULD von Anti-eNOS, das in die Testvertiefung überführt worden ist, nämlich 10 µl, wies keinen Effekt auf das Binden des Standardradioliganden [³H]Pentazocin an den menschlichen rekombinanten σ1-Rezeptor auf; potenziertes Wasser, das in die Testvertiefung überführt worden ist, nämlich 10 µl oder 20 µl, wies keinen Effekt auf das Binden des Standardradioliganden [³H]Pentazocin an den menschlichen rekombinanten σ1-Rezeptor auf.

Beispiel 2.

[0112] Das folgende Präparat wurde verwendet: 300 mg-Tabletten, die mit einer wässrigalkoholischen Lösung (3 mg/Tablette) der aktivierten potenzierten Form von polyklonalen Kaninchen-Antikörpern gegen Gehirn-spezifisches Protein S-100 (Anti-S100), gereinigt bezüglich Antigen, in ultraniedrigen Dosen imprägniert worden sind, die durch 100¹²- , 100³⁰- 100²⁰⁰-faches Superverdünnen einer Ausgangslösung (mit einer Konzentration von 2,5 mg/ml) erhalten worden sind, äquivalent zu einem Gemisch von zentesimalen homöopathischen Verdünnungen C12, C30, C200; 300 mg-Tabletten, die mit einer wässrigalkoholischen Lösung (6 mg/Tablette) von aktivierten potenzierten Formen von polyklonalen affinitätsgereinigten Kaninchen-Antikörpern gegen Gehirn-spezifisches Protein S-100 (Anti-S100) und gegen eNOS (Anti-eNOS) in ultraniedrigen Dosen imprägniert worden sind (ULD Anti-S-100 + ULD Anti-eNOS), die durch 100¹²- , 100³⁰- , 100²⁰⁰-faches Superverdünnen einer Ausgangslösung (mit einer Konzentration von 2,5 mg/ml) erhalten worden sind, äquivalent zu einem Gemisch von zentesimalen homöopathischen Verdünnungen C12, C30, C200; 300 mg-Tabletten, die mit einer wässrigalkoholischen Lösung (3 mg/Tablette) der aktivierten potenzierten Form von polyklonalem Kaninchen Anti-eNOS, gereinigt bezüglich Antigen, in ultraniedrigen Dosen imprägniert worden sind (ULD Anti-eNOS), die durch 100¹²- , 100³⁰- , 100²⁰⁰-faches Superverdünnen einer Ausgangslösung (mit einer Konzentration von 2,5 mg/ml) erhalten worden sind, äquivalent zu einem Gemisch von zentesimalen homöopathischen Verdünnungen C12, C30, C200; und als Placebo 300 mg-Tabletten, die Hilfsstoffe enthielten: Laktose (Laktosemonohydrat) - 267 mg, mikrokristalline Cellulose - 30 mg, Magnesiumstearat - 3 mg.

[0113] Die Wirksamkeit der untersuchten Arzneistoffe bei der Behandlung eines Schwindelanfalls (Schwindel) und anderer Symptome einer Bewegungssehnsucht wurde mit einem Kinetosemodell oder bezüglich Bewegungssehnsucht/Übelkeit durch Bewegung, die bei verschiedenen vestibulär-vegetativen Störungen auftreten, bewertet. Ein Schwindelanfall ist das typische Anzeichen einer Läsion des vestibulären Analysators unterschiedlicher Genese, einschließlich einer Dysfunktion des vestibulären Nervs und des Innennohrschnecken-Systems, eine Kreislaufstörung im vertebrale-basilären System, eine Pathologie des Zentralnervensystems (ZNS), usw. Ein Schwindelanfall als Manifestation einer Kinetose geht mit anderen vestibulär-vegetativen Störungen einher, die drei Arten von Reaktionen umfassen: vestibulär-motorisch (Nystagmus und Abweichungsreaktion), vestibulär-sensorisch (zusätzlich zu Schwindel bzw. einem Schwindelanfall kann es sich um Nystagmus (oder Postrotationsreaktion), Schutzbewegungen handeln) und vegetativ (Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen, Herzrasen, Wärmegefühl, Schwankungen des Pulses und des Blutdrucks).

[0114] Placebo-kontrollierte Doppelblindvergleichsstudien wurden in parallelen Gruppen durchgeführt, die aus 15 somatisch gesunden Personen bestanden – Männern und Frauen im Alter von 15 bis 60 Jahren (mittleres Alter 33,3 ± 0,75 Jahre) mit einem geringen (n = 5; 33%) oder mittleren (n = 10; 67%) Grad an Bewegungssehnsuchtkontinuität – um die Anti-Bewegungssehnsucht-Eigenschaften von verschiedenen Zusammensetzun-

gen zu testen. Der Gruppe I wurde ULD Anti-S100 + Anti-eNOS verabreicht, der Gruppe 2 wurde ULD Anti-S100 verabreicht und der Gruppe 3 wurde Anti-eNOS verabreicht.

[0115] Zur Simulation des Zustands der Bewegungskrankheit und zur Bewertung der Effektivität der untersuchten Arzneistoffe wurde das am besten geeignete und anerkannte Kinetosemodell – der Test mit einem kontinuierlichen kumulativen Effekt von Beschleunigung durch Coriolis (CCEAC) – verwendet. Die Anfangstoleranz des CCEAC-Tests in allen Studienpersonen betrug nicht mehr als 5 Minuten. Vestibular-vegetative Störungen, die durch den kinetischen Effekt provoziert wurden (CCEAC), wurden unter Verwendung eines Komplexes von diagnostischen Verfahren aufgezeichnet, einschließlich Untersuchung der Person, quantitative Bewertung von Störungen der vestibular-vegetativen Sensibilität (Halle-Skala), Analyse von Schwankungen der Herzfrequenz (HRV) und Selbsteinschätzung des funktionellen Zustands (WBAM – Wohlbefinden, Aktivität und Stimmung). Als Kriterien der Effizienz der durchgeföhrten Therapie wurden die Dynamik der Toleranz und das Ausmaß des Erholungszeitraums bei einer kinetischen Beeinflussung bewertet sowie die Veränderung der Belege der Indizes von sensorisch-motorischen Reaktionen (Nystagmus), der HRV-Indizes (unter Verwendung des Biocom Wellness Scan-Systems, entwickelt von AWS, LLC, gemäß dem „International Standard of European Cardiologists Association“ und der „North American Electrophysiology Association“) und von WBAM-Daten. Die Sicherheitskriterien waren Charakter, Belege und Bedingungen des Auftretens von möglicherweise nachteiligen Effekten (AE) in dem Behandlungszeitraum im Zusammenhang mit der Einnahme des Medikaments; der Einfluss von untersuchten Arzneistoffen für Indizes, welche die Funktion des Zentralnervensystems (ZNS) charakterisieren (Reaktion auf einen sich bewegenden Gegenstand (RMO)), die Zeit für eine einfache motorische Reaktion (TSMR); die Dynamik von physikalischen und funktionellen Faktoren (Herzfrequenz (HR), systolischer und diastolischer Blutdruck (SBP, DBP), Stange-Test, Übungstoleranz (Index des Harvard-Schritttests). Die Sicherheit wurde nach der Verabreichung einer Einzeldosis und nach einer 7-tägigen Verabreichung der Kombination ULD Anti-S-100 und ULD Anti-eNOS bewertet.

[0116] Alle Personen hatten während 1 Monat, bevor sie in die Studie einbezogen wurden, keinerlei Arzneistoffe eingenommen. Nach dem Screening wurden die Personen in 4 Gruppen randomisiert (Gruppe 1 - ULD Anti-S100 + Anti-eNOS, Gruppe 2 - ULD Anti-S100, Gruppe 3 - ULD Anti-eNOS und Gruppe 4 - Placebo).

[0117] Am ersten Tag der Studie (Visite 1) wurden die ursprünglichen funktionellen und psychophysiologischen Zustände der Personen aufgezeichnet, den Personen wurden dann 5 Tabletten der jeweiligen ULD-Antikörper verabreicht, worauf der CCEAC-Test durchgeführt wurde. Die Dauer des Tests wurde aufgezeichnet; vegetativ-vestibuläre Störungen und AE's, die mit der Bewegungskrankheit zusammenhängen, wurden mit Hilfe einer komplexen diagnostischen Untersuchung erfasst. In den nächsten 2 bis 6 Tagen wurde den Personen 1 Tablette des vorgegebenen Arzneistoffs dreimal täglich verabreicht. Am 7. Tag (Visite 2) wurde den Personen die gleiche Dosierung wie am ersten Tag (Visite 1) verabreicht. Der Komplex der diagnostischen Untersuchungen wurde vor und nach dem CCEAC-Test durchgeführt. Die Studie wurde so organisiert, dass das Studienpersonal nur mit einer Person arbeitete. Die Studie wurde parallel und derart in der ersten Tageshälfte durchgeführt, dass in der Regel 4 Personen am Tag, eine Person für Arzneistoff oder Placebo, teilnahmen. Die nächsten drei Wochen waren ein Auswaschzeitraum, an dessen Ende der neue Arzneistoff oder Placebo an Personen jeder Gruppe verabreicht wurde; der Zyklus der Studie wurde wiederholt (Visite 1, die fortlaufende Einnahme eines Arzneistoffs, Visite 2). Folglich nahm jede Person während der Studie an vier Zyklen der Studie teil. D. h., jede Person nahm in jeder Gruppe mit einem dreiwöchigen Auswaschzeitraum zwischen jedem Zyklus teil. Dies ermöglichte dem Forscher, den Einfluss von individuellen Besonderheiten einer Testperson auf den Behandlungseffekt auszugleichen. Die Analyse der Arzneistoffeffizienz wurde mit den Daten aller Testpersonen durchgeführt, die den vollständigen Verlauf der untersuchten Arzneistoffeinnahme gemäß dem Studienprotokoll ($n = 15$) abgeschlossen hatten.

