

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-530666

(P2004-530666A)

(43) 公表日 平成16年10月7日(2004.10.7)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/132	A 6 1 K 31/132	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/137	A 6 1 K 31/137	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/165	A 6 1 K 31/165	
A 6 1 K 31/198	A 6 1 K 31/198	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 73 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2002-576897 (P2002-576897)	(71) 出願人	500228207
(86) (22) 出願日	平成14年3月28日 (2002. 3. 28)		エモリー ユニバーシティ
(85) 翻訳文提出日	平成15年9月29日 (2003. 9. 29)		Emory University
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/009467		アメリカ合衆国 ジョージア 30322
(87) 国際公開番号	W02002/078629		, アトランタ, リッジウッド ドライ
(87) 国際公開日	平成14年10月10日 (2002. 10. 10)		ブ 2009, オフィス オブ テクノ
(31) 優先権主張番号	60/279, 868		ロジー トランスファー内
(32) 優先日	平成13年3月29日 (2001. 3. 29)		Office of Technolog
(33) 優先権主張国	米国 (US)		y Transfer, 2009 Ri
(31) 優先権主張番号	60/363, 991		dgewood Drive, Atla
(32) 優先日	平成14年3月13日 (2002. 3. 13)		nta, Georgia 30322,
(33) 優先権主張国	米国 (US)		United States of A
		(74) 代理人	100078282
			弁理士 山本 秀策
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 学習または条件付けのエンハンサーを用いる精神療法の急性薬理学的増強

(57) 【要約】

精神医学障害を患う個体を処置するために、学習または条件付けを増強する薬理的薬剤を精神療法の診療と組み合わせて用いる方法が、提供される。本発明のこれらの方法は、精神療法の種々の方法および精神力学的に方向付けられた精神療法を包含し、ここで、精神医学障害として、恐怖および不安障害、物質乱用障害を含む嗜癖障害、ならびに気分障害が挙げられる。本発明の方法のために使用される薬理的薬剤は、学習および条件付けを概して増強する薬理的薬剤であり、脳内のノルエピネフリンのレベルを上昇させる薬理的薬剤、脳内のアセチルコリンレベルを上昇させる薬理的薬剤、および脳内の N - メチル - D - アスパルテート (N M D A) レセプター伝達を増強する薬理的薬剤を含む。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

精神医学障害を患う個体を処置するための方法であって、該方法は、精神療法の診療と組み合わせて、学習または条件付けを増強する治療有効量の薬理的薬剤を、該個体へ急性投与する工程を包含する方法。

【請求項 2】

前記精神療法が、照射に基づく精神療法、認知精神療法および精神力学的に方向付けられた精神療法からなる群より選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記精神医学障害が、恐怖および不安障害、嗜癮障害、ならびに気分障害からなる群より選択される、請求項 2 に記載の方法。 10

【請求項 4】

前記薬理的薬剤が、脳内のノルエピネフリンのレベルを上昇させる薬理的薬剤、脳内のアセチルコリンのレベルを上昇させる薬理的薬剤、および脳内の N - メチル - D - アスパルテート (N M D A) レセプター伝達を増強する薬理的薬剤からなる群より選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記脳内のノルエピネフリンのレベルを上昇させる薬理的薬剤が、ノルエピネフリン再取り込みのインヒビターである、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記ノルエピネフリン再取り込みのインヒビターが、トモキセチン、レボキセチン、デュロキセチン、ベンラファキシン、およびミルナシプランからなる群より選択される、請求項 5 に記載の方法。 20

【請求項 7】

前記脳内のノルエピネフリンのレベルを上昇させる薬理的薬剤が、ノルエピネフリンの放出を引き起こす薬理的薬剤である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 8】

前記ノルエピネフリンの放出を引き起こす薬理的薬剤が、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、ペモリンおよびメチルフェニデートからなる群より選択される、請求項 7 に記載の方法。 30

【請求項 9】

前記脳内のアセチルコリンのレベルを上昇させる薬理的薬剤が、ドネペジル H C 1 およびタクリンからなる群より選択される、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 10】

前記脳内の N M D A レセプター伝達を増強する薬理的薬剤が、N M D A レセプターの部分アゴニストである、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 11】

前記 N M D A の部分的アゴニストが、D - シクロセリン、D - セリン、1 - アミノシクロプロパン - カルボン酸、スペルミンおよびスペルミジンからなる群より選択される、請求項 10 に記載の方法。 40

【請求項 12】

精神医学障害を患う個体を処置するための方法であって、該方法は、精神療法の診療と組み合わせて、脳内の N M D A レセプター伝達を増強する治療有効量の薬理的薬剤を、該個体へ急性投与する工程を包含する、方法。

【請求項 13】

前記治療的に有効な薬理的薬剤の前記急性投与が、精神療法の前の約 1 2 時間以内に行われる、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記精神療法が、照射に基づく精神療法、認知精神療法および精神力学的に方向付けられた精神療法からなる群より選択される、請求項 13 に記載の方法。 50

【請求項 15】

前記精神医学障害が、恐怖および不安障害、嗜癲障害、ならびに気分障害からなる群より選択される、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記脳内の NMDA レセプター伝達を増強する薬理的薬剤が、NMDA レセプターの部分アゴニストである、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 17】

前記 NMDA レセプターの部分アゴニストが、NMDA レセプターのグリシン調節性部位に作用する、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

前記 NMDA レセプターの部分アゴニストが、D - シクロセリンである、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記 D - シクロセリンが、約 30 ~ 100 mg の間の用量で投与される、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記 D - シクロセリンが、約 400 ~ 500 mg の間の用量で投与される、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 21】

D - アラニンもまた、前記個体に投与される、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 22】

前記 NMDA レセプターの部分アゴニストが、D - セリンである、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 23】

前記 NMDA レセプターの部分アゴニストが、1 - アミノシクロプロパンカルボン酸である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 24】

前記 NMDA レセプターの部分アゴニストが、ポリアミンである、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 25】

前記ポリアミンが、スベルミンおよびスベルミジンからなる群より選択される、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

恐怖および不安障害を患う個体を処置するための方法であって、該方法は、精神療法の診療と組み合わせて、脳内の NMDA レセプター伝達を増強する治療有効量の薬理的薬剤を、該個体へ急性投与する工程を包含する方法。

【請求項 27】

前記治療的に有効な薬理的薬剤の前記急性投与が、精神療法の前の約 12 時間以内に行われる、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

前記精神療法が、照射に基づく精神療法、認知精神療法および精神力学的に方向付けられた精神療法からなる群より選択される、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

前記恐怖および不安障害が、恐慌性障害、特異的な恐怖、心的外傷後ストレス障害、強迫性障害および運動障害からなる群より選択される、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記脳内の NMDA レセプター伝達を増強する薬理的薬剤が、NMDA レセプターの部分アゴニストである、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

前記 NMDA レセプターの部分アゴニストが、NMDA レセプターのグリシン調節部位に

10

20

30

40

50

作用する、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

前記 NMDA レセプターの部分アゴニストが、D - シクロセリンである、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

前記 D - シクロセリンが、約 30 ~ 100 mg の間の用量で投与される、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

前記 D - シクロセリンが、約 400 ~ 500 mg の間の用量で投与される、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 35】

D - アラニンもまた、前記個体に投与される、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 36】

前記 NMDA レセプターの部分アゴニストが、D - セリンである、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 37】

前記 NMDA レセプターの部分アゴニストが、1 - アミノシクロプロパンカルボン酸である、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 38】

前記 NMDA レセプターの部分アゴニストが、ポリアミンである、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 39】

前記ポリアミンが、スペルミンおよびスペルミジンからなる群より選択される、請求項 38 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(技術分野)

この発明は個人を精神療法と結合して学習または調節を強化する薬理的薬品を有する精神医学的な障害で扱う方法に関する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

a f f e c t i v e l y な中性の刺激が有害嫌悪する刺激(無条件の刺激[米国の])(例えば f o o t s h o c k) によって対にされるときに、古典的恐れ調節は起こる。後に、前に中性の刺激(i.e.(現在条件付きの刺激[CS]))は、人間の恐れを意識的な経験を伴う、そして、操作上実験動物の恐れを定めるために用いる様々な自律で、ホルモンの骨格の反応を誘発することが可能である。CSの恐れ - 引き出している所有物は米国がない場合、CSを繰り返し提示することによって消されることができる。Itは一般にその絶滅と信じられる最初の関連の中で自分から忘れることを反映しなくて、しかし、前に条件付きの反応と争う新しい協会の編成をその代わりに含む(バウトンとボールズ(1985)の) Context, Event MemoriesおよびExtinction(ローレンスErlbaum Associates、ヒルズデール、NJ)を参照; 滝、そして、デイビス(1995)「StressのNeurobiologicalおよびClinical Consequencesで、Fear Inhibitionの行動のおよびPhysiological Analysis: Normal AdaptationからPTSD、編集フリードマンその他(リップンコット - からず座Publishers、フィラデルフィア、PA)まで; デイビスその他(2000)「神経Systemsは、フィアInhibitionにおいてInvolvedした: 絶滅および、Modeling Psychopathology、編集Myslobodsk

10

20

30

40

50

yおよびウィーナ (Kluwer Academic Publishers、ボストン、MA) の Contemporary 発行で、Conditioned Inhibition; レスコラ (2001の) 「Contemporary Learning Theories (編集) の Handbookで、実験的な Extinction マウラー、そして、クライン (Erlbaum、Mahwah、NJ)) 。

【0003】

それ自体を条件づけている恐れと同様に、拮抗薬が管理した N - メチル D - アスパラギン酸塩 (NMDA) レセプタにもよって恐れ絶滅がブロックされることができると全身的に (コックスおよびウェストブルック年四回の (1994の) J. exp. 心理学。47B: 187 - 210 ; ベーカー Azorlosa (1996の) Behav. Neurosci. 110: 618 - 620)、または、アーモンドに直接注ぐ (滝その他 (1992の) J. Neurosci. 12: 854 - 863 ; 1992; リーキム (1998の) J. Neurosci. 18: 8444 - 8454)。アーモンドの関係は、興奮させる恐れ調節のこの構造の周知の関係を与えられる特定の関心の中である (カップその他 (1990の) 「Neurocomputational および学習で、ウサギの条件付きの徐脈の神経解剖学的システム分析: Adaptive Networks (編集) の基礎ガブリエルおよびムーア (ブラッドフォード本 (ニューヨーク)); ファンズローテルドー (1999の) Neuron 23: 229 - 232; デイビス (2000) 「Conditioned されて中で Amygdala および Unconditioned Fear の Role、そして、Amygdala で、Anxiety 第2巻、編集 Aggleton (オックスフォード大学出版部、オックスフォード、英国)) 。

【0004】

NMDA レセプタ拮抗薬が絶滅をブロックするので、NMDA レセプタ作動筋が絶滅を促進することはあり得る。しかし、NMDA レセプタ作動筋の証拠書類で証明された神経毒効果は、人間のそれらの使用に反対する。注意を増やすことはより限られた傾向の NMDA レセプタ活動を容易にするかもしれない部分的な作動筋に集中して、例えば (ローラー デイビス (1992の) Biological Psychiatry 31: 337 - 350; オルニー (1994の) J. Neural Transmission Suppl. 43: 47 - 51)。事実、部分的な作動筋 (例えば複雑な NMDA レセプタのストリキニーネに無感覚なグリシン認識サイトで作用する D - Cycloserine (DCS)、合成物) は、視覚の認識作業を霊長類に含んでいる動物のいくつかの方法の学習およびメモリを強化することを示した (マツオカおよびより Aigner (1996の) J. Pharmacol. exp. Ther. 278: 891 - 897) (ウサギ (トンプソンほか (1992の) ネイチャー 359: 638 - 641) の eyeblink 調節) ネズミおよびマウスの回避学習 (モナハンほか (1989の) Pharmacol. (Biochem. Behav.) 34: 649 - 653; ほか (1992の) Eur. J. Pharmacol. を浸水させる。221: 249 - 254; 土地およびリッツィオ (1999の) Neurobiol. 知る。Mem. 72: 158 - 168)、そして、ネズミおよびマウスの迷路学習 (モナハンほか (1989の) 薬理学 (Biochem. Behav.) 34: 649 - 653; Quartermain ほか (1994の) ヨーロッパ人 J. 薬理学 257: 7 - 12; Pitkanen ほか (1995の) ヨーロッパ人 Neuropsychopharmacol. 5: 457 - 463; Pussinen ほか (1997の) Neurobiol. 知る。Mem. 67: 69 - 74、明らかな神経毒性を生じずに)。いくらかの研究で、DCS がまた、控え目に臨床人口の認識を改善するとわかった (Javitt ほか (1994の) Am. J. Psychiatry 151: 1234 - 1236; シュワルツその他 (1996の) Neurology 46: 420 - 424; ゴフほか (1999の) Arch. Psychiatry 56: 21 - 27; ツアイほか (1999の) Am. J. Psychiatry 156: 467 - 469)、そして、明らかな神経毒性なしで再び結核を治療

するために長年使用する。

【0005】

強度の恐れメモリを消す減少する能力は、特定の恐怖症を含んでいる広範囲にわたる精神医学的な障害、パニック障害および心的外傷後ストレス障害のための重要な臨床課題である（モーガンほか（1995の）*Biol. Psychiatry* 38を参照：378-385；よりFyerな（1998の）*Biol. Psychiatry* 44：1295-1304；ドイツのほか（2000の）*Am. J. Psychiatry* 157：493-505）。これらの障害の治療がしばしば恐れメモリの漸進性絶滅に依存する、（ザラートでAgras（1994の）*Psychiatry* 57：133-141；Daddsほか（1997の）*Psychological* 牡牛座。122：89-103；Foa（2000の）*Rクラン。精神医学* 61：43-48）、絶滅の薬理学的強化が、あることがありえたこれらの状況の相当な臨床的な利点。

10

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0006】

（発明の要旨）

個人の精神医学的な障害を治療する方法は、提供される。方法が、併用療法実施要項（ここでプロトコル）の少なくとも一つのセッションに治療を必要とする個人を服従させることを含むには、より前に約24時間以内で学習または調節を強化する薬理学的薬品の治療として効果的量を管理することが設けられて、精神療法のセッションを行うことように構成されている。学習または調節を強化する適切な薬理学的薬品は、脳のノルエピネフリン、脳のアセチルコリンのレベルを増やす薬理学的薬品および脳のNMDAレセプタ伝達を強化する薬理学的薬品のレベルを増やす薬理学的薬品を含む。方法は、使用を恐れおよび不安障害を含む様々な精神医学的な障害、習慣性の障害、ムード障害および運動障害の治療で発見する。

20

【0007】

（発明の詳細な説明）

この発明は個人を精神医学的な障害で扱う方法に関する。方法は個人を併用療法実施要項の一つ以上のセッションに服従させることを含む。ここで、併用療法実施要項は精神療法のセッションと結合して学習または調節を強化する薬理学的薬品の治療として効果的量の鋭い管理から成る。By "acute administration" isは学習を強化する薬理学的薬品または調節の治療として効果的量に、個人の単一の遺棄を意味した。ここで、薬理学的薬品への露出は、好ましくは約12時間以内で、精神療法のセッションを始めることより前の約24時間以内で、そして、より好ましくは、精神療法のセッションを始めることより前の約6時間以内で起こる。精神医学的な障害の治療の完全なコースは、この併用療法実施要項の少なくとも一つのセッションを課す。

30

【0008】

ここで使用しているように、あることがありえる障害に対する精神医学的なdisorder" refersは、本発明の方法によって扱った。本発明の目的を達成するために、個人前記、精神医学的な障害を有することは、本発明の方法で扱われることができる一つ以上の障害を有する。このように、個人は単一の障害にかかっていることができるかまたは本願明細書において記載されている方法によって処理されることになっている障害の星座を有することができる。

40

【0009】

本発明において考察される精神医学的な障害は恐れおよび不安障害を含むが、これに限定されるものではない。そして、習慣性の障害がsubstance abuse障害およびムード障害を含む。恐れおよび不安障害カテゴリの範囲内で、本発明はパニック障害、特定の恐怖症、外傷後応力障害（PTSD）、強迫神経障害および運動障害（例えばトゥレット症候群）の治療を含む。例えば、本願明細書において考察される障害はDSM-IV（*Mental Disorders*（第4の編集、アメリカのPsychiatric

50

な連合、ワシントン D . C .、 1 9 9 4) の診断と統計の手引き) において定められる。そして、それは本願明細書において引用したものとする。

【 0 0 1 0 】

学習または調節を強化する薬理的薬品であるとして熟練した職人によって認識されるいかなる薬理的薬品も、本発明の方法で使われることができる。例えば、本願明細書において考察される薬理的薬品のそのような種類は、脳のノルエピネフリンのレベルを増やす合成物から成る。この種の合成物は、ノルエピネフリン再摂取抑制剤、例えば *tomoxetine*、*reboxetine* (*Edronax* または *Vestra*)、*duloxetine*、*venlafaxine* (*Effexor*) および *milnacipran* としてそれらの行為を含む (米国特許番号参照。 6 , 0 2 8 , 0 7 0、いずれが本願明細書において引用したものとするか、内容)、そして、ノルエピネフリン (例えばアンフェタミン、*dextroamphetamine* (*デキセドリン (g)*)) の発散にペモリンを生じさせるそれらの合成物 (*Cylert (D)* およびメチルフェニデート (*Ritalin*)) である。この種の薬理的薬品の他のクラスは、例えば、その故障を妨げる合成物を含んで、脳のアセチルコリンのレベルを増やすそれらの合成物である。この種の合成物の実施例は、*donepezil HC1* または *E2020 (Aricept fl)* を含むが、これに限定されるものではない、そして、コリンエステラーゼ活動を禁止する *tacrine (THA (Cognex)*) 。

10

【 0 0 1 1 】

悪い結果 (例えば神経毒効果) のない脳の N - メチル D - アスパラギン酸塩 (*NMDA*) レセプタ起動または伝達 (陽イオン・フロー) を強化するそれらの薬理的エージェントは、特定の関心の中でのいる。この種の強化された *NMDA* レセプタ伝達は、熟練した職人にとって公知の様々な方法で測定されることができる。例えば、一実施例において *Luteinizing Hormone (LH)* 分泌がある程度の *NMDA* レセプタ起動として使われること (*Ban Berckel* ほか *Neuropsychopharm. 16* の (1 9 9 7 の) (5) を参照 : 3 1 7 - 3 2 4) 。他の方法は、*electrophysiological* で化学方法を含む (*Mothet* ほか (2 0 0 0 の) 会報全米科学アカデミー *USA 97* (9) を参照 : 4 9 2 6 - 4 9 3 1) 。例えば、神経毒性は *Boje* その他 (1 9 9 3) に記載されている洗練された小脳微粒神経単位システムで測定されることができる *Brain Res. 603* (2) : 2 0 7 - 2 1 4 。

20

30

【 0 0 1 2 】

ここで使用しているように、グルタミン酸塩レセプタに対する *term " NMDA receptor " or " NMDA channel " refers* は、*NMDA* 亜類型を向ける (山倉下地 (1 9 9 9 の) *Prog Neurobiol. 59* (3) : 2 7 9 - 2 9 8) 。いずれでも倍加させる *term " agonist " encompasses*、*ionotropic* なレセプタ (例えば *NMDA* レセプタ、*i. e.*、チャネル・オープン) で、陽イオンの流れを増やす、そして、同じレセプタで陽イオンの流れを減少させるのを見られなかった。いずれでも倍加させる *Antagonist " includes*、*ionotropic* なレセプタ (例えば *NMDA* レセプタ、*i. e.*、より近いチャネル) で、陽イオンの流れを減らす、そして、同じレセプタで陽イオンの流れを増やすのを見られなかった。*ionotropic* なレセプタ (例えば主体の有無に従いリガンド - ゲートで制御されたチャネルによる陽イオンの束を増減する *NMDA* レセプタ) 上の *allosteric* なサイトを調整する合成物に対する *term " partial agonist " refers* は、すなわち、レセプタ上のサイトに結合している周知の内因性リガンドの有無のリガンドを据え付ける。主要なサイト・リガンドの非存在下で、主要なサイト・リガンドによって成し遂げられるより、低融剤で以外、部分的な作動筋は、リガンド - ゲートで制御されたチャネルによる陽イオンの流れを増やす。部分的な作動筋は、部分的にレセプタ・チャネルを開く。主要なサイト・リガンドがある場合には、部分的な作動筋は、主要なサイト・リガンドによって通常提供される融剤の下で、リガンド - ゲートで制御されたチャネルによる陽イオンの流れを減少させる。

40

50

【0013】

本願明細書において、NMDAにレセプタ作動筋（NMDAレセプタ拮抗薬）を使用した、そして、「NMDAレセプタ部分的な作動筋は、交替にas”NMDA作動筋にゆだねられることができる」、「NMDA拮抗薬（and”NMDA部分的な拮抗薬）それぞれ。また、NMDAレセプタ部分的なagonist”isは交換可能なwith”partial NMDAレセプタ作動筋である予定だった。本発明はこの種の部分的なNMDAレセプタ作動筋として作用している様々な分子を考察する。この種の薬理的薬品の実施例は、NMDAレセプタのグリシン調節的なサイトで作用する合成物を含むが、これに限定されるものではない（山倉て下地（1999の）進歩党员Neurobiol. 59（3）を参照：279298）D-シクロセリン（DCS）（米国特許数字5,061,721および5,260,324を見る）、D-セリンおよび1-aminocyclopropane-カルボン酸（ACPC）を含む（米国特許数字を見る。5,086,072および5,428,069は、本願明細書において参照によって結合した）。ポリアミン（例えばスペルミンおよびspermidine）を含む部分的なNMDA作動筋として作用する他の薬理的薬品は、また、本発明の方法ために、適切である（山倉て下地（1999の）進歩党员Neurobiol. 59（3）：279-298）。

