



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 696 35 959 T2** 2006.12.07

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 871 440 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **696 35 959.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US96/19142**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **96 941 518.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1997/020553**

(86) PCT-Anmeldetag: **05.12.1996**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **12.06.1997**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **21.10.1998**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **22.03.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **07.12.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 31/195** (2006.01)  
**A61K 31/16** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

**8361 P**                      **07.12.1995**                      **US**

(73) Patentinhaber:

**Javitt, Daniel C., Riverdale, N.Y., US**

(74) Vertreter:

**Patent- und Rechtsanwälte Kraus & Weisert,**  
**80539 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,**  
**LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**gleich Anmelder**

(54) Bezeichnung: **BEHANDLUNG NEGATIVER UND KOGNITIVER SYMPTOME DER SCHIZOPHRENIE MIT ANTAGONISTEN DER GLYCINAUFNAHME**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung****HINTERGRUND DER ERFINDUNG**

**[0001]** In den letzten dreißig Jahren war die Dopamin-Hypothese das führende neurochemische Modell der Schizophrenie. Die Dopamin-Hypothese basiert auf Beobachtungen, dass Amphetamin-ähnliche Dopamin freisetzende Mittel einen psychotomimetischen Zustand induzieren, der Schizophrenie genau gleicht und das Mittel, die Dopamin-Rezeptoren blockieren (z.B. Chlorpromazin, Haloperidol) klinisch bei der Behandlung von Schizophrenie von Nutzen sind. Die Dopamin-Hypothese postuliert, dass die Symptome von Schizophrenie eine funktionelle Hyperaktivität von dopaminergen Symptomen des Hirns, hauptsächlich in den mesolimbischen und mesokortikalen Hirnbereichen, widerspiegeln. Trotz ihres heuristischen Werts gibt es jedoch einige Beschränkungen der Dopamin-Hypothese, die zu Beschränkungen bei der klinischen Behandlung bei Schizophrenie beitragen haben. Zuerst stellt die Amphetamin-Psychose nur für die positiven Symptome von Schizophrenie (z.B. Hyperaktivität, Halluzinationen) ein genaues Modell bereit. Im Gegensatz dazu führt eine Amphetamin-Verabreichung nicht zur Entwicklung negativer Symptome (z.B. emotionale Abstumpfung, emotionaler Rückzug) oder kognitiver Dysfunktionen ähnlich derjenigen, die bei Schizophrenie beobachtet wird. Ein signifikanter Prozentsatz (20 bis 50 %) schizophrener Patienten zeigt fortgesetzt prominente negative Symptome und Denkstörungen trotz optimaler Behandlung mit Dopamin-blockierenden Mitteln, was darauf hindeutet, dass neue Behandlungsansätze notwendig sind. Zweitens wurden für die Mehrheit der schizophrenen Patienten keine eindeutigen Störungen der dopaminergen Neurotransmission gezeigt. In dem Ausmaß, in der eine funktionelle dopaminerge Hyperaktivität existiert, kann sie somit sekundär zu einer fundamentalen Störung in anderen Neurotransmittersystemen sein. Eine antidopaminerge Behandlung kann daher, obwohl sie die Symptome kontrolliert, die zugrunde liegende Pathophysiologie nicht ansprechen.

**[0002]** Eine mögliche Richtung für die Entwicklung eines neuen Behandlungsansatzes wurde zuerst in den späten 1950-ern mit der Entwicklung von Phencyclidin (PCP, "Angel Dust") greifbar. PCP wurde ursprünglich zur Verwendung als allgemeines Anästhetikum entwickelt. In frühen klinischen Untersuchungen wurde festgestellt, dass PCP und verwandte Mittel (z.B. Ketamin) psychotische Symptome induzierten, die denjenigen von Schizophrenie genau glichen. Im Gegensatz zur Amphetamin-Psychose beinhaltete die PCP-Psychose sowohl negative als auch positive Symptome von Schizophrenie. Darüber hinaus reproduziert PCP in einzigartiger Weise den Typ der kognitiven Dysfunktion, der bei Schizophrenie beobachtet wurde. Die Mechanismen, die einer PCP-induzierten Psychose zugrunde liegen, blieben bis zur anfänglichen Beschreibung von PCP-Rezeptoren des Hirns 1979 weitgehend unbekannt. Nachfolgende Forschungen in den frühen 1980-ern zeigte, dass der PCP-Rezeptor eine Bindungsstelle darstellt, die innerhalb des Ionenkanals lokalisiert ist, der mit Glutamat-Rezeptoren von N-Methyl-D-aspartat (NMDA)-Typ assoziiert ist, und dass PCP und verwandte Mittel ihre psychotogenen Wirkungen durch Blockieren der NMDA-Rezeptor-vermittelten Neurotransmission induzieren. Dieser Befund führte zu dem Vorschlag (Literaturzitat 14; Literaturzitat 5), dass eine endogene Dysfunktion oder Dysregulation der NMDA-Rezeptor-vermittelten Neurotransmission signifikant zur Ethologie von Schizophrenie beitragen könnte, und insbesondere zur Expression von Neuroleptika-resistenten negativen und kognitiven Symptomen führen könnte. Weiterhin erhöhte er die Möglichkeit, dass Medikationen, die die NMDA-Rezeptor-vermittelte Neurotransmission ermöglichen bzw. potenzieren könnten, bei der Behandlung von Neuroleptika-resistenten Anzeichen und Symptomen von Schizophrenie von Nutzen sein könnten.

**[0003]** Vor der Entdeckung der Glycin-Bindungsstelle 1987 wurde festgestellt, dass die Verabreichung von oralem Glycin an Nager in hohen Dosen, ähnlich denen, die später durch den Erfinder der vorliegenden Erfindung verwendet wurden, zu einer Umkehr der durch PCP induzierten Verhaltensauswirkungen (Literaturzitat 13) führt, was darauf hindeutet, dass die Verhaltensuntersuchung empfindlich gegenüber den antipsychotischen Wirkungen von NMDA-steigernden Mitteln sein kann.

**[0004]** NMDA-Rezeptoren werden primär durch Glutamat aktiviert, das als hauptsächlich exzitatorischer Neurotransmitter im Cortex dient. Exogenes Glutamat kann jedoch nicht effektiv verabreicht werden, weil (1) Glutamat die Blut-Hirn-Schranke nicht überschreitet, (2) Glutamat verschiedene Typen von Rezeptoren außer den NMDA-Rezeptoren aktiviert, und (3) die Aktivierung durch Glutamat-Analoga, die die Blut-Hirn-Schranke überschreiten, zu einer Überreizung kortikaler Neuronen führen kann, was in neuronaler Degeneration (Exzitotoxizität) resultiert. Ein möglicher alternativer Ansatz zum Ermöglichen bzw. Potenzieren von NMDA-Rezeptor-vermittelter Neurotransmission wurde 1987 durch die Demonstration greifbar, dass Glycin als allosterischer Modulator bei dem NMDA-Rezeptor-Komplex wirkt (Literaturzitat 7). Dieser Befund erhöhte die Möglichkeit, dass exogen verabreichtes Glycin selektiv eine NMDA-Rezeptor-vermittelte Potenzierung ermöglichen bzw. potenzieren könnte, und daher zu einer klinischen Verbesserung bei schizophrenen Patienten mit prominenter Neuroleptika-resistenter Symptomatologie führen könnte. Einschränkungen der Verwendung von Glycin wa-

ren, (1) dass es unbekannt war, bis zu welchem Ausmaß exogen verabreichtes Glycin durch das ZNS permeieren könnte, (2) dass es unbekannt war, bis zu welchem Ausmaß eine Glycin-Regulierung der NMDA-Rezeptor-vermittelten Neurotransmission von physiologischer Relevanz in vivo sein würde, und (3) dass es unbekannt war, bis zu welchem Maß eine Steigerung der NMDA-Rezeptor-vermittelten Neurotransmission tatsächlich zu einer klinischen Verbesserung führen könnte.

**[0005]** Nachfolgend auf die Entdeckung der Glycin-Bindungsstelle 1987 wurden einige kleine klinische Untersuchungen durchgeführt, die mögliche vorteilhafte klinische Wirkungen andeuteten, die aber daran scheiterten, die Wirksamkeit bei Verwendung statistischer Standardansätze zu zeigen. Waziri publizierte 1988 (Literaturzitat 12) hinsichtlich der Behandlung von 11 schizophrenen Patienten mit Dosen von 5 bis 25 g/Tag in einer offenen Studie, die 9 Monate dauerte. Sie berichteten über eine Verbesserung bei 4 der 11 Patienten, unterließen es aber, eine Kontrollgruppe oder eine statistische Analyse ihrer Ergebnisse bereitzustellen. Costa et al., publizierten 1990 (Literaturzitat 2) ihre Arbeit über das Behandeln von 6 Patienten mit Dosen von 15 g/Tag Glycin in einer 5-wöchigen offenen Anordnung und sie beobachteten positive Reaktionen bei 2 Patienten, wie sie durch eine Abnahme der Symptome von größer als 30 %, die mittels der "Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)" gemessen, wiedergegeben wurden. Jedoch wurde keine statistische Gesamtanalyse durchgeführt, und eine unabhängige Analyse ihrer publizierten Daten wies keinen statistisch signifikanten Effekt auf ( $t = 1,89$ ,  $p = 0,12$ ). Eine nachfolgende Untersuchung (Literaturzitat 19) von 18 Patienten in einer Doppelblindstudie von 15 g/Tag von Glycin gegen Placebo zeigte eine signifikante Verbesserung bei "Clinical Global Impression (CGI)", zeigte aber weder bei der BPRS noch bei einem Maßstab, der speziell für die Beurteilung der negativen Symptome entwickelt wurde, "Schedule for Negative Symptoms (SANS)", eine signifikante Verbesserung. Obwohl von diesen Autoren geschlossen wurde, dass die Verwendung höherer Dosen von Glycin erforderlich sein könnte, um Wirksamkeit zu zeigen, wurden keine Folgestudien durchgeführt. Rosse et al., (Literaturzitat 11, 1989) verabreichten 10,8 g/Tag von Glycin an 6 chronisch schizophrene Patienten für die Dauer von 4 Tagen bis zu 8 Wochen in einer offenen Anordnung, konnten aber keine klinische Gesamtwirksamkeit beobachten. Diese Autoren schlossen ebenfalls, dass dieser Behandlungsansatz durch die schlechte ZNS-Permeation von Glycin limitiert war. Bis 1994 wurden keine klinischen Studien durch irgendeine Gruppe mit Dosen größer als 25 g/Tag durchgeführt, und die Anwendbarkeit der Verwendung von Glycin bei höheren Dosen wurde nicht bestimmt.

**[0006]** Die erste Studie, die mit höheren Dosen von Glycin durchgeführt werden sollte, wurde 8/89 initiiert und beinhaltete die Arbeit des Erfinders der vorliegenden Erfindung. In dieser Studie wurden 14 chronisch schizophrene Patienten mit Neuroleptika-resistenter Symptomatologie mit 0,4 g/kg/Tag (etwa 30 g/Tag) in einer Doppelblind-Placebo-kontrollierten Weise behandelt und positive und negative Symptome wurden unter Verwendung der "Positive and Negative Symptom Scale (PANSS)" überwacht. Diese Studie validierte die Verwendung hoher Dosen von Glycin derart, dass die Medikation gut toleriert wurde. Darüber hinaus wurden vorläufige ermutigende Ergebnisse derart erhalten, dass eine signifikante Verbesserung bei den negativen Symptomen bei den Glycin-behandelten Patienten beobachtet wurde, wohingegen keine ähnliche Verbesserung bei denjenigen beobachtet wurde, die mit Placebo behandelt wurden., jedoch blieb die Studie ergebnislos bzw. nicht beweiskräftig dahingehend, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Glycin- und Placebo-Gruppen beobachtet wurde. Die Ergebnisse dieser Studie wurden im August 1994 veröffentlicht (Javitt et al., 1994, Literaturzitat 6).

**[0007]** Der Erfinder der vorliegenden Erfindung und ein anderer veröffentlichten in ihrer ebenfalls anhängigen Anmeldung eine Behandlung mit ultrahohen ( $> 30$  g/Tag) Dosen von Glycin zur wirksamen Steigerung der NMDA-Rezeptor-vermittelten Neurotransmission und zur Behandlung von Krankheit, die mit Psychose assoziiert ist, und von Psychose, die mit Medikamenten- bzw. Drogen-Intoxikation assoziiert ist, insbesondere Schizophrenie in vivo. Zwei kürzlich vervollständigte Studien validierten dieses Konzept. In der ersten Studie (Leiderman et al., Literaturzitat 9) wurden 5 schizophrene Patienten, die in der oben genannten ursprünglichen Studie mit 30 g/Tag Glycin im Bronx Psychiatric Center teilgenommen hatten, mit einer Dosis von 60 g/Tag erneut behandelt. Die Glycin-Spiegel wurden zusammen mit den positiven und negativen Symptomen überwacht, welche unter Verwendung von sowohl SANS als auch PANSS bewertet wurden. Bei der Behandlung mit 60 g/Tag von Glycin wurde festgestellt, dass sie zu einer 6,3-fachen Erhöhung bei den Serum-Glycin-Spiegeln führt. Von einer solchen Erhöhung in den Serum-Spiegeln wurde durch andere (D'Souza et al., 1995, Literaturzitat 3) gezeigt, dass sie zu einer annäherungsweise Verdoppelung der ZNS-Glycin-Spiegel führt. Somit können Dosen, die höher als jene sind, die in früheren Studien verwendet wurden (d.h. höher als 30 g/Tag), erforderlich sein, um signifikant die ZNS-Glycin-Spiegel zu beeinflussen. Keine signifikanten Nebenwirkungen wurden während der Behandlung mit 60 g/Tag Glycin beobachtet. Somit stellte diese Studie den ersten Beweis der Anwendbarkeit der klinischen Behandlung mit Glycin in hoher Dosis bereit. Schließlich wurde trotz der kleinen Anzahl von Patienten eine signifikante Verbesserung bei den negativen Symptomen bei SANS ( $< 0,05$ )

beobachtet und ein Trend zu einer signifikanten Verbesserung wurde bei PANSS beobachtet, was eine mögliche Wirksamkeit von Glycin in ultrahohen Dosen anzeigt.

