

Period3 유전자다형성과 기분 및 행동 계절성 변동의 연관성

Association of the Period3 Gene Polymorphism and Seasonal Variations in Mood and Behavior

이헌정 · 강승걸 · 김 린

Heon-Jeong Lee, Seung-Gul Kang, Leen Kim

■ ABSTRACT

Circadian rhythms have been observed to be disturbed in mood disorders, especially seasonal affective disorder (SAD). Clock related gene variants also have been suggested to be associated with seasonality (seasonal variations in mood and behavior). This study tested the potential association between a length polymorphism of *Period3* gene and seasonal variations in mood and behavior. 297 Korean college students were genotyped for the *Period3* polymorphism and were for evaluated the seasonal variation by Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ). The genotype frequencies were 0.76 for 4R/4R, 0.22 for 4R/5R and 0.013 for 5R/5R. The global seasonality score was not different among *Period3* gene variants (4R/4R, 4R/5R and 5R/5R) except for 'sleep length' subscore. The 5R/5R genotype showed the higher 'sleep length' subscore than others ($p=0.024$). The comparison between seasonals (syndromal plus subsyndromal SAD determined by SPAQ) and non-seasonals did not show any significant difference in frequencies of genotypes. These findings suggest that there is a possibility that the investigated *Period3* polymorphism may play a partial role in the susceptibility of seasonal variations in a Korean population. *Sleep Medicine and Psychophysiology* 2006 ; 13(1) : 22-26

Key words: Seasonality · *Period3* · Polymorphism.

22

서 론

인간의 기분과 행동에 계절적인 변동이 존재한다는 사실은 고대로부터 많은 사람들에 의해 인식되어왔다. 기분과 행동의 계절적인 변동은 심한 기분장애 환자에만 국한되어있지 않으며 건강한 일반인에서도 다양한 정도로 나타나는 것으로 보인다(1). 계절성을 보이는 생물학적 기전과 원인들은 명확히 밝혀져 있지 않으나, 이전의 쌍둥이 연구를 보면 계절성에는 상당한 정도의 유전적인 요소가 있음이 밝혀져 왔다(2,3). 계절성과 계절성 기분장애에 관한 유전 연관연구들이 시행되어 왔는데(4-7), 이 중 많은 연구는 세로토닌 시스템에 대

해서 집중되어왔다(8-10).

최근 세로토닌 시스템 외의 시간유전자(circadian clock related gene)들이 계절성과 연관된다는 연구결과가 있었다. Johansson 등(6)은 시간유전자들(*CLOCK*, *Period2*, *Period3*, and *NPAS2*)과 계절성 기분장애(seasonal affective disorder : 이하 SAD)와의 관계를 연구하였다. 이 연구는 *Period3* 유전자와 SAD 사이의 직접적인 연관성을 밝히지는 못하였으나, 대신 아침형-저녁형(morningness-eveningness) 여부를 나타내는 일중선호도(diurnal preference)가 SAD 및 계절성 변동과 연관이 있으며, *Period3* 유전자 다형성이 이러한 일중선호도와 관련성을 갖는다는 사실을 보고하였다. 이는 *Period3* 유전자가 계절성 변동과 연관이 있을 가능성을 시사하는 것이다.

이를 고려할 때, *Period3* 유전자가 계절성 변동에 영향을 미칠 가능성이 상당히 있으나, 현재까지 이에 대한 연구는 거의 없었다. 본 연구에서는 유전적으로 비교적 동질적인 한국인을 대상으로 연령 및 환경적인 요소들의 차이를 최대한 통제하는 속에서 *Period3* 유전자 다형성과 계절성 변동의 연

고려대학교 의과대학 신경정신과학교실
Department of Psychiatry, Korea University College of Medicine,
Seoul, Korea

Corresponding author: Leen Kim, Department of Psychiatry, Anam Hospital, Korea University College of Medicine, Anam-dong, Seongbuk-gu, Seoul 136-705, Korea
Tel: 02) 920-5815, Fax: 02) 929-7679
E-mail: kuhj@netsgo.com

관을 살펴보고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

연구대상은 평균 연령 22.9세(SD=2.3)의 고려대학교 의과대학에 재학하는 대학생 297명(남자 189명, 여자 108)으로 하였으며, 모두 자원자들이었다. 이들은 인터뷰를 통하여 모집과정에서 약물 남용이나 정신분열병, 기분장애와 같은 주요 정신과 질환의 가족력과 주요 내과적 질환이나 정신과적 질환을 가지고 있는 경우를 제외되었다. 모든 연구대상자에게 본 연구의 목적과 과정에 대해 설명한 후 연구에 대한 서면 동의서를 받았다.

