

## 공황장애와 도파민 D2 수용체 TaqI A 다형성의 관련

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 정신과학교실,<sup>1</sup> 고려대학교 의과대학 신경정신과학교실<sup>2</sup>

임세원<sup>1</sup> · 김범조<sup>1</sup> · 오강섭<sup>1</sup> · 이민수<sup>2</sup>

### Association between Panic Disorder and Dopamine D2 Receptor TaqI A Polymorphism

Se-Won Lim, MD<sup>1</sup>, Bum-Jo Kim, MD<sup>1</sup>, Kang-Seob Oh, MD<sup>1</sup> and Min-Soo Lee, MD<sup>2</sup>

Department of Psychiatry<sup>1</sup>, Sungkyunkwan University School of Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Seoul,  
Department of Psychiatry<sup>2</sup>, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

#### ABSTRACT

**Purpose** : Disturbances of dopaminergic system might be related to the possible mechanism of panic disorder. This study was aimed to examine the association of DRD2 *TaqI* polymorphism and panic disorder. **Methods** : One hundred and fourteen patients with panic disorder (62 male (54.4%), mean age 40.96±0.11 years) and 200 comparison subjects (114 male (57.0%), mean age 35.57±8.81 years) were tested for DRD2 *TaqI* A polymorphism. We excluded panic patients with comorbid alcohol related disorders, bipolar disorders, and any kinds of psychotic disorders because there have been some reports about association of these disease and DRD2 *TaqI* A polymorphism. **Results** : There was significant difference in the frequency of the genotype in DRD2 polymorphism between patients and controls ( $\chi^2=6.09$ ,  $df=2$ ,  $p=0.048$ ). The A1+ allele (A1A1 and A1A2) frequency analysis also showed significant association ( $\chi^2=4.08$ ,  $df=1$ ,  $p=0.043$ ). In addition, we observed a more strong and specific association between panic disorder and the A1+ allele of the DRD2 *TaqI* polymorphism for men ( $\chi^2=4.71$ ,  $df=1$ ,  $p=0.03$ ), but not for women ( $\chi^2=0.45$ ,  $df=1$ ,  $p=0.50$ ). **Conclusion** : These results in our Korean sample suggest that the DRD2 *TaqI* A polymorphism may be associated with panic disorder. Furthermore, we found sex-specific association of DRD2 A1 allele with panic disorder. (Anxiety and Mood 2006;2(1):45-49)

**KEY WORDS** : Panic disorder · Dopamine · Polymorphism · Gender.

#### 서 론

공황장애는 대표적인 불안장애중 하나로 평생유병율이 대략 1.5%에서 3.5%로 보고<sup>1</sup>되는 비교적 흔한 질환이다. 발병에는 다른 정신질환과 마찬가지로 여러가지 정신사회생물학적 요인들이 복합적으로 작용하고 있을 것으로 생각되나 최근에는 유전적 원인에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다. Hattema 등<sup>2</sup>은 공황장애 환자를 대상으로 한 가계

연구들의 메타분석을 통해 공황장애의 가족성 집합(familial aggregation)을 보고한 바 있으며 Kendler 등<sup>3</sup>은 6,000쌍의 쌍생아를 대상으로 한 Virginia Adult Twin Study of Psychiatric and Substance Use Disorders(VATSPSUD)의 결과분석을 통해 공황장애의 발병에 있어 30~40%가 유전적 요인에 기인한다고 하였다. 공황장애의 발병에 있어 유전적 요인이 일정부분 기여하고 있음은 분명해 보이거나 현재까지 진행된 분자 유전학적 연구들은 아직 일관된 결과를 보이고 있지는 않다. 공황장애의 발병에 관련된 후보유전자로서는 공황발작의 병태생리에 대한 가설에 근거하여 cholecystokinin receptor (CCK), catechol-O-methyltransferase (COMT), adenosine A2a receptor 다형성이 많은 관심을 받아 왔다.<sup>3</sup> 그러나 최근 Lawford 등<sup>4</sup>이 역시 대표적 불안장애중 하나인 외상후 스트레스장애와 도

접수일자 : 2006년 5월 19일 / 심사완료 : 2006년 6월 7일

#### Address for correspondence

Kang-Seob Oh, M.D., Department of Psychiatry, Sungkyunkwan University School of Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, 108 Pyeong-dong, Jongno-gu, Seoul 110-746, Korea  
Tel : +82.2-2001-2478, Fax : +82.2-2001-2211  
E-mail : ks2485@empal.com