**[0008]** Eine zweite kürzlich vervollständigte Studie stellt einen entschiedeneren Beweis für die Wirksamkeit von 60 g/Tag bei der Behandlung von Neuroleptika-resistenten negativen Symptomen bereit. Diese Studie wurde durch ein früheres Forschungsmitglied der Bronx Psychiatric Center Schizophrenia Research, Dr. Uri Heresco-Levy, am Sarah Herzog-Hospital in Israel in Zusammenarbeit mit dem Erfinder und unter Verwendung des von dem Erfinder entwickelten Protokolls durchgeführt. Die Patienten wurden mit 60 g/Tag von Glycin gegen Placebo in einer Doppelblind-Überkreuz-Anordnung behandelt. Die Ergebnisse von den ersten 11 Personen wurden zur Analyse übermittelt. Diese Ergebnisse zeigen eine signifikant größere Verringerung bei den negativen Symptomen bei PANSS bei schizophrenen Patienten während der Glycin-Behandlungsphase als während der Placebo-Behandlungsphase. Somit stellt diese Studie den ersten Doppelblind-Placebo-kontrollierten Beweis für die Wirksamkeit einer Behandlung mit hohen Dosen von Glycin bereit. Eine signifikante Verbesserung wurde auch bei anderen Aspekten der Schizophrenie-Symptomatologie einschließlich der allgemeinen Psychopathologie und der kognitiven Funktion, beobachtet. Keine signifikanten Nebenwirkungen wurden bei einem der behandelten Patienten beobachtet.

**[0009]** Obwohl das Konzept, das Behandlung mit oralem Glycin von signifikantem klinischen Nutzen bei Schizophrenie sein könnte, in früheren Artikeln diskutiert worden war, stellten die zwei oben genannten kürzlich vervollständigten Studien (BPC und Israel) den ersten definitiven Beweis bereit, dass eine Behandlung mit hohen Dosen Glycin sicher, zweckmäßig und wirksam ist.

**[0010]** Bis zu 50 % der schizophrenen Patienten zeigen fortgesetzt prominente negative und kognitive Symptome, folgend auf die Behandlung mit Neuroleptika-Medikationen. Neu entwickelte Mittel, wie Clozapin und Risperidon, können eine etwas verbesserte Wirksamkeit verglichen mit Standard-Neuroleptika zeigen. Trotz der Einführung solcher Medikationen bleiben jedoch signifikante Anzahlen von schizophrenen Patienten chronisch in ein Krankenhaus eingewiesen. Die Behandlung solcher Patienten mit Glycin mit Dosen von 30 g/Tag oder darüber wird zu einer signifikanten klinischen Verbesserung führen und würde sich daher an einen klinischen Bedarf richten, der gegenwärtig nicht durch andere verfügbare Medikationen abgedeckt ist.

**[0011]** Es wurde festgestellt, dass die Behandlung von psychotischen Zuständen, die bei schizophrenen Patienten, mit hohen (> 30 g/Tag) Dosen von oralem Glycin oder Mittel, die Erhöhungen bei den ZNS-Gesamt-Glycin-Spiegeln induzieren, indem sie als Glycin-Precursoren dienen, oder die Glycin an der Glycin-Stelle des NMDA-Rezeptor-Komplexes ersetzen würden (wie Glycinamid, Threonin und D-Serin), zu signifikanter Verbesserung bei den negativen Symptomen, Depression und kognitiver Dysfunktion führen, ohne die positiven Symptome oder die Erregung zu beeinflussen. Die Glycin-Dosis (0,8 g/kg/Tag oder etwa 60 g/Tag), die für die Studien verwendet wurde, ist wesentlich höher als die Dosen, die in jeder vorherigen Studie verwendet wurden. Darüber hinaus sind die Serum-Glycin-Spiegel, die aus der Verabreichung von 0,8 g/kg/Tag Glycin resultieren, innerhalb des Bereichs von Spiegeln, von denen bekannt ist, dass sie mit signifikanten Erhöhungen der ZNS-Glycin-Spiegel assoziiert sind. Der Dosierungsbereich für die Verabreichung von Glycin in Übereinstimmung mit der beanspruchten Erfindung in der oben benannten gleichzeitig anhängigen Patentanmeldung ist etwa 0,4 g/kg/Tag bis etwa 2,0 g/kg/Tag.

**[0012]** Der Precursor wird in einer Menge verabreicht, die ausreichend ist, um eine äquivalente Erhöhung des extrazellulären Glycins im Hirn bereitzustellen.

**[0013]** Das US-Patent Nr. 5 260 324 beschreibt eine Zusammensetzung zur Verwendung bei der Verbesserung des Gedächtnisses und des Lernens oder zur Behandlung einer kognitiven Störung oder einer psychotischen Störung. Diese Zusammensetzung enthält die Verbindung D-Cycloserin und D-Alanin und stellt verringerte nachteilige Nebenwirkungen bereit, die typischerweise mit chronischer D-Cycloserin-Verwendung assoziiert sind. Dieses Dokument beschreibt nicht die Verwendung von D-Cycloserin als Glycin-Aufnahme-Antagonist.

**[0014]** JP 03-236315-A beschreibt ein antipsychotisches Mittel, das eine Verbindung, ausgedrückt durch die Formel RCO-A (worin R C<sub>1-25</sub>-Alkyl oder C<sub>1-25</sub>-Alkenyl ist, und A ein Aminosäurerest ist), z.B. N-Butyrylglycin, als einen aktiven Inhaltsstoff enthält, der in der Lage sein soll, leicht die Blut-Hirn-Schranken zu passieren und nahezu ohne Nebenwirkungen direkt auf die Hirnzellen zu wirken.  $\alpha$ -Aminosäuren, insbesondere Glycin, D-Serin und D-Alanin, sind als die Aminosäure bevorzugt, die die durch die Formel ausgedrückte Verbindung darstellt. Das zuvor genannte antipsychotische Mittel kann oral oder parenteral verabreicht werden und die Dosis davon liegt innerhalb des Bereichs von 1 bis 10 000 mg, vorzugsweise 10 bis 5 000 mg, für einen Erwachsenen.

Die Verbindungen, die in diesem Dokument beschrieben werden, werden nicht als Glycin-Aufnahme-Antagonisten vorgeschlagen.

## ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

**[0015]** Die Einschränkungen bei der Verwendung von Glycin und/oder Precursoren sind, dass (1) große Dosen verabreicht werden müssen, und (2) Systeme im Hirn vorhanden sind, die dazu dienen, das Maß zu begrenzen, bis zu dem exogen verabreichtes Glycin die Glycin-Spiegel an den kritischen Stellen innerhalb des Hirns erhöhen kann.

**[0016]** Diese Anmeldung beschreibt eine Erfindung, in der Glycin-Aufnahme-Antagonisten (auch als "Glycin-Wiederaufnahme-Antagonisten" (glycine reuptake antagonists) und/oder "Glycin-Transport-Inhibitoren" (glycine transport inhibitors) bekannt) verwendet werden, um die NMDA-Rezeptor-vermittelte Neurotransmission zu erhöhen.

**[0017]** Speziell stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung eines Glycin-Aufnahme-Antagonisten zur Herstellung eines Medikaments zum Behandeln eines menschlichen Patienten mit einer Psychose und zum Behandeln von Schizophrenie bei einem menschlichen Patienten bereit.

**[0018]** Die Glycin-Spiegel im Hirn werden über die Wirkung von Glycin-Transportern (AKA-Aufnahme- oder -Wiederaufnahme-Pumpen (AKA uptake or reuptake pumps)) reguliert, die niedrige Glycin-Spiegel in der Umgebung von NMDA-Rezeptoren aufrechterhalten (Literaturzitat 15; Literaturzitat 18). Die Blockade der Glycin-Aufnahme würde daher die Glycin-Spiegel in der Umgebung von NMDA-Rezeptoren erhöhen ohne notwendigerweise die Gesamt-Hirn- oder extrazellulären Nettospiegel (net extracellular levels) zu erhöhen. Neuere Studien wurden mit Glycyldodecylamid (GDA) durchgeführt, einer Verbindung, von der der Anmelder kürzlich zeigte, dass sie ein wirksamer Antagonist der Glycin-Aufnahme in Hirn-Homogenat ist (Javitt und Frusciant, im Druck). Diese Studien untersuchten die Wirkungen von GDA auf PCP-induzierte Hyperaktivität bei Nagern, einem Untersuchungssystem, das sich als empfindlich für die Wirkungen von Glycin (Literaturzitat 20) und anderen Mitteln, die eine NMDA-Rezeptor-vermittelte Neurotransmission ermöglichen bzw. potenzieren (Literaturzitat 19), erwies. Glycin ([Fig. 5](#)) und GDA ([Fig. 6](#)) zeigten ähnliche Aktivitäts- bzw. Wirksamkeitsprofile dahingehend, dass beide Wirkstoffe die PCP-induzierte Hyperaktivität inhibierten, ohne die Basislinien-Aktivität zu beeinflussen. GDA war jedoch signifikant wirksamer als Glycin, wie durch die Tatsache bewiesen wird, dass eine Dosis von 0,05 g/kg GDA PCP-induzierte Hyperaktivität im gleichen Maß inhibierte wie eine Dosis von 0,8 g/kg Glycin (äquivalent zu der Glycin-Dosis, die in den klinischen Studien verwendet wurde). Andere GDA-ähnliche Wirkstoffe inhibierten ebenfalls PCP-induzierte Hyperaktivität ([Fig. 8](#)) und ihre Leistungslähigkeit beim Blockieren PCP-induzierter Hyperaktivität variierte proportional zu ihrer Leistungsfähigkeit beim Inhibieren der Glycin-Aufnahme ([Fig. 9](#)). Diese Befunde deuten darauf hin, dass Glycin-Aufnahme-Antagonisten genauso wirksam oder wirksamer sein werden als Glycin beim Behandeln von PCP-Psychose-ähnlichen Symptomen von Schizophrenie (z.B. negative und kognitive Symptome). In dieser Ausführungsform der Erfindung würden menschliche Patienten mit Glycin-Aufnahme-Antagonisten in Dosen behandelt werden, die wirksam beim Blockieren der Glycin-Aufnahme in vitro und beim Rückgängigmachen PCP-induzierter Hyperaktivität bei Nagern in vivo sind. Zwei Typen von Glycin-Aufnahme-Systemen wurden im Hirn beschrieben: GLYT1-Transporter, die in der höchsten Konzentration im Rückenmark, Stammhirn, Diencephalon und der Retina exprimiert werden und in einem geringeren Maß im Bulbus olfactorius und den Hirnhemisphären, und GLYT2-Transporter, die auf das Rückenmark, Stammhirn und Cerebellum beschränkt sind (Literaturzitat 21). Darüber hinaus können GLYT1-Transporter in multiplen Isoformen existieren, die teilweise durch differentielles Spleißen (Literaturzitat 17) entstehen können. Diese Ausführungsform der Erfindung würde Inhibitoren sowohl der GLYT1- als auch der GLYT2-vermittelten Glycin-Aufnahme einschließen, einschließlich Inhibitoren jeglicher Isoform der Transporter.

**[0019]** In noch einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird bzw. werden eine Psychose, die mit anderen psychiatrischen Zuständen assoziiert ist, einschließlich Medikamenten- bzw. Drogen-induzierter (Phencyclidin, Ketamin und andere dissoziative Anästhetika, Amphetamin oder andere Psychostimulanzien und Koka-in) Psychose, eine Psychose, die mit Affektstörungen assoziiert ist, kurze reaktive Psychose, schizoaffektive Psychose und eine nicht anderweitig spezifizierte Psychose (psychosis NOS), Störungen aus dem "Schizophrenie-Spektrum" wie schizoide oder schizotypische Persönlichkeitsstörungen, oder eine Krankheit, die mit Psychose (wie typische Depression, manisch-depressive (bipolare) Störung, Alzheimer'sche Krankheit und post-traumatisches Stresssyndrom) assoziiert ist, behandelt.

**[0020]** In einer anderen Ausführungsform dieser Anmeldung würden Glycin-Aufnahme-Antagonisten paren-

teral verabreicht.

**[0021]** Andere Ziele der Erfindung werden für den Fachmann aus der detaillierten Beschreibung der Erfindung hierin offensichtlich werden.

## BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNG

**[0022]** [Fig. 1](#) der Zeichnung stellt die Wirkung von 0,8 g/kg/Tag an oralem Glycin auf die Serum-Glycin-Spiegel (Punktwolke) und die negativen Symptome (Säulendiagramm) dar, wie sie unter Verwendung der "Positive and Negative Symptom Scale (PANSS)" (Kay et al., 1987, Literaturzitat 8), bestimmt wurden, welche solche Punkte wie emotionale Abstumpfung, emotionalen Rückzug und Schwierigkeiten beim abstrakten Denken aus Studie #1 einschließt. Alle Statistiken wurden unter Verwendung von gepaarten, zweiseitigen t-Tests (\*p < 0,1 gegen Basislinie (Woche 0), \*\*p < 0,05 gegen Basislinie, \*\*\*p < 0,01 gegen Basislinie) ausgeführt.

**[0023]** [Fig. 2\(a\)](#) bis (d) der Zeichnung stellt die Veränderung der Drei-Faktoren- und der Gesamt-PANSS-Punktzahlen ("three-factor and total PANSS change scores") aus Studie #2 während der doppelblinden begleitenden Behandlung mit Glycin und Placebo (\*p < 0,05, \*\*p < 0,01, \*\*\*p < 0,001) dar.

**[0024]** [Fig. 3](#) der Zeichnung stellt die Drei-Faktoren- und die Gesamt-PANSS-Punktzahlen ("three-factor and total PANSS change scores") aus Studie #2 während der doppelblinden begleitenden Behandlung mit Glycin und während der nachfolgenden Placebo-Periode bei 7 Patienten dar, die Glycin während des ersten Behandlungsteils (treatment arm) erhielten.

**[0025]** [Fig. 4\(a\)](#) bis (e) der Zeichnung stellt die Veränderung der Fünf-Faktoren-PANSS-Punktzahlen ("five-factor PANSS change scores") aus Studie #2 während der doppelblinden begleitenden Behandlung mit Glycin und Placebo (\*p < 0,05, \*\*p < 0,01, \*\*\*p < 0,001) dar.

**[0026]** [Fig. 5](#) der Zeichnung stellt die Wirkung von Glycin auf PCP-induzierte Hyperaktivität dar. Männliche BALB/c-Mäuse wurden entweder mit Glycin (0,8 g/kg) oder Placebo zur Zeit = 30 min (erster Pfeil) vorbehandelt. PCP (5 mg/kg s.c.) wurde zur Zeit = 50 min (zweiter Pfeil) verabreicht und Bewegungszählungen (ambulatory counts) wurden unter Verwendung einer automatisierten Nager-Aktivitätskammer (rodent activity chamber) überwacht. Eine Vorbehandlung mit Glycin führte zu einer etwa 25 %igen Verringerung bei PCP-induzierter Hyperaktivität.