2. 연구방법

계절성 측정은 Rosenthal 등(11)이 개발한 Seasonal Pattern Assessment Questionnaire(이하 SPAQ)를 이용하였다. SPAQ는 피험자 스스로가 평가하는 자가척도(self-rating scale)로 전반적 계절성 점수(Global Seasonality Score, 이하 GSS)를 측정하여 계절성 정도를 평가하도록 되어있다. 세부척도로 수면시간(sleep length), 사회활동(social behavior), 기분(mood), 체중(body weight), 에너지 수준(energy level), 식욕(appetite) 등의 6가지 항목을 '차이 없다' (0점)에서 '매우 많이 차이 있다' (4점)까지로 평가하도록 되어있으며, 총점이 계절성이 가장 낮은 경우 0점에서 가장 높은 경우 24점까지 평가된다. 또한 이러한 계절성 변동이 생활에 문제(seasonal problems)를 일으키는 정도를 '영향 없다' (0점)에서 '매우 심한 영향을 준다' (5점)까지 평가한다.

본 연구에서는 Kasper 등(12)의 연구 기준을 적용하여 SAD 및 아중후군성 계절성 기분장애(subsyndromal SAD, 이하 S-SAD)로 나누어 분석하였다. 이 기준에 따르면, SAD는 1) GSS 11점 이상이며, 동시에 2) 계절성 기분변동이 중등도(2점 이상)의 문제를 일으킬 경우로 정의된다. 또한 S-SAD는 1) GSS 11점 이상이며, 동시에 2) 계절성 기분변동이 중등도 미만(0점[전혀 없다] 또는 1점[약간 그렇다])의 문제를 일으킬 경우, 또는 GSS 9점 또는 10점이며, 동시에 계절성 기분변동이 1점 이상의 문제를 일으킬 경우로 정의된다. 또한 Kasper 등(12)의 기준에 따라, 겨울형, 여름형 등의 계절형의 진단은 기분상태가 최악(feel worst)인 시기를 어느 계절로 답하였는지에 따라 분류되었다.

본 연구에서는 SAD와 S-SAD를 함께 "계절성군"(seasonals)으로 정의하여 계절형에 따라 각각 겨울형 계절성군(seasonals-winter)과 여름형 계절성군(seasonals-summer)

으로 분류하였고, 이에 해당하지 않는 나머지 집단을 "비계절성군"(non-seasonals)으로 정의하였다. 본 연구와 동일한 집단을 대상으로 한 이전 연구에서는 봄형과 가을형을 따로 분류하였으나(13), 본 연구에서는 봄형과 가을형이 생물학적인 근거를 가진 독자적인 계절성변동으로 보기 어렵다고 판단하여, 겨울형과 여름형 만을 계절성군으로 분류하였다.

3. 유전자형 분석

QIAamp Blood Kit(Qiagen, Germany)를 사용하여 백혈구에서 genomic DNA를 추출하였으며, PCR 시발체(primer)는 다음과 같았다; forward : 5' -TGGCAGTGAGAGC-AGTCCT-3', reverse : 5' -AGTGGCAGTAGGATGGATG-3'. PCR 반응은 1 μ L(20 ng)의 희석된 genomic DNA, 5 μ L의 시발체 혼합물(1.25 μ mol/L), 1 μ L의 10 mmol/L deoxynucleotide triphosphate, 2.5 μ L 10 \times buffer [500 mmol/L KCl, 100 mmol/L Tris-HCl(pH 9.0), 1% Triton X-100], 12 μ L의 증류수, 2.5 μ L의 25 mmol/L MgCl₂와 1 μ L Taq polymerase(5 units/ μ L)를 합하여 25 μ L의 검체로 PCR 수행하였다. PCR 반응주기는 94 $^{\circ}$ C에서 3분 반응 후, '94 $^{\circ}$ C에서 30초 - '58 $^{\circ}$ C에서 30초 - '72 $^{\circ}$ C에서 30초' 과정을 총 35회 반복하였고, 마지막으로 72 $^{\circ}$ C에서 3분간 반응시켜서 원하는 DNA 부위를 증폭시켰다. 생성물을 2% agarose gel로 220V에서 30분간 전기영동을 하였고, 247 bp에서만 DNA band가 나타날 경우 5R/5R, 193 bp에서만 나타날 경우 4R/4R, 두 군데 모두에서 band가 나타나는 경우를 4R/5R 유전자형으로 판정하였다(14).