파민 D2 수용체(이하 DRD2) 다형성과의 연관성을 보고하였으며 Wacker 등<sup>5</sup>은 DRD2 다형성과 불안과 관련된 성격 특성에 있어 성별에 따른 차이가 있음을 보고한 바 있다. DRD2 다형성과 불안의 연관성에 대한 최근의 이러한 임상 연구들은 특히 DRD2 A1 대립유전자의 기능과 관련된 기존의 신경생리학적, 대사적, 약물학적 연구와 부합되는 것이다. Noble 등<sup>6</sup>은 DRD2 ligand인 [<sup>3</sup>H]spiperone을 사용한 연구에서 DRD2 A1+(A1A1 and A1A2)인 경우 A1-(A2A2)인 경우에 비해 뇌에서 D2 도파민 수용체의 수가 감소되어 있음을 보고하였다. 건강성인을 대상으로 양전자 방출 단층촬영(PET)를 사용한 연구에서도 A1+인 피험자가 A1-인 경우에 비해 뇌에서 D2 도파민 수용체의 밀도가 의미있게 줄어들어 있음이 보고되었다.<sup>7,8</sup> 동물연구에서는 Shivey 등<sup>9</sup>이 복종적이며 두려움을 보이는 암컷 cynomolgus 원숭이에서 D2 도파민 수용체 결합이 저하되었다고 하였다. Yasuno 등<sup>10</sup>은 DRD2 결합의 저하는 Cloninger가 제안한 기질성격요인중 하나인 harm avoidance와 관련되어 있다는 보고를 하였다. 이러한 연구들은 DRD2 A1 대립유전자와 불안의 관련성을 시사하는 것으로 볼 수 있다. DRD2 유전자는 염색체 11q23에 위치하며 여기에서 TaqI A는 8번째 exon의 10541bp에 위치한다.

저자들은 이러한 배경 하에 도파민 D2 수용체 TaqI A 다형성이 대표적인 불안장애인 공황장애와 연관이 있는지와 여부와 만약 연관이 있다면 성별차이가 존재하는지를 살펴보고자 하였다.

## 연구 대상 및 방법

### 연구대상

강북삼성병원 정신과에 내원한 18세에서 65세의 성인환자들 중 DSM-IV<sup>1</sup> 진단기준에 따른 정신과 전문의의 임상 면담에 의해 공황장애가 진단되고, 구조화된 면담도구인 Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.)를 시행하여 공황장애가 확인되며 공존질환 여부가 파악된 환자만을 대상으로 하였다. 도파민 D2 수용체 다형성과의 연관이 보고된 바 있는 알코올 및 기타 물질관련 질환, 정신병적 장애, 양극성 장애가 공존하고 있는 경우는 연구대상에서 제외하였으며 간질, 치매, 기질성 뇌질환 등의 질환이 있는 경우도 배제하였다. 모든 연구대상으로부터 서면동의를 받았으며 강북삼성병원 IRB의 승인을 받았다. 최종적으로 114명의 환자가 선정되었으며 남성이 62명으로 전체의 54.4%였다. 환자군의 평균연령은 40.96±10.11세였다.

대조군은 광고를 통해 모집하였다. 대조군의 정신과적 질

환 및 병력여부를 확인하기 위해 검사 시행전 정신과적 면담을 시행하였다. 면담 후 정신과적 병력이 나타나지 않는 지원자 200명을 대조군으로 선정하였으며 성별분포는 남성이 114명으로 57.0%였고 평균연령은 35.57±8.81세였다. 환자군과 대조군의 성별분포엔 차이가 없었으나 평균연령에는 유의한 차이가 있었다.

### 실험 방법

환자군 및 대조군으로부터 정맥혈 10 ml를 채취하여 EDTA로 처리된 시험관에 수집한 후 냉장 보관하였다가 13,000 rpm에서 1분간 원심분리 하여 말초 혈액중 백혈구를 추출하여 이로부터 DNA를 분리하였다. DRD2의 마지막 exon의 TaqI A 유전자형을 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction : 이하 PCR)에 의해 증폭하였다. Forward 시발체(primer)의 염기배열순서는 5'-CCGTCGACGGCTGGCGAAGTTGTCTA-3'였으며 reverse 시발체의 염기배열순서는 5'-CCGTCGACCCTTCCTGAGTGTGCATCA-3'였다. 증폭된 PCR생성물을 TaqI A 제한효소에 의해 절단하였다. 절단한 산물을 2% agarose gel에서 100 bp DNA분자량 표지자(molecular weight marker : Takara, Japan)와 함께 전기영동하여 자외선 투사기로 관찰, 촬영하여 분석하였다. A1 대립유전자는 310 bp의 한 개 길이를 가지는 것으로 분류하였고, A2 대립유전자는 130 bp와 180 bp로 나뉘어진 것으로 분류하였다.

