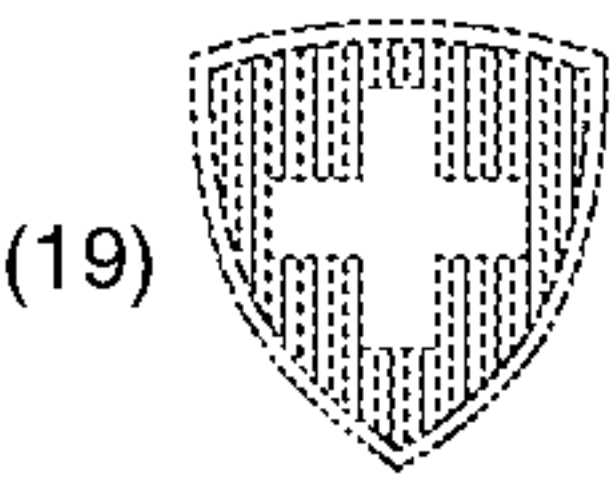




SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) **CH 713 469 B1**

(51) Int. Cl.: **A61K 31/198** (2006.01)
A61K 31/4415 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) **PATENTSCHRIFT**

(21) Anmeldenummer:	00785/18	(73) Inhaber:	Nianjing Jianrong Bio-Technology Co. Ltd, Room 815-2, Building A, Phase 1, Zhongdan Ecological Life Science Industrial Park, 3-1 Xinjinhu Road, Jiangbei New Area Nanjing, Jiangsu 210032 (CN)
(22) Anmeldedatum:	16.12.2016		
(43) Anmeldung veröffentlicht:	29.06.2017	(72) Erfinder:	Maoxing Yue, 100101 Beijing (CN) Tongge Huang, 210000 Nanjing, Jiangsu (CN)
(30) Priorität:	21.12.2015 CN 201510969710.X 14.12.2016 CN 201611153606.4	(74) Vertreter:	P&TS SA, Av. J.-J. Rousseau 4 P.O. Box 2848 2001 Neuchâtel (CH)
(24) Patent erteilt:	30.06.2021	(86) Internationale Anmeldung:	PCT/CN 2016/110316
(45) Patentschrift veröffentlicht:	30.06.2021	(87) Internationale Veröffentlichung:	WO 2017/107863

(54) **Zusammensetzung zum Behandeln von Motoneuron-Erkrankungen**

(57) Eine Zusammensetzung zum Behandeln von Motoneuron-Erkrankungen (MNDs) und Verwendung davon werden bereitgestellt; jede Einheit von der Zusammensetzung umfasst 0,3 bis 8 g von L-Ornithin oder ein L-Ornithinsalz mit einem L-Ornithin-Gehalt äquivalent zu 0,3 bis 8 g, 0,5 bis 5 g von Asparaginsäure, und 2 bis 20 g von Vitamin B₆. Die Zusammensetzung kann die Progression von MNDs lindern oder sogar umkehren, und kann verwendet werden zum Herstellen von Arzneimitteln oder medizinischen Produkten für die Behandlung von MNDs. Die Zusammensetzung hat den Vorteil, sicher zu sein und während langfristiger Verwendung keine Nebenwirkungen zu haben, niedrige Behandlungskosten, gute Wirksamkeit, und ist demnach geeignet für klinischen Einsatz.

Beschreibung

HINTERGRUND

Technisches Gebiet

[0001] Die Erfindung betrifft das pharmazeutische Gebiet, und insbesondere eine Zusammensetzung zum Behandeln von Motoneuron-Erkrankungen und Verwendung davon.

Einschlägige Technik

[0002] Motoneuron-Erkrankungen (MNDs) sind eine Gruppe von chronischen, progressiven, degenerativen Erkrankungen mit unbekannten Ursachen, welche selektiv die Vorderhornzellen im Rückenmark, die Motoneuronen im Hirnstamm, die Pyramidalzellen in der Hirnrinde, sowie den Pyramidaltrakt beeinträchtigen, und in Pathologie durch progressive Degeneration, Nekrose und Apoptose von oberen und unteren Motoneuronen gekennzeichnet sind. Klinisch haben die Patienten die Manifestationen von Schäden von beiden, oberen und/oder unteren Motoneuronen, welche verschiedene Kombinationen von Muskelschwäche, Muskelatrophie, und Pyramidaltraktzeichen sind, und letztendlich sterben sie oft an Atemwegsversagen, wobei die sensorischen und Sphinkterfunktionen allgemein unbeeinträchtigt bleiben. Wegen der verschiedenen Kombinationen von Symptomen und Zeichen, werden verschiedene Typen von MNDs gebildet, einschließlich amyotropher Lateralsklerose (ALS), spinal-muskulärer Atrophie (SMA), primärer Lateralsklerose (PLS), und progressiver Bulbärparalyse (PBP), in welchen ALS der häufigste Typ von chronischer Motoneuronenerkrankung ist, und auch als „Lou Gehrig Syndrom“ bekannt ist.

[0003] Die Ätiologie und Pathogenese sind derzeit noch unklar. Die allgemein akzeptierte Ätiologie und Pathogenese umfassen Freie-Radikale-Oxidationstheorie, exzitatorische Aminosäuretoxizität, Neurotrophe-Faktor-Störung, Autoimmunmechanismus, Virusinfektion und Umweltfaktoren. Jede Hypothese wird durch einige Nachweise gestützt, und das derzeit breiter akzeptierte Verständnis ist, dass auf der Basis von genetischem Hintergrund, der oxidative Schaden und exzitotoxische Effekt gemeinsam die Motoneuronen schädigen, hauptsächlich die Strukturen und Funktionen von Mitochondrien und Zytoskelett betreffend.

[0004] Es gibt keine klare und wirksame Behandlung für „ALS“. Die mittlere Überlebenszeit von Patienten ist nur 2-5 Jahre. ALS wird von der Weltgesundheitsorganisation als eine der fünf unheilbaren Erkrankungen geführt. Alle 90 Minuten endet das Leben von 1 Patienten mit „ALS“ auf der Welt. Nach Statistiken gibt es am Ende von 2010 mehr als etwa 200.000 Patienten mit ALS in China. Derzeit dienen die Behandlungsmaßnahmen für MNDs hauptsächlich der Linderung von Symptomen, Verzögerung der Progression der Erkrankung, und Verbesserung der Lebensqualität von den Patienten. Medikationen für die Erkrankung umfassen hauptsächlich Rilutek (Riluzole), gegenwärtig das einzige Arzneimittel, das von der Food and Drug Administration (FDA) für die Behandlung von ALS zugelassen ist, welches ein Arzneimittel ist, das die Glutamattoxizität bekämpft, und auch das einzige Arzneimittel ist, das gegenwärtig als in Tierversuchen wirksam und klinisch wirksam bestätigt ist, und das die Progression der Erkrankung verzögern kann, wobei die Überlebenszeit von den Patienten nur um etwa sechs Monate verlängert werden kann. Andere Medikationen umfassen auch Mecobalamin, B-Vitamine, Vitamin E, und verschiedene neurotrophische Substanzen. In traditioneller chinesischer Medizinwissenschaft werden die Erkrankungen als „schlafte Paralyse“ kategorisiert, und die Pathogenese umfasst Schwäche von den fünf inneren Organen, Mangel an Körperflüssigkeit, Defizienz von Qi und Blut, Unterernährung von Muskeln und Sehnen, und Schwäche von Magen und Milz. Dialektische Behandlung wird eingesetzt für die Behandlung von den Erkrankungen, in welchen Akupunktur und Medikation gleichzeitig verabreicht werden, und die Behandlung ist fokussiert auf Anpassen der Funktionen von Milz und Magen, Lindern und Bessern von Schwäche von Milz, und Bessern der Schwäche von Herz, Lunge, Leber, und Niere zum Mildern der Symptome von, Verzögern der Entwicklung von, und Lindern von MNDs in den Patienten.

[0005] Derzeit ist kein Arzneimittel oder medizinisches Produkt verfügbar, das sicher, wirksam und kostengünstig für MNDs wäre.

KURZBESCHREIBUNG

[0006] Ein Gegenstand der Erfindung ist eine Zusammensetzung zum Behandeln von MNDs bereitzustellen.

[0007] Der Gegenstand der Erfindung wird durch die folgenden technischen Lösungen erreicht.

[0008] Eine Zusammensetzung zum Behandeln von MNDs wird bereitgestellt, welche in jeder Einheit Substanzen in Mengen gemäß dem folgenden proportionalen Verhältnis umfasst:

0,3 bis 8 g von L-Ornithin oder ein L-Ornithinsalz mit einem L-Ornithin-Gehalt äquivalent zu 0,3 bis 8 g, 0,5 bis 5 g von Asparaginsäure, und 2 bis 20 g von Vitamin B₆;

bevorzugt 0,325 bis 8 g von L-Ornithin oder ein L-Ornithinsalz mit einem L-Ornithin-Gehalt äquivalent zu 0,325 bis 8 g, 0,625 bis 5 g von Asparaginsäure, und 3 bis 20 g von Vitamin B₆;

des Weiteren bevorzugt 0,5 bis 8 g von L-Ornithin oder ein L-Ornithinsalz mit einem L-Ornithin-Gehalt äquivalent zu 0,5 bis 8 g, 1 bis 5 g von Asparaginsäure, und 6 bis 20 g von Vitamin B₆;

oder

des Weiteren bevorzugt 0,325 bis 0,65 g von L-Ornithin oder ein L-Ornithinsalz mit einem L-Ornithin-Gehalt äquivalent zu 0,325 bis 0,65 g, 0,625 bis 1,25 g von Asparaginsäure, und 3 bis 10 g von Vitamin B₆.

[0009] In einer Ausführungsform umfasst die Zusammensetzung des Weiteren, in jeder Einheit, eins oder mehrere von Arginin, Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Threonin, Tryptophan, Valin, Histidin, Glycin, Alanin, Prolin, Asparagin, Cystein, Glutaminsäure, Serin, Tyrosin, Vitamin B₁, Vitamin B₂, Vitamin B₃, Pantothensäure, Biotin, Folsäure, Vitamin B₁₂, Vitamin C, und KCl.

[0010] Die Aminosäuren können als verschiedene lösliche Salze oder Derivate vorliegen.

[0011] Zum Beispiel liegt das Lysin als Lysinacetat, das Cystein als N-acetyl-L-Cystein, und das Tyrosin als N-acetyl-L-Tyrosin vor.

[0012] Die eine oder die mehreren Substanzen werden verwendet in Mengen gemäß dem folgenden proportionalen Verhältnis.

[0013] Die Aminosäuren werden verwendet in Mengen gemäß dem proportionalen Verhältnis von 2,0-10 g von Arginin, 2,0-10 g von Isoleucin, 3,0-15 g von Leucin, Lysinacetat mit einem Lysin-Gehalt äquivalent zu 1,5-10 g, 0,2-3 g von Methionin, 0,3-3 g von Phenylalanin, 1,0-10 g von Threonin, 0,3-3 g von Tryptophan, 2,5-15 g von Valin, 1,0-8 g von Histidin, 1,5-8 g von Glycin, 2,0-10 g von Alanin, 1,5-8 g von Prolin, 0,1-3 g von Asparagin, N-acetyl-L-Cystein mit einem Cystein-Gehalt äquivalent zu 0,1-3 g, 1,0-10 g von Glutaminsäure, 0,5-5 g von Serin, und N-acetyl-L-Tyrosin mit einem Tyrosin-Gehalt äquivalent zu 0,1-3 g.

[0014] Die Vitamine werden verwendet in Mengen gemäß dem proportionalen Verhältnis von 1,0-4,0 mg von Vitamin B₁, 1,0-4,0 mg von Vitamin B₂, 10-40 mg von Vitamin B₃, 3,0-10 mg von Pantothensäure, 0,1-0,4 mg von Biotin, 0,1-0,8 mg von Folsäure, 2,0-12 µg von Vitamin B₁₂, und 1,0-6,0 g von Vitamin C.

[0015] KCl wird verwendet in einer Menge von 5-10 ml von 10% KCl.

[0016] Bevorzugt werden die Aminosäuren verwendet in Mengen gemäß dem proportionalen Verhältnis von 2,2-4,4 g von Arginin, 2,2-4,4 g von Isoleucin, 3,4-6,8 g von Leucin, Lysinacetat mit einem Lysin-Gehalt äquivalent zu 1,8775-3,755 g, 0,3-0,6 g von Methionin, 0,4-0,8 g von Phenylalanin, 1,15-2,3 g von Threonin, 0,375-0,75 g von Tryptophan, 2,65-5,3 g von Valin, 1,175-2,35 g von Histidin, 1,575-3,15 g von Glycin, 2,075-4,15 g von Alanin, 1,775-3,55 g von Prolin, 0,1375-0,275 g von Asparagin, N-acetyl-L-Cystein mit einem Cystein-Gehalt äquivalent zu 0,15-0,3 g, 1,425-2,85 g von Glutaminsäure, 0,925-1,85 g von Serin, und N-acetyl-L-Tyrosin mit einem Tyrosin-Gehalt äquivalent zu 0,175-0,35 g.

[0017] Die Vitamine werden verwendet in Mengen gemäß dem proportionalen Verhältnis von 1,0-4,0 mg von Vitamin B₁, 1,0-4,0 mg von Vitamin B₂, 10-40 mg von Vitamin B₃, 3,0-10 mg von Pantothensäure, 0,1-0,4 mg von Biotin, 0,1-0,8 mg von Folsäure, 2,0-12 µg von Vitamin B₁₂, und 1,0-6,0 g von Vitamin C.

[0018] KCl wird verwendet in einer Menge von 5-10 ml von 10% KCl.

[0019] Alternativ werden die Aminosäuren bevorzugt verwendet in Mengen gemäß dem proportionalen Verhältnis von 3,0-10 g von Arginin, 3,0-10 g von Isoleucin, 5,0-15 g von Leucin, Lysinacetat mit einem Lysin-Gehalt äquivalent zu 3,0-10 g, 0,5-3 g von Methionin, 0,5-3 g von Phenylalanin, 3,0-10 g von Threonin, 0,5-3,0 g von Tryptophan, 5,0-15 g von Valin, 3,0-8,0 g von Histidin, 3,0-8,0 g von Glycin, 3,0-10 g von Alanin, 3,0-8,0 g von Prolin, 0,1-3,0 g von Asparagin, N-acetyl-L-Cystein mit einem Cystein-Gehalt äquivalent zu 0,1-3,0 g, 3,0-10 g von Glutaminsäure, 0,5-5,0 g von Serin, und N-acetyl-L-Tyrosin mit einem Tyrosin-Gehalt äquivalent zu 0,1-3 g.

[0020] Die Vitamine werden verwendet in Mengen gemäß dem proportionalen Verhältnis von 2,0-4,0 mg von Vitamin B₁, 2,0-4,0 mg von Vitamin B₂, 20-40 mg von Vitamin B₃, 6,0-10 mg von Pantothensäure, 0,2-0,4 mg von Biotin, 0,2-0,8 mg von Folsäure, 4,0-12 µg von Vitamin B₁₂, und 2,0-6,0 g von Vitamin C.

[0021] Spezifisch umfasst die Zusammensetzung, in jeder Einheit, Substanzen in Mengen gemäß dem folgenden proportionalen Verhältnis: 2,2 g von Isoleucin, 3,4 g von Leucin, 2,65 g von Lysinacetat (äquivalent zu 1,8775 g von Lysin), 0,3 g von Methionin, 0,4 g von Phenylalanin, 1,15 g von Threonin, 0,375 g von Tryptophan, 2,65 g von Valin, 2,2 g von Arginin, 1,175 g von Histidin, 1,575 g von Glycin, 2,075 g von Alanin, 1,775 g von Prolin, 0,625 g von Asparaginsäure, 0,1375 g von Asparagin, 0,2 g von N-acetyl-L-Cystein (äquivalent zu 0,15 g von Cystein), 0 oder 1,425 g von Glutaminsäure, 0,415 g von L-Ornithinhydrochlorid (äquivalent zu 0,325 g von L-Ornithin), 0,925 g von Serin, 0,215 g von N-acetyl-L-Tyrosin (äquivalent zu 0,175 g von Tyrosin), 3,0-5,0 g von Vitamin B₆, 0 oder 5-10 ml von 10% KCl, und 0 oder 2,0-6,0 g von Vitamin C; oder 4,4 g von Isoleucin, 6,8 g von Leucin, 5,3 g von Lysinacetat (äquivalent zu 3,775 g von Lysin), 0,6 g von Methionin, 0,8 g von Phenylalanin, 2,3 g von Threonin, 0,75 g von Tryptophan, 5,3 g von Valin, 4,4 g von Arginin, 2,35 g von Histidin, 3,15 g von Glycin, 4,15 g von Alanin, 3,55 g von Prolin, 1,25 g von Asparaginsäure, 0,275 g von Asparagin, 0,4 g von N-acetyl-L-Cystein (äquivalent zu 0,3 g von Cystein), 0 oder 2,85 g von Glutaminsäure, 0,83 g von L-Ornithinhydrochlorid

(äquivalent zu 0,65 g von L-Ornithin), 1,85 g von Serin, 0,43 g von N-acetyl-L-Tyrosin (äquivalent zu 0,35 g von Tyrosin), 3,0-10 g von Vitamin B₆, 0 oder 5-10 ml von 10% KCl, und 0 oder 2,0-6,0 g von Vitamin C.

[0022] Jede von den Zusammensetzungen kann des Weiteren eine physiologisch geeignete Lösung von Glukose und Natriumchlorid, beispielsweise 5% Glukose und 0.45% bis 0.9% Natriumchlorid (5% GNS), 0.45% bis 0,9% Natriumchlorid (0,45 NS oder 0,9% NS), oder 10% Glukose umfassen.

[0023] Für die Glukose umfassende Zusammensetzung kann des Weiteren Insulin zugegeben werden in einer Menge von einer Einheit (1u) von Insulin per 3-5 g von Glukose, und bevorzugt in einer Einheit (1u) von Insulin per 4 g von Glukose.

[0024] Des noch Weiteren hat in einer bevorzugten Ausführungsform der Zusammensetzung die Zusammensetzung eine als Injektion administrierbare Formulierung, umfassend:

250 ml von 0,9% Natriumchloridlösung + 3,0 g oder 5,0 g von Vitamin B₆ + 250 ml oder 500 ml von Verbund-Aminosäurelösung;

250 ml von 0,9% Natriumchloridlösung + 3,0 g oder 5,0 g von Vitamin B₆ + 250 ml oder 500 ml von Verbund-Aminosäurelösung + 2,0 g von Vitamin C;

250 ml von 0,9% Natriumchloridlösung + 3,0 g oder 5,0 g von Vitamin B₆ + 250 ml oder 500 ml von Verbund-Aminosäurelösung + 5 ml von 10% Kaliumchlorid;

250 ml von 0,9% Natriumchloridlösung + 3,0 g oder 5,0 g von Vitamin B₆ + 250 ml oder 500 ml von Verbund-Aminosäurelösung + 2,0 g von Vitamin C + 5 ml von 10% Kaliumchlorid;

250 ml von 5% Glukose und Natriumchloridlösung + 4u Insulinlösung + 3,0 g oder 5,0 g von Vitamin B₆ + 2,0 g von Vitamin C + 5 ml von 10% Kaliumchlorid + 250 ml von Verbund-Aminosäurelösung; oder

250 ml von 10% Glukoselösung + 8u Insulinlösung + 3,0 g oder 5,0 g von Vitamin B₆ + 2,0 g von Vitamin C + 5 ml von 10% Kaliumchlorid + 250 ml von Verbund-Aminosäurelösung,

wobei

die Verbund-Aminosäurelösung pro 1000 ml, 8,80 g von Isoleucin, 13,60 g von Leucin, 10,60 g von Lysinacetat (äquivalent zu 7,51 g von Lysin), 1,20 g von Methionin, 1,60 g von Phenylalanin, 4,60 g von Threonin, 1,50 g von Tryptophan, 10,60 g von Valin, 8,80 g von Arginin, 4,70 g von Histidin, 6,30 g von Glycin, 8,30 g von Alanin, 7,10 g von Prolin, 2,50 g von Asparaginsäure, 0,55 g von Asparagin, 0,80 g von N-acetyl-L-Cystein (äquivalent zu 0,60 g von Cystein), 5,70 g von Glutaminsäure, 1,66 g von L-Ornithinhydrochlorid (äquivalent zu 1,30 g von L-Ornithin), 3,70 g von Serin, und 0,86 g von N-acetyl-L-Tyrosin (äquivalent zu 0,70 g von Tyrosin) umfasst.

[0025] Jede der Zusammensetzungen ist in einer Dosierungsform, die pharmazeutisch akzeptabel ist oder einer Dosierungsform, die für medizinische Produkten akzeptiert wird, und bevorzugt in der Dosierungsform von injizierbaren Lösungen, oralen Flüssigkeiten, Tabletten, Granulaten, Kapseln, und sofortlöslichen Pulvern. Eine entsprechende Dosierungsform kann herkömmlich verwendete Exzipienten, geeignet für die Dosierungsform, wie beispielsweise Wasser, Magnesiumstearat, und Dextrin, usw. enthalten, die dem Fachmann alle bestens bekannt sind.

[0026] Es wird ebenfalls die Verwendung der Zusammensetzungen in der Herstellung von Arzneimitteln oder medizinischen Produkten zum Behandeln von MNDs bereitgestellt. Die MNDs umfassen amyotrophe Lateralsklerose, spinalmuskuläre Atrophie, primäre Lateralsklerose, oder progressive Bulbärparalyse, und bevorzugt amyotrophe Lateralsklerose.