4. 통계분석

Hardy-Weinberg 평형 여부는 χ^2 goodness-of-fit 검증을 이용하여 분석하였다. SPAQ로 평가한 계절성 변동과 유전자형 사이의 연관성을 확인하기 위해, 범주형 자료는 비모수 통계방법인 Fisher's exact test를 사용하여 분석하였고, 연속적 변수의 차이는 역시 비모수 통계방법인 Kruskal-Wallis test를 이용하여 평가하였다. 통계적 유의수준은 p<0.05로 하였고, 통계 프로그램은 SPSS for Windows를 이용하였다.

연구 결과

Kasper의 진단기준(12)에 따라 대상자를 SAD, S-SAD, 비계절성군으로 분류한 결과, 대상자의 14.4%가 SAD에 해당하였으며(겨울형 : 11.4%, 여름형 : 3.0%), 8.5%가 S-SAD(겨울형 : 5.8%, 여름형 : 2.7%)에 해당하였다. 따라서 22.9%가 계절성군에 해당하였다.

Table 1. Seasonal mood and behavior patterns among *Period3* genotypes

| | 4R/4R (n=227) | 4R/5R (n=66) | 5R/5R (n=4) | χ^2 | df | p |
|------------------|---------------|--------------|-------------|----------|----|--------------|
| GSS | 6.57±3.95 | 6.53±4.00 | 7.75±2.99 | 0.64 | 2 | 0.728 |
| Sleep length | 1.22±0.85 | 1.08±0.85 | 2.25±0.50 | 7.44 | 2 | 0.024 |
| Social behavior | 0.74±0.94 | 0.80±0.83 | 0.75±0.96 | 0.87 | 2 | 0.649 |
| Mood | 1.32±1.01 | 1.21±1.07 | 1.75±0.96 | 1.64 | 2 | 0.441 |
| Body weight | 0.85±0.82 | 1.06±0.91 | 0.50±0.58 | 3.43 | 2 | 0.180 |
| Energy level | 1.31±0.90 | 1.30±0.99 | 1.25±0.96 | 0.02 | 2 | 0.993 |
| Appetite | 1.11±0.98 | 1.14±1.08 | 1.25±0.50 | 0.25 | 2 | 0.883 |
| Seasonal problem | 1.50±1.04 | 1.41±1.04 | 1.00±0.82 | 1.51 | 2 | 0.469 |

Data are reported as mean±SD, GSS : global seasonality score, χ^2 : Kruskal Wallis test

Table 2. Comparison of the *Period3* 4R/5R genotypes between seasonals and non-seasonals

| | Genotypes | | | Fisher exact test |
|-------------------------------|-----------|-------|-------|-------------------------|
| | 4R/4R | 4R/5R | 5R/5R | |
| Seasonals (n=68) | 54 | 13 | 1 | $\chi^2=0.49$ p=0.78 |
| Seasonals, winter type (n=51) | 39 | 11 | 1 | $\chi^2=0.17$ p=0.92 |
| Seasonals, summer type (n=17) | 15 | 2 | 0 | $\chi^2=1.47$ p=0.48 |
| Non-seasonals (n=229) | 173 | 53 | 3 | |

Seasonals : SAD+subsyndromal SAD

Fisher exact test : Non-seasonals vs seasonals, seasonals winter type, or seasonals summer type

실험결과 연구대상자의 *Period3* 유전자형은 4R/4R, 4R/5R, 5R/5R 각각 227명(76.4%), 66명(22.2%), 4명(1.3%)이었다. *Period3* 유전자형의 빈도는 Hardy-Weinberg 평형에서 벗어나지 않았다($\chi^2=0.105$, p=0.746). 세가지 *Period3* 유전자형에 따른 GSS 및 수면시간, 사회활동, 기분, 체중, 에너지 수준, 식욕의 계절성 척도를 살펴본 결과에서, 사회활동, 기분, 체중, 에너지 수준, 식욕의 항목에서는 유의한 차이가 없었고 유일하게 수면시간의 항목에서 5R/5R 유전자형이 4R/4R 유전자형과 4R/5R 유전자형에 비해 유의하게 높은 점수를 보였다(p=0.024)(표 1). 겨울형 계절성군, 여름형 계절성군, 비계절성군에서 *Period3* 유전자형의 빈도를 비교한 결과 세군에서 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다(표 2).