**[0027]** [Fig. 6](#) der Zeichnung stellt die Wirkung von Glycyldodecylamid (GDA) auf PCP-induzierte Hyperaktivität dar. Männliche BALB/c-Mäuse wurden entweder mit GDA (0,1 g/kg) oder Placebo zur Zeit = 30 min (erster Pfeil) vorbehandelt. PCP (5 mg/kg i.p.) wurde zur Zeit = 50 min (zweiter Pfeil) verabreicht und Bewegungszählungen wurden unter Verwendung einer automatisierten Nager-Aktivitätskammer überwacht. Eine Vorbehandlung mit dieser GDA-Dosis führte zu einer etwa 50 %igen Verringerung bei PCP-induzierter Hyperaktivität mit einem ähnlichen Wirkungsmuster, wie zuvor bei Glycin beobachtet.

**[0028]** [Fig. 7](#) der Zeichnung stellt die Wirkung von Glycin und GDA auf PCP-induzierte Hyperaktivität während der angegebenen Anzahl von Versuchen dar. Eine Dosis von 0,05 g/kg GDA führte zu einem ähnlichen Maß an Verhaltenshemmung (behavioral inhibition) wie eine Dosis von 0,8 g/kg Glycin. Eine Dosis von 0,1 g/kg GDA war etwa zweimal so wirksam. \*p < 0,05 gegen PCP allein (CTL). \*\*\*p < 0,001 gegen CTL.

**[0029]** [Fig. 8](#) der Zeichnung stellt die Wirkung verschiedener GDA-ähnlicher Verbindungen auf PCP-induzierte Hyperaktivität dar. Die Rangfolge der Leistungsfähigkeit für diese Mittel war Glycyltriscadecylamid (GTA) > Glycyldodecylamid (GDA) > Glycylundecylamid (GUA).

**[0030]** [Fig. 9](#) der Zeichnung stellt die Beziehung zwischen der Leistungsfähigkeit bei der Inhibierung von PCP-induzierter Hyperaktivität bei Nagern und der Leistungsfähigkeit bei der Inhibierung von [<sup>3</sup>H]-Glycin-Aufnahme in Hirn-Homogenat dar. Die Rangfolge der Leistungsfähigkeit beim Inhibieren PCP-induzierter Hyperaktivität (% des PCP-Allein-Levels) war die gleiche wie die Rangfolge der Leistungsfähigkeit beim Inhibieren der [<sup>3</sup>H]-Glycin-Aufnahme.

**[0031]** [Fig. 10](#) der Zeichnung stellt die Kinetiken der [<sup>3</sup>H]-Glycin-Aufnahme in P<sub>2</sub>-Synaptosomen und die Inhibierung durch GDA und den bekannte Glycin-Aufnahme-Antagonisten Sarcosin dar. Die Punkte repräsentieren Mittelwerte ± Standardfehler des Mittelwerts aus drei getrennten Versuchen, jeweils dreifach durchgeführt.



**[0032]** [Fig. 11](#) der Zeichnung stellt die Inhibierung der [ $^3$ H]-Glycin-Aufnahme durch die bezeichneten Glycin-Derivate dar. Die Punkte repräsentieren Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler des Mittelwerts aus drei getrennten Versuchen, jeweils dreifach durchgeführt.

**[0033]** [Fig. 12](#) der Zeichnung stellt die Inhibierung der [ $^3$ H]-Glycin-Aufnahme durch Glycylhexylamid (GHA) relativ zu GDA dar. GHA, von dem bekannt ist, dass es beim Antagonisieren PCP-induzierte Hyperaktivität in Dosen bis zu 150 mg/kg unwirksam ist, zeigt auch eine sehr geringe Leistungsfähigkeit bei der Inhibierung der [ $^3$ H]-Glycin-Aufnahme.

**[0034]** [Fig. 13](#) der Zeichnung stellt die relative Inhibierung von PCP- und Amphetamid-induzierter Hyperaktivität durch GDA (0,05 g/kg) dar. Während GDA PCP-induzierte Hyperaktivität signifikant antagonisierte ( $p = 0,001$ , \*\*\*), beeinflusste es Amphetamin-induzierte Hyperaktivität nicht signifikant. In Abwesenheit von PCP und Amphetamin war die integrierte Aktivität (integrated activity)  $< 500$  Zählungen.

#### DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

**[0035]** Eine Verabreichung kann durch die Verwendung von flüssigen und festen Formulierungen und auch die Verwendung von injizierbaren Formulierungen, wie intravenös injizierbaren Formulierungen, erfolgen, wobei herkömmliche pharmazeutische Träger eingesetzt würden. Geeignete pharmazeutische Präparate schließen Tabletten, Kapseln, orale Flüssigkeiten und parenteral injizierbaren Formulierungen ein. Tabletten- und Kapselformulierungen können eingesetzt werden, wobei herkömmliche Verdünnungsmittel, Arzneimittelträger-substanzen und dergleichen, wie Lactose, in herkömmlichen Kapsel- und Tabletten-Herstellungsvorgehensweisen eingesetzt werden können. Wenn sie als eine orale Flüssigkeit verabreicht werden, können manche Verbindungen durch die Verwendung von angenehm schmeckenden Verdünnungsmitteln genießbarer gemacht werden.

**[0036]** Die Verbindung der vorliegenden Erfindung soll in einer Dosis verabreicht werden, die ausreichend ist, um die Glycin-Aufnahme vollständig oder teilweise zu blockieren. Glycin ist über 0,4 g/kg/Tag, zum Beispiel 0,5 g/kg/Tag, oder darüber in einer oder mehreren Dosen, vorzugsweise in einer Dosis von 0,8 g/kg/Tag, aufgeteilt in drei gleiche Dosen, beim Behandeln von Schizophrenie wirksam. Die Dosis des Glycin-Aufnahme-Antagonisten kann grob über seine inhibierende Aktivität bzw. Wirksamkeit auf PCP-induzierte Hyperaktivität verglichen mit Glycin bestimmt werden. Eine zweckmäßige Untersuchung bzw. ein zweckmäßiger Assay zur Beurteilung der Steigerung der NMDA-Rezeptor-vermittelten Transmission in vivo ist der in Studie #3 hierin nachstehend verwendete Nager-Assay. Gegenwärtig wird angenommen, dass GDA in einer Dosis von etwa 0,025 g/kg/Tag bis 0,50 g/kg/Tag verabreicht werden würde, wobei die Dosen der anderen Verbindungen im Verhältnis zu GDA bestimmt würden. Der Glycin-Aufnahme-Antagonist wird als alleinige Behandlung für den Zustand mit Psychose-Bezug (psychotic-related condition) gegeben, oder er wird begleitend zu herkömmlichen antipsychotischen Wirkstoffen, wie Haloperidol (Haldol<sup>(R)</sup>), Fluphenazin (Prolixin<sup>(R)</sup>), Chlorpromazin (Thorazin<sup>(R)</sup>) oder Thioridazin (Mellaril<sup>(R)</sup>), zu atypischen antipsychotischen Wirkstoffen wie Clozapin (Clozaril<sup>(R)</sup>) und Risperidon (Risperidal<sup>(R)</sup>), zu Medikationen, die zur Kontrolle von Nebenwirkungen einer antipsychotischen Medikation verwendet werden, und zu anderen Medikationen, die allgemein für die Kontrolle von Symptomen bei Zuständen und Krankheiten, wie Schizophrenie, verwendet werden, verwendet.

**[0037]** Wenn sie in Dosen wie hier gegeben werden, würden die Glycin-Aufnahme-Antagonisten eine klinisch vorteilhafte Wirkung auf Schizophrenie-Symptome, insbesondere auf die negativen Symptome und eine kognitive Dysfunktion, ausüben. Die vorteilhaften Wirkungen von Glycin-Aufnahme-Antagonisten auf die negativen Symptome treten in Abwesenheit einer Verschlechterung bei allen anderen Aspekten von Schizophrenie, wie den positiven Symptomen oder Erregung, auf. In einer Ausführungsform der Erfindung würde die Verabreichung des Glycin-Aufnahme-Antagonisten zur Kontrolle von Symptomen, die nicht in angemessener Weise auf herkömmliche Klassen der Medikation reagieren, unbegrenzt fortgesetzt.

**[0038]** Die vorliegende Erfindung zieht den Einsatz eines beliebigen biologisch annehmbaren Glycin-Aufnahme-Antagonisten zur Behandlung der genannten Störungen und Krankheiten in Erwägung. Bestimmte bzw. zuverlässige der Glycin-Aufnahme-Inhibitoren sind Glycylalkylamide, wie Glycyl-dodecylamid, und andere, die in Studie #3 verwendet wurden, sind Glycinalkylester. Andere Glycin-Aufnahme-Antagonisten sind bekannt, wie Sarcosin. Sobald das Konzept dieser Erfindung verstanden ist, kann der Fachmann jeden beliebigen pharmakologisch annehmbaren Glycin-Aufnahme-Antagonisten einsetzen.

**[0039]** Die folgenden Beispiele werden bereitgestellt, um die Wirksamkeit von Glycin und Glycin-Aufnahme-Antagonisten bei der Behandlung von Schizophrenie zu veranschaulichen.

## Studie #1 (Leiderman et al., supra)

**[0040]** Verfahren: Diese Studie wurde am Bronx Psychiatric Center in der Bronx, NY, durchgeführt. Fünf Patienten mit DSM-IV-Schizophrenie, die aufgrund der Teilnahme in einer früheren Doppelblind-Studie mit 0,4 g/kg/Tag Glycin ausgewählt wurden, traten in diese Studie ein, nachdem informierte Einwilligungen vorgelegt worden waren. Ihr mittleres Alter war  $45,0 \pm 7,6$  Jahre, und ihre mittlere Chronizität der Krankheit  $24,2 \pm 5,9$  Jahre. Alle wurden als merklich bis schwer krank ( $\text{CGI} > 4$ ) betrachtet. Alle Patienten erhielten Antipsychotika (2 Clozapin, 2 Risperidon und 1 Haloperidol), wobei dies für mindestens 4 Wochen vor der Untersuchung beibehalten worden war.

**[0041]** Orales Glycin wurde zu ihrem Neuroleptika-Regime in einer Dosis von 10 g/Tag ( $\sim 0,14$  g/kg/Tag) hinzugefügt und auf 0,2 g/kg/Tag ( $\sim 14$  g/Tag) am Tag 3 erhöht. Die Glycin-Dosis wurde um 0,2 g/kg/Tag alle zwei Tage gesteigert, bis eine Dosis von 0,8 g/kg/Tag erreicht wurde, und wurde dann für den Rest der 8-wöchigen Behandlungsdauer beibehalten. Zweiwöchige Bewertungen wurden unter Verwendung der "Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)" (Kay et al., 1987, Literaturzitat 8) und der "Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)" (Andreasen, 1989, Literaturzitat 1) durchgeführt.

**[0042]** "Extrapyramidal Rating Scale (ERS)" und "Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)" wurden verwendet, um die Nebenwirkungen auf die Motorik zu messen. Alle Bewertungen wurden durch ein einzelnes Individuum durchgeführt, das blind gegenüber dem Ausgang der früheren Glycin-Behandlungsstudie war. Die Glycin- und Neuroleptika-Blutspiegel für Haloperidol und Clozapin wurden alle zwei Wochen erhalten. Das Glycin im Plasma wurde mittels einer flüssigchromatographischen Vorgehensweise (Harihan et al., 1993, Literaturzitat 4) für Plasma-Aminosäuren bestimmt und für Glycin unter Verwendung von O-Methylserin als internem Standard optimiert.

**[0043]** Die Werte im Text repräsentieren den Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung. Die Behandlungswirkungen wurden unter Verwendung zweiseitiger, gepaarter t-Tests bestimmt.

**[0044]** Ergebnisse: Die Behandlung mit oralem Glycin führte zu einer signifikanten, 6,3-fachen Erhöhung bei den Glycin-Blutspiegeln, die von Woche 2 bis Woche 6 ([Fig. 1](#)) stabil blieben. Es gab eine offensichtliche Abnahme bei dem Glycin-Spiegel zwischen den Wochen 6 und 8, obwohl der Unterschied keine statistische Signifikanz erreichte. Keine nachteiligen Wirkungen, einschließlich Schwäche, Nausea oder Sedierung, wurden bei irgendeinem Patienten während der 8 Wochen der Untersuchung beobachtet.

**[0045]** Eine signifikante Verbesserung bei den negativen Symptomen wurde unter Verwendung von SANS (Basislinie:  $75,8 \pm 7,2$  gegenüber dem Ende der Studie:  $72,2 \pm 8,6$ ,  $t = 2,79$ ,  $p = 0,049$ ) und ein Trend zur Verbesserung unter Verwendung der PANSS-Negativsymptom-Skala (Basislinie:  $31,0 \pm 2,3$  gegenüber dem Ende der Studie:  $27,4 \pm 3,2$ ,  $t = 2,21$ ,  $p = 0,092$ ) festgestellt. Zwei der 5 Patienten erlebten eine Verringerung bei den negativen Symptomen von größer als 20 %. Die Behandlungsreaktion war nicht signifikant mit dem Glycin-Spiegel korreliert, weder zwischen den Patienten noch über die Zeit bei allen Patienten.

**[0046]** Von den Patienten, die in diese Studie einbezogen waren, waren diejenigen, die die größte Reaktion auf die vorherige Doppelblind-Behandlung mit 0,4 g/kg/Tag Glycin (Javitt et al., 1994, supra) gezeigt hatten, jene, die die größte Behandlungsreaktion auf Glycin zeigten. Es gab somit eine signifikante Korrelation unter den Patienten zwischen der Gesamt-PANSS-Punktzahl, die in der vorliegenden Studie beobachtet wurde, und derjenigen, die in der früheren Studie beobachtet wurde ( $r = 0,82$ ,  $p = 0,45$ ). Wie in der früheren Studie gab es in der vorliegenden Studie keine signifikanten Veränderungen bei den positiven Symptomen bei PANSS ( $t = 1,68$ ,  $df = 4$ ,  $p = 0,17$ ) oder der allgemeinen Psychopathologie ( $t = 0,72$ ,  $df = 4$ ,  $p = 0,5$ ). Es gab während der Glycin-Behandlung eine signifikante Verringerung bei den extrapyramidalen ( $t = 4,81$ ,  $df = 4$ ,  $p = 0,009$ ) aber nicht bei den dyskinetischen ( $t = 0,91$ ,  $df = 4$ ,  $p = 0,4$ ) Symptomen. Es gab jedoch keine Korrelation zwischen der Verbesserung bei den extrapyramidalen Symptomen und der klinischen Reaktion. Die Glycin-Behandlung beeinflusste nicht signifikant die Neuroleptika-Spiegel im Serum.

