

Präparat zur Prophylaxe und Therapie von Stresszuständen, von funktionellen und organischen Störungen des Nervensystems und des Stoffwechsels, sowie für die Anwendung bei Sonnenallergikern, gegen Sonnenbrand und für das Wohlbefinden bei Mensch und Tier.

(Auszug)

Die Erfindung betrifft ein Glycin-haltiges Präparat zur Prophylaxe und Therapie von Stresszuständen, von funktionellen und organischen Störungen des Nervensystems und des Stoffwechsels sowie für die äußere Anwendung bei Sonnenallergikern und gegen Sonnenbrand, insbesondere bei Entzündungsreaktionen der Haut durch UV-A-, UV-B- und UV-C-Strahlen der Sonne oder künstlicher Lichtquellen sowie für die äußere und innere Anwendung zur Stressminimierung bei Menschen, die besonders psychoemotionellem Stress ausgesetzt sind (Beruf, Arbeit, Schule, Studium, Sport, Leistungssport, prämenstrueller, menstrueller, postmenstrueller Stress, postmenstruelles Syndrom [PMSD]), zur Erhöhung der Libido, zur Erhöhung der Erektion (bei stressbedingten Defiziten), für mehr Ausgeglichenheit im Seniorenalter, zur Abschwächung der Hyperaktivität bei Erwachsenen und Kindern, zur Erhöhung der Abwehrkräfte gegen Schadstoffe und Umweltgifte, Elektrosmog usw. sowie zur Prävention und Therapiebegleitung von Suchtkrankheiten.

Die Rezeptur kann auch zur Stressminimierung bei Tieren (Haus- und Heimtiere, Exoten) eingesetzt werden.

Anwendungsgebiete der Erfindung sind die Medizin und die Pharmazie.

Glycin hat die Summenformel $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ und ist die einfachste (nichtessentielle) Aminosäure. Glycin wird gebildet aus Serin (Abspaltung aktivierten Formaldehyds durch Serinhydroxymethyltransferase), aus L-

Threonin (Acetaldehydabspaltung durch Threonin-aldolase) oder aus Glyoxylat (durch Transaminierung).

Die Funktion von Glycin im Rahmen der synaptischen Signalübertragung besteht in der inhibitorischen Wirkung an den Glycin-Rezeptoren zur Regulierung intrinsischer Chloridkanäle im Rückenmark und Cortex. Ionenkanäle sind Membranproteine, die die Zellmembran von innen nach außen durchziehen. Die Membran selbst ist eine sehr effiziente Diffusionsbarriere für Ionen. Der hydrophobe innere Bereich der Membran verhindert den Zugang von Ionen und ermöglicht damit das Aufrechterhalten von Ionengradienten zwischen Zytoplasma und extrazellulärem Raum. Ionenkanäle besitzen eine enge Pore, durch die Ionen aus der Zelle heraus oder in die Zelle hinein gelangen können. Im Mittelpunkt der Signalübertragung an chemischen Synapsen stehen die sogenannten ligandengesteuerten Ionenkanäle. Die Liganden werden als Neurotransmitter bezeichnet, die sich als chemische Botenstoffe an zugeordnete Rezeptoren auf der Oberfläche einer Zielzelle binden.

Bestandteil der Kanäle sind meist mehrere Proteinsegmente. Diese transmembranalen Segmente bestehen aus vielen hydrophoben und wenigen hydrophilen Aminosäureresten, wobei außerhalb der Membran polare und geladene Aminosäuren überwiegen.

Die Pore wird für den Durchgang eines bestimmten Ions in dem Augenblick geöffnet, wenn ein Ligand an eine spezialisierte Proteindomäne (Ligandenbindestelle) andockt, was zu einer Konformitätsveränderung der Pore führt.

Bei Kanälen, die durch Neurotransmitter geöffnet werden, liegen die Ligandenbindestellen (Rezeptoren) an der Zellaußenseite. Hier sind die Rezeptoren für die Neurotransmitter Acetylcholin, Glutamat, Glycin, γ -Aminobuttersäure und Serotonin positioniert. Alle diese Rezeptoren haben eine homologe Struktur und werden zu einer Superfamilie zusammengefasst. Der am besten untersuchte Vertreter dieser Gruppe ist der nikotinische Acetylcholinrezeptor, der meistens als Erklärungsmodell genutzt wird.