【0014】

本発明の方法は、個人が治療を受けている特定の精神医学的な障害に適している精神療法のいかなる種もの使用を含む。精神療法の適切な方法は、露出に基づく精神療法（認識精神療法）を含んで、精神力学的に精神療法を正しい位置に置いた。Foa（2000の）J.クランを参照。Psych. 61（suppl. 5）：43-38。

【0015】

特に考察される精神療法の1つの方法は、本発明の併用療法実施要項を使用している精神医学的な障害を治療する仮想現実（VR）露出治療の用途である。VR露出治療は、高所恐怖症のような不安障害（Rothbaumとホッジス（1999の）Behav. Modif. 23（4）とからなる様々な障害を治療する用いるを有している。507-25、特定の恐怖症と同様に）、障害およびPTSDを食べる（アンダーソンほか（2001の）牡牛座。Mennifzger Clirz. 65（1）：78-91）。例えば、ベトナム退役軍人のPTSDを処理するVR治療の一般の人口および成功した用途のPTSDの流行に（Rothbaumその他（1999の）J. Trauma Stress 12（2）：263-71）または強姦の被害者（Rothbaumほか（2001の）J. 外傷Stress 14（2）：283-93）、本発明の実施例が特にPTSDを処理するために本願明細書において他の場所で記載されて、薬理的薬品と結合してこの種のVR露出精神療法の用途を考察するもの。

【0016】

管理および治療として効果的量のタイミングまたは使用する特定の薬理的薬品の量は薬理的薬品に依存する特定のタイミング、そして、それを確実にするために選ばれる服用治療として、薬理的薬品の効果レベルは精神療法時に治療されている個人に存在する。一般に、管理のタイミングが、より好ましくは、約12時間以内で、精神療法の前に、そして、まだより好ましくは、約6時間以内で約24時間以内である。A”therapeutically効果的なamount”or”therapeutically効果的なdose”of、薬理的薬品は、本発明の併用療法実施要項に一致において管理されるときに、薬理的薬品を管理することがない場合、精神療法によって観察されるそれと関連して、改良された治療的な利点に結果としてなる薬理的薬品のその量である。例えば、薬理的薬品がNMDAレセプタを強化する薬品である所で、脳、治療として効果的服用または量の起動または伝達は薬理的薬品の管理がない場合、NMDAレセプタ起動のレベルまたは脳の伝達と関連して脳のNMDAレセプタ起動または伝達を強化する薬理的薬品のその量である。同様に、薬理的薬品が増加する薬品であるときに、ノルエピネフリンのレベルまたは脳、治療として効果的服用または量のアセチルコリンは薬理的薬品の管理がない場合、脳のこれらのそれぞれの合成物のレベルと関連して、脳のノルエ

ピネフリンまたはアセチルコリンのレベルを増やす薬理的薬品のその量である。

【0017】

D - シクロセリンのために、管理の好適な時間は、精神療法の前に3 - 8時間頃の範囲内である。この薬理的薬品のための、投薬量レベルが低い服用レベルを含むことの約30間の - 100 mg および高い服用が、約400 ~ 500 mg の間で水平になる。一実施例において、D - シクロセリンは、この薬理的薬品のいかなる潜在的胃腸効果も最小化するために *Dalanine* と結合して投与される。米国特許数字5,061,721 および5,260,324 (本願明細書において引用したものとする) を参照。

【0018】

薬理的薬品の治療として効果的量は、管理のいかなる医学的に受け入れられるモードも使用して管理されることができる。熟練した職人が当業者にとって公知の管理のモードのいずれかを考察するにもかかわらず、好ましくは、薬理的薬品は管理 (例えば市販の薬品のパッケージ内の印刷物に一覧を示す管理のモード) の推薦されたモードによって管理される。 10

【0019】

本発明の方法を有する治療を受けている主題は、精神医学的な障害に伴う一つ以上の徴候の改良を呈する。関連した徴候の記述のために、本願明細書において引用したものとする *DSM - IV (Mental Disorders (第4の編集、アメリカのPsychiatricな連合、ワシントンD. C.))* の (1994の) 診断と統計の手引き) 参照。本発明の方法の有効性は、特定の精神医学的な障害の一つ以上の徴候の減少を測定するいかなる臨床的に認識された評価方法も使用して評価されることができる。例えば、この種の評価方法の実施例は *Experiment 7* に記載されている。そして、下で提供される。 20

【0020】

本発明は、以下の実施例に関してよりよくよく理解されていてもよい。これらの実施例は、本発明の特定の実施例の代表であることを目的として、本発明の範囲を制限することを意図しない。

【0021】

(実験に基づく)

実験1 - 6は、条件付きの恐れ絶滅上の部分的な *NMDA* レセプタ作動筋 *D - シクロセリン* の作用を調べるために行われた。これらの実験は、*Materials* および *Methods* 断面にて説明したように、*Adult* 雄の *スプラグ - ドーリー - ネズミ* を使用することを実行された。実験7は、特定の恐怖症が欠点になっている人間の主題のための行動の露出療法の *D - シクロセリン* 拡大の臨床試験を記載する。 30

【0022】

(材料および実験1 - 6のための方法)

(動物)

300 および 400 g の間で体重があっている成熟した雄の *スプラグ - ドーリー - ネズミ* (*チャールズ川、ローリー、NC*) が、使われた。食品および水への連続接近については、動物は各々4匹の *ネズミ* の温度制御 (24のC) 動物 *コロニー* の *グループ・ケージ* に収容された。それらは、維持された12:時間上の0700の照明を有する12台の軽い暗闇自転車。全ての行動の手順が、*rats' light* サイクルの間、起こった。合計178匹の *ネズミ* が、使われた。 40

【0023】

(装置)

Animals は、訓練されて、8つの $x \ 15$ の $x \ 15 - cm$ プレキシガラスにおいて試験されて、メッシュ・ケージを配線された。ケージ床は、18 mm 間隔で間隔を置かれる4本の6.0 mm の直径ステンレス鋼棒から成った。各々のケージは、鉄骨の範囲内の圧縮スプリングの間で懸架されて、室を *sound attenuating* して通気される *custom - designed* された $90 \times 70 \ 1 \times 70 - cm$ 以内に 50

位置した。バックグラウンド・ノイズ(60 dB広帯域)は、Radio Type 将軍 1390 Bのノイズ発生器(コンコード(MA))によって提供されて、高周波スピーカで分配された(ラジオシャック Super tweeter; タンディー、フォートワース、TX)各々のケージの正面からの5 cmを位置を決める。音量レベル測定値(SPL)は、ブリュエル及びケア(マールボロ(MA))と典型的な2235台の音量計とされた(スケール; ランダムな入力)スピーカ(スピーカからネズミの耳の距離に近づくこと)の中心から、7 cm、位置するマイクロホン(タイプ4176)を有する。

【0024】

驚き反応は、soundfile(0-22 kHz)がラジオシャック・アンプによって拡大したマッキントッシュG3コンピュータによって発生する50 msの95 dB白色雑音爆発(5 msのrise decay)によって引き起こされた(100人のワット; モデルMPA-200; タンディー、フォートワース、TX)、そして、バックグラウンド・ノイズを提供するために用いる同じスピーカで分配される。加速度計(モデルU321AO2; PCB Piezotronics、デピュー、NY)ケージ運動の速度を比例した電圧出力を生じられる各々のケージの一番下に添付する。この出力は、拡大され(PCB Piezotronics(Model 483B21))て、InstruNET装置によって0-2500装置のスケールにデジタル化された(GW Instruments(Model 100B); サマヴィル、MA)マッキントッシュG3コンピュータに入出力を行う。驚き振幅は、startle-elicitingしている刺激の開始の後、200 ms第一の間、起こった最大限のpeak-to-peak電圧として定義された。

【0025】

CSは、各々のケージの後に10 cm位置する8 Wの蛍光放電灯(10011 s上昇時間)によって生産される3.7 sの照明(82ルクス)であった。光度は、VWR光度計(アトランタ(GA))を使用して計量された。無条件の刺激は、0.5 sのショックであって、floorbarsに配達して、LeHigh谷によってショック発生器を生産した(SGS004; LeHigh谷、Beltsville、MD)。ショック強度(カッセラその他に記載の測定される(1986の)Physio.Behav.36:1187-1191)0.4 mAあった。全ての刺激のプレゼンテーションおよび塩基配列決定は、customdesignedされたソフトウェアを使用しているマッキントッシュG3コンピュータの管理下だった(Experimenter(Glassbeads社); ニュートン、CT)。

【0026】

(手術および組織学)

内部アーモンド注入(実験6)を受信することになっていたネズミは、ネムピタール(ナトリウム・ペントバルピタール、50 mg/kg、i.p)によって麻酔されて、定位フレーム(ASI Instruments社、ウォーレン、MI)で配置された。頭蓋骨は、さらされていて22 gaugeガイド・カニューレだった(モデルC313G(Plastics One社); ロアノーク、VA)アーモンドのbasolateralな核に、両側性に植設した(AP = -2.8; DV = -9.0; mL = +5。ブレグマから0)。ダミーCannulae(モデルC313DC(Plastics One社))は、妨げるのを妨げる各々のカニューレに嵌入された。これらは、ほぼ1 mmの過去にガイド・カニューレの端をした。ネジは頭蓋骨に据え付けられた、そして、アセンブリは歯のセメント(Hygienic株式会社、アクロン、OH)を使用している場所において結合された。

【0027】

行動の手順は、手術後にいずれの10か11の日も開始した。Cannulatedされたネズミは、その後抱水クローラルの過量服用を受信して、10%のfornalinが続く0.9%の食塩水によって、心臓内に注がれた。脳は取り出されて、少なくとも3dのための30%の蔗糖ホルマリン溶液に浸漬された。そしてその後、40-ジャム冠状断

面は重要な領域によって切られた。あらゆる第4の断面は、上がられて、トリル・スミレによってしみをつけられた。

【0028】

(薬管理)

(体系の管理：)

D - Cycloserine (シグマ - オールドリッチ、セントルイス、MO) - (3.25, 15 および 30 mg / kg) -、そして、() - HA - 966 (調査 Biochemicals 社、ナティック語、MA) - (6 mg / kg) 食塩水の最近溶かされて、そして、絶滅訓練より前の30分を腹膜内に注入した。薬服用は、他の行動の研究の結果上の事前の所見(示されないデータ)に基づいて選択された(e.g. (モナハンほか(1989の) Pharmacol.) 生化学 Behav. 34: 649 - 653; ほか(1992の) ヨーロッパ人をあふれさせる。J. Pharmacol. 221: 249 - 254; モラエス・フェレイラおよび Morato (1997の) Alcohol Clin. exp. 物. 21: 1638 - 1642; Pussinen ほか(1997の) Neurobiol. 学ぶ。そして、Me711.67: 69 - 74; 土地およびリッツィオ(1999の) Neurobiol. 知る。Mem. 72: 158 - 168)、体系の管理後の脳集中の評価上の(Loscher その他から推論される(1994の) 大ブリテン島 J. Pharmacol. 112: 97 - 106) electrophysiologically に測定される NMDA レセプタ機能に対する DCS 効果に、v i t r o の薬集中を関連づけている所見と共に(e.g. (ワトソンほか(1990の) Brain Res. 510): 158 - 160; プリーストリー・ケンプ(1994の) Molecular Pharmacol. 46: 1191 - 1196)、または、使用に依存するチャネル関連の結合するサイトに結合しているリガンドと比較して(フードほか(1989の) Neuroscience 会報 98: 91 - 95; ハーメルン・テーマン(1995の) ヨーロッパ人 J. Pharmacol. 281: R11 - 13)、そして、マウス小脳の cGMP 濃度は、全身的に管理された DCS の能力に、影響 NMDA に receptor mediated した(エメットほか(1991の) Neuropharmacol. 30: 1167 - 1171)。

10

20

【0029】

(内部 Anaygdala 注入：)

DCS (10 の 11 g / 側) または 食塩水は、絶滅訓練の前に20分、28 - ゲージ注射 cannulas (モデル C313I (Plastic Products)) で、注がれた(0.25 人の浮浪児)。注がれる総ボリュームは、0.5 の plUside であった。注入カニューレは、取り上げられる前に2分間適当なままにされた。

30

【0030】

(一般の行動の手順)

全ての実験のための行動の手順は、順化位相、基線驚き試験、恐れ調節位相、プレ絶滅試験、絶滅訓練およびポスト - 絶滅試験から成った(図 1 A y . を見る)。

【0031】

(順化)

各々の3つの連続日に、ネズミは10の最小限度のための試験チャンバに入れられて、それからそれらの家庭用ケージに戻った。

40

【0032】

(ベースライン 驚き試験)

各々の次の2日連続に、動物は試験チャンバにおいて配置されて、30s の i n t e r s t i m u l u s 間隔 (I S I) で、30 の 95 dB のノイズ爆発によって示された。恐れ - 強化された驚きが低いこの種の基線(144の中の合計2匹のネズミは、この基礎に除外された)によって、適切に測定されることができない限り、基線驚きが可能な加速度計出力の1%未満だった動物は除外された。

【0033】

50

(恐れ条件づけ)

24 時間後、ネズミは試験チャンバに戻されて、5 分後に、10 人の軽い foot shock 組合せで第 1 のものを与えられた。0.4 mA の 0.5 s のショックは、3.7 秒の光の 0.5 秒、最後の間、分配された。平均的 intertrial な間隔は、4 つの最小限度 (範囲 = 3 - 5 つの最小限度) であった。

【 0034 】

(P r e x t i r a c t i o y a 試験)

24 時間恐れ調節の後、ネズミは試験チャンバに戻された、そして、5 つの最小限度は 30 の 95 dB のノイズ爆発 (30 I S I) によって、後で示された。これらの最初の驚き刺激は、驚き反応をノイズだけより前の安定した基線およびあとに続いた軽い音試験裁判に習熟させるために用いた。次に、安定した基線は、後述する恐れ - 強化された驚き処置の変わりやすさを減らす。第 32 に後で、20 の更なるノイズ爆発は、提示された (I S I = 30 s) 。これらの半分は暗さに示された (ノイズだけが、審判を検証する) 、そして、半分、発表された 3.2 の s は 3.7 s の光 (軽い音試験裁判) の開始の後、あった。2 つの審判タイプが一行に二度より起こらなかった制約によって、これらの 2 つの審判タイプの命令は、ランダム化された。パーセント恐れ - 強化された驚きは、[/ n o i s e - a l o n e 裁判 (軽いノイズ引く n o i s e - a l o n e 裁判上の振幅を驚かせる)] x 100 として計算された。これらのデータに基づいて、ネズミは各々の群が f e a r - p o t e n t i a t e d されるパーセントの匹敵する平均レベルを有したようなものは驚かせる同等のサイズ・グループにソートされた。恐れ - 強化された驚き試験がそれ自体である、絶滅手順 (i . e . (ショックのない C S プレゼンテーション)) 、そして、我々が薬 (最小の数のプレゼンテーションが記載されているより冗長なポスト - 絶滅試験と比較して、この試験において使われた C S) を有する明確な絶滅訓練の前にかなる付帯的な絶滅も最小化したかったという理由。我々は、この略記された試験が恐れ - 強化された驚きの匹敵するレベルを有する異なるグループに、ネズミにマッチすることに適切であることをしかし発見した。

【 0035 】

(絶滅訓練)

24 時間プレ絶滅試験の後、ネズミは試験チャンバに戻された、そして、5 つの最小限度は後でショック (I S I = 30 s) のない 30 の 3.7 s の露光量を受信した。制御ネズミは、試験ケージにおいて配置される、絶滅グループのネズミと同じ時間の量のためのそこに残るが、非補強された C S プレゼンテーションを受信しなかった。Experiment 1 のネズミは、各々の 24 時間の間を有する絶滅訓練のいずれの 1, 2 か 3 つのセッションも受信した。他の全ての実験のネズミは、絶滅訓練の単一のセッションを受信した。

【 0036 】

(ポスト絶滅試験)

24 時間最後の絶滅セッションの後、ネズミは試験チャンバに戻されて、驚き反応をノイズだけより前の安定した基線およびあとに続いた軽い音試験裁判に習熟させるために、プレ絶滅短い試験に記載の、5 分後に、30 の 95 dB のノイズ爆発によって示された。30 s 後に、60 の混在するノイズだけおよび軽い音試験裁判 (95 dB 、 I S I = 30 s) は、提示された。百につき強化された驚きは、前述したようにノイズだけおよび軽い音試験裁判から算出された。

(統計)

パーセント恐れ - 強化された驚き得点上の統計分散分析は、主たる統計処置であった。グループとの間に、比較はまた、独立サンプルのための 2 - 後ろについて行かれた t 検定を使用してなされた。全ての比較スズメバチ < 0.05 のための重要性の基準。

【 0037 】

(結果 - 実験 1 - 6)

(実験 1 - 絶滅訓練の異なる量の結果のパラメータの評価)

この実験は、1、2または3日の絶滅訓練の恐れ - 強化された驚きに対する効果を評価した。42匹のネズミは、7つのグループの各々プレ絶滅試験の恐れ - 強化された驚きのそれらのレベルに基づく6匹の動物にマッチされた。プレ絶滅試験の後、24時間を開始して、ネズミは訓練を受けている(1日の30の非補強された軽いプレゼンテーション)絶滅または絶滅訓練のないコンテキストへの露出の1、2または3日の1、2または3日連続を受信した。追加的な対照群は、いずれのコンテキストもまたは視覚のCSに露出時間に介入することのないプレ絶滅試験の後の試験された2つの日であった。

【0038】

図1Bは、1日の絶滅訓練の後、恐れ - 強化された驚きがプレ絶滅試験と比較してほぼ35%減ったことを示す。2または3日後に、恐れ - 強化された驚きは、ほぼ90%減った。Treatment (コンテキスト露出だけ対非補強されたCSプレゼンテーション)を有する二方向の分散分析およびbetween-subjects要因としてのDays (1つか、2つか3つの絶滅セッション)は、重要なTreatment効果($F(1, 30) = 13$)を示した。01、更には重要なTreatment X Days相互作用($F(2, 30) = 8.90$)。このように、非補強されたCS露出時間を受信したグループにおいて、日全体の恐れ - 強化された驚きの減少は、コンテキスト露出だけを受信したグループの大きかった。非補強されたCSプレゼンテーションおよびコンテキスト - 露出グループの間の個々の比較は、2の後、有意な差を示した($t(10) = 3.41$)、そして、3、 $t(10) = 6.37$ 、日の後。1、 $t(10) = 2.30$ 、2、 $t(10) = 4.33$ または3を受信したネズミ対、非に露出された対照群対有意な差が、 $t(10) = 4.26$ (絶滅訓練の日)であるとわかった。

【0039】

(絶滅上のDCSの効果のための実験2 - Dose-Response機能)

27匹のネズミは、慣れて、基線驚きを見つけるため検査されて、fear conditionedされて、前述したように恐れ - 強化された驚きを見つけるため検査された。ネズミは、それから各々4つのグループの7匹の動物に分けられた(DCS 30mg/kgそこでを除いてN = 6]恐れ - 強化された驚きのそれらのプレ絶滅レベルに基づく。24時間後に、各々のネズミは、いずれの食塩水もまたはDCSを注射された(3.25, 15または30mg/kg; i.p.)。30分後に、ネズミは絶滅訓練の単一のセッションを受信した。Experiment 1の結果がこれがDCSのfacilitatory効果が検出されることができた絶滅の最小の量を生じること示したので、単一の絶滅セッションが使われた。24時間後に、ネズミは前の薬物治療の絶滅に対する効果を評価するために薬注射のない恐れ - 強化された驚きを見つけるため検査された。

【0040】

DCSは、服用に依存する方法(図2B)の絶滅を促進した。分散分析は、重要な線形傾向($F(1, 23) = 7.26$)を有する重要なDose効果($F(3, 23) = 3.02$)を示した。恐れ - 強化された驚きは、それぞれ、食塩水対15および30mg/kg、絶滅訓練、 $t(12) = 2.61$ および $t(11) = 2.53$ の前に15および30mg/kgのDCSを注射されるネズミにおいて、かなりより低かった。15mg/kgが最大限の強化している効果を発生したので、我々は我々の次の実験のこの服用を使用した。

【0041】

(非絶滅するネズミのDCSの実験3 - 効果)

DCSの効果が本質的に絶滅の拡大を反映するかまたは、その代わりに、絶滅から独立している恐れ - 強化された驚きの混乱を反映したかどうか検査する(e.g. (薬管理の後の恐れ - 強化された驚き24の時間の表明に対する遅延効果))、追加的なネズミは、絶滅訓練によって、そして、なしで試験された。この実験のために、28匹のネズミは、4つのグループの各々予備試験に基づく7匹の動物にマッチされた。24時間後に、30分後に驚き室において配置されるまで、各々のネズミはいずれの食塩水もまたはDCS(15mg/kg)を注射されて、その家庭用ケージに戻った。2つのグループ(1つのグル

ープの塩性の吹き込まれたネズミおよびDCS - 注射されたネズミの1つの集まり)は、絶滅訓練を受けた。2つの他の群(1つのグループの塩性の吹き込まれたネズミおよびDCS - 注射されたネズミの1つの集まり)は、試験チャンバに入れられるが、絶滅訓練を受信しなかった。24時間後に、全てのグループは、薬注射のない恐れ - 強化された驚きを見つけるため検査された。