[0027] Ein Verfahren zum Behandeln von MNDs wird des Weiteren bereitgestellt, welches Verabreichen der Zusammensetzung an einen Patienten durch Injektion oder orale Verabreichung umfasst, wobei die Injektion bevorzugt intravenöse Injektion ist.

[0028] In dem Verfahren wird die Zusammensetzung für eine Behandlungsperiode von 10-40 Tage, vorzugsweise von 15-30 Tage verabreicht. Diese Verabreichung kann optional wiederholt werden. Beispielsweise kann nach jedem Behandlungsgang, einer angemessenen Pausenzeit, zum Beispiel von 10-15 Tage, eingelegt werden, bevor ein nächster Behandlungsgang durchgeführt wird.

[0029] Des Weiteren kann die Glukoselösung mit Insulin ergänzt werden, um adverse Effekte auf beziehungsweise ein Verstärken von den Indikationen Dysphagie, Essstörungen und Husten, zu vermeiden. Es ist zu beachten, dass wie klinisch beobachtet wurde, der Behandlungseffekt nicht offensichtlich ist, wenn die Tagesdosis von Vitamin B₆ weniger als 1,0 g ist.

[0030] Außerdem ist der Behandlungseffekt von direkter intravenöser Bolusinjektion von unverdünntem Vitamin B₆ nicht signifikant.

[0031] Der Gehalt von den Substanzen in jeder Einheit von der Zusammensetzung nach der Erfindung kann auch in Gewichtsanteilen ausgedrückt werden, ohne Einfluss auf das proportionale Verhältnis von dem Gehalt von jeder Substanz in der Zusammensetzung. Die jede Einheit bezieht sich allgemein auf die an den Patienten verabreichte Tagesdosis und kann

den Bedingungen entsprechend angemessen angepasst werden. Wenn in verschiedenen Dosierungsformen hergestellt, kann die Tagesdosis zu einem Paket gemacht werden, wie beispielsweise als eine Phiole oder ein Beutel von injizierbarer Lösung, oder in mehrere Basiseinheiten wie gewünscht, beispielsweise in mehrere Tabletten.

[0032] Die Aminosäuren in der Erfindung sind bevorzugt L-Aminosäuren.

[0033] Der Mechanismus der Zusammensetzung für die Behandlung von MNDs wird diskutiert.

[0034] Das Ruhepotential bezieht sich auf die potentielle Differenz zwischen den Innen- und Außenseiten von der Zellmembran, wenn die Zelle nicht stimuliert ist (in einem Ruhezustand). Wie bestens bekannt ist, existiert Ruhepotential in Nerven- und Muskelfasern. J. Bernstein schlug 1902 erstmals vor, dass die K^+ -Verteilung auf beiden Seiten von der Neuronalmembran ungleich ist und die selektive Durchlässigkeit von der Membran für das Kaliumion die Ursache von dem Ruhepotential ist. Ruhende Nervenzellen sind hoch durchlässig für K^+ , und weniger durchlässig für Na^+ . Es ist die selektive Durchlässigkeit, die einen K^+ -Konzentrationsgradienten über die Membran erzeugt und eine Transmembran-Potentialdifferenz erzeugt. Es ist zu sehen, dass die ungleichmäßige Verteilung von Ionen an den Innen- und Außenseiten von der Zellmembran und die unterschiedliche Durchlässigkeit für verschiedene Ionen in einem Ruhezustand die Voraussetzungen sind für die Erzeugung von Ruhepotential. Die extrazelluläre Na^+ -Konzentration ist höher als die intrazelluläre Na^+ -Konzentration, und die intrazelluläre K^+ -Konzentration ist viel höher als die extrazelluläre K^+ -Konzentration, daher gibt es eine Differenz in Ionen-Konzentrationen auf beiden Seiten von der Zellmembran. Außerdem gibt es auch eine Potentialdifferenz. Die Diffusionskinetik von Ionen hängt ab von der Konzentrationsdifferenz und der Potentialdifferenz. In einem Ruhezustand sind die Zellen nur durchlässig für K^+ und deutlich weniger durchlässig für Na^+ und andere Ionen. K^+ diffundiert aus der Membran, getrieben von der Konzentrationsdifferenz. Da K^+ ein positives Ion ist, wird eine außen-positive-zu-innennegative Potentialdifferenz, resultierend aus der Auswärtsdiffusion, die weitere Diffusion von K^+ verhindern. Wenn die Antriebskraft von der Konzentrationsdifferenz das K^+ zum Auswärtsströmen treibt, gleich ist zu der Widerstandskraft von der Potentialkraft die K^+ am Auswärtsströmen hindert, wird das Auswärtsströmen von K^+ gestoppt, woraufhin das Transmembranpotential das K^+ -Gleichgewichtspotential genannt wird. Der Ruhepotentiallevel wird hauptsächlich beeinflusst von den folgenden Faktoren. (1) Die extrazelluläre K^+ -Konzentration beeinflusst das Ruhepotentiallevel. Falls die extrazelluläre K^+ -Konzentration steigt und die intrazelluläre K^+ Konzentrationsdifferenz sinkt, wird der Ausstrom von K^+ sinken, und das Ruhepotential wird auch sinken. (2) Die relative Durchlässigkeit von der Membran für K^+ und Na^+ beeinflusst den Ruhepotentiallevel. Falls die Durchlässigkeit von der Membran für K^+ steigt, wird das Ruhepotential steigen, und falls die Durchlässigkeit von der Membran für Na^+ steigt, wird das Ruhepotential sinken. (3) Der Level von Natriumpumpaktivität beeinflusst das Ruhepotential.

[0035] Aktionspotential bezieht sich auf einen rasch expandierbaren Potentialwechsel, erzeugt auf der Basis des Ruhepotentials, wenn erregbare Zellen stimuliert werden. Der Mechanismus, welcher der Herstellung von Aktionspotential zugrunde liegt, ist, dass die extrazelluläre Na^+ -Konzentration höher ist als intrazelluläre Na^+ -Konzentration, und demnach Na^+ eine Tendenz hat, einwärts zu strömen entlang der Konzentrationsdifferenz. In einem Ruhezustand ist die Durchlässigkeit von der Zellmembran für Na^+ klein, und das Einströmen von Na^+ ist demnach sehr niedrig. Wenn die Zellen stimuliert sind, wird eine kleine Anzahl von Na^+ -Kanälen auf der Zellmembran aktiviert und geöffnet, Na^+ strömt ein, entlang der Konzentrationsdifferenz und der Potentialdifferenz, das negative Potential auf der Innenseite von der Membran wird graduell kleiner, und Depolarisierung tritt ein. Wenn die Depolarisierung einen bestimmten Grad erreicht, wird eine große Anzahl von Natrium-Kanälen auf der Membran aktiviert und geöffnet, und eine große Anzahl von Na^+ strömt ein, und verursacht das Bersten des Aktionspotentials. Das kritische Membranpotential, an welchem die Durchlässigkeit von der Membran für Na^+ plötzlich steigt, wird das Schwellenpotential genannt. Das Schwellenpotential ist etwa 10-20 mv kleiner als das Ruhepotential, und das Schwellenpotential von Nervenzellen ist etwa -55 mv. Stimulation kann das Bersten von Aktionspotential nur verursachen, wenn das negative Potential auf der Innenseite von der Membran auf das Schwellenpotential reduziert wird. Da Na^+ entlang der Konzentrationsdifferenz und der Potentialdifferenz diffundiert, strömt Na^+ in einer hohen Rate ein derart, dass das negative Potential auf der Innenseite von der Membran zurückgeht und rasch verschwindet, und des Weiteren zu einem positiven Potential wird. Das positive Potential, gebildet auf der Innenseite von der Membran, erzeugt eine durch elektrisches Feld induzierte Widerstandskraft gegen das Einströmen von Na^+ , um das Einströmen von Na^+ zu verhindern. Wenn die Kraft (Konzentrationsdifferenz), die Na^+ zum Strömen treibt, gleich ist zu der Kraft (durch elektrisches Feld induzierte Widerstandskraft), die Na^+ am Einströmen hindert, wird das Einströmen von Na^+ gestoppt, woraufhin das Aktionspotential die maximale Amplitude erreicht, das heißt, das elektrisch-chemische Gleichgewichtspotential von Na^+ , wodurch eine steigende Phase von dem Aktionspotential gebildet wird. Die Öffnungszeit von den Natrium-Kanälen ist kurz, und die Natrium-Kanäle werden schnell deaktiviert und geschlossen. Zu diesem Zeitpunkt steigt die Durchlässigkeit von der Zellmembran für K^+ , und eine große Anzahl von K^+ strömen rasch aus entlang der Konzentrationsdifferenz und der Potentialdifferenz derart, dass das Potential auf der Innenseite von der Membran von einem positiven Wert zu einem negativen Wert wechselt, Repolarisierung tritt ein und kehrt zu dem Level in dem Ruhezustand zurück, einen fallenden Zustand von dem Aktionspotential bildend. Kurz gesagt ist die steigende Phase von dem Aktionspotential das elektrisch-chemische Gleichgewichtspotential, gebildet durch das Einströmen von Na^+ , und der fallende Zweig von dem Aktionspotential ist das elektrisch-chemische Gleichgewichtspotential, gebildet durch das Ausströmen von K^+ . Nachdem ein Aktionspotential in der Zelle eintritt, kehrt Membranpotential im Prinzip zurück zu dem Level in dem Ruhezustand, aber die Ionenverteilung nicht. Es ist zu viel K^+ außerhalb der Zelle, und es ist zu viel Na^+ in der Zelle. Zu diesem Zeitpunkt wird die Natriumpumpe auf der Zellmembran aktiviert. Die Natriumpumpe wirkt zum Pumpen von überschüssigem extra-

zellulärem K^+ in die Zelle und pumpt überschüssiges intrazelluläres Na^+ aus der Zelle heraus, um die vorherigen Level in dem Ruhezustand wiederherzustellen, und Vorbereitungen für die nächste Erregung zu treffen.

[0036] Aminosäuren sind die wesentlichsten Substanzen, welche die Proteine in lebenden Organismen konstituieren und eng mit den Lebensaktivitäten darin korrelieren. Sie sind die Basiseinheiten, welche Proteinmoleküle in lebenden Organismen konstituieren und eng mit den Lebensaktivitäten darin korrelieren. Aminosäuren haben spezielle physiologische Funktionen in Antikörpern und sind einer von den wesentlichen Nährstoffen in Organismen. Durch Metabolismus spielen Aminosäuren eine Rolle in Menschen in (1) Synthese von Proteinen und Nukleinsäuren; (2) Umwandlung in Säuren, Hormone, Antikörper, Kreatin und andere nitrogene Substanzen; (3) Umwandlung in Kohlenhydrate und Fette; und (4) Oxidation in Kohlendioxid, Wasser und Harnstoff, zum Erzeugen von Energie.

[0037] L-Ornithin ist eine nicht-proteinogene Aminosäure, die hauptsächlich in dem Harnstoff-Zyklus in Organismen involviert ist und eine wichtige Rolle spielt in der Exkretion von Ammoniakstickstoff aus dem Körper. Carbamoylphosphat-synthase I ist ein Enzym, involviert in dem Harnstoff-Zyklus und vorhanden in den Mitochondrien, wo Ammoniak als eine Stickstoffquelle verwendet wird, N-acetylglutamat benötigt wird, und das resultierende Carbamoylphosphat zum Synthetisieren von Harnstoff verwendet wird. Carbamoylphosphatsynthase II ist in dem Cytosol vorhanden, wo Glutamin als eine Stickstoffquelle verwendet wird, und N-acetylglutaminsäure nicht benötigt wird, und das synthetisierte Carbamoylphosphat wird zum Synthetisieren von Pyrimidinen verwendet. Der erste Schritt von Reaktion katalysiert durch die Carbamoylphosphatsynthase I ist ein ratenbegrenzender Schritt in dem Harnstoff-Zyklus. Die Carbamoylphosphatsynthase I wird durch N-acetylglutamat-allosterase aktiviert. Dieser Metabolit wird synthetisiert aus Glutamat und Acetyl CoA unter der Katalyse von N-acetylglutamat-synthase. Wenn die Abbaurate für Aminosäuren erhöht ist, als ein Resultat von Transamination, steigt die Konzentration von Glutamat dementsprechend, und der Anstieg in Glutamat-Konzentration fördert die Synthese von N-acetylglutamat, resultierend in Aktivierung von Carbamoylphosphatsynthase, so dass die Harnstoff-Synthese beschleunigt wird. Demnach wird überschüssiger Stickstoff, hergestellt durch Aminosäurenabbau, effizient aus dem Körper ausgeschieden. Da Arginin ein Aktivator für N-acetylglutamat-synthase ist, beschleunigt ein Anstieg in Arginin-Konzentration auch die Synthese von Harnstoff.

[0038] Asparaginsäure fördert den Tricarboxylsäuren-Zyklus durch Deanimierung zum Herstellen von Oxalessigsäure, daher ist Asparaginsäure ein wichtiger Bestandteil in dem Tricarboxylsäuren-Zyklus. Asparaginsäure spielt auch eine wichtige Rolle im Ornithin-Zyklus und Nukleotidsynthese, und ist ein Vorläufer für Synthetisieren verschiedener Aminosäuren und Purine und Pyrimidinbasen. Es hat starke Affinität für Zellen, und kann verwendet werden als ein Träger für Kalium- und Magnesium-Ionen zum Transport von Elektrolyten zu dem Myokardium, um Zelldepolarisierung zu fördern, Myokardialkontraktilität zu erhalten, myokardialen Sauerstoffverbrauch zu reduzieren und eine schützende Wirkung auf Myokardium im Fall von Hypoxie, verursacht durch Koronarkreislaufstörung, zu bewirken. Das heißt, Asparaginsäure kann direkt in dem Harnstoff-Zyklus und in dem Tricarboxylsäuren-Zyklus und der Synthese von Nukleinsäuren in Hepatozyten partizipieren, was nützlich ist zum Reparieren von beschädigten Hepatozyten. Da Asparaginsäure den Metabolismus durch Tricarboxylsäure-Zyklus in Hepatozyten indirekt fördert, und die Zwischenprodukte vom Energiemetabolismus bereitstellt, fördert Asparaginsäure die Energieherstellung in Hepatozyten, und erlaubt verschiedene Funktionen von Geschädigten Hepatozyten zur raschen Wiederherstellung. Demnach kann die Verwendung von L-Ornithin und Asparaginsäure in Kombination die Aktivität von hepatischem Harnstoff-Zyklus stimulieren und die Synthese von Glutamin fördern, dadurch die Entgiftungsfunktion von der Leber wesentlich verstärken, rasch das Blutammoniak reduzieren, und die Reparatur und Regenerierung von Leberzellen fördern. Demnach wird durch das Vorhandensein von Aminosäuren in dem menschlichen Körper nicht nur ein wichtiges Rohmaterial für die Synthese von Proteinen bereitgestellt, sondern auch eine Materialbasis zum Fördern von Wachstum und normalem Metabolismus, und Lebenserhaltung.

[0039] B-vitamine sind wasserlösliche Vitamine, und umfassen Vitamin B₁, Vitamin B₂, Vitamin B₆, Vitamin B₁₂, Nikotinsäure, Pantothersäure, Folsäure, und andere, welche unerlässliche Substanzen sind zum Fördern von in-vivo Metabolismus von Kohlenhydraten, Fett, und Proteinen in Wärme. Sie synergieren zum Regulieren des Metabolismus, fördern das Immunsystem und fördern das Zellwachstum und die Zellteilung. Vitamin B₆ ist wahrscheinlich das wichtigste von allen B-vitaminen. Vitamin B₆ ist auch bekannt als Pyridoxin, welches Pyridoxol, Pyridoxal und Pyridoxamin umfasst. Pyridoxol kann umgewandelt werden in Pyridoxal oder Pyridoxamin in tierischen Geweben, und Vitamin B₆ ist in tierischen Geweben überwiegend als Pyridoxal und Pyridoxamin vorhanden. Pyridoxal und Pyridoxamin sind beide zwischenkonvertibel mit Pyridoxalphosphat und Pyridoxaminphosphat, und final vorhanden in den Geweben und partizipieren in Transamination in der Form von hoch aktivem Pyridoxalphosphat und Pyridoxaminphosphat. Im Allgemeinen macht das in Muskeln vorhandene Vitamin B₆ 70-80% von der Gesamtmenge im menschlichen Körper aus. Vitamin B₆ spielt eine Schlüsselrolle in dem Metabolismus von Proteinen, Lipiden und Kohlenhydraten. Demnach können Aminosäure-Metabolismusstörungen bei denjenigen mit großer Erschöpfung von Vitamin B₆ auftreten. Vitamin B₆ ist ein wichtiges Coenzym für Metabolismus und Synthese von Aminosäuren, und partizipiert in den physiologischen Prozessen wie beispielsweise Metabolismus von ungesättigten Fettsäuren. Es ist ein Coenzym für viele wichtige Enzymsysteme in einem Organismus, und ist ein notwendiger Nährstoff für die normale Entwicklung von Tieren und die Proliferation von Bakterien und Hefen. Außerdem ist Vitamin B₆ auch ein natürliches Diuretikum. Diurese bedeutet Entgiftung, und intravenöse Infusion von 5 g Vitamin B₆ kann zu einem Urinieren von etwa 380 ml führen. Vitamin B₆ ist ein Coenzym für Aminosäuren-Metabolismus, insbesondere für den Metabolismus von Glutamat (Glu) in der Neurotransmitter γ -aminobutyrynsäure (GABA) im Mensch. Es ist bekannt, dass die Funktionen von mehr als 60 Enzymen in der Leber die Partizipation von Vitamin B₆ erfordern. Vitamin B₆ spielt

eine sehr wichtige Rolle zum Fördern von normalem enzymatischem Metabolismus in dem Körper, und hat eine kurze Halbwertszeit, und kann demnach rasch ausgeschieden werden. Außerdem hat Pyridoxalphosphat auch eine spezielle Funktion zum Fördern der Rate von Aminosäuren und Kalium, die in die Zelle eintreten.

[0040] Kalium ist eines der wichtigsten anorganischen Kationen in dem Körper. Der Gehalt von Kalium in den Elektrolyten in dem Körper ist nur weniger als der von Natrium. 98% von Kalium ist in Zellen vorhanden, und nur 2% ist in extrazellulären Fluids vorhanden. Die Serum-Kalium-Konzentration ist 3,5-5,5 mmol/ L. Die große Differenz zwischen intrazellulären und extrazellulären Kalium-Konzentrationen wird durch den energiezehrenden Transport von $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ in der Zellmembran erhalten. Kalium ist ein wichtiges Basismaterial für, und involviert in, Funktionen von allen Organen in dem Körper. Die physiologischen Funktionen von Kalium umfassen: (1) Partizipieren in intrazellulärem Kohlenhydrat- und Proteinmetabolismus; (2) Erhalten von intrazellulärem osmotischem Druck und Regulieren des Säure-Basen-Gleichgewichts; (3) Erhalten von dem Ruhe-Membranpotential, in welchem dem Ruhe-Membranpotential hauptsächlich von der Durchlässigkeit von Zellmembran für K^+ und der Differenz zwischen K^+ -Konzentrationen an den Innen- und Außenseiten von der Zellmembran abhängt; (4) Erhalten von der neuromuskulären Erregbarkeit, wo ein hoher Kaliumspiegel die neuromuskuläre Erregbarkeit steigert, und ein niedriger Kaliumspiegel die Erregbarkeit senkt; und (5) Erhalten von der Koordination von normaler myokardialer Kontraktion.

