

불안장애의 분자유전학적 이해

가톨릭대학교 의과대학 정신과학교실

김 정 진

Molecular Genetics of Anxiety Disorder

Jung Jin Kim, MD, PhD

Department of Psychiatry, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

ABSTRACT

Anxiety disorder is likely caused by an interaction of multiple loci in brain, rather than a single locus. Hyperactive neurotransmitter circuits between the cortex, thalamus, amygdala, and hypothalamus are responsible for production of anxiety symptoms. Familial studies performed on anxiety disorder suggested that anxiety disorder should be caused by genetic etiology. Numerous linkage and association studies showed different genetic loci of anxiety disorder. Candidate genes have been focused on important neurotransmitters, neuropeptide, or genes affecting neuronal growth, development, protection or apoptosis. Anxiety disorder has various symptoms and comorbid diseases in family or proband. Therefore, further studies focused on symptomatic dimension of anxiety disorder or responses to drugs are required. (Anxiety and Mood 2007;3(1):3-7)

KEY WORDS : Anxiety · Genetics · Association · Linkage.

서 론

불안장애는 뇌의 단일부위보다는 여러 부위가 서로 상호작용하여 발생한다. 대뇌 전두엽(prefrontal cortex), 시상(thalamus) 및 시상하부(hypothalamus), 해마(hippocampus), 편도(amygdale), 청색반(locus coeruleus) 등이 불안장애와 관련되어 있다고 보여지며, 이 부위들에서 생성되는 세로토닌(serotonin), 노르아드레날린(noradrenaline), 도파민(dopamine), gamma-aminobutyric acid (GABA), 벤조디아제핀(benzodiazepine) 수용체, 부신피질 호르몬 등 여러 가지 신경전달물질들의 과잉 또는 결핍이 불안장애의 증상을 유발한다.

불안장애의 원인으로서 심리적 원인, 환경적 원인 뿐만 아니라 유전적 원인을 포함한 생물학적 원인 등이 고려되어 왔다.

접수일자 : 2006년 10월 11일 / 심사완료 : 2007년 1월 30일

Address for correspondence

Jung Jin Kim, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 505 Banpo-dong, Seocho-gu, Seoul 137-040, Korea
Tel : +82.2-590-1533, Fax : +82.2-594-3870
E-mail : jjean@catholic.ac.kr

그 동안 불안장애의 분자유전학적 연구가 다양한 방법으로 진행되어 왔다. 이를 크게 나누어 보면, 가계 내에서의 불안장애 및 불안장애 증상과 유전자와의 관련성을 보는 연관 연구(linkage study)와 불안 장애 환자와 정상인에서 유전자의 차이점을 알아 보는 관련 연구(association study)가 있다. 관련 연구는 주로 불안장애와 관련이 있다고 보여지는 신경전달물질 및 호르몬 생성 및 대사에 관여하는 유전자를 중심으로 이루어졌다. 본 논문에서는 불안장애와 관련된 현재까지의 유전학적 연구를 각 질환별로 고찰해 보고자 한다.

본 론

정신질환의 분자유전 연구 방법 중 연관연구는 여러 명의 환자가 있는 가계를 대상으로 유전자와 질환간의 연관 정도를 분석하는 것으로 가족 내에서 유전자 표지자(genetic marker)와 질병의 표현형간의 co-segregation을 찾는 것이다. 이와는 대조적으로 관련연구는 환자군과 정상 대조군에서 특정 대립유전자의 발현빈도 차이를 분석하는 것으로 후보유전자(candidate gene)를 중심으로 이루어

진다. 불안장애의 후보유전자로는 불안장애와 관련이 있다고 보여지는 신경전달물질(dopamine, serotonin, GABA, catecholamine)의 수용체(receptor)와 수송체(transporter) 유전자 및 그 대사관여물질(monoamine oxidase (MAO), catechol-O-methyltransferase(COMT)) 유전자, 신경단백질(neuropeptide ; corticotropin releasing hormone(CRH), vasopressin, oxytocin, somatostatin, neuropeptide Y, Cell surface proteins that bind cholecystokinin(CCK)) 유전자, 신경 성장, 발달 및 괴사(apoptosis)에 관여하는 유전자 등 다양한 유전자들이 있다.