[0118] Die Belegfaktoren von Symptomen der Bewegungskrankheit (Schwindel, Übelkeit, Inaktivität, Hautblässe, Schwitzen, usw.) nach einer kinetischen Einwirkung (CCEAC) gegen den Hintergrund der eintägigen Einnahme der untersuchten Arzneistoffe zeigten, dass alle Studienpersonen etwa den gleichen Zustand der Bewegungskrankheit erreicht hatten, soweit die Belege der bewerteten Symptome einer vegetativen Dysfunktion auf der Halle-Skala durch den Arzt bzw. Forscher sich in allen Gruppen nicht signifikant unterschied (Tabelle 2, Visite 1). Die kinetische Einwirkung, die ähnliche Symptome der Bewegungskrankheit verursacht, war jedoch in den vier Gruppen verschieden und von dem Arzneistoff abhängig, der durch die Personen der Studie eingenommen worden ist (Tabelle 3, Visite 1).

[0119] Ein eintägiges Einnehmen des ULD Anti-S100 + Anti-eNOS-Präparats führte zu dem deutlichsten Anti-Bewegungskrankheit-Effekt, der sich nicht nur in einer signifikant längeren Zeittoleranz bei dem CCEAC-Test zeigte ($104,10 \pm 13,14$ Sekunden gegenüber $68,50 \pm 6,57$ Sekunden - in der Gruppe von ULD Anti-S100; 75,

$00 \pm 6,79$ Sekunden, - in der Gruppe von ULD anti-eNOS und $61,30 \pm 3,15$ Sekunden, - in the Placebogruppe), sondern auch in der kürzesten Nystagmuszeit ($9,90 \pm 1,20$ Sekunden gegenüber $13,50 \pm 1,51; 16,10 \pm 1,68$ bzw. $13,30 \pm 1,12$ Sekunden) und in einer maximal schnellen Erholung ($96,90 \pm 13,54$ Sekunden gegenüber $194,20 \pm 18,45; 202,50 \pm 21,72$ bzw. $241,70 \pm 38,41$ Sekunden).

[0120] In etwa ähnliche Indizes wurden bei der Visite 2 nach dem fortlaufenden Einnehmen von Arzneistoffen festgestellt. Um ähnliche Symptome der Bewegungskrankheit zu erreichen (Tabelle 2, Visite 2), wurde die längste Zeit der kinetischen Einwirkung auf die Personen angewandt, welche die Zusammensetzung von ULD Anti-S100 + Anti-eNOS für 7 Tage erhalten haben (Tabelle 3, Visite 2). Der am meisten ausgeprägte Anti-Bewegungskrankheit-Effekt der Zusammensetzung von ULD Anti-S100 + Anti-eNOS zeigte sich in einer signifikant kürzeren Nystagmuszeit ($9,50 \pm 1,38$ Sekunden, $p < 0,01$) und einer signifikant kürzeren Dauer des Erholungszeitraums ($117,90 \pm 15,65$ Sekunden, $p < 0,01$). Das Monokomponentenpräparat ULD Anti-S100 wies eine Anti-Bewegungskrankheit-Wirkung in Form von besseren Toleranzindizes des CCEAC-Tests, Erholungszeit des Nystagmus und Erholung als in der Placebogruppe auf (Tabelle 3, Visiten 1 und 2), jedoch war die Wirksamkeit von ULD Anti-S100 schlechter als die Zusammensetzung von ULD Anti-S100 + Anti-eNOS. Das Monokomponentenpräparat ULD Anti-eNOS zeigte keinerlei Anti-Bewegungskrankheit-Effekt, da die Ergebnisse der CCEAC-Tests und der anschließende Erholungszeitraum keine signifikante Differenz zu der Placebogruppe aufwiesen (Tabelle 3, Visiten 1 und 2). Vergleichsanalysen der Indizes des CCEAC-Tests in den Gruppen von ULD Anti-S100 + Anti-eNOS und ULD Anti-S100 bei einer eintägigen Einnahme der Arzneistoffe haben gezeigt, dass die Zugabe von ULD Anti-eNOS die Toleranz des kinetischen Effekts um 52% erhöhte, die Nystagmuszeit um 27% verminderte und zur Verminderung des Erholungszeitraums nach dem Ende des kinetischen Effekts um 50%, einschließlich der Dauer des Schwindels um 49%, verminderte. Der größte Beitrag der Komponente von ULD Anti-eNOS für die Wirksamkeit des kombinierten Präparats (Zusammensetzungen von ULD Anti-S100 + Anti-eNOS) bei der fortlaufenden Einnahme eines Arzneistoffs zeigte sich jedoch in einem Wert von mehr als 30% des Ergebnisses, das in der Gruppe von ULD Anti-S100 erreicht worden ist, durch Faktoren der Toleranz des kinetischen Effekts und der Nystagmusdauer (in jedem der Parameter).

[0121] Darüber hinaus lag die Verstärkung des Effekts bei der Visite 2 durch die Toleranzindizes des CCEAC-Tests und der Dauer des Nystagmus in Bezug auf Daten der Visite 1 in einem größeren Ausmaß vor, wenn die Zusammensetzung ULD Anti-S100 + Anti-eNOS im Vergleich zu dem Monokomponentenpräparat ULD Anti-S100 betrachtet wird, wie es sich durch die Veränderung dieser Indizes um 30% und 4% zeigt (gegenüber 21% und 0% in der ULD Anti-S100-Gruppe). Bei der Bewertung der Wirksamkeit der Anti-Bewegungskrankheit-Eigenschaften von Arzneistoffen wurde der mögliche Einfluss von Arzneistoffen auf die Stabilität des autonomen Nervensystems (ANS) besonders beachtet, insbesondere die Verschiebung des Gleichgewichts zwischen dessen sympathischen und parasympathischen Teilen.

[0122] Zu diesem Zweck wurden bei jeder Visite HRV-Parameter im Ruhezustand und wenn die funktionellen Tests (Atmungstest und orthostatischer Test) durchgeführt wurden, analysiert.

Tabelle 2

Indizes der Halle-Skala abhängig von dem verabreichten Präparat nach der Durchführung des CCEAC-Tests

Präparat	Halle-Skala (Punkte)	
	Visite 1 (eintägige Einnahme) (n = 15; M ± SE)	Visite 2 (fortlaufende Einnahme) (n = 15; M ± SE)
ULD Anti-S100 + Anti-eNOS	$12,00 \pm 0,63$	$12,30 \pm 0,59$
ULD Anti-S100	$13,30 \pm 0,65$	$12,30 \pm 0,46$
ULD Anti-eNOS	$13,10 \pm 0,78$	$12,00 \pm 0,55$
Placebo	$13,40 \pm 0,77$	$13,30 \pm 0,45$

Tabelle 3

Dynamik von Indizes des CCEAC-Tests abhängig von dem verabreichten Präparat

Präparat	Visite 1 (eintägige Einnahme)		
	Toleranz des CCEAC-Tests, Sekunden (n = 15; M ± SD)	Nystagmuszeit, Sekunden (n = 15; M ± SD)	Erholungszeit, Sekunden (n = 15; M ± SD)
ULD Anti-S100 + Anti-eNOS	104,10 ± 13,14**	9,90 ± 1,20*	96,90 ± 13,54***
ULD Anti-S100	68,50 ± 6,57×	13,50 ± 1,51	194,20 ± 18,45×××
ULD Anti-eNOS	75,00 ± 6,79	16,10 ± 1,68	202,50 ± 21,72×××
Placebo	61,30 ± 3,15	13,30 ± 1,12	241,70 ± 38,41
P-Wert im Kruskal-Wallis-Test ¹	0,0182	0,0658	0,0001
Visite 2 (fortlaufende Einnahme)			
ULD Anti-S100 + Anti-eNOS	134,70 ± 20,24**	9,50 ± 1,38**	117,90 ± 15,65**
ULD Anti-S100	82,70 ± 10,33	13,50 ± 1,69	167,50 ± 14,72*
ULD Anti-eNOS	74,30 ± 9,49×	17,30 ± 2,40	209,20 ± 21,62××
Placebo	63,70 ± 3,91	15,00 ± 1,47	199,60 ± 31,19
P-Wert im Kruskal-Wallis-Test ¹	0,0341	0,0244	0,0061

Anmerkungen: ¹ Zur Bestimmung einer signifikanten Differenz zwischen Gruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Wenn der Test eine signifikante Differenz von $p < 0,05$ zeigte, wurde zum Vergleich von Gruppen der Mann-Whitney-Test verwendet.

* Signifikante Differenz im Vergleich zu Placebo, $p < 0,05$;

** Signifikante Differenz im Vergleich zu Placebo, $p < 0,01$;

*** Signifikante Differenz im Vergleich zu Placebo, $p < 0,001$.

× Signifikante Differenz im Vergleich zu ULD Anti-S100 + Anti-eNOS, $p < 0,05$;

×× Signifikante Differenz im Vergleich zu ULD Anti-S100 + Anti-eNOS, $p < 0,01$;

××× Signifikante Differenz im Vergleich zu ULD Anti-S100 + Anti-eNOS, $p < 0,001$.

[0123] Die Analyse der HRV im Ruhezustand (in sitzender Position) vor und nach dem CCEAC-Test (Tabelle 4) hat gezeigt, dass Personen, die Arzneistoffe der Studie erhielten, eine Tendenz zu einer erhöhten SDNN-Rate aufwiesen, die einen Anstieg der Herzfrequenzschwankungen aufgrund eines parasympathischen Einflusses auf den Herzrythmus zeigte. Als Reaktion auf einen kinetischen Effekt in allen Behandlungsgruppen nahm der Wert von RMS-SD zu, was die Aktivität der parasympathischen Komponente der autonomen Regulation charakterisiert. Die Gruppen, welche die Zusammensetzung ULD Anti-S100 + Anti-eNOS und ULD Anti-S100 erhielten, zeigten eine Zunahme von HF, was auch eine Verschiebung des autonomen Gleichgewichts in die Richtung einer parasympathischen Verknüpfung zeigte. Folglich lag nach der Durchführung der CCEAC-Tests in allen Gruppen eine Zunahme der parasympathischen Effekte auf die Herzfrequenz vor.

