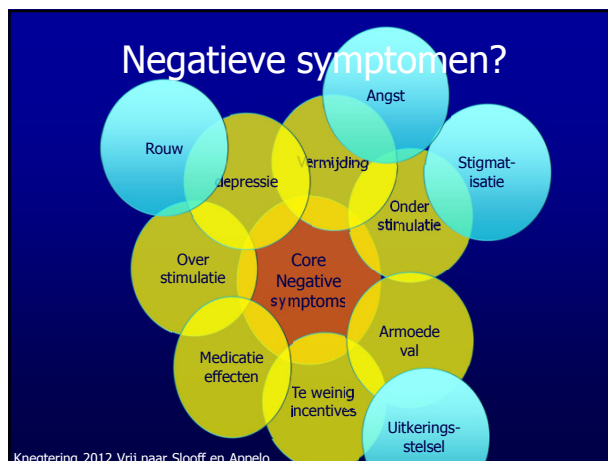
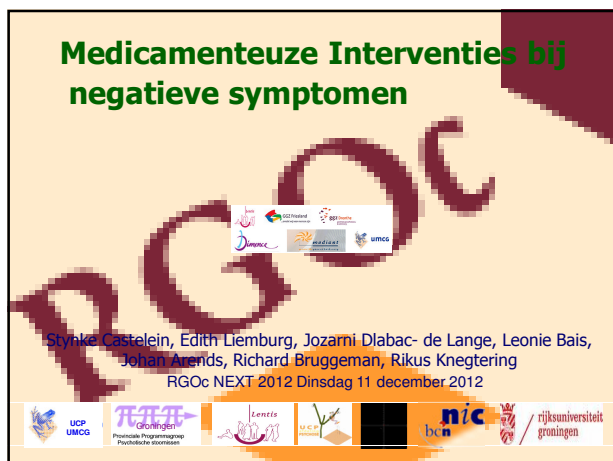




Negatieve symptomen en sociale uitkomst:

- Negatieve symptomen zijn een sterke voorspeller van een slechtere sociale uitkomst
- Negatieve symptomen verbeteren nauwelijks bij antipsychotica gebruik



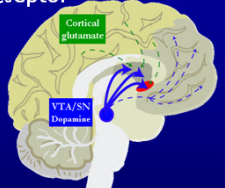
Negatieve symptomen bij schizofrenie

- Avolutie (onvermogen te willen)
- Apathie (onvermogen emotie te uiten)
- Alogie (weinig spreken)
- PANSS: factor analyse (Liemburg et al submitted)
 - Zie verder

Interventies t.a.v. negatieve symptomen

- 1. Medicatie
- 2. TMS
- 3. Psychosociaal

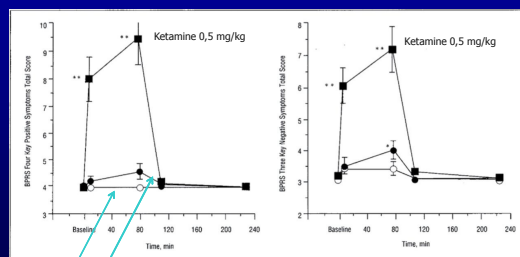
Glutamaat Hypothese van Schizofrenie: verstoorde prikkeloverdracht van de NMDA (glutamaat) receptor



Cortical glutamate input exerts inhibitory control of sub-cortical dopamine through NMDA receptors on GABA neurons. In schizophrenia deficient inhibitory control due to NMDA hypofunction assumed to result in an abnormal dopamine system.

- NMDA blokkers (PCP / ketamine)
 - Veroorzaken schizofrenie achtige symptomen
 - Verergeren symptomen bij schizofrenie
- NMDA functie verbeterende stoffen (glycine / serine / D-cyclo-serine / sarcosine)
 - Verbeteren symptomen in schizofrenia, in het bijzonder negatieve symptomen
- Genetica
 - De meeste genen die in verband worden gebracht met schizofrenie hebben een verband met NMDA activiteit

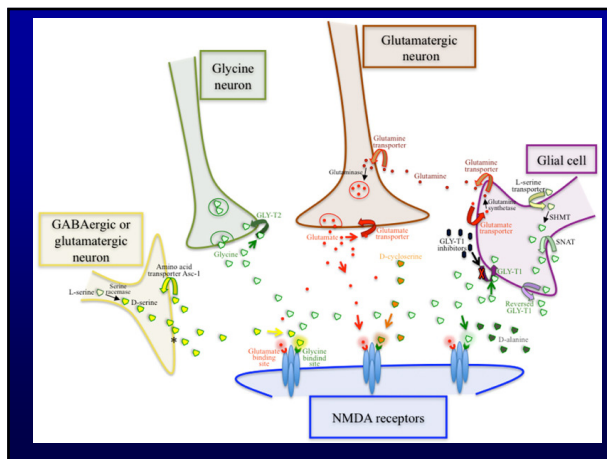
Ketamine hydrochloride effecten op positieve en negatieve symptomen in gezonde vrijwilligers (n = 18).