## Studie #2 – Heresco-Levy et al., oben

**[0047]** Verfahren: Die Patienten setzten sich aus stationären Patienten zusammen, die aus der Forschungseinheit am Sarah Herzog Memorial Hospital, Jerusalem, Israel, herangezogen wurden. Bei den Patienten wurde Schizophrenie gemäß DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1987) diagnostiziert. Darüber hinaus wurden die Patienten, basierend auf ihrer geringen bzw. schlechten Reaktion auf frühere Neuroleptika, als behandlungsresistent betrachtet. Vor dem Antritt der Studie waren die Patienten mit stabilen, klinisch festgeleg-



ten optimalen oralen Dosen von herkömmlichen Neuroleptika oder Clozapin für mindestens 3 Monate behandelt worden. Schizophrene Patienten, die die Kriterien von zusätzlichen DSM-III-R-Diagnosen erfüllten, zusätzlich psychotrope Medikationen erhielten oder eine gleichzeitige medizinische oder neurologische Krankheit hatten, wurden ausgeschlossen. Zwölf Patienten wurden für die Studie angemeldet. Alle Patienten gaben eine schriftliche informierte Einwilligung zur Teilnahme und die Studie wurde durch den Prüfungsausschuss (institutional review board) genehmigt.

**[0048]** Nach einer 2-wöchigen (Woche -2 bis Woche 0) Basislinien-Bewertungszeitdauer wurden die Patienten zufällig bzw. statistisch zugeordnet, um unter Doppelblind-Bedingungen entweder Glycin-Pulver oder eine Placebo-Lösung für 6 Wochen (Woche 0 bis Woche 6) zu erhalten. Die Medikation wurde unter Doppelblind-Bedingungen verabreicht. Das Glycin-Pulver wurde in Wasser gelöst verabreicht. Die Placebo-Lösung bestand aus Glucose. Jeder Patient unterzog sich dann einer zweiwöchigen Auswaschzeitdauer der begleitenden Behandlung, nach welcher er/sie für weitere 6 Wochen (Woche 8 bis Woche 14) zu der jeweils anderen Substanz überwechselte. Die Glycin-Verabreichung wurde mit einer Dosis von 4 g/Tag begonnen und wurde um 4 g/Tag erhöht, bis ein festes tägliches Dosis-Äquivalent von 0,8 g/kg Körpergewicht erreicht war. Die tägliche Glycin-Behandlung wurde in drei geteilten Dosen verabreicht. Die einzigen anderen Medikationen, die während der Studie erlaubt waren, waren Trihexylphenidyl (2 bis 5 mg/Tag) zur Behandlung von extrapyramidalen Symptomen und Chloralhydrat (250 bis 750 mg/Tag auf PRN-Basis) zur Behandlung von Schlaflosigkeit oder Agiertheit. Bei Patienten, die eine Antiparkinson-Medikation benötigten, wurde die Trihexylphenidyl-Dosis während der Studie konstant gehalten.

**[0049]** Die Symptome und extrapyramidalen Nebenwirkungen wurden ausgehend von Woche -2 alle zwei Wochen während der Studie unter Verwendung von PANSS, "Simpson-Angus Scale for Extrapyramidal Symptoms (SAS)" und "Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)" beurteilt. Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt der Studie Erhöhungen der Neuroleptika-Dosen benötigten, wurden aus der Studie abgezogen und eine geeignete Behandlung wurde eingerichtet. Die Rückzugsentscheidungen basierten auf klinischen Beurteilungen und fielen mit einer Zunahme von mindestens 30 % bei der PANSS-Punktzahl zusammen.

**[0050]** Physische Beschwerden und der physische Zustand wurden täglich überwacht. Hämatologie, Blutchemie, Leber- und Nierenfunktion, Labormessungen wurden alle zwei Wochen beurteilt. Blutproben zur Feststellung der Serum-Glycin-Spiegel wurden zur Basislinie und am Ende der Studienwochen 6 und 14 erhalten. Die Blutabnahmen wurden vor dem Frühstück und der ersten täglichen Verabreichung der Medikation durchgeführt. Die Serum-Glycin-Spiegel wurden auf einem Perkin Elmer-Pickering Amino Acid-Analyzer unter Verwendung eines Lithium-pH-Gradienten und einer Nachsäulen-Derivatisierung mit Ninhydrin bestimmt. Die Quantifizierung wurde unter Verwendung eines UV-Detektors bei 570 nm [Nanometer] durchgeführt. Die Berechnungen basierten auf einem internen Standard von Norleucin. Die statistischen Analysen (zweiseitig) wurden unter Verwendung des SPSS/PC-Computerprogramms durchgeführt.

**[0051]** Ergebnisse: Von 12 Patienten, die in die Studie eingetreten waren, schlossen sie 11 ab. Der eine frühe Abbruch trat bei Woche 4 der Placebo-Behandlung auf. Von den Patienten, die abschlossen, waren 7 zufällig ausgewählt worden, um Glycin während der ersten Studienphase zu erhalten, während 4 zufällig ausgewählt worden waren, das Placebo zu erhalten. Alle Patienten zeigten stabile Basislinien bei der Vorbehandlung, wie durch ein Fehler einer Veränderung bei den positiven und negativen Symptomen während der zwei Wochen vor der Doppelblind-Behandlung (Tabelle 1) gezeigt wurde. Die Basislinien bei der Vorbehandlung unterschieden sich nicht zwischen den Personen, die während der ersten Doppelblind-Behandlungsphase Glycin erhielten, und jenen, die das Placebo erhielten.

**[0052]** Um die Behandlungsreaktion auf Glycin relativ zu dem Placebo zu beurteilen, wurden rmANOVA unter allen Patienten bei dem innerhalb einer Person liegenden Faktoren der Behandlungsphase (Glycin/Placebo) und der Behandlungswoche (0, 2, 4 oder 6) durchgeführt. Hochsignifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen wurden bei den negativen Symptomen und der allgemeinen Psychopathologie beobachtet, wie es durch signifikante zeitbezogene interaktive Behandlungswirkungen (significant treatment by time interactive effects) wiedergegeben wird, ohne entsprechende Verschlechterung der positiven Symptome (Tabelle 2). Wenn die Veränderungen in der allgemeinen Psychopathologie und den Gesamt-PANSS-Punktzahlen hinsichtlich Veränderungen bei der negativen Symptom-Punktzahl co-variiert (co-varied) wurden, wurden jedoch keine signifikanten Behandlungs- oder zeitbezogene Behandlungswirkungen (significant treatment or treatment by time effects) beobachtet, was darauf hindeutet, dass die Veränderungen in der allgemeinen Psychopathologie sekundär zu den Veränderungen bei den negativen Symptomen gewesen sein könnten. Signifikante Wirkungen von Glycin auf die Gesamt-PANSS-Punktzahl wurden ebenfalls beobachtet. Wie bei den allgemeinen Psychopathologiewirkungen waren die Veränderungen bei der Gesamt-PANSS-Punktzahl nach der Co-Variation

(covariation) hinsichtlich Veränderungen bei den negativen Symptomen nicht signifikant. Um die Möglichkeit zu beurteilen, dass die Behandlungsreihenfolge die Gesamtergebnisse beeinflusste, wurden die rmANOVA (Analysen) der Behandlungsphase- und Behandlungswoche-bezogenen negativen Symptome (negative symptoms by treatment phase and week) hinsichtlich der Behandlungsreihenfolge co-variiert. Die Signifikanz der zeitbezogenen Behandlungswirkung war ( $F(3,8) = 42,6$   $p < 0,0001$ ), was darauf hindeutet, dass die Ergebnisse nicht signifikant durch die Behandlungsreihenfolge beeinflusst wurden.

**[0053]** Die Analyse der Veränderung der Symptom-Punktzahlen zeigte, dass signifikante Verringerungen bei den negativen Symptomen bei Woche 2 der Glycin-Behandlungsphase sichtbar wurden und fortschreitend bis zur Beendigung der Glycin-Behandlung nach Woche 6 zunahmen (**Fig. 2**). Die mittlere prozentuale Verringerung bei den negativen Symptomen bei 6 Wochen war  $36,2 \pm 7,3$  %, verglichen mit den Werten vor der Glycin-Behandlung ( $5 = 0,22$ ,  $df = 10$ ,  $p < 0,0001$ ). Verminderungen bei der allgemeinen Psychopathologie wurden zuerst nach 4 Wochen der Glycin-Behandlung sichtbar und nahmen danach fortschreitend zu. Die mittlere Verringerung bei der allgemeinen Psychopathologie war  $23,5 \pm 10,5$  % ( $t = 7,41$ ,  $df = 10$ ,  $p < 0,0001$ ). Eine geringe Verringerung bei den positiven Symptomen wurde bei der Glycin-Behandlungsgruppe ebenfalls beobachtet ( $12,6 \pm 18,3$  %). Obwohl diese Wirkung im Vergleich zu den Werten vor der Präglycin-Behandlung signifikant war ( $t = 2,29$ ,  $df = 10$ ,  $p < 0,05$ ), waren die Veränderungen bei den positiven Symptomen am Ende von 6 Wochen Glycin-Behandlung nicht signifikant größer als die Veränderungen nach 6 Wochen des Placebos (**Fig. 2**). 8 von 11 Patienten hatten Abnahmen von 30 % oder mehr bei den negativen Symptomen bei PANSS und Abnahmen von 25 % oder mehr bei der Gesamt-PANSS-Punktzahl während der Behandlung mit Glycin. Keine Verminderungen bei den Symptomen jedweden Typs wurden während der Placebo-Behandlungsphase sichtbar und eine kleine aber signifikante Zunahme bei der allgemeinen Psychopathologie wurde bei Woche 4 des Placebo-Behandlungszeitraums beobachtet.

**[0054]** Weil 7 von 11 Patienten Glycin während der anfänglichen Doppelblind-Behandlung erhielten, war es möglich, das Maß, bis zu dem die Symptomverbesserung während des nachfolgenden Placebo-Behandlungszeitraums erhalten blieb (**Fig. 3**) zu bestimmen. Bei diesen 7 Patienten trat keine Veränderung bei den positiven Symptomen während irgendeiner Phase der Studie auf, wohingegen sich die negativen Symptome während der Glycin-Behandlungsphase signifikant verbesserten ( $F(3,4) = 45,7$ ,  $p = 0,001$ ) und danach ohne signifikante Verschlechterung während der nachfolgenden Placebo-Phase ( $F(3,4) = 1,86$ ,  $p = 0,28$ ) stabil blieben. In ähnlicher Weise verbesserte sich die allgemeine Psychopathologie während der Glycin-Behandlungsphase ( $F(3,4) = 19,2$ ,  $p < 0,01$ ) und blieb danach stabil ( $F(3,4) = 2,52$ ,  $p = 0,20$ ), was darauf hindeutet, dass die Verbesserungen, die während der Glycin-Behandlung beobachtet wurden, während der folgenden 8 Wochen des Studienzeitraums erhalten blieben.

#### 5-Faktoren-Analyse bei PANSS

**[0055]** Obwohl die herkömmliche Analyse bei PANSS die Symptome in positive, negative und allgemeine Gruppen bzw. Cluster einteilt, wurden alternative Analysen vorgeschlagen, die entweder 5 oder 7 Faktoren einschließen. Dieses 5-Faktoren-Modell unterteilt die Symptome in Gruppen, die mit positiv, negativ, kognitiv, Depression und Erregung bezeichnet werden. Um das Maß zu bestimmen, bis zu dem Glycin die Faktoren bzw. Dimensionen der Schizophrenie außer den positiven und negativen beeinflusst, wurde eine zweite Datenanalyse unter Verwendung der 5-Faktoren-Komponenten durchgeführt (**Fig. 4**). Wie bei der 3-Faktoren-Analyse wurde weder während der Glycin- noch während der Placebo-Behandlung eine signifikante Verringerung bei den positiven Symptomen bei PANSS beobachtet, während eine signifikante, fortschreitende Verbesserung während des Glycin- aber nicht während des Placebo-Behandlungszeitraums beobachtet wurde (zeitbezogene Behandlung (treatment by time) ( $F(3,8) = 19,5$   $p < 0,0001$ ). Unter Verwendung der 5-Faktoren-Analyse wurden jedoch auch signifikante Verringerungen bei Depression ( $F(3,8) = 7,23$ ,  $p < 0,02$ ) und den kognitiven Symptomen ( $F(3,8) = 4,74$ ,  $p < 0,05$ ) beobachtet. Verbesserungen bei Depression ( $F(3,5) = 2,13$ ,  $p = 0,22$ ) und kognitiver Beeinträchtigung ( $F(3,5) = 0,89$ ,  $p = 0,51$ ) blieben nach der Co-Variation hinsichtlich Veränderungen bei den negativen Symptomen nicht signifikant. Im Gegensatz dazu blieb die Wirkung von Glycin auf die negativen Symptome signifikant, sogar nach Co-Variation hinsichtlich Veränderungen bei kognitiver Beeinträchtigung oder Depression ( $F(3,5) = 6,8$ ,  $p = 0,032$ ). Die prozentuale Verringerung war am größten bei den negativen Symptomen ( $41,0 \pm 15,4$  % Abnahme gegenüber den Präglycin-Leveln,  $p < 0,0001$ ), gefolgt von Depression ( $23,0 \pm 17,9$  %,  $p = 0,002$ ) und kognitiver Beeinträchtigung ( $15,2 \pm 13,5$  %,  $p = 0,004$ ). Die Verringerungen bei Erregung ( $11,9 \pm 26,3$  %,  $p = 0,17$ ) und den positiven Symptomen ( $9,4 \pm 20,5$  %,  $p = 0,16$ ) erreichten keine statistische Signifikanz.

Tabelle 1 – Mittelwert (Standardabweichung) der 3-Faktoren-PANSS-Punktzahlen ("3 mean (sd) PANSS factor scores") während der Basislinie vor der Studie

Faktor	Woche -2	Woche 0
Positive Symptome	23,1 (3,6)	23,6 (3,2)
Negative Symptome	35,6 (3,2)	37,0 (6,5)
Allgemeine Pathologie	44,9 (13,2)	45,5 (13,4)
Gesamt-PANSS-Punktzahl	103,6 (20,6)	105,5 (18,9)

Tabelle 2 – 3-Faktoren-PANSS-Punktzahlen während der Doppelblind-Behandlung mit Glycin (60 g/Tag)

PANSS-Faktor-Punktzahlen – Mittelwert (Standardabweichung)						Statistikergebnisse (rmANOVA)		
PANSS	Behandlung	Behandlung	Woche			Behandlung	Zeit	Behandlung x Zeit
positiv	Glycin	24,6	23,7	22,6	21,0	F=3,38	F=2,25	F=0,85
	Placebo	20,6	20,2	21,5	20,9			
negativ	Glycin	37,0	33,5	28,7	24,2	F=2,20	F=41,1	F=42,5
	Placebo	27,8	27,1	27,4	26,9			
Allgemein	Glycin	46,5	44,6	40,2	35,4	F=1,22	F=4,55	F=12,1
	Placebo	38,1	38,6	41,8	40,5			
Gesamt-PANSS	Glycin	108,1	101,8	91,7	80,6	F=2,93	F=16,6	F=13,4
	Placebo	86,6	85,9	90,6	88,3			

## Studie #3 – Javitt und Frusciante, wie oben

**[0056]** Glycyldodecylamid (GDA) ist ein Glycin-Derivat, das zuerst 1986 beschrieben wurde (Literaturzitat 20). Es wurde zu dieser Zeit gezeigt, dass es signifikant leistungsfähiger als Glycin beim Rückgängigmachen von PCP-induzierter Hyperaktivität ist. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass eine GDA-Verabreichung nicht zu erhöhten Glycin-Spiegeln im gesamten Hirn führt, was darauf hindeutet, dass GDA nicht als Glycin-Precursor diene. Zu dieser Zeit war kein Mechanismus für GDA-induzierte Inhibierung von PCP-induzierter Hyperaktivität postuliert.