Tabelle 4

Die HRV-Parameter der Studienteilnehmer im Ruhezustand vor und nach der kinetischen Einwirkung

Parameter	Visite 1 (eintägige Einnahme)		Visite 2 (fortlaufende Einnahme)	
	Nach der Arzneistoffeinnahme	Nach dem CCEAC-Test	Nach der Arzneistoffeinnahme	Nach dem CCEAC-Test
ULD Anti-S100 + Anti-eNOS-Gruppe (M ± SD)				
SDNN, ms	57,7 ± 5,51	68,2 ± 7,42	59,4 ± 5,03	65,6 ± 4,66

RMSSD, ms	$43,1 \pm 6,77$	$51,4 \pm 9,22$	$47,0 \pm 6,21$	$47,6 \pm 5,33$
TP, ms ²	$979,0 \pm 186,06$	$1678,3 \pm 397,11\#$	$1067,2 \pm 167,24$	$1381,0 \pm 166,30$
LF, ms ²	$437,5 \pm 709,6$	$709,6 \pm 178,72$	$391,9 \pm 75,61$	$588,5 \pm 87,48$
HF, ms ²	$171,5 \pm 51,08$	$228,4 \pm 76,79$	$206,5 \pm 58,32$	$218,5 \pm 43,96$
LF/HF, c. u.	$4,2 \pm 0,82$	$4,9 \pm 0,83$	$3,3 \pm 0,83$	$4,2 \pm 0,91$
ULD Anti-S100-Gruppe (M ± SD)				
SDNN, ms	$60,9 \pm 4,62$	$70,9 \pm 5,90$	$59,1 \pm 4,80$	$68,8 \pm 4,87$
RMSSD, ms	$44,3 \pm 5,39$	$50,6 \pm 6,56$	$42,4 \pm 4,63$	$47,8 \pm 5,57$
TP, ms ²	$832,2 \pm 124,93^*$	$1342,8 \pm 217,09$	$841,4 \pm 149,93$	$1288,0 \pm 163,52\#$
LF, ms ²	$315,2 \pm 52,38^*$	$550,9 \pm 72,44\#$	$313,6 \pm 66,71$	$540,7 \pm 87,57\#$
HF, ms ²	$151,4 \pm 41,19$	$247,0 \pm 69,53\#$	$138,3 \pm 38,42$	$187,1 \pm 39,80$
LF/HF, c. u.	$3,0 \pm 0,54$	$4,0 \pm 0,72$	$2,8 \pm 0,53$	$4,0 \pm 0,52$
ULD Anti-eNOS-Gruppe (M ± SD)				
SDNN, ms	$67,4 \pm 7,73$	$78,6 \pm 6,14$	$65,8 \pm 8,68$	$69,0 \pm 5,23$
RMSSD, ms	$53,0 \pm 8,86$	$58,4 \pm 7,68$	$59,6 \pm 12,45$	$52,2 \pm 5,30$
TP, ms ²	$1307,8 \pm 324,24$	$1841,1 \pm 359,79\#$	$1232,3 \pm 292,51$	$1275,4 \pm 172,47$
LF, ms ²	$576,5 \pm 167,07$	$849,9 \pm 194,2\#$	$527,2 \pm 167,07$	$562,1 \pm 89,38$
HF, ms ²	$313,3 \pm 139,90$	$285,3 \pm 65,92$	$218,9 \pm 74,78$	$216,3 \pm 63,72$
LF/HF, c. u.	$3,6 \pm 0,87$	$3,9 \pm 0,82$	$3,7 \pm 1,14$	$3,8 \pm 0,58$
Placebogruppe (M ± SD)				
SDNN, ms	$64,6 \pm 6,10$	$75,7 \pm 6,42$	$61,1 \pm 6,72$	$70,8 \pm 6,79$
RMSSD, ms	$50,9 \pm 7,74$	$53,1 \pm 6,62$	$44,6 \pm 6,63$	$44,3 \pm 5,31$
TP, ms ²	$1062,2 \pm 150,02$	$1917,8 \pm 318,96\#$	$898,8 \pm 169,62$	$1418,5 \pm 227,59\#$
LF, ms ²	$440,6 \pm 77,30$	$832,4 \pm 181,15$	$334,8 \pm 75,94$	$611,4 \pm 113,64\#$
HF, ms ²	$253,9 \pm 59,95$	$266,7 \pm 61,94$	$166,0 \pm 48,14$	$174,1 \pm 44,96$
LF/HF, c. u.	$3,4 \pm 0,72$	$5,0 \pm 1,33$	$3,4 \pm 0,93$	$4,8 \pm 0,83$

Anmerkung: * Signifikante Differenz im Vergleich zu Placebo, $p \leq 0,05$;

Signifikante Differenz im Vergleich zu Grundwertparametern, $p \leq 0,05$.

[0124] Die Analyse der HRV in Übergangszuständen zeigte, dass die eintägige Einnahme der Zusammensetzung ULD Anti-S100 + Anti-eNOS die Reaktionszeit ($13,9 \pm 1,14$; $p \leq 0,05$) und die Stabilisierungszeit ($24,2 \pm 1,28$; $p \leq 0,05$) im Vergleich mit dem ULD Anti-S100 und Placebo erhöhte (Tabelle 5). Die gleichen Faktoren überstiegen den Wert der Placebogruppe und nach dem kinetischen Effekt, was den positiven Effekt des kombinierten Arzneistoffs auf die Reaktivität des ANS zeigte (Erhöhung der Toleranz gegenüber Veränderungen der Körperposition). Die geringste Differenz zwischen der maximalen und der minimalen Herzfrequenz in dem Atmungstest (Tabelle 6) bestätigte ein besseres Gleichgewicht der zwei Teile des ANS nach dem Einnehmen einer Eintages-Zusammensetzung ULD Anti-S100 + Anti-eNOS ($25,1 \pm 2,66$ Schläge/min, $p \leq 0,05$). Nach dem Ende von einer Woche Therapie zeigt sich der stabilisierende Effekt auf das Gleichgewicht des ANS nach dem CCEAC-Test (mit orthostatischem Test und Atmungstest) auch in der Gruppe, die ULD Anti-S100 + Anti-eNOS erhalten hat (Tabellen 5 und 6).

Tabelle 5

Die HRV-Parameter von Teilnehmern der Studie im orthostatischen Test vor und nach der kinetischen Einwirkung

Parameter	Visite 1 (eintägige Einnahme)		Visite 2 (fortlaufende Einnahme)	
	Nach der Arzneistoffeinnahme	Nach dem CCEAC-Test	Nach der Arzneistoffeinnahme	Nach dem CCEAC-Test
ULD Anti-S100 + Anti-eNOS (M ± SD)-Gruppe				
Übungsreaktion, c. u.	1,30 ± 0,06	1,40 ± 0,04	1,30 ± 0,06	1,40 ± 0,06
Reaktionszeit, s	13,9 ± 1,14*×	12,7 ± 1,24*	11,8 ± 0,57	11,7 ± 1,09
Stabilisierungszeit, s	24,2 ± 1,28*×	21,9 ± 1,44*	20,6 ± 0,74	22,4 ± 1,44*×
ULD Anti-S100 (M ± SD)-Gruppe				
Übungsreaktion, c. u.	1,40 ± 0,04	1,30 ± 0,04	1,30 ± 0,04	1,30 ± 0,05
Reaktionszeit, s	7,60 ± 1,05	10,6 ± 1,55	9,7 ± 1,21	10,0 ± 1,73
Stabilisierungszeit, s	15,1 ± 1,16*	18,3 ± 1,43	18,0 ± 1,18	18,0 ± 1,80
ULD Anti-eNOS (M ± SD)-Gruppe				
Übungsreaktion, c. u.	1,30 ± 0,04	1,30 ± 0,04	1,50 ± 0,12	1,30 ± 0,04
Reaktionszeit, s	8,20 ± 0,94	9,10 ± 1,12	9,2 ± 0,77	8,3 ± 0,70
Stabilisierungszeit, s	16,5 ± 1,02	17,1 ± 1,33	19,0 ± 2,04	16,7 ± 0,98
Placebogruppe (M ± SD)-Gruppe				
Übungsreaktion, c. u.	1,30 ± 0,04	1,30 ± 0,04	1,40 ± 0,06	1,30 ± 0,06
Reaktionszeit, s	9,5 ± 1,28	8,1 ± 0,90	10,4 ± 1,58	8,8 ± 1,09
Stabilisierungszeit, s	18,3 ± 0,94	16,8 ± 1,09	18,0 ± 1,37	16,5 ± 1,11

Anmerkung: * Signifikante Differenz im Vergleich zu Placebo, $p \leq 0,05$;

× Signifikante Differenz im Vergleich zu ULD Anti-S100, $p \leq 0,05$.

Tabelle 6

Die HRV-Parameter von Teilnehmern der Studie beim Atmungstest vor und nach der kinetischen Einwirkung

Parameter	Visite 1 (eintägige Einnahme)		Visite 2 (fortlaufende Einnahme)	
	Nach der Arzneistoffeinnahme	Nach dem CCEAC-Test	Nach der Arzneistoffeinnahme	Nach dem CCEAC-Test
ULD Anti-S100 + Anti-eNOS (M ± SD)-Gruppe				
Korrelation max. HR/min. HR, c. u.	1,5 ± 0,05*	1,5 ± 0,06	1,5 ± 0,05	1,5 ± 0,05
Differenz max. HR – min. HR, Schläge/min	25,1 ± 2,66*	26,5 ± 2,77	26,5 ± 2,37	24,9 ± 2,24*
ULD Anti-S100 (M ± SD)-Gruppe				

Korrelation max. HR/min. HR, c. u.	$1,5 \pm 0,06$	$1,6 \pm 0,05$	$1,5 \pm 0,04$	$1,6 \pm 0,06$
Differenz max. HR – min. HR, Schläge/min	$27,7 \pm 2,68$	$27,2 \pm 2,40$	$25,7 \pm 2,24$	$26,9 \pm 2,67$
ULD Anti-eNOS (M ± SD)-Gruppe				
Korrelation max. HR/min. HR, c. u.	$1,5 \pm 0,05$	$1,5 \pm 0,04$	$1,5 \pm 0,06$	$1,6 \pm 0,05$
Differenz max. HR – min. HR, Schläge/min	$26,7 \pm 2,44$	$26,2 \pm 2,04$	$27,7 \pm 2,47$	$27,3 \pm 2,12$
Placebogruppe (M ± SD)				
Korrelation max. HR/min. HR, c. u.	$1,6 \pm 0,07$	$1,6 \pm 0,06$	$1,5 \pm 0,05$	$1,6 \pm 0,05$
Differenz max. HR – min. HR, Schläge/min	$31,2 \pm 3,06$	$28,2 \pm 2,50$	$27,7 \pm 2,37$	$29,2 \pm 2,44$

Anmerkung: * Signifikante Differenz im Vergleich zu Placebo, $p \leq 0,05$;

[0125] Die Ergebnisse der Selbsteinschätzung des funktionellen Zustands (Wohlbefinden, Aktivität, Stimmung) der Personen, die durch die Teilnehmer der Studie nach der Simulation der Bewegungskrankheit (CCEAC-Tests), zu Beginn und am Ende der Therapie durchgeführt worden ist, zeigten, dass die Personen aller Gruppen für jeden der Parameter "durchschnittliche" Punkte vergeben haben (Tabelle 7). Folglich war die CCEAC-Toleranz vor dem Hintergrund der Arzneistoffeinnahme zufriedenstellend. Die höchsten Anstiegsraten verglichen mit den Daten der Placebogruppe am Ende des 7. Tages der Einnahme (mehr als 10%) wurden in der Gruppe der Zusammensetzung ULD Anti-S100 + Anti-eNOS festgestellt.