Placebo Ketamine 0,1 mg/kg

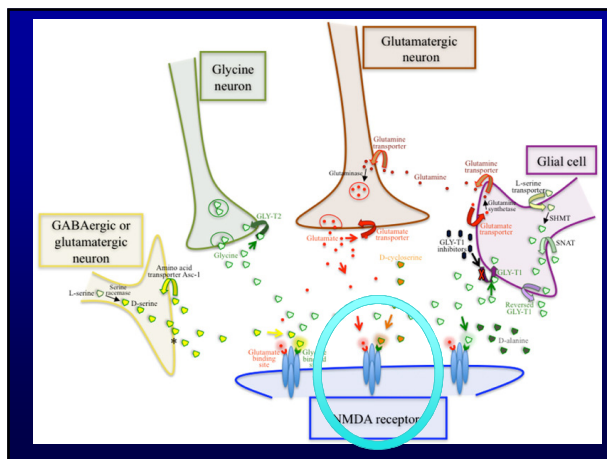
Moghaddam B, Krystal JH Schizophr Bull 2012;38:942-949

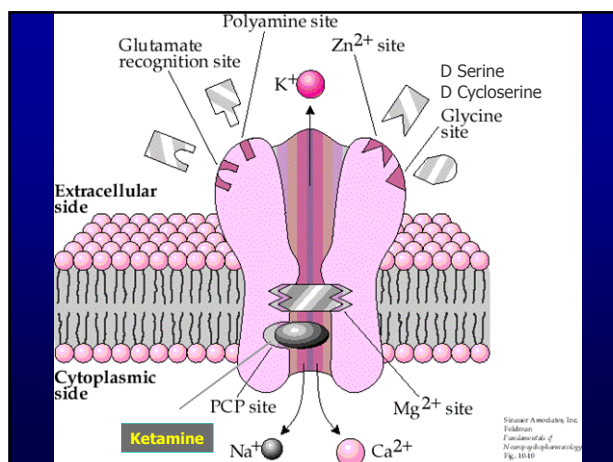
NMDA antagonisten



Stoffen die op glutamaat inwerken NMDA antagonisten

- **Ketamine**
- Tiletamine
- PCP (Phencyclidine)
- Dextromethorphan, methorphan
- AP5
- MK801 (dizocilpine)
- Memantine (partieel antagonist)





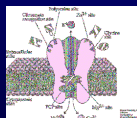
Interventies op NMDA hypo?functie

- DAAOI-1 (een D-amino acid oxidase (DAAO) inhibitor) (DAO)
- M-glu2/(3) agonist (presynaptisch)
- Glutamaat co-agonisten (postsynaptisch)
 - Glycine
 - Serine (hoge dosis)
 - D-alanine
 - D-cycloserine (wrs onwerkzaam)
- GlyT1 transporter antagonisten (presynaptisch)
 - Sarcosine
 - GSK1018921 (1e studie 2010 afgerond)
 - ACPPB



Mogelijke toepassingen van medicamenten die werken als co-agonisten van glutamaat

- Alzheimer (memantine)
- Schizofrenie (negatieve symptomen, rest symptomen)
- (alcohol) afhankelijkheid
- Epilepsie
- Angststoornissen (D-cycloserine)
- Chronische depressie (Ketamine)



Interventies op NMDA hypo?functie

- DAAOI-1 (een D-amino acid oxidase (DAAO) inhibitor) (DAO)
- M-glu2/(3) agonist (presynaptisch)
- Glutamaat co-agonisten (postsynaptisch)
 - Glycine
 - Serine (hoge dosis)
 - D-alanine
 - D-cycloserine (wrs onwerkzaam)
- GlyT1 transporter antagonisten (presynaptisch)
 - Sarcosine
 - GSK1018921 (1e studie 2010 afgerond)
 - ACPPB