### 통계 분석

환자군 및 대조군의 유전자형, 대립유전자의 보유도와 빈도를 chi-square test를 사용하여 비교하였으며 동일한 분석을 성별에 따라 나누어 시행하였다. 유전자형 분포를 Hardy-Weinberg 평형의 예측치와 비교하여 편위 여부를 확인하였다. 통계적 유의성은 p<0.05인 경우로 한하였다.

## 결 과

환자군과 대조군의 유전자형 분포에 있어 Hardy-Weinberg 평형(이하 HW 평형)으로부터의 편위는 나타나지 않았으며 성별로 나누어 분석하였을 때에도 HW 평형의 편위는 보이지 않았다.

환자군과 대조군의 A1 대립유전자 빈도와 보유도, 유전자형 분포를 비교하였다. A1 대립유전자 빈도의 경우 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다( $\chi^2=2.15$ ,  $df=1$ ,  $p=0.14$ ). A1 대립유전자를 보유한 경우(A1+)를 분석하였을 때는 A1+의 비율이 대조군 62.5%에 비해 환자군에서는

**Table 1.** Genotypes, allele and allele carrier frequencies of the TaqI polymorphism of the dopamine D2 receptor gene in panic patients and controls

	Genotype (%)			p	Allele (%)		p	Allele carrier (%)		p
	A1A1	A1A2	A2A2		A1	A2		A1+	A1-	
Controls (N=200)	32 (16.0)	93 (46.5)	75 (37.5)	$\chi^2=6.09$ df=2	125 (42.7)	168 (57.3)	0.14	125 (62.5)	75 (37.5)	$\chi^2=4.08$ df=1
Panic patients (N=114)	29 (25.4)	55 (48.2)	30 (26.3)		0.048*	84 (49.7)		85 (50.9)	84 (73.7)	

Comparisons made by chi-square test, \* : Statistically significant at p<0.05

**Table 2.** Genotype and allele carrier frequencies of the TaqI polymorphism of the dopamine D2 receptor gene in panic patients and controls by gender

		Genotype (%)			p	Allele carrier (%)		p
		A1A1	A1A2	A2A2		A1+	A1-	
Male	Control	19 (16.7)	53 (46.5)	42 (36.8)	0.095	72 (63.2)	42 (36.8)	0.03*
	Panic	13 (21.0)	36 (58.1)	13 (21.0)		49 (79.0)	13 (21.0)	
Female	Control	13 (15.1)	40 (46.5)	33 (38.4)	0.090	53 (61.6)	33 (38.4)	0.50
	Panic	16 (30.8)	19 (36.5)	17 (32.7)		35 (67.3)	17 (32.7)	

Comparisons made by chi-square test, \* : Statistically significant at p<0.05 ( $\chi^2=4.71$ , df=1)

73.7%로 더 많았으며 통계적으로도 유의한 차이( $\chi^2=4.08$ , df=1, p=0.043)를 보였다. 유전자형 분석에서도 환자군의 경우 A1A1 25.4%, A1A2 48.2%, A2A2 25.3%로 나타나 대조군과 유의한 차이( $\chi^2=6.09$ , df=2, p=0.048)가 관찰되었다(Table 1). 유의한 차이를 보인 A1 대립유전자 보유도와 유전자형 분포를 성별에 따라 나누어 다시 분석하였을 때 유전자형의 경우엔 차이가 나타나지 않았지만 A1 대립유전자 보유도 분석에서는 남성에서 유의한 차이를 보였다(남성 :  $\chi^2=4.71$ , df=1, p=0.03, 여성 :  $\chi^2=0.45$ , df=1, p=0.50)(Table 2).

한편 공황장애 환자군과 대조군을 합한 전체 대상군에서 유전자형과 A1 대립유전자 보유도의 남녀차이를 분석하였을 때에는 유의한 차이가 관찰되지 않았다(유전자형 :  $\chi^2=1.89$ , df=2, p=0.388, A1 대립유전자 보유도 :  $\chi^2=0.863$ , df=1, p=0.353).