Tabelle 7

Die Dynamik von Parametern der Selbsteinschätzung des funktionellen Zustands (Wohlbefinden – Aktivität – Stimmung) von Teilnehmern der Studie

Parameter	Visite 1 (eintägige Einnahme)	Visite 2 (fortlaufende Einnahme)
ULD Anti-S100 + Anti-eNOS (M ± SE)-Gruppe		
Wohlbefinden	$4,3 \pm 0,26$	$4,6 \pm 0,27$
Aktivität	$4,2 \pm 0,20$	$4,2 \pm 0,22$
Stimmung	$5,0 \pm 0,16$	$5,2 \pm 0,13$
ULD Anti-S100 (M ± SE)-Gruppe		
Wohlbefinden	$3,7 \pm 0,21$	$4,3 \pm 0,22$
Aktivität	$3,6 \pm 0,17$	$4,0 \pm 0,19$
Stimmung	$4,5 \pm 0,16$	$4,9 \pm 0,19$
ULD Anti-eNOS (M ± SE)-Gruppe		
Wohlbefinden	$3,9 \pm 0,25$	$4,1 \pm 0,26$
Aktivität	$3,8 \pm 0,25$	$3,9 \pm 0,23$
Stimmung	$4,4 \pm 0,19$	$4,6 \pm 0,19$
Placebogruppe (M ± SE)		

Wohlbefinden	$4,0 \pm 0,24$	$4,0 \pm 0,24$
Aktivität	$3,8 \pm 0,20$	$3,7 \pm 0,26$
Stimmung	$4,3 \pm 0,20$	$4,7 \pm 0,24$

[0126] Die Sicherheitsanalyse umfasste Daten von allen Personen, die an der Studie teilgenommen haben. Während des Untersuchungszeitraums wurde eine gute Verträglichkeit von untersuchten Präparaten festgestellt. Es wurden keine nachteiligen Ereignisse im Zusammenhang mit der Verabreichung von Arzneistoff festgestellt. Alle Personen der untersuchten Gruppen schlossen die Behandlung unter den Bedingungen ab, die vom Studienprotokoll festgelegt waren; es gab keine Personen, die früh aufhörten.

[0127] Gemäß den Ergebnissen der physikalischen Untersuchung, welche die Indikatoren der Herzfrequenz, des systolischen und des diastolischen Blutdrucks umfasste, und gemäß den Harvard-Schritttestdaten wurden bei den Personen keinerlei Anomalien während der Studie aufgezeichnet (Tabelle 8). Alle identifizierten Veränderungen lagen nicht außerhalb der normalen Bereiche. In diesem Fall gaben subjektiv alle Personen ein zufrieden stellendes Wohlbefinden an.

Tabelle 8

Die Dynamik von physikalischen Parametern und der Übungstoleranz
von Teilnehmern der Studie vor und nach der kinetischen Einwirkung

Parameter	Visite 1 (eintägige Einnahme)		Visite 2 (fortlaufende Einnahme)	
	Nach der Arzneistoffeinnahme	Nach dem CCEAC-Test	Nach der Arzneistoffeinnahme	Nach dem CCEAC-Test
ULD Anti-S100 + Anti-eNOS (M ± SE)-Gruppe				
HR (Schläge/min)	$74,6 \pm 3,36$	$68,4 \pm 3,67$	$74,1 \pm 3,10$	$67,7 \pm 2,62$
Systolischer Blutdruck (mmHg)	$123,4 \pm 2,83$	$125,9 \pm 4,08$	$121,8 \pm 2,65$	$128,3 \pm 4,25$
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	$74,0 \pm 3,09$	$79,3 \pm 2,62$	$76,2 \pm 2,43$	$80,3 \pm 3,30$
Schritttest-Index	-	$53,6 \pm 2,60$	-	$52,3 \pm 2,09$
ULD Anti-S100 (M ± SE)-Gruppe				
HR (Schläge/min)	$73,5 \pm 2,57$	$69,7 \pm 2,78$	$72,1 \pm 2,84$	$67,7 \pm 2,39$
Systolischer Blutdruck (mmHg)	$127,5 \pm 2,55$	$133,5 \pm 4,77$	$127,1 \pm 2,55$	$129,9 \pm 5,06$
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	$75,5 \pm 2,65$	$82,6 \pm 3,31$	$74,9 \pm 2,41$	$82,3 \pm 3,19$
Schritttest-Index	-	$50,6 \pm 1,71$	-	$53,0 \pm 1,63$
ULD Anti-eNOS (M ± SE)-Gruppe				
HR (Schläge/min)	$76,5 \pm 2,59$	$67,3 \pm 1,98$	$77,3 \pm 2,02$	$70,1 \pm 3,23$
Systolischer Blutdruck (mmHg)	$127,3 \pm 3,14$	$131,5 \pm 5,16$	$123,5 \pm 3,06$	$129,3 \pm 4,13$
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	$75,2 \pm 2,24$	$80,3 \pm 2,66$	$73,9 \pm 2,83$	$81,0 \pm 3,22$
Schritttest-Index	-	$51,8 \pm 2,12$	-	$51,2 \pm 2,21$
Placebogruppe (M ± SE)				
HR (Schläge/min)	$74,5 \pm 2,78$	$68,9 \pm 3,46$	$73,9 \pm 3,23$	$72,3 \pm 3,58$
Systolischer Blutdruck (mmHg)	$125,3 \pm 3,30$	$133,3 \pm 4,73$	$124,3 \pm 2,83$	$126,9 \pm 3,95$

Diastolischer Blutdruck (mmHg)	76,2 ± 2,15	81,7 ± 2,83	75,4 ± 1,86	79,7 ± 3,03
Schritttest-Index	-	50,0 ± 2,03	-	50,1 ± 1,99

[0128] Zusätzlich zu den hämodynamischen Parametern wurden zur Bewertung der Sicherheit der untersuchten Arzneistoffe und deren möglicher negativer Einfluss auf die Funktionen der zentralen Nerven die folgenden physiologischen Parameter in Personen untersucht: (RMO (Reaktion auf einen sich bewegenden Gegenstand), SMRT (einfache motorische Reaktionszeit), RA (Aufmerksamkeitsbereich), Aufmerksamkeitsspanne (AS) und Aufmerksamkeitsstabilitätsfaktor (ASF)). Darüber hinaus wurde der Stange-Test durchgeführt, um die Toleranz gegenüber Hypoxie zu bewerten.

[0129] Gemäß den erhaltenen Ergebnissen (Tabelle 9) hatte weder die eintägige Arzneistoffeinnahme noch die fortlaufende Arzneistoffeinnahme einen signifikanten Effekt auf die abgeschätzten Parameter. Indizes der sensorischen motorischen Koordination (SMRT, RMO) unterschieden sich nicht von den Ergebnissen der Placebogruppe vor und nach dem CCEAC-Test bei beiden Visiten. Studiendaten solcher komplizierten Funktionen wie dem Volumen und der Aufmerksamkeitsstabilität zeigten, dass die untersuchten Arzneistoffe sowohl vor als auch nach dem CCEAC-Test den Grad der Konzentration nicht veränderten und die Aufmerksamkeitsverschiebung nicht von derjenigen der Placebogruppe verschieden ist.

[0130] Die Analyse der Standardübungstests mit einem Anhalten der Atmung zeigte eine Tendenz zu einer Erhöhung der Toleranz gegenüber Hypoxie durch die Personen (Tabelle 9). Wenn die Atmung angehalten wurde, wurde die Dauer des Stange-Tests nach der Einnahme aller Studienarzneistoffe länger. Jedoch zeigte nur die Einnahme der Kombinationszusammensetzung ULD Anti-S100 + Anti-eNOS eine signifikant längere Zeit des Anhaltens der Atmung nach dem kinetischen Effekt (68,1 ± 18,8 Sekunden als Grundwert und 91,7 ± 27,4 Sekunden nach dem CCEAC-Test; $p < 0,05$). Die Erhöhung der Toleranz gegenüber Hypoxie wurde ebenfalls festgestellt, wenn der Gench-Test (Stange-Test) (Anhalten der Atmung beim Ausatmen, $P > 0,05$) verwendet wurde.