본 연구에서는 통계분석에서 다중비교(multiple comparison)에 대한 Bonferroni 교정을 적용하지 않았는데, 이는 Rothman(15)의 주장과 같이 본 연구처럼 아직 확립이 안된 유전자형(genotype)들과 표현형(phenotype)의 연관성을 찾는 연구에서 지나치게 엄격한 다중비교에 대한 통계적 교정은 실제하는 연관을 놓치는 2중 오류를 낳을 수 있기 때문이다.

고 찰

기존의 연구들에서처럼 본 연구에서도 시간 관련 유전자기분과 행동의 계절적인 변동과 연관이 있을 가능성을 시사

하고 있다. *Period3* 유전자는 일주기성 수면장애, 특히 수면위상지연증후군(delayed sleep phase syndrome ; 이하 DSPS)과 연관이 있다는 연구들(16-18)이 있다. Pereira 등(18)은 DSPS에서 *Period3* 유전자의 5R 대립유전자 높은 빈도도 나타난다고 보고하였고, 이 유전자형과 일중선호도(diurnal preference)사이의 연관을 제시하였다. Archer 등(17)의 연구는 이와는 다소 다른 결과를 보고하였는데, *Period3* 유전자 5R 대립유전자는 아침형(morningness)과 연관되어있고, 4R 대립유전자는 저녁형(eveningness)과 연관되어있다고 보고하였으며, 4R 대립유전자가 DSPS와 강하게 연관관계가 있다고 보고하였다.

*Period3*와 계절성에 관한 이전 연구는 Johansson 등(6)의 연구가 유일하다. Johansson 등은 SAD와 정상 대조군 간에 neuronal PAS domain protein 2(NPAS2) 471 Leu/Ser polymorphism의 빈도가 유의한 차이가 있는 것을 밝혀 Leu/Leu 유전자형이 SAD의 취약성과 연관이 있다고 주장하였다. 그러나, 다른 종류의 시간관련유전자(CLOCK, *Period2*, *Period3*)에 대해서는 SAD와의 직접적인 연관은 발견하지 못했다.

본 연구에서도 겨울형 계절성군, 여름형 계절성군, 전체 계절성군 각각의 유전자형의 분포를 비계절성군의 유전자형 분포와 비교했을 때, 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다. 하지만, 세가지 *Period3* 유전자형에 따른 GSS 및 각 계절성 소척도를 살펴본 결과, 5R/5R 유전자형에서 다른 유

전자형에 비해서 수면시간의 계절적 변화가 통계적으로 유의하게 큰 것으로 나타났다.

이는 *Period3* 유전자의 다형성이 계절성과 연관되어 있을 경향성을 시사하고 있다고 하겠으나, GSS 점수 전체나 수면 시간 외의 다른 계절성을 나타내는 요소들과는 관계가 없어 *Period3* 유전자가 계절성에 미치는 영향은 부분적일 것으로 보여진다. 하지만, 계절성 소척도 중에서 가장 일중변동(diurnal variation)과 연관이 있을 것으로 생각되는 '수면시간' 소척도에서만 유의한 차이가 있었다는 점은 흥미로운 결과로 보인다.

본 연구에서는 유전적인 요인 외의 혼란변수를 배제하기 위해서 대상군 선정 시 최대한 동질적인 집단을 선정하였다. 스웨덴인과 핀란드인이 혼재된 대상군에서 수행된 이전의 연구(6)와는 달리 유전적인 동질성이 상대적으로 높은 한국인만을 대상으로 하였다. 또한, 비슷한 젊은 연령의 같은 도시에 거주하며, 동일한 생활 환경을 공유하는 의과대학생들로만 구성되어 있기 때문에 기분과 행동에 많은 영향을 주는 환경적인 요소들이 상당부분 통제되었을 것이라고 믿는다.

