

글루타메이트 수용체(GRIN2B) 유전자와 강박장애 발병 연령과의 관련성

평내 정신과의원,¹ 연세대학교 의과대학 정신과학교실,² 의학행동과학연구소³

황성식¹ · 노대영² · 김찬형^{2,3}

Association between the GRIN2B Gene and Age of Onset in Obsessive-Compulsive Disorder

Syung Shick Hwang, MD¹, Daeyoung Roh, MD² and Chan-Hyung Kim, MD, PhD^{2,3}

Pyeongnae Psychiatric Hospital¹, Namyangju, Department of Psychiatry², Institute of Behavioral Science³, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Objectives : An early age at onset of obsessive compulsive symptoms in family studies has been strongly associated with a more familial form of obsessive compulsive disorder (OCD). Further, many reports have suggested that early- and late- onset OCD represent separate subtypes of the disorder. The aim of this study was to investigate the associations between the glutamate receptor, the ionotropic, n-methyl-d-aspartate (NMDA) subunit 2B gene (GRIN2B) polymorphisms, and onset of OCD in the Korean population.

Methods : We recruited 109 OCD patients and classified them into early- (age of onset <18 years) and late-onset groups (age of onset ≥18). Genomic DNA was extracted from their blood after which the genotypes and allelic frequencies of the two GRIN2B polymorphisms (5072T/G and 5988T/C) were compared in the two groups. We also compared genetic data between child- (age of onset ≤15) and adult-onset groups (age of onset ≥19) using the same protocol.

Results : There were no significant differences between the early- and late-onset groups with respect to genotype. Moreover, we could not find any differences in genotype frequencies between child and adult-onset groups.

Conclusions : Our study suggested that GRIN2B polymorphisms (5072T/G and 5988T/C) do not affect the onset of OCD in Koreans. However, this finding has resulted from a preliminary study and thus, further study is required. (Anxiety and Mood 2011;7(1):34-39)

KEY WORDS : Obsessive-compulsive disorder · GRIN2B gene · Age of onset.

서 론

강박장애는 마치 침입하는 듯이 반복적으로 떠오르는 부적절한 생각을 일컫는 강박사고(obsession)와 이를 중화시켜 불안을 감소시키려는 지속적이고 반복적인 행동을 일컫는 강박행동(compulsion)을 특징으로 하는 질환이다.¹

정신질환의 이해와 치료법이 발전함에 따라 강박장애의 발

생에 어떤 특별한 신경화학적, 신경해부학적 기전이 관여한다는 여러 증거들이 보고되고 있다. 또한 지금까지 보고된 강박장애에 대한 가족연구, 쌍생아 연구, 분리 연구(segregation study) 등에서 유전적인 요소가 강박장애의 원인에 크게 기여할 것이라는 가능성이 계속해서 제기되고 있다.²

강박장애의 가족연구를 보면 대조군 가족(1.9%)에 비해 환자의 가족(10.3%)에서 강박장애의 유병률이 의미 있는 차이를 보였다.³ 쌍생아 연구에서는 일란성 쌍생아의 일치율(80~87%)이 이란성 쌍생아의 일치율(47~50%)에 비해 더 높게 보고되었다.⁴ 분리연구에서도 적어도 하나의 유전자가 강박장애의 다유전적인 원인(multigenetic background)에 주요한 영향을 끼치고 있는 것으로 보고 있다.⁵ 이러한 결과는 강박장애의 발병에 특정한 유전적 요소가 관련되어 있을

Received : March 15, 2011 / Revised : April 13, 2011

Accepted : April 18, 2011

Address for correspondence

Chan-Hyung Kim, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry Institute of Behavioral Science, Yonsei University College of Medicine, 696-6 Tanbeol-dong, Gwangju 460-100, Korea
Tel : +82-31-760-9530, Fax : +82-31-764-8662
E-mail : spr88@yuhs.ac

가능성을 시사한다. 하지만 강박장애의 유전자 연구가 일치된 결과를 보이지는 않고 있는데 이는 강박장애가 동질한 질환(homogenous illness)이 아니기 때문으로 생각된다.

지금까지 대부분의 유전자 연구는 강박장애를 하나의 특성을 지닌 집단으로 구분하고 있다. 그러나 강박장애는 다른 원인으로부터 파생된 여러 요소들이 얽혀있는 다차원적(multidimensional)이고, 서로 이질적인(heterogeneous) 상태로 보아야 한다는 주장이 설득력을 얻고 있으며, 최근에는 통계적인 방법을 사용하여 강박장애 환자를 특정한 강박사고나 강박행동의 내용에 따라 몇 가지 아형(subtype)으로 분류하려는 노력이 있어왔다. 이런 증상적 차원을 발견해 내는 것은 강박장애의 유전 연구에 있어 기존의 범주적(categorical) 접근법이 갖는 제한점을 보완해 줄 수 있다.