Tabelle 9

Die Dynamik von Parametern des psycho-physiologischen Zustands
von Teilnehmern an der Studie vor und nach der kinetischen Einwirkung

Parameter	Visite 1 (eintägige Einnahme)		Visit 2 (fortlaufende Einnahme)	
	Nach der Arzneistoffeinnahme	Nach dem CCEAC-Test	Nach der Arzneistoffeinnahme	Nach dem CCEAC-Test
ULD Anti-S100 + Anti-eNOS (M ± SE)-Gruppe				
SMRT	257,5 ± 8,67	268,9 ± 10,18	269,6 ± 9,75	279,9 ± 12,24
RMO, c. u.	50,1 ± 3,92	49,5 ± 4,50	47,3 ± 4,86	47,0 ± 3,54
RMO, % Zieltreffer	30 ± 0,95	4,5 ± 1,15	5,3 ± 1,58	4,0 ± 1,11
AS, s	5,2 ± 0,34	5,2 ± 0,35	5,2 ± 0,41	5,1 ± 0,40
Aufmerksamkeitsbereich, s	41,7 ± 2,36	39,9 ± 2,38	38,1 ± 2,17	37,5 ± 2,04
ASF	17,4 ± 1,66	17,2 ± 1,51	18,0 ± 1,71	18,8 ± 1,72
Stange-Test	68,1 ± 4,85	91,7 ± 7,07*	71,8 ± 6,02	85,5 ± 9,36
Gench-Test	47,1 ± 4,03	50,1 ± 3,94	46,7 ± 3,28	48,1 ± 4,52
ULD Anti-S100 (M ± SE)-Gruppe				
SMRT	258,9 ± 9,95	282,4 ± 13,56	268,4 ± 11,37	279,1 ± 9,20
RMO, c. u.	58,1 ± 6,40	57,5 ± 6,34	55,1 ± 5,06	53,8 ± 5,02
RMO, % Zieltreffer	3,7 ± 1,50	2,0 ± 0,82	2,3 ± 0,83	5,0 ± 1,69
AS, s	6,0 ± 0,40	6,4 ± 0,52	6,2 ± 0,42	6,0 ± 0,41

Aufmerksamkeitsbereich, s	$42,6 \pm 2,68$	$42,1 \pm 2,27$	$42,7 \pm 2,30$	$41,9 \pm 2,52$
ASF	$14,5 \pm 1,16$	$14,9 \pm 1,26$	$15,3 \pm 1,13$	$15,4 \pm 1,18$
Stange-Test	$59,0 \pm 4,09$	$72,6 \pm 6,19$	$64,5 \pm 4,93$	$75,9 \pm 5,67$
Gench-Test	$47,1 \pm 4,48$	$49,4 \pm 4,69$	$48,3 \pm 4,30$	$48,8 \pm 4,14$
ULD Anti-eNOS (M ± SE)-Gruppe				
SMRT	$257,7 \pm 8,49$	$279,4 \pm 14,23$	$266,7 \pm 13,19$	$275,5 \pm 11,44$
RMO, c. u.	$48,3 \pm 3,67$	$51,9 \pm 4,39$	$52,5 \pm 4,79$	$49,6 \pm 4,22$
RMO, % Zieltreffer	$2,3 \pm 0,83$	$2,0 \pm 0,82$	$3,3 \pm 1,26$	$5,7 \pm 1,68$
AS, s	$5,9 \pm 0,25$	$6,0 \pm 0,34$	$5,5 \pm 0,24$	$5,9 \pm 0,33$
Aufmerksamkeitsbereich, s	$41,9 \pm 2,10$	$43,8 \pm 2,39$	$41,3 \pm 2,00$	$42,5 \pm 2,22$
ASF	$13,7 \pm 1,34$	$14,8 \pm 1,31$	$15,6 \pm 1,24$	$14,1 \pm 1,40$
Stange-Test	$62,5 \pm 5,49$	$69,5 \pm 5,09$	$56,7 \pm 3,34$	$73,1 \pm 7,98$
Gench-Test	$43,1 \pm 3,51$	$45,7 \pm 3,15$	$43,4 \pm 3,77$	$45,8 \pm 4,03$
Placebogruppe (M ± SE)				
SMRT	$267,6 \pm 7,64$	$290,1 \pm 11,33$	$281,1 \pm 9,78$	$263,3 \pm 6,85$
RMO, c. u.	$60,7 \pm 8,31$	$54,1 \pm 5,57$	$51,1 \pm 3,69$	$52,6 \pm 5,38$
RMO, % Zieltreffer	$3,7 \pm 1,03$	$3,7 \pm 1,24$	$3,3 \pm 0,93$	$4,3 \pm 1,61$
AS, s	$6,1 \pm 0,71$	$5,7 \pm 0,36$	$5,5 \pm 0,32$	$5,9 \pm 0,71$
Aufmerksamkeitsbereich, s	$41,9 \pm 2,09$	$42,4 \pm 2,84$	$41,3 \pm 2,18$	$39,6 \pm 2,26$
ASF	$14,5 \pm 1,64$	$14,5 \pm 1,79$	$15,3 \pm 1,55$	$15,9 \pm 1,58$
Stange-Test	$63,7 \pm 4,71$	$67,9 \pm 6,90$	$64,8 \pm 5,94$	$83,0 \pm 12,24$
Gench-Test	$44,7 \pm 2,52$	$47,1 \pm 3,30$	$43,7 \pm 2,71$	$47,8 \pm 3,78$

[0131] Folglich zeigte die Studie, bei der eine experimentelle Bewegungskrankheit eingesetzt worden ist, die Wirksamkeit der Kombinationszusammensetzung ULD Anti-S100 + Anti-eNOS und des Monokomponentenpräparats ULD-S100. Die untersuchten Arzneistoffe erhöhen die Stabilität der Personen gegen den kinetischen Effekt nach der Simulation der klinischen und physiologischen Effekte der Bewegungskrankheit, was zu einem mildernden klinischen Verlauf der Bewegungskrankheit und einer früheren Erholung der Personen nach dem Ende der Behandlung beiträgt. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass der Anti-Bewegungskrankheit-Effekt der Kombinationszusammensetzung (Zusammensetzungen ULD Anti-S100 + Anti-eNOS) die Effizienz von einzelnen Komponenten erhöht. Die Wirksamkeit der Kombinationszusammensetzung ULD Anti-S100 + Anti-eNOS bei der Kontrolle der vestibulär-autonomen und sensorischen Reaktionen eines Körpers bei einer experimentellen Bewegungskrankheit nimmt bei einer fortlaufenden Einnahme zu. Es sollte beachtet werden, dass ULD Anti-eNOS in der Form eines Monopräparats keinen Schutzeffekt gegen Bewegungskrankheit aufweist, jedoch wenn es mit ULD Anti-S100 kombiniert wird, den Anti-Bewegungskrankheit-Effekt des letzteren signifikant erhöht, was sich sowohl bei der einmaligen Einnahme als auch bei der kurzzeitigen fortlaufenden Einnahme des Arzneistoffs manifestiert. Das beste Vermögen zur Einstellung der vorübergehenden Prozesse, d. h. zur Beeinflussung der Reaktivität der parasympathischen und sympathischen Teile des ZNS sowie der adaptiven Fähigkeiten von ANS in einem Zustand der Bewegungskrankheit (zur Erhöhung der Toleranz gegen plötzliche Änderungen einer Körperposition), wurde bei der Zusammensetzung ULD Anti-S100 + Anti-eNOS festgestellt, wobei es sich um eine wichtige Komponente der Anti-Bewegungskrankheit-Eigenschaften des Arzneistoffs handelt. Die Zusammensetzung ULD Anti-S100 + Anti-eNOS und das Monokomponentenpräparat ULD Anti-S100, wenn diese als Anti-Bewegungskrankheit-Präparat verwendet werden, führen dazu, dass Bedienerfunktionen sicher sind und die physikalischen und psycho-physiologischen Parameter nicht nachteilig beeinflusst werden.

[0132] Die Kombinationszusammensetzung ULD Anti-S100 + Anti-eNOS und ULD Anti-S100 können für die Prophylaxe und die Linderung einer Kinesie bei der Bewegungskrankheit (einschließlich See-, Luft- und Auto-

krankheit) für Personen mit einem niedrigen und mäßigen Stabilitätsgrad empfohlen werden. Die Kombinationszusammensetzung weist eine hohe Sicherheit und keine nachteiligen Effekte auf die Qualität einer beruflichen Aktivität auf.

Beispiel 3.

[0133] Tabletten mit einem Gewicht von 300 mg wurden verwendet, um die Wirksamkeit der Behandlung von Personen mit vegetativem Dysfunktionssyndrom (VDS) mit psychophysiologischem Ursprung und aufgrund eines hormonellen Ungleichgewichts mit der pharmazeutischen Kombinationszusammensetzung ULD Anti-S100 + Anti-eNOS und ULD Anti-S100 zu bewerten. Die Tabletten wurden mit einer pharmazeutischen Zusammensetzung gesättigt, die wässrig-alkoholische Lösungen (6 mg/Tablette) von aktivierte potenzierten Formen von polyklonalen affinitätsgereinigten Kaninchen-Antikörpern gegen Gehirn-spezifisches Protein S-100 (Anti-S100) und endotheliale NO-Synthase (Anti-eNOS) in ultraniedrigen Dosen enthält, die durch 100^{12} -, 100^{30} -, 100^{200} -faches Ultraverdünnen der Ausgangsvorratslösung (mit einer Konzentration von 2,5 mg/ml) erhalten worden sind, äquivalent zu dem Gemisch von zentesimalen homöopathischen Verdünnungen C12, C30, C200 (ULD von Anti-S100 + Anti-eNOS).

[0134] Die Referenzgruppe umfasste die Personen, die Tabletten erhielten, die 300 mg wogen und mit einer wässrig-alkoholischen Lösung (3 mg/Tablette) der aktivierte potenzierten Form von polyklonalen Kaninchen-Antikörpern gegen Gehirn-spezifisches Protein S-100, gereinigt bezüglich Antigen, in ultraniedriger Dosis gesättigt waren (ULD von Anti-S100), die durch 100^{12} -, 100^{30} -, 100^{200} -faches Ultraverdünnen der Ausgangsvorratslösung (Konzentration von 2,5 mg/ml) erhalten worden sind, äquivalent zu dem Gemisch von zentesimalen homöopathischen Verdünnungen C12, C30, C200.

[0135] Die Studiengestaltung war eine randomisierte offene klinische Monocenter-Vergleichsstudie der Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneistoffen, die ULD von Anti-S100 + Anti-eNOS und ULD von Anti-S100 als Monotherapie enthielten, bei der Behandlung von Personen mit vegetativem Dysfunktionssyndrom (VDS) mit psychophysiologischem Ursprung und aufgrund eines hormonellen Ungleichgewichts.

[0136] Die Studie wurde mit 12 Personen mit VDS mit psychophysiologischem Ursprung und VDS aufgrund eines hormonellen Ungleichgewichts durchgeführt, die ein Alter von 23 bis 61 Jahren aufwiesen. Das mittlere Alter der Personen betrug $49,25 \pm 12,63$ Jahre.