【0042】

図3Bは、DCSさらに絶滅訓練を受信することは塩分のあるさらに絶滅訓練($t(12) = 3.02$)を受信したネズミのかなり低かったことをネズミのその恐れ - 強化された驚きに明らかにする。これは、Experiment 2を主要に見つけることを繰り返す。新しいこの発見は、絶滅訓練のないDCSを受信したネズミの恐れ - 強化された驚きが絶滅訓練のない食塩水を受信したネズミの恐れ - 強化された驚きと同等だったということである。このように、Experiment 2にみられて、ここで繰り返されるDCSの効果は絶滅に対する特定の影響を反映するように見える、そして、恐れ - 強化された驚きに対するより一般の効果は薬がない場合、後で24時間を測定しなかった。

10

【0043】

(ストリキニーネに無感覚なグリシン認識サイトの実験4 - 効果、Extinction上の、そして、DCSによるExtinctionのFacilitation上の拮抗薬(HA - 966))

DCSがstrychnine insensitiveなグリシン認識サイトで、作動筋として作用することによって絶滅を促進する場合、DCSの結果はストリキニーネに無感覚なグリシン・サイト拮抗薬によって妨害されなければならない。これを試験するために、28匹のネズミは、4つのグループの各々プレ絶滅試験に基づく7匹の動物にマッチされた。24時間後に、各々のネズミはいずれの食塩水も注射された、または、HA - 966(6mg/kg)はいずれの食塩水もまたはDCS(15mg/kg)の第2の注射による10分後にあとに続いた。この服用はHA - 966だけのより高い服用が絶滅をブロックしたことを示唆しているパイロット実験に基づいて選択された。そして、それによって双方向DCS/HA - 966の効果の解釈を難しくした。30分後に、ネズミは絶滅訓練の単一のセッションを受信して、24時間後に、薬注射なしで恐れ - 強化された驚きを見つけるため検査された。単独で管理される(図4B)ときに、HA - 966は完全にDCSによって起こされる絶滅の強化を妨げるが、影響絶滅をそれ自体にしなかった。実験2および3から所見を繰り返して、恐れ - 強化された驚きは、食塩 + 食塩水($t(12) = 2.73$)を注射されるネズミと比較して、食塩 + DCSを注射されるネズミにおいて、かなりより低かった。この結果は、HA - 966によって妨害された。

20

30

【0044】

HA - 966の+ DCSを注射されるネズミの恐れ - 強化された驚きは、食塩 + 食塩水を注射されるネズミのfear potentiatedされた驚きと、かなり異ならなくて、食塩 + DCS($t(12) = 3.35$)を注射されるネズミの恐れ - 強化された驚きと、かなり異なった。全体として、これらの結果は、絶滅上のDCSのfacilitatory効果がNMDAレセプタによってたぶん調停されることを示唆する。

【0045】

(恐れ上の予備試験DCSおよびHA - 966管理の実験5 - 効果強化された驚き)
この実験は、DCSかHA - 966の効果は恐れ上のまたはCS処理上の効果に二番目かもしれないかどうか評価した。DCSがCS - 引き出された恐れを増やす場合、これがCSが予測するものおよび実際に起こることの間の相違を増やすことによって絶滅を促進するかもしれない、例えば(ワグナー、そして、レスコラ(1972)「ConditioningしているPavlovianの抑制: InhibitionおよびLearn.で、Theoryのアプリケーション編集ボックス、そして、ハリデー(アカデミック・プレス(ロンドン))。HA966が視覚の処理のじゃまをする場合、これは視覚のCSにnonreinforcedされた露出時間によって起こされる絶滅をブロックするかもしれない。17がネズミを捕らえて、これらの可能性を評価するために(食塩水(

40

50

N = 5) ; DCS (N = 6) ; HA - 966、N = 6)、基線驚きを見つけるため検査されて、順応して、そして、前述したように *fear-conditioned* した。24 時間後に、ネズミは食塩水、DCS (15 mg / kg) または HA - 966 (6 mg / kg) を注射された。30 (DCS のための) または 40 (HA - 966 のための) は後に注射を書きとめる、ネズミは恐れ - 強化された驚きを見つけるため検査された。

【0046】

図 5 B に示すように、テストの前に吹き込まれるときに、DCS も HA - 966 も有意に恐れ - 強化された驚きに影響しなかった。このように、これらの合成物が恐れを増やすことによってまたは CS 処理を中断させることによって絶滅に影響することは、ありそうもない。事実、前の調査では、*fear-potentiated* された驚き上の両方の合成物の適度の不安を緩解する効果を報告した (アンソニー・ネヴィンズ (1993 の) ヨーロッパ人 J. Pharmacol. 250 : 317 - 324) 現在の研究において使用するそれらより高い服用で。DCS の不安を緩解する効果は、また、高い *plus-maze* によって報告された (カルチ - Kubicha その他 (1997 の) Neuropharmacol. 36 : 1355 - 1367) 非常に高い服用で、そして、Vogel conflict 手順を有する (Klodzinska およびホイナツカ - Wojcik (2000 の) Psychopharmacologia 152 : 224 - 228)。

【0047】

(絶滅上の内部アーモンド DCS 注入の実験 6 - 効果)

前の研究は、アーモンドの NMDA レセプタが条件付きの恐れ絶滅において臨界役割を果たすことを示す (滝ほか (1992 の) J. Neuroscience 12 : 854863 ; リー・キム (1998 の) J. Neuroscience 18 : 8444 - 8454) . 上記の実験において報告される全身的に管理された DCS の効果がアーモンド NMDA レセプタで動きによって調停されたことはあり得る。全身的に管理された DCS の効果が内部アーモンド DCS 注入によって擬態されるかどうか決定するために、恐れ調節、絶滅訓練およびテストを受け取られる内部アーモンド *cannulations* をもつ 36 匹のネズミは、前述したように驚きを *fear-potentiated* した。絶滅のための試験チャンバに入れられることの前の 15 分が訓練を受けて、ネズミはいずれのリン酸塩 - 緩衝された食塩水 (PBS) もまたは DCS (10 の 11 g / 側) (事前の所見は、1 冊の J. ガイドの弱い結果および 10 の 11 g / 側のより強い効果を暗示した) を吹き込まれた。PBS - 注がれたネズミの 1 つの集まりおよび 1 つのグループの DCS - 注がれたネズミは、絶滅訓練を受信した。追加的なグループの追加的なグループの DCS - 注がれたネズミが配置されなかった PBS - and 試験チャンバ、そして、絶滅訓練を受信しなかった。この手順が制御ネズミがコンテキスト露出を受信した Experiment 3 のそれと異なった点に注意する。コンテキスト露出が我々が特に内部アーモンド DCS 注入が神経毒性を伴うかもしれないこの実験に関係があったコンテキスト絶滅およびという理由を構成するので、我々は内部アーモンド注入後の恐れ - 強化された驚きのいかなる損失も明白にアーモンド損害に帰されることができたことを確実としたかった。例えば、コンテキスト絶滅を受信した制御ネズミが CS - 引き出された恐れ減少を示す場合、その代わりに、これが視覚の CS に恐れ上のコンテキスト絶滅の意図的でない効果に、DCS によって誘発された病変または会費に起因している場合、それは不明だろう。全てのグループのネズミは、薬注入のない 24 時間後に、試験された。

【0048】

これらのネズミのための *placements* がアーモンドの外に位置したので、10 匹のネズミのための行動のデータは除外された。そして、9 (PBS extinction)、9 (DCS - 絶滅)、4 (PBS - no 絶滅) および 4 (DCS - no 絶滅) のグループ N に結果としてなった。残りのネズミのための *placements* は図 6 に示される、そして、行動の結果は図 7 に示される。分散分析は、(絶滅対絶滅でない) 相互作用 ($F(1, 22) = 5.05$) を Training している重要な Treatment (PBS 対 DCS) X を示した。恐れ - 強化された驚きは、絶滅訓練 ($t(16) = 2$

10

20

30

40

50

49)の前に、内部アーモンドPBS注入を受信したネズミと比較して、絶滅訓練の前にintraamygdala DC S注入を受信したネズミにおいて、かなりより低くて、また、絶滅訓練($t(11) = 2.36$)のないDC Sを受信したネズミのかなり低かった。DC S注入および絶滅訓練以外対PBSを受信したネズミにおいて、恐れ-強化された驚きは、かなり異ならなかった。後の結果は、これが両方のグループのfearpotentiatedされた驚きを崩壊させる限り、絶滅訓練を受信したネズミのDC Sの効果は神経毒DC S効果に起因していないことを示唆する。事実、DC S注入を受信した非絶滅するネズミにおいて、恐れ-強化された驚きは、異常に高かった。これは、465%の1パーセントの増加得点をもつ単一のネズミによるところが大きかった。除外されるこの営外居住者についてさえ、DC S注入および絶滅訓練以外対PBSを受信したネズミにおいて、恐れ-強化された驚きは、かなり異ならなかった。恐れの前にしかし-強化された驚く絶滅訓練($t(10) = 2.34$)のない内部アーモンドDC S注入を受信したネズミと比較して、絶滅訓練の前に内部アーモンドDC S注入を受信したネズミにおいてかなりより低くあった。

【0049】

(DC Sの効果および絶滅上のHA-966は、基線の変化によらない驚き)
 図8は、Experiments 2, 3, 4および6(絶滅に対する薬効果を示している全ての実験)から、絶対の驚き値を示す。24時間後に絶滅試験において測定されるときに、基線に対する効果が驚かせる重要な薬はいかなる実験でも見つからなかった。さらに、パーセント強化得点の分析からの統計結果は、大部分は絶対の違い得点を使用して、得られた結果と同等だった。このように、DC Sはdose-dependentlyに絶滅($F(1, 24) = 6.03$ (実験2))を促進した。DC S + 絶滅群の恐れ-強化された驚きはExperiment 3($t(12) = 3.21$)の食塩+絶滅群の恐れ-強化された驚きと、かなり異なった、そして、絶滅訓練を受信しなかった塩分のあるおよびDC Sグループにおいて、恐れ-強化された驚きは匹敵した。DC S + HA-966対吹き込まれて塩性のDC S + の恐れ-強化された驚きの違いは、接近されるネズミに注射するが、重要性、 $t(12) = 1.86$ 、 $p =$ に着かなかった。087(実験4)。また、PBS注入($t(16) = 2.24$ (実験6))を受信したネズミと比較して、絶滅訓練の前に内部アーモンドDC S注入を受信したネズミにおいて、恐れ-強化された驚きは、かなりより低かった。

【0050】

(議論-Experiments 1-6)
 これらの実験を主たるものに見つけることは、DC S(複雑なNMDAレセプタ上のストリキニーネに無感覚なグリシン認識サイトの部分的な作動筋)がいずれの体系の注射(実験2, 3および4)もまたは内部アーモンド注入(実験6)後の条件付きの恐れ-絶滅を促進するということである。DC Sが並行して絶滅訓練(実験3および6)を受信したネズミだけの恐れ-強化された驚きを減らしたので、DC Sの結果は薬管理(テストの間、i.e.)の後、24時間直ちにDC S関連の神経毒性にまだある不安緩解薬アクションに帰されることができない。グリシン認識サイト拮抗薬(HA-966)による絶滅に対するDC Sのfacilitatory影響の封鎖は、DC Sの効果はNMDAレセプタ(実験4)を有する相互作用によって調停されたことを強く示唆する。使用するHA-966の服用がそうしない限り、これは特にありそうなのである、続けて、それは自分のものである、恐れ-強化された驚きを増やす。このように、絶滅に対するDC S効果を逆転させるHA966の能力は独立facilitatoryおよび破壊的な効果の総括のものであると考えられることができない。そして、異なるシステムに及ぼす作用によって調停される。テストより前の既知の事実がCS-処理上のまたは恐れ上の絶滅に対するそれらの効果が方法を学ぶことに対する直接的な効果を反映することを示唆するとき、影響するいずれの合成物もの失敗は驚きをfear-potentiatedした。

【0051】

前述のように、絶滅は一般に新しい抑制協会の編成を反映すると考えられる。そして、そ

のことは前に形成された関連を忘れることと対抗した、(パブロフ(1927の) *Conditioned Reflexes* (大学プレス(オックスフォード)); Konorski(1948)は、反射およびNeuronal機構を条件づけた(大学出版局、ロンドン、ケンブリッジ); パウトンとポールズ(1985の) *Context, Event Memories* および *Extinction* (ローレンス Erlbaum Associates、ヒルズデール、NJ); 滝、そして、デイビス(1995)「*Stress*」の *Neurobiological* および *Clinical Consequences* で、*Fear Inhibition* の行動のおよび *Physiological Analysis: Normal Adaptation* から PTSD、編集フリードマンその他(リップニコット - からす座 Publishers (フィラデルフィア))まで; デイビスその他(2000)「*神経 Systems*」は、*Fear Inhibition* において *Involved* した: 絶滅および、*Modeling Psychopathology*、編集 Myslobodsky および ウィーナ (Kluwer Academic Publishers (ボストン)) の *Contemporary* 発行で、*Conditioned Inhibition*; レスコラ(2001)「*Contemporary Learning Theories*」の *Handbook* で、実験的な *Extinction* 編集マウラー、そして、クライン (Erlbaum, Mahwah, NJ))。この図と整合して、証拠は神経機構、神経回路および興奮させる恐れ調節の、そして、条件付きの恐れ絶滅の薬学が類似していることを現在まで示唆する。実施例、有糸分裂促進物質 - 動作中のプロテインキナーゼ (MAPK) 抑制剤の体系の投与、PD98059、同じく内部アーモンド PD98059 注入のための、両方の氷点によって評価されるにつれて、恐れ - 調節を崩壊させること (Schafe ほか (2000の) *J. Neuroscience* 20: 8177 - 8187)、そして、*shock motivated* された回避学習、(ウォールズほか (1999の) *Behav. 薬理学* 10: 723 - 730; ウォールズほか (2000の) *Neurobiol. 知る。Mem.* 73: 11 - 20)、それぞれ、そして、*intraamygdala* に、恐れ - 強化された驚き (Lu ほか (2001の) *J. Neuroscience* 21: RC162) によって評価されるにつれて、PD98059 注入も絶滅を崩壊させる。上記したように、*fear potentiated* された驚きか凍ること、更にはこれらの同じ方法のブロック絶滅によって評価されるにつれて、注入もブロックする *intraamygdala AMP5* は調節を恐れる (Miserendino ほか (1990の) *ネイチャー* 345: 716 - 718; 滝ほか (1992の) *J. Neuroscience* 12: 854 - 863; ファンズローとキム (1994の) *Behav. 神経科学* 108: 210 - 212; マーレンほか (1996の) *Behav. 神経科学* 110: 1365 - 1374; リーとキム (1998の) *J. Neuroscience* 18: 8444 - 8454; ウォーカーとデイビス (2000の) *Behav. 神経科学* 114: 1019 - 1033)。

【0052】

DCS が以前様々な学習方法の学習を強化することを示した、(モナハンほか (1989の) *Pharmacol. 生化学 Behav.* 34: 649 - 653; ほか (1992の) ヨーロッパ人をあふれさせる。J; 薬理学 221: 249 - 254; トンプソンほか (1992の) *ネイチャー* 359: 638 - 641; Quartermain ほか (1994の) ヨーロッパ人 J; 薬理学 257: 7 - 12; Pitkanen ほか (1995の) ヨーロッパ人 *Neuropsychopharmacol.* 5: 457 - 463; マツオカおよびより Agner ほか (1996の) *J. Pharmacol. exp. Ther.* 278: 891 - 897; Pussinen ほか (1997の) *Neurobiol. 知る。Mem.* 67: 69 - 74; 土地およびリッツィオ (1999の) *Neurobiol. 知る。Ment.* 72: 158 - 168)、これは絶滅学習の強化の第1の実証であるために現れる DCS。事実、Port およびシーボルトにおいて ((1998の) *Physiol. Behav.* 64: 391 - 393) DCS が *appeti*

t i v eな器械の反応の絶滅を遅延させた、そして、NMDAレセプタ拮抗薬MK801が絶滅を強化した報告する。後の発見は、拮抗薬が絶滅を崩壊させることをそのNMDAレセプタに明らかにしている他のいくつかの結果とは対照的にある(滝ほか(1992の) *J. Neuroscience* 12: 854-863; コックスおよびウェストブルック(1994の) *Quarterly J. Exper. 心理学* 47B: 187-210; ベーカーとAzorlosa(1996の) *Behav. 神経科学* 110: 618-620; ケホーほか(1996の) *Psychobiology* 24: 127-135; リーとキム(1998の) *J. 神経科学* 18: 8444-8454)。データは、Portとシーボルト(1998の) *Physio*の絶滅を評価したものである。Behav. 64: 391-393)物がDCS(i. e. (within-session絶滅))のさらに影響を受けていた、そして、パフォーマンスに対する効果が絶滅に対する効果をおおい隠したことはあり得る間、集められてあった。ありそうもないにもかかわらず、また、古典的に条件付きの反応の絶滅をするより、器械の反応の絶滅がNMDAレセプタ操作とは異なって反応することはあり得る。アーモンドNMDAレセプタを興奮させる恐れ調節および条件付きの恐れ絶滅に関係させている所見は、相当な理論上の関心の中である。

【0053】

条件付きの恐れメモリの絶滅がNMDAレセプタ作動筋によって加速されるかもしれないという証拠は、また、相当な臨床関心の中である。多くは、臨床恐れを調停している神経回路と同一でないならば、適応恐れを調停している神経回路が密接に関連があると思っ 20
ている(e. 心的外傷後ストレス障害で、g. ; ローゼンとSchulkin(1998の) *Psychological Review* 105: 325-350, 1998; ボタンほか(2001の) *Psychological Review* 108: 4-32; ドイツのほか(2000の) *Am. J. Psychiatry* 157: 493505)。臨床人口において、条件付きの恐れ関連を消す減少する能力がmaladaptiveな恐れの持続に関与するかもしれなくて、絶滅プロセスに依存する治療的な介入の効果を減らすことができること(e. g.、組織的な脱感作、露出、そして、イメージ治療)。ここで報告される結果は、絶滅を促進する薬理的介入によって、これらの従来 30
の臨床方法の効果が容易にされるかもしれないことを示唆する。この観念を試験する臨床試験は、現在予定されている。

【0054】

(D-シクロセリン増加の実験7 - 臨床試験の行動である、特定の恐怖症の露出治療)高所恐怖または高所恐怖症は、仮想現実露出(VRE)治療に応答することを示した(Rothbaum et al(1995の) *Am. J. Psychiatry* 152(4): 626-628)、そして、VRE治療は、異なる特定の恐怖症のために、そして、心的外傷後ストレス障害のため 40
にかなり確認された(Rothbaumほか(1995の) *Am. J. 精神医学* 152(4): 626-628; Rothbaumほか(2000の) *J. Consult. 臨床心理学* 68(6): 1020-1026)。高所恐怖症のためのVREを有する、非処理のグループと比較して、扱うものための全ての結果処置の重要な進歩があることを示したこと(Rothbaumほか(1995の) *Am. J. Psychiatry* 152(4): 626-628)。この研究の治療された参加者は治療に対する積極的な態度を報告したのに、非処理の参加者は負の姿勢を報告した。飛行することを恐れてのVRE治療は、VR治療が活発な露出治療の標準に等しいことを証明した。そして、その両方は全ての結果処置上のwaitlist制御に、重要な優位性を示した、(Rothbaumほか(2000の) *J. Consult. クラ 50
ン. Psych.* 68(6): 1020-1026)。これらの研究において、セッション全体の主観的な不快の減少によって強調されるように、恐ろしい刺激に増加する慣らしまたは絶滅によって予想されるにつれて、患者はセッション全体に着実に改善されるように見える。

【0055】

この実験において、精神療法より前のNMDAグルタミン酸塩レセプタ作動筋を有する鋭い治療は、VRE療法の効果を強化するために用いる。具体的には、D-Cycloserine (DCS)の鋭い服用は、VRE治療有効性の最終的なレベルを強化するために2つの毎週のセッションにわたる各個々の治療セッション以前に、患者にすぐ与えられる。

【0056】

(正当性の一回分を盛ること)

DCSは、ほぼ20年間、まず最初に結核の治療のために、そして、それから最後の10年にわたるいくつかの臨床試験の向知性薬として承認されるFDAであった。結核のために、DCSは二回毎日慢性の治療とわかち合われる(PDR 1997)500-1000 mg/dayで、一般に一回分を盛られる。500のmg/日の量で、25-30 mg/mlの血液濃度は、一般に維持される。ピークの血液濃度は一回分を盛った後に3-8時間以内で起こる、そして、それは10時間の半減期によって主にrenallyに排出される。慢性の一回分を盛っている予定(その人は、一般に結核の慢性的に病気だった)上の患者のまれな副作用は、うたた寝、頭痛、混乱、震動、めまいおよびメモリ問題点(知覚異常)を含む、そして、発作。注の、重要な副作用が500のmgの/日の服用次第に扱われるときでも、DCSに認識強化がないか調べている臨床研究の何にもおいて報告されなかったこと(ドウソウザほか(2000の)Biol. Psych. 47: 450-462; Fakouhiほか(1995の)J. Geriatr. 精神医学Neurol. 8(4): 226-230; ランドルフほか(1994の)アルツハイマーDis. 連合Disord. 8(3): 198-205; バンBerckelほか(1996の)Biol. Psychiatry 40(12): 1298-1300)。