[0041] Die synaptische Transmission, vermittelt durch Acetylcholin, wird exemplifiziert. Acetylcholin ist ein exzitatorischer Neurotransmitter auf Wirbel-Neuromuskulär-Schnittstellen (Motoendplatten). Acetylcholin wird in dem Axoplasma von dem Axonterminus von cholinergischen Neuronen synthetisiert. Cholin und Acetyl-CoA produzieren Acetylcholin unter der Aktion von Cholineacetyltransferase. Cholin kann nicht in Nervenzellen synthetisiert werden, und wird hauptsächlich durch Blutzirkulation versorgt, indem in Zellen durch den Cholintransporter ein spezifischer Träger auf der Zellmembran aufgenommen wird. In der Leber synthetisiertes Cholinester, in Gliazellen gespeichertes Cholin, und durch Hydrolyse von Acetylcholin hergestelltes Cholin, freigesetzt von Nervenendungen, können ebenfalls die Quelle von Cholin in Acetylcholinsynthese sein. Außerdem wird Acetylcholin nach Synthese in synaptische Vesikel gepackt. Jedes Vesikel enthält etwa $10^3\text{-}10^4$ Moleküle von Acetylcholin, und eine große Anzahl von solchen synaptischen Vesikeln ist in der Nähe von der Plasmamembran von präsynaptischem Axon vorhanden. Die Ankunft von Aktionspotential erregt die Durchlässigkeit von präsynaptischer Membran für Ca^{2+} um stark anzusteigen, und Ca^{2+} strömt in das Axoplasma ein entlang dem Ionen-Konzentrationsgradienten. Wegen des Anstiegs von intrazellulärem Ca^{2+} wird die Fusion von synaptischen Vesikeln mit der Plasmamembran gefördert, dadurch steigt die Freisetzung von Acetylcholin in den synaptischen Raum. Durch diesen Mechanismus, in Reaktion auf ein Aktionspotential, kann es Hunderte von synaptischen Vesikeln geben, die Acetylcholin in den synaptischen Raum von einer typischen neuromuskulär-synaptischen Schnittstelle entladen. Als ein Resultat ist die lokale Acetylcholin-Konzentration erhöht, groß genug, um von dem Acetylcholinrezeptor „erkannt“ zu werden, einem Protein in der Plasmamembran von postsynaptischen Zellen. Dieser Neurotransmitter bindet an viele Rezeptormoleküle und triggert postsynaptische Zellen zum Herstellen von Aktionspotentialen. Acetylcholin wird dann rasch abgebaut in Essigsäure und Cholin durch die Acetylcholinesterase in dem synaptischen Raum, und die postsynaptische Membran kehrt rasch zu dem Ruhepotential zurück. In diesem Prozess steigert die Wirkung von Acetylcholin auch die Durchlässigkeit von der Membran für Na^+ und K^+ , weil der elektrochemische Gradient über der postsynaptischen Membran größer ist als der von K^+ , resultiert das Einwärtsströmen von Na^+ in Depolarisierung, und verursacht den Zusammenbruch des Transmembranpotentials. So lange es eine ausreichende Anzahl von Rezeptormolekülen gibt, die den Neurotransmitter binden, ist diese lokale Perturbation von dem Transmembranpotential ausreichend zum Triggern eines neuen Aktionspotentials auf dem Neurilemma oder Sarcolemma, wo der Rezeptor lokalisiert ist. Demnach regelt die Anzahl von Rezeptoren, die in einem bestimmten Moment besetzt sind, das Einwärtsströmen von Na^+ , und die Variation in Membranpotential wird demnach bestimmt. Mit der Acetylcholinesterase an die postsynaptische Membran gebunden, wird Acetylcholin rasch katalytisch hydrolysiert, die Anzahl von Transmitter-Rezeptor-Komplexen wird rasch reduziert, und Membran-Repolarisierung tritt ein, um Vorbereitungen zu treffen zum Empfangen neuer Aktionspotentiale, welche die präsynaptische Membran triggern, um mehr Acetylcholin in Quantum freizusetzen.

[0042] Allgemein hängen das Ruhepotential, Aktionspotential, Generatorpotential und synaptische Potential, erzeugt von den Neuronen, alle von dem Ionengradienten ab, gebildet durch den aktiven Transport von der Blut-Hirn-Schranke, und die Übertragung und akkurate Wiederherstellung von Nervenimpulsen hängt auch von dem Abschirmeffekt von der Blut-Hirn-Schranke auf Neuronen und von Nervenfasern ab. Daten zeigen, dass der Glutamatspiegel in Cerebrospinalfluid von Patienten mit MNDs drei Mal höher ist als die in 80% von den Patienten in der Kontrollgruppe.

[0043] Das extrazelluläre Glutamat hat eine zu hohe Konzentration, die seine Rezeptoren überstimuliert zum Herstellen von signifikant toxischen Wirkungen auf das zentrale Nervensystem. Durch Verwendung der Erfindung wurde jedoch der Glutamatspiegel in dem Cerebrospinalfluid von einigen Patienten für signifikant gesunken befunden, die Motoneuronen wurden repariert, und Symptome des Patienten wurden signifikant verbessert. Die zugrundeliegenden Gründe umfassen die folgenden. (1) In der Erfindung kann das überschüssige Glutamat in dem Körper mit Cystein und Glycin von der Erfindung reagieren zum Herstellen von Glutathion, durch welche die freien Radikale in dem Körper eliminiert werden, und die Symptome von den Patienten mit MNDs gemildert werden. (2) In der Leber wird das überschüssige Glutamat oxidativ deaminiert zum Herstellen von α -ketoglutarat und Ammoniak in der Gegenwart von Glutamatdehydrogenase (wo das Coenzym NAD^+ oder NADP^+ ist). Überschüssiges Ammoniak kombiniert mit Glutamat zum Herstellen von Glutamin, und mit Glutamin und Asparaginsäure in der Erfindung, werden Pyrimidinnukleotide synthetisiert in der Gegenwart von

Carbamoylphosphatsynthase II. Außerdem kann auch Glutamin, zusammen mit dem Glycin und der Asparaginsäure in der Erfindung verwendet werden, zum Synthetisieren von Purinnukleotiden. Außerdem sind Glutamat und Glycin und Asparaginsäure in der Erfindung involviert in der de novo-Synthese von Purinnukleotiden in hepatozytem Zytoplasma, eine Quelle von Nukleotiden in vivo bereitstellend. Mittels der Synthese von Pyrimidinnukleotiden und Purinnukleotiden wird die Proteinsynthese gefördert, die beschädigten neuronalen Zellen werden repariert, und das überschüssige Ammoniak, hergestellt durch oxidative Deamination von Glutamat, wird aus dem Körper ausgeschieden durch Harnstoff-Zyklus, aktiviert durch L-Ornithin in den Hepatozyten. (3) Das hergestellte Glutamin kann direkt durch die Blut-Hirn-Schranke penetrieren und in Ammoniak und Glutamat abgebaut werden. Obwohl eine zu hohe extrazelluläre Glutamat-Konzentration eine signifikant toxische Wirkung auf das zentrale Nervensystem hat, ist das intrazelluläre Glutamat der abundanteste exzitatorische Neurotransmitter in dem zentralen Nervensystem von Säugern, das an der Regulierung vieler wichtiger Funktionen von dem Nervensystem beteiligt ist, und eine Schlüsselrolle in der neuralen Entwicklung, dem Erhalt von synaptischer Plastizität, Bildung von neuronalen Schaltkreisen, und Lernprozessen spielt. (4) Vitamin B₆ ist ein natürliches Diuretikum, und Diurese bedeutet Entgiftung. Außerdem kann Pyridoxalphosphat die Rate von in die Zelle eintretenden Aminosäuren und Kalium fördern. Die hohe Dosis von Vitamin B₆ in der Erfindung fördert die Rate von in neuronale Zellen eintretender Aminosäure, so werden Rohmaterialien und Energie bereitgestellt für die Reparatur von Neuronen, und die Reparatur von geschädigten Neuronen wird beschleunigt. Außerdem fördert rasch in neuronale Zellen eintretendes K⁺ den intrazellulären Metabolismus von Kohlenhydraten und Proteinen, reguliert den intrazellulären osmotischen Druck und das Säure-Basen-Gleichgewicht, steigert das Ruhepotential von der Zellmembran, steigert die neuromuskuläre Erregbarkeit und koordiniert die normale myokardiale Kontraktion.

[0044] Da verschiedene Aminosäuren, die frische Nährstoffe für das Blut bereitstellen können, die Regeneration von geschädigten Nervenzellen durch Aminosäure- Metabolismus und Blutzirkulation fördern, die metabolische Mikroumgebung verbessern, und das Überleben von Neuronen verstärken, in der Erfindung enthalten sind, stellt die Erfindung zusammengefasst Substrate und kraftvolle Motivation für Metabolismus in einem Organismus bereit, zum Bessern des Zustands, und sogar zum Umkehren des Zustands von den Patienten. Des Weiteren können Ornithin und Asparaginsäure die Aktivität von hepatischem Harnstoff-Zyklus stimulieren. Durch den Harnstoff-Zyklus, kann eine große Menge von Ammoniak, hergestellt während Aminosäure-Metabolismus, ausgeschieden werden. In einem lebenden Organismus sind beide, Neuromodulation und hormonale Regulierung, ultimativ enzymatisch. Demnach wird die hohe Dosis von Vitamin B₆, die in der Erfindung zugegeben wird, ausreichend Coenzyme für den Aminosäure-Metabolismus bereitstellen, insbesondere für den Metabolismus von Glutamat (Glu) in die Neurotransmitter γ -aminobutyrynsäure (GABA) im Menschen. Obwohl der Glutamatspiegel in dem Cerebrospinalfluid von Patienten mit MNDs hoch ist, kann durch Verwendung der Erfindung das Glutamat in dem Cerebrospinalfluid umgewandelt werden in Glutamin und Glutathion. (1) Ammoniak kann durch Glutamin von Hirn, Muskeln und anderen Geweben zu der Leber oder den Nieren im Menschen transportiert werden. Glutamin ist nicht toxisch. Es ist ein Weg, Ammoniak im Menschen rasch zu entgiften. Im Hinblick auf diese Erkrankung wirkt es auch, um die scheinbar toxische Wirkung von einer zu hohen extrazellulären Glutamat-Konzentration auf das zentrale Nervensystem rasch zu eliminieren, und Ammoniak zu speichern und zu transportieren. Wenn es zu der Leber transportiert wird, setzt Glutamin Ammoniak frei zum Synthetisieren von Harnstoff; wenn es zu den Nieren transportiert wird, setzt Glutamin Ammoniak frei, welches dann direkt mit dem Urin aus dem Körper ausgeschieden wird; und wenn es zu verschiedenen Geweben transportiert wird, kann Glutamin verwendet werden zum Synthetisieren von Aminosäuren, Purinen, Pyrimidinen, und anderen nitrogenen Substanzen. In anderen Worten kann die Erfindung die Synthese von Glutamin fördern, und die scheinbar toxische Wirkung von einer zu hohen extrazellulären Glutamat-Konzentration auf das zentrale Nervensystem eliminieren, und Glutamin kann direkt durch die Blut-Hirn-Schranke penetrieren, und einige Aminosäuren, Purine und Pyrimidine für die Reparatur von Nervenzellen im Hirn bereitstellen. (2) Die Synthese von Glutathion kann freie Radikale in dem Körper wirksam eliminieren und die Symptome von Patienten mit MNDs reduzieren. Außerdem können die Aminosäuren in der Erfindung auch Energie und Rohmaterialien für neurotrophische Faktoren bereitstellen zum Reparieren von beschädigten Nervenzellen. Obwohl eine große Menge von Ammoniak durch Aminosäure-Metabolismus in diesem Prozess hergestellt wird, aktiviert das Vorhandensein von L-Ornithin als ein Reaktionssubstrat für den Harnstoff- Zyklus rasch den Harnstoff-Zyklus in den Hepatozyten, wodurch das schädliche Ammoniak, hergestellt in dem Körper, als Harnstoff ausgeschieden wird, derart den normalen Metabolismus des Körpers garantierend. Asparaginsäure ist in der Erfindung enthalten, welches ein Vorläufer für Synthetisierung verschiedener Aminosäuren und Purine und Pyrimidinbasen ist, starke Affinität für Zellen hat, und als ein Träger für Kalium- und Magnesium-Ionen zum Transport von Elektrolyten zu dem Myokardium verwendet werden kann, um Zell- Depolarisierung zu fördern und die myokardiale Kontraktilität zu erhalten. Es kann nicht nur Energie und Rohmaterialien für neurotrophische Faktoren zum Reparieren von beschädigten Nervenzellen bereitstellen, sondern auch K⁺-Eintritt in neuronale Zellen fördern, um die myokardiale Kontraktilität zu erhalten. Wenn in Kombination mit L-Ornithin verwendet, kann Asparaginsäure die Aktivität von dem hepatischen Harnstoff- Zyklus fördern, um die Entgiftungsfunktion von der Leber sehr zu verstärken, das Blut- Ammoniak rasch zu reduzieren und die Reparatur und Regenerierung von Leberzellen zu fördern, dadurch die Immunität von Menschen verstärken, um so die MNDs radikal zu behandeln. Die Erfindung hat keinerlei toxische Nebenwirkungen und ist niedrig in Behandlungskosten, und ist demnach ein bevorzugtes Arzneimittel für Patienten mit MNDs.

Die Erfindung hat die folgenden nützlichen Wirkungen.

[0045] Die in der Erfindung bereitgestellte Zusammensetzung kann die Progression von MNDs lindern oder sogar umkehren, die klinischen Symptome von Patienten mit MNDs grundlegend bessern, und den Patienten sogar ermöglichen, ein normales Leben zu führen. Die Zusammensetzung hat eine bessere therapeutische Wirksamkeit, und wird hergestellt mit aus Lebensmitteln abgeleiteten Rohmaterialien, und ist demnach geeignet für langfristige Verwendung ohne toxische Nebenwirkungen zu verursachen. Die Zusammensetzung hat die Vorteile von niedrigen Behandlungskosten und verursacht demnach im Wesentlichen keine wirtschaftliche Last für Patienten mit MNDs, und ist geeignet für klinischen Einsatz.

KURZBESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0046]

- Fig. 1 ist ein Elektromyogrammbericht von Fall 1.
- Fig. 2 ist ein medizinisches Zertifikat zur bestätigenden Diagnose von ALS in Fall 3 durch das Third Hospital, eine Tochtergesellschaft der Universität Peking.
- Fig. 3 ist ein Elektromyogrammbericht von Fall 4.
- Fig. 4 ist ein Elektromyogrammbericht von Fall 5.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG

[0047] Die Erfindung wird des Weiteren beschrieben mit Bezugnahme auf nachstehende Beispiele.

I. Herstellung von Beispielen von pharmazeutischen Zusammensetzungen

[0048] Allgemeine Beschreibung: Die Zusammensetzungen in den Beispiele können durch einen konventionellen Prozess zum Herstellen der entsprechenden Zusammensetzung hergestellt werden.

Beispiel 1

[0049] Eine pharmazeutische Zusammensetzung wurde hergestellt durch Zugabe von etwa 3,19 g von L-Ornithinhydrochlorid (äquivalent zu 2,5 g von L-Ornithin), 1,5 g von Asparaginsäure, und 10 g von Vitamin B₆ zu 250 ml von 5% Glukose und Natriumchloridlösung.

Beispiel 2

[0050] Eine pharmazeutische Zusammensetzung wurde hergestellt durch Zugabe von 0,415 g von L-Ornithinhydrochlorid (äquivalent zu 0,325 g von L-Ornithin), 0,625 g von Asparaginsäure, und 3,0 g von Vitamin B₆ bis 250 ml von 5% Glukose und Natriumchloridlösung.

Beispiel 3

[0051] Eine pharmazeutische Zusammensetzung wurde hergestellt durch Zugabe von 0,83 g von L-Ornithinhydrochlorid (äquivalent zu 0,65g von L-Ornithin), 1,25 g von Asparaginsäure, und 5,0 g von Vitamin B₆ bis 250 ml von 0,9% Natriumchloridlösung.

Beispiel 4

[0052] Eine pharmazeutische Zusammensetzung hatte eine Zusammensetzung umfassend 250 ml von einer Verbund-Aminosäurelösung [enthaltend 2,2 g von Isoleucin, 3,4 g von Leucin, 2,65 g von Lysinacetat (äquivalent zu 1,8775 g von Lysin), 0,4 g von Phenylalanin, 1,15 g von Threonin, 0,375 g von Tryptophan, 2,2 g von Arginin, 1,175 g von Histidin, 1,575 g von Glycin, 2,075 g von Alanin, 1,775 g von Prolin, 0,625 g von Asparaginsäure, 0,1375 g von Asparagin, 0,2 g von N-Acetyl-L-Cystein (äquivalent zu 0,15 g von Cystein), 0,415 g von L-Ornithinhydrochlorid (äquivalent zu 0,325 g von L-Ornithin), 0,925 g von Serin, und 0,215 g von N-Acetyl-L-Tyrosin (äquivalent zu 0,175 g von Tyrosin)], und 3,0 g von Vitamin B₆ zugegeben zu 250 ml von 0,9% Natriumchloridlösung.

Beispiel 5

[0053] Eine pharmazeutische Zusammensetzung hatte eine Zusammensetzung umfassend 250 ml von einer Verbund-Aminosäureösung [enthaltend 2,2 g von Isoleucin, 3,4 g von Leucin, 2,65 g von Lysinacetat (äquivalent zu 1,8775 g von Lysin), 0,3 g von Methionin, 0,4 g von Phenylalanin, 1,15 g von Threonin, 0,375 g von Tryptophan, 2,65 g von Valin, 2,2 g von Arginin, 1,175 g von Histidin, 1,575 g von Glycin, 2,075 g von Alanin, 1,775 g von Prolin, 0,625 g von Asparaginsäure, 0,1375 g von Asparagin, 0,2 g von N-Acetyl-L-Cystein (äquivalent zu 0,15 g von Cystein), 1,425 g von Glutaminsäure, 0,415 g von L-Ornithinhydrochlorid (äquivalent zu 0,325 g von L-Ornithin), 0,925 g von Serin, und 0,215 g von N-Acetyl-L-Tyrosin (äquivalent zu 0,175 g von Tyrosin)], und 3,0 g von Vitamin B₆ zugegeben zu 250 ml von 0,9% Natriumchloridlösung.

Beispiel 6

[0054] Eine pharmazeutische Zusammensetzung hatte eine Zusammensetzung umfassend 250 ml von einer Verbund-Aminosäureösung [enthaltend 2,2 g von Isoleucin, 3,4 g von Leucin, 2,65 g von Lysinacetat (äquivalent zu 1,8775 g von Lysin), 0,3 g von Methionin, 0,4 g von Phenylalanin, 1,15 g von Threonin, 0,375 g von Tryptophan, 2,65 g von Valin, 2,2 g von Arginin, 1,175 g von Histidin, 1,575 g von Glycin, 2,075 g von Alanin, 1,775 g von Prolin, 0,625 g von Asparaginsäure, 0,1375 g von Asparagin, 0,2 g von N-Acetyl-L-Cystein (äquivalent zu 0,15 g von Cystein), 1,425 g von Glutaminsäure, 0,415 g von L-Ornithinhydrochlorid (äquivalent zu 0,325 g von L-Ornithin), 0,925 g von Serin, und 0,215 g von N-Acetyl-L-Tyrosin (äquivalent zu 0,175 g von Tyrosin)], 5,0 g von Vitamin B₆, und 2,0 g von Vitamin C zugegeben zu 250 ml von 0,9% Natriumchloridösung.

Beispiel 7

[0055] Eine pharmazeutische Zusammensetzung hatte eine Zusammensetzung umfassend 250 ml von einer Verbund-Aminosäureösung [enthaltend 2,2 g von Isoleucin, 3,4 g von Leucin, 2,65 g von Lysinacetat (äquivalent zu 1,8775 g von Lysin), 0,3 g von Methionin, 0,4 g von Phenylalanin, 1,15 g von Threonin, 0,375 g von Tryptophan, 2,65 g von Valin, 2,2 g von Arginin, 1,175 g von Histidin, 1,575 g von Glycin, 2,075 g von Alanin, 1,775 g von Prolin, 0,625 g von Asparaginsäure, 0,1375 g von Asparagin, 0,2 g von N-Acetyl-L-Cystein (äquivalent zu 0,15 g von Cystein), 1,425 g von Glutaminsäure, 0,415 g von L-Ornithinhydrochlorid (äquivalent zu 0,325 g von L-Ornithin), 0,925 g von Serin, und 0,215 g von N-Acetyl-L-Tyrosin (äquivalent zu 0,175 g von Tyrosin)], 3,0 g von Vitamin B₆, 15 ml von 10% KCl und 2,0 g von Vitamin C zugegeben zu 250 ml von 0,9% Natriumchloridösung.

Beispiel 8

[0056] Eine pharmazeutische Zusammensetzung hatte eine Zusammensetzung umfassend 250 ml von einer Verbund-Aminosäureösung [enthaltend 2,2 g von Isoleucin, 3,4 g von Leucin, 2,65 g von Lysinacetat (äquivalent zu 1,8775 g von Lysin), 0,3 g von Methionin, 0,4 g von Phenylalanin, 1,15 g von Threonin, 0,375 g von Tryptophan, 2,65 g von Valin, 2,2 g von Arginin, 1,175 g von Histidin, 1,575 g von Glycin, 2,075 g von Alanin, 1,775 g von Prolin, 0,625 g von Asparaginsäure, 0,1375 g von Asparagin, 0,2 g von N-Acetyl-L-Cystein (äquivalent zu 0,15 g von Cystein), 1,425 g von Glutaminsäure, 0,415 g von L-Ornithinhydrochlorid (äquivalent zu 0,325 g von L-Ornithin), 0,925 g von Serin, und 0,215 g von N-Acetyl-L-Tyrosin (äquivalent zu 0,175 g von Tyrosin)], 3,0 g von Vitamin B₆, 15 ml von 10% KCl und 2,0 g von Vitamin C zugegeben zu 250 ml von 0,9% Natriumchloridösung.

Beispiel 9

[0057] Eine pharmazeutische Zusammensetzung hatte eine Zusammensetzung umfassend 250 ml von einer Verbund-Aminosäureösung [enthaltend 2,2 g von Isoleucin, 3,4 g von Leucin, 2,65 g von Lysinacetat (äquivalent zu 1,8775 g von Lysin), 0,3 g von Methionin, 0,4 g von Phenylalanin, 1,15 g von Threonin, 0,375 g von Tryptophan, 2,65 g von Valin, 2,2 g von Arginin, 1,175 g von Histidin, 1,575 g von Glycin, 2,075 g von Alanin, 1,775 g von Prolin, 0,625 g von Asparaginsäure, 0,1375 g von Asparagin, 0,2 g von N-Acetyl-L-Cystein (äquivalent zu 0,15 g von Cystein), 1,425 g von Glutaminsäure, 0,415 g von L-Ornithinhydrochlorid (äquivalent zu 0,325 g von L-Ornithin), 0,925 g von Serin, und 0,215 g von N-Acetyl-L-Tyrosin (äquivalent zu 0,175 g von Tyrosin)], 5,0 g von Vitamin B₆, 15 ml von 10% KCl, 2,0 g von Vitamin C, und 4u von Insulinösung zugegeben zu 250 ml von 5% Glukose und Natriumchloridösung.

Beispiel 10

[0058] Eine pharmazeutische Zusammensetzung hatte eine Zusammensetzung umfassend 500 ml von einer Verbund-Aminosäureösung [enthaltend 4,4 g von Isoleucin, 6,8 g von Leucin, 5,3 g von Lysinacetat (äquivalent zu 3,775 g von Lysin), 0,6 g von Methionin, 0,8 g von Phenylalanin, 2,3 g von Threonin, 0,75 g von Tryptophan, 5,3 g von Valin, 4,4 g von Arginin, 2,35 g von Histidin, 3,15 g von Glycin, 4,15 g von Alanin, 3,55 g von Prolin, 1,25 g von Asparaginsäure, 0,275 g von Asparagin, 0,4 g von N-Acetyl-L-Cystein (äquivalent zu 0,3 g von Cystein), 2,85 g von Glutaminsäure, 0,83 g von L-Ornithinhydrochlorid (äquivalent zu 0,65 g von L-Ornithin), 1,85 g von Serin, und 0,43 g von N-Acetyl-L-Tyrosin (äquivalent zu 0,35 g von Tyrosin)], und 3,0 g von Vitamin B₆ zugegeben zu 250 ml von 0,9% Natriumchloridösung.

Beispiel 11

[0059] Eine pharmazeutische Zusammensetzung hatte eine Zusammensetzung umfassend 500 ml von einer Verbund-Aminosäureösung [enthaltend 4,4 g von Isoleucin, 6,8 g von Leucin, 5,3 g von Lysinacetat (äquivalent zu 3,775 g von Lysin), 0,6 g von Methionin, 0,8 g von Phenylalanin, 2,3 g von Threonin, 0,75 g von Tryptophan, 5,3 g von Valin, 4,4 g von Arginin, 2,35 g von Histidin, 3,15 g von Glycin, 4,15 g von Alanin, 3,55 g von Prolin, 1,25 g von Asparaginsäure, 0,275 g von Asparagin, 0,4 g von N-Acetyl-L-Cystein (äquivalent zu 0,3 g von Cystein), 2,85 g von Glutaminsäure, 0,83 g von L-Ornithinhydrochlorid (äquivalent zu 0,65 g von L-Ornithin), 1,85 g von Serin, und 0,43 g von N-Acetyl-L-Tyrosin (äquivalent zu 0,35 g von Tyrosin)], 5,0 g von Vitamin B₆, 15 ml von 10% KCl und 3,0 g von Vitamin C zugegeben zu 250 ml von 0,9% Natriumchloridösung.

Beispiel 12

[0060] Eine pharmazeutische Zusammensetzung hatte eine Zusammensetzung umfassend 500 ml von einer Verbund-Aminosäureösung [enthaltend 4,4 g von Isoleucin, 6,8 g von Leucin, 5,3 g von Lysinacetat (äquivalent zu 3,775 g von Lysin), 0,6 g von Methionin, 0,8 g von Phenylalanin, 2,3 g von Threonin, 0,75 g von Tryptophan, 5,3 g von Valin, 4,4 g von Arginin, 2,35 g von Histidin, 3,15 g von Glycin, 4,15 g von Alanin, 3,55 g von Prolin, 1,25 g von Asparaginsäure, 0,275 g von Asparagin, 0,4 g von N-Acetyl-L-Cystein (äquivalent zu 0,3 g von Cystein), 2,85 g von Glutaminsäure, 0,83 g von L-Ornithinhydrochlorid (äquivalent zu 0,65 g von L-Ornithin), 1,85 g von Serin, und 0,43 g von N-Acetyl-L-Tyrosin (äquivalent zu 0,35 g von Tyrosin)], 3,00 g von Vitamin B₆, und 2,0 g von Vitamin C zugegeben zu 250 ml von 0,9% Natriumchloridösung.

Beispiel 13

[0061] Eine pharmazeutische Zusammensetzung hatte eine Zusammensetzung umfassend 1000 ml von einer Verbund-Aminosäureösung (enthaltend L-Ornithinhydrochlorid mit einem L-Ornithin-Gehalt äquivalent zu 3,5 g, 2,50 g von Asparaginsäure, 8,80 g von Arginin, 8,80 g von Isoleucin, 13,60 g von Leucin, Lysinacetat mit einem Lysin-Gehalt äquivalent zu 7,51 g, 1,20 g von Methionin, 1,60 g von Phenylalanin, 4,60 g von Threonin, 1,50 g von Tryptophan, 10,60 g von Valin, 4,70 g von Histidin, 6,30 g von Glycin, 8,30 g von Alanin, 7,10 g von Prolin, 0,55 g von Asparagin, N-Acetyl-L-Cystein mit einem Cystein-Gehalt äquivalent zu 0,60 g, 5,70 g von Glutaminsäure, 3,70 g von Serin, und N-Acetyl-L-Tyrosin mit einem Tyrosin-Gehalt äquivalent zu 0,70 g), und 8,0 g von Vitamin B₆ und 3,0 g von Vitamin C, wo die Vitamine zu 250 ml von 0,9% Natriumchloridösung zugegeben werden.

Beispiel 14

[0062] Eine pharmazeutische Zusammensetzung hatte eine Zusammensetzung umfassend 1000 ml von einer Verbund-Aminosäureösung (enthaltend L-Ornithinhydrochlorid mit einem L-Ornithin-Gehalt äquivalent zu 4,5 g, 2,80 g von Asparaginsäure, 8,30 g von Arginin, 6,50 g von Isoleucin, 12,00 g von Leucin, Lysinacetat mit einem Lysin-Gehalt äquivalent zu 7,51 g, 1,60 g von Methionin, 1,40 g von Phenylalanin, 1,80 g von Tryptophan, 10,60 g von Valin, 4,80 g von Histidin, 6,20 g von Glycin, 8,50 g von Alanin, 7,10 g von Prolin, 0,55 g von Asparagin, 5,70 g von Glutaminsäure, und 3,70 g von Serin, und N-Acetyl-L-Tyrosin mit einem Tyrosin-Gehalt äquivalent zu 0,70 g), 10 g von Vitamin B₆, 3 mg von Vitamin B₁, 3 mg von Vitamin B₂, 40 mg von Vitamin B₃, 8 mg von Pantothensäure, 0,4 mg von Biotin, 0,6 mg von Folsäure, 10 µg von Vitamin B₁₂ und 4,0 g von Vitamin C.

[0063] Die Vitamine können direkt zu der Verbund-Aminosäureösung zugegeben werden, oder zu 250 ml von 5% Glukose und Natriumchloridösung oder 0,9% Natriumchloridösung.

Beispiel 15

[0064] Eine pharmazeutische Zusammensetzung hatte eine Zusammensetzung umfassend 1000 ml von einer Verbund-Aminosäureösung (enthaltend 8,80 g von Isoleucin, 13,60 g von Leucin, 10,60 g von Lysinacetat (äquivalent zu 7,51 g von Lysin), 1,20 g von Methionin, 1,60 g von Phenylalanin, 4,60 g von Threonin, 1,50 g von Tryptophan, 10,60 g von Valin, 8,80 g von Arginin, 4,70 g von Histidin, 6,30 g von Glycin, 8,30 g von Alanin, 7,10 g von Prolin, 2,50 g von Asparaginsäure, 0,55 g von Asparagin, 0,80 g von N-Acetyl-L-Cystein (äquivalent zu 0,60 g von Cystein), 5,70 g von Glutaminsäure, 1,66 g von L-Ornithinhydrochlorid (äquivalent zu 1,30 g von L-Ornithin), 3,70 g von Serin, und 0,86 g von N-Acetyl-L-Tyrosin (äquivalent zu 0,70 g von Tyrosin)), und 10 g von Vitamin B₆.

[0065] Die Vitamine können direkt zu der Verbund-Aminosäureösung zugegeben werden, oder zu 250 ml von 5% Glukose und Natriumchloridösung oder 0,9% Natriumchloridösung.

Beispiel 16

[0066] Eine pharmazeutische Zusammensetzung hatte eine Zusammensetzung umfassend 1000 ml von einer Verbund-Aminosäureösung (enthaltend 8,80 g von Isoleucin, 13,60 g von Leucin, 10,60 g von Lysinacetat (äquivalent zu 7,51 g von Lysin), 1,20 g von Methionin, 1,60 g von Phenylalanin, 4,60 g von Threonin, 1,50 g von Tryptophan, 10,60 g von Valin, 8,80 g von Arginin, 4,70 g von Histidin, 6,30 g von Glycin, 8,30 g von Alanin, 7,10 g von Prolin, 2,50 g von Asparaginsäure, 0,55 g von Asparagin, 0,80 g von N-Acetyl-L-Cystein (äquivalent zu 0,60 g von Cystein), 5,70 g von Glutaminsäure, 1,66 g von L-Ornithinhydrochlorid (äquivalent zu 1,30 g von L-Ornithin), 3,70 g von Serin, und 0,86 g von N-Acetyl-L-Tyrosin (äquivalent zu 0,70 g von Tyrosin)), 10 g von Vitamin B₆, und 15 ml von 10%KCl.

[0067] Die Vitamine können direkt zu der Verbund-Aminosäureösung zugegeben werden, oder zu 250 ml von 5% Glukose und Natriumchloridösung oder 0,9% Natriumchloridösung.

Beispiel 17

[0068] Ein medizinisches Produkt als eine Oralflüssigkeit hatte eine Zusammensetzung umfassend 1000 ml von einer Verbund-Aminosäure-Oralflüssigkeit (enthaltend 8,80 g von Isoleucin, 13,60 g von Leucin, 10,60 g von Lysinacetat (äquivalent zu 7,51 g von Lysin), 1,20 g von Methionin, 1,60 g von Phenylalanin, 4,60 g von Threonin, 1,50 g von Tryptophan, 10,60 g von Valin, 8,80 g von Arginin, 4,70 g von Histidin, 6,30 g von Glycin, 8,30 g von Alanin, 7,10 g von Prolin, 2,50 g

von Asparaginsäure, 0,55 g von Asparagin, 0,80 g von N-Acetyl-L-Cystein (äquivalent zu 0,60 g von Cystein), 5,70 g von Glutaminsäure, 1,66 g von L-Ornithinhydrochlorid (äquivalent zu 1,30 g von L-Ornithin), 3,70 g von Serin, und 0,86 g von N-Acetyl-L-Tyrosin (äquivalent zu 0,70 g von Tyrosin)), 10 g von Vitamin B₆, und 4,0 g von Vitamin C. Die Vitamine können direkt zu der Verbund-Aminosäure-Orallflüssigkeit zugegeben werden, oder separat gepackt werden und zusammen oral eingenommen werden. 250 ml-1000 ml werden pro Tag oral verabreicht.

Beispiel 17

[0069] Ein medizinisches Produkt als eine Tablette hatte eine Zusammensetzung umfassend Verbund-Aminosäuren (einschließlich 0,5 g von Methionin, 0,5 g von Phenylalanin, 1,5 g von Threonin, 0,5 g von Tryptophan, 3,0 g von Valin, 3,0 g von Arginin, 1,8 g von Glycin, 2,2 g von Alanin, 2,0 g von Prolin, 0,8 g von Asparaginsäure, 0,5 g von Asparagin, 1,5 g von Glutaminsäure, 3,0 g von L-Ornithinhydrochlorid, und 1,2 g von Serin), und 3,0 g von Vitamin B₆, welche, zusammen mit geeigneten Exzipienten, zu Tabletten verarbeitet werden nach einem konventionellen Tablettierprozess.

[0070] Anweisungen zur Verwendung von Präparaten: Die vorstehenden Injektionspräparate enthaltend verschiedene Dosen von Verbund-Aminosäuren (z. B. 250 ml, 500 ml, und 1000 ml) auszuwählen nach Toleranz und Körpergewicht des Patienten. Das Prinzip ist, eine niedrige Dosis zu verwenden, wenn der Patient gastrointestinale Beschwerden hat, und eine hohe Dosis zu verwenden wenn der Patient recht tolerant ist und ein hohes Körpergewicht hat. Im Allgemeinen kann eine bessere Wirkung erreicht werden mit 250 ml von Verbund-Aminosäuren. Außerdem können oral Präparate genommen werden zum Konsolidieren oder Erhalten der Wirksamkeit nach regulärer Infusionstherapie.

[0071] Der Gehalt von jeder Substanz in vorstehenden Herstellungsbeispielen ist normalerweise die von dem Patienten verwendete Tagesdosis, und kann den Bedingungen des Patienten entsprechend angemessen angepasst werden.

II. Beispiele klinischer Behandlung

(I) Klinische Beobachtung und Statistiken

[0072] 48 Patienten mit Motoneuron-Erkrankungen (amyotrophischer lateraler Sklerose) wurden hospitalisiert, und die klinische Behandlung war wie folgt.

1. Aufnahme von Patienten

[0073] 1.1. Allgemeinzustand: 48 Patienten, Alter 40-77 Jahre, mehr männliche als weibliche, unterzeichneten das Formular der informierten Zustimmung zu dieser Therapie bei Aufnahme in das Krankenhaus.

1.2. Diagnostische Kriterien

[0074] Patienten, diagnostiziert mit MNDs oder des Weiteren definitiv kategorisiert als amyotrophische laterale Sklerose (ALS) habend, durch bestens bekannte Kliniken (z. B. Peking Union Medical College Hospital, Shanghai Huashan Hospital, das Third Hospital affiliated to the Peking University, etc.) in China, und überprüft für bestätigende Diagnose durch diese Klinik basierend auf den Kriterien für die Diagnose von amyotrophischer lateraler Sklerose der World Federation of Neurology (EEC, 2000) und den Chinesischen Richtlinien für Diagnose und Behandlung von amyotrophischer lateraler Sklerose (2012),

und Patienten undiagnostiziert in anderen Kliniken, aber diagnostiziert in dieser Klinik basierend auf den Kriterien für die Diagnose von amyotrophischer lateraler Sklerose of World Federation of Neurology (EEC, 2000) und den Chinesischen Richtlinien für Diagnose und Behandlung von amyotrophischer lateraler Sklerose (2012), einschließlich 36 Patienten klinisch diagnostiziert als ALS habend, 8 Patienten mit Verdacht auf ALS, und 4 Patienten mit klinisch wahrscheinlicher ALS.

1.3. Ausschlusskriterien (der Patient wurde ausgeschlossen, sobald einer der folgenden Zustände auftrat):

[0075]

Diejenigen, die gegen das untersuchte Arzneimittel allergisch waren, unkooperativ sind, schwerwiegende kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Erkrankungen haben, hepatische und renale Dysfunktion und andere Erkrankungen haben, und Arzneimittel erhalten, die kontraindiziert sind und unverträglich mit dem Test-Arzneimittel sind oder die Wirksamkeit von dem Test-Arzneimittel beeinflussen.

1.4. Abbruchkriterien

[0076] Die Patienten hatten schwere nachteilige Reaktionen und exazerbierte Symptome, und andere Therapien wurden verwendet; oder der Patient forderte Rückzug aus verschiedenen Gründen.

2. Therapeutischer Plan

[0077] Die folgende pharmazeutische Zusammensetzung wird einmal täglich verabreicht durch intravenöse Infusion für 30 Tage als ein Behandlungsgang:

250 ml von 0,9% Natriumchloridlösung + 3,0-5,0 g von Vitamin B₆ + 250-500 ml von Verbund-Aminosäurelösung. Falls notwendig, wurden 2,0 g von Vitamin C und 5 ml von 10% Kaliumchlorid zugegeben, separat oder gleichzeitig, und in die vorstehende pharmazeutische Zusammensetzung formuliert für intravenöse Infusion.

[0078] Die 0,9% Natriumchloridlösung kann ersetzt werden durch 250 ml von 5% Glukose und Natriumchloridlösung oder 250 ml von 10% Glukoselösung nach Bedarf des Patienten.

[0079] Glukose und Insulinlösungen können ergänzt werden für Patienten mit Dysphagie, Husten, oder Essstörungen, wo die Insulinlösung verwendet wurde in einer Menge von einer Einheit (1u) von Insulin per 3-5 g von Glukose.

[0080] Psychologische Beratung, Gesundheitspflege und symptomatische Behandlung wurden verstärkt für den Patienten.

[0081] Hinweis: die klinisch verwendete Verbund-Aminosäurelösung enthielt, pro 1000 ml, 8,80 g von Isoleucin, 13,60 g von Leucin, 10,60 g von Lysinacetat (äquivalent zu 7,51 g von Lysin), 1,20 g von Methionin, 1,60 g von Phenylalanin, 4,60 g von Threonin, 1,50 g von Tryptophan, 10,60 g von Valin, 8,80 g von Arginin, 4,70 g von Histidin, 6,30 g von Glycin, 8,30 g von Alanin, 7,10 g von Prolin, 2,50 g von Asparaginsäure, 0,55 g von Asparagin, 0,80 g von N-Acetyl-L-Cystein (äquivalent zu 0,60 g von Cystein), 5,70 g von Glutaminsäure, 1,66 g von L-Ornithinhydrochlorid (äquivalent zu 1,30 g von L-Ornithin), 3,70 g von Serin, und 0,86 g von N-Acetyl-L-Tyrosin (äquivalent zu 0,70 g von Tyrosin).

3. Beobachtungsindexe für Wirksamkeit

[0082] 3.1. Unwirksame: Nach einem Behandlungsgang zeigte sich keine Wirkung oder die Symptome verschlechterten sich weiter.

[0083] 3.2. Wirksame: Nach einem Behandlungsgang war der Zustand des Patienten kontrolliert, die Entwicklung der Erkrankung war gestoppt, oder die Entwicklungsrate war offensichtlich langsamer als die vor Behandlung.

[0084] 3.3. Offensichtlich wirksame: Nach einem oder weniger als einem Behandlungsgang war der Zustand des Patienten verbessert und einer der folgenden Zustände trat at.

[0085] 3.3.1. Die Muskelstärke an einer oder mehreren Stellen war wiederhergestellt, oder der erhöhte Muskeltonus wurde graduell reduziert.

[0086] 3.3.2. Die Patienten wechselten von ein Beatmungsgerät zum Erleichtern des Atmens benötigend zum Föähigsein, frei zu atmen, oder wechselten von chronisch ein Beatmungsgerät zum Erleichtern des Atmens benötigend zum Föähigsein, gelegentlich ein Beatmungsgerät zum Erleichtern des Atmens zu benutzen.

[0087] 3.3.3. Husten, Salivieren, Dysphagie, Empfinden von Muskelzucken, Mobilität der betroffenen Region und andere Symptome wurden offensichtlich gemildert.

[0088] 3.3.4. Die atrophischen Muskeln wuchsen graduell.

[0089] 3.3.5. Der ALSFRS-R (Amyotrophiclateral sclerosis functional rating scale revised) Score war erhöht.

[0090] Hinweis:

ALSFRS-R wird verwendet als ein Verfahren zum Beurteilen der Schwere von ALS. Die Skala ist einfach, leicht anzuwenden, und wird weithin verwendet. Ihre Sensibilität, Zuverlässigkeit, und Stabilität wurden weithin bestätigt. ALSFRS-R ist eine herkömmlich in China und anderen Ländern verwendete Skala zum Beurteilen von Progression und Prognose von amyotrophischer lateraler Sklerose, und umfasst die Punkte von 1. Sprache; 2. Speichelsekretion; 3. Schlucken; 4. Schreiben; 5. Essen schneiden und Verwendung von Besteck; 6. Fähigkeiten zum Anziehen und Selbstversorgung; 7. Wenden und Spannen des Bettzeugs auf dem Bett; 8. Gehen; 9. Treppensteigen; 10. Schwierigkeiten beim Atmen; 11. Orthopnea; und 12. Ateminsuffizienz. Jeder Punkt wird mit 0 bis 4 bewertet. Funktionelle Scores reichen von 0 (schwerwiegend beschädigt) bis 48 (normal).

[0091] Scoring wird von einer geschulten Person mit spezialisierten Fähigkeiten durchgeführt. Da ALS eine progressive Erkrankung ist, geht der ALSFRS-R progressiv zurück in der Absenz von wirksamer Behandlung, und hat in der Regel einen Rückgang von 5-6 Punkten in 6 Monaten und etwa 10 Punkten in 12 Monaten.

4. Therapeutische Wirksamkeit

[0092] Nachdem die 48 Patienten in einem ein-monatigen Behandlungsgang behandelt wurden, schien die Therapie wirksam in den meisten der Patienten nach 2 Wochen der Behandlung. Nach einem Behandlungsgang wurde die therapeutische Wirksamkeit analysiert. Die Therapie zeigte sich als unwirksam in 4 Fällen, wirksam in 23 Fällen, und offensichtlich wirksam in 21 Fällen.

[0093] Hinweis: Wenn die Verbund-Aminosäurelösung in einer relativ hohen Dosis verabreicht wurde (z. B. 500 ml/Tag), hatte eine kleine Anzahl von Patienten Übelkeit und andere Symptome gastrischen Unwohlseins. Nachdem die Dosis re-

duziert wurde (z. B. 250 ml/Tag), verschwand das Unwohlsein, und das gastrische Unwohlsein trat tendenziell in schwächeren Patienten auf.

(II) Spezifische Fälle

[0094] Mehr als 40 Patienten mit MNDs erhielten Behandlung in dieser Klinik. Durch Verwendung der „Kombinationstherapie von Verbund-Aminosäuren mit hoher Dosis von Vitamin B₆“, wurde eine gute therapeutische Wirksamkeit erreicht. Einige von den Fällen werden nachstehend beschrieben.