[0137] Nach der Bestätigung, dass die Personen den Einschluss- und Ausschlusskriterien entsprachen, wurden die Personen in eine der Studiengruppen randomisiert: Gruppe I - ULD von Anti-S100 + Anti-eNOS-Gruppe, umfasste 6 Personen (3 Personen mit VDS mit psychophysiologischem Ursprung und 3 Personen mit VDS aufgrund eines hormonellen Ungleichgewichts). Das mittlere Alter der Gruppe I betrug $41,33 \pm 12,5$ Jahre (17, 7% Männer und 82,3% Frauen); Gruppe 2 - ULD von Anti-S100-Gruppe, umfasste 6 Personen (3 Personen mit VDS mit psychophysiologischem Ursprung und 3 Personen mit VDS aufgrund eines hormonellen Ungleichgewichts). Das mittlere Alter der Gruppe 2 betrug $57,16 \pm 4,35$ Jahre (17,7% Männer und 82,3% Frauen).

[0138] Vier Visiten am Ort der Studie wurden während dieser Studie durchgeführt. Die Behandlungsstufe dauerte von Visite 1 bis Visite 3. Die Visite 3 (Tag 56 ± 5) war der erste Endpunkt der Studie, worauf mit der Nachsorgestufe begonnen wurde. Die Nachsorgestufe dauerte bis zur Visite 4 (Tag 84 ± 5).

[0139] Sicherheitsanalysen umfassten die Daten aller Personen, die in die Studie aufgenommen worden sind ($n = 12$). Während des gesamten Untersuchungszeitraums zeigten die Personen eine gute Arzneistoffverträglichkeit. Es wurde über keine nachteiligen Ereignisse berichtet. Eine Person kam nicht zur Visite 2 und wurde nicht in die Analyse einbezogen. Alle anderen Personen der Studie schlossen die Behandlung innerhalb der Bedingungen ab, die durch das Studienprotokoll vorgegeben sind. Es wurde keine Person registriert, welche die Studie vor dem Ende verlassen hatte.

[0140] Die Bewertung des Effekts von ULD von Anti-S100 + Anti-eNOS auf die Hauptsymptome von VDS sowie Angststörungen und depressive Störungen (Beck-Depressionsfragebogen) zeigte eine verbesserte Lebensqualität der Personen, die sich als statistisch signifikante Zunahme in der SF-36-Fragebogen-Gesamtbeurteilung (Teilskala „physische Gesundheit“ von $38,04 \pm 2,44$ bis $47,84 \pm 1,27$, $p = 0,005$, Teilskala „mentale Gesundheit“ – von $57,88 \pm 3,94$ bis $72,75 \pm 1,64$, $p < 0,01$) sowie als statistisch signifikante Veränderung der Gesamtpunktzahl des Beck-Depressionsfragebogens (von $11,0 \pm 1,4$ bis $5,5 \pm 1,37$, $p < 0,02$) zeigte.

[0141] Die Bewertung des Effekts von ULD von Anti-S100 auf die Hauptsymptome von VDS sowie Angststörungen und depressive Störungen (Beck-Depressionsfragebogen) zeigten eine verbesserte Lebensqualität der Personen, die sich als statistisch signifikante Zunahme in der SF-36-Fragebogen-Gesamtbewertung (Teilskala „physische Gesundheit“ von $56,107 \pm 1,36$ bis $70,7 \pm 1,39$, $p < 0,001$) zeigte. Es wurde über keine Tendenz für eine erhöhte Gesamtpunktzahl bei der Teilskala „physische Gesundheit“ in dieser Gruppe berichtet.

[0142] Die Analyse von Veränderungen bei Angststörungen und depressiven Störungen in ULD von Anti-S100-Gruppen zeigte eine statistisch signifikante Verminderung der Gesamtpunktzahl des Beck-Depressionsfragebogens (von $10,5 \pm 1,04$ bis $5,33 \pm 1,5$, $p < 0,02$). (Tabelle 10).

Tabelle 10

	SF-36 (physische Gesundheit)	SF-36 (mentale Gesundheit)	Beck-Depressionsfragebogen
ULD von Anti-S100 + Anti-eNOS vor der Behandlung	$38,04 \pm 2,44$	$57,88 \pm 3,94$	$11,0 \pm 1,4$
ULD von Anti-S100 + Anti-eNOS nach der Behandlung	$47,84 \pm 1,27^*$	$72,75 \pm 1,64^{**}$	$5,5 \pm 1,37^{***}$
ULD von Anti-S100 vor der Behandlung	$46,99 \pm 8,09$	$56,107 \pm 1,36$	$10,5 \pm 1,04$
ULD von Anti-S100 nach der Behandlung	$49,17 \pm 2,68$	$70,7 \pm 1,39^{****}$	$5,33 \pm 1,5^{***}$

* - p gegenüber Grundwert = 0,005

** - p gegenüber Grundwert < 0,01

*** - p gegenüber Grundwert < 0,02

**** - p gegenüber Grundwert < 0,001

[0143] Signifikante Unterschiede bei diesen Parametern zwischen Gruppen nach der Behandlung wurden nicht festgestellt. Während der Planung der Studie und der Anmeldung der Personen wurden die Gruppen in die folgenden Teilgruppen aufgeteilt:

- Personen mit vegetativem Dysfunktionssyndrom psychophysiologischen Ursprungs (chronischer Stress), die ULD von Anti-S100 + Anti-eNOS als Monotherapie erhalten sollten;
- Personen mit vegetativem Dysfunktionssyndrom psychophysiologischen Ursprungs (chronischer Stress), die ULD von Anti-S100 als Monotherapie erhalten sollten;
- Personen mit vegetativem Dysfunktionssyndrom mit hormonellem Ungleichgewicht (Menopause) als Ursprung, die ULD von Anti-S100 + Anti-eNOS als Monotherapie erhalten sollten;
- Personen mit vegetativem Dysfunktionssyndrom mit hormonellem Ungleichgewicht (Menopause) als Ursprung, die ULD von Anti-S100 S100 als Monotherapie erhalten sollten.

[0144] Teilgruppentendenzen bei der Datenanalyse entsprachen denjenigen in der allgemeinen Gruppenanalyse, obwohl sie weniger signifikant waren, was möglicherweise mit einer kleineren Anzahl von Untersuchungen zusammenhangt (Tabellen 11, 12).

Tabelle 11. VDS mit hormonellem Ungleichgewicht (Menopause) als Ursprung

	SF-36 (physische Gesundheit)	SF-36 (mentale Gesundheit)	Beck-Depressionsfragebogen
ULD von Anti-S100 + Anti-eNOS vor der Behandlung	$38,5 \pm 2,99$	$57,9 \pm 4,42$	$11,0 \pm 2,0$
ULD von Anti-S100 + Anti-eNOS nach der Behandlung	$47,99 \pm 1,48^*$	$72,75 \pm 1,85^*$	$5,33 \pm 0,57^{***}$

ULD von Anti-S100 vor der Behandlung	$47,39 \pm 8,35$	$56,79 \pm 1,23$	$10,0 \pm 1,0$
ULD von Anti-S100 nach der Behandlung	$48,96 \pm 3,16$	$70,71 \pm 1,68^{**}$	$4,66 \pm 0,057^{****}$

* - p gegenüber Grundwert < 0,05

** - p gegenüber Grundwert < 0,005

*** - p gegenüber Grundwert = 0,053

**** - p gegenüber Grundwert = 0,01

Tabelle 12. VDS mit hormonellem Ungleichgewicht (chronischer Stress) als Ursprung

	SF-36 (physische Gesundheit)	SF-36 (mentale Gesundheit)	Beck-Depressionsfragebogen
ULD von Anti-S100 + Anti-eNOS vor der Behandlung	$37,57 \pm 2,31$	$57,85 \pm 4,39$	$11,0 \pm 1,0$
ULD von Anti-S100 + Anti-eNOS nach der Behandlung	$47,69 \pm 1,32^*$	$72,73 \pm 1,82^{**}$	$5,66 \pm 2,08^{****}$
ULD von Anti-S100 vor der Behandlung	$47,39 \pm 8,35$	$55,42 \pm 1,31$	$11,0 \pm 1,0$
ULD von Anti-S100 nach der Behandlung	$48,96 \pm 3,16$	$70,69 \pm 1,65^{***}$	$6,0 \pm 2,0^{****}$

* - p gegenüber Grundwert < 0,02

** - p gegenüber Grundwert < 0,05

*** - p gegenüber Grundwert = 0,002

**** - p gegenüber Grundwert = 0,082

[0145] Eine Analyse der Veränderungen des arteriellen Drucks, der einheitlichen vegetativen Parameter und der Variation der Pulsometriewerte innerhalb der Gruppen und zwischen den Gruppen zeigte keine statistisch signifikanten Tendenzen, mit der Ausnahme des verminderten vegetativen Gleichgewichtsindex (VBI). Höchstwahrscheinlich hängt dies mit einer unzureichenden Anzahl von Untersuchungen zusammen.

[0146] Der VBI ist ein Parameter, der als Mo-Amplitude (Anzahl der Kardiointervalle, die einem Modusbereich entsprechen) und Variationsbreite (Differenz zwischen maximalen und minimalen R-R-Werten) berechnet worden ist. Eine Verminderung dieses Parameters zeigt eine Verschiebung des vegetativen Gleichgewichts von einer Sympathikotonie zu einer Normo- und Vagotonie, d. h. einen verstärkten Effekt von parasympathischen Segmenten des vegetativen Nervensystems (VNS).

[0147] In der VDS-Gruppe mit hormonellem Ungleichgewicht wurde für den verminderten VBI eine statistisch signifikante Tendenz in der ULD der Anti-S100 + Anti-eNOS-Teilgruppe festgestellt. Ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen der ULD von Anti-S100 + Anti-eNOS-Teilgruppe und der ULD von Anti-S100-Teilgruppe wurde festgestellt (Tabelle 13).

Tabelle 13. VDS durch hormonelles Ungleichgewicht

	VBI vor der Behandlung	VBI nach der Behandlung
ULD von Anti-S100 + Anti-eNOS	$721,1 \pm 38,52$	$416,86 \pm 73,72^{*\#}$
ULD von Anti-S100	$735,4 \pm 58,42$	$696,26 \pm 61,85$

* – p gegenüber Grundwert < 0,05

– p gegenüber ULD von Anti-S100. < 0,05

[0148] Daher zeigte die klinische Studie der pharmazeutischen Kombinationszusammensetzung ULD von Anti-S100 + Anti-eNOS einen positiven Effekt bezüglich der Lebensqualität von Personen mit vegetativem Dysfunktionssyndrom (VDS) mit psycho-physiologischem Ursprung und aufgrund eines hormonellen Ungleichgewichts sowie einen positiven Effekt auf Angststörungen und depressive Störungen von Personen. Ein positiver Effekt der pharmazeutischen Kombinationszusammensetzung der vorliegenden Erfindung auf das vegetative Nervensystem wurde festgestellt. Ferner wurde eine sehr gute Verträglichkeit der pharmazeutischen Kombinationszusammensetzung der vorliegenden Erfindung festgestellt. Es wurde von keinen nachteiligen Ereignissen berichtet.