Die genannten Neurotransmitter besitzen eine Ionenselektivität, d.h. bei Andocken des Transmitters an den Rezeptor wird der Ionenkanal nur für bestimmte Ionen durchgängig. So öffnet z.B. das Acetylcholin den Durchgang von Natrium-, Kalium- und Calcium-Ionen an der motorischen Endplatte der Muskulatur oder den autonomen Ganglien und führt zu einer Aktivierung der Zielzellen (erregende Wirkung, Depolarisierung der Membran).

Der Neurotransmitter Glycin reguliert den Durchgang von Chloridionen und Hydrogencarbonationen vor allem in den Nervenzellen des Rückenmarks und des Stammhirns und wirkt inhibierend auf die beeinflusste Nervenzelle (Hemmende Wirkung, Hyperpolarisierung). Kanäle, die durch zytoplasmatische Liganden gesteuert werden, haben Bindestellen für zelluläre Botenstoffe auf der Innenseite der Membran (Guanin-Adenosinphosphat gesteuert).

Der strychninsensitive Glycinrezeptor (spezifischer Agonist Strychnin) als ligandengesteuerter Chloridkanal der postsynaptischen Membran ist ein wichtiger Vermittler der synaptischen Inhibition im Zentralnervensystem. Dabei ist Glycin vor allem an der neuronalen Regulation des Muskeltonus durch die Zentren in Rückenmark und Hirnstamm beteiligt.

Gleichermaßen trägt die glycinerge Hemmung auch zur Ausbildung des Atemrhythmus in den respiratorischen Zentren des Hirnstamms bei. Durch den Verlust der glycinergen Hemmung können sich excitatorische (erregende) Impulse ungehindert entfalten, z.B. bei einer Strychninvergiftung. Die neuromuskuläre Enthemmung zieht schmerzhafte Tetanien nach sich, die durch sensorische Reize weiter verstärkt werden. Das bedeutet, dass z.B. eine Störung der glycinergen Interneurone des Rückenmarks (Renshaw-Zellen), die zusammen mit den Motoneuronen der Skelettmuskulatur einen Regelkreis bilden, zu einer Dysregulation der Skelettmuskulatur mit Ausbildung von schmerzhaften Krämpfen führt.

Diese Störungen innerhalb der Funktion der Chloridkanäle, die auch hereditär bedingt sein können, bezeichnet man auch als Ionenkanalkrankheiten (Channelopathien). Diese zeigen sich in hypertonen Bewegungsstörungen. Bekanntes Beispiel stellt das Krankheitsbild der Myotonia congenita dar.

Andere Agonisten an den Glycinrezeptoren sind ausserdem die Aminosäuren b-Alanin und Taurin.

Stress ist gegenwärtig ein häufiger von der Menschheit, vom Kleinkind bis zum Hochbetagten, und in allen Sprachen gebrauchter Begriff im alltäglichen Leben. Gleichzeitig gibt es bei Fachleuten und Laien außerordentlich divergierende Auffassungen zu diesem Begriff, aber auch zur Prävention, Therapie, Diagnostik und zum Erleben von Stress.

Nachfolgend wird eine ganzheitlich ausgerichtete und regulationstheoretisch fundierte Auffassung dargelegt.

Unter Beachtung des Menschen in seiner biopsychophysiologischen Einheit unter Bezugnahme auf regulationstheoretische Erkenntnisse, wonach Belastungen und Einwirkungen Regulationsveränderungen im Sinne einer Beanspruchung (Balkentheorie) verursachen, und dass jedes Lebewesen einem Wach-Schlaf-Zyklus unterliegt, versteht man unter emotionellem Stress eine zeitweilige oder permanente Veränderung der individuellen psychophysiologischen Homöostase.

Emotioneller Stress stellt eine komplexe ganzheitliche Funktion dar. Als Stressor wird der stressauslösende Stimulus bezeichnet, der sowohl dem exogenen als auch dem endogenen Milieu entstammen kann. Emotioneller Stress kann sich in zwei Erscheinungsformen äußern:

EUSTRESS = PHYSIOLOGISCHE FUNKTION

DISSTRESS = PATHOLOGISCHE ABART DES STRESS

Eustress fördert die Gesundheit, Leistungsmotivation und Anpassungsfähigkeit des Individuums. Die Beziehung zwischen Eustress und Leistung ist nicht linear, sondern unterliegt einem glockenförmigen Kurvenverlauf (Yerkes-Dodsonsches Gesetz).