그러나, 불안장애는 가계 및 환자에서 다른 정신질환과 공존하는 경우가 많고, 불안장애의 종류에 따라 증상이 다양하여 연관 연구에서 유전자 표지자 탐색 및 관련 연구에서의 후보 유전자 선택에 어려움이 있다. 따라서 불안장애를 하나의 진단으로 분류한 유전적 접근은 불가능하며, 각 질환별로 유전 연구가 진행되어 왔다. 그러므로, 아래와 같이 대표적인 불안장애들에 대한 유전적 연구들을 조사해 보고자 한다. 연구 결과는 연구자에 따라 다양하게 보고되었으나, 본 논문에서는 의미 있는 결과를 도출한 연구들을 중심으로 고찰하고자 한다.

강박장애(Obsessive-Compulsive Disorder ; OCD)의 유전학적 연구

OCD가 유전적 소인이 있다는 근거는 이미 1929년부터 쌍생아 연구(twin study)를 통해 이루어져 왔으며, 소아 OCD는 45~65%, 성인 OCD는 27~47%에서 유전적 소인이 있는 것으로 추측된다.¹

이 외에 가계 연구를 통한 segregation analysis에서도 OCD는 상염색체 우성(autosomal dominant) 양상을 갖는 유전적 소인이 있는 것으로 추측되었다.² 그러나, OCD는 다양한 증상과 동반질환을 가진 증후군(syndrome)으로 보는 견해가 많으며,^{3,4} 이로 인해 발병 연령 등 OCD의 임상 양상을 중심으로 이루어진 유전 연구들도 있었다.⁵

Hanna 등⁶은 OCD 환자의 가계 조사를 통해 OCD 환자의 일차 친척에서 OCD의 발병율이 높다고 보고하였다. 가계 내 genome scan을 통해 OCD와 9p24가 관련되어 있다는 보고가 있었고, 가계 내 유전적 소인이 있거나 발병 연령이 이른 OCD 환자는 그렇지 않은 환자와는 다른 임상적인 특징을 가지고 있다고 하였다.^{7,8}

가족 내 haplotype relative risk(HRR)와 transmission disequilibrium test(TDT)를 통해 OCD가 저활성의 COMT 대립유전자와 관련이 있다는 보고들이 있었고,^{9,10} MAO-A와 관련된다는 보고^{10,11}도 있었다. Mossner 등¹²은 TDT

를 통해 tryptophan hydroxylase(TPH) 유전자가 조기 발병 OCD와 관련이 있다고 보고하였다.

대조군 연구에서는 주로 세로토닌 관련 유전자들에 대해 이루어졌다. 5-HT2A 수용체 유전자와 OCD가 관련이 있다는 보고가 있었으며,^{13,14} 5-HT1D β 와는 OCD의 증상과 관련된다는 보고들^{15,16}이 있었다. 세로토닌 수송체 유전자에 대해서는 variable number of tandem repeats (VNTR) 부위와의 관련,¹⁷ uncommon coding 부위와의 관련,¹⁸ promoter 부위와의 관련^{19,20} 등이 보고되었는데, 특히 Kim 등²⁰은 promoter 부위가 OCD의 증상과 관련 된다고 하였다. Denys 등²¹은 세로토닌 관련 유전자들과 OCD의 임상양상과의 관련성을 보고하였다.

Hall 등²²은 brain-derived neurotrophic factor(BDNF) 유전자와의 관련을 보고하였는데, met66 대립유전자가 OCD에 대해 방어효과가 있다고 하였다. OCD가 연쇄상 구균 감염(streptococcal infection)에 따른 면역질환이라는 가설에 따라 Zai 등²³은 myelin oligodendrocyte glycoprotein-4(MOG-4)와 OCD의 연관을 TDT를 통해 분석하여 MOG-4 유전자가 OCD 및 OCD 증상의 심각도와 관련된다고 보고하였다.

OCD의 임상양상과 관련 유전자에 대한 연구 중 성별에 따른 차이도 보고되었는데, Lochner 등²⁴은 남자 OCD 환자에서는 MAO-A의 EcoRV 유전자 중 높은 활성을 보이는 T 대립유전자와 관련되는 반면 여자에서는 낮은 활성을 보이는 C 대립유전자와 관련된다고 하였다.