**[0057]** Diese Studie wurde unternommen, um die Möglichkeit zu untersuchen, dass GDA PCP-induzierte Hyperaktivität durch Blockieren der Glycin-Wiederaufnahme im Hirn rückgängig macht, wodurch die Glycin-Spiegel in der unmittelbaren Umgebung von NMDA-Rezeptoren erhöht werden. Obgleich sie auf der Beobachtung basiert, dass GDA PCP-induzierte Hyperaktivität inhibiert, ohne die Glycin-Level im gesamten Hirn zu erhöhen, ist diese Hypothese aus der früheren Literatur nicht offensichtlich. Für die Glycin-Aufnahme-Studien wurden synaptosomale  $P_2$ -Fraktionen aus dem Kortex erwachsener Sprague-Dawley-Ratten präpariert und in künstlichem ZSF suspendiert. Die Aufnahme von 100 nM [ $^3$ H]-Glycin wurde bei 25 °C für die angegebene Zeitdauer in Gegenwart der angegebenen Liganden gemessen. Die Inkubation wurde durch Filtration unter vermindertem Druck beendet. Die Aufnahme war für mindestens die ersten 10 min der Inkubation linear ([Fig. 10](#)). Ein scheinbares Plateau wurde bei 30 min erreicht, ohne signifikante Erhöhung bei der Bindung zwischen 30 und 60 min. Die kinetischen Bindungsparameter wurden mittels nicht-linearer Regression bestimmt. Bei allen Aufnahmekurven wurde bestimmt, dass sie erster Ordnung sind. Der mittlere  $t_{1/2}$ -Wert betrug  $9,7 \pm 0,7$  min. Der  $IC_{50}$ -Wert für die Inhibierung der [ $^3$ H]-Glycin-Aufnahme bei aktivitätsfreiem bzw. kaltem Glycin war  $78,7 \pm 37,7$   $\mu$ M. Die spezifische [ $^3$ H]-Glycin-Aufnahme wurde in Abwesenheit von zugefügtem  $Na^+/Cl^-$  aufgehoben.

**[0058]** Inhibierungsstudien wurden nach 5-minütiger Inkubation in Abwesenheit und bei Vorhandensein von GDA-Konzentrationen zwischen 0,1 und 10 mM durchgeführt ([Fig. 11](#)). Verschiedene Vergleichsmittel wurden ebenfalls getestet, einschließlich (1) Sarcosin, ein bekannter hochleistungsfähiger Glycin-Aufnahme-Antagonist, und (2) Glycinethylester (GEE) und Glycinmethylester (GME), Mittel mit bekannter geringer Affinität für die kortikale Glycin-Aufnahmestelle (cortical glycine uptake site) (Literaturzitat 18). Die Rangfolge der Leistungsfähigkeit bei der Inhibierung der Glycin-Aufnahme war Glycin > Sarcosin > GDA > GEE > GME. Sowohl Glycinamid als auch D-Serin, die als Glycin-Precursoren wirken, zeigten  $IC_{50}$ -Werte von > 10 mM. Die Wirkungen von GDA und Sarcosin blieben signifikant während des 30-minütigen Inkubationszeitraums. GDA- und Sarcosin-Konzentrationen von 1 mM verringerten signifikant ( $p < 0,05$ ) den maximalen Level der [ $^3$ H]-Glycin-Aufnahme.

me um  $29 \pm 7$  bzw.  $72 \pm 3$  % ([Fig. 11](#)). 5 mM GDA verringerte die maximale [ $^3$ H]-Glycin-Aufnahme um  $51 \pm 13,3$ . Die Wirkungen dieser Mittel auf die Geschwindigkeitskonstante der Glycin-Aufnahme waren nicht signifikant, obwohl die  $t_{1/2}$ -Werte in Gegenwart von sowohl GDA ( $7,9 \pm 2,9 \text{ min}^{-1}$ ) als auch Sarcosin ( $6,3 \pm 1,9 \text{ min}^{-1}$ ) etwas niedriger waren als unter Basislinienbedingungen. Da die wirksame GDA-Konzentration bei Verhaltensstudien etwa  $0,3 \text{ mmol/kg}$  ist, zeigen diese Studien, dass GDA in einer Konzentration, ähnlich derjenigen, die in Verhaltensstudien erhalten werden kann, als Glycin-Aufnahme-Antagonist wirkt.

**[0059]** Potentielle direkte Agonisten-ähnliche Wirkungen von GDA an der Glycin-Stelle des NMDA-Rezeptor-Komplexes wurden unter Verwendung von PCP-Rezeptor-Bindung als einem funktionellen Test der NMDA-Rezeptor-Aktivierung ausgeschlossen. In diesem Assay stimulieren Glycin-ähnliche Mittel die Bindung von [ $^3$ H]MK-801 (erhältlich von Merck) in Gegenwart, aber nicht in Abwesenheit, eines NMDA-Agonisten (GLU, welches eine Abkürzung für Glutamat ist). Die Assays wurden unter Verwendung roher bzw. nicht weiterverarbeiteter synaptischer Membranen durchgeführt, die aus Kortex und Hippocampus von Ratten präpariert wurden und 15 min lang in 5 mM TRIS-Acetatpuffer (pH 7,4) in Gegenwart von 1 nM [ $^3$ H]MK-801 und den bezeichneten Liganden inkubiert wurden. Die Inkubation wurde durch Filtration unter vermindertem Druck durch Whatman GF/B-Filter beendet. Die nicht-spezifische Bindung wurde in Gegenwart von 10  $\mu\text{M}$  MK-801 bestimmt. Eine Inkubation mit GLU allein führte zu einer 9-fachen Zunahme bei der Bindung, verglichen mit den Kontrollbedingungen (Javit und Frusciante, im Druck). Die Inkubation mit GLU und Glycin führte zu einer hochsignifikanten 22-fachen Erhöhung verglichen den Kontrollbedingungen und einer signifikanten 2,5-fachen Erhöhung verglichen mit GLU allein. Die Bindung in Gegenwart einer Kombination von GLU und GDA war vergleichbar mit der Bindung in Gegenwart von GLU allein.

**[0060]** Die Spezifität des Glycin-Aufnahme-Antagonismus durch GDA wurde durch Bewerten der Wirkungen von Glycin, GCA und GDA auf die Aufnahme von GABA (gamma-Aminobuttersäure) und GLU untersucht. Die Verfahren waren die gleichen wie bei dem Glycin-Aufnahme-Assay mit der Ausnahme, dass Konzentrationen von 10 nM von [ $^3$ H]GABA oder L-[ $^3$ H]GLU anstelle von [ $^3$ H]-Glycin eingesetzt wurden. L-trans-Pyrrolidin-2,4-dicarbonsäure (L-PDC) und Nipicotinsäure wurden als aktive Kontrollen für den GLU- bzw. GABA-Aufnahme-Assay verwendet. Im Gegensatz zu seinen Wirkungen auf die [ $^3$ H]-Glycin-Aufnahme erhöhte GDA signifikant die Aufnahme von [ $^3$ H]GLU und [ $^3$ H]GABA. Da die Aktivierung der Glycin-Transporter im Hirn die presynaptische GLU- und GABA-Freisetzung bestimmt, ist die Potenzierung der GLU- und GABA-Aufnahme eine erwartete in vitro-Konsequenz der Glycin-Wiederaufnahme-Inhibierung (Javit und Frusciante, im Druck).

**[0061]** Eine nachfolgende Studie untersuchte die Rangfolge der Leistungsfähigkeit mehrerer GDA-ähnlicher Verbindungen hinsichtlich des (1) Inhibierens der Glycin-Aufnahme und (2) Antagonisierens von PCP-induzierter Hyperaktivität bei Nagern. Für diese Studie wurden mehrere zusätzliche Verbindungen synthetisiert, einschließlich Glycyltriscadecylamid (GTA), Glycylundecylamid (GUA) und Glycylhexylamid (GHA). Diese Verbindungen sind Glycinamid-Derivate, die 13, 11 bzw. 6 Kohlenstoffatome enthalten, die an das Amid gebunden sind, im Gegensatz zu GDA, das 12 Kohlenstoffe enthält. Bei GTA wurde festgestellt, dass es sowohl beim Inhibieren von PCP-induzierter Hyperaktivität als auch beim Inhibieren der Glycin-Aufnahme ([Fig. 8](#), [Fig. 9](#)) leistungsfähiger als GDA ist. GUA war in beiden Assays weniger wirksam. Bei GHA, das als letztes synthetisiert wurde, wurde festgestellt, dass es etwa 20-fach weniger leistungsfähig beim Inhibieren der Glycin-Aufnahme ([Fig. 12](#)) ist als GDA.

**[0062]** Von dieser Verbindung wurde zuvor gezeigt, dass sie beim Blockieren von PCP-induzierter Hyperaktivität in Dosen von bis zu  $0,15 \text{ g/kg}$  unwirksam ist (Literaturzitat 20).

**[0063]** In einem kürzlich erstellten Experiment wurde auch die Wirkung von GDA auf Amphetamin-induzierte Hyperaktivität als Kontrollbedingung beurteilt. Derzeit erhältliche antipsychotische Mittel, die ihre klinischen Wirkungen primär durch Blockieren von Dopamin-Rezeptoren ausüben, können PCP-induzierte Hyperaktivität bei Nagern rückgängig machen. Jedoch sind sie weniger wirksam beim Blockieren von PCP-induzierter Hyperaktivität als von Hyperaktivität, die durch Amphetamin induziert wird (Literaturzitat 16). Diese Studie beurteilte somit die Wirkungen von GDA auf Amphetamin-induzierte Hyperaktivität. Eine GDA-Dosis ( $0,05 \text{ g/kg}$ ), die PCP-induzierte Hyperaktivität wirksam und signifikant ( $t = 3,30$ ,  $p = 0,001$ ) inhibierte, inhibierte nicht signifikant durch Amphetamin induzierte Hyperaktivität ( $t = 0,59$ , NS) ([Fig. 13](#)).

**[0064]** Von Glycin wurde zuvor gezeigt, dass es Amphetamin-induzierte Hyperaktivität nicht inhibiert (Daten nicht gezeigt). Diese Befunde stützen somit das Konzept, dass GDA PCP-induzierte Hyperaktivität über einen Mechanismus inhibiert, der von dem der gegenwärtig erhältlichen antipsychotischen Mittel verschieden ist.

**[0065]** Zusammenfassend zeigt dieses Beispiel, dass GDA die Glycin-Aufnahme inhibiert und dass eine Do-

sis von 0,05 g/kg GDA ein ähnliches Maß an Inhibierung von PCP-induzierter Hyperaktivität induziert wie eine Dosis von 0,8 g/kg Glycin, selbst wenn von dieser GDA-Dosis bekannt ist, dass sie nicht zu Erhöhungen der Glycin-Spiegel im gesamten Hirn führt (obwohl sie die Glycin-Spiegel in ausgewählten Hirn-Kompartments erhöhen kann). Bei Dosen, die beim Blockieren der Glycin-Aufnahme wirksam sind, bindet GDA nicht an NMDA-Rezeptoren, oder inhibiert die Aufnahme anderer Aminosäure-Neurotransmitter. GDA-ähnliche Verbindungen inhibieren eine PCP-induzierte Hyperaktivität proportional zu ihrer Leistungsfähigkeit beim Blockieren der kortikalen Glycin-Aufnahme, und eine GDA-ähnliche Verbindung, von der bekannt ist, dass sie relativ unwirksam beim Blockieren PCP-induzierter Hyperaktivität ist (Glycylhexylamid), ist ebenfalls relativ unwirksam beim Blockieren der Glycin-Aufnahme. GDA blockiert auch nicht Amphetamin-induzierte Hyperaktivität bei einer Dosis, die wirksam beim Blockieren PCP-induzierter Hyperaktivität ist. Diese Befunde stellen die erste Demonstration bereit, dass Mittel, die die Glycin-Aufnahme blockieren, zu einer verhaltensbezogenen (behaviorally) signifikanten Steigerung der NMDA-Rezeptor-vermittelten Neurotransmission im Hirn führen. Angesichts des neuesten klinischen Befunds, dass Glycin zu einer signifikanten Besserung bei den Symptomen von Schizophrenie führt, wenn es in Dosen gegeben wird, die jenen ähnlich sind, die PCP-induzierte Hyperaktivität bei Nagern inhibieren, weisen die vorliegenden Befunde darauf hin, dass GDA und andere Verbindungen, die die Glycin-Aufnahme im Hirn inhibieren, bei der Behandlung von Schizophrenie und anderen psychotischen Störungen wirksam sein werden.