Der neueste Erkenntnisstand von Stress geht davon aus, daß während des emotionellen Eustress eine Bereitstellung der Lebensenergie über vegetative, metabolische und hormonelle Systeme (gewöhnlich im Überschuss) erfolgt, um die Anpassung an veränderte Umweltbedingungen an veränderte

Umweltbedingungen zu vollziehen oder Anforderungen und Belastungen gerecht zu werden. Nach Beendigung des emotionalen Stresses stellen sich alle Funktionen wieder auf das normale Fließgleichgewicht (Homöostase) ein. Wenn die Rückstellung z.B. durch Entspannung nicht erfolgt, kann emotioneller Distress auftreten, durch den bei Dauerhaftigkeit gesundheitliche Schäden verursacht werden können. Die Entstehung von Distress, der pathologischen Form des emotionalen Stresses, ist von vielen Faktoren abhängig, wobei nach neuesten Erkenntnissen Störungen der Emotionen (Konflikte, unterdrückte Emotionen, Angst u. a.) und der Zeitregulation (Einwirken gegen die innere Uhr) sowie Unterforderung eine starke pathogene Wirkung ausüben vermögen.

Distress ist der Promotor für 80 Prozent aller Krankheiten einschließlich Krebs, Allergien, Aids, Herz-Kreislaufkrankungen und psychische Störungen. Distress ist in vielen Ländern der Störfaktor Nr. 1 für Lebensqualität, Leistungsfähigkeit und Gesundheit (z.B. USA, Japan, Deutschland, Schweiz). Heutzutage sind die meisten Menschen und sogar schon die Kinder distress, psychisch und körperlich verkrampft, angespannt oder überspannt und auch aggressiv. Sie können infolgedessen nicht einschlafen, leiden an Leistungsverminderung und begehen Fehlleistungen.

Viele Menschen haben innere Unruhe, die Psyche und der Körper sind angespannt, ohne dass es ihnen bewusst wird. Diese Anspannungen reflektieren sich in Kopf-, Nacken- und Rückenschmerzen, ohne daß ein organischer Schaden vorliegt. Gedankliche Selbstgespräche, Grübeln, negatives Denken distressen ebenfalls und verhindern unwillkürlich die Entspannung.

In Deutschland und in Europa hat jeder vierte Mensch distressinduzierte Einschlafstörungen. Jeder Dritte fühlt sich am Tag müde. Chronischer Distress hat aber noch eine Eigenschaft, die wenig berücksichtigt wird, aber entscheidend für die Selbsteinschätzung vom Gestresstsein ist. Durch chronischen Distress geht in Folge der Ausschüttung von Botenstoffen z.B. Endorphinen, die Kritikfähigkeit, Symptomwahrnehmung, reale Selbsteinschätzung bezüglich der Belastbarkeit, Entscheidungsfähigkeit, Beurteilung von Situationen, die die eigene Person und das zwischenmenschliche Leben betreffen, verloren. Untersuchungen zeigen, dass von über 100 Personen

nur 19 Prozent ihr Gestresstsein real einschätzen können, 58 Prozent unterschätzten ihr Gestresstsein und 23 Prozent überschätzten ihr Gestresstsein.

Gesundheitsbedrohung besteht vor allem bei den Menschen, die ihr Gestresstsein unterschätzen. Sie benötigen unbedingt die Hilfe spezieller technischer Warnsysteme, d. h. eine Distresswarnvorrichtung und unmittelbar zugängliche Biofeedback-Systeme, die objektiv die Entspannung zu kontrollieren vermögen und weiterhin auch Systeme, die anzeigen bzw. signalisieren, dass alle 90 – 100 Minuten eine Pause notwendig ist.

Weitere Untersuchungen zeigen, dass nur jeder Sechste in der Lage ist, seine Fähigkeit zur Entspannung real einzuschätzen. Bei den anderen 5 besteht größtenteils eine Überschätzung, d. h. der Glaube, zu entspannen, was jedoch real nicht der Fall ist. Diese Fähigkeit lässt sich aber mit Biofeedback-Systemen erlernen.