이 외에 gamma-aminobutyric acid type B receptor 1(GABBR1)의 관련성,²⁵ 조기발병 OCD와 dopamine D4 수용체(DRD4) 유전자와의 관련성²⁶이 보고되기도 하였다.

공황장애(Panic disorder)의 유전학적 연구

가계 연구를 통해 공황장애는 유전적 성향을 갖는다고 알려져 왔다. 연구마다 다르기는 하지만, 대개 30~40%의 공황장애 환자들이 가계 내 유전적 요인을 갖고 있다고 조사되었다.²⁷ 공황장애의 유전학적 연구는 비교적 오래 전부터 이루어져 왔다. Cohen 등²⁸은 1951년에 현재의 공황장애 개념과 유사한 증상을 보이는 증상군을 neurocirculatory asthenia(NCA ; anxiety neurosis, effort syndrome)이라고 하였고, 가족력이 있으며, NCA 환자의 아버지에서 높은 알코올 의존 유병률을 보인다고 하였다. 또한, Noyes 등²⁹은 불안 신경증(anxiety neurosis)을 갖는 환자의 일차 친척에서 같은 질환의 유병률이 정상 대조군보다 높다고 보고하였다. 한편, Hopper 등³⁰은 유전자에 의한 영향 외에도 공통적인 가족 내 환경 요소의

중요성을 강조하였다. 쌍생아 연구에서는 이란성 쌍생아보다 일란성 쌍생아에서 공황장애의 높은 발병 일치도를 보였다.³¹ 공황장애의 임상아형을 이용한 가계 내 유전적 성향 연구도 활발히 진행되었는데, 특히 Goldstein 등³²은 20세 이전에 조기 발병하는 공황장애 환자에서 가족 내 발병률이 현저히 높다고 보고하였다.

공황장애에 대해서는 그 동안 많은 genome-wide scan을 통한 연관 연구(linkage analyses)가 있었다. 공황장애의 가계 내 유전자 지도(genetic mapping)에서는 다양한 염색체 부위가 공황장애와 연관되어 있다고 보고되었다. 염색체 7p(D7S284633, D7S52134), 13q(D13S77935, D13S79336), 16p(D16S74934), COMT 유전자가 위치하는 22q(D22S94437) 등이 유의한 관련이 있다고 보고되었다. Logue 등³⁴은 Crowe 등³³이 연구한 자료를 재분석하여 7p 외에 16p가 관련되어 있다고 보고하였다. Weissman 등³⁵은 1개 이상의 증후군적 증상을 갖는 환자를 따로 분류하여 분석하였을 때 더욱 높은 연관성을 보인다고 하였다.

공황장애의 관련 연구(association study)에서는 세로토닌 관련 유전자³⁸⁻⁴¹ 및 COMT 유전자⁴²⁻⁴⁴에 대한 연구들이 많았다. Woo 등⁴²은 COMT의 met/met 유전자형을 갖는 군이 불안 증상이 심하고 paroxetine에 대한 약물 반응이 나쁘다고 하였고, Perna 등⁴⁵은 5-HTTLPR 유전자형과 paroxetine에 대한 약물 반응이 관련된다고 하였다. Freitag 등⁴⁶은 공황장애에서 세로토닌과 노르에피네프린 관련 유전자들의 상호작용을 연구하여 5-HT1A와 COMT 유전자의 상호작용이 공황장애와 관련되어 있을 가능성이 있음을 시사하였다. Domshke 등⁴⁰은 5-HTTLPR 유전자와 공황장애 환자에서 감정적 자극에 대한 뇌활성과 5-HTTLPR 유전자가 관련되어 있다고 보고하였다.

사회공포증(Social phobia)의 분자유전학적 연구

사회공포증의 유전학적 연구는 아직까지 많이 진행되지 못 하였다. Gratacos 등⁴⁷은 염색체 15q24-26의 interstitial duplication(DUP25)이 공황장애 뿐 아니라 공포증과 관련이 있다고 하였으나 이후의 연구에서는 관련이 없다는 보고를 하였다.⁴⁸ 신경전달물질과의 관련 여부에 대한 연구에서는 COMT와 관련된다는 보고가 있었고,⁴⁹ Kennedy 등⁵⁰은 사회공포증 환자의 가계에서 연관연구를 한 결과 도파민 관련 유전자와는 연관이 되지 않는다고 보고하였다. Furmark 등⁵¹은 5-HTTLPR의 짧은 대립 유전자를 가진 환자가 증상이 더 심하고 불안자극에 대한

편도의 흥분이 더 크다고 하였다.