한가지 다른 흥미로운 사실은 이번 연구에서 나타난 높은 SAD의 빈도이다. 이는 이미 이전 연구(13)에서도 언급한 바와 같이, 다음 몇 가지 사실과 연관이 있을 것으로 추정된다. 외국의 SAD 유병율은 북미 인구의 경우 약 6% 정도이며 우울 정도가 약한 형태로 나타나는 S-SAD까지 포함하면 약 20% 정도인 것으로 생각되고 있다(19). 연구에서는 Kasper 등(12)의 진단기준에 따라 대상자를 SAD, S-SAD, 비계절성군으로 분류한 결과, SAD, S-SAD의 유병율이 이전의 보고들에 비해 다소 높은 것으로 나타났다. SAD의 유병율이 높게 나온 것은 연구대상자들의 연령이 낮은 것에 일부 기인하는 것으로 생각할 수 있는데, 이것은 일반적으로 젊은 사람들이 계절적 변화에 더 민감하기 때문이다. 또한 기존의 연구 결과 SAD에 대한 사전 지식이 SAD 유병율에 중요한 영향을 주는 것으로 알려진 바(20), SAD에 대한 지식을 가지고 있는 의과대학 학생을 대상으로 한 점도 계절성 군이 높게 나오는데 영향을 주었다고 할 수 있다.

이러한 점들을 감안해 볼 때, 다른 연령과 환경에 있는 한국인들을 대상으로 한 보다 대규모의 연구가 필요할 것으로 생각되며, 계절성 중에 특히 수면시간의 변화만이 *Period3* 유전자의 다형성과 연관이 있었던 부분에 대한 이유를 밝히기 위한 추가적인 연구가 필요하리라 사료된다.

결론

일주기 리듬의 교란이 기분장애 특히 계절성 정동장애(SAD)

에서 흔히 관찰된다. 시간관련 유전자의 변이가 계절성(기분과 행동의 계절적 변동)과 관련이 된다는 보고가 있었다. 본 연구에서는 기분과 행동의 계절적 변동이 *Period3* 유전자의 다형성과의 연관성 있는지 여부를 살펴보았다. 297명의 한국인 대학생에서 *Period3* 유전자형을 판독하였으며, Seasonal Pattern Assessment Questionnaire(SPAQ)를 이용하여 계절성 변동을 평가하였다. 유전자형의 빈도는 *4R/4R*이 0.76, *4R/5R*이 0.22, 그리고 *5R/5R*이 0.013이었다. *Period3* 유전자형(*4R/4R*, *4R/5R*, *5R/5R*)에 따라서 전반적 계절성 점수에서의 차이는 없었지만, '수면시간' 점수에 있어서는 유의한 차이가 있었다. 즉, *5R/5R* 유전자형이 다른 유전자형에 비하여 유의하게 '수면시간' 소척도 점수가 높았다($p=0.024$). 계절성군(SAD+S-SAD)과 비계절성군간의 비교에서는 유전자형의 빈도의 유의한 차이는 나타나지 않았다. 이러한 소견은 한국인에 있어 *Period3* 유전자 다형성이 계절성 변동에 있어서 부분적인 역할을 할 가능성을 시사한다고 하겠다.

중심 단어 : 계절성 · *Period3* · 유전자다형성.

REFERENCES

1. Murray G. The seasonal pattern assessment questionnaire as a measure of mood seasonality: A prospective validation study. *Psychiatry Res* 2003;30:53-59
2. Madden PA, Heath AC, Rosenthal NE, Martin NG. Seasonal changes in mood and behavior. The role of genetic factors. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:47-55
3. Jang KL, Lam RW, Livesley WJ, Vernon PA. Gender differences in the heritability of seasonal mood change. *Psychiatry Res* 1997;70:145-154
4. Lee HJ, Sung SM, Han CS, Kim YK, Kim SH, Lee MS, Joe SH, Jung IK, Kim L. G-protein beta 3 subunit C825T polymorphism tends to be associated with seasonal variation in young male college students. *Neuropsychobiology* 2005;52:135-139
5. Sher L, Greenberg BD, Murphy DL, Rosenthal NE, Sirota LA, Hamer DH. Pleiotropy of the serotonin transporter gene for seasonality and neuroticism. *Psychiatr Genet* 2000;10:125-130
6. Johansson C, Willeit M, Levitan R, Partonen T, Smedh C, Del Favero J, Bel Kacem S, Praschak-Rieder N, Neumeister A, Masellis M, Basile V, Zill P, Bondy B, Paunio T, Kasper S, Van Broeckhoven C, Nilsson LG, Lam R, Schalling M, Adolfsson R. The serotonin transporter promoter repeat length polymorphism, seasonal affective disorder and seasonality. *Psychol Med* 2003;33:785-792
7. Rosenthal NE, Mazzanti CM, Barnett RL, Hardin TA, Turner EH, Lam GK, Ozaki N, Goldman D. Role of serotonin transporter promoter repeat length polymorphism (5-HTTLPR) in seasonality and seasonal affective disorder. *Mol Psychiatry* 1998;3:175-177
8. Lenzinger E, Neumeister A, Praschak-Rieder N, Fuchs K, Gerhard E, Willeit M, Sieghart W, Kasper SF, Hornik K, Aschauer HN. Behavioral effects of tryptophan depletion in seasonal affective disorder associated with the serotonin transporter gene? *Psychiatry Res* 1999; 85:241-246
9. Sher L, Goldman D, Ozaki N, Rosenthal NE. The role of genetic fac-