Beispiel 4.

[0149] Alzheimer-Krankheit (AD) ist eine neurodegenerative Krankheit, die durch eine Verminderung von kognitiven Funktionen, eine Beeinträchtigung des Gedächtnisses, Verwirrtheit und emotionale Veränderungen gekennzeichnet ist. Obwohl heutzutage davon ausgegangen wird, dass die Hauptursache dieser Pathologie eine Ansammlung von beta-Amyloid ist, die zur Bildung von beta-Amyloidplaque und neurofibrillären Bündeln in Gehirngewebe führt, geht AD auch mit einem Mangel des cholinergen Systems einher. Dies ist die Basis des üblichsten Wegs der Modellierung von AD in Tieren mit Hilfe von Scopolamin als Antagonist des cholinergen Systems. Die Injektion von Scopolamin in Versuchstiere (üblicherweise Ratten oder Mäuse) unterbricht das Lernvermögen und führt zu einer Verschlechterung des Gedächtnisses.

[0150] Verschiedene Verfahren wurden verwendet, um kognitive Funktionen von Ratten und Mäusen zu bewerten, einschließlich der Morris-Wasserirrgarten. Das Wesentliche dieses Tests besteht darin, dass die Tiere in einen Behälter mit trübem Wasser von verschiedenen Punkten freigesetzt werden und gezwungen werden, nach einer versteckten, feststehenden Plattform zu suchen. Der Vorteil dieses Verfahrens besteht darin, dass es dem Forscher erlaubt, den Fortgang des Tiertrainings (die Bildung von Vorstellungen bezüglich der räumlichen Ausrichtung der Plattform unabhängig davon, wo das Tier in das Wasser gesetzt wurde) zu überwachen, so dass die Gedächtnissstärke bewertet werden kann (dafür wird der Test durchgeführt, wenn die Plattform entfernt ist).

[0151] Die Wirksamkeit der pharmazeutischen Kombinationszusammensetzung der vorliegenden Erfindung in Ratten mit Scopolaminamnesie, die aktivierte potenzierte Formen von polyklonalen, bezüglich Antigen affinitätsgereinigten Kaninchen-Antikörpern gegen Gehirnspezifische Proteine S-100 (Anti-S100) und endotheliale NO-Synthase (Anti-eNOS) in ultraniedrigen Dosen (ULD) enthält, die durch eine 100^{12} -, 100^{30} -, 100^{200} -faches Superverdünnung einer Ausgangsvorratslösung (Konzentration: 2,5 mg/ml) erhalten worden sind, äquivalent zu einem Gemisch von zentesimalen homöopathischen Verdünnungen C12, C30, C200 (ULD Anti-S100 + Anti-eNOS), wird untersucht.

[0152] In einer Studie der Wirksamkeit des Arzneistoffs ULD Anti-S100 + Anti-eNOS in Ratten mit Scopolaminamnesie (einem Modell der Alzheimer-Krankheit) wurden 48 männliche Ratten der Rj: Wistar (Han)-Linie (Gewicht 180 bis 280 g) verwendet. Während 4 Tagen wurde den Ratten subdermal normale Kochsalzlösung ($n = 12$, intakt) oder Scopolamin in Dosen von 0,5 mg/kg ($n = 36$) (Scopolamin-induzierte Amnesie) injiziert. Ratten mit Scopolamin-induzierter Amnesie wurden in drei Gruppen eingeteilt und es wurde ihnen destilliertes Wasser (7,5 ml/kg, $n = 12$, Kontrollgruppe 1) oder ULD Anti-S100 (7,5 ml/kg, $n = 12$, Gruppe 2) oder ULD Anti-S100 + Anti-eNOS (7,5 ml/kg, $n = 12$, Gruppe 3) intragastrisch für 9 Tage (4 Tage vor der Injektion von Scopolamin, 4 Tage gegen den Hintergrund von Scopolamin und 1 Tag nach der letzten Scopolamininjektion) injiziert.

[0153] Das Training im Morris-Wasserirrgarten wurde innerhalb von 4 Tagen nach der Scopolamininjektion während 60 Minuten nach der Verabreichung von getesteten Arzneistoffen und 30 Minuten nach der Verabreichung von Scopolamin durchgeführt (4 aufeinander folgende Tests in einem Intervall von 60 Sekunden). Der Morris-Irrgarten ist ein runder Behälter (Durchmesser - 150 cm, Höhe - 45 cm), der 30 cm hoch mit Wasser (26 bis 28°C) gefüllt ist. Bei 18 cm von der Kante des Behälters befindet sich eine versteckte Plattform (Durchmesser - 15 cm), die 1,5 cm unterhalb der Wasseroberfläche verborgen ist. Trübes Wasser, das durch Zusetzen eines nicht-toxischen Farbstoffs (z. B. Milchpulver) hergestellt worden ist, macht die Plattform unsichtbar. Für jeden Test wurde das Tier in den Irrgarten bei einem der Ausgangspunkte gesetzt, die in gleichem Abstand von der versteckten Plattform vorliegen und dem Tier wurde gestattet, die Plattform zu finden. Wenn das Tier die Plattform nicht innerhalb von 120 Sekunden finden konnte, wurde das Tier auf die Plattform gesetzt und 60 Sekunden dort belassen und der Test wurde erneut durchgeführt. Während der vier Tests in statistischer Reihenfolge begannen die Tiere, zweimal von jedem Ausgangspunkt durch den Irrgarten zu gehen. Die Tests wurden auf Video aufgezeichnet und dann bezüglich der Distanz, die zum Suchen der Plattform in jedem Versuch benötigt wurde, und der latenten Zeit zum Suchen der Plattform analysiert. Am Tag 5 wurde der Test

durchgeführt: Die Plattform wurde aus dem Irrgarten entfernt und die Ratten wurden 60 Sekunden frei schwimmen gelassen. Die Zeit, die an dem Ort verbracht wurde, wo sich die Plattform befand, wurde aufgezeichnet.

[0154] Die Verabreichung von Scopolamin verschlechterte das Vermögen der Tiere, zu lernen, signifikant. In der Kontrollgruppe erhöhten sich die Zeit, die von Tieren damit zugebracht wurde, nach Plattformen zu suchen, und der Weg, den die Tiere schwimmend zurücklegten, um nach der Plattform zu suchen, signifikant (Tabellen 14, 15). Der Test zeigt, dass sich das Gedächtnis von Tieren in der Kontrollgruppe verschlechterte: Die Tiere in dieser Gruppe verbrachten weniger Zeit an dem Ort, an dem sich die Plattform befand, als intakte Tiere (Tabelle 16). Die Verabreichung von ULD Anti-S100 führte nicht zu einer Verbesserung der untersuchten Parameter (Tabellen 14, 15, 16). Die Verabreichung von ULD Anti-S100 + Anti-eNOS führte zu einer gewissen Verbesserung beim Lernen, was zu einer Verkürzung der latenten Zeit der Plattformsuchzeit (Tabelle 14) und der zurückgelegten Distanz (Tabelle 15) innerhalb von 4 Tagen des Trainings und einer Verbesserung des Gedächtnisses führte, wie es sich durch eine Zunahme der Zeit zeigt, die an einem Ort zugebracht wurde, an dem sich die Plattform befand (Tabelle 16).

Tabelle 14

Latenter Zeitraum für die Plattformsuche, Sekunden

Gruppe	Training			
	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag
Intakt, n = 12	54,7 ± 6,2	30,8 ± 2,8	26,9 ± 5,1	20,5 ± 3,6
Kontrolle, n = 12	100,1 ± 6,8***	92,4 ± 9,3***	81,4 ± 10,7***	77,7 ± 9,4***
ULD Anti-S100, n = 12	106,8 ± 7,0	99,3 ± 7,8	95,6 ± 9,0	80,4 ± 11,1
ULD Anti-S100 + Anti-eNOS, n = 12	94,4 ± 7,2	90,7 ± 8,2	78,3 ± 8,6	60,1 ± 10,2

*** – Die Differenz bezüglich intakt ist signifikant, p < 0,05

Tabelle 15

Distanz, die zur Suche der Plattform zurückgelegt worden ist, cm

Gruppe	Training			
	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag
Intakt, n = 12	1055,7 ± 94,6	659,5 ± 62,2	564,8 ± 119,3	406,1 ± 61,2
Kontrolle, n = 12	2587,1 ± 217,2***	2559,6 ± 250,5***	2397,9 ± 312,6	2366,1 ± 293,8***
ULD Anti-S100, n = 12	2797,2 ± 208,9	2865,2 ± 255,1	2857,0 ± 300,8	2457,4 ± 344,4
ULD Anti-S100 + Anti-eNOS, n = 12	2434,3 ± 222,8	2529,9 ± 282,7	2344,2 ± 283,0	1905,1 ± 343,7

*** – Die Differenz bezüglich intakt ist signifikant, p < 0,05

Tabelle 16

Verbrachte Zeit an dem Ort, an dem sich die Plattform befand, Sekunden

Gruppe	Test		
	0 bis 30 Sekunden	30 bis 60 Sekunden	0 bis 60 Sekunden
Intakt, n = 12	40,8 ± 4,1	36,8 ± 3,6	38,5 ± 2,6
Kontrolle, n = 12	18,4 ± 2,8***	18,8 ± 1,9***	18,8 ± 1,7***

ULD Anti-S100, n = 12	$13,3 \pm 2,1$	$21,5 \pm 2,6$	$17,6 \pm 1,3$
ULD Anti-S100 + Anti-eNOS, n = 12	$19,1 \pm 4,8$	$23,8 \pm 2,2$	$21,2 \pm 2,5$

*** – Die Differenz bezüglich intakt ist signifikant, $p < 0,05$

[0155] Folglich war in einem Modell der Alzheimer-Krankheit die Verabreichung des Komplexes ULD Anti-S100 + Anti-eNOS im Vergleich zu der Verabreichung von ULD Anti-S100 und Träger effektiver.