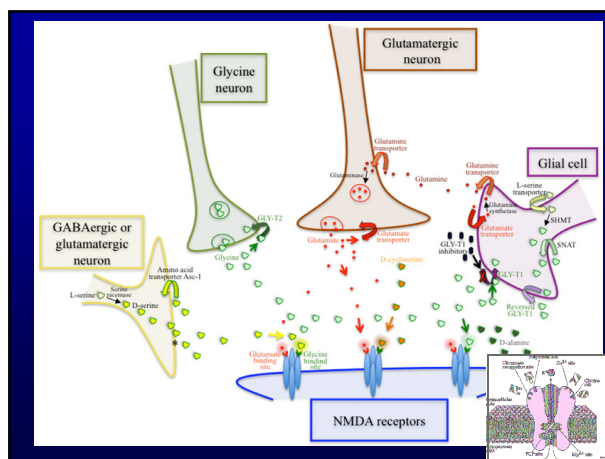


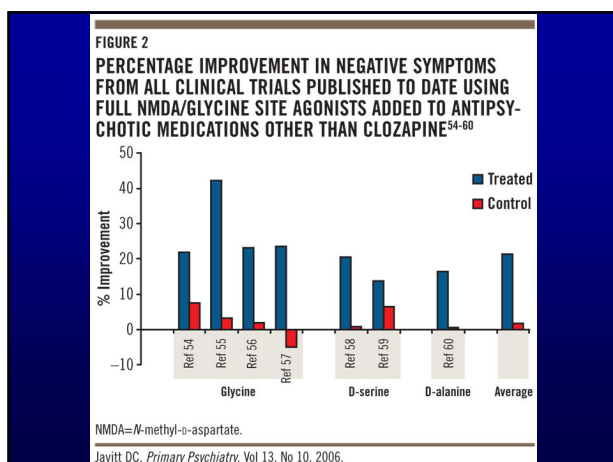
NMDA receptor dysfunctie in schizofrenie?

- Mogelijke lagere D-serine spiegels bij mensen met schizofrenie
- NR2A subunit van NMDA receptoren was in 49-73% niet aantoonbaar in parvabumin bevattende cellen in de prefrontale cortex
- Genetica: Associaties Dysbindin-1a, GRIN2B, GRIN1, GRIN2A-D, MAG12 polymorfismen en NMDA dysfunctie en schizofrenie



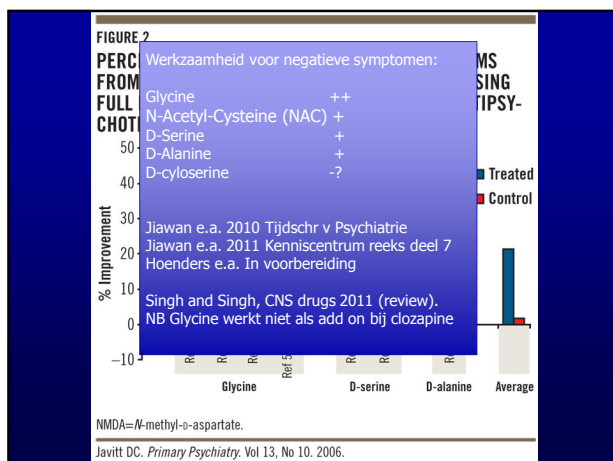
Calcia et al 2012; Schiz Research. Bitanihirwe et al 2009 BMC Psychiatry





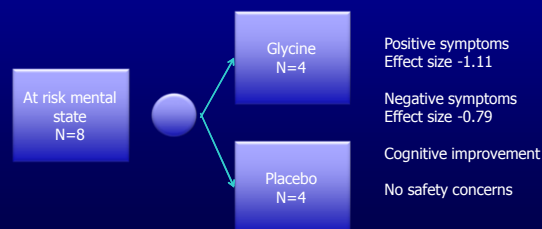
Kunnen we Glycine geven om verdere ontwikkeling van een psychose te voorkomen (bij een "at risk syndrome for psychosis")?

Woods et al 2012 European Neuropsychopharmacology

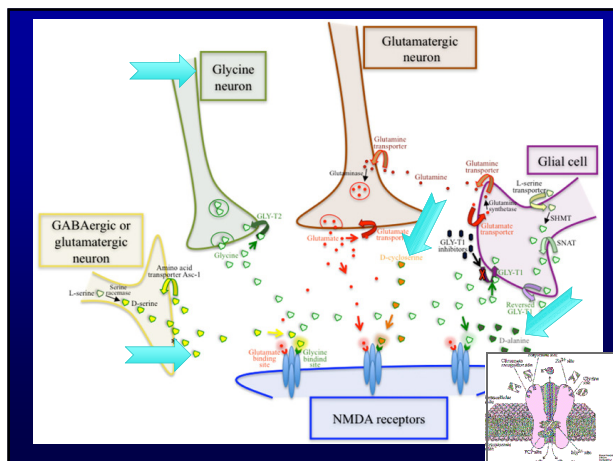


Glycine ter behandeling van "at risk mental states: risk syndrome for psychosis"

