

Neuroleptika (auch Anti-Psychotika)

Business

- -> Viva Zyprexa
- -> Wirkstoff-Preis
- -> Rote-Liste-Preis
- -> Umsatz-Entwicklung

Gehirn

- -> Neuron
- -> Belohnungs-System
- -> Rezeptoren und Bahnen
- -> Erklärungsversuch *)

Abilify

- -> Hersteller
- -> Fakten
- -> Rezeptor
- -> Eigene Erfahrungen

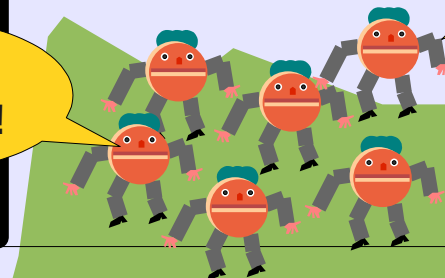
Psychiater

- -> Anwendungsgebiete
- -> Behandlung
- -> Pharmakokinetik
- -> Messverfahren

Absetzen

- -> Nachteile
- -> Absetzen
- -> Forderungen
- -> Diskussion *)

Ich hab Rücken!

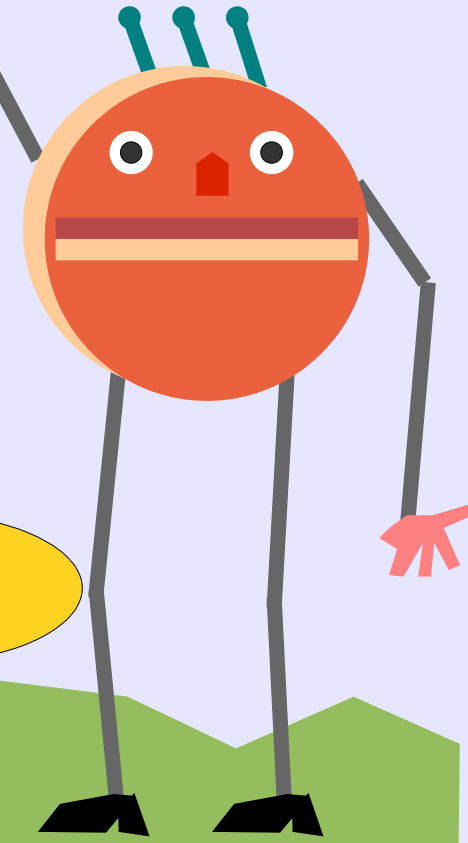


Comply the instructions!



I don't have another option...

Ich hab Rheuma!



Bedeutender Pharmahersteller ELI LILLY änderte das Lied „Viva Las Vegas“ von Elvis Presley im eigenen Sinne um, um mehr von seinem Neuroleptikum ZYPREXA zu verkaufen.

Titel nun: VIVA ZYPREXA

Eine Zeile darin lautet:

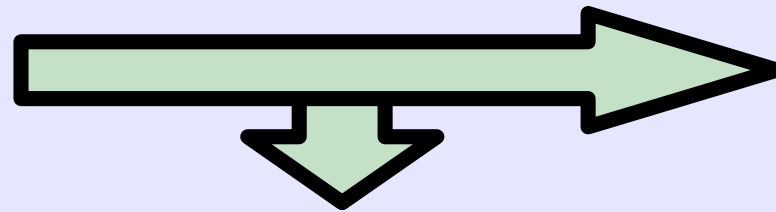
„Patients everywhere are depending on me“ ...

(Überall sind Patienten von mir abhängig)

*) Hans Weiss: „Korrumpierte Medizin“, Kiepenheuer & Witsch 2008, Isbn: 978-3-462-04037-1, Seite 120

*) <http://www.boocompany.com/zyprexakills/TXT/ZY1-00175096/ZY1-00175096-p067.txt>

- Herstellungskosten von Wirkstoffen meist $< 1\%$ des Endpreises ¹⁾.
- Aripiprazol (Wirkstoff von Abilify) unter dem Stichwort CAS 129722-12-9 von zahlreichen Firmen in China angeboten²⁾, Preis höchstens auf persönliche Anfrage genannt.
- Patent von Wiesbadener Anwälten³⁾ gibt als Beispiel 18kg Reaktor-Ausbeute in 12 Stunden an => damit Rohstoff für >10 Mio € Medikamente produziert...
- Eigentliche Kosten stecken in Marketing ($\frac{1}{4}$) und Forschung ($\frac{1}{8}$)⁴⁾ sowie im Gewinn (18% ¹⁾).



\$ € ¥ £ ® © %



1) Hans Weiss: „Korrumpierte Medizin“, Isbn: 978-3-462-04037-1, Seiten 63 und 211

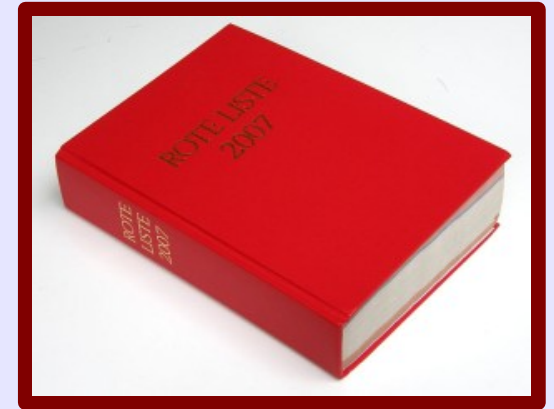
2) <http://product.asiaproduct.net/ap/Aripiprazole.aspx>

3) <http://www.patent-de.com/20061102/DE202005020539U1.html>

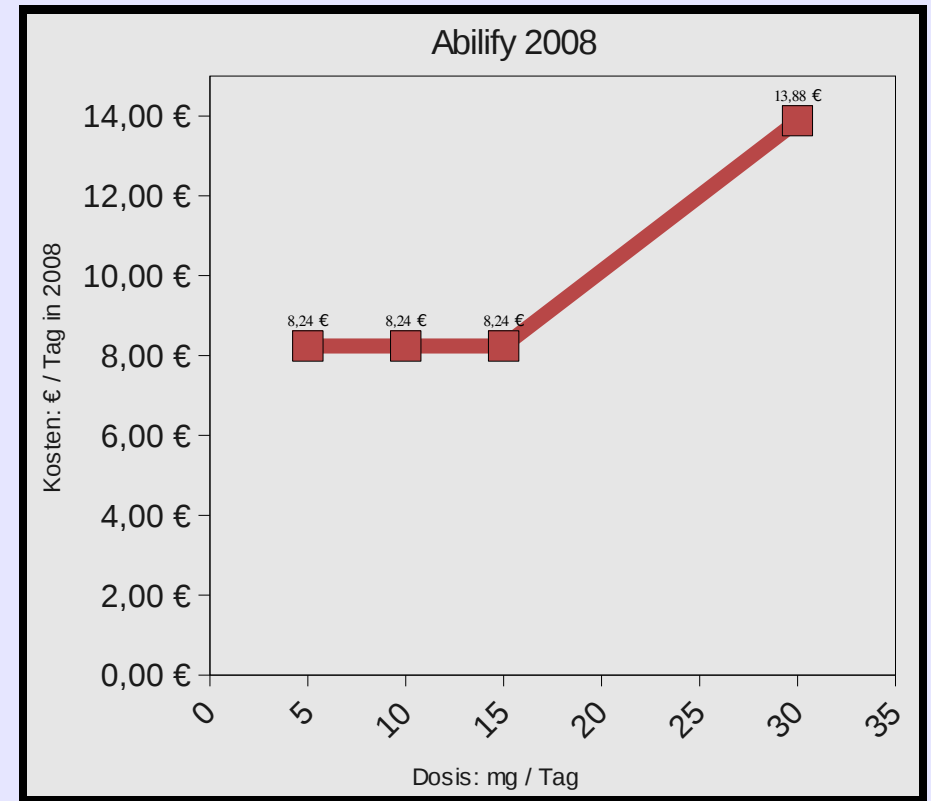
4) Markus Grill: „Kranke Geschäfte“, Rowohlt Verlag 2007, Isbn: 978-3-498-02509-0

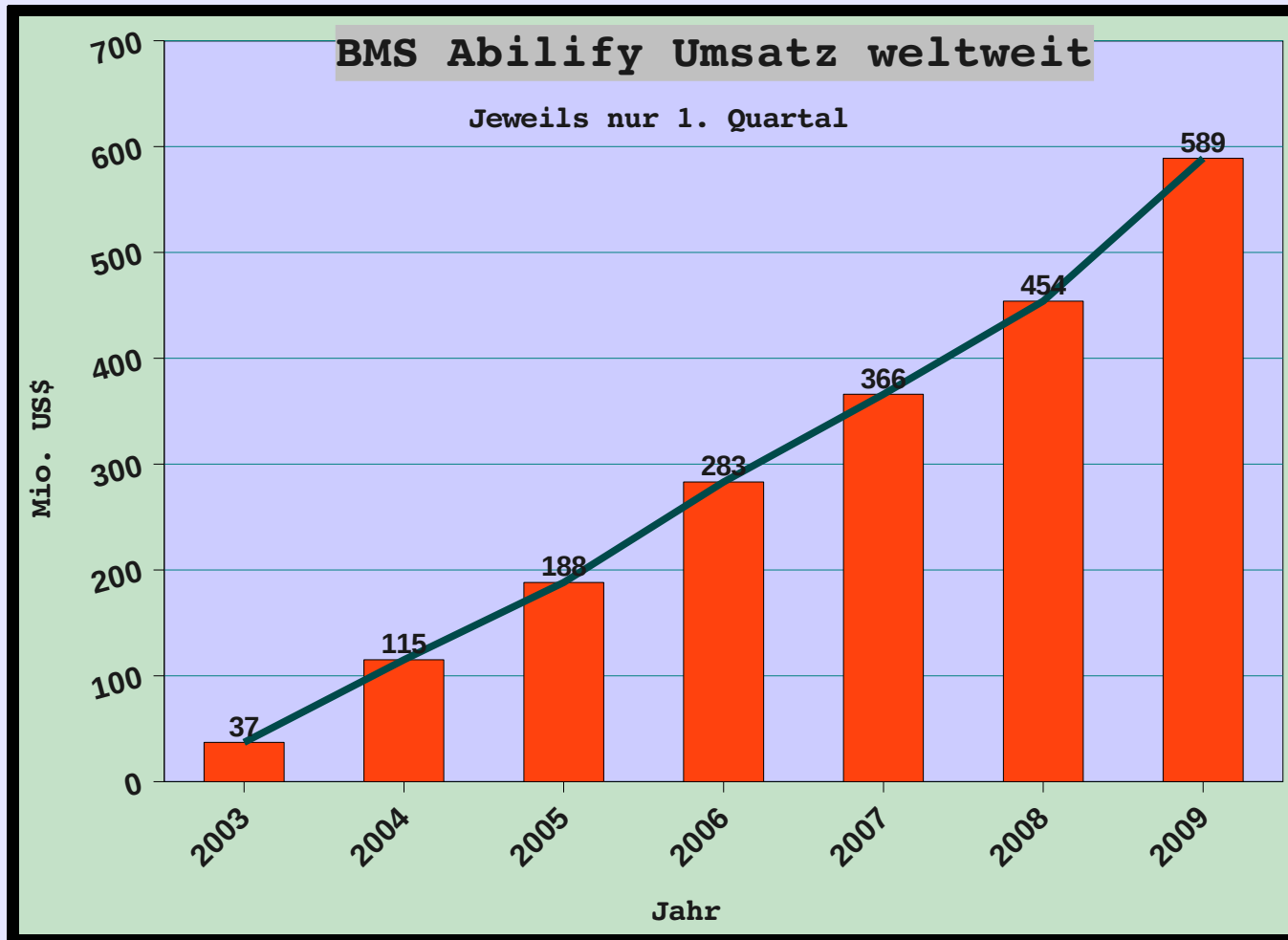
Neuroleptika/Business/**Rote-Liste-Preis**

Verzeichnis gehandelter
Arzneimittel,
unterliegt Werbeverbot.



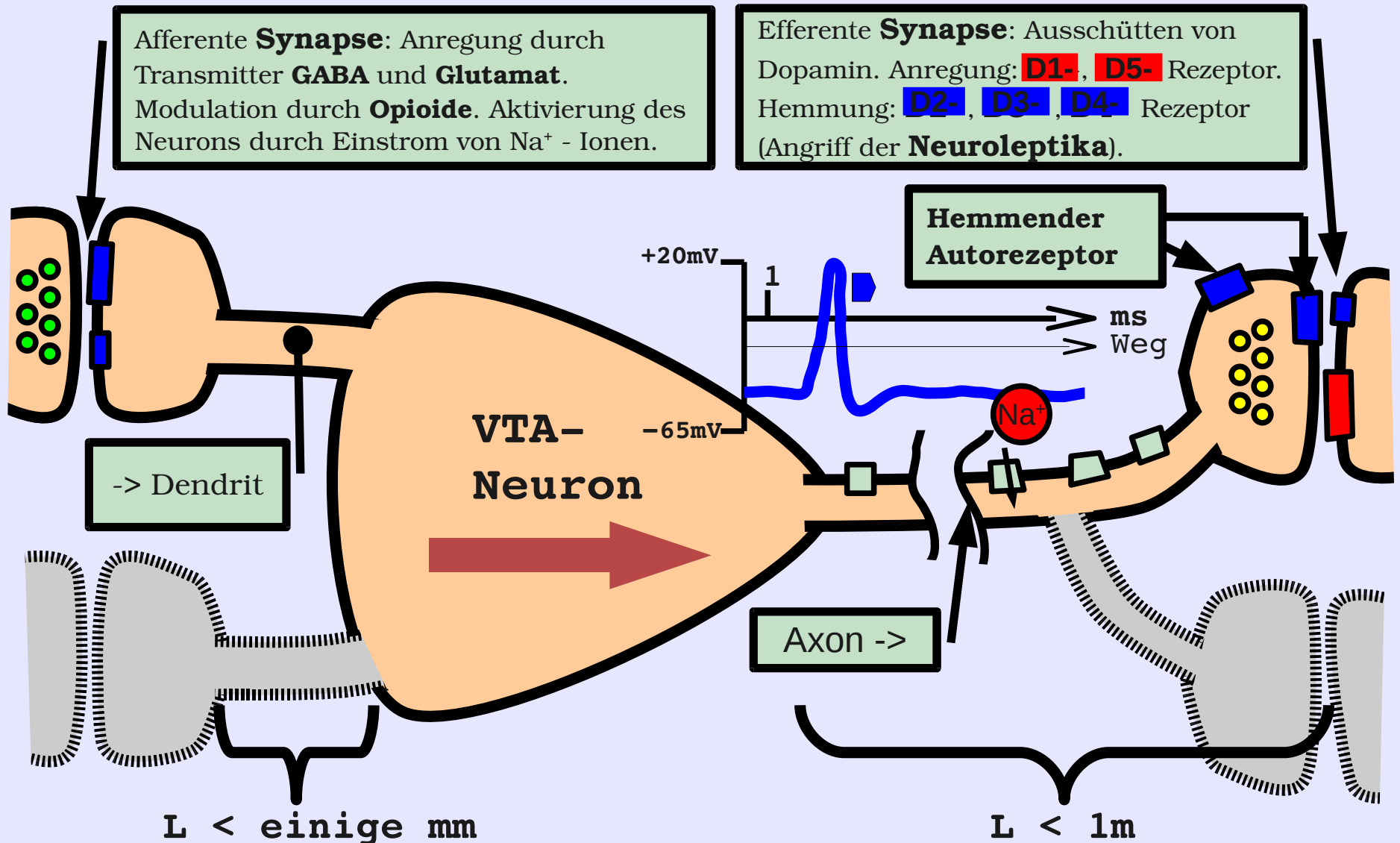
Arzt entscheidet frei,
ob der hohe Preis (Der
als Info für Fachkreise
gilt...)
gerechtfertigt ist.





*) <http://www.bms.com/Documents/investors/1q09earn.pdf> und Vorausgegangene

Neuroleptika/Gehirn/Neuron

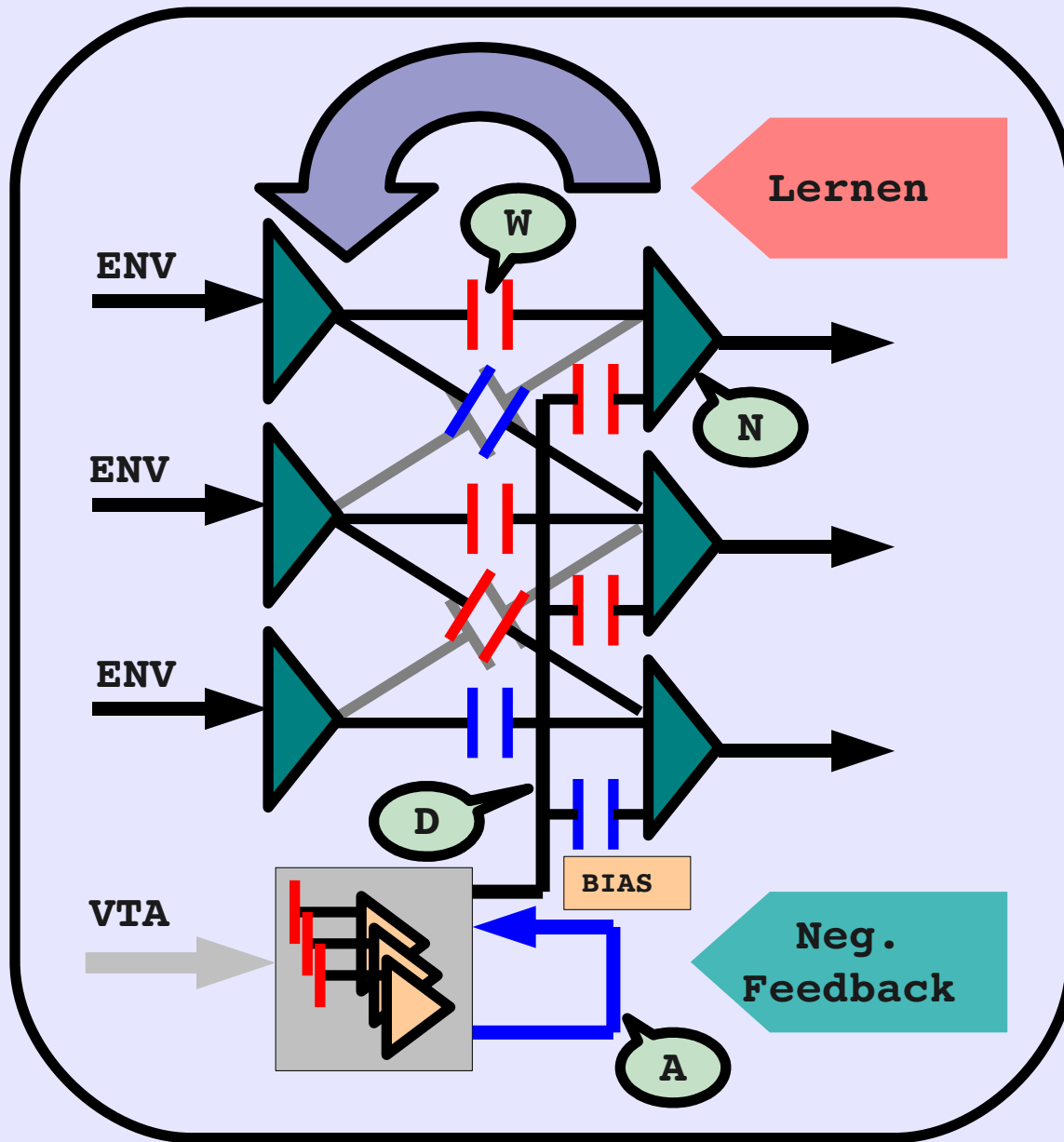


*) Linder: „Biologie“, 2005, Isbn: 3-507-10930-1

*) Hans Kleinig, Peter Sitte: Zellbiologie, 1992, Isbn: 3-437-20482-3

*) Schmidt, Schaible: „Neuro- und Sinnesphysiologie“, Springer 2006, Isbn: 3-540-25700-4

Neuroleptika/Gehirn/**Belohnungs-System**



- Informationen in den Synapsen des Netzwerkes gespeichert (**W** +/-).
- Eingaben eines Neurons (**N**) mit den Gewichten multipliziert und Produkte addiert.
- Wenn Reizschwelle überschritten -> Ausgabeneuron feuert.
- Bestimmte Gedanken durch Dopamin-System (**D**) verstärkt (= bei Belohnung).
- Häufige Gedanken gelernt.
- Signalbegrenzung durch Autorezeptor (**A**).
- Auslösen der Belohnung durch Beurteilung oder Endorphine.

*) Manfred Spitzer: „Geist im Netz“, 2000, Isbn: 3-8274-0572-6

*) Karnath, Thier: „Neuropsychologie“, Springer 2006, Isbn: 3-540-28448-6

Neuroleptika/Gehirn/**Rezeptoren und Bahnen**

Erkennen der Belohnung
im Cortex und Melden an
VTA.

**Präfrontaler
Cortex** (Handlungs
Steuerung,
Regelung der
Emotionen).

Nucleus accumbens,
links + rechts
(Emotionen).

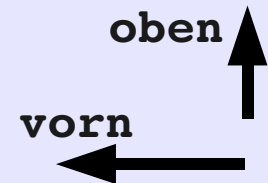
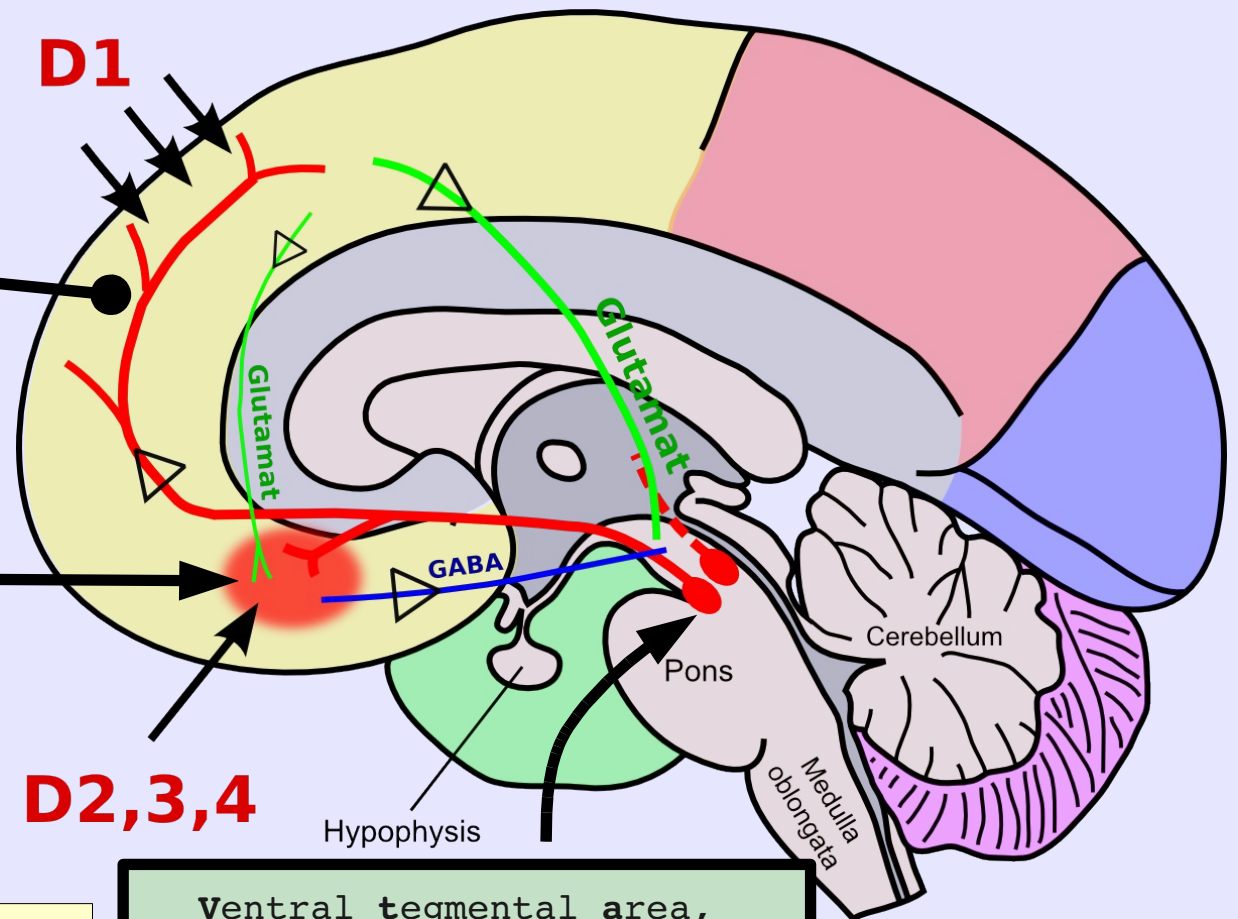
Rote Kennzeichnung:
Mesolimbische und Mesokortikale Bahn
des Dopaminsystems mit Rezeptoren D1
bis D5.

Präfrontaler Kortex lernt das zu
denken, was er schon mal gedacht hat
und bei dem er gleichzeitig durch das
Dopaminsystem belohnt wurde.

D1

D2,3,4

Ventral tegmental area,
Mittelhirn (Motivation,
Sucht); Dopamin-Neuronen-Kern
mit **soma-dendritischen
Autorezeptoren¹⁾**.



^{*)} http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gehirn_medial_beschriftet_lat.svg

^{*)} Schmidt, Schaible: „Neuro- und Sinnesphysiologie“, Springer 2006, ISBN: 3-540-25700-4

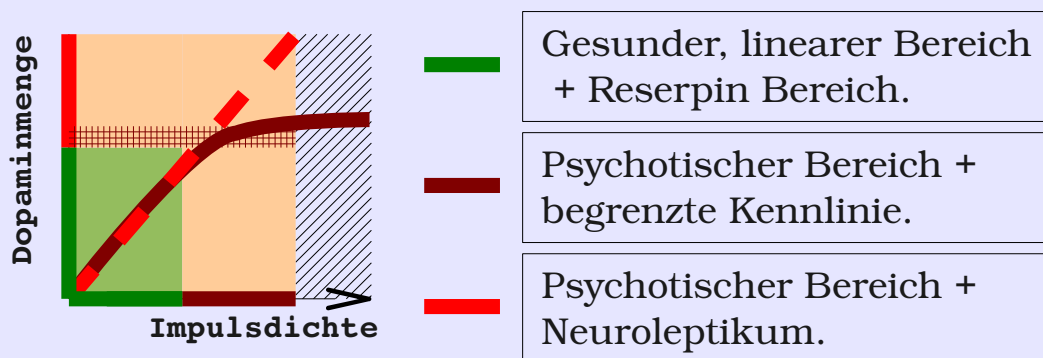
^{*)} [http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000002980/1_kap1.pdf;jsessionid=C0C9E9AC2B9144E15B8EA4D80279BFFF?hosts=\(MISSALE 1998\)](http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000002980/1_kap1.pdf;jsessionid=C0C9E9AC2B9144E15B8EA4D80279BFFF?hosts=(MISSALE%201998))

¹⁾ Dissertation Andrea Hetzel: „Elektrophysiologische und molekularbiologische Charakterisierung der Dopamin-Autorrezeptorantwort individueller dopaminergischer Mittelhirnneurone der Maus (Mus musculus L) unter Kontrollbedingungen und unter einmaliger Injektion von Kokain“, Philipps Universität Marburg 2008

Neuroleptika/Gehirn/**Erklärungsversuch** *)

Bestimmt ist es so:

1) Schizophrener kann durch sein Handeln kaum Belohnung erhalten. **Belohnungskreislauf ist unterbrochen.** Dopamin-Tonus steigt an, weil S.~ Belohnung nun unbedingt braucht. **2) Präsynaptischer, hemmender Dopaminrezeptor¹⁾** (Feedback, alternativ: somadendritisch im VTA) ist dauerhaft oberhalb seiner Regelschwelle. Dopaminausschüttung hoch ohne jede Änderung (**Begrenzerfunktion**). Denken nun von Belohnung unbeeinflusst aber stark angeregt. **3)** Neuroleptikum blockiert den Feedback-Rezeptor²⁾. Damit wieder Zusammenhang von Belohnung und Dopaminausschüttung gemäß dem „Dreisatz“. Dopamin begünstigt nützliche Gedanken phasisch. **4)** Nach 2 bis 4 Wochen hat der präfrontale Kortex die dringendsten Erfolgs-Denkmuster gelernt (Zeitverbrauch). Belohnung ist nun erlangbar. Dopamin-Tonus nimmt ab.

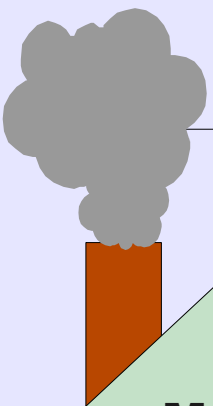


1) Habilitationsschrift, Dr. Susanne Nikolaus:

„Regulationsmechanismen der dopaminergen Synapse – In vivo Untersuchungen der Dopamintransporter und der Dopamin D2-Rezeptoren im Striatum der Ratte mit der Methode der dedizierten Kleintiertomographie“, Nuklearmedizinische Klinik Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2006.

2) A Malmberg, D M Jackson, A Eriksson and N Mohell: „Unique binding characteristics of antipsychotic agents interacting with human dopamine D2A, D2B, and D3 receptors.“, Department of Neuropharmacology, CNS Preclinical R & D, Astra Arcus AB, Södertälje, Sweden 1993.

Neuroleptika/Abilify/**Hersteller**

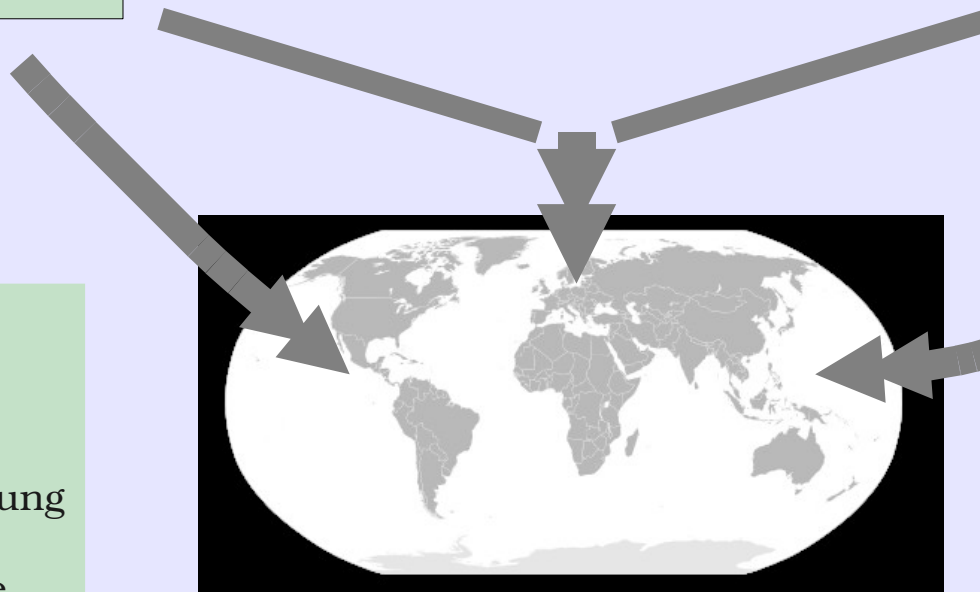
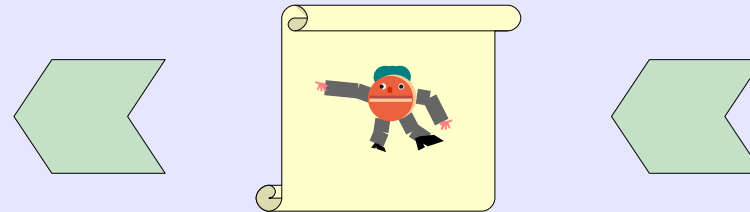


Bristol-Myers Squibb

- New York, USA
- Aktiengesellschaft
- Umsatz: 20 Mrd. US\$
- Mitarbeiter: 35000
- Vertrieb des Abilify

Otsuka^{*)} Pharma- ceutical Co., Ltd.

- Tokyo, Japan
- Aktiengesellschaft
- Umsatz: 10,2 Mrd. US\$
- Mitarbeiter: 36000
- Zulassung, Herstellung



*) „Bedeutender Meilenstein“

§§)

Tagesschau Bericht zu Ermittlungen der Staatsanwaltschaft München über Bestechung von Ärzten durch BMC 2004 auf tagesschau.de.

Vertrieb:

- Japan: Otsuka
- Europa: Gemeinsam
- Amerika: BMS

- Medikament ist **verschreibungspflichtig**.
- Wirkstoff: **Aripiprazol**.
- Behandlung von Schizophrenie und Bipolarer Störung ²⁾.
- Nebenwirkungen: Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Übelkeit¹⁾ ...
- Empfohlene Dosis: 15mg/Tag.
- Halbwertszeit: 75 Stunden.
- 18% der Dosis über Exkrementen unverändert ausgeschieden^{*)}.
- Zulassung in den USA erfolgte, weil 3/5 Placebo-Studien Vorteile zeigten.
Diese Studien haben jedoch eingeschränkte Aussagekraft. Andere Studien, die Aripiprazol mit anderen Neuroleptika verglichen, wurden nicht veröffentlicht.

1) http://www.arznei-telegramm.de/html/2004_08/0408081_01.html

2) http://129.128.185.122/drugbank2/drugs/DB01238/fda_labels/538

*) Wie mag eine Kanal-Ratte jetzt wohl darüber denken?

Neuroleptika/Abilify/**Rezeptor**

Voraussetzungen: Dopamin ist ein Neurotransmitter, der u.a. Funktion im Belohnungssystem hat. Serotonin ist ein anderer Neurotransmitter, der verschiedene Funktionen im Gehirn hat. Rezeptoren sind Teile auf der Oberfläche von Neuronen, die die Hauptfunktion der Zelle dann auslösen, wenn ein Neurotransmitter-Molekül an den R.~ andockt. Agonisten sind Arzneistoffe, die sich wie Neurotransmitter verhalten. Antagonisten sind Arzneistoffe, die an den Rezeptor andocken, aber keine Wirkung auslösen => Neurotransmitter zum Teil ausgesperrt. Partial-Antagonisten docken an den Rezeptor an und lösen nur einen Teil der Zell-Hauptfunktion aus. So mittlere Wirkung erreicht ohne Beeinflussung durch körpereigene Auslöser.

Rezeptor-Wirkung: Aripiprazol ist ein Partial-Antagonist für hemmende D2/D3-Dopaminrezeptoren und verschiedene Serotoninrezeptoren in einem. Erfinder ist *T. KIKUCHI*.

Präsynaptischer Autorezeptor: Es wird jedoch nicht angegeben, wie der Wirkstoff auf pr.A.R.~ wirkt. Wenn ja: Hier würde ein Teil der Begrenzungswirkung entfernt, dafür aber der gesamte Outputbereich mit herunterskaliert.

*) <http://jpet.aspetjournals.org/content/302/1/381.abstract>

Nach einer paranoiden Psychose 1996 nehme ich bis heute vorbeugend verschiedene Neuroleptika ein (Trimipramin, Risperidon, Amisulprid). 2005 schlug der Psychiater vor, ich solle Abilify ausprobieren. Ich nahm es 7 Tage lang zu Hause ein. Die ganze Zeit war mir schlecht in Bezug auf Nahrungsaufnahme. Gleichzeitig hatte ich sehr großen Hunger. Dann brachen wir das Experiment ab. In Bezug auf Denkvorgänge bemerkte ich keinen Unterschied. Weil ich es nur 7 Tage lang probierte, Neuroleptika aber erst nach 2 bis 4 Wochen wirken, sind die Erfahrungen nicht vollständig.

- **Schizophrener Formenkreis:** Patient bricht alle Brücken zur Umwelt ab. Dann fehlende Faktenkenntnis durch Fehlinterpretationen ersetzt. Erkennbar an „unbegründetes Misstrauen“ / „sozialer Rückzug“ / „Affektverflachung“ / „Schlafstörungen“. Fast immer mit Neuroleptika behandelt.
- **Bipolare Störung:** Regelmäßiger Wechsel von Manie und Depression im Zeitbereich von Tagen/Wochen. Während der Depression besteht Selbstmordgefahr. In der Manie kann der Betroffene ALLES vollbringen/leisten. Bestimmte Phasen mit Neuroleptika behandelt.
- **Begleiterscheinungen des Autismus:** Autist hat fast keine sozialen Kontakte. Kann manchmal Spezialleistungen in hoher Perfektion vollbringen, passt sich aber den Anforderungen der Umwelt nicht an. Einige der Begleiterscheinungen: Angst/Depressionen/Zwänge/Aggressivität mit Neuroleptika behandelt.



Beginn der Behandlung oft Krankenhaus-Aufenthalt in Psychiatrie, Zwangseinweisung und Zwangsmedikation möglich.



N.~ oft nach Krankenhaus-Aufenthalt längere Zeit vorbeugend eingenommen.



Niedergelassener Psychiater = Facharzt (Staatsexamen notwendig) mit Approbation. Kann akademischen Grad – Dr. med. - besitzen.



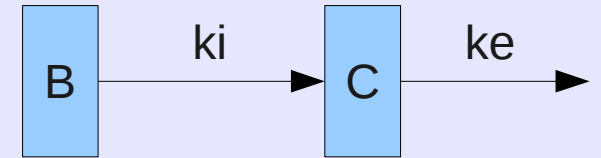
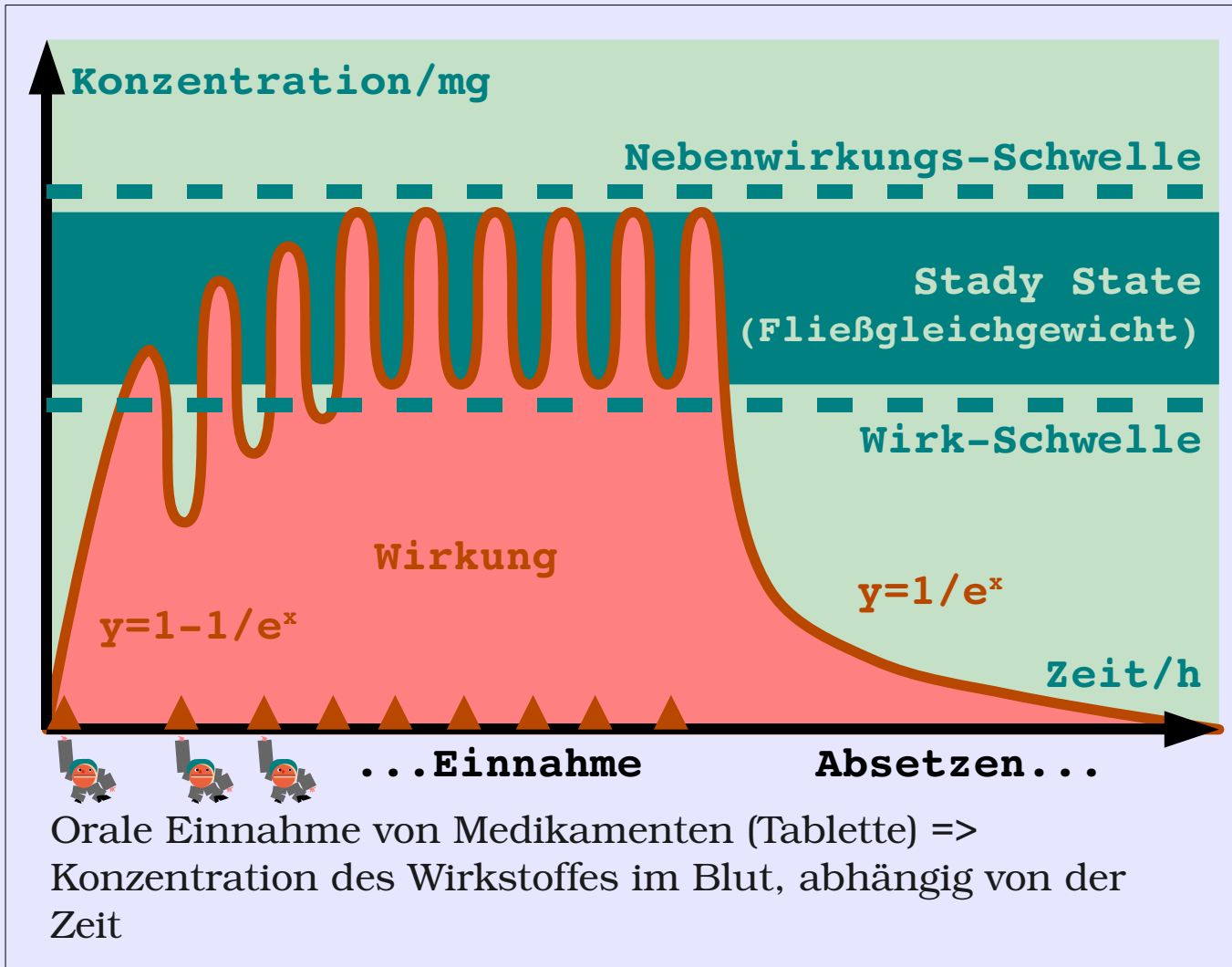
Psychiater beobachtet Verhalten des Patienten und kann N.~ verordnen (Tablette am besten mit 0,2 Liter Wasser einnehmen).



Zweck: Medikament soll „Soziale Heilung“ mit Teilnahme am Arbeitsmarkt ermöglichen. Kombination mit Psychotherapie.



Um die Wirkung um eine Stufe zu erhöhen normalerweise => Dosis verdoppelt, um um eine Stufe zu verringern => Dosis halbiert.



(1) Invasion:

$$\frac{dB}{dt} = -ki * B$$

(2) Eleminierung:

$$\frac{dC}{dt} = ki * B(t) - ke * C$$

*) Medikament gelangt in Kompartiment **B** (Darm). Durch Invasion gelangt es langsam in Kompartiment **C** (Blut). Durch Lösen von DGL (1), Einsetzen der Lösung in (2) und Lösen dieser DGL erhält man eine Funktion, die den zeitlichen Verlauf der Konzentration zwischen zwei Medikament-Einnahmen beschreibt. Durch Verkettung und Übernahme des Vorgänger-Restes als Anfangsbedingung für den Nachfolger entsteht das Diagramm. Kürzen ergibt die BATEMAN-Funktion, wobei die Anfangsbedingung entfällt.

*) Mutschler: „Arzneimittelwirkungen“, Isbn: 978-3-8047-1763-3

- SAPS (ANDREASEN und BLACK 1993): Test der produktiven, positiven Symptome der Schizophrenie, liefert Zahlenwert.
- SANS (ANDREASEN und BLACK 1993): Test des Leistungsabfalls, der negativen Symptome der Schizophrenie, liefert Zahlenwert.
- Semantische Bahnung¹⁾: Bei Nennung von „Zitrone“ wird das Wort „sauer“ in Sekundenbruchteilen ins Bewusstsein geholt. Schizophrene neigen dazu, gleichzeitig zu „Zitrone“ „sauer“ und „süß“ zu bahnen.
- Handschrift-Test: Versuch, die niedrigst mögliche Dosis durch Veränderungen der Handschrift des Patienten zu bestimmen. Wenn das Neuroleptikum auf den zweiten Kern im VTA einwirkt (führt zu nigrostriatelem Bewegungssystem, nicht eingezeichnet in Folie 8), dann verkleinert sich die Fläche der Handschrift. Liefert Anhaltspunkt, aber misst Wirkung auf Großhirn nicht direkt.
- Funktion von Leber und Nieren: Wenn eingeschränkt, dann werden Medikamente weniger abgebaut und reichern sich an. Konzentration im Blut wird höher als beabsichtigt.