Es folgt ein Sequenzprotokoll nach WIPO St. 25. Dieses kann von der amtlichen Veröffentlichungsplattform des DPMA heruntergeladen werden.

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

- RU 2113230 C1 [0007]
- RU 2156621 C1 [0008]
- US 7582294 [0010, 0027]
- US 7700096 [0010]
- US 7572441 [0027]
- US 7229648 [0029, 0029]
- US 4311897 [0029, 0029]

Zitierte Nicht-Patentliteratur

- Yordan et al., Usefulness of S100B Protein in Neurological Disorders, J. Pak. Med. Assoc. Vol. 61, Nr. 3, März 2011 [0011]
- V. Castagne et al., Anti-bodies to S100 proteins have anxiolytic-like activity at ultra-low doses in the adult rat, J. Pharm. Pharmacol. 2008, 60(3):309–16 [0012]
- O. I. Epstein, Antibodies to calcium-binding S100B protein block the conditioning of long-term sensitization in the terrestrial snail, Pharmacol. Biochem. Behav., 2009, 94(1):37–42 [0012]
- T. A. Voronina et al., Kapitel 8, Antibodies to S-100 Protein in anxiety-depressive disorders in experimental and clinical conditions, in "Animal models in biological psychiatry", Hrsg. A. V. Kalueff N-Y, "Nova Science Publishers, Inc.", 2006, Seiten 137–152 [0012]
- Habib et al., Nitric Oxide Measurement From Blood To Lungs, Is There A Link? Pak. J. Physiol. 2007; 3(1) [0013]
- Markaryan et al., Vestibular selection by the method of continuous cumulative effect of accelerations by Coriolis, Military medical magazine, 1966, Nr. 9, Seiten 59–62 [0033]
- Voyenizdat, Research Methodologies In Medical And Flight Inspection, 1972 [0033]
- Quantitative evaluation of disorders of vestibular-vegetative sensibility, Cosmic biology and aeroastromedicine, 1981, Nr. 3, Seiten 72–75 [0037]
- "International Task Force", bestehend aus der "European Society of Cardiology" und der "North American Society for Pacing and Electrophysiology", 1996 [0038]
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use, Cir. 1996; 93:1043 1065 [0038]
- Doskin, et al., The Test Of Differentiate Self-esteem Of Functional State, Psychological questions, 1973, Nr. 6, Seiten 141–145 [0045]
- Zheglov, et al., The Retention Of Performance Capability Of Sailing Personnel Of Navy. Guidance For Doctors, 1990, Seite 192 [0051]
- Zheglov, et al., The Retention Of Performance Capability Of Sailing Personnel Of Navy. Guidance For Doctors, 1990, Seite 192 [0052]
- V. L. Karpman, et al., 1988; Novicov, et al., Study methods in physiology of military labour. Guidance, 1993, Seite 240 [0053]
- Zheglov, et al., The Retention Of Performance Capability Of Sailing Personnel Of Navy. Guidance For Doctors, 1990, Seite 192 [0059]
- Zheglov, et al., The Retention Of Performance Capability Of Sailing Personnel Of Navy. Guidance For Doctors, 1990, Seite 192 [0061]
- G. M. Frimel, "Meditsyna", 1987, Seiten 9–33; "Hum. Antibodies. Monoclonal and recombinant antibodies, 30 years after" von E. Laffly, R. Sodoyer – 2005 – Band 14, – N 1–2, Seiten 33–55 [0069]
- M. V. Starostin, S. M. Sviridov, Neurospecific Protein S-100, Progress of Modern Biology, 1977, Band 5, Seiten 170–178 [0083]
- M. B. Shtark, Brain-Specific Protein Antigens and Functions of Neuron, "Medicine", 1985; Seiten 12–14 [0083]
- V. Schwabe "Homeopathic medicines", M., 1967, Seite 14–29 [0089]
- V. Schwabe "Homeopathic drugs", M., 1967, Seiten 14–29 [0099]

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Kombinationszusammensetzung, die a) eine aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen Gehirn-spezifisches Protein S-100 und b) eine aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen endotheliale NO-Synthase umfasst.
2. Pharmazeutische Kombinationszusammensetzung nach Anspruch 1, bei der die aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen Gehirn-spezifisches Protein S-100 gegen das vollständige Rindergehirn-spezifische Protein S-100 gerichtet ist.
3. Pharmazeutische Kombinationszusammensetzung nach Anspruch 1, bei der die aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen Gehirn-spezifisches Protein S-100 gegen Gehirn-spezifisches Protein S-100 mit SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11 oder SEQ ID NO: 12 gerichtet ist.
4. Pharmazeutische Kombinationszusammensetzung nach Anspruch 1, bei der die aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen endotheliale NO-Synthase gegen die vollständige Rinder-NO-Synthase gerichtet ist.
5. Pharmazeutische Kombinationszusammensetzung nach Anspruch 1, bei der die aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen endotheliale NO-Synthase gegen die vollständige menschliche NO-Synthase gerichtet ist.
6. Pharmazeutische Kombinationszusammensetzung nach Anspruch 1, bei der die aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen Gehirn-spezifisches Protein S-100 in der Form eines Gemischs von homöopathischen C12-, C30- und C50-Verdünnungen, die auf einen festen Träger imprägniert sind, vorliegt, und die aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen endotheliale NO-Synthase in der Form eines Gemischs von homöopathischen C12-, C30- und C50-Verdünnungen, die auf den festen Träger imprägniert sind, vorliegt.
7. Pharmazeutische Kombinationszusammensetzung nach Anspruch 1, bei der die aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen Gehirn-spezifisches Protein S-100 in der Form eines Gemischs von homöopathischen C12-, C30- und C200-Verdünnungen, die auf einen festen Träger imprägniert sind, vorliegt, und die aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen endotheliale NO-Synthase in der Form eines Gemischs von homöopathischen C12-, C30- und C200-Verdünnungen, die auf den festen Träger imprägniert sind, vorliegt.
8. Pharmazeutische Kombinationszusammensetzung nach Anspruch 1, bei der die aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen endotheliale NO-Synthase in der Form eines Gemischs von homöopathischen C12-, C30- und C50-Verdünnungen, die auf einen festen Träger imprägniert sind, vorliegt, und die aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen Gehirn-spezifisches Protein S-100 in der Form eines Gemischs von homöopathischen C12-, C30- und C50-Verdünnungen, die auf den festen Träger imprägniert sind, vorliegt.
9. Pharmazeutische Kombinationszusammensetzung nach Anspruch 1, bei der die aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen endotheliale NO-Synthase in der Form eines Gemischs von homöopathischen C12-, C30- und C200-Verdünnungen, die auf einen festen Träger imprägniert sind, vorliegt, und die aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen Gehirn-spezifisches Protein S-100 in der Form eines Gemischs von homöopathischen C12-, C30- und C200-Verdünnungen, die auf den festen Träger imprägniert sind, vorliegt.
10. Pharmazeutische Kombinationszusammensetzung nach Anspruch 1, bei der die aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen Gehirn-spezifisches Protein S-100 ein monoklonaler, polyklonaler oder natürlicher Antikörper ist.
11. Pharmazeutische Kombinationszusammensetzung nach Anspruch 10, bei der die aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen Gehirn-spezifisches Protein S-100 ein polyklonaler Antikörper ist.
12. Pharmazeutische Kombinationszusammensetzung nach Anspruch 1, bei der die aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen Gehirn-spezifisches Protein S-100 durch aufeinander folgende zentesimale Verdünnungen, gekoppelt mit einem Schütteln jeder Verdünnung, hergestellt wird.

13. Pharmazeutische Kombinationszusammensetzung nach Anspruch 1, bei der die aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen endotheliale NO-Synthase ein monoklonaler, polyklonaler oder natürlicher Antikörper ist.
14. Pharmazeutische Kombinationszusammensetzung nach Anspruch 13, bei der die aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen endotheliale NO-Synthase ein polyklonaler Antikörper ist.
15. Pharmazeutische Kombinationszusammensetzung nach Anspruch 1, bei der die aktivierte potenzierte Form eines Antikörpers gegen endotheliale NO-Synthase durch aufeinander folgende zentesimale Verdünnungen, gekoppelt mit einem Schütteln jeder Verdünnung, hergestellt wird.
16. Verfahren zur Behandlung von Schwindel unterschiedlicher Genese, Kinetose und vegetativ-vaskulärer Dystonie durch Verabreichen der pharmazeutischen Kombinationszusammensetzung nach Anspruch 1.
17. Verfahren zur Verminderung von Kinetose, gemessen durch den CCEAC-Test, durch Verabreichen der pharmazeutischen Kombinationszusammensetzung nach Anspruch 1.
18. Verfahren zur Stabilisierung der Wirkung auf das Ungleichgewicht des autonomen Nervensystems, gemessen durch den CCEAC-Test, durch Verabreichen der pharmazeutischen Kombinationszusammensetzung nach Anspruch 1.
19. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 18, bei dem die pharmazeutische Kombinationszusammensetzung in einer bis zwei Einheitsdosierungsform(en) verabreicht wird, wobei jede Dosierungsform einmal täglich bis viermal täglich verabreicht wird.
20. Verfahren nach Anspruch 19, bei dem die pharmazeutische Kombinationszusammensetzung in einer bis zwei Einheitsdosierungsform(en) verabreicht wird, wobei jede Dosierungsform zweimal täglich verabreicht wird.
21. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Verwendung bei der Behandlung eines Patienten, der an Schwindel unterschiedlicher Genese, Kinetose und vegetativ-vaskulärer Dystonie leidet, wobei die Zusammensetzung erhalten worden ist durch Bereitstellen a) einer aktivierte potenzierten Form eines Antikörpers gegen Gehirn-spezifisches Protein S-100 und b) einer aktivierte potenzierten Form eines Antikörpers gegen endotheliale NO-Synthase, die jeweils durch aufeinander folgende wiederholte Verdünnung und mehrfaches Schütteln jeder erhaltenen Lösung gemäß einer homöopathischen Technologie und dann entweder Vereinigen der potenzierten Lösungen durch Mischen derselben oder alternativ Imprägnieren einer Trägermasse mit der vereinigten Lösung oder separat mit den Lösungen hergestellt worden sind.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen