

BEHANDLUNG VON MULTIPLER SKLEROSE MIT OXYTOCIN

Charles D Bossinger

BEI DER BEHANDLUNG VON MULTIPLER SKLEROSE WIRD EINEM AN MULTIPLER SKLEROSE ERKRANKTEN MENSCHEN PARENTERAL EINE HORMONSUBSTANZ VERABREICHT, DIE ÜBERWIEGEND AUS OXYTOCIN BESTEHT, WOBEI DIE HORMONSUBSTANZ AUSREICHEND OXYTOCIN ENTHÄLT, UM DEN MENSCHEN MIT MINDESTENS ETWA 5 BIS ETWA 100 USP-EINHEITEN OXYTOCIN PRO 12 STUNDEN ZU VERSORGEN.

United States Patent 3,274,060 BEHANDLUNG VON MULTIPLER SKLEROSE MIT OXYTOCIN Charles D. Bossinger, Kankakee, Ill., assignor to Armour Pharmaceutical Company, Chicago, 11], ein Unternehmen von Delaware Keine Zeichnung. Eingereicht am 23. Mai 1962, Ser. Nr. 196.882

8 Reklamationen. (Kl. 167-74) Diese Erfindung betrifft die Behandlung der Multiplen Sklerose mit Oxytocin und insbesondere die Verabreichung von hormonellen Substanzen, die überwiegend aus Oxytocin bestehen, zur Linderung der Multiplen Sklerose.

Multiple Sklerose ist eine chronisch fortschreitende Erkrankung des zentralen Nervensystems, die durch Exazerbationen und Remissionen gekennzeichnet ist und pathologisch mehrere Skleroseflecken umfasst, die über das gesamte Zentralnervensystem verstreut sind, bei denen es zu einem Zerfall der Myelinschicht und zum Erhalt des Zugangszylinders inmitten ausgedehnter Skleroseflecken kommen kann. Der Patient mit multipler Sklerose kann zwischen den Episoden der Symptomatik frühzeitig symptomäre Perioden durchlaufen, bis der allmähliche Zerfall der Zugangszylinder zu einer dauerhaften Beeinträchtigung des Zentralnervensystems führt.

Es wird angenommen, dass die pathologischen Merkmale eine allgemeine Reaktion des Zentralnervensystems auf eine Vielzahl von ätiologischen Agenzien darstellen. Eine spezifische Therapie für Multiple Sklerose gibt es noch nicht, aber es gibt zahlreiche Techniken, um die Symptome bei Patienten mit Multipler Sklerose vorübergehend zu lindern.

Eine Hauptaufgabe der Erfindung besteht darin, die Linderung der Multiplen Sklerose durch die Verabreichung einer Substanz, die überwiegend aus Oxytocin besteht, zu ermöglichen. Eine weitere Aufgabe besteht darin, für die Linderung der Multiplen Sklerose oder für den Stillstand oder die Verzögerung des Krankheitsverlaufs durch die Verabreichung von Oxytocin an Menschen mit multipler Sklerose zu sorgen. Weitere spezifische Objekte und Vorteile werden im Laufe der Spezifikation angezeigt.

Oxytocin ist das Hormon der hinteren Hypophyse oder Neurohypophyse, das bisher hauptsächlich zur Stimulierung der Geburt eingesetzt wurde, da es die Gebärmutterkontraktionen verstärkt. Das Medikament ist seit einigen Jahren als halbgereinigtes Präparat erhältlich, das Vasopressor und antidiuretische Wirkung (Vasopressin) enthält. Auch Oxytocin sowie Vasopressin wurden kürzlich von Du Vigneaud synthetisiert.

In einer Ausführungsform der Erfindung wird Oxytocin dem Patienten, der von Multipler Sklerose betroffen ist, über Zeiträume verabreicht, die zusammen mit der Dosierung weitgehend durch den Zustand des Patienten, den Schweregrad der Systeme und den Status der Krankheit bei dem Patienten zum Zeitpunkt der Behandlung bestimmt werden; Das heißt, die Dosierung und der Behandlungsplan mit Oxytocin werden vom Arzt zum Zeitpunkt der Einleitung der Behandlung festgelegt. Es kann jedoch allgemein festgestellt werden, **dass eine Linderung der Multiplen Sklerose mit herkömmlichen Oxytocin-Präparaten des schnell wirkenden Typs erreicht werden kann, wobei etwa 100 USP-Einheiten davon etwa alle 1 bis 2 Stunden verabreicht werden.** Das Arzneimittel kann parenteral, insbesondere intramuskulär oder subkutan, oder durch Insulierung usw. verabreicht werden. Bei der Verabreichung des Arzneimittels durch Injektion kann jedes geeignete Vehikel, wie Wasser, Kochsalzlösung, wässrige Gelatine usw., verwendet werden. Es können auch lang wirkende Präparate verwendet werden, so dass die Injektionen während der Behandlungsdauer nur einmal täglich oder mehrmals pro Woche erforderlich sind.