강박장애를 분류하는 방법들 중 하나가 발병연령에 따른 구분이다. 강박장애에서 발병 연령의 이점점(bimodal) 분포는 서로 다른 종류의 병인이 존재함을 시사한다. 조기 발병군은 남자에서 더 흔하고⁶ 틱장애를 동반하거나⁷ 강박장애의 가족력을 가지고 있는 경우가 많다는 점에서³ 동질한 양상을 가지는 것으로 생각된다. 한편, 강박장애의 조기 발병군의 일부는 뚜렛 증후군의 유전적 변이형(genetic variants)을 의미한다는 보고도 있다.⁸ 이런 소견들을 고려할 때, 조기-와 후기-발병 강박장애는 서로 다른 병태생리를 가진 별개의 아형일 가능성이 높다.

현재까지는 세로토닌 재흡수 억제제(serotonin reuptake inhibitors, SRIs)가 강박장애의 치료에 탁월한 효과를 보인다는 점에서⁹ 강박장애 병태생리에 있어 세로토닌 가설이 가장 주목 받고 있다. 그러나 여전히 30~40%의 강박장애 환자는 세로토닌흡수억제제에 반응을 보이지 않으며,^{10,11} 세로토닌의 기능이상에 관한 여러 연구들의 결과는 일관되지 않았다.^{12,13} 강박장애의 글루타메이트의 기능이상에 관한 초기의 연구로 강박장애가 있는 9세 아동을 12주 동안 파록세틴으로 투약한 후 시행한 양성자 자기공명 분광법(proton magnetic resonance spectroscopy, ¹H-MRS)에서 미상(caudate)의 글루타메이트 공명(resonance)의 현저한 변화가 보고되었다.¹⁴ 또한 쥐를 대상으로 한 동물 연구에서 글루타메이트의 N-methyl-d-aspartate(NMDA)수용체는 강박장애와 관련 있다고 생각되는 선조체(striatum)에서 세로토닌의 대사와 분비를 조절하는 것으로 나타났다.¹⁵ 이러한 결과는 강박장애의 병리에서 글루타메이트의 이상을 시사하며 특히 NMDA수용체의 관련성을 생각할 수 있다. 특히 글루타메이트 NMDA 수용체 중에서 glutamate receptor, ionotropic, NMDA subunit 2B gene(GRIN2B) 소단위(subunit)는 구조적으로나 기능적으로 매우 중요한

부위로 알려져 있다.^{16,17} 쥐나 인간에게 있어 GRIN2B 소단위는 해마(hippocampus), 시상(thalamus), 후각 망울(olfactory bulb) 뿐 아니라 강박장애의 대사적 이상이 있다고 알려진 전전두엽과 선조체에서 주로 발현된다.^{18,19} 따라서 강박장애와 GRIN2B이 관련성을 고려해 볼 수 있다.

본 예비 연구에서는 발병 시기에 따른 강박장애의 임상적 특징을 비교하여 보고, 특히 NMDA수용체중 강박장애와 관련된 부위로 주목 받는 GRIN2B 부위의 두 개의 single nucleotide polymorphism(SNP)인 5072T/G와 5988T/C의 NMDA유전자 다형성과 발병 연령의 관련성을 살펴보고자 하였다.

대상 및 방법

연구대상

2002년 3월부터 2004년 2월까지 연세대학교 의과대학 강남세브란스병원과 한림대학교 의과대학 성심병원 강박장애 클리닉에 내원한 강박장애 환자 102명을 대상으로 하였다. 환자군 내에 친인척 관계인 대상은 없었다. 강박장애 및 기타 동반 질환의 진단은 SCID(Structured Clinical Interview for Diagnosis)²⁰를 사용하여 정신과 전문의 2인을 통해 확진 하였다. 만성적인 운동장애나 무도병(chorea)이 동반되어 있는 경우, 정신분열병 등 정신병적 장애를 가지고 있는 경우, 신체변형장애의 과거력이나 현 병력을 가지고 있는 경우, 최근 6개월간 알코올 및 다른 물질 의존의 증거가 있는 경우, 뇌수술이나 뇌염, 뇌손상의 병력이 있는 경우에는 연구대상에서 제외하였다. 본 연구는 강남세브란스 병원과 한림대학교 성심병원 임상연구심의기구 심의를 통과하였다. 참여자 모두에게 연구의 목적과 방법을 충분히 설명하였고 동의를 제출한 경우에만 연구에 참여하도록 하였다.