## 고 찰

DRD2 TaqI 다형성은 인종에 따라 상당한 차이를 보이는 것으로 알려져 있으며 인종에 따른 A1 대립유전자 빈도를 조사한 Barr와 Kidd<sup>11</sup>의 연구에 따르면 그 차이는 9%에서 75%에 이르기까지 매우 크게 나타난다고 한다. 본 연구에 사용된 대조군의 유전자형 분포(A1A1 : 16%, A1A2 : 46.5%, A2A2: 37.5%) 및 A1대립유전자 빈도(41.7%) 및 보유도(62.5%)는 한국인을 대상으로 한 이홍석 등<sup>12</sup>의 기존연구에서 발표된 것(A1A1 : 13.4%, A1A2 : 55.1%,

A2A2 31.6%, A1 대립유전자 빈도 42.0%, A1 유전자 보유도 69.2%)과 유사한 결과를 보였다.

본 연구에서는 공황장애와 DRD2 유전자 TaqI 다형성의 관련을 조사하였으며, 환자군과 대조군에서 DRD2 TaqI 유전자형과 A1 대립유전자 보유도가 유의한 차이를 보였음을 관찰하였다. 또한 이러한 관련은 A1 대립유전자를 보유한 남성에서 보다 특이적으로 나타나는 것으로 나타났다. 본 연구의 결과는 공황장애와 DRD2 TaqI 유전자 다형성이 관련되어 있을 가능성을 제시해주는 것이다.

불안과 관련된 성격특성과 도파민 D2 수용체 다형성의 관계를 연구한 기존 연구들은 연구자와 사용된 측정도구에 따라 상반된 결과를 보이는 경우가 많아 이를 일반화하기는 아직 어렵다. 하지만 DRD2 A1 대립유전자가 뇌에서 도파민 D2 수용체의 밀도(density)감소와 관련되어 있다는 몇 가지 연구결과가 있다.<sup>7,8</sup> 이를 토대로 하여 Noble<sup>13</sup>은 DRD2 A1 대립유전자가 있는 경우 도파민의 결핍이 발생하므로 이를 보상하기 위해 알콜이나 기타 중독성 물질에 탐닉하게 된다는 가설을 제시하기도 하였다. 하지만 이 가설은 DRD2 유전자 다형성과 알콜 의존의 관련에는 유용할 수 있으나 공황장애와의 관련을 설명할 수는 없다. 현재까지 제시된 공황발작의 발생과 관련된 여러 가지 이론들에서도 공황발작과 도파민의 직접 관련을 언급하고 있지는 않다. 그러나 도파민의 결핍으로 발생하는 대표적 질환인 파킨슨 병 환자의 공황발작에 대한 연구는 본 연구의 결과를 설명하는데 중요한 단서를 제공해 준다. 파킨슨 병은 기저핵(basal ganglia)에서 도파민의 활성이 떨어져서 발생하므로 일

반적으로 L-dopa 등의 도파민 효능제(agonist)를 사용하여 치료하게 되나 L-dopa의 경우 반감기가 짧아 약물의 효력이 나타나는 시기와 나타나지 않는 시기가 반복되는 경향을 보이며 이를 on-off 현상이라고 부르게 된다. Vazques 등<sup>14</sup>은 도파민 효능제인 L-dopa로 치료중인 파킨슨병 환자에서 L-dopa의 효과가 적어지는 off 상태에서 공황발작이 높은 빈도로 나타나며 bromocriptine 같은 도파민 D2 수용체 효능제를 투여하여 증상이 경감되었다는 보고를 하였다. Argyle 등<sup>15</sup>은 정신분열병 환자의 공황발작에 대한 연구를 통해 항정신병약물로 장기치료중인 정신분열병 환자에서 공황발작이 발생한 경우 항정신병약물의 용량을 증가시키면 증상이 악화된다고 하였으며, Higuchi 등<sup>16</sup>은 공황발작을 보이는 정신분열병환자에서 사용되는 항정신병약물의 용량이 더 많았다고 보고하였다. 이러한 연구결과들은 도파민의 D2 활성이 저하된 경우 공황발작이 늘어남을 시사하는 것으로 이러한 관찰에 근거하여 Takahasi 등<sup>17</sup>은 정신분열병 환자에서 공황장애가 동반되는 경우 도파민 D2 결합력이 가장 적은 항정신병약물인 quetiapine이 효과적이라는 주장을 하기도 하였다.