1) Manfred Spitzer: „Geist im Netz“, Spektrum 2000, Isbn: 3-8274-0572-6

- ◆ Nachteile der N.^{~1)}: Bei längerer Anwendung drohen Metabolisches Syndrom (Diabetes)/ Spätdyskinesien (auffällige Bewegungen)/ Herzrhythmusstörungen/ Erhöhtes Selbstmordrisiko/ Verlust grauer Substanz im Frontalhirn (siehe ADERHOLD im WWW).
- ◆ WHO Empfehlung: N.[~] nach einem 2. stationären Aufenthalt nicht länger vorbeugend einsetzen als 5 Jahre.
- ◆ Therapeutisches Fenster: liegt bei 70% Blockierung der Dopamin D2-Rezeptoren, was etwa 2 bis 6 mg Risperidon entspricht ²⁾. Das Fenster ist schmal und beeinflusst durch individuelle Unterschiede im Stoffwechsel. Dazu lange Wartezeit bis sich Wirkung bestätigt.

1) <http://bgsp-ev.de/pdfs/Aderhold%20Thesen.pdf>

2) http://www.scholarpedia.org/article/Dopamine_and_schizophrenia

Neuroleptika/Absetzen/**Absetzen**

- ◆ Parasitäre Rezeptoren (D2 und Autorezeptor) als Antwort auf das Medikament gebildet, können zu Absetzpsychose führen.
 - ◆ N.-Dosis innerhalb von min. 1 Jahr in gleichmäßigen Schritten herunterfahren bis auf 0, Kontrolle durch Psychiater.
 - ◆ Dosisreduzierung beharrlich mit dem Psychiater aushandeln.
 - ◆ Problem der kleinsten gehandelten Tablette.
- a) 100%, 90%, 80% ... (vorgeschlagene Lösung¹⁾, einfach).
- b) 100%, 50%, 25%, 12,5% ... (eigene Idee, nicht empfohlen).

$$\text{Effekt} = \frac{\text{Effekt}_{max}}{\frac{\text{Konstante}}{\text{Dosis}} + 1}$$

Die Abhängigkeit des Effektes von der Dosis ist durch die hyperbole Funktion²⁾ beschrieben. Bei logarithmischer Skalierung der x-Achse ergibt sich eine sigmoidale Funktion. Durch Verdopplung der Dosis steigt der Effekt jeweils um einen Schritt. Achtung: Je kleiner die Dosis, um so mehr wirkt sich die Subtraktion einer festen Zahl aus. Versuche, die kleinste Tablette zu spalten! Letzter Schritt auf 0 bedeutet möglicherweise größte Effektänderung.

1) <http://bgsp-ev.de/pdfs/Aderhold%20Thesen.pdf>

2) Auterhoff, Knabe, Höltje: „Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie“, 1999, Isbn: 3-8047-1645-8

- ◆ Realistisches Belohnungssystem für jeden. Belohnung auch dann, wenn Mensch keine Kapital-Rendite erbracht hat. Integration Schizophrener in die Gesellschaft hat Vorrang.
- ◆ Frühest mögliche Aufklärung des Schizophrenen Patienten über Spätwirkungen, Belohnungssystem und mesokortikale Bahn (als Skizze).
- ◆ Information des Patienten über die Empfehlung der WHO, dass vorbeugende Einnahme der N.~ zeitlich begrenzt werden sollte.
Begründung bei Ausnahmen.
- ◆ Wahl des Patienten zwischen Neuroleptika, Hirnschrittmacher oder Psychotherapie.
- ◆ Überprüfung, ob die in der Folie des Erklärungsversuches genannte Vermutung zutrifft (Lernstörung durch Begrenzung des Autorezeptors).

Neuroleptika/Absetzen/**Diskussion** *)

Schizophrene Psychosen treffen 1% der Bevölkerung, teurer als Tumoren. Patient von Belohnung unabhängig. Neuroleptika greifen in mesokortikale Bahn ein, einen wichtigen Teil des Belohnungssystems. Autor versucht es damit zu **erklären**, dass N.~ die Übertragungsfunktion der mesokortikalen Neurone linear machen – indem sie die Begrenzungswirkung der soma-dendritischen Feedback-Autorezeptoren um 70% verringern. Netto-Input = Quotient der Summen von EPSP/IPSP¹⁾ wobei letzteres der Output des Feedback-Rezeptors ist, mal hyperbole Funktion. Bei mäßigen Input hätte die Übertragungsfunktion die Form der Quadratwurzel. Bei hohem Dopaminspiegel Psychotischer hat Wurzelfunktion eine geringe Steigung und Aufmerksamkeit ist mit/ohne Belohnung stets gleich. N.~ bewirken wieder Zugriff der Belohnung. Erfolgsverhalten in 4 Wochen gelernt, Symptome nehmen ab. Nicht-bewiesene **Annahmen** notwendig: Dopamintonus muss bei ausbleibendem Erfolg ansteigen | Begrenzungsbereich muss erreicht werden | N.~ muss auf Autorezeptoren wirken | hyperbole Grenze darf nicht erreicht werden. Jedoch kann man die Idee mit verschiedenen Fakten **vereinbaren**: Belohnungskrankheiten (Schizophrener, Manischer, Autist, Süchtiger, SEX-abstinenter Pfarrer, Esoteriker) | Ritalin-Psychose | Reserpin | Zunahme der Dopamin-Stoffwechselprodukte bei Behandlungsbeginn und spätere Abnahme dann | fehlende Belohnung in unteren sozialen Schichten, wo Psychose oft vorkommt. Autor ist für Literaturquellen dankbar, die es ähnlich erklären. Interessant wäre auch gemessene Übertragungsfunktion eines Feedback-Neurons mit und ohne N.~. **Folgerung**: Gesellschaft kennt keine Kopfnoten. Wenn ein Beschäftigter sich „bemüht hat“, so kommt das im Arbeitszeugnis einem Schimpfwort gleich. Schmutzig errungenes geldwertes Arbeitsergebnis garantiert dagegen Karriere. Das sollte anders werden.

1) Schmidt * Schaible: „Neuro- und Sinnesphysiologie“, Springer 2006, Isbn: 3-540-25700-4