2. N=8, double blind randomised glycine versus placebo trial 12 weeks and 12 weeks open label continuation. POM: Scale Of Psychosis Risk Symptoms (SOPS)/2 weeks



Woods et al 2012 European Neuropsychopharmacology



Interventies op NMDA hypo?functie

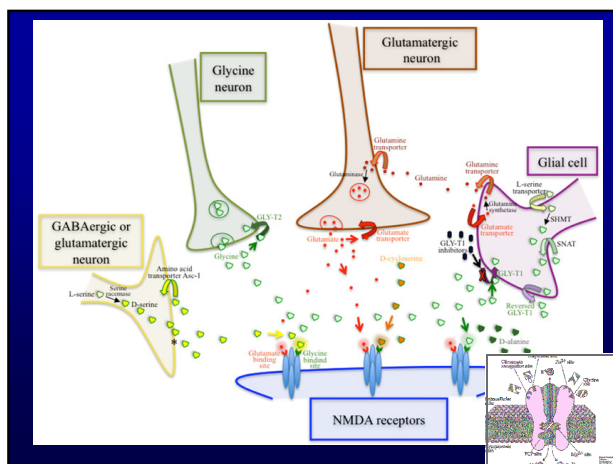
- DAAOI-1 (een D-amino acid oxidase (DAAO) inhibitor) (DAO)
- M-glu2/(3) agonist (presynaptisch)
- Glutamaat co-agonisten (postsynaptisch)
 - Glycine
 - Serine (hoge dosis)
 - D-alanine
 - D-cycloserine (wrs onwerkzaam)
 - N-Acetyl-Cysteine (NAC)
- GlyT1 transporter antagonisten (presynaptisch)
 - Sarcosine
 - GSK1018921 (1e studie 2010 afgerond)
 - ACPPB

Glycine transport inhibitors (GTIs)

- Glycine transport inhibitors (GTIs) functioneren door het blokkeren glycine transport out synapsspleet, met als netto gevolg versterking van NMDA activatie

GlyT 1 transporter inhibitors

- Sarcosine (*N*-methylglycine)
- ASP2535
- Bitopertin RG1678
- ORG 25935
- Mogelijke toepassingen
 - Alzheimer
 - Schizofrenie (negatieve symptomen, rest symptomen)
 - (alcohol) afhankelijkheid
 - Epilepsie
 - Angststoornissen
 - Chronische depressie



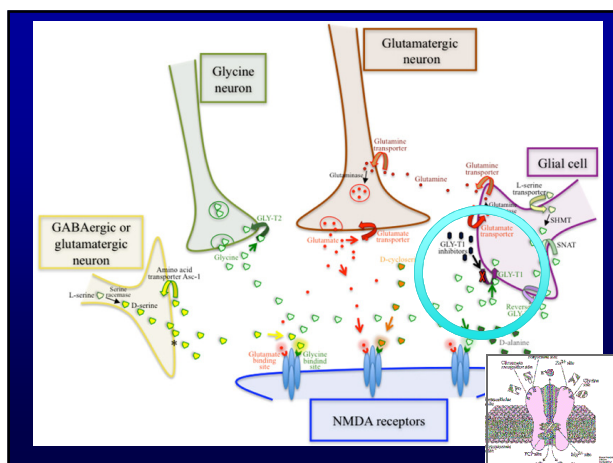
Sarcosine

N-methylglycine

C'est moi!

CNCC(=O)O

<http://www.chm.bris.ac.uk/sillymolecules/sillymols3.htm>



Sarcosine

glycine-*N*-methyl transferase

Sarcosine $\xrightarrow{\text{glycine-}N\text{-methyl transferase}}$ Glycine

sarcosine dehydrogenase

Sarcosine = *N*-methylglycine

Goff e.a. MI April 2008 vol. 8 no. 299-107

Sarcosine

- 2 g/dag sarcosine als add-on therapie bij antipsychotica (niet clozapine??) geeft significante reductie van positieve en negatieve symptomen
- Wordt goed verdragen

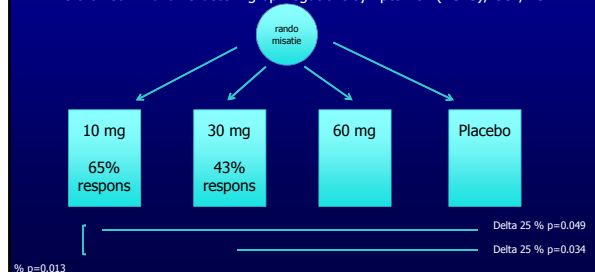
Griff et al. *MI* April 2008 vol. 8 no. 299-107. Singh and Singh *CNS drug* 2011 (review)