Darüber hinaus beeinflusst Disstress maßgeblich die Lebensqualität. Richtmaß für die Beurteilung der Lebensqualität ist die neue Fassung der Gesundheitsdefinition (Ottawa-Charta) der Weltgesundheitsorganisation (WHO), welche ein entsprechendes Maß von psychischem, sozialem, körperlichem und wirtschaftlichem Wohlbefinden und Selbstbetreuungsfähigkeit bis ins hohe Alter fordert. Ein objektives Überwachungssystem auf der Basis gemessener Vitalparameter gibt es bisher nicht.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand darin, Stoffe oder Stoffgemische zu entwickeln, die eingesetzt werden können zur

- a) Prophylaxe und Therapie von Stresszuständen,
- b) Prophylaxe und Therapie von funktionellen und organischen Störungen des Nervensystems,
- c) Prophylaxe und Therapie von Stoffwechselstörungen,
- d) Bindung toxischer Stoffe,

e) physiologischen Aktivierung von Hemmungsprozessen im ZNS,

f) Prophylaxe und Therapie von psychischen Störungen,

g) Prophylaxe und Therapie des Syndroms der Verminderung der Arbeitsfähigkeit und psychischer Überbelastung,

(h) Stoffe oder Stoffgemische zu entwickeln, die

- eine entzündungshemmende Wirkung auf die Haut ausüben,

- einen positiven Einfluss auf die damit verbundenen Irritationen der in den Hautschichten befindlichen Nervenzellen besitzen und somit zur Verbesserung des Wohlbefindens beitragen, und

- letztendlich die Wiederherstellung des Normzustandes fördern sowie

- eine zuverlässige, langanhaltende Prävention gegen die oben genannten Schädigungen bewirken.

Im Rahmen der Erfindung wurde festgestellt, dass Glycin auch als Ko-transmitter an den excitatorischen NMDA-Rezeptoren (N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor) Wirkung zeigt, indem es über eine spezifische Bindungsdomäne die durch Glutamat induzierte Öffnung dieses Ionenkanals fördert.

Die NMDA-Rezeptoren spielen außer bei der excitatorischen Signalübertragung und der Ausbildung des Nervensystems auch bei Erkrankungen des ZNS eine besondere Rolle. Das Apoplexgeschehen und andere zentralnervöse Störungen, bedingt durch neurotoxische Zelluntergänge, sind Folge der übermäßigen Aktivierung von NMDA-Rezeptoren. Hier sind auch übermäßige Erregungszustände und andere psychische Erkrankungen einzuordnen.

Erfindungsgemäß wurde festgestellt, dass durch externe Zuführung von Glycin eine positive Beeinflussung der NMDA-Rezeptoren herbeigeführt werden kann. Es hat sich dabei überraschend herausgestellt, dass durch die Applikation von Glycin schon bei einer geringen Applikationsdosis zu einer sehr schnellen Anflutung von Glycin ins Zentralnervensystem kommt, was zu einer wirkungsvollen positiven Beeinflussung des nervösen Stoffwechsels führt. So kommt es sehr rasch zu einer Hemmung zentralnervöser Störungen, dem

Abbau von Stresssituationen, Veränderung psychosomaler Anspannung und Verbesserung der persönlichen Leistungsfähigkeit.

Es hat sich dabei überraschend herausgestellt, daß schon bei einer geringen Applikationsdosis es zu einer schnellen Anflutung von Glycin ins Zentralnervensystem kommt, was zu einer wirkungsvollen positiven Beeinflussung des nervösen Stoffwechsels führt.

Pharmakologische Eigenschaften:

Das erfindungsgemäße Präparat ist ein Regulator des Stoffwechsels, es normalisiert Prozesse der Erregung und der Hemmung im ZNS, verfügt über einen Antistresseffekt und erhöht die intellektuelle Arbeitsfähigkeit.

Anwendung – Indikation:

Das Präparat kann gesunden Kindern mit einem Alter von einem Jahr, Jugendlichen und Erwachsenen zur Erhöhung der intellektuellen Arbeitsfähigkeit, bei Stress-Situationen, bei psychoemotionaler Anspannung (Prüfungen, Konflikten usw.) verabreicht werden. Als Antistressmittel und nootropes Mittel kann es an Kinder, die älter als 1 Jahr alt sind, an Jugendliche (auch an solche mit Veränderungen des Verhaltens), an Erwachsene bei verschiedenen funktionellen und organischen Erkrankungen des Nervensystems (Neurosen, neurotische Zustände und vegetative Dystonie, bei funktionellen und organischen Folgen von Hirntraumen, bei verschiedenen Formen von Enzephalopathien, darunter die Alkoholpathogenese), die von erhöhter Erregbarkeit, emotionaler Labilität, Einschränkung der intellektuellen Arbeitsfähigkeit und von Schlafstörungen begleitet werden, appliziert werden.