외상 후 스트레스장애(Post-traumatic Stress Disorder ; PTSD)의 분자유전학적 연구

Freeman 등⁵²은 APOE 유전자가 PTSD의 증상 및 기억 장애와 관련이 있다고 하였다. Feusner 등⁵³은 PTSD와 GABA-A 수용체 beta 3 subunit 유전자와의 관련 연구에서 신체증상, 불안 및 불면, 우울, 사회적 기능 상실 등의 증상과 유전자형이 관련된다고 보고하였다. 도파민 관련 유전자 연구에서는 도파민 수송체 유전자(DAT)와 관련된다는 보고⁵⁴와 도파민 D2 수용체 유전자(DRD2)와 관련된다는 보고⁵⁵가 있었다. Lawford 등⁵⁶은 PTSD 환자에서 paroxetine 투여에 대한 반응과 DRD2 유전자 다형성이 관련된다고 보고하였다. Lee 등⁵⁷은 최근에 세로토닌 수송체 유전자가 PTSD와 관련된다고 보고하였다.

범불안장애(Generalized anxiety disorder)의 분자유전학적 연구

범불안장애의 분자유전학적 연구는 아직까지 많이 진행되지 못한 상태이다. You 등⁵⁸은 범불안장애 환자의 세로토닌 관련 유전자 연구에서 일반 대조군보다 5-HTTLPR의 ss 유전자형이 일반 대조군보다 높다고 보고하였다. 그러나, 5-HTTLPR의 VNTR 다형성과 TPH 유전자는 관련이 없다고 하였다. Stein 등⁵⁹은 5-HTTLPR 유전자형이 범불안장애 환자에서 selective serotonin reuptake inhibitor(SSRI) 계통의 약물에 대한 반응과 관련된다고 보고하였다.

MAO-A의 단일염기 다형성⁶⁰ 및 VNTR 다형성⁶¹이 범불안장애와 관련된다는 보고도 있었다.

결 론

불안장애는 뇌신경계의 여러 부위가 서로 상호작용하여 발생하며, 세로토닌, 노르에피네프린, 도파민, GABA 등 다양한 신경전달물질들과 관련이 있다. 그 동안 불안장애에 속하는 강박장애, 공황장애, 사회 공포증, 범불안장애, 외상후 스트레스 장애 등에 대해 가계 내에서의 연관 연구 및 신경전달물질들에 대한 관련 연구가 진행되어 왔으나, 아직 뚜렷한 결과를 얻지 못하고 있다. 불안장애는 다른 질환과 동반되거나 증상의 구별이 어려운 경우가 많다. 향후 불안장애 증상에 대한 세분화되고 유전적인 접근이 필요할 것으로 생각되며, 항불안제 반응과 유전자와의 관련성을 알아 보는 것도 간접적으로 도움이 될 것이다.

중심 단어 : 불안장애 · 유전 · 관련 · 연관.

REFERENCES

1. van Grootheest DS, Cath DC, Beekman AT, Boomsma DI. Twin studies on obsessive-compulsive disorder: a review. *Twin Res Hum Genet* 2005;8:450-458.
2. Alsobrook IJ, Leckman JF, Goodman WK, Rasmussen SA, Pauls DL. Segregation analysis of obsessive-compulsive disorder using symptom-based factor scores. *Am J Med Genet* 1999;88:669-675.
3. Nestadt G, Addington A, Samuels J, Liang KY, Bienvenu OJ, Riddle M, et al. The identification of OCD-related subgroups based on comorbidity. *Biol Psychiatry* 2003;53:914-920.
4. Nestadt G, Samuels JF, Riddle MA, Bienvenu OJ, Liang KY, Grados MA, et al. Obsessive-compulsive disorder: defining the phenotype. *J Clin Psychiatry* 2002;63 Suppl 6:5-7.
5. Nestadt G, Samuels J, Riddle M, Bienvenu OJ, Liang KY, LaBuda M, et al. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:358-363.
6. Hanna GL, Himle JA, Curtis GC, Gillespie BW. A family study of obsessive-compulsive disorder with pediatric probands. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;134:13-19.
7. Willour VL, Yao Shugart Y, Samuels J, Grados M, Cullen B, Bienvenu OJ, et al. Replication study supports evidence for linkage to 9p24 in obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet* 2004;75:508-513.
8. Hanna GL, Veenstra-VanderWeele J, Cox NJ, Boehnke M, Himle JA, Curtis GC, et al. Genome-wide linkage analysis of families with obsessive-compulsive disorder ascertained through pediatric probands. *Am J Med Genet* 2002;114:541-552.
9. Alsobrook JP, Zohar AH, Leboyer M, Chabane N, Ebstein RP, Pauls DL. Association between the COMT locus and obsessive-compulsive disorder in females but not males. *Am J Med Genet* 2002;114:116-120.
10. Karayiorgou M, Sobin C, Blundell ML, Galke BL, Malinova L, Goldberg P, et al. Family-based association studies support a sexually dimorphic effect of COMT and MAO-A on genetic susceptibility to obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1999;45:1178-1189.
11. Camarena B, Rinetti G, Cruz C, Gomez A, de La Fuente JR, Nicolini H. Additional evidence that genetic variation of MAO-A gene supports a gender subtype in obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet* 2001;105:279-282.
12. Mossner R, Walitza S, Geller F, Scherag A, Gutknecht L, Jacob C, et al. Transmission disequilibrium of polymorphic variants in the tryptophan hydroxylase-2 gene in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9:437-442.
13. Walitza S, Wewetzer C, Warnke A, Gerlach M, Geller F, Gerber G, et al. 5-HT2A promoter polymorphism-1438G/A in children and adolescents with obsessive-compulsive disorders. *Mol Psychiatry* 2002;7:1054-1057.
14. Meira-Lima I, Shavitt RG, Migueta K, Ikenaga E, Miguel EC, Vallada H. Association analysis of the catechol-o-methyltransferase (COMT), serotonin transporter (5-HTT) and serotonin 2A receptor (5HT2A) gene polymorphisms with obsessive-compulsive disorder. *Genes Brain Behav* 2004;3:75-79.
15. Camarena B, Aguilar A, Loyzaga C, Nicolini H. A family-based association study of the 5-HT-1Dbeta receptor gene in obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;7:49-53.
16. Levitan RD, Kaplan AS, Masellis M, Basile VS, Richter MA, Kennedy JL. The serotonin-1Dbeta receptor gene and severity of obsessive-compulsive disorder in women with bulimia nervosa. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16:1-6.
17. Ohara K, Suzuki Y, Ochiai M, Tsukamoto T, Tani K, Ohara K. A variable-number-tandem-repeat of the serotonin transporter gene and anxiety disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1999; 23:55-65.
18. Ozaki N, Goldman D, Kaye WH, Plotnicov K, Greenberg BD, Lappalainen J, et al. Serotonin transporter missense mutation associated with a complex neuropsychiatric phenotype. *Mol Psychiatry* 2003;8: 895, 933-936.
19. Perez M, Brown JS, Vrshek-Schallhorn S, Johnson F, Joiner TE, Jr.