Fall 1:

[0095] Patient: Yang XX, männlich, Alter 70 Jahre. Zeitpunkt des Auftretens war April 2014, und der Verlauf der Erkrankung hatte sich seit über 12 Monaten fortgesetzt, als der Patient in die Klinik aufgenommen wurde. Das Auftreten der Erkrankung begann mit Dysarthrie und Schwäche in oberen Extremitäten, und der Patient wurde diagnostiziert als MND habend durch Huashan Hospital Affiliated to Fudan University im April 2014. Elektromyogramm (April, 2014, Huashan Hospital) zeigte motoneuronläsion-induzierte elektromyographische Veränderungen, betreffend die oberen und unteren Extremitäten, Rectus abdominis, Zungenmuskeln und Trapezmuskeln, und Vorderhornzellläsion im Rückenmark wurde bedacht. Der Patient wurde mit neurotrophischer Substanz und oralem Protitatin (1#, bid) behandelt, aber die Wirksamkeit war niedrig. Der Patient wurde im Wujin Hospital aufgenommen und erhielt Behandlung mit der neuen Therapie ab 28. April 2015 bis 19. Mai 2015 und vom 30. November 2015 bis 10. Dezember 2015. Nach Aufnahme in die Klinik hatte der Patient progressive Glieder-Muskelatrophie mit Schwäche, Schwierigkeit beim Gehen auf flachem Untergrund und Sturzrisiko, und konnte keine Treppen steigen. Die Glieder hatten das Empfinden von Muskelzucken und Taubheit, und undeutliche Sprache, Husten nach Trinken von Wasser und Essen, Schwierigkeiten beim Atmen, und es bestand kontinuierlicher Bedarf an nicht-invasiven Beatmungsgeräten zum Erleichtern des Atmens. In den ersten 8 Monaten nach Hospitalisierung hatte der Patient einen Gewichtsverlust von 20,5 kg. Der Patient hatte auch Zungenatrophie und Fibrillation; interossäre Muskelatrophie an zwei Händen, Muskelatrophie von Extremitäten, Handgriffstärke von Grad IV-, proximale Muskelstärke von beiden oberen Extremitäten von Grad V-, Muskelstärke von beiden unteren Extremitäten von Grad V-, positive Babinski-Zeichen, und Hyperreflexie von Sehnenreflexen. Der Patient war des Weiteren insbesondere diagnostiziert als MND habend (amyotrophische laterale Sklerose). Als der Patient in die Klinik aufgenommen wurde, konnte er keinen Lungenfunktionstest absolvieren.

[0096] Spezifischer therapeutischer Plan: 500 ml von Verbund-Aminosäurelösung/Tag, intravenöse Infusion, einmal täglich; 250 ml von 5% Glukose und Natriumchloridlösung + 3,0 g von Vitamin B₆ + 2,0 g von Vitamin C, einmal täglich, intravenöse Infusion.

[0097] Nach 5 Tagen von kontinuierlicher Medikation waren die klinischen Symptome wie beispielsweise Kurzatmigkeit und Dysphagie signifikant verbessert. Nach 15 Tagen von kontinuierlicher Medikation waren Mundtrockenheit, Gewichtsverlust, Empfinden von Muskelzucken, Taubheit von Händen, Allgemeine Muskelatrophie, Schwäche, Husten nach Trinken von Wasser, Hecheln und andere Symptome von den Patienten offensichtlich verbessert. Die proximale Muskelstärke der oberen Extremitäten und die Muskelstärke der unteren Extremitäten waren signifikant erhöht, und der Patient war fähig, frei zu gehen. Nach fortgesetztem Empfangen der Therapie für 1 Woche, waren die Empfindungen von Husten, Hecheln, Schwäche, und schlechtem Sehvermögen gelindert. Bei der Entlassung aus der Klinik wurde kein nicht-invasives Beatmungsgerät benötigt. Die Gewichtszunahme war 2 kg. Die Muskelstärke der unteren Extremitäten war erhöht von Grad V- auf Grad V. Der Lungenfunktionstest, durchgeführt am 08. Dezember 2015, zeigte moderate pulmonale Dysfunktion.

[0098] Nach der letzten Entlassung aus der Klinik erhielt der Patient die Therapie nicht länger. Die 3. Nachuntersuchung zeigte, dass der Zustand des Patienten schlechter war als beim Zeitpunkt der Entlassung aus der Klinik, ein invasives Beatmungsgerät wurde benötigt um das Atmen zu erleichtern (Oktober, 2016), und Intubationsernährung wurde benötigt (Oktober, 2016). Dies legt nahe, dass obwohl diese Therapie den Zustand umkehren kann, der Zustand sich weiter entwickeln wird, falls die Behandlung für eine lange Zeit ausgesetzt wird.

[0099] Nachweis von Lymphozytenuntergruppen durch PCR

Untersuchungs gegenstand	Untersuchungszeit		Referenzbereich
	12/01/2015	12/09/2015	
Gesamt T-Zellen (%)	80,01↑	74,70	61,10-77,0
T-Helferzelle(%)	47,12↑	45,15↑	25,80-41,60
Suppressor-T-Zelle(%)	30,41↑	30,28↑	18,10-29,60
CD4/CD8 Verhältnis	1,55	1,36	0,71-2,78
NK-Zelle (%)	8,21	9,53	8,10-35,60

Untersuchungsgegenstand	Untersuchungszeit		Referenzbereich
	12/01/2015	12/09/2015	
B-Lymphozyte (%)	10,80	13,97	5,00-18,00

[0100] Durch Vergleich der Erkennungsergebnisse von Lymphozyten-Untergruppen vor und nach Behandlung, ist zu sehen, dass die immunologische Funktion des Patienten ebenfalls verbessert wurde, ALSFRS-R Score

	Erstaufnahme in Klinik	Letzte Entlassung aus Klinik	1. Nachuntersuchung	2. Nachuntersuchung	3. Nachuntersuchung
Zeit	04/28/2015	12/10/2015	03/10/2016	07/02/2016	10/20/2016
Score	23	24	24	24	21

Fall 2:

[0101] Patient: Liu X, männlich, Alter 52 Jahre, Zeitpunkt des Auftretens war September 2013, und der Verlauf der Erkrankung hatte sich seit 24 Monaten fortgesetzt, als der Patient in die Klinik aufgenommen wurde. Das Auftreten der Erkrankung begann mit beeinträchtigter Mobilität der Finger der linken Hand, und der Patient wurde diagnostiziert als Motoneuronenerkrankung habend durch Huashan Hospital Affiliated to Fudan University am 13. September 2013, Elektromyographie (2016-09, Huashan Hospital) wurde durchgeführt. Der Patient wurde diagnostiziert als MND habend (ALS) durch Wujin Hospital, und aufgenommen in Wujin Hospital und erhielt Behandlung mit der Therapie vom 13. September 2015 bis 30. September 2015. Nach Aufnahme in die Klinik hatte der Patient gelegentlich Husten nach Trinken von Wasser und Essen, Schwierigkeiten beim Sprechen und undeutliche Sprache, Unfähigkeit aufzublicken, progressive Gliederschwäche, offensichtlicher Muskelschwund von der linken Hand und den oberen Extremitäten und progressiv exazerbierter Muskelschwund von der linken Hand und den oberen Extremitäten, und konnte langsam auf flachem Untergrund gehen, aber mit Sturzrisiko. Der Patient hatte auch Zungenatrophie und Fibrillation; interossäre Muskelatrophie an zwei Händen, Muskelatrophie von Extremitäten, Griffstärke der linken Hand von Grad I, proximale Muskelstärke von linker oberer Extremität von Grad III, Griffstärke von rechter Hand von Grad IV, proximale Muskelstärke von rechter oberer Extremität von Grad IV, Muskelstärke von beiden unteren Extremitäten von Grad IV, und positive Babinski-Zeichen.

[0102] Spezifischer therapeutischer Plan: 500 ml von Verbund-Aminosäurelösung/Tag, intravenöse Infusion, einmal täglich; 250 ml von 5% Glukose und Natriumchloridlösung + 3,0 g von Vitamin B₆ + 2,0 g von Vitamin C, einmal täglich, intravenöse Infusion,

[0103] Als der Patient in die Klinik aufgenommen wurde, konnte er nur 200 Meter gehen. Nach 2 Wochen der Behandlung konnte er 3 Kilometer unabhängig gehen, das Schwächesymptom war verbessert, und die Muskelstärke der linken Hand und oberen Gliedmaßen war signifikant erhöht, zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Klinik war die Griffstärke der linken Hand erhöht von Grad I auf Grad III, und die Muskelstärke von beiden unteren Gliedmaßen war erhöht von Grad IV auf Grad V,

[0104] Nachweis von Lymphozytenuntergruppen durch PCR

Untersuchungsgegenstand	Untersuchungszeit		Referenzbereich
	09/15/2015	09/29/2015	
Gesamt T-Zellen (%)	74,36	71,74	61,10-77,0
T-Helferzelle(%)	48,71↑	39,35	25,80-41,60
Suppressor-T-Zelle(%)	20,57	22,98	18,10-29,60
CD4/CD8 Verhältnis	2,37	1,71	0,71-2,78
NK-Zelle (%)	4,34↓	11,85	8,10-35,60
B-Lymphozyte (%)	20,68↑	15,23	5,00-18,00

[0105] Durch Vergleich der Erkennungsergebnisse von Lymphozyten-Untergruppen vor und nach Behandlung ist zu sehen, dass die immunologische Funktion des Patienten ebenfalls verbessert wurde,

ALSFRS-R Score

	Aufnahme in Klinik	Entlassung aus Klinik	Nachuntersuchung
Zeit	09/14/2015	09/30/2015	08/5/2016
Score	38	39	39

Fall 3:

[0106] Patient: Hao XX, männlich, Alter 60 Jahre, Zeitpunkt des Auftretens war August, 2013, und der Verlauf der Erkrankung hatte sich über 27 Monate fortgesetzt, als der Patient in die Klinik aufgenommen wurde. Das Auftreten der Erkrankung begann mit Schwäche von dem rechten Arm, der Patient wurde diagnostiziert als MND habend (AMS) durch das Third Hospital affiliated to Peking University (Juni 2014) und das Guanganmen Hospital, und die Chinese Academy of Chinese Medical Sciences (22. Juni 2014), Elektromyographie (18. Juni 2014, The First Affiliated Hospital affiliated to Peking University, 141515; The Third Hospital affiliated to Peking University), Lungenfunktionsprüfung, und cervikales MRI (2014-06-10, Xuanwu Hospital affiliated to Capital Medical University, 00063326) wurden durchgeführt, der Patient erhielt Behandlungen mit neuroprotektiven Arzneimitteln, Stammzellentransplantation, traditionelle chinesische Medizin, Akupunktur und Massage, und andere Therapien, aber die Wirksamkeit war niedrig, der Patient wurde in Wujin Hospital aufgenommen und erhielt Behandlung mit der Therapie von 03. November 2015 bis 18. November 2015, nach Aufnahme in die Klinik hatte der Patient progressive Schwäche von oberen Extremitäten, Unfähigkeit, aufzublicken und Schultern hochzuziehen, und Unfähigkeit eine Fingerschlussbewegung der kleinen Finger von beiden Händen durchzuführen, der Patient hatte auch Zungenfibrillation, Muskelatrophie von beiden oberen Gliedmaßen, interossären Muskeln, und Schultermuskeln; Muskelstärke von bilateralen Deltoiden von Grad III-, Muskelstärke von Bizeps von Grad III, leicht geschwächte Griffstärke, bilateraler Bizepsreflex (+), bilateraler Trizepsreflex (+), und bilaterale Hoffmann-Zeichen (+), vor Hospitalisierung zeigte das Elektromyogramm neurogenische Läsionen des rechten Abductor pollicis brevis, bilateralen Bizeps, und rechten Sternocleidomastoid; und des linken Abductor digiti minimi, und normale Motoeinheit-Aktionspotentialdauer und erhöhte Amplitude nach leichter Kontraktion von T10 Paraspinalmuskel, Lungenfunktionsprüfung (2015-05-15, das Third Hospital affiliated to Peking University, 16724) zeigte normale Ventilation, und normale Funktion der kleinen Atemwege,

[0107] Spezifischer therapeutischer Plan: 500 ml von Verbund-Aminosäurelösung/Tag, intravenöse Infusion, einmal täglich; 250 ml von 5% Glukose und Natriumchloridlösung + 5,0 g von Vitamin B₆ + 2,0 g von Vitamin C, einmal täglich, intravenöse Infusion,

[0108] Nach 10 aufeinanderfolgenden Behandlungstagen konnte der rechte kleine Finger die Fingerschlussbewegung durchführen, und die Mobilität der rechten Schulter war erhöht, die atrophischen Muskeln an dem rechten Ellenbogen wuchsen graduell,

[0109] Nachweis von Lymphozytenuntergruppen durch PCR

Untersuchungsgegenstand	Untersuchungszeit		Referenzbereich
	11/04/2015	11/17/2015	
Gesamt T-Zellen (%)	80,47↑	79,61↑	61,10-77,0
T-Helferzelle(%)	61,67↑	59,56↑	25,80-41,60
Suppressor-T-Zelle(%)	16,21↓	17,69↓	18,10-29,60
CD4/CD8 Verhältnis	3,80↑	3,37↑	0,71-2,78
NK-Zelle (%)	8,97	13,97	8,10-35,60
B-Lymphozyte (%)	8,83	5,75	5,00-18,00

[0110] Die immunologische Funktion des Patienten ist tendenziell verbessert,
ALSFRS-R Score

	Aufnahme in Klinik	Entlassung aus Klinik	1. Nachuntersuchung	2. Nachuntersuchung	3. Nachuntersuchung
Zeit	11/03/2015	11/18/2015	02/10/2016	05/12/2016	11/13/2016
Score	43	43	43	42	36

Fall 4:

[0111] Patient: Yu XX, männlich, Alter 41 Jahre, Zeitpunkt des Auftretens war März 2007, und der Verlauf der Erkrankung hatte sich über 104 Monate fortgesetzt, als der Patient in die Klinik aufgenommen wurde, das Auftreten der Erkrankung begann mit Schwäche von beiden Beinen, der Patient wurde diagnostiziert als MND habend durch das Shanghai Hospital of Integrated Traditional Chinese und Western Medicine (29. März 2007), das Changzhou Second People's Hospital affiliated to Nanjing Medical University (25. März 2008), und das Zhongshan Hospital affiliated to Fudan University (10. April 2008) und Nanjing Brain Hospital (21. Mai 2015), Elektromyographie (30. März 2007, Shanghai Hospital of Integrated Traditional Chinese und Western Medicine, 0707431; 25. März 2008, Changzhou Second People's Hospital, 14107), und craniocervikales MRI (29. Dezember 2006, Changzhou Wujin People's Hospital, 08339) wurden durchgeführt, der Patient hatte einmal die Behandlung mit oralem Butylphthalid (0,1, tid) erhalten sowie traditionelle chinesische Medizin, aber die Wirksamkeit war niedrig, der Patient wurde diagnostiziert als MND habend (ALS) durch Wujin Hospital, und aufgenommen in Wujin Hospital und erhielt Behandlung mit der Therapie von Donnerstag, 05. November 2015 bis Donnerstag, 19. November 2015. Nach Aufnahme in die Klinik hatte der Patient progressive Schwäche von Gliedmaßen mit dem Empfinden von Muskelzucken, besonders auf der linken Körperseite, der Patient hatte auch unsicheres Gehen, Schwierigkeit beim Treppensteigen, Taubheit von Händen, Unfähigkeit der Finger, eine Fingerschlussbewegung durchzuführen, und Unfähigkeit, beide Arme über den Kopf zu heben, Unfähigkeit aufzublicken und Schultern hochzuziehen, undeutliche Sprache, Husten nach Trinken von Wasser, und gelegentlich Hecheln, der Patient hatte auch Zungenatrophie, interossäre Muskelatrophie an zwei Händen, Muskelatrophie von Extremitäten, und Zungenmuskelfibrillation; proximale Muskelstärke von beiden oberen Extremitäten von Grad III, Griffstärke an zwei Händen von Grad IV, Muskelstärke von unteren Extremitäten von Grad IV; kein hoher Muskeltonus; und geschwächter bilateraler Patellarreflex, Elektromyogramm (EMG) vor Aufnahme in Klinik zeigte Fibrillation und positive spitze Wellen für die untersuchten Muskel der oberen und unteren Gliedmaßen, des Rectus abdominis, und der Sternocleidomastoidmuskeln; und breitere und größere MUP oder hohes Potential oder schlechte Wellenform für einige untersuchte Muskeln nach leichter Kontraktion; und reduzierte Rekrutierung nach schwerer Kontraktion, NCV: reduzierte Moto-Leitungsgeschwindigkeit und CMAP-Amplitude des linken tiefen Zweigs der Ulnarnerven; normale Leitungsgeschwindigkeit und Amplitude von restlichen motorischen und sensorischen Nerven; und normale F-Wellenlatenz oder nicht ausgelöste F -Welle von motorischen Nerven, Elektromyogramm zeigte neurogenische Läsionen, betreffend die oberen und unteren Extremitäten, Rectus abdominis, Trapezmuskeln, und Sternocleidomastoidmuskel, und Zungenmuskeln hatten auch leichte chronische Läsion, Läsionen von den Vorderhornzellen im Rückenmark und hypoglossaler motorischer Nervenschaden wurden bedacht,

[0112] Spezifischer therapeutischer Plan: 500 ml von Verbund-Aminosäurelösung/Tag, intravenöse Infusion, einmal täglich; 250 ml von 5% Glukose und Natriumchloridlösung + 5,0 g von Vitamin B₆ + 2,0 g von Vitamin C, einmal täglich, intravenöse Infusion,

[0113] Nach 2 Wochen der Behandlung waren die Schwächesymptome verbessert, die Schultern waren stärker als vorher, und die Arme konnten über den Kopf gehoben werden,

[0114] Nachweis von Lymphozytenuntergruppen durch PCR

Untersuchungsgegenstand	Untersuchungszeit		Referenzbereich
	11/06/2015	11/18/2015	
Gesamt T-Zellen (%)	62,79	72,08	61,10-77,0
T-Helferzelle(%)	37,91	43,62↑	25,80-41,60
Suppressor-T-Zelle(%)	23,88	26,91	18,10-29,60
CD4/CD8 Verhältnis	1,59	1,62	0,71-2,78
NK-Zelle (%)	16,33	18,81	8,10-35,60
B-Lymphozyte (%)	17,23	7,83	5,00-18,00

ALSFRS-R Score

	Aufnahme in Klinik	Entlassung aus Klinik	1. Nachuntersuchung	2. Nachuntersuchung	3.Nachuntersuchung
Zeit	11/05/2015	11/19/2015	02/19/2016	05/21/2016	11/13/2016
Score	32	33	33	33	32

Fall 5:

[0115] Patient: Huang XX, männlich, Alter 52 Jahre, Zeitpunkt des Auftretens war März 2014, und der Verlauf der Erkrankung setzte sich über 20 Monate fort, als der Patient in die Klinik aufgenommen wurde, das Auftreten der Erkrankung begann mit Schwäche von zwei Beinen, der Patient wurde diagnostiziert als MND habend (progressive Muskelatrophie) durch Huashan Hospital Affiliated to Fudan University (14. August 2014), Xuanwu Hospital, Capital Medical University (22. Dezember 2014), und das Third Hospital affiliated to Peking University, Elektromyographie (14. August 2014, Huashan Hospital, H302091; 26. Dezember 2014, Xuanwu Hospital, 50916), Gewebebiopsie [Dezember 30, 2014, Xuanwu Hospital, des linken Quadriceps, N12(626955)], CSF, und Serum-Immunparameteranalyse (15. August 2014, Huashan Hospital, 20354), CSF Capsid-Protein-verwandte Antikörper (23. Dezember 2014, Xuanwu Hospital, 41602678), Serum-Capsid-Protein-verwandte Antikörpern (19. August 2014, Huashan Hospital, 1952), und Blut- und Urintoxinanalyse (26. Dezember 2014, 307 Klinik an der Academy of Military Medical Sciences), und andere Hilfsuntersuchungen wurden durchgeführt, der Patient erhielt Behandlungen mit Co-enzym Q10 (10 mg, p.o., tid), Butylphthalid (0,2, p.o., bid), Liraglutide(1#, p.o., bid), hoch dosierten Hormonschock und traditionelle chinesische Medizin, aber die Wirksamkeit war niedrig, der Patient wurde in Wujin Hospital aufgenommen und erhielt Behandlung mit der Therapie von 13. November 2015 bis 29. November 2015, nach Aufnahme in die Klinik hatte der Patient progressive Schwäche von Gliedmaßen, paroxysmale Konvulsionen mit Schmerzen, Unfähigkeit Schultern hochzuziehen, kompletter Verlust der Gehfähigkeit von beiden unteren Extremitäten, Empfinden von Muskelzucken, Fibrillation, aber keine Atrophie von Zungenmuskeln, und sogar Muskelatrophie der Schultern und beiden unteren Extremitäten, der Patient hatte auch Muskelstärke von bilateraler oberer Extremität von Grad V-, leicht geschwächte Griffstärke, Muskelstärke der unteren Extremitäten von Grad 0, kein Muskeltonus, geschwächte Muskelstärke der Taille, Patellarreflex (-), und geschwächter Tiefenempfindungen, Elektromyogramm (EMG) vor Aufnahme in Klinik zeigte Fibrillation und positive spitze Welle oder Faskulationspotential für die untersuchten Muskel der oberen und unteren Gliedmaßen, des Rectus abdominis, der Trapezmuskeln und der Sternocleidomastoidmuskeln; breitere und größere MUPs oder hohes Potential mit/ohne polyphasisches Potential und erhöhte irreguläre Wellen für einige untersuchte Muskeln nach leichter Kontraktion; und reduzierte Rekrutierung nach schwerer Kontraktion, NCV: reduzierte Moto-Leitungsgeschwindigkeit und CMAP-Amplitude von bilateralem gemeinsamen Peronealnerven; normale Leitungsgeschwindigkeit und Amplitude von restlichen motorischen und sensorischen Nerven; und normale F-Wellenlatenz oder nicht ausgelöste F-Welle von motorischen Nerven, Elektromyogramm zeigte neurogenischeläsions-induzierte elektromyographische Veränderungen, betreffend die Muskeln in oberen und unteren Extremitäten, Rectus abdominis, Trapezmuskeln, und Sternocleidomastoidmuskel, Läsionen der Vorderhornzellen im Rückenmark wurden bedacht,