Hauptindikationen des Glycins sind:

- Prophylaxe und Therapie von Stresszuständen,
- funktionelle und organische Störungen des Nervensystems. Die Wiederherstellung dieser Funktionen wird mit der Anwesenheit der Aminoessigsäure als aktiver Stoff erreicht. (Glycin, Glykokoll)
- Hemmungsmediator, der in Wechselwirkung mit glycinergischen Rezeptoren des Rückenmarkes und des Gehirns steht und dadurch zur

Normalisierung der Bilanz zwischen erregenden und hemmenden Neurotransmittersystemen beiträgt. Außerdem hat Glycin die Fähigkeit, verschiedene endogene toxische Stoffe zu binden (neutralisiert: Phenole, Aldehyde, Barbiturate u.a.), wodurch ermöglicht wird, Glycin auch als Therapeutikum und Prophylaktikum in Bezirken mit ungünstiger Ökologie (Umweltbelastungen) anzuwenden.

Vorteile von Glycin:

- In seinem Wirkungsmechanismus und pharmakologischen Effekt hat Glycin keine Analoge (vereint in sich Antistress-, Stressprotektions- und nootrope Wirkungen).
- Der Effekt wird erreicht durch physiologische Aktivierung von Hemmungsprozessen im ZNS.
- Glycin hat einen schnellen pharmakologischen Effekt. (Das Präparat wirkt bereits innerhalb von 10 Minuten und benötigt keine Ersatztherapie.)
- Glycin wird in 10-fach kleineren Dosierungen als andere nootrope Präparate verabreicht.
- Kontraindikationen und unerwünschte Nebeneffekte wurden nicht nachgewiesen.
- Eine Überdosierung des Präparates ist nicht möglich.
- Im Unterschied zu Tranquilizern werden bei einer dauerhaften Einnahme von Glycin keine Abhängigkeits- und keine Entzugssymptome beobachtet.
- Glycin kann in beliebigem Alter eingenommen werden („Familienpräparat“).

Indikationen für Glycin:

- **Erkrankungen des Nervensystems**

z.B.:

- Störungen des Gehirnkreislaufs (Durchblutungsstörungen des Gehirns),
- Residualerscheinungen von Störungen des Gehirnkreislaufes (Durchblutungsstörungen des Gehirns),
- Ischämische Insulte,
- Residualerscheinungen von ischämischen Insulten,
- Stoffwechselfdystrophische Erkrankungen des Nervensystems,
- Hirnschädeltraumen,
- Residualerscheinungen von Hirnschädeltraumen,
- Gehirnerschütterung,
- Zerebrovaskuläre Insuffizienz.

- **Stoffwechselstörungen**

z.B.

- bei Kindern in der Periode des intensiven Wachstums,
- bei Alterserscheinungen.

- **Psychische Störungen**

z.B.

- Abstinenzerscheinungen,
- Alkoholismus,
- Schlaflosigkeit,
- Störungen der Wahrnehmung von Informationen,
- Koma,

- Störungen der intellektuellen Funktionen,
- Demenz,
- Konzentrationsschwäche,
- Gedächtnisstörungen,
- Aggressivität,
- Störungen des Verhaltens (Erregungen oder Hemmungen),
- Zwangsvorstellungen, Zwangsneurosen,
- Emotionelle Anspannungen,
- Pseudomelancholie im hohen Alter,
- Gereiztheit,
- Depressive Zustände,
- innere Unruhe,
- emotionelle Labilität,
- Neurosthenie,
- Alkoholpsychose,
- Toximanie,
- Enzephalopathien,
- juvenile und andere Verhaltensstörungen.

- **Intoxikationen**

z.B.

- Benzolintoxikationen,
- Arsenintoxikationen,

- Rauschgiftintoxikationen,
- Hypnotika- und Tranquilizer-Intoxikationen.

Weitere Einsatzgebiete sind die Prophylaxe und Therapie des Syndroms der Verminderung der Arbeitsfähigkeit und psychischen Überlastung sowie akuter Zustände während der Entbindung (z.B. Asphyxie des Fetus).

Andere Indikationsstellungen sind die Anwendungen als Akut-Therapeutikum bei traumatischen Schäden und Schlaganfall sowie als Prophylaxe und Therapie bei Risikopatienten dieses Personenkreises. Als sehr wirksam hat sich das Präparat auch bei der Behandlung von Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer und Morbus Crohn erwiesen.

Neben der beschriebenen Gel-Formulierung sind auch verschiedenste andere Applikationsformen bzw. Verabreichungsformen des erfindungsgemäßen Präparats möglich, insbesondere sublingual, per os, intranasal, über alle Schleimhäute, Haut, vaginal, rektal und/oder in Kombination mit einem Implantat. Dabei ist insbesondere die Darreichung in Tablettenform geeignet.