한편, 공황장애의 발생에 있어 도파민의 역할을 설명하기 위해 Iruela 등<sup>18</sup>은 정상적으로 도파민 뉴런이 청반핵(locus ceruleus)의 노르아드레날린(Noradrenaline) 뉴런에 억제성 작용을 가지나 도파민 활성이 저하된 경우 이러한 억제 작용이 소실되므로 노르아드레날린 뉴런에 과활성이 나타나 결과적으로 공황발작이 발생한다는 가설을 제시하였다. Iruela의 가설은 최근 도파민 D2/D3 수용체 효능제인 7-OH-DPAT의 투여가 노르아드레날린의 분비를 억제하였다는 Chu 등<sup>19</sup>의 연구에 의해서 설득력을 얻고 있다. 본 연구에서 또 하나 주목할만한 부분은 DRD2 TaqI 유전자 다형성의 성별특이성이다. 실제로 DRD2 A1 대립유전자를 보유한 경우 도파민 D2 수용체 의 밀도가 감소하였거나 결합이 저하되었음을 보고한 기존 연구들<sup>7,8,19</sup>에서도 관찰된 연관은 남성에서 더 강하거나 오직 남성에서만 관찰되는 양상을 보였다. 또한 Lee<sup>21</sup>는 DRD2 TaqI 유전자 다형성과 흡연과의 관련에 대한 연구에서 이러한 관련이 A1 대립유전자를 보유한 남성에서만 나타났다고 보고한 바 있다. DRD2 TaqI 유전자 다형성의 이러한 성별차이의 기전은 아직 명확하지는 않으나 성선의 스테로이드 호르몬(gonadal steroid hormone)에 의해 성별에 따른 도파민 농도에 변화가 발생한다는 Pohjalainen 등<sup>22</sup>의 가설은 참고할 만 하다.

본 연구는 몇 가지 한계점을 가지고 있다. 첫 번째는 환자군과 대조군의 연령차이를 비롯한 대조군선정의 문제이다. 비록 정신과적 면담을 통해 현재 정신과적 질환의 여

부 및 과거력을 점검하였으나 대조군의 나이가 환자군보다 평균 5세정도 젊었으므로 이들에게 추후 공황장애가 발생할 수 있는 가능성을 배제할 수 없다. 두 번째는 흡연의 영향을 배제하지 않았다는 점이다. 도파민 D2 수용체 TaqI A 다형성에 대한 선행연구<sup>21</sup>에서 흡연과 A1+ 대립유전자 및 남성에서의 특이적 관련이 보고되었으며 흡연가의 선조체에서는 도파민 대사가 감소되었다는 Salokadgas 등<sup>23</sup>의 연구를 고려한다면 연구 대상자의 흡연여부를 조사하여 이로 인한 영향을 통제하여야 했으나 본 연구는 이를 시행하지 않았다. 마지막으로 좀 더 많은 대상과 다양한 인종에서 DRD2 Taq 1 유전자와 공황장애의 관련을 연구하는 것이 필요할 것이다.

이러한 한계점에도 불구하고 본 연구는 도파민 D2 수용체 TaqI A 다형성과 공황장애의 관련 및 성별특이성을 보고한 최초의 연구이다. 또한 도파민 D2 수용체 TaqI A 다형성과의 관련이 의심되는 공존질환을 배제함으로써 혼란 요인을 최소화하여 결과의 신뢰성을 높이고자 했다는 점에서 의의를 부여할 수 있겠다.

## 결론

본 연구는 공황장애와 도파민 D2 수용체 TaqI 다형성의 관련 및 A1 대립유전자 보유에 따른 남성에 국한된 성별특이적 연관을 보고하였다. 본 연구에서 관찰된 공황장애와 도파민 D2 수용체 TaqI 다형성의 관련은 청반핵의 노르에피네프린 뉴런에 대한 도파민 뉴런의 억제작용저하에 의한 것으로 설명이 가능할 것으로 보인다. 본 연구는 비록 환자군과 대조군간의 연령차이가 존재하며, 흡연의 영향을 배제하지 않은 등의 제한점을 가지나 공황장애의 발생에 있어 도파민의 관련가능성을 제시하는 중요한 근거가 될 수 있을 것으로 사료된다. 또한 공황장애의 발병에 있어 도파민 관련 유전자의 역할에 대한 향후 보다 많은 연구의 필요성을 제시해준다고 하겠다.