【0057】

この実験において、50のmgまたはDCSの500mgの服用は、いくつかの理由のための精神療法の前に鋭く患者に与えられる。低い服用は、毎日与えられる30-100 mg/dayが潜在的なメモリのために効果的だったいくつかの臨床試験に基づく(シュワルツほかNeurology 46の(1996の)(2): 420-424)、そして、アルツハイマー病の痴呆評価のサブスケール、(ツァイほか(1999の)Am. J. Psychiatry 156(3): 467-469)。さらに、50のmg/日は、Schizophreniaの負の徴候の処置に最も効果的に見えた(ゴフほか(1996の)Am. J. Psychiatry 153(12): 1628-1630; ゴフほかArch. Psych. 将軍56の(1999の)(1): 21-27)。下部の服用レンジ(10-250 mg/day)のDCSの有効性が他のグループによっていくつかの審判に効果的でなかったもので、より高い服用(500mg)は選択される(ドウソウザほか(2000の)Biol. Psych. 47: 450-462; Fakouhiほか(1995の)J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 8(4): 226-230; ランドルフほか(1994の)Alzheimers Dis. Assoc. Disord. 8(3): 198-205)。ある程度のNMDAレセプタ起動としてのLuteinizing Hormone (LH)分泌を使用して、15-150の服用を選び出すそれが示されたことmg、LHの重要な増加に対するリードは、DCSの中でしなかった、(バンBerckelほかNeuropsychopharm. 16の(1997の)(5): 317-324)その単一の500mgの服用が、効果的にLH解放を刺激した(バンBerckelその他Psychopharin. 138の(1998の)(2): 190-197)。

【0058】

この服用で、コルチゾール、プラスマHVAまたはバイタルサイン処置の変化がない点に注意された。さらに、報告された副作用およびムード得点の変化は、この服用でそこになかった。このように、それが500mgと同じ程度の服用を中で選び出すと結論した、一方、はっきりした神経内分泌系結果を有する副作用以外なしで、単純な、健康な個人がそ

うする薬は、かなり我慢される（バンBerckelほかPsychopharm. 138の(1998の)(2):190-197)。フォーマットに基づく鋭い治療（慢性病患者よりむしろ）のDCSを使用する選択いくつかの要因。精神療法の補助的手段として時間-限られた方法で使用される薬物から得られる新しくて非常に役立つ臨床利点は、第1である。その慢性の管理に続いて複雑なNMDAレセプタの重要な補償変化であってもよい問題は、重要なことに第2で最も多くである。全ての神経伝達物質レセプタと同様に、NMDAレセプタの規制は、活動のレベルのためにたぶん密接に制御される。多くの慢性的に管理された向精神薬薬品は、多数のレセプタ・タイプの慢性downregulationのために、長引く時間にわたって機能すると考えられる（レスラテNemeroff(1999の)Biol. Psychiatry 46において、チェックした:1219-1233)。大部分の現存している臨床前データ(。そこでは、DCSの認識強化効果は基礎を形成される)は、動物の鋭い治療研究である(洪水ほか(1992の)Neurosci.会報146:215-218;土地およびリッツィオ(1999の)Neurobiol.知る。Mem. 72:158-168;マツオカおよびよりAignerな(1996の)J. Pharmacol. exp. Ther. 278:891-7)。慢性の治療臨床試験のいくつかは、有効性を示すことに失敗した(ドウソウザほか(2000の)Biol. Psych. 47:450-462;Fakouhiほか(1995の)J. Geriatr. Psychiatry Neuro. 8(4):226-230;ランドルフほか(1994の)Alzheimers Dis. Assoc. Disord. 8(3):198-205)。マウスの研究を目的とするDCSを有する慢性の治療対鋭い鋭い治療が明らかにそうするのに対して、慢性の治療が学習を強化しないことを示唆する、(Quartermainほか(1994の)ヨーロッパ人J. Pharmacol. 257(1-2):7-12)。さらに、慢性の服用のDCSの比較的低い副作用輪郭は鋭い服用でほぼごくわずかである。そして、鋭い治療に治療への安全で低い危険アプローチを作る。

【0059】

(患者選択)

高所恐怖症大多数の患者が単に恐怖症の人であることになっているにもかかわらず、相当な少数派が広場恐怖症の人であってもよいことを思われる。この実験において、患者は特定の恐怖症、状況によるタイプ(i. e. (高所恐怖症))または高さが恐れられた刺激である広場恐怖症またはパニック障害の歴史のない広場恐怖症を有するパニック障害のDSM-IV基準を満たさなければならない。そこにおいて、高さは恐れられた刺激である。

【0060】

(治療予定)

患者は、2週の間週につき一度、扱われる50mg、または、治療(治療の開始の前のほぼ4時間)の日だけに、管理される500mgのDCS服用。このように、患者は薬物の2つの服用だけまたは2週期間にわたる偽薬合計だけを受信する。

【0061】

仮想現実露出治療(VRE)は、49階上昇する峡谷およびガラス・エレベータの上の一連の歩道橋にある(Rothbaumほか(1995の)Am. J. 精神医学152(4):626-628)。VREセッションの間に、患者は峡谷の上のまたはガラス・エレベータ内部の歩道橋にあることと整合した視覚で音声キューを提供するステレオ・イヤホンを用いたヘッドマウント式ディスプレイを着用する。治療の間、セラピストが適切なコメントをして、続けられた暴露を助長すること懸念がそうするまで、慣らす。

【0062】

各VREセッションの間に、懸念が動いている不快(SUDs)の主観的な装置によって評価されること0、panic level懸念は、0が懸念を示さない100のスケールおよび100まで指示する。Psychophysiologicalな反応(パルス、BP、GSR)は、各露出セッションの全体にわたってモニタされる。

【0063】

(評価)

DCSおよびVREの併用療法セッションへの評価A患者の反応は、一覧を示す方法のいずれかを使用することを評価されることができる。表1は、併用療法の前後で両方ともされる患者の評価スケジュールを示す。

【0064】

(評価方法)

(a)インタビュー)

最初のスクリーニング・アンケート(Rothbaumその他(1995)は、いる。J. Psychi At 7 - y 152(4):626-628)高さを恐れてそれらのありそうな満たしている研究基準を識別する最初の電話調査を隠すために用いる短いスクリーニング計測器をある。

10

【0065】

DSM-IVのための構造臨床的なインタビュー(シュピッツァーその他(1987)は、DSMIII-R(SCID)のための臨床面接を構築した(精神医学的なニューヨーク州研究所、Biometrics Research、ニューヨーク)私が乱すさまざまなDSM-III-R軸を診断して、映るために管理する(e.g.(精神分裂症)同じくcomorbid診断を決める。

【0066】

The Clinical Global Improvement(CGI)Scaleは、徴候の厳しさの変化の大域的程度である。1=は非常に改善したスケールは両極性である;7つの=非常に多くのいっそう悪いこと;そして、4つの=変化なし。それが、様々な精神医学的な患者(張り綱(1976の)ECDEUAssessment Manual for Psychotherapy(編集、国立Mental Health研究所、ベセズダ博士を修正した))のための臨床試験において、広範囲に使われた。

20

【0067】

(b) Self-報告Measures)

Acrophobia Questionnaire(AQ)は、高所恐怖症の特定の徴候を評価している短い自己報告アンケートである。それは、VREの前に毎週与えられる。

30

【0068】

Attitude Towards Heights Questionnaire(ATHQ)は回避の僅かに異なる態様を測定する別々の自己報告目盛りである、そして、他の高所恐怖症は現象を関連づけた。

【0069】

恐れアンケート(RFQ)の評価(Rothbaumその他(1995)は、いる。J. 精神医学152(4):626-628)一般に更に高さに関連した恐れおよびVRE治療のレベルを評価する用いる。

【0070】

州-特徴懸念目録(STAI;シュピールベルガーその他(1970)Manual for 州-Trait Anxiety Inventory(自己評価アンケート)(Psychologistsプレス、パロアルト、CAと協議すること)均一にステート懸念および特徴懸念で分けられる40の部材の成る。著者は、特徴懸念のための信頼性があると報告した。81;予想通りに、図がステート懸念のためにより低かったこと(。40)。整合性が変動する内臓。83、そして。92。

40

【0071】

ベック低下目録(BDI;ジェンのベックほか(1961の)Archives. Psych. 4:561-571)、21-部材は、鬱病の多数の徴候を評価している自己報告アンケートである。著者は、優れた割れた半分信頼性を報告する(。93)、そして、低下の評価が変動する臨床医を有する相互関係。62、そして。66。

50

【0072】

(c) セラピスト測定)

不快 (SUDs) の主観的な装置 5 分の間隔の VRE の間の参加者の報告に基づき記録する。SUDs は、評価される 0、危険状態 - レベル懸念は、0 が懸念を示さない 100 のスケールおよび 100 まで指示する。

【0073】

Behavioral Avoidance Test (BAT) にはセラピストがいずれの中で患者主観的なレベルを評価するかについて恐れる、そして、高さの回避。

【0074】

(d) 精神心理学的な方法)

率 (HR) が実行されることを心材を詰めることの Virtual Reality 環境を経た高さに対する短い re-exposure は、Measurement と、VRE の間の自律反応性の評価の非侵入性の、コンピュータ制御の監視装置によって格納されることを含む。

【0075】

血圧 (BP) の測定は脈管トーンの評価のための非侵入性の、コンピュータ制御の血圧計によって実行される、そして、電気皮膚コンダクタンス (GSR) の VRE。

【0076】

Measurement の間の自律反応性は VRE の間、自律恐れ responsivity の評価の非侵入性の、コンピュータ制御の監視装置によって実行される。

【0077】

【表 1】

表 1

評価セッション	測定
開始の前	同意書 SCID
前処理評価	高所恐怖症質問表 高さに対する態度についての質問表 恐怖の評価についての質問表 行動回避試験 BDI STAI
毎週の VRE 治療セッション (x2)	精神生理学測定 (HR, BP, GSR) SUDs
VRE 後の評価および 6ヶ月の追跡評価	高所恐怖症質問表 高さに対する態度についての質問表 恐怖の評価についての質問表 CGI 行動回避試験

(将来の方向)

本願明細書において提示される結果は絶滅学習を強化する薬理学的薬品が精神療法のセッ

10

30

40

50

ションと結合して鋭く管理されることができていることを証明する。そして、それによって精神療法セッションの効果を強化する。本発明は、使用する精神療法の選択を含むこの種の併用療法実施要項、扱われる精神医学的な障害、本発明の方法で使われる特定の薬理学的薬品およびタイミングの様々な特定のパラメータを考察する、そして、薬理学的薬品の管理の適用量。これらのパラメータの特定の発現本発明において考察する、前述の発明の詳細な説明の更に詳細に議論する。

【0078】

仕様において言及される全ての公報及び特許出願は、本発明が関係する当業者のレベルを表す。あたかも各々の個々の刊行または特許出願が特に、そして、個々に、引用したものとすることを示されるかのように、全ての公報及び特許出願は同じ範囲を参照することで本願明細書において組み込まれる。

10

【0079】

前述の発明がわかることで図と例とをあげて明確にするため若干の詳細に記載されていたにもかかわらず、特定の改変と変更態様が下で示されるこれらの概念の代表的な実施例の範囲内で実践されることができるとは明らかである。

【図面の簡単な説明】

【0080】

【図1】図1は、絶滅訓練の異なる量のパラメータの評価を示す。Experiment 1のための行動の手順のA. Timeline。B. Percentは、(ポスト試験)絶滅訓練またはコンテキスト露出の後、24時間を計量される(予備試験)驚きおよび24時間をfear potentiatedした。対照群は、露出時間に介入することなしで、予備試験の後の試験された2つの日であった。非補強されたキュー露出の1つのセッションは、絶滅の適度のレベルだけを生産した。2つか3つのセッションは、より完全に恐れ反応を消した。コンテキスト露出グループ(+ p <)対* p < 0.05。対照群対05。

20

【図2】図2は、絶滅上のDCSの効果のための服用-反応機能を示す。Experiment 2のための行動の手順のA. Timeline。B. Percentは、非補強されたキュー露出の前に30分食塩水またはDCS(3.25, 15または30mg/kg、i. p.)を注射されるネズミの絶滅訓練の単一のセッションの後、24時間を計量される驚きおよび24時間をfear potentiatedした。DCSは、dose-dependentlyに知っている絶滅を促進した。塩分のあるポスト絶滅対* p < 0.05。

30

【図3】図3は、非絶滅するネズミのDCSの効果を示す。Experiment 3のための行動の手順のA. Timeline。fear-potentiatedされるPercentが驚かせるB.は、絶滅訓練の後の24時間および24時間を計量した。食塩水またはDCS(15mg/kg、i. p.)は、いずれの絶滅訓練(露出にきっかけを与える)もまたはコンテキストの単一のセッションだけより前の管理された30の最小限度であった露出。DCS + 絶滅訓練を受信したネズミにおいて、恐れ-強化された驚きは、塩分のある+絶滅訓練を受信したネズミのかなり低かった。恐れ-強化された驚きは、これといって絶滅訓練を受信しなかったネズミのDCSに、影響を受けなかった。

40

【図4】図4は、絶滅上のストリキニーネに無感覚なグリシン認識サイト拮抗薬HA-966の、そして、DCSによる絶滅の促進上の効果を示す。A. Experiment 4のための行動の手順のスケジュール。B. Percentは、(ポスト絶滅試験)絶滅訓練の後、24時間を計量される(プレ絶滅試験)驚きおよび24時間をfear-potentiatedした。食塩水またはHA-966(6mg/kg、i. p.)は食塩水またはDCSの第2の注射の前の管理された10の最小限度であった。そして、絶滅訓練の単一のセッションまでの30分後に続かれた。HA-966は、完全にDCSの結果を妨害するが、単独で、この服用で顕著に絶滅に影響しなかった。他の全てのグループ対* p < 0.05。

50

【図5】図5は、*fear potentiated*された驚き上の予備試験DCSおよびHA-966管理の効果を示す。Experiment 5のための行動の手順のA. Timeline。B. パーセント恐れ-強化された驚きは、食塩水、DCS (15 mg/kg) またはHA-966 (6 mg/kg) の予備試験注射を受信しているネズミの恐れ-調節の後、24時間を計量した。どちらの薬も、恐れ-強化された驚きにいかなる識別可能な影響を及ぼさなかった。

【図6】図6は、地図帳プレートに再録されるplacementsがPaxinosおよびワトソンから適応したことをカニユレについての情報に明らかにする((1997の)彼女定位座標(第3の編集、アカデミック・プレス、ニューヨーク)のRat Brain)。プレグマからの距離は、左に示される；切断平面の中の核は、右に識別される。BM = basomedialな杏仁岩核；BL = basolateralな杏仁岩核(腹部の一部)；CeM = 中心杏仁岩核(中間の分割)；CeL = 中心杏仁岩核(横方向の分割)；ic = 内包；LA = 横方向の杏仁岩核；OPT = 視覚地域。

【図7】図7は、内部アーモンドDCS注入の効果を示す。Experiment 3のための行動の手順のA. Timeline。B. PBSまたはD-Cycloserine (10のug/側)は、絶滅訓練の前にアーモンド15の最小限度に吹き込まれた。他のネズミは、絶滅訓練のないDCSを受信した。24時間後に試験されるときに、DCS + 絶滅訓練を受信したネズミにおいて、恐れ-強化された驚きはPBS + 絶滅訓練を受信したネズミのかなり低かった。恐れ-強化された驚きは、これといって絶滅訓練を受信しなかったネズミのDCSに、影響を受けなかった。絶滅訓練のないDCSを受信した群のために、型にはまらずに高いパーセント強化得点をとった単一の営外居住者から、平均パーセント強化は、データによって、そして、なしで算出された。他の全てのグループ対* $p < 0.05$ 。

【図8】図8は、絶滅訓練の前に薬を受信している全てのネズミのための絶対の驚き値を示している合成図である。暗い棒は、ノイズだけ上の基線驚き振幅を示す審判；オープン・バーは、軽いノイズ裁判上の驚き振幅を示す。これらの二つ(i. e. (恐れ-強化された驚き))の違いは、ストライプの棒によって示される。決して、恐れ-強化された驚き試験の間に、基線驚きで見つかる有意な差は、薬管理の後の24時間でなかった。さらに、絶対の違いが下線を引くときに、統計結果は類似していた(i. e. は、軽いノイズ裁判上の振幅を驚かせて引くノイズだけ上の振幅を驚かせる審判)パーセント強化得点が分析された。* $p < 0.05$ (Panel C ($p =$)を除いて。087) 全ての最も左の棒対。

10

20

30

【 図 1 】

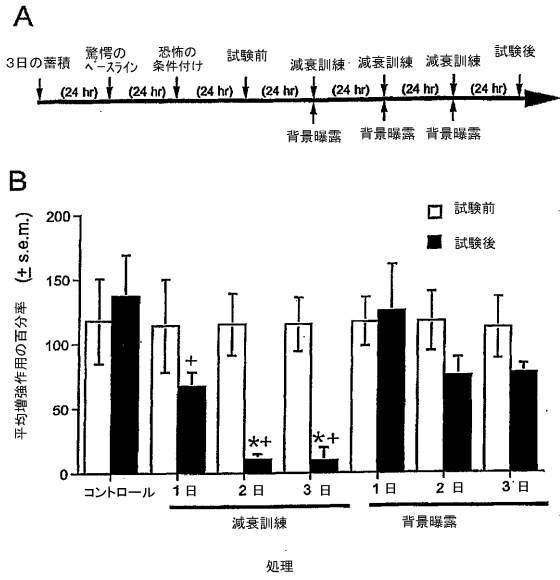


Fig 1

【 図 2 】

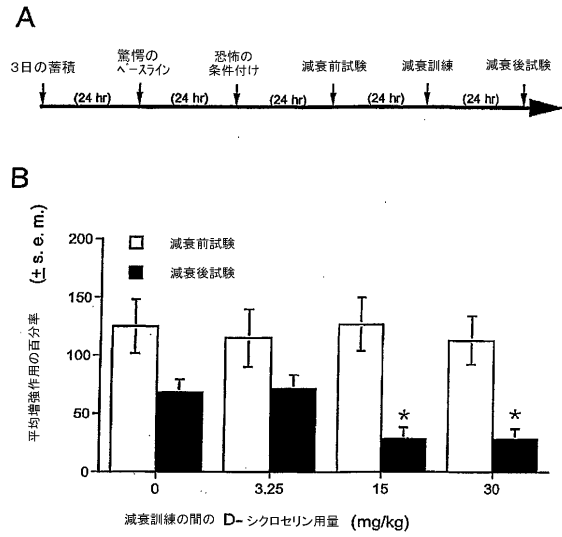


FIG. 2

【 図 3 】

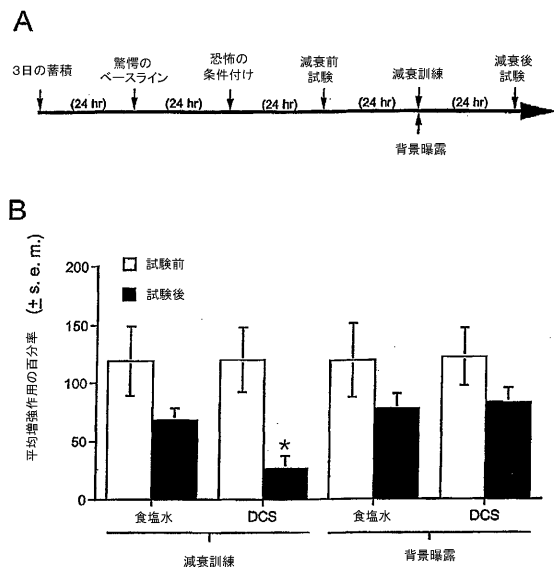


FIG. 3

【 図 4 】

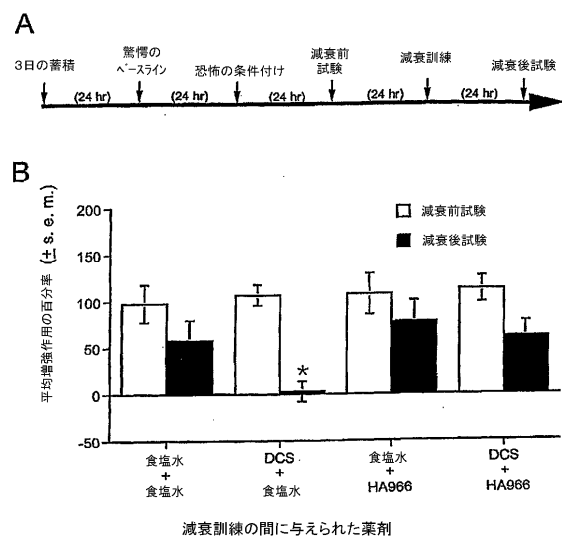


FIG. 4

【 図 5 】

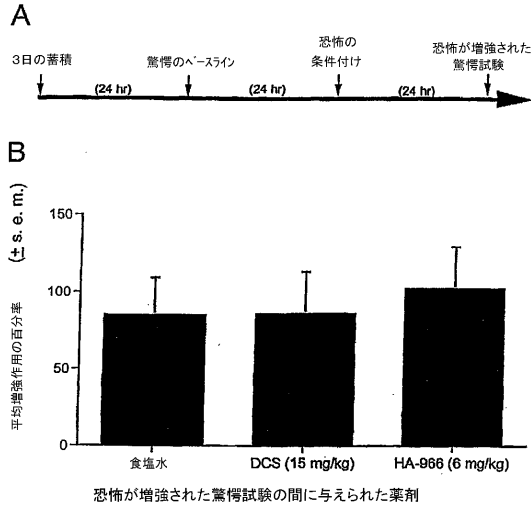


FIG. 5

【 図 7 】

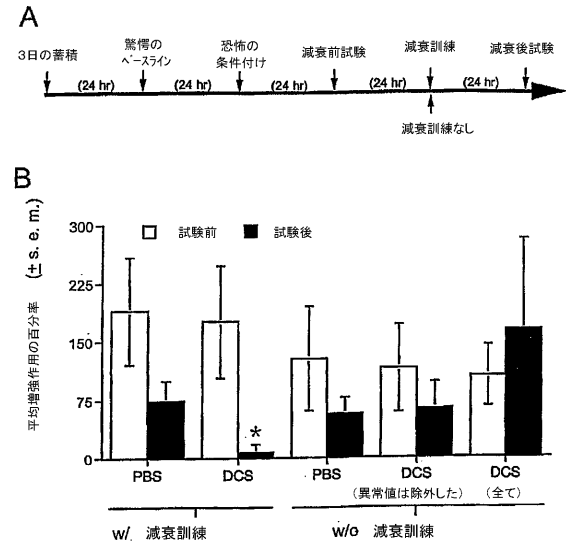


FIG. 7

【 図 8 】

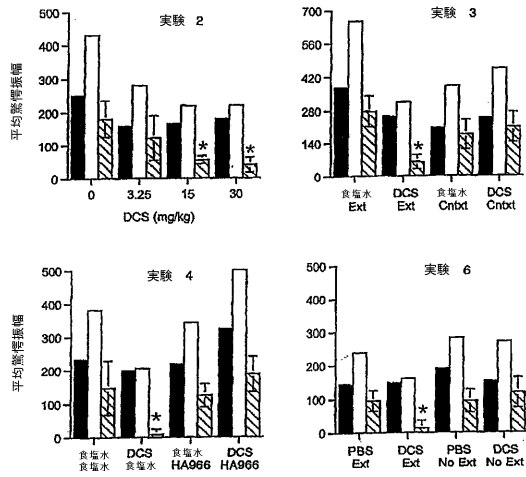


FIG. 8

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 October 2002 (10.10.2002)