- tors in the etiology of seasonal affective disorder and seasonality. *J Affect Disord* 1999;53:203-210
10. Sher L, Hardin TA, Greenberg BD, Murphy DL, Li Q, Rosenthal NE. Seasonality associated with the serotonin transporter promoter repeat length polymorphism. *Am J Psychiatry* 1999;156:1837
 11. Rosenthal NE, Genhart M, Sack DA, Skwerer RG, Wehr TA. Seasonal affective disorder and its relevance for the understanding and treatment of bulimia. In: Hudson, j.I., pope, h.G., eds. *The psychobiology of bulimia*. Washington DC, American Psychiatric Press:1987. p.205-228
 12. Kasper S, Wehr TA, Bartko JJ, Gaist PA, Rosenthal NE. Epidemiological findings of seasonal changes in mood and behavior. A telephone survey of montgomery county, maryland. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:823-833
 13. Kim SJ, Lee HJ, Choi HS, Jung HG, Kim BJ, Kim JY, Lee YW, Cho DH, Lee MS, Joe SH, Kim L. Seasonal variations of mood and behavior in Korean medical students. *Sleep Med Psychophysiol* 2004;11: 95-99
 14. Zhu Y, Brown HN, Zhang Y, Stevens RG, Zheng T. Period3 structural variation: a circadian biomarker associated with breast cancer in young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:268-270
 15. Rothman K. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology* 1990;1:43-46
 16. Ebisawa T, Uchiyama M, Kajimura N, Mishima K, Kamei Y, Katoh M, Watanabe T, Sekimoto M, Shibui K, Kim K, Kudo Y, Ozeki Y, Sugishita M, Toyoshima R, Inoue Y, Yamada N, Nagase T, Ozaki N, Ohara O, Ishida N, Okawa M, Takahashi K, Yamauchi T. Association of structural polymorphisms in the human period3 gene with delayed sleep phase syndrome. *EMBO Rep* 2001;2:342-346
 17. Pereira DS TS, Louzada FM, Benedito-Silva AA, Lopez AR, Lemos NA, Korczak AL, D'Almeida V, Pedrazzoli M. Association of the length polymorphism in the human per3 gene with the delayed sleep-phase syndrome: Does latitude have an influence upon it? *Sleep* 2005; 28:29-32
 18. Archer S, Robilliard D, Skene D, Smits M, Williams A, Arendt J, Schantz M. A length polymorphism in the circadian clock gene per3 is linked to delayed sleep phase syndrome and extreme diurnal preference. *Sleep* 2003;26:413-415
 19. Rosen LN, Targum SD, Terman M, Bryant MJ, Hoffman H, Kasper SF, Hamovit JR, Docherty JP, Welch B, Rosenthal NE. Prevalence of seasonal affective disorder at four latitudes. *Psychiatry Res* 1990;31: 131-144
 20. Agumadu CO, Yousufi SM, Malik IS, Nguyen MC, Jackson MA, Soleymani K, Thrower CM, Peterman MJ, Walters GW, Niemtzoff MJ, Bartko JJ, Postolache TT. Seasonal variation in mood in african american college students in the Washington, D.C., metropolitan area. *Am J Psychiatry* 2004;161:1084-1089