Bitopertin (RG 1678)

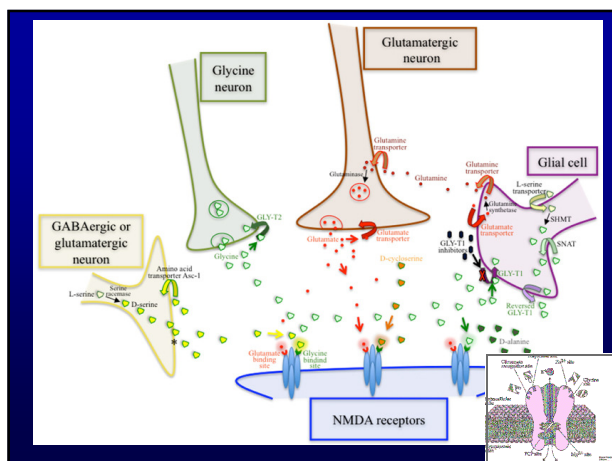
A Glycine Re-uptake inhibitor (GRI)

Phase II proof of concept study

323 stabiele patiënten met schizofrenie, negatieve symptomen (PANSS) 8 weken.
Uitkomst > 20% verbetering op negatieve symptomen (NSFS); CGI; PSP

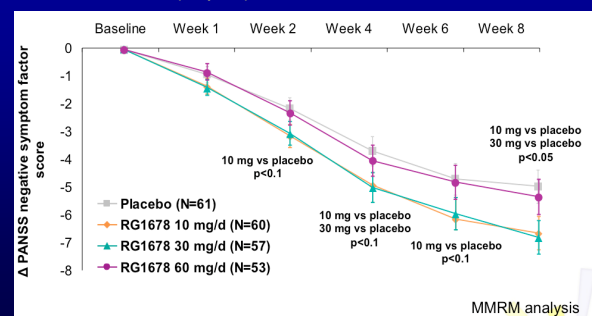


Umbricht et al. CINP congress June 2012



**Significante vermindering van de PANSS
negatieve symptomen factor met bitopertin 10
en 30 mg**

RG1678 (Bitopertin) of Placebo in combinatie met AP

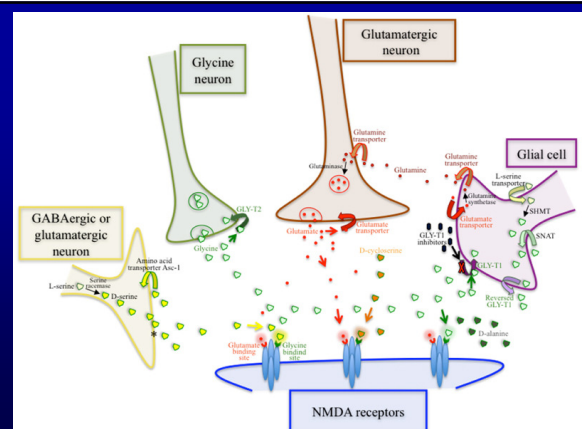


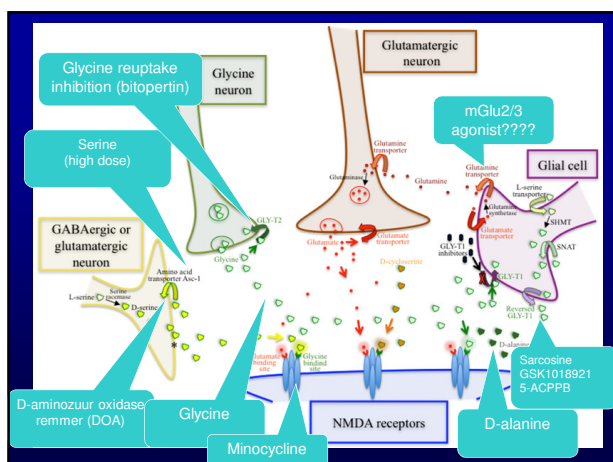
MMRM analysis

ITT at 8 weeks: 10 mg/d vs. placebo: $p=0.07$; 30 mg/d vs. placebo:

Bitopertin (Roche)

Glycine transporter inhibitor





Interventies bij negatieve symptomen

Medicatie

Stynke Castelein, Jozarnie Dlabac- de Lang, Edith Liemburg, Leonie Bais, Rikus Knegtering

RGOC NEXT 2012 Dinsdag 11 december 2012