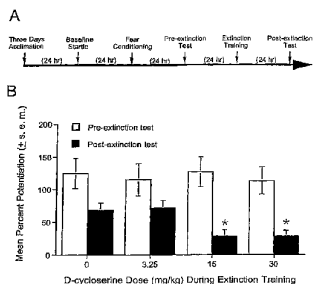
PCT

(10) International Publication Number
WO 02/078629 A2

- (51) International Patent Classification: **A61K**
- (21) International Application Number: PCT/US02/09467
- (22) International Filing Date: 28 March 2002 (28.03.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/279,868 29 March 2001 (29.03.2001) US
60/363,991 13 March 2002 (13.03.2002) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **EMORY UNIVERSITY** [US/US]; 2009 Ridgewood Drive, Atlanta, GA 30322 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **DAVIS, Michael** [US/US]; 5570 Oakwood Drive, Stone Mountain, GA 30087 (US); **LU, Kwok-Tung** [/]; 262 Chuang Ching Road 104; Hoelien (TW); **RESSLER, Kerry, J.** [US/US]; 1792 Hickory Road, Chamblee, GA 30341 (US).
- (74) Agents: **HENRY, Leslie, T.** et al.; Alston & Bird LLP, Bank of America Plaza, Suite 4000, 101 South Tryon Street, Charlotte, NC 28280-4000 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU (utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CI, CN, CO, CR, CU, CZ, CZ (utility model), DE, DE (utility model), DK, DK (utility model), DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, IL, IN, IS, JP, KH, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PT, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SK (utility model), SI, TI, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KI, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BI, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: ACUTE PHARMACOLOGIC AUGMENTATION OF PSYCHOTHERAPY WITH ENHANCERS OF LEARNING OR CONDITIONING



(57) Abstract: Methods for treating an individual with a psychiatric disorder with a pharmacologic agent that enhances learning or conditioning in combination with a session of psychotherapy are provided. These methods of the invention encompass a variety of methods of psychotherapy, and psychodynamically oriented psychotherapy, and psychiatric disorders including fear and anxiety disorders, addictive disorders, addictive disorders including substance-abuse disorders, and mood disorders. The pharmacologic agents used for the methods of the present invention are ones that generally enhance learning or conditioning, including those that increase the level of norepinephrine in the brain, those that increase the level of acetylcholine in the brain, and those that enhance N-methyl-D-aspartate(NMDA) receptor transmission in the brain.

WO 02/078629 A2

WO 02/078629 A2 

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/078629

PCT/US02/09467

ACUTE PHARMACOLOGIC AUGMENTATION OF PSYCHOTHERAPY WITH
ENHANCERS OF LEARNING OR CONDITIONING

FIELD OF THE INVENTION

The invention relates to methods for treating an individual with a psychiatric disorder with a pharmacologic agent that enhances learning or conditioning in combination with psychotherapy.

5

BACKGROUND OF THE INVENTION

Classical fear conditioning occurs when an affectively neutral stimulus is paired with a noxious aversive stimulus (unconditioned stimulus [US]) such as footshock. Afterward, the previously neutral stimulus (i.e., now the conditioned stimulus [CS]) is able to elicit a variety of autonomic, hormonal, and skeletal responses that accompany the conscious experience of fear in humans and which are used to operationally define fear in laboratory animals. The fear-eliciting properties of the CS can be extinguished by repeatedly presenting the CS in the absence of the US. It is generally believed that extinction does not reflect unlearning of the original association but involves instead the formation of new associations that compete with the previously conditioned response (see Bouton and Bolles (1985) *Context, Event Memories, and Extinction* (Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, NJ); Falls and Davis (1995) "Behavioral and Physiological Analysis of Fear Inhibition," in *Neurobiological and Clinical Consequences of Stress: From Normal Adaptation to PTSD*, eds. Friedman *et al.* (Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA); Davis *et al.* (2000) "Neural Systems Involved in Fear Inhibition: Extinction and Conditioned Inhibition," in *Contemporary Issues in Modeling Psychopathology*, eds. Myslobodsky and Weiner (Kluwer Academic Publishers, Boston, MA); Rescorla (2001) "Experimental Extinction," in *Handbook of Contemporary Learning Theories*, eds. Mowrer and Klein (Erlbaum, Mahwah, NJ)).

25

WO 02/078629

PCT/US02/09467

As with fear conditioning itself, fear extinction can be blocked by N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists administered either systemically (Cox and Westbrook (1994) *Quarterly J. Exp. Psych.* 47B:187-210; Baker and Azorlosa (1996) *Behav. Neuroscience* 110:618-620) or infused directly into the amygdala (Falls *et al.* 5 (1992) *J. Neuroscience* 12:854-863; 1992; Lee and Kim (1998) *J. Neuroscience* 18:8444-8454). The involvement of the amygdala is of particular interest given the well known involvement of this structure in excitatory fear conditioning (Kapp *et al.* (1990) "A Neuroanatomical Systems Analysis of Conditioned Bradycardia in the Rabbit," in *Neurocomputation and Learning: Foundations of Adaptive Networks*, eds. 10 Gabriel and Moore (Bradford Books, New York); Fanselow and LeDoux (1999) *Neuron* 23:229-232; Davis (2000) "The Role of the Amygdala in Conditioned and Unconditioned Fear and Anxiety," in *The Amygdala, Volume 2*, ed. Aggleton (Oxford University Press, Oxford, United Kingdom)).

Because NMDA receptor antagonists block extinction, it is possible that 15 NMDA receptor agonists would facilitate extinction. However, the well-documented neurotoxic effects of NMDA receptor agonists argue against their use in humans. For example, increasing attention has focused on partial agonists that might facilitate NMDA receptor activity in a more limited fashion (Lawlor and Davis (1992) *Biological Psychiatry* 31:337-350; Olney (1994) *J. Neural Transmission Suppl.* 20 43:47-51). In fact, partial agonists such as D-Cycloserine (DCS), a compound that acts at the strychnine-insensitive glycine recognition site of the NMDA receptor complex, have been shown to enhance learning and memory in several animal paradigms including visual recognition tasks in primates (Matsuoka and Aigner (1996) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 278:891-897), eyeblink conditioning in rabbits 25 (Thompson *et al.* (1992) *Nature* 359:638-641), avoidance learning in rats and mice (Monahan *et al.* (1989) *Pharmacol., Biochem. Behav.* 34:649-653; Flood *et al.* (1992) *Eur. J. Pharmacol.* 221:249-254; Land and Riccio (1999) *Neurobiol. Learn. Mem.* 72:158-168), and maze learning in rats and mice (Monahan *et al.* (1989) *Pharmacol., Biochem. Behav.* 34:649-653; Quartermain *et al.* (1994) *Eur. J. Pharmacol.* 257:7-12; 30 Pitkanen *et al.* (1995) *Eur. Neuropsychopharmacol.* 5:457-463; Pussinen *et al.* (1997) *Neurobiol. Learn. Mem.* 67:69-74), without producing obvious neurotoxicity. DCS has also been found, in some studies, to modestly improve cognition in clinical populations (Javitt *et al.* (1994) *Am. J. Psychiatry* 151:1234-1236; Schwartz *et al.*

WO 02/078629

PCT/US02/09467

(1996) *Neurology* 46:420-424; Goff *et al.* (1999) *Arch. General Psychiatry* 56:21-27; Tsai *et al.* (1999) *Am. J. Psychiatry* 156:467-469), and has been used for many years to treat tuberculosis, again without obvious neurotoxicity.

5 A reduced ability to extinguish intense fear memories is a significant clinical problem for a wide range of psychiatric disorders including specific phobias, panic disorder, and post-traumatic stress disorder (see Morgan *et al.* (1995) *Biol. Psychiatry* 38:378-385; Fyer (1998) *Biol. Psychiatry* 44:1295-1304; Gorman *et al.* (2000) *Am. J. Psychiatry* 157:493-505). Because treatment for these disorders often relies upon the progressive extinction of fear memories (Zarate and Agras (1994) *Psychiatry* 57:133-10 141; Dadds *et al.* (1997) *Psychological Bull.* 122:89-103; Foa (2000) *J. Clin. Psychiatry* 61:43-48), pharmacological enhancement of extinction could be of considerable clinical benefit in these conditions.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

15 Methods for treating a psychiatric disorder in an individual are provided. The methods comprise subjecting the individual in need of treatment to at least one session of a combination therapy protocol, where the protocol comprises administering a therapeutically effective amount of a pharmacologic agent that enhances learning or conditioning within about 24 hours prior to conducting a session 20 of psychotherapy. Suitable pharmacologic agents that enhance learning or conditioning include pharmacologic agents that increase the level of norepinephrine in the brain, pharmacologic agents that increase the level of acetylcholine in the brain, and pharmacologic agents that enhance NMDA receptor transmission in the brain. The methods find use in the treatment of a variety of psychiatric disorders, including 25 fear and anxiety disorders, addictive disorders, mood disorders, and movement disorders.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

30 Figure 1 shows the parametric evaluation of different amounts of extinction training. A. Timeline of the behavioral procedures for Experiment 1. B. Percent fear-potentiated startle measured 24 hrs before (pre-test) and 24 hrs after (post-test) extinction training or context exposure. The control group was tested 2 days after the pre-test, with no intervening exposures. One session of non-reinforced cue exposure

WO 02/078629

PCT/US02/09467

produced only modest levels of extinction. Two or three sessions more completely extinguished the fear response. * $p < 0.05$ versus context exposure group, + $p < .05$ versus control group.

Figure 2 shows the dose-response function for the effect of DCS on extinction.

5 A. Timeline of the behavioral procedures for Experiment 2. B. Percent fear-potentiated startle measured 24 hrs before and 24 hrs after a single session of extinction training in rats injected with saline or DCS (3.25, 15, or 30 mg/kg, i.p.) 30 min prior to non-reinforced cue exposure. DCS dose-dependently facilitated extinction learning. * $p < 0.05$ versus saline post-extinction.

10 Figure 3 shows the effect of DCS in non-extinguished rats. A. Timeline of the behavioral procedures for Experiment 3. B. Percent fear-potentiated startle measured 24 hrs before and 24 hrs after extinction training. Saline or DCS (15 mg/kg, i.p.) was administered 30 min prior to a single session of either extinction training (cue exposure) or context alone exposure. Fear-potentiated startle was significantly lower
15 in rats that received DCS + extinction training than in rats that received saline + extinction training. Fear-potentiated startle was not appreciably affected by DCS in rats that did not receive extinction training. * $p < 0.05$ versus saline + extinction training.

Figure 4 shows the effect of the strychnine-insensitive glycine recognition site antagonist HA-966 on extinction and on the facilitation of extinction by DCS. A.
20 Timeline of the behavioral procedures for Experiment 4. B. Percent fear-potentiated startle measured 24 hrs before (pre-extinction test) and 24 hrs after (post-extinction test) extinction training. Saline or HA-966 (6 mg/kg, i.p.) were administered 10 min before a second injection of saline or DCS, followed 30 min later by a single session
25 of extinction training. HA-966 completely blocked the effects of DCS but did not, on its own, noticeably influence extinction at this dose. * $p < 0.05$ versus all other groups.

Figure 5 shows the effect of pre-test DCS and HA-966 administration on fear-potentiated startle. A. Timeline of the behavioral procedures for Experiment 5. B.
30 Percent fear-potentiated startle measured 24 hrs after fear-conditioning in rats receiving pre-test injections of saline, DCS (15 mg/kg), or HA-966 (6 mg/kg). Neither drug had any discernible effect on fear-potentiated startle.

WO 02/078629

PCT/US02/09467

Figure 6 shows cannula tip placements transcribed onto atlas plates adapted from Paxinos and Watson ((1997) *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates* (3rd ed., Academic Press, New York)). The distance from bregma is indicated to the left; nuclei within the plane of section are identified to the right. BM = basomedial amygdaloid nucleus; BL = basolateral amygdaloid nucleus; BLV = basolateral amygdaloid nucleus, ventral part; CeM = central amygdaloid nucleus, medial division; CeL = central amygdaloid nucleus, lateral division; ic = internal capsule; LA = lateral amygdaloid nucleus; OPT = optic tract.

Figure 7 shows the effect of intra-amygdala DCS infusions. A. Timeline of the behavioral procedures for Experiment 3. B. PBS or D-Cycloserine (10 μ g/side) was infused into the amygdala 15 min prior to extinction training. Other rats received DCS without extinction training. When tested 24 hrs later, fear-potentiated startle was significantly lower in rats that received DCS + extinction training than in rats that received PBS + extinction training. Fear-potentiated startle was not appreciably affected by DCS in rats that did not receive extinction training. For the group that received DCS without extinction training, mean percent potentiation was calculated with and without data from a single outlier who had an atypically high percent potentiation score. * $p < 0.05$ versus all other groups.

Figure 8 is a composite figure showing absolute startle values for all rats receiving drugs prior to extinction training. Dark bars indicate baseline startle amplitude on noise alone trials; open bars indicate startle amplitude on light-noise trials. The difference between these two (i.e., fear-potentiated startle) is indicated by the striped bars. In no case were significant differences found in baseline startle during the fear-potentiated startle test 24 hrs after drug administration. Moreover the statistical results were similar when absolute difference scores (i.e., startle amplitude on light-noise trials minus startle amplitude on noise alone trials) rather than percent potentiation scores were analyzed. * $p < 0.05$ (except Panel C, $p = .087$) versus all left-most bars.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention is directed to methods for treating an individual with a psychiatric disorder. The methods comprise subjecting the individual to one or more sessions of a combination therapy protocol, where the combination therapy protocol

WO 02/078629

PCT/US02/09467

comprises an acute administration of a therapeutically effective amount of a pharmacologic agent that enhances learning or conditioning in combination with a session of psychotherapy. By "acute administration" is intended a single exposure of the individual to the therapeutically effective amount of the pharmacologic agent that enhances learning or conditioning, where exposure to the pharmacologic agent occurs within about 24 hours prior to initiating the session of psychotherapy, preferably within about 12 hours, and more preferably within about 6 hours prior to initiating the session of psychotherapy. A full course of treatment for the psychiatric disorder entails at least one session of this combination therapy protocol.

10 As used herein, "psychiatric disorder" refers to a disorder that can be treated with the methods of the invention. For purposes of the present invention, an individual said to have a psychiatric disorder will have one or more disorders that can be treated with the methods of the invention. Thus an individual may have a single disorder, or may have a constellation of disorders that are to be treated by the methods described herein.

15 The psychiatric disorders contemplated in the present invention include, but are not limited to, fear and anxiety disorders, addictive disorders including substance-abuse disorders, and mood disorders. Within the fear and anxiety disorder category, the invention encompasses the treatment of panic disorder, specific phobia, post-traumatic stress disorder (PTSD), obsessive-compulsive disorder, and movement disorders such as Tourette's syndrome. The disorders contemplated herein are defined in, for example, the DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed., American Psychiatric Association, Washington D.C., 1994)), which is herein incorporated by reference.

25 Any pharmacologic agent that is recognized by the skilled artisan as being a pharmacologic agent that enhances learning or conditioning can be used in the methods of the invention. For example, one such class of pharmacologic agents contemplated herein comprises compounds that increase the level of norepinephrine in the brain. Such compounds include those acting as norepinephrine reuptake inhibitors, for example tomoxetine, reboxetine (Edronax or Vestra), duloxetine, venlafaxine (Effexor®), and milnacipran (see, for example, U.S. Patent No. 6,028,070, the contents of which are herein incorporated by reference), and those compounds that cause release of norepinephrine, for example amphetamine,

WO 02/078629

PCT/US02/09467

dextroamphetamine (Dexedrine®), pemoline (Cylert®), and methylphenidate (Ritalin®). Another class of such pharmacologic agents are those compounds that increase the level of acetylcholine in the brain, including, for example, compounds that block its breakdown. Examples of such compounds include, but are not limited to, donepezil HCl or E2020 (Aricept®) and tacrine (THA, Cognex®), which inhibit cholinesterase activity.

Of particular interest are those pharmacologic agents that enhance N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor activation or transmission (cation flow) in the brain without adverse consequences such as neurotoxic effects. Such enhanced NMDA receptor transmission can be measured by a variety of methods known to the skilled artisan. In one embodiment, for example, Luteinizing Hormone (LH) secretion is used as a measure of NMDA receptor activation (see van Berckel *et al.* (1997) *Neuropsychopharm.* 16(5):317-324). Other methods include electrophysiological and chemical methods (see Mothet *et al.* (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97(9):4926-4931). Neurotoxicity can be measured by, for example, the cultured cerebellar granule neuron system described in Boje *et al.* (1993) *Brain Res.* 603(2):207-214.

As used herein, the term "NMDA receptor" or "NMDA channel" refers to the glutamate receptor channel NMDA subtype (Yamakura and Shimoji (1999) *Prog. Neurobiol.* 59(3):279-298). The term "agonist" encompasses any compound that increases the flow of cations through an ionotropic receptor such as the NMDA receptor, i.e., a channel opener, and which has not been observed to decrease the flow of cations through the same receptor. "Antagonist" includes any compound that reduces the flow of cations through an ionotropic receptor such as the NMDA receptor, i.e., a channel closer, and which has not been observed to increase the flow of cations through the same receptor. The term "partial agonist" refers to a compound that regulates an allosteric site on an ionotropic receptor, such as the NMDA receptor, to increase or decrease the flux of cations through the ligand-gated channel depending on the presence or absence of the principal site ligand, that is, in the presence or absence of a known endogenous ligand binding to a site on the receptor. In the absence of the principal site ligand, a partial agonist increases the flow of cations through the ligand-gated channel, but at a lower flux than achieved by the principal site ligand. A partial agonist partially opens the receptor channel. In the presence of

WO 02/078629

PCT/US02/09467

the principal site ligand, a partial agonist decreases the flow of cations through the ligand-gated channel below the flux normally achieved by the principal site ligand.

As used herein, "NMDA receptor agonist," "NMDA receptor antagonist," and "NMDA receptor partial agonist," may be alternately referred to as "NMDA agonist," "NMDA antagonist," and "NMDA partial antagonist," respectively. Also, "NMDA receptor partial agonist" is intended to be interchangeable with "partial NMDA receptor agonist." The present invention contemplates a variety of molecules acting as such partial NMDA receptor agonists. Examples of such pharmacologic agents include, but are not limited to, compounds that act at the glycine modulatory site of the NMDA receptor (see Yamakura and Shimoji (1999) *Prog. Neurobiol.* 59(3):279-298), including D-cycloserine (DCS)(see U.S. Patent Nos. 5,061,721 and 5,260,324), D-serine, and 1-aminocyclopropane-carboxylic acid (ACPC)(see U.S. Patent Nos. 5,086,072 and 5,428,069, herein incorporated by reference). Other pharmacologic agents that act as partial NMDA agonists, including polyamines such as spermine and spermidine, are also suitable for use in the methods of the present invention (Yamakura and Shimoji (1999) *Prog. Neurobiol.* 59(3):279-298).

The methods of the invention encompass the use of any type of psychotherapy that is suitable for the particular psychiatric disorder for which the individual is undergoing treatment. Suitable methods of psychotherapy include exposure-based psychotherapy, cognitive psychotherapy, and psychodynamically oriented psychotherapy. See, for example, Foa (2000) *J. Clin. Psych.* 61(suppl. 5):43-38.

One method of psychotherapy specifically contemplated is the use of virtual reality (VR) exposure therapy to treat a psychiatric disorder using the combination therapy protocol of the invention. VR exposure therapy has been used to treat a variety of disorders including anxiety disorders such as the fear of heights (Rothbaum and Hodges (1999) *Behav. Modif.* 23(4):507-25), as well as specific phobias, eating disorders, and PTSD (Anderson *et al.* (2001) *Bull. Menninger Clin.* 65(1):78-91). Because of the prevalence of PTSD in the general population and the successful use of VR therapy to treat PTSD in, for example, Vietnam veterans (Rothbaum *et al.* (1999) *J. Trauma Stress* 12(2):263-71) or rape victims (Rothbaum *et al.* (2001) *J. Trauma Stress* 14(2):283-93), one embodiment of the present invention specifically contemplates the use of such VR exposure psychotherapy in combination with a pharmacologic agent as described elsewhere herein to treat PTSD.

WO 02/078629

PCT/US02/09467

The timing of administration and therapeutically effective amount or dose of the particular pharmacologic agent used will depend on the pharmacologic agent itself, with the particular timing and dose selected in order to ensure that a therapeutically effect level of the pharmacologic agent is present in the individual being treated at the time of psychotherapy. In general, the timing of administration will be within about 24 hours before psychotherapy, more preferably within about 12 hours, and still more preferably within about 6 hours. A "therapeutically effective amount" or "therapeutically effective dose" of the pharmacologic agent is that amount of the pharmacologic agent that, when administered in accordance to the combination therapy protocol of the invention, results in an improved therapeutic benefit relative to that observed with psychotherapy in the absence of administering the pharmacologic agent. For example, where the pharmacologic agent is an agent that enhances NMDA receptor activation or transmission in the brain, a therapeutically effective dose or amount is that amount of the pharmacologic agent that enhances NMDA receptor activation or transmission in the brain relative to the level of NMDA receptor activation or transmission in the brain in the absence of administration of the pharmacologic agent. Similarly, when the pharmacologic agent is an agent that increases the level of norepinephrine or acetylcholine in the brain, a therapeutically effective dose or amount is that amount of the pharmacologic agent that increases the level of norepinephrine or acetylcholine in the brain relative to the level of these respective compounds in the brain in the absence of the administration of the pharmacologic agent.

For D-cycloserine, a preferred time of administration is within about 3-8 hours before psychotherapy. For this pharmacologic agent, dosage levels include a low dose level of between about 30-100 mg, and a high dose level of between about 400-500 mg. In one embodiment, D-cycloserine is administered in combination with D-alanine to minimize any potential gastrointestinal effects of this pharmacologic agent. See U.S. Patent Nos. 5,061,721 and 5,260,324, herein incorporated by reference.

The therapeutically effective dose of the pharmacologic agent can be administered using any medically acceptable mode of administration. Although the skilled artisan would contemplate any of the modes of administration known to one of ordinary skill, preferably the pharmacologic agent is administered according to the

WO 02/078629

PCT/US02/09467

recommended mode of administration, for example, the mode of administration listed on the package insert of a commercially available agent.

A subject undergoing treatment with the methods of the invention exhibits an improvement in one or more symptoms associated with the psychiatric disorder. For a description of the relevant symptoms, see, for example, the DSM-IV ((1994) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed., American Psychiatric Association, Washington D.C.)), which is herein incorporated by reference. The efficacy of the methods of the invention can be assessed using any clinically recognized assessment method for measuring a reduction of one or more symptoms of the particular psychiatric disorder. Examples of such assessment methods are described in, for example, Experiment 7, provided below.

The present invention may be better understood with reference to the following examples. These examples are intended to be representative of specific embodiments of the invention, and are not intended as limiting the scope of the invention.

EXPERIMENTAL

Experiments 1-6 were conducted to examine the effects of the partial NMDA receptor agonist D-cycloserine on conditioned fear extinction. These experiments were conducted using Adult male Sprague-Dawley rats as described in the Materials and Methods section below. Experiment 7 describes a clinical trial of D-cycloserine augmentation of behavioral exposure therapy for human subjects suffering from a specific phobia.

25 **Materials and Methods for Experiments 1-6**

Animals

Adult male Sprague-Dawley rats (Charles River, Raleigh, NC) weighing between 300 and 400 g were used. Animals were housed in group cages of four rats each in a temperature (24°C) controlled animal colony, with continuous access to food and water. They were maintained on a 12:12 light-dark cycle with lights on at 0700 hrs. All behavioral procedures took place during the rats' light cycle. A total of 178 rats were used.

WO 02/078629

PCT/US02/09467

Apparatus

Animals were trained and tested in 8 x 15 x 15-cm Plexiglas and wire mesh cages. The cage floor consisted of four 6.0-mm diameter stainless steel bars spaced 18 mm apart. Each cage was suspended between compression springs within a steel frame and located within a custom-designed 90 x 70 x 70-cm ventilated sound-attenuating chamber. Background noise (60 dB wide-band) was provided by a General Radio Type 1390-B noise generator (Concord, MA) and delivered through high frequency speakers (Radio Shack Supertweeter; Tandy, Fort Worth, TX) located 5 cm from the front of each cage. Sound level measurements (SPL) were made with a Bruel & Kjaer (Marlborough, MA) model 2235 sound-level meter (A scale; random input) with the microphone (Type 4176) located 7 cm from the center of the speaker (approximating the distance of the rat's ear from the speaker).

Startle responses were evoked by 50-ms 95-dB white-noise bursts (5 ms rise-decay) generated by a Macintosh G3 computer soundfile (0-22 kHz), amplified by a Radio Shack amplifier (100 Watt; Model MPA-200; Tandy, Fort Worth, TX), and delivered through the same speakers used to provide background noise. An accelerometer (model U321AO2; PCB Piezotronics, Depew, NY) affixed to the bottom of each cage produced a voltage output proportional to the velocity of cage movement. This output was amplified (PCB Piezotronics, Model 483B21) and digitized on a scale of 0-2500 units by an InstruNET device (GW Instruments, Model 100B; Somerville, MA) interfaced to a Macintosh G3 computer. Startle amplitude was defined as the maximal peak-to-peak voltage that occurred during the first 200 ms after onset of the startle-eliciting stimulus.

The CS was a 3.7-s light (82 lux) produced by an 8-W fluorescent bulb (100- μ s rise time) located 10 cm behind each cage. Luminosity was measured using a VWR light meter (Atlanta, GA). The unconditioned stimulus was a 0.5-s shock, delivered to the floorbars, and produced by a LeHigh Valley shock generator (SGS-004; LeHigh Valley, Beltsville, MD). Shock intensities (measured as in Cassella *et al.* (1986) *Physiol. Behav.* 36:1187-1191) were 0.4 mA. The presentation and sequencing of all stimuli were under the control of the Macintosh G3 computer using custom-designed software (The Experimenter, Glassbeads Inc.; Newton, CT).

WO 02/078629

PCT/US02/09467

Surgery and Histology

Rats that were to receive intra-amygdala infusions (Experiment 6) were anesthetized with Nembutal (sodium pentobarbital, 50 mg/kg, i.p) and placed in a stereotaxic frame (ASI Instruments, Inc., Warren, MI). The skull was exposed and 22-gauge guide cannulae (model C313G, Plastics One, Inc., Roanoke, VA) were implanted bilaterally into the basolateral nucleus of the amygdala (AP = -2.8; DV = -9.0; ML = \pm 5.0 from bregma). Dummy Cannulae (model C313DC, Plastics One, Inc.) were inserted into each cannula to prevent clogging. These extended approximately 1 mm past the end of the guide cannula. Screws were anchored to the skull and the assembly was cemented in place using dental cement (The Hygenic Corp., Akron, OH).

Behavioral procedures began either 10 or 11 days after surgery. Cannulated rats subsequently received a chloral hydrate overdose and were perfused intracardially with 0.9% saline followed by 10% formalin. The brains were removed and immersed in a 30% sucrose-formalin solution for at least 3 d, after which 40- μ m coronal sections were cut through the area of interest. Every fourth section was mounted and stained with cresyl violet.

Drug Administration

Systemic administration: D-Cycloserine (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) — (3.25, 15, and 30 mg/kg) — and (\pm)-HA-966 (Research Biochemicals, Inc., Natick, MA) — (6 mg/kg) were freshly dissolved in saline and injected intraperitoneally 30 min prior to extinction training. Drug doses were chosen based on preliminary findings (data not shown), on the results of other behavioral studies (e.g., Monahan *et al.* (1989) *Pharmacol. Biochem. Behav.* 34:649-653; Flood *et al.* (1992) *Eur. J. Pharmacol.* 221:249-254; Moraes Ferreira and Morato (1997) *Alcohol Clin. Exp. Res.* 21:1638-1642; Pussinen *et al.* (1997) *Neurobiol. Learn. and Mem.* 67:69-74; Land and Riccio (1999) *Neurobiol. Learn. Mem.* 72:158-168), on estimates of brain concentration following systemic administration (extrapolated from Loscher *et al.* (1994) *Brit. J. Pharmacol.* 112:97-106) together with findings relating drug concentrations *in vitro* to DCS effects on NMDA receptor function measured electrophysiologically (e.g., Watson *et al.* (1990) *Brain Res.* 510:158-160; Priestley and Kemp (1994) *Molecular Pharmacol.* 46:1191-1196) or vis-à-vis ligand binding to

WO 02/078629

PCT/US02/09467

the use-dependent channel-associated binding site (Hood *et al.* (1989) *Neuroscience Letters* 98:91-95; Hamelin and Lehmann (1995) *Eur. J. Pharmacol.* 281:R11-13), and on the ability of systemically administered DCS to influence NMDA receptor-mediated cGMP concentrations in mouse cerebellum (Emmett *et al.* (1991)

5 *Neuropharmacol.* 30:1167-1171).

Intra-Amygdala Infusion: DCS (10 µg/side) or saline was infused (0.25 µl/min) through 28-gauge injection cannulas (model C313I, Plastic Products) 20 min prior to extinction training. The total volume infused was 0.5 µl/side. The infusion cannulae were left in place for 2 minutes before being withdrawn.

10 General Behavioral Procedures

Behavioral procedures for all experiments consisted of an acclimation phase, a baseline startle test, a fear conditioning phase, a pre-extinction test, extinction training, and a post-extinction test (see Figure 1A).

15 *Acclimation.* On each of three consecutive days, rats were placed into the test chambers for 10 min and then returned to their home cages.

Baseline startle test. On each of the next two consecutive days, animals were placed in the test chambers and presented with 30 95-dB noise bursts at a 30-s interstimulus interval (ISI). Animals whose baseline startle was less than 1% of the possible accelerometer output were excluded insofar as fear-potentiated startle cannot
20 be properly measured with such a low baseline (a total of 2 rats out of 144 were excluded on this basis).

Fear conditioning. 24 hrs later, rats were returned to the test chambers and 5 minutes later given the first of 10 light-footshock pairings. The 0.4-mA 0.5-s shock was delivered during the last 0.5 sec of the 3.7-sec light. The average intertrial
25 interval was 4 min (range = 3-5 min).

Pre-extinction test. 24 hrs after fear conditioning, rats were returned to the test chambers and 5 min later were presented with 30 95-dB noise bursts (30-s ISI). These initial startle stimuli were used to habituate the startle response to a stable baseline prior to the noise alone and light-noise test trials that followed. A stable baseline, in
30 turn, reduces variability in the fear-potentiated startle measure described below. Thirty seconds later, 20 additional noise bursts were presented (ISI=30 s). Half of these were presented in darkness (noise alone test trial) and half were presented 3.2 s after onset of the 3.7-s light (light-noise test trial). The order of these two trial types

WO 02/078629

PCT/US02/09467

was randomized with the constraint that no two trial types occurred more than twice in a row. Percent fear-potentiated startle was computed as [(startle amplitude on light-noise minus noise-alone trials)/noise-alone trials] x 100. Based on these data, rats were sorted into equal size groups such that each group had comparable mean levels of percent fear-potentiated startle. Because the fear-potentiated startle test is itself an extinction procedure (i.e., CS presentations without shock), and because we wanted to minimize any incidental extinction prior to explicit extinction training with drug, a minimal number of CS presentations was used in this test compared to the more lengthy post-extinction test described below. We have found, however, that this abbreviated test is adequate for matching rats into different groups with comparable levels of fear-potentiated startle.

Extinction training. 24 hrs after the pre-extinction test, rats were returned to the test chamber and 5 min later received 30 3.7-s light exposures without shock (ISI=30 s). Control rats were placed in the test cages and remained there for the same amount of time as rats in the extinction groups, but did not receive non-reinforced CS presentations. Rats in Experiment 1 received either 1, 2, or 3 sessions of extinction training with a 24-hr interval between each. Rats in all other experiments received a single session of extinction training.

Post-extinction test. 24 hrs after the last extinction session, rats were returned to the test chamber and, 5 min later, were presented with 30 95-dB noise bursts, as in the pre-extinction short-test, to habituate the startle response to a stable baseline prior to the noise alone and light-noise test trials that followed. 30 s later, 60 inter-mixed noise alone and light-noise test trials (95 dB, ISI=30 s) were presented. Percent potentiated startle was calculated from the noise alone and light-noise test trials as previously described.

Statistics

ANOVA on percent fear-potentiated startle scores was the primary statistical measure. Between group comparisons were also made using two-tailed *t*-tests for independent samples. The criterion for significance for all comparisons was $p < 0.05$.

WO 02/078629

PCT/US02/09467

Results—Experiments 1-6Experiment 1—Parametric Evaluation of Different Amounts of Extinction Training

5 This experiment assessed the effect on fear-potentiated startle of 1, 2, or 3 days of extinction training. 42 rats were matched into 7 groups of 6 animals each based on their level of fear-potentiated startle in the pre-extinction test. Beginning 24 hrs after the pre-extinction test, rats received 1, 2, or 3 consecutive days of extinction training (30 non-reinforced light presentations per day), or 1, 2, or 3 days of exposure to the context without extinction training. An additional control group was tested 2 days after the pre-extinction test without intervening exposures to either context or the visual CS.

Figure 1B shows that after 1 day of extinction training, fear-potentiated startle was reduced by approximately 35% compared to the pre-extinction test. After 2 or 3 days, fear-potentiated startle was reduced by approximately 90%. A two-way ANOVA with Treatment (non-reinforced CS presentations versus context exposure alone) and Days (one, two, or three extinction sessions) as between-subjects factors indicated a significant Treatment effect, $F(1, 30)=13.01$, and also a significant Treatment X Days interaction, $F(2, 30)=8.90$. Thus, the reduction of fear-potentiated startle across days was greater in the groups that received non-reinforced CS exposures than in the groups that received context exposure alone. Individual comparisons between non-reinforced CS presentation and context-exposure groups indicated significant differences after 2, $t(10)=3.41$, and after 3, $t(10)=6.37$, days. Significant differences versus the non-exposed control group were found versus rats that received one, $t(10)=2.30$, two, $t(10)=4.33$, or three, $t(10)=4.26$, days of extinction training.

Experiment 2 - Dose-Response Function for the Effect of DCS on Extinction

20 Twenty-seven rats were acclimated, tested for baseline startle, fear-conditioned, and tested for fear-potentiated startle as previously described. Rats were then divided into 4 groups of 7 animals each (except the DCS 30 mg/kg where $N = 6$) based on their pre-extinction level of fear-potentiated startle. 24 hrs later, each rat was injected with either saline or DCS (3.25, 15, or 30 mg/kg; i.p.). Thirty min later,

WO 02/078629

PCT/US02/09467

rats received a single session of extinction training. A single extinction session was used because the results of Experiment 1 indicated that this produced a minimal amount of extinction against which a facilitatory effect of DCS could be detected. Twenty-four hours later, rats were tested for fear-potentiated startle without drug injections in order to evaluate the effect on extinction of the previous drug treatments.

DCS facilitated extinction in a dose-dependent manner (Figure 2B). ANOVA indicated a significant Dose effect, $F(3,23)=3.02$, with a significant linear trend, $F(1,23)=7.26$. Fear-potentiated startle was significantly lower in rats injected with 15 and 30 mg/kg DCS prior to extinction training, $t(12)=2.61$ and $t(11)=2.53$, for 15 and 30 mg/kg versus saline, respectively. Because 15 mg/kg produced the maximal enhancing effect, we used this dose in our subsequent experiments.

Experiment 3 – Effect of DCS in Non-Extinguished Rats

To test whether the effects of DCS reflected an augmentation of extinction *per se*, or reflected, instead, a disruption of fear-potentiated startle independent of extinction (e.g., a delayed effect on the expression of fear-potentiated startle 24 hours after drug administration), additional rats were tested with and without extinction training. For this experiment, 28 rats were matched into 4 groups of 7 animals each based on the pre-test. 24 hrs later, each rat was injected with either saline or DCS (15 mg/kg) and returned to its home cage until placed in the startle chamber 30 min later. Two groups (one group of saline-injected rats and one group of DCS-injected rats) underwent extinction training. Two other groups (one group of saline-injected rats and one group of DCS-injected rats) were placed into the test chamber but did not receive extinction training. 24 hrs later, all groups were tested for fear-potentiated startle without drug injections.

Figure 3B shows that fear-potentiated startle in rats receiving DCS plus extinction training was significantly lower than in rats that received saline plus extinction training, $t(12)=3.02$. This replicates the principal finding of Experiment 2. The novel finding here is that fear-potentiated startle in rats that received DCS without extinction training was comparable to fear-potentiated startle in rats that received saline without extinction training. Thus, the effect of DCS noted in Experiment 2, and replicated here, appears to reflect a specific influence on extinction

WO 02/078629

PCT/US02/09467

and not a more general effect on fear-potentiated startle measured 24 hours later in the absence of the drug.

Experiment 4 – Effect of the Strychnine-Insensitive Glycine Recognition Site

5 Antagonist, HA-966, on Extinction and on the Facilitation of Extinction by DCS

If DCS facilitates extinction by acting as an agonist at the strychnine-insensitive glycine recognition site, then the effect of DCS should be blocked by a strychnine-insensitive glycine site antagonist. To test this, 28 rats were matched into 4 groups of 7 animals each based on the pre-extinction test. 24 hrs later, each rat was 10 injected with either saline or HA-966 (6 mg/kg) followed 10 min later by a second injection of either saline or DCS (15mg/kg). This dose was chosen based on pilot experiments suggesting that higher doses of HA-966 alone blocked extinction, thereby complicating interpretations of interactive DCS/HA-966 effects. 30 min later, rats received a single session of extinction training and, 24 hrs later, were tested for 15 fear-potentiated startle with no drug injections.

HA-966 completely blocked the enhancement of extinction produced by DCS, but did not itself influence extinction when administered alone (Figure 4B). Replicating findings from experiments 2 and 3, fear-potentiated startle was significantly lower in rats injected with saline + DCS compared to rats injected with 20 saline + saline, $t(12)=2.73$. This effect was blocked by HA-966. Fear-potentiated startle in rats injected with HA-966 + DCS was not significantly different from fear-potentiated startle in rats injected with saline + saline, but was significantly different from fear-potentiated startle in rats injected with saline + DCS, $t(12)=3.35$. Overall, these results suggest that the facilitatory effect of DCS on extinction is most likely 25 mediated by the NMDA receptor.

Experiment 5 – Effect of Pre-Test DCS and HA-966 Administration on Fear-Potentiated Startle

This experiment evaluated whether the effect of DCS or HA-966 might be 30 secondary to effects on fear itself or on CS processing. For example, if DCS increases CS-elicited fear, this might facilitate extinction by increasing the discrepancy between what the CS predicts and what actually occurs (Wagner and Rescorla (1972) “Inhibition in Pavlovian Conditioning: Application of a Theory,” in

WO 02/078629

PCT/US02/09467

Inhibition and Learn., eds. Boakes and Halliday (Academic Press, London)). If HA-966 interferes with visual processing, this might block extinction produced by non-reinforced exposures to the visual CS. To evaluate these possibilities, 17 rats (Saline, $N=5$; DCS, $N=6$; HA-966, $N=6$) were acclimated, tested for baseline startle, and fear-conditioned as previously described. 24 hrs later, rats were injected with saline, DCS (15mg/kg), or HA-966 (6mg/kg). 30 (for DCS) or 40 (for HA-966) minutes after the injections, rats were tested for fear-potentiated startle.

As shown in Figure 5B, neither DCS nor HA-966 significantly influenced fear-potentiated startle when injected prior to testing. Thus, it is unlikely that these compounds influence extinction by increasing fear or by disrupting CS processing. In fact, a previous study reported a modest anxiolytic effect of both compounds on fear-potentiated startle (Anthony and Nevins (1993) *Eur. J. Pharmacol.* 250:317-324), although at doses higher than those used in the present study. Anxiolytic effects of DCS have also been reported with the elevated plus-maze (Karcz-Kubicha *et al.* (1997) *Neuropharmacol.* 36:1355-1367) and, at very high doses, with the Vogel-conflict procedure (Klodzinska and Chojnacka-Wojcik (2000) *Psychopharmacologia* 152:224-228).