#### LITERATURZITATE

1. Andreasen N (1989): The scale for the assessment of negative symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatry* 155 (suppl. 7): 49–52
2. Costa J, Khaled E, Sramek J, Bunney W Jr, Potkin SG (1990): An open trial of glycine as an adjunct to neuroleptics in chronic treatment-refractory schizophrenics. *J Clin Psychopharmacol* 10: 71–72.
3. D'Souza DC, Morrissey K, Abi-Saab D, Damon D, Gil R, Bennett A, Krystal JH (1995): Intravenous glycine and oral D-cycloserine effects on CSF amino acids, plasma hormones, and behavior in healthy humans: Implications for schizophrenia. *Schiz Res* 15: 147, 1995.
4. Hariharan M, Naga S, VanNoord T (1993): Systematic approach to the development of plasma amino acid analyses by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection with precolumn derivatization using phenyl isothiocyanate. *J Chromatogr* 621: 15–22.
5. Javitt DC and Zukin SR (1991): Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 148: 1301–1308.
6. Javitt DC, Zylberman I, Zukin SR, Heresco-Levy U, Lindenmayer JP (1994): Amelioration of negative symptoms in schizophrenia by glycine. *Am J Psychiatry* 151: 1234–1236.
7. Johnson JW, Ascher P. Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons. *Nature*. 325: 529–31, 1987.
8. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987): The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schiz Bull* 13: 261–276.
9. Leiderman Eduardo, Zylberman Ilana, Zukin Stephen R., Cooper Thomas B, Javitt Daniel C. (1996): Preliminary Investigation of High-Dose Oral Glycine on Serum Levels and Negative Symptoms in Schizophrenia: An Open-label Trial. *Biol Psychiatry* 39: 213–215.
10. Potkin SG, Costa J, Roy S, Sramek J, Jin Y, Gulasekaram B (1992): Glycine in the treatment of schizophrenia – theory and preliminary results, in *Novel Antipsychotic Drugs* (pp. 179–188). Editiert von Meltzer HY, New York, Raven Press.
11. Rosse RB, Theut SK, Banay-Schwartz M, Leighton M, Scarcella E, Cohen CG, Deutsch SI (1989): Glycine adjuvant therapy to conventional neuroleptic treatment in schizophrenia: an open-label, pilot study. *Clin Neuropharmacol* 12: 416–24.
12. Waziri R (1989): Glycine therapy of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1988, 23: 210–211 [letter].
13. Toth Eugene, Weiss Benjamine, Banay-Schwartz Miriam, Lajtha Abel (1986): Effect of Glycine Derivatives on Behavioral Changes induced by 3-Mercaptopropionic Acid or Phencyclidine in Mice. 11: 1–8.
14. Javitt, D.C. (1987): Negative Schizophrenia Symptomatology and the PCP Model of Schizophrenia, *Hillside Journal of Clinical Psychiatry*, 9, 12–35.
15. Guastella J, Brecha N, Weigmann C, Lester HA, Davidson N (1992) Cloning, expression, and localization of a rat brain high-affinity glycine transporter. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 7189–7193.
16. Jackson DM, Johansson C, Lindgren L-M, Bengtsson A (1994) Dopamine receptor antagonists block amphetamine- and phencyclidine-induced motor stimulation in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 48: 465–471.
17. Liu Q-R, Lopez-Corcuera B, Mandiyan S, Nelson H, Nelson N (1993) Cloning and expression of a spinal cord- and brain-specific glycine transporter with novel structural features. *J Biol Chem* 1993; 268: 22802–22808.
18. Smith KE, Borden LA, Hartig PR, Branchek T, Weinshank RL (1992) Cloning and expression of a glycine

transporter reveal colocalization with NMDA receptors. Neuron 8: 927–935.

19. Tanii Y, Nishikawa T, Hashimoto A, Takahashi K (1994) Stereoselective antagonism by enantiomers of alanine and serine of phencyclidine-induced hyperactivity, stereotypy and ataxia in the rat. J Pharmacol Exp Ther 269: 1040–1048

20. Toth E, Lajtha A (1986) Antagonism of phencyclidine-induced hyperactivity by glycine in mice. Neurochem Res 11: 393–400.

21. Zafra F, Aragon C, Olivares L, Danbolt NC, Gimenez C, Storm-Mathisen J (1995) Glycine transporters are differentially expressed among CNS cells. J Neurosci 15: 3952–3969.

**[0066]** Aus dem obigen kann die Wirksamkeit dieser Erfindung beim Behandeln von Symptomen von Schizophrenie gesehen werden.

**[0067]** Der Fachmann wird in der Lage sein, andere natürlich auftretende und synthetische, d.h. mit gegenwärtig bekannten chemischen Strukturen, Glycin-Aufnahme-Antagonisten zur Verwendung beim Bereitstellen einer antipsychotischen Wirkung auszuwählen.

### Patentansprüche

1. Verwendung eines Glycin-Aufnahme-Antagonisten zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung eines menschlichen Patienten, der eine Psychose hat.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Psychose mit einer Krankheit assoziiert ist.

3. Verwendung nach Anspruch 2, wobei die Krankheit eine typische Depression, manisch-depressive (bipolare) Störung, Alzheimersche Krankheit oder ein posttraumatisches Stresssyndrom ist.

4. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Psychose mit einer Arzneimittelvergiftung assoziiert ist.

5. Verwendung nach Anspruch 4, wobei das Arzneimittel ein dissoziatives Anästhetikum oder ein Psychostimulans ist.

6. Verwendung eines Glycin-Aufnahme-Antagonisten zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Schizophrenie bei einem menschlichen Patienten.

7. Verwendung nach Anspruch 6, wobei auch ein antipsychotisches Arzneimittel bei der Behandlung an den Patienten verabreicht wird.

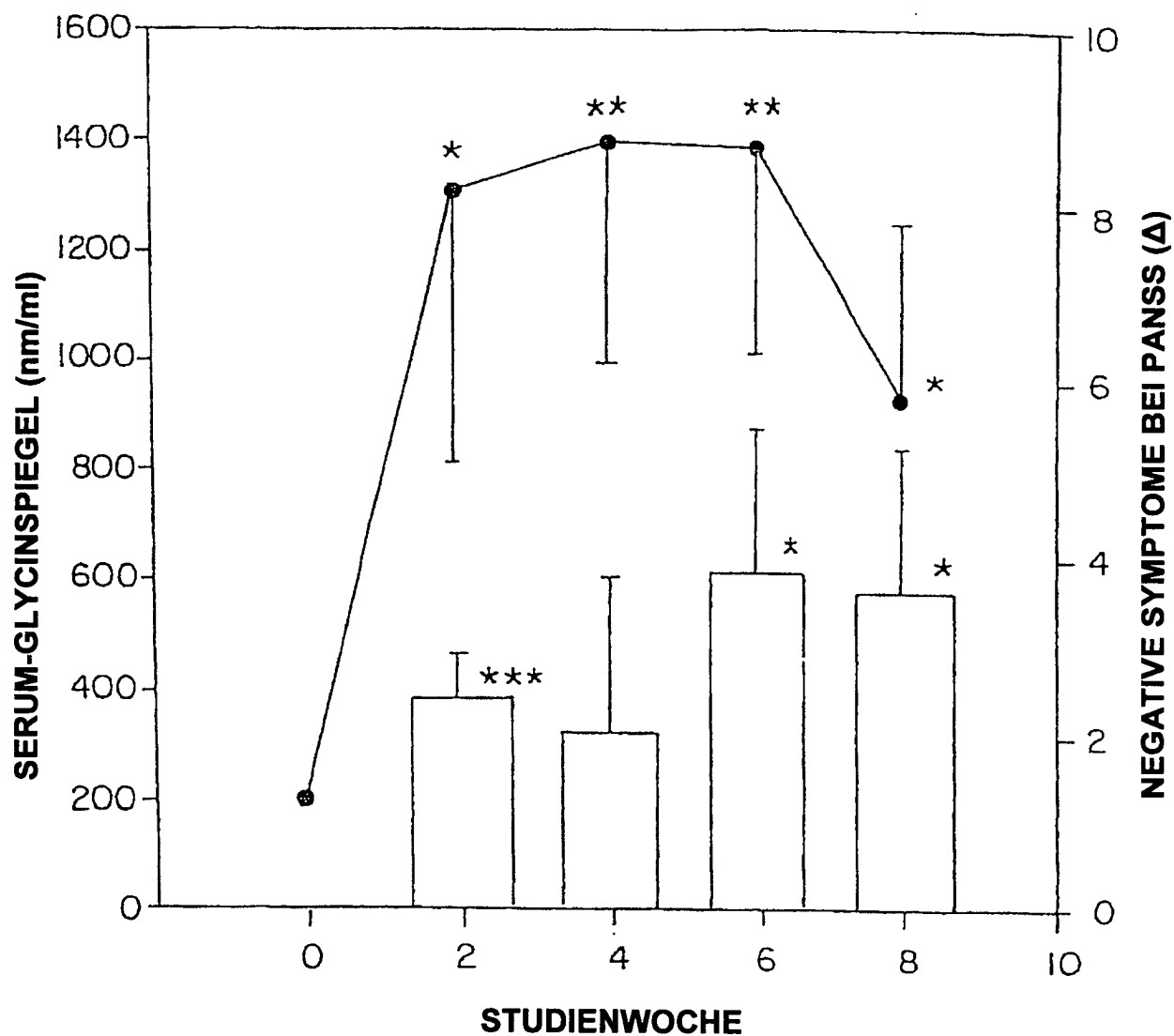
8. Verwendung nach Anspruch 7, wobei das antipsychotische Arzneimittel ein neuroleptisches Arzneimittel ist.

9. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 oder 6, wobei der Antagonist eine GLYT1- oder GLYT2-vermittelte Glycin-Aufnahme hemmt.

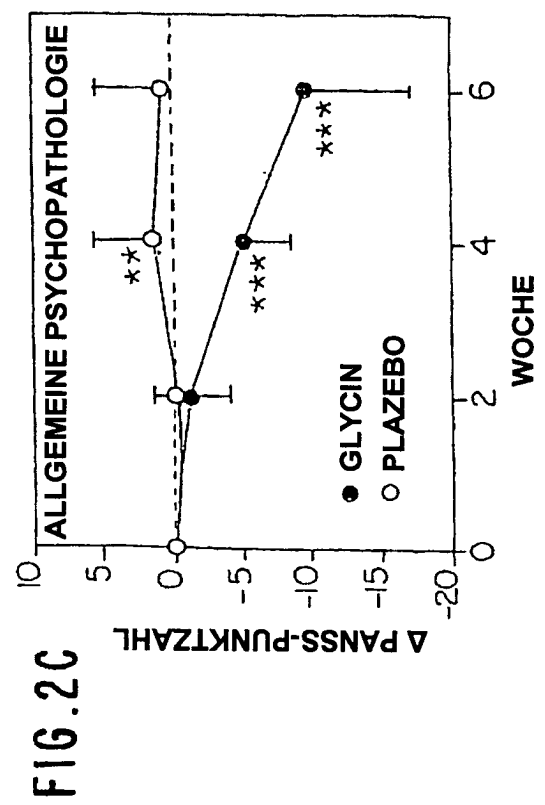
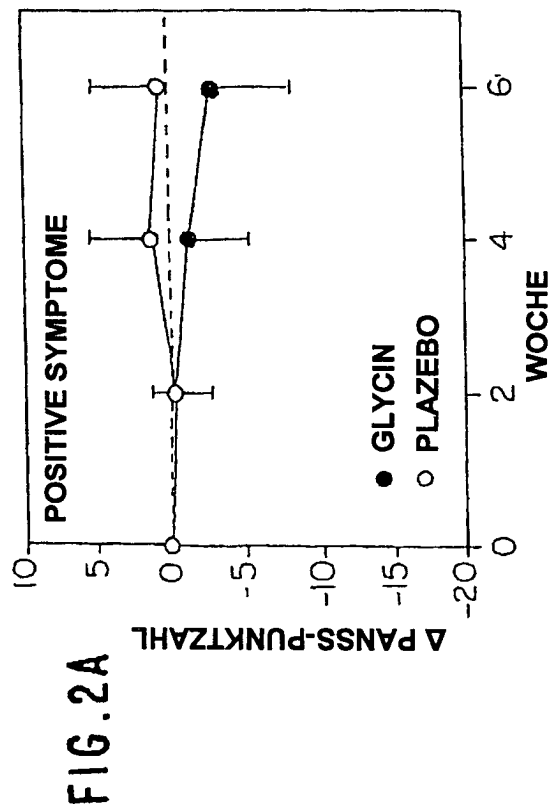
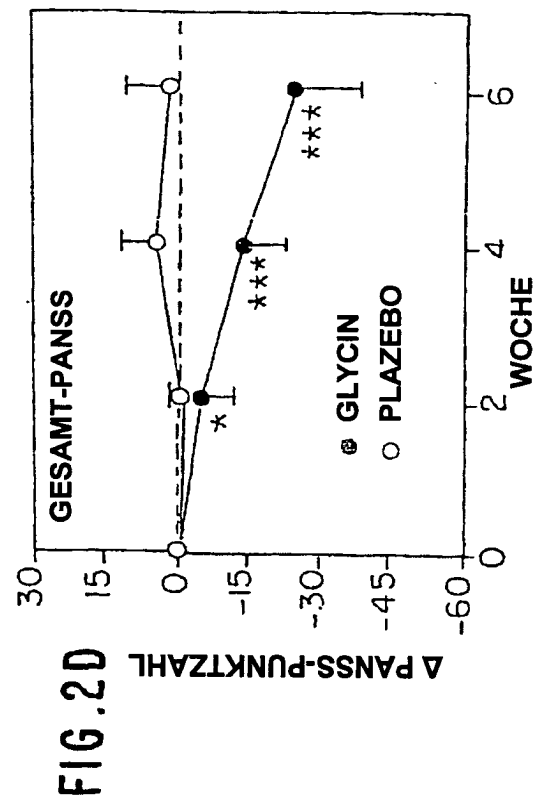
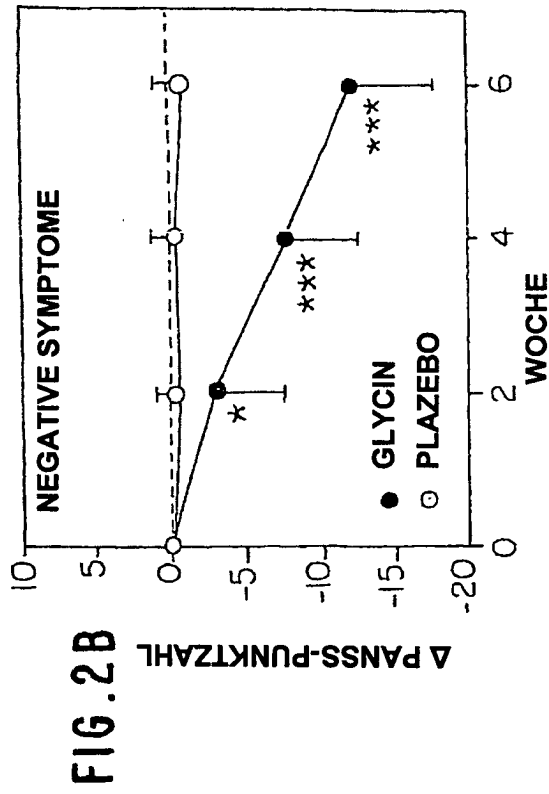
Es folgen 13 Blatt Zeichnungen



**WIRKUNG VON 0,8 mg/kg TAG PO GLYCIN  
AUF DIE SERUMSPIEGEL UND DIE PANSS-BEWERTUNGEN**



**FIG. 1**



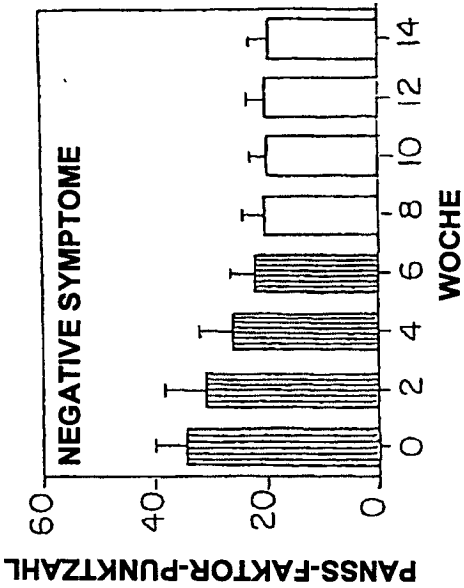


FIG. 3B

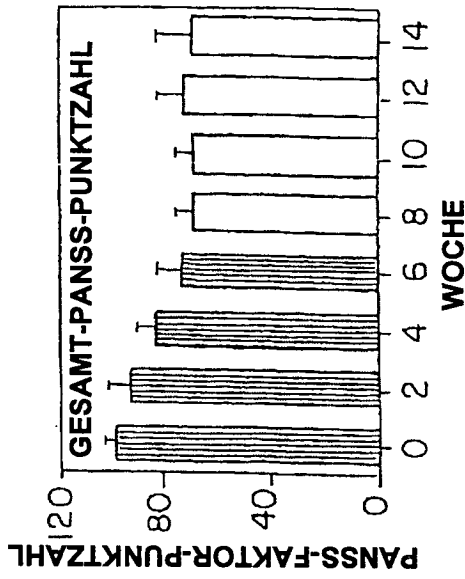


FIG. 3D

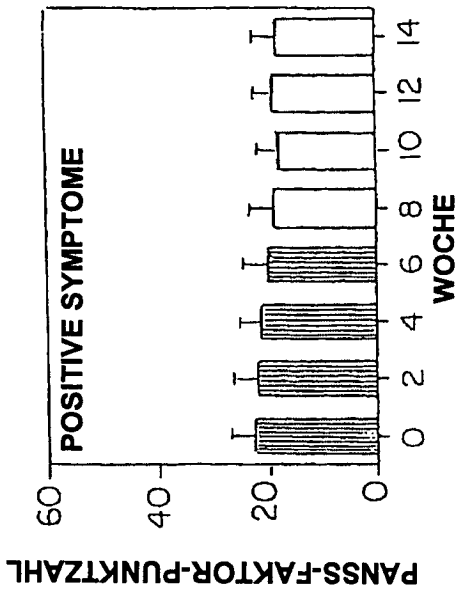


FIG. 3A

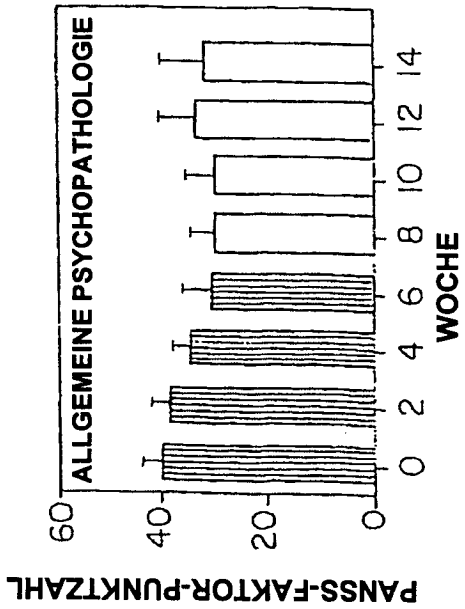
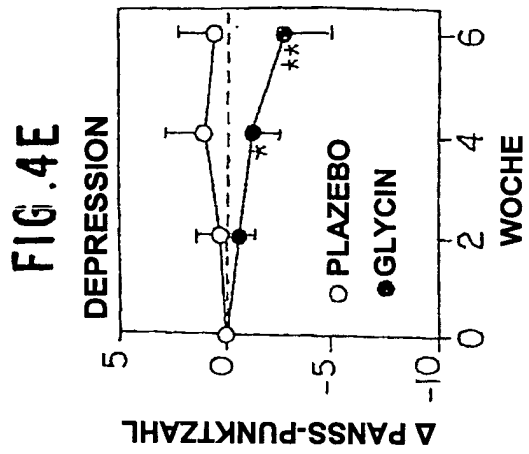
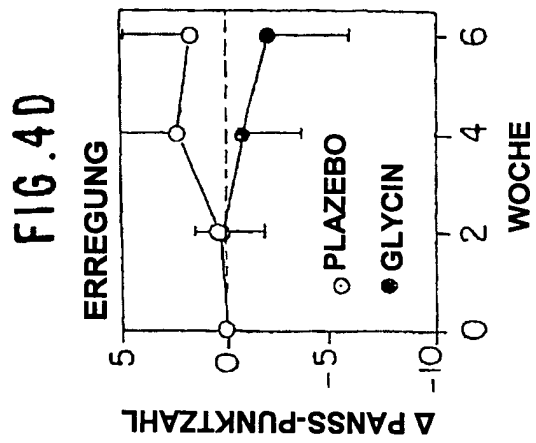
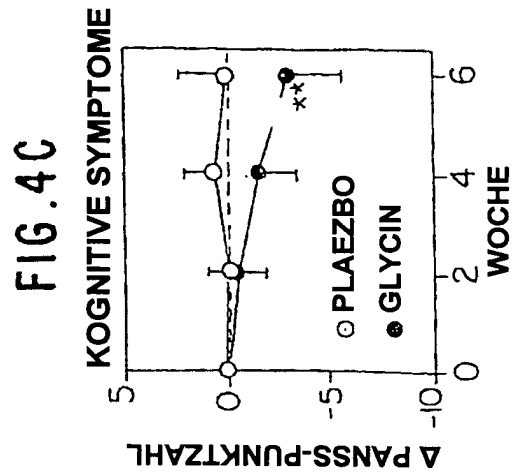
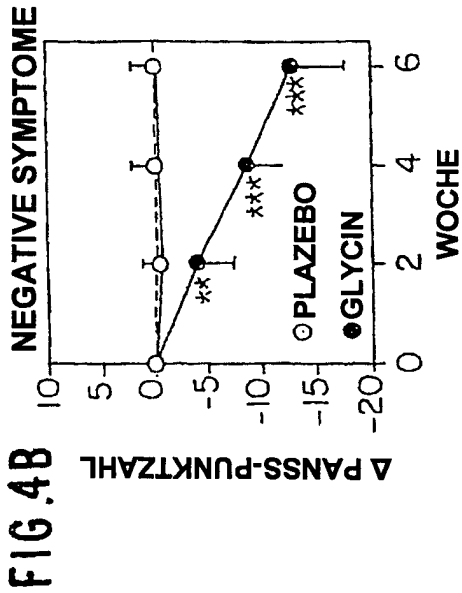
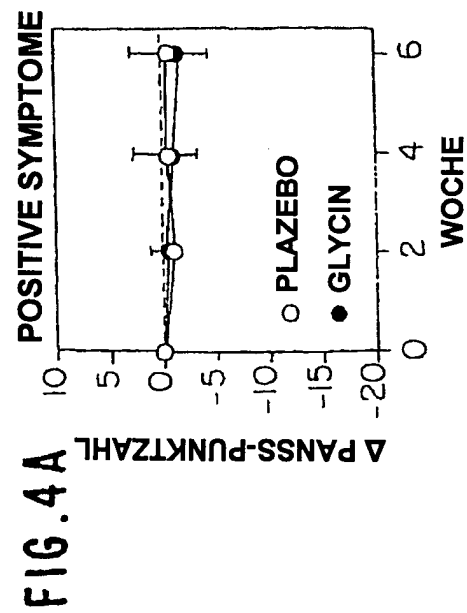
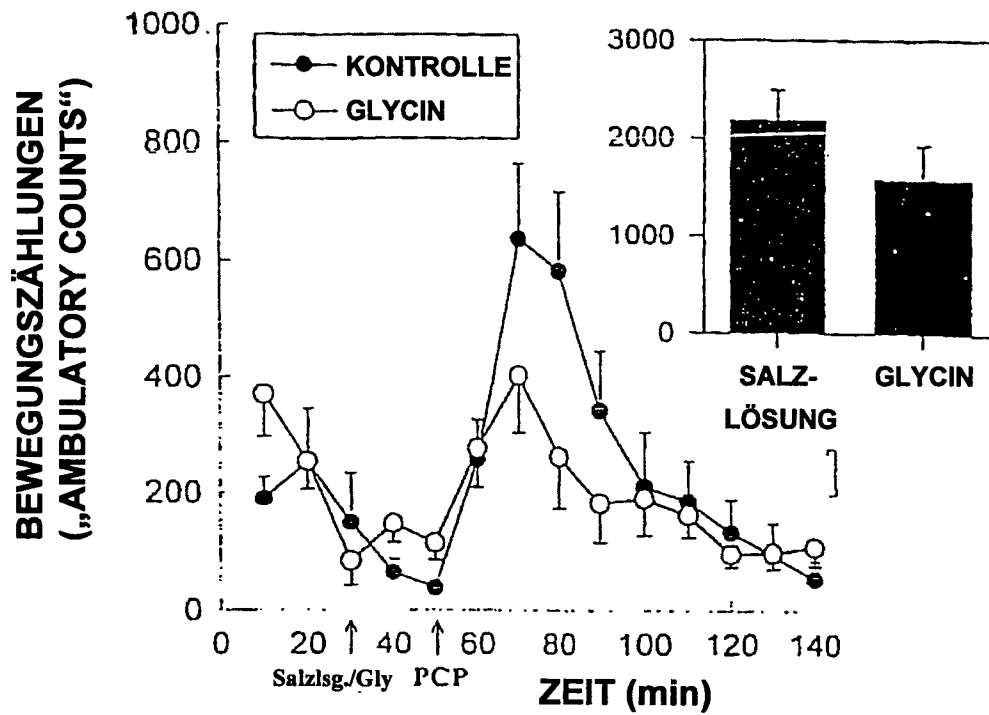


FIG. 3C

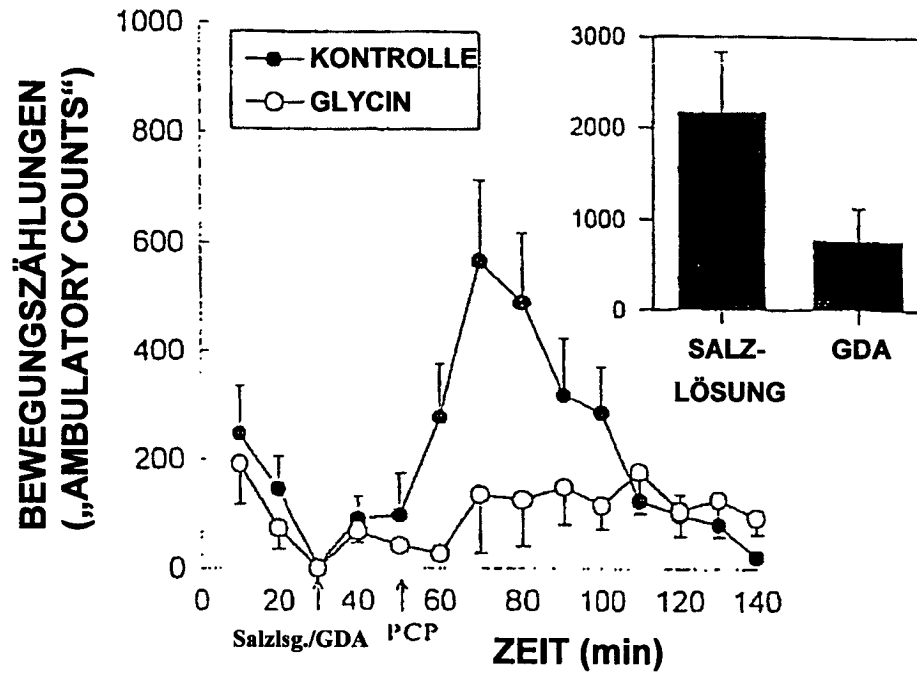


PCP 5 mg/kg  $\pm$  800 mg/kg Glycin, männliche BALB/c-Mäuse



FIGUR 5

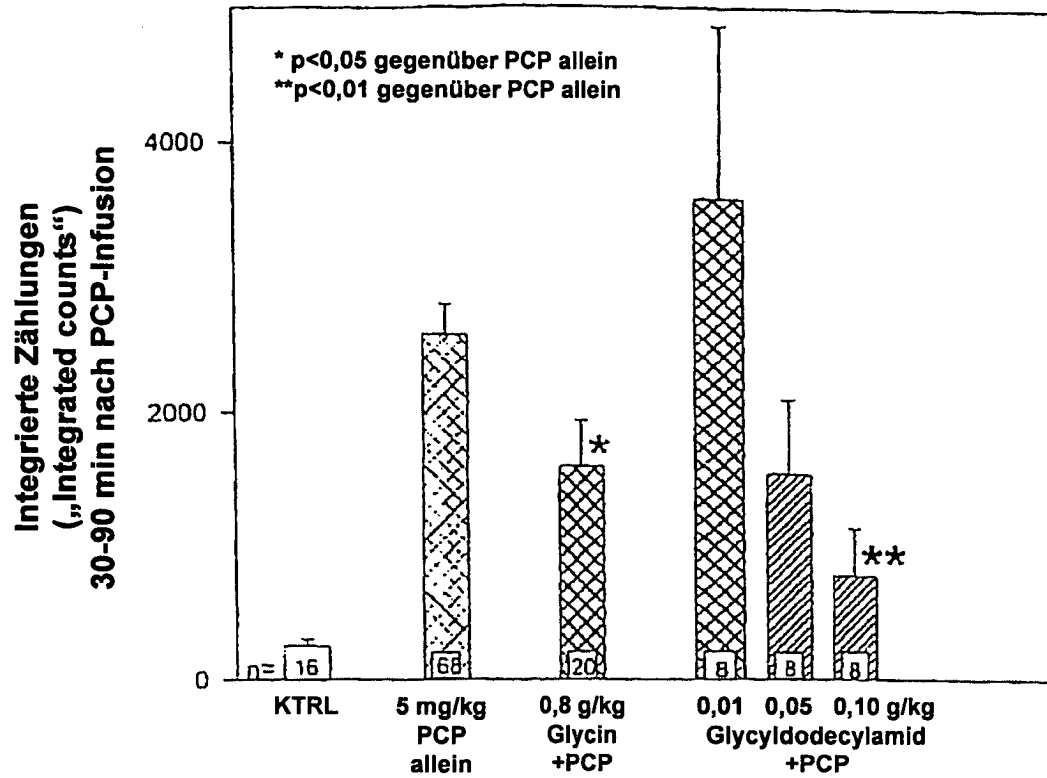
PCP 5 mg/kg  $\pm$  800 mg/kg Glycyldodecylamid, männliche BALB/c-Mäuse