[0116] Spezifischer therapeutischer Plan: 500 ml von Verbund-Aminosäureilösung/Tag, intravenöse Infusion, einmal täglich; 250 ml von 5% Glukose und Natriumchloridlösung + 5,0 g von Vitamin B₆ + 2,0 g von Vitamin C, einmal täglich, intravenöse Infusion,

[0117] Nach 10 Behandlungstagen war der Patient fähig, für 6 Minuten alleine zu stehen, die Muskelstärke und Muskelnährung von beiden unteren Gliedmaßen war signifikant verbessert verglichen mit dem Fall vor Behandlung, die Muskeln der Füße kontrahierten und der Kniereflex ging zurück, Der Muskeltonus von beiden unteren Gliedmaßen war erhöht verglichen mit dem am Zeitpunkt der Aufnahme,

[0118] Nachweis von Lymphozytenuntergruppen durch PCR

Untersuchungsgegenstand	Untersuchungszeit		Referenzbereich
	11/14/2015	11/27/2015	
Gesamt T-Zellen (%)	78,87↑	69,28	61,10-77,0
T-Helferzelle(%)	52,38↑	41,16	25,80-41,60
Suppressor-T-Zelle(%)	22,85	24,73	18,10-29,60
CD4/CD8 Verhältnis	2,29	1,66	0,71-2,78
NK-Zelle (%)	9,68	22,75	8,10-35,60
B-Lymphozyte (%)	9,04	7,06	5,00-18,00

[0119] Durch Vergleich der Erkennungsergebnisse von Lymphozyten-Untergruppen vor und nach Behandlung ist zu sehen, dass die immunologische Funktion des Patienten ebenfalls verbessert wurde, ALSFRS-R Score

	Aufnahme in Klinik	Entlassung aus Klinik	1. Nachuntersuchung	2. Nach- untersuchung	3. Nachuntersuchung
Zeit	11/13/2015	11/29/2015	02/22/2016	06/04/2016	11/14/2016
Score	35	36	36	30	28

Fall 6:

[0120] Patient: Huang XX, männlich, Alter 50 Jahre, Zeitpunkt des Auftretens war April 2014, und der Verlauf der Erkrankung setzte sich seit über 29 Monaten fort, als der Patient in die Klinik aufgenommen wurde, das Auftreten der Erkrankung begann mit Schwäche von dem rechten Bein, der Patient wurde diagnostiziert als Motoneuronenerkrankung habend (mögliche unteres Motoneuronsyndrom und spinalmuskuläre Atrophie) durch das East Hospital affiliated to Tongji University (05. April 2016), Shuguang Hospital affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine (17. Juni 2016), und Xinhua Hospital affiliated to School of Medicine, Shanghai Jiaotong University (22. April 2016), Elektromyographie (05. April 2016, East Hospital affiliated to Tongji University, 147591; 22. April 2016, Xinhua Hospital affiliated to School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, 40621; 17. Juni 2016, Shuguang Hospital affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 24172; und 25. April 2016, Xinhua Hospital affiliated to School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, 40621), und craniocervikales Thorakolumbar-MR (April 07, 2016, East Hospital affiliated to Tongji University, M13155250, M13155249, M13155247, M13155248) wurden durchgeführt, der Patient erhielt Behandlung mit vielen oralen Arzneimitteln (Ubidecarenon-Kapsel, 2#, p.o., tid; Vitamin E-10 Kapsel, 1#, p.o., tid; Vitamin B₁ Tablette, 1#, p.o., tid; und Mecobalamin Tablette, 1#, p.o., tid) und traditionelle chinesische Medizin, aber die Wirksamkeit war unerwünscht, der Patient wurde aufgenommen in Wujin Hospital und erhielt Behandlung mit der Therapie von 29. September 2016 bis 27. Oktober 2016, zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Klinik hatte der Patient progressive Schwäche von Gliedmaßen mit inflexibler Mobilität, schwere untere Extremitäten, Empfinden von gelegentlichem Muskelzucken von zwei Beinen, und Schwierigkeit im Treppensteigen mit Sturzrisiko, die unteren Extremitäten konnten um 10 cm auf dem Bett angehoben werden, der Patient hatte auch Muskelstärke des linken Iliopsoas von Grad V-, Muskelstärke von Gluteus maximus von Grad V-, und Muskelstärke von bilateralem Quadriceps, Tibialis anterior-Muskeln, und hinteren Wadenmuskeln von Grad IV, leicht verringerter Muskeltonus, Würgerreflex (+), bilateraler Bizepsreflex (++), bilateraler Patellarreflex (+), und Knöchelreflex (+), das Elektromyogramm (Shuguang Hospital affiliated to Shanghai University of Traditionelle chinesische Medizin) zeigte neurogenische Erkrankung betreffend die untersuchten Muskeln der Gliedmaßen, den Rectus abdominis, und die Paraspinalmuskel, die alle Denervationsveränderungen hatten, und Trapezmuskeln, mit erweitertem Einsatzpotential und großem Potential, MND wurde bedacht,

[0121] Spezifischer therapeutischer Plan: 250 ml von Verbund-Aminosäurelösung + 250 ml von 0,9% Natriumchloridlösung + 5,0 g von Vitamin B₆, intravenöse Infusion, einmal täglich,

[0122] Nach 4 Wochen der Hospitalisierung war das Empfinden des Patienten von Schwäche in den unteren Extremitäten gebessert, und die unteren Extremitäten konnten um 30 cm auf dem Bett angehoben werden (eine Steigerung um 20 cm verglichen mit dem Zeitpunkt der Aufnahme in Klinik) nach Entlassung aus Klinik,

[0123] Nachweis von Lymphozytenuntergruppen durch PCR

Untersuchungsgegenstand	Untersuchungszeit			Referenzbereich
	10/03/2016	10/11/2016	10/27/2016	
Gesamt T-Zellen (%)	81,80↑	80,60↑	82,47↑	61,10-77,0
T-Helferzelle(%)	39,07	42,48↑	41,27	25,80-41,60
Suppressor-T-Zelle(%)	35,51↑	32,06↑	35,00↑	18,10-29,60
CD4/CD8 Verhältnis	1,10	1,33	1,18	0,71-2,78
NK-Zelle (%)	8,16	5,85↓	7,61↓	8,10-35,60
B-Lymphozyte (%)	8,68	9,99	8,58	5,00-18,00

Bestimmung von Blutmyoglobin

	Untersuchungszeit			
Untersuchungsgegenstand	09/30/2016	10/10/2016	10/26/2016	Referenzbereich

Untersuchungszeit				
Myoglobin (ng/ml)	107,10↑	222,30↑	145,20↑	28,00-72,00

ALSFRS-R score

	Aufnahme in Klinik	Entlassung aus Klinik
Zeit	09/ 29/2016	10/ 27/2016
Score	40	41

Fall 7:

[0124] Patient: Zhu XX, männlich, Alter 50 Jahre, Zeitpunkt des Auftretens war September 2015, und der Verlauf der Erkrankung setzte sich seit über 13 Monaten fort, als der Patient in die Klinik aufgenommen wurde, das Auftreten der Erkrankung begann mit Schwäche von dem linken Bein und beeinträchtigter Mobilität der linken Zehen, der Patient wurde diagnostiziert als MND habend durch the First Hospital affiliated to Suzhou University (September 24, 2015) und Zhejiang Hospital of Traditional Chinese Medicine (01. März 2016), Elektromyographie (24. September 2015, the First Hospital affiliated to Suzhou University, 9755; März 01, 2016, Zhejiang Hospital of Traditional Chinese Medicine, 160367-05705; und 30. Mai 2016, the First Hospital affiliated to Suzhou University, 11332) wurde durchgeführt, der Patient erhielt Behandlung mit vielen Arzneimitteln [Mecobalamin, 0,5 mg, p.o., tid; Fursultiamin, 25 mg, p.o., tid; Prednison, 20 mg, p.o., qd (minus 1 Tablette alle 5 Tage); Ginkgolide, 1#, p.o., tid], aber die Wirksamkeit war unerwünscht, der Patient wurde diagnostiziert als MND habend (ALS) durch Wujin Hospital, und aufgenommen in Wujin Hospital und erhielt Behandlung mit der Therapie von 28. September 2016 bis 28. Oktober 2016, zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Klinik hatte der Patient Schwäche von Extremitäten mit offensichtlichem Empfinden von Muskelzucken, besonders der unteren Extremitäten, Schwierigkeit beim Gehen mit Sturzrisiko, erzwungene Hyperextension und eingeschränkte Mobilität der linken Zehen, der Patient hatte auch Muskelatrophie des bilateralen Bizeps, bilateralen Quadrizeps, Tibialis anterior-Muskeln, und hinteren Wadenmuskeln; Muskelstärke von Iliopsoas von Grad IV, Muskelstärke von bilateralem Quadrizeps von Grad IV, Muskelstärke der linken hinteren Wadenmuskeln von Grad III, Muskelstärke der rechten hinteren Wadenmuskeln von Grad IV, und Muskelstärke von bilateralen Tibialis anterior-Muskeln von Grad III; Plantarflexion- und Dorsiflexionschwäche von rechtem Fuß; niedriger Muskeltonus der Glieder, und erhöhter Muskeltonus der linken Zehen; und verschwundener Bizepsreflex, die Schwester des Patienten litt unter der gleichen Erkrankung, vor Aufnahme in Klinik zeigte das Elektromyogramm zeigte 1. reduzierte Amplitude von Potentialen evoziert durch motorischer Nervenleitung von rechten gemeinsamen Peronealnerven; 2. verlängerte distale Latenz von, und reduzierte Amplitude von, Potentialen evoziert durch motorische Nervenleitung von bilateralem Nervus tibialis; 3. Kleine Motoreaktion von motorischer Nervenleitung der linken gemeinsamen Peronealnerven; 4. Faskulationspotential in Ruhe von rechten Abductor digiti minimi, der MUP von normalem Level nach leichter Kontraktion zu haben schien, und Interferenzmuster nach starker Kontraktion; 5. neurogenische läsions-induzierte elektromyographische Veränderungen des linken Quadrizeps, des rechten Tibialis anterior-Muskels, und des linken Tibialis anterior-Muskel; und 6. Vorhandensein von spontaner Potentialspitze in Ruhe von rechtem Quadrizeps, und Vorhandensein von teilweise breiten und großen MUPs nach leichter Kontraktion,

[0125] Spezifischer therapeutischer Plan: 250 ml von Verbund-Aminosäurelösung + 250 ml von 5% Glukose und Natriumchloridlösung + 5,0 g von Vitamin B₆ + 2,0 g von Vitamin C + 4U Insulin + 5 ml von 10% KCl, intravenöse Infusion, einmal täglich,

[0126] Nach 30 Tagen regulärer Behandlung mit dieser Therapie war das Schwächesymptom der Gliedmaßen gebessert und die erzwungene Hyperextension der linken Zehen verschwunden, die Gewichtszunahme war 1 kg gegen über dem Zeitpunkt der Aufnahme in die Klinik, der erhöhte Muskeltonus des linken Fußes war offensichtlich gelindert, und die Mobilität war verstärkt, bei Entlassung aus der Klinik zeigte das Elektromyogramm, durchgeführt für Nachuntersuchung, 1. Fibrillation und positive spitze Welle für untersuchte Muskeln in den oberen und unteren Extremitäten; 2. Vorhandensein von breiten und großen MUPs von bilateralem ersten dorsal interossärem Muskel, rechtem Tibialis anterior-Muskel, und Flexor carpi radialis nach leichter Kontraktion; 3. Vorhandensein von breiten und großen MUPs von bilateralen Peroneal medialis und rechtem Vastus medialis; 4. schlechte MUP-Wellenform von rechtem Vastus medialis und des linken Tibialis anterior-Muskel; 5. verlängerte distale Latenz von bilateraler medianer Nerven-Motoleitung; 6. reduzierte Motoleitung-CMAP Amplitude von dem linken Mediannerven, bilateral gemeinsamen Peronealnerven, und des linken Nervus tibialis; 7. reduzierte Motoleitung-Geschwindigkeit des linken gemeinsamen Peronealnerven; und 8. reduzierte sensorische Leitungs-SANP-Amplitude von rechtem Nervus ulnaris, wie gezeigt durch Vergleich der Elektromyogramme vor und nach Hospitalisierung, eine entsprechende Motorpotentialwelle konnte bestimmt werden für den linken gemeinsamen Peronealnerven, der zuvor nur eine kleine Motoreaktion hatte, und die meisten der betroffenen Nervenleitungsamplituden waren erhöht,

[0127] Nachweis von Lymphozytenuntergruppen durch PCR

CH 713 469 B1

Untersuchungsgegenstand	Untersuchungszeit			Referenzbereich
	09/30/2016	10/10/2016	10/27/2016	
Gesamt T-Zellen (%)	76,24	74,58	80,23↑	61,10-77,0
T-Helferzelle(%)	40,96	43,79↑	48,91↓	25,80-41,60
Suppressor-T-Zelle(%)	20,82	20,11	21,35	18,10-29,60
CD4/CD8 Verhältnis	1,97	2,18	2,29	0,71-2,78
NK-Zelle (%)	16,00	18,56	11,31	8,10-35,60
B-Lymphozyte (%)	5,34	5,47	6,51	5,00-18,00

Bestimmung von Blutmyoglobin

Untersuchungsgegenstand	Untersuchungszeit			Referenzbereich
	09/29/2016	10/09/2016	10/26/2016	
Myoglobin (ng/ml)	78,15↑	59,90	100,90↑	28,00~72,00

ALSFRS-R score

	Aufnahme in Klinik	Entlassung aus Klinik
	09 /28/2016	10/ 28/2016
Zeit		
Score	33	34

Fall 8:

[0128] Patient: Xu XX, männlich, Alter 66 Jahre, Zeitpunkt des Auftretens war Mai 2015, und der Verlauf der Erkrankung setzte sich seit über 17 Monaten fort, als der Patient in die Klinik aufgenommen wurde, das Auftreten der Erkrankung begann mit Dysarthrie, und der Patient wurde diagnostiziert als Motoneuronerkrankung habend durch Huashan Hospital Affiliated to Fudan University (März 28, 2016), Elektromyographie (16. Februar 2016, Jiangsu People's Hospital, C20160181; 28. März 2016, Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, 58927), craniocervikales und lumbosakrales MRI (09. Juni 2015, Gulou Hospital, craniales MRI+MRA; September 2015, Zhongda Hospital affiliated to Southeast University, craniales MRI+MRA, Hals, Brust, lumbosakral, 964151XGT), und Lungenfunktionsprüfung (04. Februar 2016, Jiangsu Hospital of Traditional Chinese Medicine, KSXUGT16020402) wurden durchgeführt, der Patient erhielt Behandlung mit Liraglutid, aber die Wirksamkeit war niedrig, der Patient wurde diagnostiziert als MND habend (ALS) durch Wujin Hospital, und aufgenommen in Wujin Hospital und erhielt Behandlung mit der Therapie von 17. Oktober 2016 bis 13. November 2016, zum Zeitpunkt der Aufnahme in Klinik hatte der Patient undeutliche Sprache mit Salivieren, Dysphagie, Husten nach Trinken von Wasser und Essen, Schwäche von den Gliedmaßen, insbesondere der linken Gliedmaßen, Empfinden von Muskelzucken der linken unteren Extremitäten, unsicheres Gehen, und die vorstehenden Symptomen haben sich progressiv verschlechtert, der Patient hatte auch offensichtliche Zungenatrophie und Fibrillation; Griffstärke der linken Hand von Grad IV, proximale Muskelstärke der linken oberen Extremitäten von Grad IV, Muskelstärke der bilateralen Tibialis anterior-Muskeln von Grad IV, Plantarflexions- und Dorsiflexionsschwäche von Füßen, leicht reduzierter Muskeltonus von Gliedmaßen, und verschwundener Bizepsreflex, vor Aufnahme in Klinik zeigte das Elektromyogramm (EMG) Fibrillation der linken Zungenmuskeln, (die rechten Zungenmuskeln wurden nicht untersucht); Vorhandensein von positiven spitzen Wellen für linken ersten dorsalen interossäre Muskel, Flexor carpi radialis, Zungenmuskeln, und rechter Flexor carpi radialis; Faszikulation des rechten Sternocleidomastoidmuskel; erweitertes Insertionspotential einiger untersuchter Muskeln in den oberen und unteren Extremitäten, breite und große MUPs mit/ohne polyphasisches Potential und erhöhte irreguläre Wellen nach leichter Kontraktion; und reduzierte Rekrutierung nach Impulskontraktion, NCV: normale Leitungsgeschwindigkeit und Amplitude der untersuchten motorischen und sensorischen Nerven, Normalwert für F-Wellenlatenz von Motonerv, Blink: normale R1 und R2 Latenzbereiche für Orbicularis oculi-Muskel aufgezeichnet nach Stimulation von bilateralem incisura supraorbitalis, Elektromyogramm zeigte neurogenische läsions-induzierte elektromyographische Veränderungen, hauptsächlich die Zungenmuskeln betreffend, und auch einige Muskeln in den oberen Extremitäten und dem Sternocleidomastoidmuskel in kleinem Ausmaß,

[0129] Spezifischer therapeutischer Plan: 300 ml von Verbund-Aminosäurelösung + 250 ml von 0,9% Natriumchloridlösung + 3,0 g von Vitamin B₆ + 2,0 g von Vitamin C, intravenöse Infusion, einmal täglich,

[0130] Nach 30 Tage regulärer Behandlung mit dieser Therapie war die Schwäche von Gliedmaßen des Patienten signifikant verbessert, und die Mobilität der linken unteren Extremität war flexibler, und das Salivieren verringert, zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Klinik zeigte das Elektromyogramm (EMG), durchgeführt für Nachuntersuchung, Fibrillation von bilateralen Zungenmuskeln, positive spitze Wellen für rechten Tibialis anterior-Muskel und bilaterale Zungenmuskeln, breite MUPs oder teilweise breite und große MUPs für einige untersuchte Muskeln nach leichter Kontraktion, und reduzierte Rekrutierung nach schwerer Kontraktion, NUV: normale Leitungsgeschwindigkeit und Amplitude der untersuchten motorischen und sensorischen Nerven, Elektromyogramm zeigte neurogenische läsions-induzierte elektromyographische Veränderungen, hauptsächlich die Zungenmuskeln betreffend, und auch einige Muskeln in den oberen und unteren Extremitäten und dem Trapezmuskel in kleinem Ausmaß, Läsionen von den Vorderhornzellen im Rückenmark und hypoglossal motorischer Nervenschaden wurden bedacht,

[0131] Nachweis von Lymphozytenuntergruppen durch PCR

Untersuchungszeit			
Untersuchungsgegenstand	10/19/2016	Entlassung aus Klinik	Referenzbereich
Gesamt T-Zellen (%)	49,90↓	Nicht verfügbar	61,10-77,0
T-Helferzelle(%)	42,04↑		25,80-41,60
Suppressor-T-Zelle(%)	6,66↓		18,10-29,60
CD4/CD8 Verhältnis	6,31↑		0,71-2,78
NK-Zelle (%)	33,87		8,10-35,60
B-Lymphozyte (%)	13,28		5,00-18,00

Bestimmung von Blutmyoglobin

Untersuchungsgegenstand	Untersuchungszeit		Referenzbereich
	10/18/2016	11/07/2016	
Myoglobin (ng/ml)	34,06	56,7	28,00-72,00

ALSFRS-R score

Aufnahme in Klinik		Entlassung aus Klinik
Zeit	10/17/2016	11/13/2016
Score	34	34

Fall 9:

[0132] Patient: Wang XX, männlich, Alter 53 Jahre, Zeitpunkt des Auftretens war September, 2015, und der Verlauf der Erkrankung setzte sich seit über 13 Monaten fort, als der Patient in die Klinik aufgenommen wurde, das Auftreten der Erkrankung begann mit Schwäche von rechten Fingern, der Patient wurde diagnostiziert als MND habend durch Zhongda Hospital affiliated to Southeast University (11. Oktober 2016), Elektromyographie (10. Oktober 2016, Zhongda Hospital affiliated to Southeast University, 000875) und craniocervikales MRI (2. Februar 2016, Tianchang Hospital of Chinese Traditional Medicine) wurden durchgeführt, der Patient erhielt Behandlung mit oralem Liraglutid (1#, p.o., bid), zirkulationsverbessernder Substanz, und neurotrophischer Substanz, aber die Wirksamkeit war niedrig, und des Zustands hat sich rasch entwickelt, der Patient wurde diagnostiziert als MND habend (ALS) durch Wujin Hospital, und aufgenommen in Wujin Hospital und erhielt Behandlung mit der Therapie von 12. Oktober 2016 bis 08. November 2016, zum Zeitpunkt der Aufnahme in Klinik hatte der Patient progressive Schwäche von Gliedmaßen, besonders der linken Gliedmaßen, langsames Gehen mit Sturzrisiko, Unfähigkeit zum Kämmen der Haare und Heben schwerer Sachen durch die oberen Extremitäten, Unfähigkeit zum Hochziehen der Schultern mit dem Empfinden von Muskelzucken, und undeutliche Sprache, der Patient hatte auch interossäre Muskelatrophie und Deformation von beiden Händen, Muskelatrophie von bilateralem Bizeps, Griffstärke von rechter Hand von Grad I-II, Griffstärke der linken Hand von Grad III, proximale Muskelstärke von den linken oberen Extremitäten von Grad I, proximale Muskelstärke von rechten oberen Extremitäten von Grad IV, Muskelstärke von Iliopsoas von Grad IV, Muskelstärke von bilateralen hinteren Wadenmuskeln von Grad IV, Muskelstärke von

bilateralen Tibialis anterior-Muskeln von Grad IV, leichte Plantarflexions- und Dorsiflexionsschwäche von Füßen, niedriger Muskeltonus von Gliedmaßen, und verschwundener Bizepsreflex, vor Aufnahme in Klinik zeigte das Elektromyogramm (EMG) (10. Oktober 2016, Zhongda Hospital affiliated to Southeast University) Vorhandensein von einer großen Anzahl von spontanen Potentialen von rechten Deltoid- und rechten Tibialis anterior-Muskeln wenn in einem Ruhezustand, erweiterte Motoeinheit-Potentialdauer nach Klein-Kraft-Kontraktion, einfaches Muster von Rekrutierung nach starker Kontraktion; erweiterte Motoeinheit-Potentialdauer nach leichter Kontraktion des linken Sternocleidomastoidmuskels, und reduzierte Rekrutierung nach starker Kontraktion; und Vorhandensein von einer großen Anzahl von spontanen Potentialen wenn rechte T11, T10 in einem Ruhezustand waren, NCV: 1. hohe normale distale Motolatenz, normale Leitungsgeschwindigkeit, reduzierte CMAP-Amplitude, und nicht ausgelöste F-Welle; und normal sensorische Leitungs-Geschwindigkeit und normale SNAP-Amplitude, von rechten Mediannerven, 2. verlängerte distale Motolatenz, normale Leitungsgeschwindigkeit, reduzierte CMAP-Amplitude, und nicht ausgelöste F-Welle; und sensorisch normale Leitungsgeschwindigkeit und normale SNAP-Amplitude von rechtem Nervus ulnaris, generalisierte neurogenische Läsion wurde bedacht,

[0133] Spezifischer therapeutischer Plan: 250 ml von Verbund-Aminosäurelösung + 250 ml von 0,9% Natriumchloridlösung + 3,0 g von Vitamin B₆ + 2,0 g von Vitamin C + 10 ml von 10% KCl, intravenöse Infusion, einmal täglich,

[0134] Nach mehr als 20 Tagen regulärer Behandlung mit der Therapie hatte der Patient verbesserte Schwäche in den unteren Gliedmaßen und konnte aktiver gehen als bei Aufnahme in der Klinik, die Verbesserung der restlichen Symptome war nicht offensichtlich, aber die Progression der Erkrankung war signifikant reduziert und der Zustands war in gewissem Ausmaß kontrolliert, Elektromyogramm (EMG) (04. November 2016) zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Klinik zeigte Fibrillation und positive spitze Welle für die untersuchten Muskel der oberen und unteren Gliedmaßen und der Zungenmuskeln, breite und große MUPs oder teilweise breite und große MUPs für einige untersuchte Muskeln nach leichter Kontraktion; und reduzierte Rekrutierung nach schwerer Kontraktion, NCV: reduzierte Leitungs-CMAP-Amplitude von rechten Mediannerven und Nervus ulnaris; und normale Leitungsgeschwindigkeit und Amplitude von restlichen motorischen und sensorischen Nerven, Elektromyogramm zeigte neurogenische läsions-induzierte elektromyographische Veränderungen, hauptsächlich die Muskeln in oberen und unteren Extremitäten und die Zungenmuskeln betreffend, und auch Trapezmuskeln in kleinem Ausmaß, Läsionen von den Vorderhornzellen im Rückenmark und hypoglossal motorischer Nervenschaden wurden bedacht,

[0135] Nachweis von Lymphozytenuntergruppen durch PCR

Untersuchungsgegenstand	Untersuchungszeit		Referenzbereich
	10/14/2016	Entlassung aus Klinik	
Gesamt T-Zellen (%)	61,57		61,10-77,0
T-Helferzelle(%)	42,80↑		25,80-41,60
Suppressor-T-Zelle(%)	16,52↓	Not available	18,10-29,60
CD4/CD8 Verhältnis	2,59		0,71-2,78
NK-Zelle (%)	15,63		8,10-35,60
B-Lymphozyte (%)	19,69↑		5,00-18,00

Bestimmung von Blutmyoglobin

Untersuchungsgegenstand	Untersuchungszeit		Referenzbereich
	10/13/2016	Entlassung aus Klinik	
Myoglobin (ng/ml)	50,08	Nicht verfügbar	28,00-72,00

ALSFRS-R score

Evaluierung aus Erinnerung				Aufnahme in Klinik	Entlassung aus Klinik
Zeit	09/2015	03/2016	09/2016	10/13/2016	11/08/2016
Score	47	36	28	27	27

Fall 10:

[0136] Patient: Tian X, weiblich, Alter 51 Jahre, Zeitpunkt des Auftretens war Oktober 2012, und der Verlauf der Erkrankung setzte sich seit über 39 Monaten fort, als die Patientin in die Klinik aufgenommen wurde, das Auftreten der Erkrankung begann mit Schwäche von unteren Extremitäten, die Patientin wurde diagnostiziert als undefinierte monoklonale Gammopathie und Myopathie habend durch Xuanwu Hospital affiliated to Capital Medical University (16. April 2014, Medizinische Akte Nr.: 605437), und the Third Hospital affiliated to Peking University (02. November 2014, Klinikaufnahmenr: 4770669), eine Anzahl von einschlägigen Untersuchungen wurden durchgeführt während medizinischer Behandlung in verschiedenen medizinischen Instituten, einschließlich cervikales und lumbares MRI (25. Februar 2014, Air Force General Hospital); Serum-Protein-Elektrophorese, Immunglobulinquantifizierung, Immunofixations-Elektrophorese, Bence-Jone's Proteinurintest, Oberschenkel MRI, Muskelbiopsie des linken Quadrizeps, Elektromyographie, Aminosäure und Carnitinprofiltest, Urin-organische Säureprofilanalyse, Blut- und Urintoxinanalyse (26. März 2014 bis 10. April 2014, während Hospitalisierung in Xuanwu Hospital); PET/ CT (21. April 2014, PLA General Hospital); Immunglobulinfixationselektrophorese, Elektromyographie, Muskelbiopsie des rechten Bizeps femoris, und Knochenmarksbiopsie; Bestimmung von TB-Lymphozytenuntergruppen, CA125, qualitative Analyse von Bence-Jone's Protein, karzinomacmbryonisches Antigen, drei Rheumatismus betreffende Kriterien (ASO RF CRP), verschiedene immunbetreffende Kriterien, Cerebrospinalfluid-Routinetest, tumorspezifische Wachstumsfaktoren, systemische + lokale Knochenbildgebung, Leukämie-/Lymphom- Immunophänotypisierung (von 02. Dezember 2014 bis 06. Dezember 2014, während Hospitalisierung in the Third Hospital affiliated to Peking University); Generkennungsbericht genetische Einzel-Gen-Erkrankung (30. März 2015, Shenzhen Huada Clinical Laboratory Center); und KAP + LAM (22. Mai 2015, Peking Union Medical College Hospital), die Patientin erhielt Behandlungen mit Hormonen, B-Vitaminen, traditioneller chinesischer Medizin, Stammzellentransplantation, und neurotrophische Substanzen, aber die Wirksamkeit war niedrig, die Patientin wurde diagnostiziert als MND habend (progressive Amyotrophie) durch Wujin Hospital, und aufgenommen in Wujin Hospital und erhielt Behandlung mit der Therapie von 18. Januar 2016 bis 30. Januar 2016, zum Zeitpunkt der Aufnahme in Klinik hatte die Patientin progressiv exazerbierte Schwäche von den Gliedmaßen mit offensichtlicher Muskelatrophie, Unfähigkeit der unteren Extremitäten zum unabhängigen gehen, Empfinden von gelegentlichem Muskelzucken der Oberschenkel, geschwächte Stärke in Hustenexpektoration, Unfähigkeit aufzublicken und Schultern hochzuziehen, Schwierigkeiten beim Atmen, und intermittierend Bedarf an nicht-invasiven Beatmungsgeräten um das Atmen zu erleichtern, der Patient hatte auch Atrophie von bilateralem Bizeps, Handgriffstärke von Grad V, und proximale Muskelstärke von oberen Extremitäten von Grad I; keine Schwellung an unteren Extremitäten, und offensichtliche Muskelatrophie von bilateralem Quadrizeps femoris; Muskelstärke von Iliopsoas von Grad II, Muskelstärke von bilateralem Quadrizeps von Grad 0, und Muskelstärke von bilateralen hinteren Wadenmuskeln von Grad II; Muskelstärke von bilateralen Tibialis anterior-Muskeln von Grad II; Muskelstärke des linken dorsalen Extensor hallucis-Muskel von Grad II, Muskelstärke von rechtem dorsalen Extensor hallucis-Muskel von Grad II, und niedriger Muskeltonus; und Vorhandensein von Schmerz- und Temperaturempfinden, und nicht ausgelöste Sehnenreflex, zwei Elektromyogramme vor Aufnahme in Klinik zeigten myogenische Läsion, Muskelbiopsie des linken Quadrizeps (01. April 2014, Xuanwu Hospital affiliated to Capital Medical University) zeigte neurogenische Läsion,

[0137] Spezifischer therapeutischer Plan: 500 ml von Verbund-Aminosäurelösung, intravenöse Infusion, einmal täglich; 500 ml von 0,9% Natriumchloridlösung + 5,0 g von Vitamin B₆, intravenöse Infusion, einmal täglich, nach regulärer Behandlung mit dieser Therapie war das Schwächesymptom leicht verbessert, die Muskelstärke von Hals und Gliedmaßen war leicht erhöht, die Atrophie von bilateralen Trapezmuskeln und Gluteus maximus war offensichtlich verbessert, und die Muskeln waren voller als bei Aufnahme in die Klinik, nach Aufnahme in der Klinik und Empfangen der Behandlung für 10 Tage konnte die Patient aufstehen und etwa 5 Meter gehen (Schlurfen) mit der Unterstützung einer anderen Person, die Muskelstärke von bilateralem Quadrizeps war erhöht von Grad 0 auf Grad I,

[0138] Nachweis von Lymphozytenuntergruppen durch PCR

Untersuchungsgegenstand	Untersuchungszeit		Referenzbereich
	01/19/2016	01/29/2016	
Gesamt T-Zellen (%)	49,60↓	62,68	61,10-77,0
T-Helferzelle(%)	26,49	39,38	25,80-41,60
Suppressor- T-Zelle(%)	21,16	21,48	18,10-29,60
CD4/CD8 Verhältnis	1,25	1,79	0,71-2,78
NK-Zelle (%)	29,20	18,48	8,10-35,60
B-Lymphozyte (%)	19,55↑	18,04↑	5,00-18,00

ALSFRS-R Score

	Aufnahme in Klinik	Entlassung aus Klinik	1. Nachuntersuchung	2. Nachuntersuchung	3. Nachuntersuchung
Zeit	01/18/2016	01/30/2016	04/30/2016	08/02/2016	11/10/2016
Score	33	34	34	33	32

Fall 11:

[0139] Patient: Tao XX, männlich, Alter 64 Jahre, Zeitpunkt des Auftretens war März 2014, und der Verlauf der Erkrankung setzte sich seit über 31 Monaten fort, als der Patient in die Klinik aufgenommen wurde, das Auftreten der Erkrankung begann mit Dysarthrie und Schwierigkeiten beim Schlucken, und der Patient wurde diagnostiziert als Motoneuronenerkrankung (amyotrophischer lateraler Sklerose) habend durch Huashan Hospital Affiliated to Fudan University (26. Juni 2015), Peking Union Medical College Hospital (25. April 2016), und Zhejiang Taizhou Hospital (18. Juni, 2015), Elektromyographie (18. Juni 2015, Zhejiang Taizhou Hospital) wurde durchgeführt, der Patient erhielt Behandlungen mit oralem Liraglutid (1#, p.o., bid, erhielt kontinuierlich orale Verabreichung seit April), sowie traditionelle chinesische Medizin, aber die Wirksamkeit war niedrig, der Patient wurde aufgenommen in Wujin Hospital und erhielt Behandlung mit der Therapie von 18. Oktober 2016 bis 05. Dezember 2016, zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Klinik hatte der Patient progressive undeutliche Sprache, Schwäche von den Gliedmaßen, und Unfähigkeit, Schultern hochzuziehen und aufzublicken, begleitet von offensichtlichem Salivieren und Dysphagie, der Gewichtsverlust war etwa 10 kg, der Patient hatte auch muskuläre Atrophie von Gliedmaßen und Zungenmuskel, proximale Muskelstärke der linken oberen Extremität von Grad IV, Muskelstärke von bilateralem Tibialis anterior-Muskel von Grad IV; Plantarflexions- und Dorsiflexionsschwäche; leicht niedriger Muskeltonus von Gliedmaßen; und Bizepssehnenreflex (-), das Elektromyogramm vor Aufnahme in Klinik zeigte generalisierte neurogenische Läsion,

[0140] Spezifischer therapeutischer Plan: 300 ml von Verbund-Aminosäurelösung + 3,0 g von Vitamin B₆ + 2,0 g von Vitamin C + 250 ml von 0,9% Natriumchloridlösung, intravenöse Injektion, einmal täglich; 10 mg von Racanisodamin-Tablette (orale Verabreichung), nach regulärer Behandlung mit der Therapie war das Salivierensymptom signifikant reduziert, die Dysphagie war signifikant verbessert verglichen mit der zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Klinik, und die allgemeine Schwäche war gebessert, zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Klinik zeigte das Elektromyogramm (EMG), durchgeführt für Nachuntersuchung, Fibrillation und positive spitze Welle für einige untersuchte Muskeln in den oberen Extremitäten und für Trapezmuskeln, breite und große MUPs oder teilweise breite und große MUPs für einige Muskeln nach leichter Kontraktion, und reduzierte Rekrutierung nach Impulskontraktion, NCV: reduzierte Motoleitungs-CMAP-Amplitude von rechten Mediannerven und Nervus ulnaris; und normale Leitungsgeschwindigkeit und Amplitude von restlichen motorischen und sensorischen Nerven, Elektromyogramm zeigte neurogenische läsions-induzierte elektromyographische Veränderungen, hauptsächlich die oberen Extremitäten betreffend, Trapezmuskeln, und Sternocleidomastoidmuskeln, und auch Muskeln in den unteren Extremitäten in kleinem Ausmaß, Läsionen von den Vorderhornzellen im Rückenmark wurden bedacht,

[0141] Nachweis von Lymphozytenuntergruppen durch PCR

Untersuchungsgegenstand	Untersuchungszeit		Referenzbereich
	10/20/2016	11/18/2016	
Gesamt T-Zellen (%)	64,29	64,34	61,10-77,0
T-Helferzelle(%)	45,57↑	43,26↑	25,80-41,60
Suppressor- T-Zelle(%)	17,51↓	19,82	18,10-29,60
CD4/CD8 Verhältnis	2,60	2,18	0,71-2,78
NK-Zelle (%)	23,62	27,25	8,10-35,60
B-Lymphozyte (%)	10,68	6,58	5,00-18,00

Bestimmung von Blutmyoglobin

Untersuchungsgegenstand	Untersuchungszeit		Referenzbereich
	10/19/2016	11/17/2016	
Myoglobin (ng/ml)	42,79	95,79↑	28,00-72,00

ALSFRS-R score

	Aufnahme in Klinik	Entlassung aus Klinik
Zeit	10/18/2016	12/05/2016
Score	36	37

Fall 12:

[0142] Patient: Zhu XX, männlich, Alter 77 Jahre, Zeitpunkt des Auftretens war November 2015, und der Verlauf der Erkrankung setzte sich seit über 8 Monaten fort, als der Patient in die Klinik aufgenommen wurde, das Auftreten der Erkrankung begann mit Dysarthrie und weniger flexibler Zungenmobilität, der Patient wurde diagnostiziert als Motoneuronerkrankung habend durch the Changzhou Second People's Hospital affiliated to Nanjing Medical University (Mai 2016), Elektromyographie (Mai 2016, Changzhou Second People's Hospital; 06. Juni 2016, Renji Hospital affiliated to School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, 2042) und craniocervikales MRI (Mai 2016, Changzhou Second People's Hospital) wurden durchgeführt, der Patient erhielt Behandlung mit oralem Liraglutid (1#, p.o., bid), Vitamin B₁ (1#, p.o., tid), und Vitamin E (1#, p.o., tid), aber die Wirksamkeit war niedrig, der Patient wurde diagnostiziert als MND habend (progressive Bulbarparalyse) durch Wujin Hospital, und aufgenommen in Wujin Hospital und erhielt Behandlung mit der Therapie von 28. Juli 2016 bis 25. August 2016, zum Zeitpunkt der Aufnahme in Klinik hatte der Patient undeutliche Sprache mit offensichtlichem Salivieren, der Patient hatte Taubheit in den linken Extremitäten und schlurfenden Gang und beeinträchtigte Mobilität nach dem Hirninfarkt in 2011, der Patient hatte auch Atrophie und Fibrillation von Zungenmuskeln, Muskelstärke von den linken hinteren Wadenmuskeln von Grad IV, leicht niedriger Muskeltonus der Glieder, und retardierter Würgereflex, das Elektromyogramm (EMG) vor Aufnahme in Klinik zeigte für einen kleinen Teil der untersuchten Muskeln unterschieden verschiedene Grade von positiven spitzen Wellen und Fibrillationspotential in einem entspannten Zustand, und reduziertes Motoeinheit-Potential nach schwerer Kontraktion, CV: reduzierte MCV- und SCV-Amplituden von bilateralen Peronealnerven, und normale SCV und MCV der restlichen untersuchten Nerven, RNS: offensichtlich charakteristische Veränderungen, aufgezeichnet nach Stimulation von den linken und rechten Fazialnerven, rechtem Nervus ulnaris, rechtem Peronealnerv, Orbicularis oculi-Muskel, Abductor digiti minimi, und Extensor digitorum brevis,

[0143] Spezifischer therapeutischer Plan: 250 ml von Verbund-Aminosäurelösung, intravenöse Infusion, einmal täglich; 250 ml von 0,9% Natriumchloridlösung + 3,0 g von Vitamin B₆ + 5 ml von 10% KCl, intravenöse Infusion, einmal täglich, Nach regulärer Behandlung mit der Therapie war das Salivierensymptom signifikant reduziert, und die Schwäche von den Gliedmaßen war verbessert,

[0144] Nachweis von Lymphozytenuntergruppen durch PCR

	Untersuchungszeit		
Untersuchungsgegenstand	07/28/2016	Entlassung aus Klinik	Referenzbereich
Gesamt T-Zellen (%)	68,09		61,10-77,0
T-Helferzelle(%)	39,68		25,80-41,60
Suppressor- T-Zelle(%)	18,07↓	Nicht verfügbar	18,10-29,60
CD4/CD8 Verhältnis	2,20		0,71-2,78
NK-Zelle (%)	18,42		8,10-35,60
B-Lymphozyte (%)	12,53		5,00-18,00

ALSFRS-R Score

	Aufnahme in Klinik	Entlassung aus Klinik	1. Nachuntersuchung
Zeit	07/28/2016	08/25/2016	11/14/2016
Score	27	28	28

Patentansprüche

1. Zusammensetzung zum Behandeln von Motoneuron-Erkrankungen „MNDs“, wie beispielsweise amyotrophe Lateralsklerose, spinalmuskuläre Atrophie, primäre Lateralsklerose, progressive Bulbärparalyse, oder vorzugsweise amyotrophe Lateralsklerose, umfassend, in jeder Einheit, Substanzen in Mengen gemäß dem folgenden proportionalen Verhältnis:

0,3 bis 8 g von L-Ornithin oder ein L-Ornithinsalz mit einem L-Ornithin-Gehalt äquivalent zu 0,3 bis 8 g, 0,5 bis 5 g von Asparaginsäure, und 2 bis 20 g von Vitamin B₆;

bevorzugt 0,325 bis 8 g von L-Ornithin oder ein L-Ornithinsalz mit einem L-Ornithin-Gehalt äquivalent zu 0,325 bis 8 g, 0,625 bis 5 g von Asparaginsäure, und 3 bis 20 g von Vitamin B₆;

des Weiteren bevorzugt 0,5 bis 8 g von L-Ornithin oder ein L-Ornithinsalz mit einem L-Ornithin-Gehalt äquivalent zu 0,5 bis 8 g, 1 bis 5 g von Asparaginsäure, und 6 bis 20 g von Vitamin B₆;

oder

des Weiteren bevorzugt 0,325 bis 0,65 g von L-Ornithin oder ein L-Ornithinsalz mit einem L-Ornithin-Gehalt äquivalent zu 0,325 bis 0,65 g, 0,625 bis 1,25 g von Asparaginsäure, und 3 bis 10 g von Vitamin B₆.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, des Weiteren umfassend, in jeder Einheit, eins oder mehrere von Arginin, Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Threonin, Tryptophan, Valin, Histidin, Glycin, Alanin, Prolin, Asparagin, Cystein, Glutaminsäure, Serin, Tyrosin, Vitamin B₁, Vitamin B₂, Vitamin B₃, Pantothensäure, Biotin, Folsäure, Vitamin B₁₂, Vitamin C, und KCl, wobei die Aminosäuren optional als verschiedene lösliche Salze oder Derivate vorliegen.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 2, wobei die Zusammensetzung die folgenden Derivate der Aminosäuren Lysin, Cystein oder Tyrosin umfasst: Lysinacetat, N-Acetyl-L-Cystein, und N-Acetyl-L-Tyrosin, und wobei die eine oder mehrere Substanzen in Mengen gemäß dem folgenden proportionalen Verhältnis verwendet werden:

die Aminosäuren werden verwendet in Mengen gemäß dem proportionalen Verhältnis von 2,0-10 g von Arginin, 2,0-10 g von Isoleucin, 3,0-15 g von Leucin, Lysinacetat mit einem Lysin-Gehalt äquivalent zu 1,5-10 g, 0,2-3 g von Methionin, 0,3-3 g von Phenylalanin, 1,0-10 g von Threonin, 0,3-3 g von Tryptophan, 2,5-15 g von Valin, 1,0-8 g von Histidin, 1,5-8 g von Glycin, 2,0-10 g von Alanin, 1,5-8 g von Prolin, 0,1-3 g von Asparagin, N-Acetyl-L-Cystein mit einem Cystein-Gehalt äquivalent zu 0,1-3 g, 1,0-10 g von Glutaminsäure, 0,5-5 g von Serin, und N-Acetyl-L-Tyrosin mit einem Tyrosin-Gehalt äquivalent zu 0,1-3 g;

die Vitamine werden verwendet in Mengen gemäß dem proportionalen Verhältnis von 1,0-4,0 mg von Vitamin B₁, 1,0-4,0 mg von Vitamin B₂, 10-40 mg von Vitamin B₃, 3,0-10 mg von Pantothensäure, 0,1-0,4 mg von Biotin, 0,1-0,8 mg von Folsäure, 2,0-12 µg von Vitamin B₁₂, und 1,0-6,0 g von Vitamin C; und

KCl wird verwendet in einer Menge von 5-10 ml von 10% KCl;

bevorzugt

werden die Aminosäuren verwendet in Mengen gemäß dem proportionalen Verhältnis von 2,2-4,4 g von Arginin, 2,2-4,4 g von Isoleucin, 3,4-6,8 g von Leucin, Lysinacetat mit einem Lysin-Gehalt äquivalent zu 1,8775-3,755 g, 0,3-0,6 g von Methionin, 0,4-0,8 g von Phenylalanin, 1,15-2,3 g von Threonin, 0,375-0,75 g von Tryptophan, 2,65-5,3 g von Valin, 1,175-2,35 g von Histidin, 1,575-3,15 g von Glycin, 2,075-4,15 g von Alanin, 1,775-3,55 g von Prolin, 0,1375-0,275 g von Asparagin, N-Acetyl-L-Cystein mit einem Cystein-Gehalt äquivalent zu 0,15-0,3 g, 1,425-2,85 g von Glutaminsäure, 0,925-1,85 g von Serin, und N-Acetyl-L-Tyrosin mit einem Tyrosin-Gehalt äquivalent zu 0,175-0,35 g;

werden die Vitamine verwendet in Mengen gemäß dem proportionalen Verhältnis von 1,0-4,0 mg von Vitamin B₁, 1,0-4,0 mg von Vitamin B₂, 10-40 mg von Vitamin B₃, 3,0-10 mg von Pantothensäure, 0,1-0,4 mg von Biotin, 0,1-0,8 mg von Folsäure, 2,0-12 µg von Vitamin B₁₂, und 1,0-6,0 g von Vitamin C; und

wird KCl verwendet in einer Menge von 5-10 ml von 10% KCl; oder bevorzugt werden die Aminosäuren verwendet in Mengen gemäß dem proportionalen Verhältnis von 3,0-10 g von Arginin, 3,0-10 g von Isoleucin, 5,0-15 g von Leucin, Lysinacetat mit einem Lysin-Gehalt äquivalent zu 3,0-10 g, 0,5-3 g von Methionin, 0,5-3 g von Phenylalanin, 3,0-10 g von Threonin, 0,5-3,0 g von Tryptophan, 5,0-15 g von Valin, 3,0-8,0 g von Histidin, 3,0-8,0 g von Glycin, 3,0-10 g von Alanin, 3,0-8,0 g von Prolin, 0,1-3,0 g von Asparagin, N-Acetyl-L-Cystein mit einem Cystein-Gehalt äquivalent zu 0,1-3,0 g, 3,0-10 g von Glutaminsäure, 0,5-5,0 g von Serin, und N-Acetyl-L-Tyrosin mit einem Tyrosin-Gehalt äquivalent zu 0,1-3 g;

werden die Vitamine verwendet in Mengen gemäß dem proportionalen Verhältnis von 2,0-4,0 mg von Vitamin B₁, 2,0-4,0 mg von Vitamin B₂, 20-40 mg von Vitamin B₃, 6,0-10 mg von Pantothensäure, 0,2-0,4 mg von Biotin, 0,2-0,8 mg von Folsäure, 4,0-12 µg von Vitamin B₁₂, und 2,0-6,0 g von Vitamin C.

4. Zusammensetzung nach Anspruch 3, umfassend, in jeder Einheit, Substanzen in Mengen gemäß dem folgenden proportionalen Verhältnis:

2,2 g von Isoleucin, 3,4 g von Leucin, 2,65 g von Lysinacetat, äquivalent zu 1,8775 g von Lysin, 0,3 g von Methionin, 0,4 g von Phenylalanin, 1,15 g von Threonin, 0,375 g von Tryptophan, 2,65 g von Valin, 2,2 g von Arginin, 1,175 g von Histidin, 1,575 g von Glycin, 2,075 g von Alanin, 1,775 g von Prolin, 0,625 g von Asparaginsäure, 0,1375 g von Asparagin, 0,2 g von N-Acetyl-L-Cystein, äquivalent zu 0,15 g von Cystein, 0 oder 1,425 g von Glutaminsäure, 0,415 g von L-Ornithinhydrochlorid, äquivalent zu 0,325 g von L-Ornithin, 0,925 g von Serin, 0,215 g von N-Acetyl-L-Tyrosin, äquivalent zu 0,175 g von Tyrosin, 3,0-5,0 g von Vitamin B₆, 10% KCl 5-10ml, und 0 oder 2,0-6,0 g von Vitamin C; oder 4,4 g von Isoleucin, 6,8 g von Leucin, 5,3 g von Lysinacetat, äquivalent zu 3,775 g von Lysin, 0,6 g von Methionin, 0,8 g von Phenylalanin, 2,3 g von Threonin, 0,75 g von Tryptophan, 5,3 g von Valin, 4,4 g von Arginin, 2,35 g von Histidin, 3,15 g von Glycin, 4,15 g von Alanin, 3,55 g von Prolin, 1,25 g von Asparaginsäure, 0,275 g von Asparagin, 0,4 g von N-Acetyl-L-Cystein, äquivalent zu 0,3 g von Cystein, 0 oder 2,85 g von Glutaminsäure, 0,83 g von L-Ornithinhydrochlorid, äquivalent zu 0,65 g von L-Ornithin, 1,85 g von Serin, 0,43 g von N-Acetyl-L-Tyrosin, äquivalent zu 0,35 g von Tyrosin, 3,0-10 g von Vitamin B₆, 0 oder 5-10 ml von 10% KCl, und 0 oder 2,0-6,0 g von Vitamin C,

5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, des Weiteren umfassend eine physiologisch geeignete Lösung von Glukose und Natriumchlorid, beispielsweise 5% Glukose und 0,45% bis 0,9% Natriumchlorid, 0,45% bis 0,9% Natriumchlorid, oder 10% Glukose, die als Injektion verabreicht werden.
6. Zusammensetzung nach Anspruch 5, wobei der Zusammensetzung umfassend eine Glukoselösung des Weiteren Insulin in einer Menge von einer Einheit, Iu, von Insulin per 3-5 g von Glukose zugegeben ist, und bevorzugt einer Einheit, 1u, von Insulin per 4 g von Glukose.
7. Zusammensetzung nach Anspruch 5, mit einer als Injektion administrierbare Formulierung, umfassend:
 250 ml von 0,9% Natriumchloridlösung, 3,0 g oder 5,0 g von Vitamin B₆ und 250 ml oder 500 ml von Verbund-Aminosäurelösung;
 250 ml von 0,9% Natriumchloridlösung, 3,0 g oder 5,0 g von Vitamin B₆, 250 ml oder 500 ml von Verbund-Aminosäurelösung und 2,0 g von Vitamin C;
 250 ml von 0,9% Natriumchloridlösung, 3,0 g oder 5,0 g von Vitamin B₆, 250 ml oder 500 ml von Verbund-Aminosäurelösung und 5 ml von 10% Kaliumchlorid;
 250 ml von 0,9% Natriumchloridlösung, 3,0 g oder 5,0 g von Vitamin B₆ + 250 ml oder 500 ml von Verbund-Aminosäurelösung und 2,0 g von Vitamin C + 5 ml von 10% Kaliumchlorid;
 250 ml von 5% Glukose und Natriumchloridlösung, 4u Insulinlösung, 3,0 g oder 5,0 g von Vitamin B₆, 2,0 g von Vitamin C, 5 ml von 10% Kaliumchlorid und 250 ml von Verbund-Aminosäurelösung; oder
 250 ml von 10% Glukoselösung, 8u Insulinlösung, 3,0 g oder 5,0 g von Vitamin B₆, 2,0 g von Vitamin C, 5 ml von 10% Kaliumchlorid und 250 ml von Verbund-Aminosäurelösung,
 wobei
 die Verbund-Aminosäurelösung, pro 1000 ml, 8,80 g von Isoleucin, 13,60 g von Leucin, 10,60 g von Lysinacetat, äquivalent zu 7,51 g von Lysin, 1,20 g von Methionin, 1,60 g von Phenylalanin, 4,60 g von Threonin, 1,50 g von Tryptophan, 10,60 g von Valin, 8,80 g von Arginin, 4,70 g von Histidin, 6,30 g von Glycin, 8,30 g von Alanin, 7,10 g von Prolin, 2,50 g von Asparaginsäure, 0,55 g von Asparagin, 0,80 g von N-Acetyl-L-Cystein, äquivalent zu 0,60 g von Cystein, 5,70 g von Glutaminsäure, 1,66 g von L-Ornithinhydrochlorid, äquivalent zu 1,30 g von L-Ornithin, 3,70 g von Serin, und 0,86 g von N-Acetyl-L-Tyrosin, äquivalent zu 0,70 g von Tyrosin umfasst.
8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, welche in einer pharmazeutisch akzeptablen Dosierungsform vorliegt, die als injizierbare Lösung vorzugsweise eine intravenös injizierbare Lösung, orale Flüssigkeit, Tablette, Granulat, Kapsel, und sofortlöslichen Pulvern administriert werden kann.
9. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei die Zusammensetzung für eine Behandlungsperiode von 10-40 Tagen, vorzugsweise von 15-30 Tagen, verabreicht wird und wobei diese Behandlung optional wiederholt werden kann.

Changzhou Wujin People's Hospital

Elektromyogrambericht

EMG .Nr. 5974 Station: Neurologie Bett Nr.: Klinikaufnahme- Untersuchungsdatum:
Name: Geschlecht: männlich Alter: 70 Jahre Nummer 30. Dezember 2014
Größe: 172 cm

I. Nadelelektromyographie

Untersuchter Muskel	Insertions- potential	Spontanes Potential				MUP		Rekrutierungs- Reihenfolge
		Fibrillation	Positive Spitze	Faszikulation	Andere	Pholyphase	Form	
Links Tibialis anterior muscle	Normal	1+	1+	+	-	-	Vorhandensein von einigen breiten und großen MUPs	Mischmuster
Links Peroneal medialis	Normal	1+	1+	-	-	Unregelmäßige Welle	Normal	Einfaches Mischmuster
Links Vastus medialis	Normal	-	-	-	-	-	Normal	Interferenz- Muster
Links Erster dorsaler Inter- osärer Muskel	Normal	1+	1+	-	-	Unregelmäßige Welle	Vorhandensein von einigen breiten und großen MUPs	Mischmuster
Links Flexor carpi radialis	Normal	-	-	-	-	-	Normal	Interferenz- Muster
Links Biceps	Normal	-	-	-	-	-	Vorhandensein von breiten und großen MUPs	Einfaches Mischmuster
Links Rectus abdominis	Normal	-	1+	-	-	Unregelmäßige Welle	Normal	Interferenz- Muster
Links Trapezmuskeln	Normal	-	-	-	-	-	Vorhandensein von einigen breiten und großen MUPs	Mischmuster
Links Sternocleidomastoid	Normal	-	-	-	-	Unregelmäßige Welle	Normal	Interferenz- Muster
Links Zungenmuskel	Normal	-	-	-	-	-	Normal	Interferenz- Muster
Rechts Zungenmuskel	Normal	-	-	-	-	-	Vorhandensein von breiten und großen MUPs	Einfaches Mischmuster
Rechts Tibialis anterior Muskel	Normal	-	-	-	-	-	Vorhandensein von einigen breiten und großen MUPs	Mischmuster
Rechts Erster dorsaler Interosärer Muskel	Normal	1+	1+	-	-	-	Vorhandensein von einigen breiten und großen MUPs	Mischmuster

II. Bestimmung von Motonervenleitung

Untersuchter Nerv	Objekt	Stimulation	Aufzeichnung	Latenz ms		Wellenamplitude mv		Abstand mm		Geschwindigkeit m/s	
				Links	Rechts	Links	Rechts	Links	Rechts	Links	Rechts
Mediannerv	Motor	Handgelenk	Abductor pollicis brevis	4.5	4.0	6.4	6.1	44	47		
		Ellbogen	Wie vorstehend	8.8	9.3	5.8	5.3	230	265	53.5	50.0
Mediannerv	F-Welle	Handgelenk	Abductor pollicis brevis	30.3	NP						
Ulnarnerv	Motor	Handgelenk	Abductor digiti minimi	3.5	3.0	8.4	14.1	60	54		
		Unter Ellbogen	Wie vorstehend	7.0	6.9	8.3	13.7	210	230	60.0	59.0
		Über Ellbogen	Wie vorstehend	9.2	9.0	7.7	11.5	120	120	54.5	57.1
Ulnarnerv	F-Welle	Handgelenk	Abductor digiti minimi	28.8	30.2						
Tiefer Zweig von Ulnarnerv	Motor	Handgelenk	Erster dorsaler Interosärer Muskel	4.6	4.8	4.5	8.2				
			Wie vorstehend	5.0	5.1	10.2	14.9				

FIG. 1

Das dritte Hospital, eine Tochtergesellschaft der Universität Peking

Diagnosebescheinigung

Name: [REDACTED]	ID Nr. 001073556700	Krankenhausaufnahmenr. Nicht verfügbar
Name: [REDACTED]	Geschlecht: männlich	Alter: 59 Jahre
	Station: Neurologie	Ambulante Diagnose und Behandlung

Ergebnis der Diagnose: Motoneuron-Erkrankung, amyotrophische laterale Sklerose

Empfehlungen: Regelmäßige Nachuntersuchung, Beobachtung der Lungenfunktionen, Verwendung von nicht invasivem Beatmungsgerät bei Bedarf und Aufmerksamkeit für Ernährung

Arzt: [Signature]

14. Mai 2015



FIG. 2

II. Bestimmung von Motonervenleitung

FIG. 3

III. Bestimmung von sensorischem Nerv

Diagnostische Meinung:

QCN: Reduzierte Menschheits-QALD-Ausprägung von 12 bis 25 Jahren; normale meteorische und sensorische Verarbeitungsleistungsfähigkeit und Ausprägung; normale F-Wellen-Interpretations-Fähigkeit von Menschen

Überprüfen durch:

Date: 4 May 2015

Überprüfen durch:

Huashan Hospital Affiliated to Fudan University

Elektromyogrammbericht

EMG Nr.: 30916

Name: [REDACTED]

Geschlecht: männlich

Alter: 51 Jahre

Größe: 161 cm

Station:
Neurologie

Bett Nr.:

Untersuchungsdatum:
14. August 2014
Krankenhaus-
aufnahme Nr.:

I. Nadalektromyographie

Untersuchter Muskel	Insertionspotential	Spontanes Potential				MUP		Rekrutierungsreihenfolge
		Fibrillation	Positive Spitze	Fasikulation	Andere	Pholyphase	Form	
Rechts Tibialis anterior muscle	Normal	1+	1+	+	+	+	>5mv MUP beobachtet	Einaches Muster
Rechts Peroneal medialis	Normal	1+	1+	-	+	+	Vorhandensein von einigen breiten und großen MUPs	Mischmuster
Rechts Vastus medialis	Normal	-	-	+	+	+	Vorhandensein von breiten und großen MUPs	Einaches Muster
Rechts First dorsal interosseous muscle	Normal	-	-	-	+	1+	Vorhandensein von einigen breiten und großen MUPs	Mischmuster
Rechts Flexor carpi radialis	Normal	-	-	-	-	-	Vorhandensein von einigen breiten und großen MUPs	Mischmuster
Rechts Biceps	Normal	-	1+	-	+	+	>5mv MUP beobachtet	Einaches Mischmuster
Rechts Rectus abdominis	Normal	-	-	-	+	Unregelmäßige Wellen	Vorhandensein von breiten und großen MUPs	Einaches Mischmuster
Rechts Trapezius muscles	Normal	-	-	-	+	Unregelmäßige Wellen	Vorhandensein von einigen breiten und großen MUPs	Mischmuster
Rechts Sternocleidomastoid	Normal	-	-	-	-	-	Vorhandensein von einigen breiten und großen MUPs	Mischmuster
Rechts Lingual muscle	Normal	-	-	-	+	-	Normal	Interferenzmuster
Links Tibialis anterior muscle	Normal	1+	1+	-	+	-	>5mv MUP beobachtet	Einaches Muster

II. Bestimmung von Motonervleitung

Untersuchter Nerv	Objekt	Stimulation	Aufzeichnung	Latenz ms		Wellenamplitude mv		Abstand mm		Geschwindigkeit m/s	
				Links	Rechts	Links	Rechts	Links	Rechts	Links	Rechts
Mediannerv	Motor	Handgelenk	Abductor pollicis brevis		3.0		9.3		48		
			Wie oben		6.8		9.0				56.6
Mediannerv	F-Wellen	Handgelenk	Abductor pollicis brevis		24.1						
			Wie oben								
Gemeinsamer Peronealnerv	Motor	Handgelenk	Extensor digitorum brevis	3.6	4.4	1.9	1.4	30	83		
			Wie oben	10.3	10.0	1.4	1.2	290	235	43.9	45.5
		Unter Fibula	Wie oben								
			Wie oben	12.2	11.6	1.4	1.3	93	90	46.5	56.2
Gemeinsamer Peronealnerv	F-Wellen	Knöchel	Abductor digiti minimi	NP	NP						
			Wie oben								
Nervus tibialis	Motor	Knöchel	First dorsal interosseous muscle		5.7		8.9		90		
			Wie oben		12.7		8.3		370		32.9
Nervus tibialis	F-Wellen	Knöchel	Abductor muscle		48.3						

III. Bestimmung von sensorischem Nerv

Untersuchter Nerv	Objekt	Stimulation	Aufzeichnung	Latenz ms		Wellenamplitude mv		Abstand mm		Geschwindigkeit m/s	
				Links	Rechts	Links	Rechts	Links	Rechts	Links	Rechts
Mediannerv	sensorisch	Mittelfinger	Knöchel		2.5		3.5		120		61.9
Gemeinsamer Peronealnerv	sensorisch	Mitte Wade	Handgelenk		2.5		4.1		125		65.8

Diagnostische Meinung

EMG: Fibrillation und positive spitze Wellen oder Fasikulationspotential für die untersuchten Muskeln der oberen und unteren Gliedmaßen, den Rectus abdominis, die Trapezmuskeln, und das Sternocleidomastoid, breite und große MUPs oder riesiges Potential mit/ohne polyphasisches Potential und erhöhte irreguläre Wellen für einige untersuchte Muskeln nach leichter Kontraktion und reduzierte Rekrutierung nach schwerer Kontraktion.

NCV: reduzierte Motoleitung: CMAP-Amplitude von bilateralen gemeinsamen Peronealnerven, und normale Leitungsgeschwindigkeit und Amplitude von restlichen motorischen und sensorischen Nerven, normale F-Wellen-Latenz oder nicht hervorgerufene F-Wellen von Motonerv.

Vorläufige: neurogenische Axons-induzierte elektromyographische Veränderungen, betreffend die Muskeln in oberen und unteren Extremitäten, den Rectus abdominis, die Trapezmuskeln, und das Sternocleidomastoid. Läsionen der Vorderhornzellen in dem HCN sind in Betracht.

Bitte bedenken in Kombination mit klinischen Beobachtungen und Nachuntersuchung empfohlen.

Untersucht durch:

Datum: 14. August 2014

EMG Raum der neurologischen Station

FIG. 4