**중심 단어** : 공황장애, 도파민, 유전자 다형성, 성별.

## REFERENCES

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4<sup>th</sup> ed. Washington DC: American Psychiatric Press;1994.
2. Hattema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta-analysis of the generic epidemiology of anxiety disorders. American J of Psychiatry 2001;158:1568-1578.
3. Kendler KS, Eaves LJ. Psychiatric genetics. Washington DC: American Psychiatric Press;2005.
4. Lawford BR, Young R, Noble EP, Kann B, Arnold L, Rowell J, et al. D2 dopamine receptor gene polymorphism: paroxetine and social func-

- tioning in posttraumatic stress disorder. *European Neuropsychopharmacology* 2003;13:313-320.
5. Wacker J, Reuter M, Hennig J, Stemmler G. Sexually dimorphic link between dopamine D2 receptor gene and neuroticism-anxiety. *Neuro-Report* 2005;16:611-614.
  6. Noble EP, Blum K, Ritchie T, Montgomery A, Sheridan PJ. Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with receptor binding characteristics in alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:684-654.
  7. Pohjalainen T, Rinne JO, Nagren K, Lehtikoinen P, Anttila K, Hietala J. The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene predicts low D2 receptor availability in healthy volunteers. *Mol Psychiatry* 1998; 3:256-260.
  8. Jonsson EG, Nothen MM, Grunhage F, Farde L, Nakashima Y, Propping P, et al. Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationship to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. *Mol Psychiatry* 1999;4:290-296.
  9. Shively CA, Grant KA, Ehrenkauf RL, Mach RH, Nader MA. Social Stress, depression, and brain dopamine in female cynomolgus monkeys. *Ann Sci* 1997;807:574-577.
  10. Yasuno F, Suhara T, Sudo Y, Yamamoto M, Inoue M, Okubo Y, Suzuki K. Relation among dopamine D2 receptor binding, obesity and personality in normal human subjects. *Neurosci Letter* 2001;300:59-60.
  11. Barr CL, Kidd KK. Population frequencies of the A1 allele at the dopamine D2 receptor locus. *Biol Psychiatry* 1993;34:204-209.
  12. 이홍석, 송성민, 이현경. 흡연에 있어 도파민 D2 수용체 유전자 다형성. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2003;42:202-207.
  13. Noble EP. Addiction and its reward process through polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene: a review. *Eur Psychiatry* 2000;15:79-89.
  14. Vazque A, Jimenez-Jimenez FJ, Garcia-Ruiz P, et al. "Panic attack" in Parkinson's disease. A long-term complication of levodopa therapy. *Acta Neurol Scand* 1993;87:14-18.
  15. Argyle N. Panic attacks in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1990;157:430-433.
  16. Higuchi H, Kamata M, Yoshimoto M, et al. Panic attacks in patients with chronic schizophrenia: a complication of long-term neuroleptic treatment. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999;53:91-94.
  17. Takahasi H, Sugita T, Yoshida K, Higuchi H, Shimizu T. Effects of quetiapine in the treatment of panic attacks in patients with schizophrenia: 3 case reports. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004;16:113-115.
  18. Iruela LM, Ibanez-Rojo V, Oliveros SC, et al. Panic attacks in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1991;158:436-437.
  19. Chu E, Chu J, Scchi RR, Chu TC. 7-OH-DPAT-induced inhibition of norepinephrine release in PC12 cells. *Pharmacology* 2004;70:130-139.
  20. Thompson J, Thomas N, Singleton A, Piggot M, Lloyd S, Perry EK et al. De dopamine receptor gene (DRD2) TaqI A polymorphism: reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with A1 allele. *Pharmacogenetics* 1997;7:479-484.
  21. Lee HS. Gender-specific molecular heterosis and association studies: dopamine D2 receptor gene and smoking. *Am J Med Genet B Neuropsychiatry Genet* 2003;118:55-59.
  22. Pohjalainen T, Rinne JO, Nagraen K, Syvalahti E, Hietala J. Sex differences in the striatal dopamine D2 receptor binding characteristics in vivo. *Am J Psychiatry* 1998;155:768-773.
  23. Salokangas RK, Vilkmann H, Ilonen T, Taiminen T, Bergman J, Haaparanta M, et al. High levels of dopamine activity in the basal ganglia of cigarette smokers. *Am J Psychiatry* 2001;157:632-634