FIGUR 6

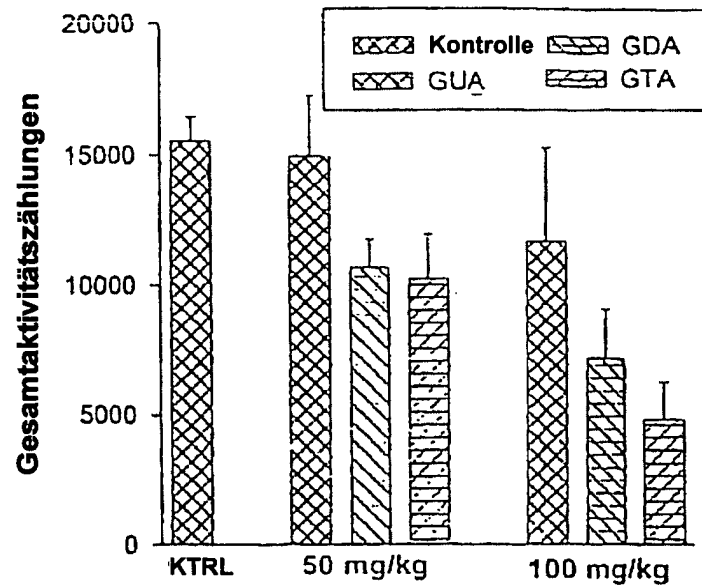


# WIRKUNG VON GLYCINERGEN MITTELN AUF PCP-INDUZIERTE HYPERAKTIVITÄT BEI NAGERN

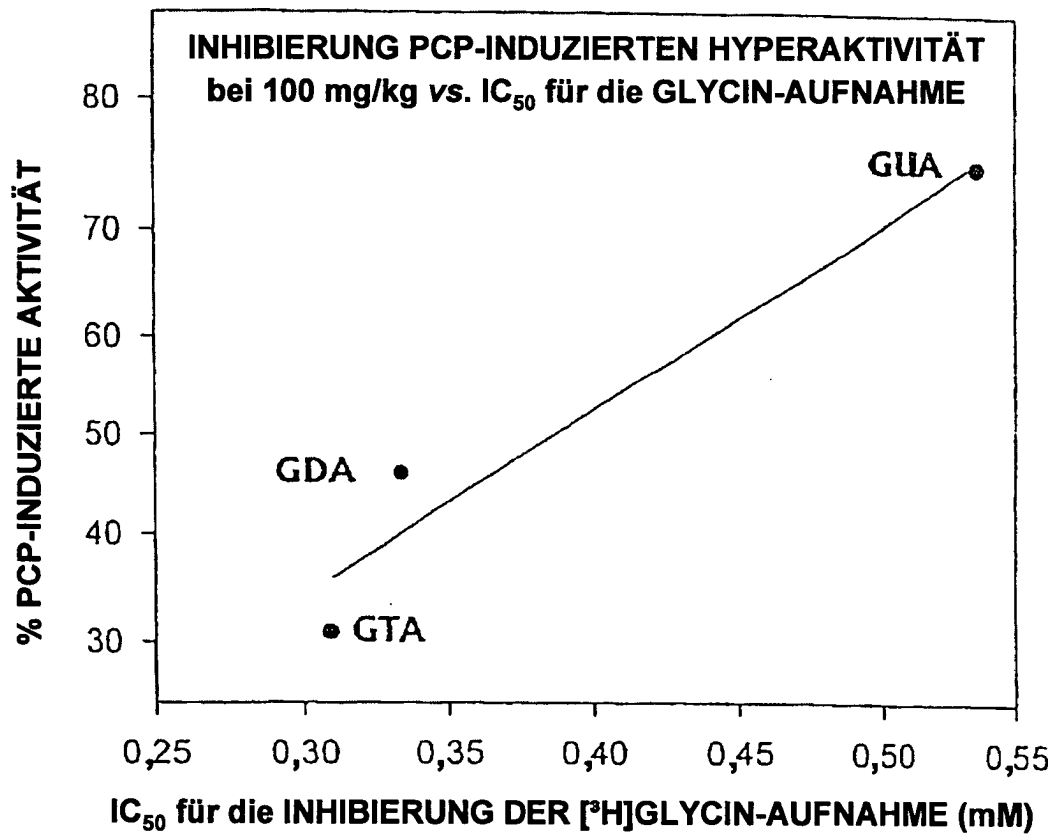


FIGUR 7

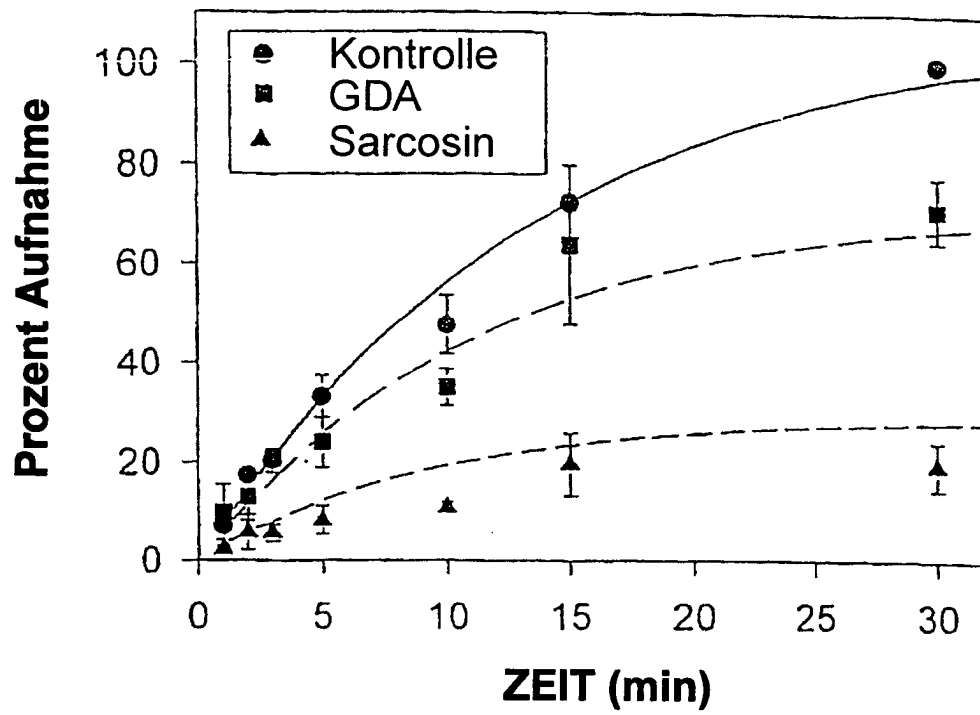
**PCP-induzierte Hyperaktivität bei Mäusen  
0-90 min nach PCP (5 mg/kg, sc)**



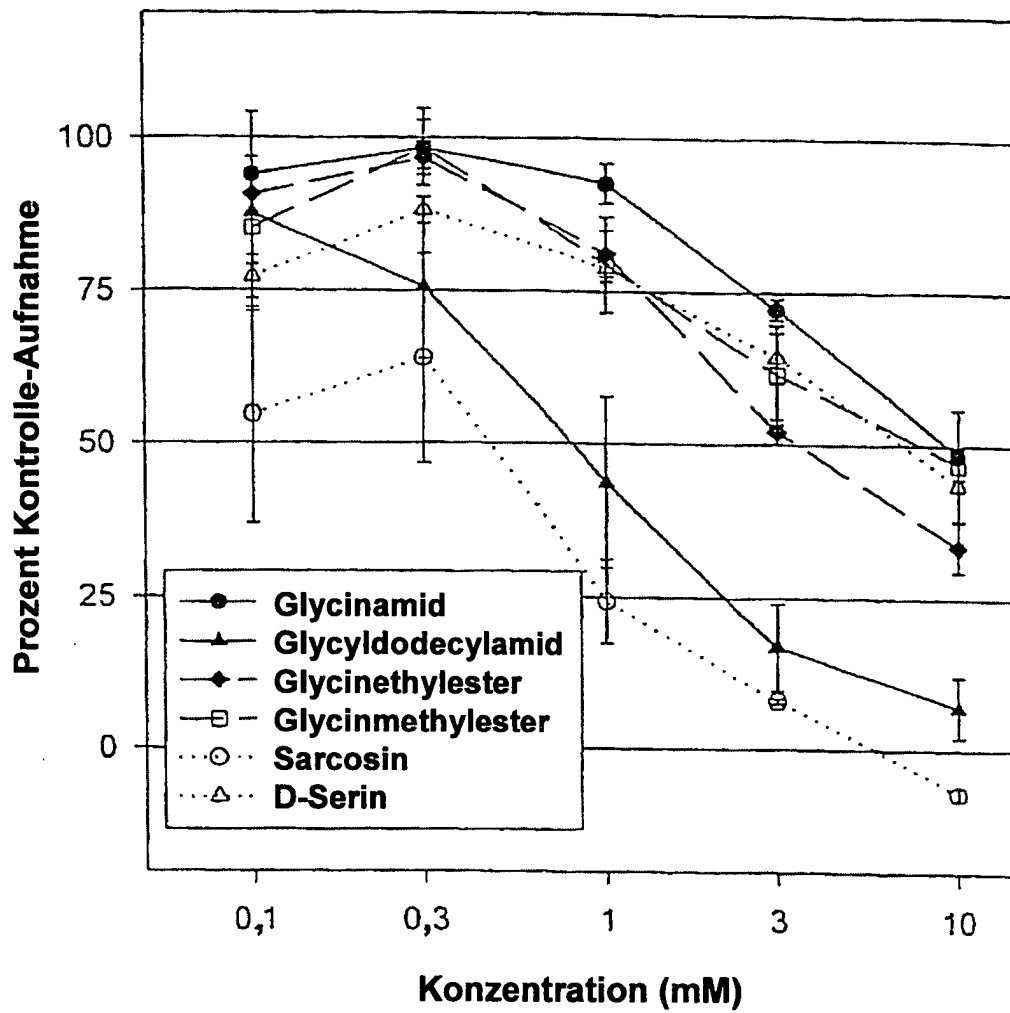
**FIGUR 8**



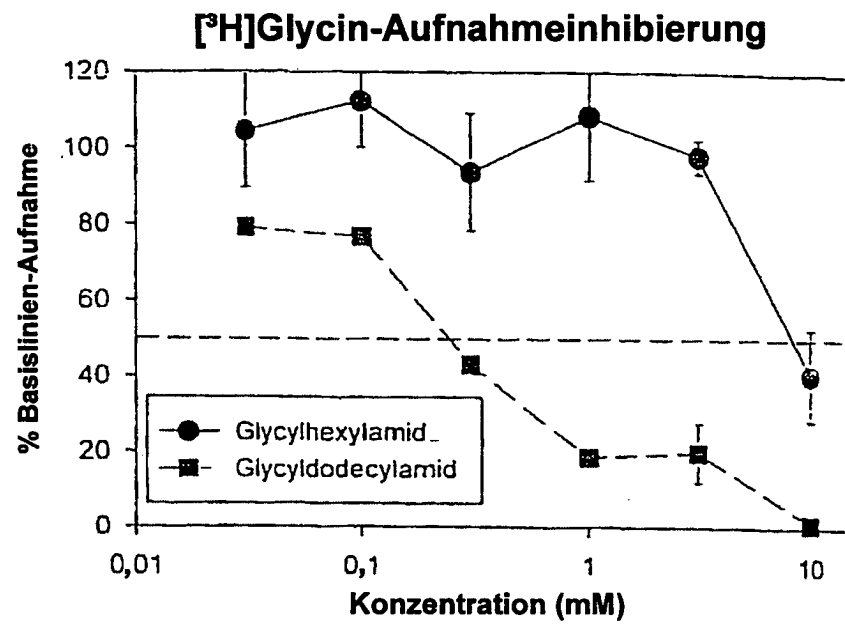
FIGUR 9



FIGUR 10



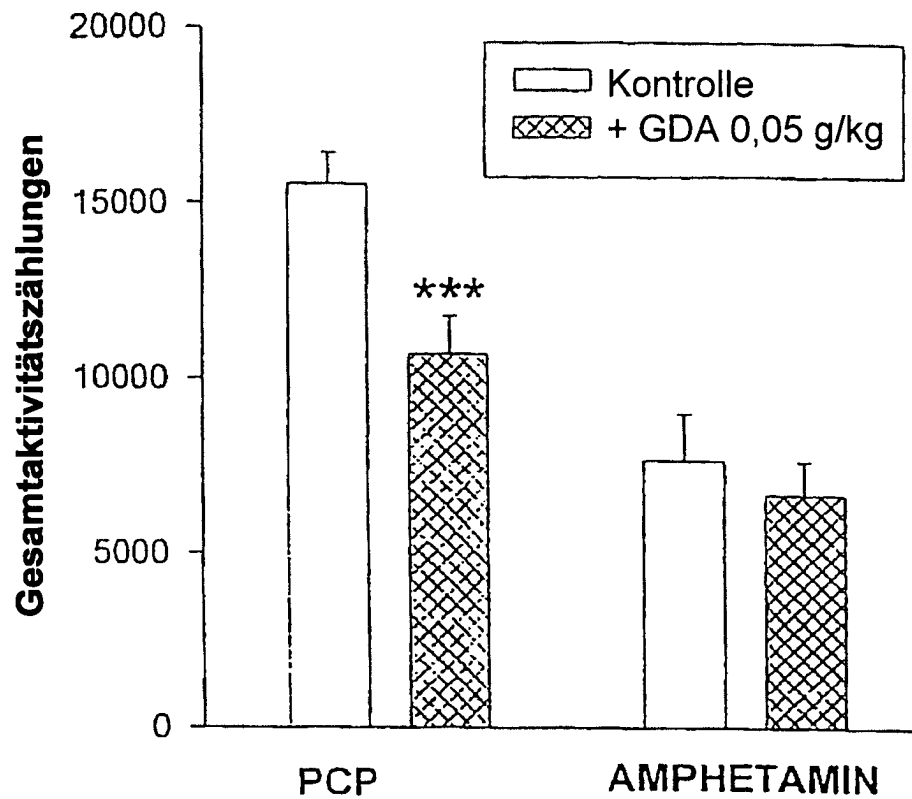
FIGUR 11



FIGUR 12



### Hyperaktivität bei Mäusen 0-90 min nach PCP- oder Amphetaminverabreichung



FIGUR 13