Experiment 6 – Effect of Intra-Amygdala DCS Infusions on Extinction

Previous studies indicate that NMDA receptors in the amygdala play a critical role in the extinction of conditioned fear (Falls *et al.* (1992) *J. Neuroscience* 12:854-863; Lee and Kim (1998) *J. Neuroscience* 18:8444-8454). It is possible that the effect of systemically administered DCS reported in the above experiments was mediated by actions at amygdala NMDA receptors. To determine if the effect of systemically administered DCS would be mimicked by intra-amygdala DCS infusions, 36 rats with intra-amygdala cannulations received fear conditioning, extinction training, and testing for fear-potentiated startle as previously described. 15 minutes before being placed into the test chamber for extinction training, rats were infused with either phosphate-buffered saline (PBS) or DCS (10 $\mu\text{g}/\text{side}$) (preliminary findings suggested a weak effect of 1 $\mu\text{g}/\text{side}$ and a more potent effect of 10 $\mu\text{g}/\text{side}$). One group of PBS-infused rats and one group of DCS-infused rats received extinction training. An additional group of PBS- and an additional group of DCS-infused rats were not placed in the test chamber and did not receive extinction training. Note that

WO 02/078629

PCT/US02/09467

this procedure differed from that of Experiment 3 in which control rats received context exposure. Because context exposure constitutes context extinction, and because we were particularly concerned in this experiment that intra-amygdala DCS infusions might be associated with neurotoxicity, we wanted to ensure that any loss of fear-potentiated startle following intra-amygdala infusions could unambiguously be attributed to amygdala damage. If, for example, control rats that had received context extinction showed a reduction of CS-elicited fear, it would be unclear if this was attributable to a DCS-induced lesion or due, instead, to an unintended effect of context extinction on fear to the visual CS. Rats in all groups were tested 24 hours later without drug infusions.

Behavioral data for 10 rats were excluded because the placements for these rats were located outside of the amygdala, resulting in group *N*'s of 9 (PBS - extinction), 9 (DCS - extinction), 4 (PBS - no extinction), and 4 (DCS - no extinction). Placements for the remaining rats are shown in Figure 6, and the behavioral results are shown in Figure 7. ANOVA indicated a significant Treatment (DCS versus PBS) X Training (extinction versus no extinction) interaction, $F(1, 22)=5.05$. Fear-potentiated startle was significantly lower in rats that received intra-amygdala DCS infusions prior to extinction training compared to rats that received intra-amygdala PBS infusions prior to extinction training, $t(16)=2.49$, and was also significantly lower than in rats that received DCS without extinction training, $t(11)=2.36$. Fear-potentiated startle was not significantly different in rats that received PBS versus DCS infusions and no extinction training. The latter result suggests that the effect of DCS in rats that received extinction training is not attributable to neurotoxic DCS effects insofar as this would have disrupted fear-potentiated startle in both groups. In fact, fear-potentiated startle was unusually high in non-extinguished rats that received DCS infusions. This was largely attributable to a single rat with a percent increase score of 465 %. Even with this outlier excluded, fear-potentiated startle was not significantly different in rats that received PBS versus DCS infusions and no extinction training. As before, however, fear-potentiated startle was significantly lower in rats that received intra-amygdala DCS infusions prior to extinction training compared to rats that received intra-amygdala DCS infusions without extinction training, $t(10)=2.34$.

WO 02/078629

PCT/US02/09467

Effects of DCS and HA-966 on Extinction Are Not Due to Changes in Baseline Startle

Figure 8 shows absolute startle values from Experiments 2, 3, 4, and 6 (all experiments showing drug effects on extinction). Significant drug effects on baseline startle were not found in any experiment when measured in the extinction test 24 hours later. Moreover, the statistical results from analyses of percent potentiation scores were mostly comparable to results obtained using absolute difference scores. Thus, DCS dose-dependently facilitated extinction, $F(1,24)=6.03$ (Experiment 2). Fear-potentiated startle in the DCS + extinction group was significantly different from fear-potentiated startle in the saline + extinction group in Experiment 3, $t(12)=3.21$, and fear-potentiated startle was comparable in saline and DCS groups that did not receive extinction training. The difference between fear-potentiated startle in DCS + saline injected versus DCS + HA-966 injected rats approached but did not reach significance, $t(12)=1.86$, $p=.087$ (Experiment 4). Also, fear-potentiated startle was significantly lower in rats that received intra-amygdala DCS infusions prior to extinction training compared to rats that received PBS infusions, $t(16)=2.24$ (Experiment 6).

Discussion—Experiments 1-6

The primary finding of these experiments is that DCS, a partial agonist at the strychnine-insensitive glycine-recognition site on the NMDA receptor complex, facilitates extinction of conditioned fear following either systemic injections (Experiments 2, 3, and 4) or intra-amygdala infusions (Experiment 6). Because DCS reduced fear-potentiated startle only in rats that concurrently received extinction training (Experiments 3 and 6), the effects of DCS cannot readily be attributed either to DCS-related neurotoxicity or to anxiolytic drug actions still present 24 hours after drug administration (i.e., during testing). The blockade of DCS's facilitatory influence on extinction by the glycine recognition site antagonist, HA-966, strongly suggests that the effect of DCS was mediated by interactions with the NMDA receptor (Experiment 4). This seems particularly likely insofar as the dose of HA-966 used did not, on its own, increase fear-potentiated startle. Thus, the ability of HA-966 to reverse DCS effects on extinction cannot be attributed to a summation of independent facilitatory and disruptive effects, mediated by actions on different

WO 02/078629

PCT/US02/09467

systems. The failure of either compound to influence fear-potentiated startle when given prior to testing suggests that their effects on extinction reflect direct effects on learning processes rather than on CS-processing or on fear itself.

As indicated earlier, extinction is generally thought to reflect the formation of new inhibitory associations, as opposed to the forgetting of previously formed associations (Pavlov (1927) *Conditioned Reflexes* (University Press, Oxford); Konorski (1948) *Conditioned Reflexes and Neuronal Organization* (University Press, London, Cambridge); Bouton and Bolles (1985) *Context, Event Memories, and Extinction* (Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, NJ); Falls and Davis (1995) "Behavioral and Physiological Analysis of Fear Inhibition," in *Neurobiological and Clinical Consequences of Stress: From Normal Adaptation to PTSD*, eds. Friedman *et al.* (Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia); Davis *et al.* (2000) "Neural Systems Involved in Fear Inhibition: Extinction and Conditioned Inhibition," in *Contemporary Issues in Modeling Psychopathology*, eds. Myslobodsky and Weiner (Kluwer Academic Publishers, Boston); Rescorla (2001) "Experimental Extinction," in *Handbook of Contemporary Learning Theories*, eds. Mowrer and Klein (Erlbaum, Mahwah, NJ)). Consistent with this view, the evidence to date suggests that the neural mechanisms, neural circuitry, and pharmacology of excitatory fear conditioning and of conditioned fear extinction are similar. For example, systemic administration of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) inhibitor, PD98059, as well as intra-amygdala PD98059 infusions, disrupt fear-conditioning as assessed with both freezing (Schafe *et al.* (2000) *J. Neuroscience* 20:8177-8187) and shock-motivated avoidance learning (Walz *et al.* (1999) *Behav. Pharmacol.* 10:723-730; Walz *et al.* (2000) *Neurobiol. Learn. Mem.* 73:11-20) respectively, and intra-amygdala PD98059 infusions also disrupt extinction as assessed with fear-potentiated startle (Lu *et al.* (2001) *J. Neuroscience* 21:RC162). As previously noted, intra-amygdala AP5 infusions also block fear conditioning as assessed with either fear-potentiated startle or freezing and also block extinction in these same paradigms (Miserendino *et al.* (1990) *Nature* 345:716-718; Falls *et al.* (1992) *J. Neuroscience* 12:854-863; Fanselow and Kim (1994) *Behav. Neuroscience* 108:210-212; Maren *et al.* (1996) *Behav. Neuroscience* 110:1365-1374; Lee and Kim (1998) *J. Neuroscience* 18:8444-8454; Walker and Davis (2000) *Behav. Neuroscience* 114:1019-1033).

WO 02/078629

PCT/US02/09467

Although DCS has previously been shown to enhance learning in a variety of learning paradigms (Monahan *et al.* (1989) *Pharmacol. Biochem. Behav.* 34:649-653; Flood *et al.* (1992) *Eur. J. Pharmacol.* 221:249-254; Thompson *et al.* (1992) *Nature* 359:638-641; Quartermain *et al.* (1994) *Eur. J. Pharmacol.* 257:7-12; Pitkanen *et al.* (1995) *Eur. Neuropsychopharmacol.* 5:457-463; Matsuoka and Aigner (1996) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 278:891-897; Pussinen *et al.* (1997) *Neurobiol. Learn. Mem.* 67:69-74; Land and Riccio (1999) *Neurobiol. Learn. Mem.* 72:158-168), this appears to be the first demonstration of an enhancement of extinction learning by DCS. In fact, Port and Seybold ((1998) *Physiol. Behav.* 64:391-393) reported that DCS retarded extinction of an appetitive instrumental response, and that the NMDA receptor antagonist MK801 enhanced extinction. The latter finding is in contrast to several other results showing that NMDA receptor antagonists disrupt extinction (Falls *et al.* (1992) *J. Neuroscience* 12:854-863; Cox and Westbrook (1994) *Quarterly J. Exper. Psych.* 47B:187-210; Baker and Azorlosa (1996) *Behav. Neuroscience* 110:618-620; Kehoe *et al.* (1996) *Psychobiology* 24:127-135; Lee and Kim (1998) *J. Neuroscience* 18:8444-8454). The data used to evaluate extinction in Port and Seybold (1998) *Physiol. Behav.* 64:391-393) were collected while animals were still under the influence of DCS (i.e., within-session extinction), and it is possible that effects on performance obscured effects on extinction. It is also possible, though less likely, that the extinction of instrumental responses responds differently to NMDA receptor manipulations than does the extinction of classically conditioned responses.

Findings implicating amygdala NMDA receptors in both excitatory fear conditioning and conditioned fear extinction are of considerable theoretical interest. Evidence that the extinction of conditioned fear memories might be accelerated by NMDA receptor agonists is also of considerable clinical interest. Many believe that the neural circuitry mediating adaptive fear is closely related if not identical to the neural circuitry mediating clinical fear (e.g., in post-traumatic stress disorder; Rosen and Schulkin (1998) *Psychological Review* 105:325-350, 1998; Bouton *et al.* (2001) *Psychological Review* 108:4-32; Gorman *et al.* (2000) *Am. J. Psychiatry* 157:493-505). In clinical populations, a reduced ability to extinguish conditioned fear associations might contribute to the persistence of maladaptive fear and may reduce the effectiveness of therapeutic interventions that rely upon extinction processes (e.g., systematic desensitization, exposure, and imagery therapies). The results reported

WO 02/078629

PCT/US02/09467

here suggest that the effectiveness of these traditional clinical approaches might be facilitated by pharmacological interventions that promote extinction. Clinical trials to test this idea are currently being planned.

5 Experiment 7 – Clinical Trial of D-Cycloserine Augmentation of Behavioral Exposure Therapy for Specific Phobia

Acrophobia, or fear of heights, has been shown to be responsive to virtual reality exposure (VRE) therapy (Rothbaum *et al.* (1995) *Am. J. Psychiatry* 152(4):626-628), and VRE therapy has been well validated for different specific phobias and for post-traumatic stress disorder (Rothbaum *et al.* (1995) *Am. J. Psychiatry* 152(4):626-628; Rothbaum *et al.* (2000) *J. Consult. Clin. Psych.* 68(6):1020-1026). With VRE for fear of heights, it was shown that there were significant improvements on all outcome measures for the treated as compared to the untreated groups (Rothbaum *et al.* (1995) *Am. J. Psychiatry* 152(4):626-628). Treated participants in this study reported a positive attitude toward treatment, whereas untreated participants reported negative attitudes. VRE treatment for fear of flying demonstrated that VR treatment was equivalent to standard *in vivo* exposure therapy, both of which showed significant superiority to waitlist control on all outcome measures (Rothbaum *et al.* (2000) *J. Consult. Clin. Psych.* 68(6):1020-1026). In these studies, patients appear to improve steadily across sessions as noted by the decrease in subjective discomfort across sessions as would be expected with incremental habituation or extinction to the fearful stimulus.

In this experiment, acute treatment with an NMDA glutamate receptor agonist prior to psychotherapy is used to enhance the effects of VRE therapy. Specifically, an acute dose of D-Cycloserine (DCS) is given to a patient shortly before each individual therapy session over 2 weekly sessions to enhance the final level of VRE treatment efficacy.

Dosing Rationale

30 DCS has been FDA approved for approximately 20 years, initially for the treatment of tuberculosis, and then as a cognitive enhancer in several clinical trials over the last decade. For tuberculosis, DCS is generally dosed at 500-1000 mg/day divided twice daily (PDR 1997) with chronic treatment. At a dose of 500 mg/day,

WO 02/078629

PCT/US02/09467

blood levels of 25-30 mg/ml are generally maintained. The peak blood levels occur within 3-8 hours after dosing, and it is primarily renally excreted with a half-life of 10 hours. Infrequent side effects in patients on chronic dosing schedules (who were generally chronically ill with tuberculosis) include drowsiness, headache, confusion, tremor, vertigo, and memory difficulties, paresthesias, and seizure. Of note, no significant side effects have been reported in any of the clinical studies examining DCS for cognitive enhancement, even when used up to 500 mg/day doses (D'Souza *et al.* (2000) *Biol. Psych.* 47:450-462; Fakouhi *et al.* (1995) *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 8(4):226-230; Randolph *et al.* (1994) *Alzheimers Dis. Assoc. Disord.* 8(3):198-205; van Berckel *et al.* (1996) *Biol. Psychiatry* 40(12):1298-1300).

In this experiment, a 50 mg or 500 mg dose of DCS is given to a patient acutely prior to psychotherapy for several reasons. The low dose is based on several clinical trials in which 30-100 mg/day given daily were effective for implicit memory (Schwartz *et al.* (1996) *Neurology* 46(2):420-424) and subscales of dementia rating in Alzheimer's disease (Tsai *et al.* (1999) *Am. J. Psychiatry* 156(3):467-469). Furthermore 50 mg/day appeared to be most effective in treatment of negative symptoms of Schizophrenia (Goff *et al.* (1996) *Am. J. Psychiatry* 153(12):1628-1630; Goff *et al.* (1999) *Arch. Gen. Psych.* 56(1):21-27). The higher dose (500 mg) is chosen because the efficacy of DCS in the lower dose range (10-250 mg/day) has not been effective in several trials by other groups (D'Souza *et al.* (2000) *Biol. Psych.* 47:450-462; Fakouhi *et al.* (1995) *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 8(4):226-230; Randolph *et al.* (1994) *Alzheimers Dis. Assoc. Disord.* 8(3):198-205). Using Luteinizing Hormone (LH) secretion as a measure of NMDA receptor activation, it was shown that single doses of 15-150 mg of DCS did not lead to significant increases in LH (van Berckel *et al.* (1997) *Neuropsychopharm.* 16(5):317-324), but that a single 500 mg dose did effectively stimulate LH release (van Berckel *et al.* (1998) *Psychopharm.* 138(2):190-197). At this dose, it was noted that there were no changes in cortisol, plasma HVA, or vital sign measures. Furthermore, at this dose there were no reported side effects and no changes in mood scores. Thus it was concluded that single doses as high as 500 mg in an otherwise drug naive, healthy individual would be well tolerated, without side effects, but with clear neuroendocrine effect (van Berckel *et al.* (1998) *Psychopharm.* 138(2):190-197).

WO 02/078629

PCT/US02/09467

The choice to use DCS in an acute treatment, rather than chronic, format is based on several factors. First is the novel and enormously useful clinical benefit that would be gained from a medication used in a time-limited fashion as an adjunct to psychotherapy. Second, and most importantly, is the issue that there may be significant compensatory changes in the NMDA receptor complex following chronic administration. As with all neurotransmitter receptors, regulation of the NMDA receptor is likely closely controlled for level of activity. Many chronically administered psychotropic agents are thought to function over a prolonged time due to the chronic downregulation of numerous receptor types (reviewed in Ressler and Nemeroff (1999) *Biol. Psychiatry* 46:1219-1233). Most of the extant preclinical data, on which the cognitive enhancement effect of DCS is based, are acute treatment studies in animals (Flood *et al.* (1992) *Neurosci. Lett.* 146:215-218; Land and Riccio (1999) *Neurobiol. Learn. Mem.* 72:158-168; Matsuoka and Aigner (1996) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 278:891-7). Several of the chronic treatment clinical trials have failed to show efficacy (D'Souza *et al.* (2000) *Biol. Psych.* 47:450-462; Fakhouri *et al.* (1995) *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 8(4):226-230; Randolph *et al.* (1994) *Alzheimers Dis. Assoc. Disord.* 8(3):198-205). Direct studies in mice of acute versus chronic treatment with DCS suggest that chronic treatment does not enhance learning, whereas acute treatment clearly does (Quartermain *et al.* (1994) *Eur. J. Pharmacol.* 257(1-2):7-12). Furthermore, the relatively low side effect profile of DCS at chronic doses is almost negligible at acute doses, making acute treatment a safe and low-risk approach to treatment.

Patient Selection

Although the majority of patients with fear of heights are expected to be simply phobic, it is expected that a substantial minority may be agoraphobic. In this experiment, a patient must meet DSM-IV criteria for specific phobia, situational type (i.e., fear of heights) or panic disorder with agoraphobia in which heights are the feared stimulus, or agoraphobia without a history of panic disorder, in which heights are the feared stimulus.

WO 02/078629

PCT/US02/09467

Treatment Schedule

A patient is treated once per week for 2 weeks, with a 50 mg or 500 mg DCS dose administered only on the day of therapy, approximately 4 hours before the initiation of therapy. Thus a patient receives only two doses of medication or placebo
5 total over the 2-week period.

Virtual reality exposure therapy (VRE) is to a series of footbridges over a canyon and a glass elevator that rises 49 floors (Rothbaum *et al.* (1995) *Am. J. Psychiatry* 152(4):626-628). During VRE sessions the patient wears a head-mounted display with stereo earphones that provides visual and audio cues consistent with
10 being on a footbridge over a canyon or inside a glass elevator. During therapy, the therapist makes appropriate comments and encourages continued exposure until anxiety has habituated.

During each VRE session, anxiety is rated by subjective units of discomfort (SUDs) on a 0 to 100 scale in which 0 indicates no anxiety and 100 indicates panic-level anxiety. Psychophysiological responses (pulse, BP, GSR) are monitored
15 throughout each exposure session.

Assessment

A patient's response to a combination therapy session of DCS and VRE may
20 be assessed using any of the methods listed below. Table 1 shows an assessment schedule for a patient done both before and after the combination therapy.

Assessment Methods

a) Interviews

25 The Initial Screening Questionnaire (Rothbaum *et al.* (1995) *Am. J. Psychiatry* 152(4):626-628) is a short screening instrument that is used to screen initial phone inquiries to identify those likely meeting study criteria for fear of heights.

The Structured Clinical Interview for the DSM-IV (Spitzer *et al.* (1987) *Structured Clinical Interview for DSM III-R (SCID)* (New York State Psychiatric
30 Institute, Biometrics Research, New York)) is administered to diagnose and screen for various DSM-III-R axis I disorders (e.g., schizophrenia) as well as establish co-morbid diagnoses.

WO 02/078629

PCT/US02/09467

The Clinical Global Improvement (CGI) Scale is a global measure of change in severity of symptoms. The scale is bipolar with 1 = very much improved; 7 = very much worse; and 4 = no change. It has been used extensively in clinical trials for a variety of psychiatric patients (Guy (1976) *ECDEU Assessment Manual for Psychotherapy* (revised ed., National Institute of Mental Health, Bethesda, MD)).

b) Self-report Measures

The Acrophobia Questionnaire (AQ) is a short self-report questionnaire assessing specific symptoms of fear of heights. It is given weekly prior to VRE.

The Attitude Towards Heights Questionnaire (ATHQ) is a separate self-report scale that measures slightly different aspects of avoidance, and other fear of heights related phenomena.

The Rating of Fear Questionnaire (RFQ) (Rothbaum *et al.* (1995) *Am. J. Psychiatry* 152(4):626-628) is used to further assess level of fear related to heights in general and the VRE therapy.

The State-Trait Anxiety Inventory (STAI; Spielberger *et al.* (1970) *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (self-evaluation questionnaire)* (Consulting Psychologists Press, Palo Alto, CA)) is comprised of 40 items divided evenly between state anxiety and trait anxiety. The authors reported reliability for trait anxiety was .81; as expected, figures were lower for state anxiety (.40). Internal consistency ranges between .83 and .92.

The Beck Depression Inventory (BDI; Beck *et al.* (1961) *Archives of Gen. Psych.* 4:561-571) is a 21-item self-report questionnaire assessing numerous symptoms of depression. The authors report excellent split-half reliability (.93), and correlations with clinician ratings of depression range between .62 and .66.

c) Therapist Measure

The subjective units of discomfort (SUDs) is scored by the therapist based on the participant's report during the VRE at 5 minute intervals. SUDS are rated on a 0 to 100 scale in which 0 indicates no anxiety and 100 indicates panic-level anxiety

The Behavioral Avoidance Test (BAT) consists of a brief re-exposure to heights via the Virtual Reality environment, in which the therapist assesses the patients subjective level of fear and avoidance of heights.

WO 02/078629

PCT/US02/09467

d) Psychophysiological Measures

Measurement of heart rate (HR) is performed and stored by a non-invasive, computer controlled monitoring device for assessment of autonomic reactivity during

5 VRE.

Measurement of blood pressure (BP) is performed by a non-invasive, computer controlled sphygmomanometer for assessment of vascular tone and autonomic reactivity during VRE

10 Measurement of galvanic skin conductance (GSR) is performed by a non-invasive, computer controlled monitoring device for assessment of autonomic fear responsivity during VRE.