Die Behandlung kann nur während der Perioden erforderlich sein, in denen es zu einer Verschlimmerung des Krankheitsprozesses beim betroffenen Patienten kommt, oder, falls gewünscht, kann die Behandlung mit Oxytocin während der Remissionsphasen fortgesetzt werden. Es wird auch offensichtlich sein, dass aufgrund der unbekanntenen und unterschiedlichen Ätiologie der Krankheit und wegen der Wechselfälle bei der Diagnose dieses Zustands nicht von allen Patienten, bei denen der Eindruck einer Multiplen Sklerose besteht, erwartet wird, dass sie von der Behandlung dieser Erfindung profitieren. Die Patienten, die auf diese Behandlung ansprechen, können jedoch leicht durch eine Versuchstherapie bestimmt werden. Ich

Die Behandlung wird anhand der folgenden Beispiele weiter veranschaulicht.

BEISPIEL 1: Patienten, die an Multipler Sklerose litten, wurden mit verschiedenen Dosierungen von Oxytocin behandelt, die subkutan in wässriger Gelatine verabreicht wurden.

Bevor die erzielten Ergebnisse dargelegt werden, ist die Methode zur Bestimmung oder Bewertung der erzielten Ergebnisse anzugeben.

Bei der Behandlung der Multiplen Sklerose sind bisher erhebliche Schwierigkeiten aufgetreten, da häufig eine Diskrepanz zwischen dem Grad der Genesung einzelner Anzeichen und Symptome (z. B. Reflexe, Kraft usw.) und dem Grad der Veränderung des allgemeinen Behinderungsstatus (der sich sowohl in der Fortbewegungsqualität als auch in der Fähigkeit, andere komplizierte Aufgaben auszuführen, ausdrückt) festgestellt wird. Nach Versuch und Irrtum wurde schließlich ein Gewichtungssystem und eine daraus resultierende Scoring-Methode gefunden, die den Krankheitszustand und seine Schwankungen bei einzelnen Patienten adäquat abzubilden scheinen. Er besteht aus Score-Werten, die 50 signifikanten Variablen der Krankheit zugeordnet sind und nach der Bedeutung der Variablen gewichtet werden. Normale Befunde werden mit einem Wert von Null bewertet, während unterschiedliche Grade der neurologischen Beteiligung von 1 bis -120 gewichtet werden. So werden Zeichen mit relativ hohem heuristischem Wert mit hohen Werten bewertet, während relativ niedrige Werte Items zugewiesen werden, die entweder weniger wichtig oder aussagekräftig sind oder nicht unbedingt repräsentativ für den organischen Zustand sind, sondern stattdessen Schwankungen der Emotionen, des Energieniveaus oder der Motivation unterliegen. Mit dieser Methode würde ein Patient ohne neurologische Anomalien eine Punktzahl von Null erhalten, während die maximale Punktzahl eines vollständig behinderten Patienten bis zu 500 Punkten reicht. Eine solche Gewichtungstabelle wurde bei der Bewertung der Ergebnisse verwendet, **die durch die Verabreichung von Oxytocin an Patienten mit Multipler Sklerose gemäß dieser Erfindung erhalten wurden. Im Großen und Ganzen waren die Ergebnisse sehr vielversprechend.**

Eine detaillierte Darstellung dieses Bewertungssystems, das von Dr. Leo Alexander vom Boston State Hospital in Boston, Massachusetts, entwickelt wurde, findet sich in der Quarterly Review of Pediatrics, Bd. 7, Nr. 2, Mai 1952, Seiten 82-84, unter dem Titel Quantitative Aspekte der neurologischen Untersuchung als Mittel zur Bewertung der Verbesserung chronischer Erkrankungen des Nervensystems. Die in unseren Tests verwendete Gewichtungstabelle ist wie folgt dargestellt:

Gewichtungstabelle Vision:

Korrigiert-- Weniger als 20/20 20 20/200-2/100 15 20/70-20/50 10 20/40-20/25 Schüler:

Pupillenasymmetrie 2 Abnorme Reaktion auf Licht oder Akkommodation 5 Augenbewegungen:

Ausgeprägt (z. B. Augenmuskellähmungen, Diplopie) Mittelschwer oder leicht (z. B. Konvergenzstörung) 5 Nystagmus 5 Zungenabweichung 2 Gesichtsbildungen:

Asymmetrie - Markiert 5 leichte 3 optische Bandscheiben:

Blässe Ausgeprägt Moderat 10 Minimal oder leicht 5 Unschärfe 10 Gesichtsfelder:

Eingeschränkt - Markiert 15 Mittel 10 Minimal oder leicht 5 Skotom (nicht zu bewerten, wenn das Sehvermögen weniger als /200 beträgt) 10 Sprache:

Defekt - Markiert 15 Mittel 10 Minimal oder leicht 5 Körperhaltung:

Unfähigkeit zu stehen 15 Abnormal - Markiert 10 Leicht 5 Status:

Bettlägerig 20 Rollstuhl 15 Gehen mit Unterstützung einer anderen Person 10 Krücken 8 Stock 7 Gehen ohne Hilfe mit abnormalem Gang 5 Koordination:

Störung Markiert 10 Mäßig 5 Minimal oder leicht 2 Adiadochokinese: 5 Leicht oder i- 2 Romberg: 10 :L 5 Stärke Lähmung 20 Schwäche- Markiert 15 Mäßig 10 Leicht 5 Tonus 3 (erhöht oder verringert):

Markiert 15 Moderat 10 Leicht 5 Abnormale Bewegungen:

Markiert 10 Mäßig 5 Leicht 2 Sehnenreflexe:

Abwesend 2 Klonus:

3 Mayer 0 2 Hoflman:

i 3 Bauchmuskeln (pro Seite):

Abwesend 15 Teilweise erhalten 10 Erschöpfbar 5 Cremasterics-- (pro Seite):

Abwesend 15 i 10 Babinski (pro Seite):

i 10 Fehlen eines Plantarreflexes ohne Babinski 5 Andere abnorme Zehenphänomene:

Je 5 Schließmuskeln:

Inkontinenz 20 Geo. Inkontinenz 10 Retention 10 Häufigkeit 5 Dringlichkeit 5 Schwierigkeiten beim Starten des Stroms - gelegentliche Retention 5 Empfindung pro Seite Qualität:

Fehlt 10 Vermindert 5 Hyperästhesie oder fokaler Schmerz 10 Parästhesien oder subjektive Taubheit 5 Impotenz 15 Andere signifikante Anzeichen 10 Wie zum Beispiel:

Exophthalmus aufgrund einer retrobulbären Neuritis mit Schmerzen des Augapfels.

Temperaturunterschiede. Paravertebraler Krampf usw.

Koordinationsstörungen werden wie folgt bewertet: Eine kombinierte Punktzahl wird für Ataxie, absichtlichen Tremor und Dysmetrie vergeben, aber eine separate Punktzahl für jeden Arm und jedes Bein und eine separate Punktzahl für die Leistung mit geschlossenen Augen und für die Leistung mit geöffneten Augen; 1. z. B. für den Finger-zu-Nase-Test, den Finger-zu-Objekt-Test, den Knie-zu-Fersen-Test und für den Zehen-zu-Objekt-Test. Für jede Seite wird ein kombinierter Score für Bradyteleokinese, einer für statischen Tremor und einer für Tremor in Ruhe vergeben.

2 Die Kraft wird für die Streckung und Beugung jeder wichtigen Muskelgruppe separat bewertet. Es werden folgende Gruppen unterschieden: Hüfte, Knie, Fuß, Schulter, Ellbogen und Handgriff (zusammen mit Wrist - keine separate Wertung für Handgelenk). So würde eine vollständige dreifache Flexionslähmung des Beines 60 gewertet werden, mäßige Schwäche der Streckung einer Hüfte 10; oder ausgeprägte Schwäche des Griffs an einer Hand 15 01' leichte Schwäche der Streckung eines Handgelenks 5.