- Differentiation of obsessive-compulsive-, panic-, obsessive-compulsive personality-, and non-disordered individuals by variation in the promoter region of the serotonin transporter gene. *J Anxiety Disord* 2005;20:794-806.
20. Kim SJ, Lee HS, Kim CH. Obsessive-compulsive disorder, factor-analyzed symptom dimensions and serotonin transporter polymorphism. *Neuropsychobiology* 2005;52:176-182.
21. Denys D, Van Nieuwerburgh F, Deforce D, Westenberg HG. Association between serotonergic candidate genes and specific phenotypes of obsessive compulsive disorder. *J Affect Disord* 2006;91:39-44.
22. Hall D, Dhillia A, Charalambous A, Gogos JA, Karayiorgou M. Sequence variants of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene are strongly associated with obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet* 2003;73:370-376.
23. Zai G, Bezchlibnyk YB, Richter MA, Arnold P, Burroughs E, Barr CL, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) gene is associated with obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004;129:64-68.
24. Lochner C, Hemmings SM, Kinnear CJ, Moolman-Smook JC, Corfield VA, Knowles JA, et al. Gender in obsessive-compulsive disorder: clinical and genetic findings. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14: 105-113.
25. Zai G, Arnold P, Burroughs E, Barr CL, Richter MA, Kennedy JL. Evidence for the gamma-amino-butyric acid type B receptor 1 (GA BBR1) gene as a susceptibility factor in obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;134:25-29.
26. Hemmings SM, Kinnear CJ, Lochner C, Niehaus DJ, Knowles JA, Moolman-Smook JC, et al. Early- versus late-onset obsessive-compulsive disorder: investigating genetic and clinical correlates. *Psychiatry Res* 2004;128:175-182.
27. Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. Panic disorder in women: a population-based twin study. *Psychol Med* 1993; 23:397-406.
28. Cohen ME, Badal DW, Kilpatrick A, Reed EW, White PD. The high familial prevalence of neurocirculatory asthenia (anxiety neurosis, effort syndrome). *Am J Hum Genet* 1951;3:126-158.
29. Noyes R, Jr., Clancy J, Crowe R, Hoenk RP, Slymen DJ. The familial prevalence of anxiety neurosis. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35:1057-1074.
30. Hopper JL, Judd FK, Derrick PL, Burrows GD. A family study of panic disorder. *Genet Epidemiol* 1987;4:33-41.
31. Torgersen S. Genetics of neurosis. The effects of sampling variation upon the twin concordance ratio. *Br J Psychiatry* 1983;142:126-132.
32. Goldstein RB, Wickramaratne PJ, Horwath E, Weissman MM. Familial aggregation and phenomenology of 'early'-onset (at or before age 20 years) panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:271-278.
33. Crowe RR, Goedken R, Samuelson S, Wilson R, Nelson J, Noyes R, Jr. Genomewide survey of panic disorder. *Am J Med Genet* 2001; 105: 105-109.
34. Logue MW, Vieland VJ, Goedken RJ, Crowe RR. Bayesian analysis of a previously published genome screen for panic disorder reveals new and compelling evidence for linkage to chromosome 7. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;121:95-99.
35. Weissman MM, Fyer AJ, Haghghi F, Heiman G, Deng Z, Hen R, et al. Potential panic disorder syndrome: clinical and genetic linkage evidence. *Am J Med Genet* 2000;96:24-35.
36. Hamilton SP, Fyer AJ, Durner M, Heiman GA, Baisre de Leon A, Hodge SE, et al. Further genetic evidence for a panic disorder syndrome mapping to chromosome 13q. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:2550-2555.
37. Hamilton SP, Slager SL, Heiman GA, Deng Z, Haghghi F, Klein DF, et al. Evidence for a susceptibility locus for panic disorder near the catechol-O-methyltransferase gene on chromosome 22. *Biol Psychiatry* 2002;51:591-601.
38. Martinez-Barrondo S, Saiz PA, Morales B, Garcia-Portilla MP, Coto E, Alvarez V, et al. Serotonin gene polymorphisms in patients with panic disorder. *Actas Esp Psiquiatr* 2005;33:210-215.
39. Mossner R, Freitag CM, Gutknecht L, Reif A, Tauber R, Franke P, et al. The novel brain-specific tryptophan hydroxylase-2 gene in panic disorder. *J Psychopharmacol* 2006;20:547-552.
40. Domschke K, Braun M, Ohrmann P, Suslow T, Kugel H, Bauer J, et