Table 1

Assessment Session	Measures
Prior to entry	Consent form SCID
Pre-treatment Assessment	Acrophobia Questionnaire Attitude Towards Heights Questionnaire Ratings of Fear Questionnaire Behavioral Avoidance Test BDI STAI
Weekly VRE Therapy Sessions (x2)	Psychophysiologic measures (HR, BP, GSR) SUDs
Post-VRE Assessments and 6 Month Follow up Assessment	Acrophobia Questionnaire Attitude Towards Heights Questionnaire Ratings of Fear Questionnaire CGI Behavioral Avoidance Test

15

WO 02/078629

PCT/US02/09467

Future Directions

The results presented herein demonstrate that a pharmacologic agent that enhances extinction learning can be administered acutely in combination with a session of psychotherapy, thereby enhancing the effectiveness of the psychotherapy session. The present invention contemplates a variety of specific parameters for such a combination therapy protocol, including the choice of psychotherapy used, the psychiatric disorders to be treated, the particular pharmacologic agent to be used in the methods of the invention, and the timing and dosage of administration of the pharmacologic agent. Particular manifestations of these parameters as contemplated in the present invention are discussed in more detail in the foregoing detailed description of the invention.

All publications and patent applications mentioned in the specification are indicative of the level of those skilled in the art to which this invention pertains. All publications and patent applications are herein incorporated by reference to the same extent as if each individual publication or patent application was specifically and individually indicated to be incorporated by reference.

Although the foregoing invention has been described in some detail by way of illustration and example for purposes of clarity of understanding, it will be obvious that certain changes and modifications may be practiced within the scope of the representative embodiments of these concepts presented below.

WO 02/078629

PCT/US02/09467

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A method for treating an individual with a psychiatric disorder, said method comprising an acute administration to the individual of a therapeutically effective amount of a pharmacologic agent that enhances learning or conditioning in combination with a session of psychotherapy.
5
2. The method of claim 1, wherein said psychotherapy is selected from the group consisting of exposure-based psychotherapy, cognitive psychotherapy, and psychodynamically oriented psychotherapy.
10
3. The method of claim 2, wherein said psychiatric disorder is selected from the group consisting of a fear and anxiety disorder, an addictive disorder, and a mood disorder.
15
4. The method of claim 1, wherein said pharmacologic agent is selected from the group consisting of a pharmacologic agent that increases the level of norepinephrine in the brain, a pharmacologic agent that increases the level of acetylcholine in the brain, and a pharmacologic agent that enhances N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor transmission in the brain.
20
5. The method of claim 4, wherein said pharmacologic agent that increases the level of norepinephrine in the brain is a norepinephrine reuptake inhibitor.
25
6. The method of claim 5, wherein said norepinephrine reuptake inhibitor is selected from the group consisting of tomoxetine, reboxetine, duloxetine, venlafaxine, and milnacipran.
7. The method of claim 4, wherein said pharmacologic agent that increases the level of norepinephrine in the brain is a pharmacologic agent that causes the release of norepinephrine.
30

WO 02/078629

PCT/US02/09467

8. The method of claim 7, wherein said pharmacologic agent that causes the release of norepinephrine is selected from the group consisting of amphetamine, dextroamphetamine, pemoline, and methylphenidate.
- 5 9. The method of claim 4, wherein said pharmacologic agent that increases the level of acetylcholine in the brain is selected from the group consisting of donepezil HCl and tacrine.
- 10 10. The method of claim 4, wherein said pharmacologic agent that enhances NMDA receptor transmission in the brain is a partial NMDA receptor agonist.
- 15 11. The method of claim 10, wherein said partial NMDA agonist is selected from the group consisting of D-cycloserine, D-serine, L-aminocyclopropane-carboxylic acid, spermine, and spermidine.
- 20 12. A method for treating an individual with a psychiatric disorder, said method comprising an acute administration to the individual of a therapeutically effective amount of a pharmacologic agent that enhances NMDA receptor transmission in the brain in combination with a session of psychotherapy.
- 25 13. The method of claim 12, wherein said acute administration of said therapeutically effective pharmacologic agent occurs within about 12 hours before psychotherapy.
- 30 14. The method of claim 13, wherein said psychotherapy is selected from the group consisting of exposure-based psychotherapy, cognitive psychotherapy, and psychodynamically oriented psychotherapy.
15. The method of claim 14, wherein said psychiatric disorder is selected from the group consisting of a fear and anxiety disorder, an addictive disorder, and a mood disorder.

WO 02/078629

PCT/US02/09467

16. The method of claim 13, wherein said pharmacologic agent that enhances NMDA receptor transmission in the brain is a partial NMDA receptor agonist.
- 5 17. The method of claim 16, wherein said partial NMDA receptor agonist acts at the glycine modulatory site of the NMDA receptor.
18. The method of claim 17, wherein said partial NMDA receptor agonist is D-cycloserine.
- 10 19. The method of claim 18, wherein said D-cycloserine is administered at a dose of between about 30-100 mg.
20. The method of claim 18, wherein said D-cycloserine is administered at a dose of between about 400-500 mg.
- 15 21. The method of claim 18, wherein D-alanine is also administered to the individual.
- 20 22. The method of claim 17, wherein said partial NMDA receptor agonist is D-serine.
23. The method of claim 17, wherein said partial NMDA receptor agonist is 1-aminocyclopropanecarboxylic acid.
- 25 24. The method of claim 16, wherein said partial NMDA receptor agonist is a polyamine.
25. The method of claim 24, where said polyamine is selected from the group consisting of spermine and spermidine.
- 30 26. A method for treating an individual with a fear and anxiety disorder, said method comprising an acute administration to the individual of a therapeutically

WO 02/078629

PCT/US02/09467

effective amount of a pharmacologic agent that enhances NMDA receptor transmission in the brain in combination with a session of psychotherapy.

27. The method of claim 26, wherein said acute administration of said therapeutically effective pharmacologic agent occurs within about 12 hours before psychotherapy.

28. The method of claim 27, wherein said psychotherapy is selected from the group consisting of exposure-based psychotherapy, cognitive psychotherapy, and psychodynamically oriented psychotherapy.

29. The method of claim 28, wherein said fear and anxiety disorder is selected from the group consisting of panic disorder, specific phobia, post-traumatic stress disorder, obsessive-compulsive disorder, and a movement disorder.

30. The method of claim 29, wherein said pharmacologic agent that enhances NMDA receptor transmission in the brain is a partial NMDA receptor agonist.

31. The method of claim 30, wherein said partial NMDA receptor agonist acts at the glycine modulatory site of the NMDA receptor.

32. The method of claim 31, wherein said partial NMDA receptor agonist is D-cycloserine.

33. The method of claim 32, wherein said D-cycloserine is administered at a dose of between about 30-100 mg.

34. The method of claim 32, wherein said D-cycloserine is administered at a dose of between about 400-500 mg.

35. The method of claim 32, wherein D-alanine is also administered to the individual.

WO 02/078629

PCT/US02/09467

36. The method of claim 31, wherein said partial NMDA receptor agonist is D-serine.
- 5 37. The method of claim 31, wherein said partial NMDA receptor agonist is 1-aminocyclopropanecarboxylic acid.
38. The method of claim 30, wherein said partial NMDA receptor agonist is a polyamine.
- 10 39. The method of claim 38, where said polyamine is selected from the group consisting of spermine and spermidine.

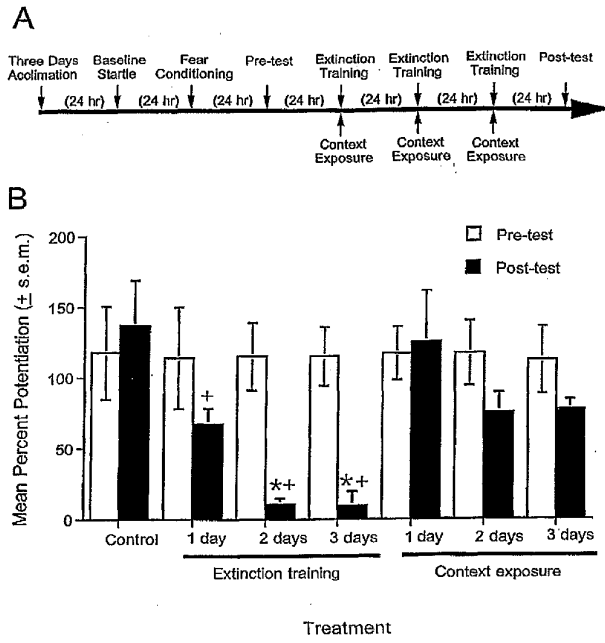


Fig 1

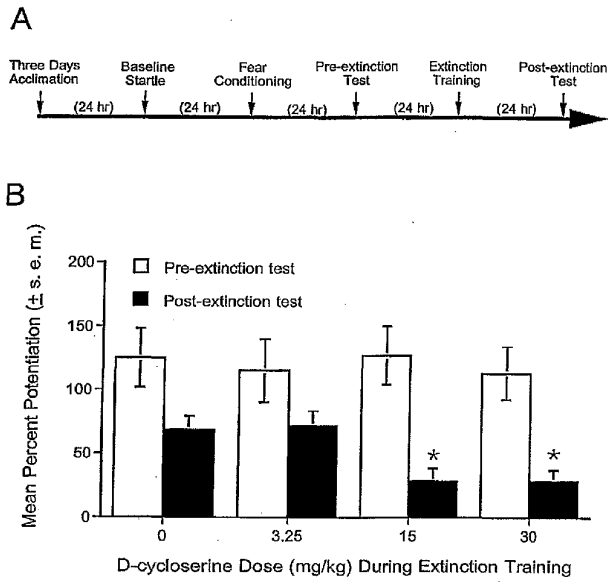


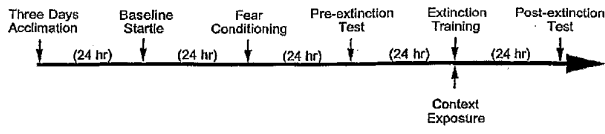
FIG. 2

WO 02/078629

PCT/US02/09467

3/8

A



B

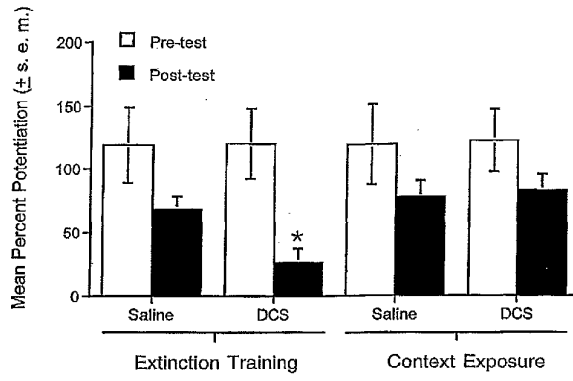


FIG.3

WO 02/078629

PCT/US02/09467

4/8

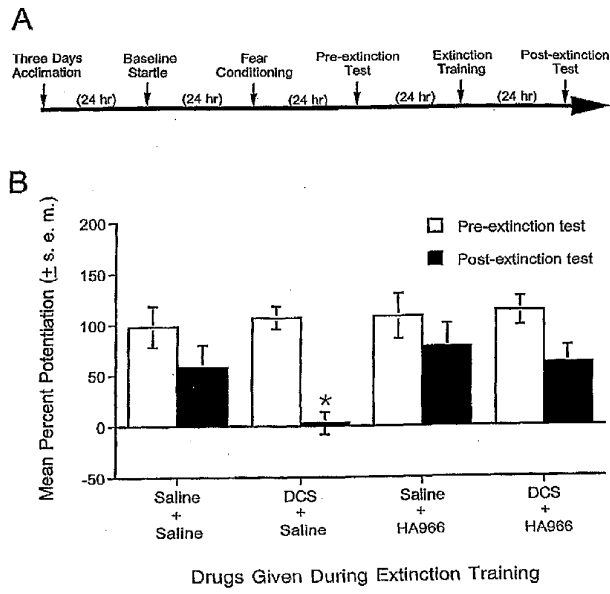


FIG. 4

WO 02/078629

PCT/US02/09467

5/8

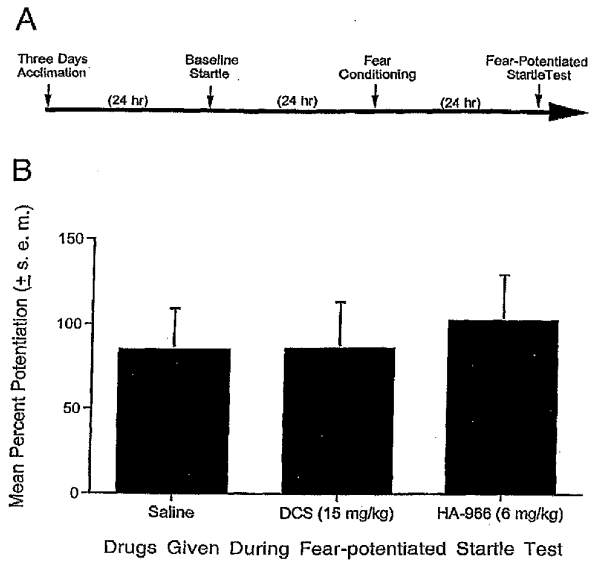


FIG. 5

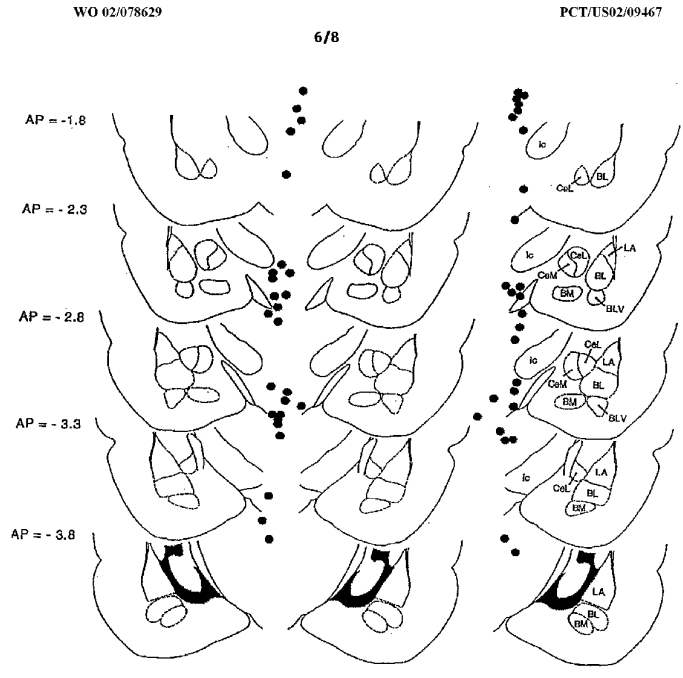


FIG. 6

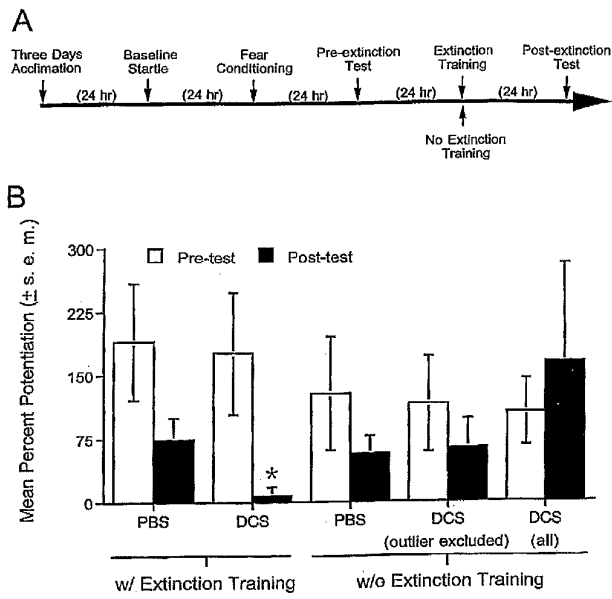


FIG. 7

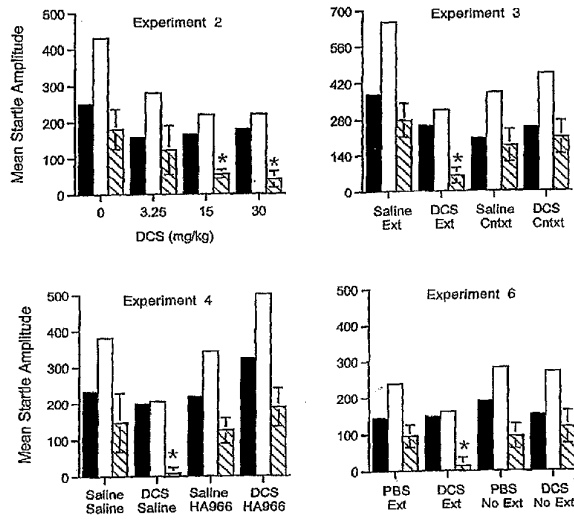


FIG. 8

【国際公開パンフレット(コレクション)】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
10 October 2002 (10.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/078629 A3

- (51) International Patent Classification: A01N 43/80, 33/02, 53/00, A61K 31/42, 31/135, 31/215, 31/535
- (21) International Application Number: PCT/US02/09467
- (22) International Filing Date: 28 March 2002 (28.03.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/279,868 29 March 2001 (29.03.2001) US
60/363,991 13 March 2002 (13.03.2002) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): EMORY UNIVERSITY [US/US], 2009 Ridgewood Drive, Atlanta, GA 30322 (US).
- (72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): DAVIS, Michael [US/US]; 5570 Oakwood Drive, Stone Mountain, GA 30087 (US), LU, Kwok-Tung [—] 262 Chuang Ching Road 10/F, Huelien (TW), RESSLER, Kerry, J. [US/US]; 1792 Hickory Road, Chamblee, GA 30341 (US).
- (74) Agents: HENRY, Leslie, T. et al.; Alston & Bird LLP, Bank of America Plaza, Suite 4000, 101 South Tryon Street, Charlotte, NC 28280-4000 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT (utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), DE, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KL, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NG, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK (utility model), SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IL, IT, LU, MC, NL, PL, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
with international search report
before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- (88) Date of publication of the international search report:
28 November 2002
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/078629 A3

(54) Title: ACUTE PHARMACOLOGIC AUGMENTATION OF PSYCHOTHERAPY WITH INHIBITORS OF LEARNING OR CONDITIONING

(57) Abstract: Methods for treating an individual with a psychiatric disorder with a pharmacologic agent that enhances learning or conditioning in combination with a session of psychotherapy are provided. These methods of the invention encompass a variety of methods of psychotherapy, and psychodynamically oriented psychotherapy, and psychiatric disorders including fear and anxiety disorders, addictive disorders, addictive disorders including substance-abuse disorders, and mood disorders. The pharmacologic agents used for the methods of the present invention are ones that generally enhance learning or conditioning, including those that increase the level of norepinephrine in the brain, those that increase the level of acetylcholine in the brain, and those that enhance N-methyl-D-aspartate(NMDA) receptor transmission in the brain.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/09467
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC(7) : A01N 43/80, 89/08, 89/00; A61K 31/42, 31/185, 31/215, 31/535 US CL : 514/880, 546, 551, 599.5 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/880, 546, 551, 599.5		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EAST		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5,523,323 A (MACCECCHINI) 04 June 1996. See entire document.	1-39
Y	US 6,184,222 B1 (HEILIGENSTEIN) 06 February 2001. See entire document.	1-39
Y, P	US 6,333,357 B1 (EIG) 25 December 2001. See entire document.	1-39
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents	**	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application, but cited to understand the principle or theory underlying the invention
A document affecting the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	**	Document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
B earlier document published on or after the international filing date	**	Document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, each combination being obvious to a person skilled in the art
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	**	Document member of the same patent family
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	**	
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	**	
Date of the actual completion of the international search 14 JUNE 2002	Date of mailing of the international search report 18 SEP 2002	
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 806-3280	Authorized officer: <i>Valerie Bell-Harris for</i> LILIANA DI NOLA-BARON Telephone No. (703) 808-1285	

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/381	A 6 1 K 31/381	
A 6 1 K 31/42	A 6 1 K 31/42	
A 6 1 K 31/421	A 6 1 K 31/421	
A 6 1 K 31/445	A 6 1 K 31/445	
A 6 1 K 31/4458	A 6 1 K 31/4458	
A 6 1 K 31/5375	A 6 1 K 31/5375	
A 6 1 P 25/20	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/22	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/30	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

マッキントッシュ

(74) 代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74) 代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72) 発明者 デイビス, マイケル

アメリカ合衆国 ジョージア 3 0 0 8 7, ストーン マウンテン, オークウッド ドライブ
5 5 7 0

(72) 発明者 レスラー, ケリー ジェイ.

アメリカ合衆国 ジョージア 3 0 3 4 1, チャムプリー, ヒコリー ロード 1 7 9 2

Fターム(参考) 4C084 AA17 NA14 ZA052 ZC202 ZC392

4C086 AA01 AA02 BB02 BC21 BC67 BC69 BC73 MA01 MA04 NA14
ZA05 ZC20 ZC39

4C206 AA01 AA02 FA01 FA09 FA14 FA21 FA53 GA06 GA22 KA01
MA01 MA04 NA14 ZA05 ZC20 ZC39