3 Tonusscore pro Extremität.

Von einundzwanzig Patienten, die in Übereinstimmung mit dieser Erfindung behandelt wurden, zeigten zwölf eine sofortige Verbesserung, indem sie ihre Werte von 3 bis 50 Punkten erhöhten, drei erhöhten ihre Werte von 50 bis 100 Punkten, drei erhöhten ihre Werte mehr als Punkte und nur drei zeigten entweder keine Verbesserung oder Regression. Es ist zu bedenken, dass eine Änderung der Punktzahl von 300 auf 200 beispielsweise eine Erhöhung der Punktzahl um 100 Punkte bedeutet.

Bei der Behandlung der Multiplen Sklerose besteht die dem Patienten verabreichte Hormonsubstanz vorzugsweise überwiegend aus Oxytocin, und die besten Ergebnisse wurden erzielt, wenn das Oxytocin im Wesentlichen frei von Hypophysenvorderlappenhormonen ist. Das Oxytocin kann, wie oben beschrieben, in verschiedenen Vehikeln verabreicht werden, und können auch durch andere Substanzen ergänzt werden, die langwirksame Ergebnisse usw. liefern, und solche Vehikel oder Additionspräparate können wegen ihrer bekannten Vorteile und Funktionen verwendet werden.

Während ich in der vorhergehenden Beschreibung spezifische Zubereitungsbestandteile und -verfahren zum Zwecke der Veranschaulichung von Ausführungsformen der Erfindung in beträchtlicher Ausführlichkeit dargelegt habe, versteht es sich, dass solche Einzelheiten vom Fachmann auf dem Gebiet variiert werden können, ohne vom Geist meiner Erfindung abzuweichen.

Ich behaupte:

1. Bei der Behandlung von Multipler Sklerose wird einem an Multipler Sklerose erkrankten Menschen parenteral eine Hormonsubstanz verabreicht, die überwiegend aus oXytocin besteht, wobei die Hormonsubstanz ausreichend Oxytocin enthält, um den Menschen mit mindestens etwa 5 bis etwa 100 USP-Einheiten Oxytocin pro 12 Stunden zu versorgen.

2. Bei der Behandlung von Multipler Sklerose ist die parenterale Verabreichung an einen Menschen, der mit multiplexer Sklerose von oXytocin in einer Menge verbunden ist, die ausreicht, um mindestens etwa 5 USP-Einheiten Oxytocin pro 12 Stunden Behandlung bereitzustellen.

3. Verfahren zur Behandlung von Multipler Sklerose, das die parenterale Verabreichung mindestens einer wirksamen Menge einer Hormonsubstanz, die im Wesentlichen aus Oxytocin besteht, an einen Menschen mit Multipler Sklerose umfasst.
4. Verfahren zur Behandlung von Multipler Sklerose, das die Verabreichung einer mindestens wirksamen Menge einer Hormonsubstanz, die im Wesentlichen aus Oxytocin besteht, an einem an Multipler Sklerose erkrankten Menschen durch Insuffizienz umfasst.
5. Verfahren nach Anspruch 3, bei dem die Hormonsubstanz im Wesentlichen frei von Hypophysenvorderlappenhormonen ist.
6. Verfahren nach Anspruch 4, bei dem die Hormonsubstanz im Wesentlichen frei von Hypophysenvorderlappenhormonen ist
7. Verfahren zur Behandlung von Multipler Sklerose, umfassend parenteral die parenterale Verabreichung einer Dosis, die mindestens etwa 5 bis etwa 100 USP-Einheiten Oxytocin pro 12 Behandlungsstunden und einen nicht-toxischen, pharmazeutisch akzeptablen Hilfsstoff enthält.
8. Verfahren zur Behandlung von Multipler Sklerose, umfassend die Verabreichung durch Insufflation an einen an Multipler Sklerose erkrankten Menschen, eine Dosis, die mindestens etwa 5 bis etwa 100 USP-Einheiten Oxytocin pro 12 Behandlungsstunden und einen nicht-toxischen, pharmazeutisch akzeptablen Hilfsstoff enthält.

Es wurden keine Referenzen angegeben.

JULIAN S. LEVITI, Hauptprüfer. FRANK CACCIAPAGLIA, JR., Prüfer. LEROY B. RANDALL, Stellvertretender Prüfer.