- al. Association of the functional -1019C/G 5-HT1A polymorphism with prefrontal cortex and amygdala activation measured with 3 T fMRI in panic disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9:349-355.
41. Kim W, Choi YH, Yoon KS, Cho DY, Pae CU, Woo JM. Tryptophan hydroxylase and serotonin transporter gene polymorphism does not affect the diagnosis, clinical features and treatment outcome of panic disorder in the Korean population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006. In press.
 42. Woo JM, Yoon KS, Choi YH, Oh KS, Lee YS, Yu BH. The association between panic disorder and the L/L genotype of catechol-O-methyltransferase. *J Psychiatr Res* 2004;38:365-370.
 43. Domschke K, Freitag CM, Kuhlenbaumer G, Schirmacher A, Sand P, Nyhuis P, et al. Association of the functional V158M catechol-O-methyl-transferase polymorphism with panic disorder in women. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;7:183-188.
 44. Rothe C, Koszycki D, Bradwejn J, King N, Deluca V, Tharmalingam S, et al. Association of the Val158Met catechol O-methyltransferase genetic polymorphism with panic disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2237-2242.
 45. Perna G, Favaron E, Di Bella D, Bussi R, Bellodi L. Antipanic efficacy of paroxetine and polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:2230-2235.
 46. Freitag CM, Domschke K, Rothe C, Lee YJ, Hohoff C, Gutknecht L, et al. Interaction of serotonergic and noradrenergic gene variants in panic disorder. *Psychiatr Genet* 2006;16:59-65.
 47. Gratacos M, Nadal M, Martin-Santos R, Pujana MA, Gago J, Peral B, et al. A polymorphic genomic duplication on human chromosome 15 is a susceptibility factor for panic and phobic disorders. *Cell* 2001; 106:367-379.
 48. Tabiner M, Youngs S, Dennis N, Baldwin D, Buis C, Mayers A, et al. Failure to find DUP25 in patients with anxiety disorders, in control individuals, or in previously reported positive control cell lines. *Am J Hum Genet* 2003;72:535-538.
 49. McGrath M, Kawachi I, Ascherio A, Colditz GA, Hunter DJ, De Vivo I. Association between catechol-O-methyltransferase and phobic anxiety. *Am J Psychiatry* 2004;161:1703-1705.
 50. Kennedy JL, Neves-Pereira M, King N, Lizak MV, Basile VS, Chartier MJ, et al. Dopamine system genes not linked to social phobia. *Psychiatr Genet* 2001;11:213-217.
 51. Furmark T, Tillfors M, Garpenstrand H, Marteinsdottir I, Langstrom B, Oreland L, et al. Serotonin transporter polymorphism related to amygdala excitability and symptom severity in patients with social phobia. *Neurosci Lett* 2004;362:189-192.
 52. Freeman T, Roca V, Guggenheim F, Kimbrell T, Griffin WS. Neuropsychiatric associations of apolipoprotein E alleles in subjects with combat-related posttraumatic stress disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005;17:541-543.
 53. Feusner J, Ritchie T, Lawford B, Young RM, Kann B, Noble EP. GABA (A) receptor beta 3 subunit gene and psychiatric morbidity in a post-traumatic stress disorder population. *Psychiatry Res* 2001;104: 109-117.
 54. Segman RH, Cooper-Kazaz R, Macciardi F, Goltser T, Halfon Y, Dobroborski T, et al. Association between the dopamine transporter gene and posttraumatic stress disorder. *Mol Psychiatry* 2002;7:903-907.
 55. Comings DE, Muhleman D, Gysin R. Dopamine D2 receptor (DRD2) gene and susceptibility to posttraumatic stress disorder: a study and replication. *Biol Psychiatry* 1996;40:368-372.
 56. Lawford BR, Mc Dyr, Noble EP, Kann B, Arnold L, Rowell J, et al. D2 dopamine receptor gene polymorphism: paroxetine and social functioning in posttraumatic stress disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13:313-320.
 57. Lee HJ, Lee MS, Kang RH, Kim H, Kim SD, Kee BS, K, et al. Influence of the serotonin transporter promoter gene polymorphism on susceptibility to posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety* 2005; 21:135-139.
 58. You JS, Hu SY, Chen B, Zhang HG. Serotonin transporter and tryptophan hydroxylase gene polymorphisms in Chinese patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatr Genet* 2005;15:7-11.
 59. Stein MB, Seedat S, Gelernter J. Serotonin transporter gene promoter polymorphism predicts SSRI response in generalized social anxiety disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;187:68-72.
 60. Tadic A, Rujescu D, Szegedi A, Giegling I, Singer P, Moller HJ, et al. Association of a MAOA gene variant with generalized anxiety disorder, but not with panic disorder or major depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;117:1-6.
 61. Samochowiec J, Hajduk A, Samochowiec A, Horodnicki J, Stepien G, Grzywacz A, et al. Association studies of MAO-A, COMT, and 5-HTT genes polymorphisms in patients with anxiety disorders of the phobic spectrum. *Psychiatry Res* 2004;128:21-26.