강박장애군은 이전에 보고된 연구 결과³에 따라 발병 연령이 18세 미만인 경우를 조기-발병군으로 18세 이상인 경우를 후기-발병군으로 분류하였다. 또한 강박장애의 조기-발병군의 분류에서 나이기준의 논란²¹을 감안하여 평균나이에 따라 조기-발병군을 분류한 연구²²를 바탕으로, 양상이 혼재될 가능성이 있는 청소년(16~18세) 발병군을 제외하고, 15세 이하를 소아-발병군(child-onset)으로 19세 이상의 성인-발병군으로 다시 분류하여 비교하였다. 환자의 발병 연령은 환자의 자가 보고를 토대로 정신과 의사가 환자 및 보호자와의 면담을 통해 확인하였다.

환자의 임상양상을 평가하기 위해 정신과 전문의 2인과 개별 면담을 시행하였다. 강박증상은 Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale(Y-BOCS)²³를 사용하였으며 Hamilton

Depression Rating Scale(HDRS)²⁴를 이용하여 우울증상을 평가하였다.

연구방법

임상양상의 평가

Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale(Y-BOCS) 총 10개의 항목으로 구성되어 있고 1~5 항목은 강박사고에 쓰는 시간, 강박사고 때문에 받는 방해, 고통, 강박사고에 대한 저항, 강박사고 조절 정도 등 강박사고에 관련된 기능 이상을 측정한다. 6~10 항목은 강박행동으로 때문에 받는 방해, 고통, 강박행동에 대한 저항, 강박행동을 조절할 수 있는 정도 등 강박행동으로 인한 장애를 평가한다. 숙련된 평가자가 반구조화된 면담을 통해 평가하게 되어 있고 각각의 항목은 그 심한 정도에 따라 0점(없음)에서 4점(극심) 사이의 점수로 평정한다.²³

Hamilton Depression Rating Scale(HDRS)

강박장애에 흔히 동반되는 우울증상의 심각도를 평가하기 위해 실시하였다. 24개의 항목으로 구성되어 있으며 각 항목은 증상의 심각도에 따라 0점에서 4점까지 평정한다. 숙련된 평가자는 죄책감, 자살사고, 수면습관, 그 외의 우울증의 여러 증상들에 대한 질문을 하고 이에 대한 환자의 대답을 평가한다.²⁴

유전자 분석

혈액의 채취 및 DNA 분리

강박장애 환자와 정상 대조군의 말초 정맥에서 혈액을 채취하여 EDTA 처리된 튜브에 넣은 뒤, 실험할 때까지 -70°C에 냉동 보관하였다. 냉동 보관된 혈액을 상온에서 녹인 뒤, 혈액 3 mL와 세포 용해용액(cell lysis solution) 9 mL를 15 mL 튜브에 넣고 잘 섞어 10분 동안 실온에서 반응시킨 다음 3,500 rpm에서 10분간 원심분리시켜 상층액을 버리고 남은 펠릿에 핵 용해 용액(nuclei lysis solution)을 3 mL 첨가하고 37°C에서 1시간 동안 반응시킨다. 단백질을 침전 용액(protein precipitation solution) 1 mL를 첨가하고 3,500 rpm에서 10분간 원심분리하여 genomic DNA가 포함된 상층액을 깨끗한 15 mL 튜브에 옮기고 이소프로판올(isopropanol)을 3 mL 첨가한 후 부드럽게 섞었다. 다시 3,500 rpm에서 5분간 원심분리 하였고 펠릿에 70% 알코올을 섞어 세척한 뒤 펠릿을 공기 중에 말렸다. 여기에 250

μL DNA rehydration solution을 첨가하여 4°C에서 24시간 녹인 후 얻어진 DNA를 중합효소연쇄반응(Polymerase Chain Reaction, PCR)까지 -70°C에 보관하였다.

유전자형별(Genotyping) 확인

5072T/G

추출한 DNA를 주형으로 하여 PCR증폭을 시행하였다. PCR증폭을 위해 사용한 시발체(primer)는 다음과 같다. 5'-agtgaagctgggagaacca-3' & 5'-ctctgccaccaatgaccttt-3' 중합효소연쇄반응은 총 25 μL로 반응시키며 50 ng/μL DNA 2.5 μL, 10×PCR buffer 2.5 μL, 25 mM MgCl₂ 1.5 μL, both primers(10 μM) 1 μL, 2 mM dNTP 0.5 μL, 2% gelatin 0.125 μL, Taq polymerase(5 IU/μL) 0.2 μL 그리고 H₂O 15.675 μL를 포함시킨다. PCR조건은 최초 95°C에서 5분간 열변성시킨 후 95°C에서 20초, 60°C에서 20초, 72°C에서 4분의 주기를 35회 반복한 다음 마지막으로 72°C에서 4분간 연장반응을 시행하였다.

5988T/C

중합효소연쇄반응은 총 25 μL로 반응시키며 50 ng/μL DNA 4 μL, 10×PCR buffer 2.5 μL, 25 mM MgCl₂ 1.5 μL, both primers(10 μM) 2.5 μL, 2 mM dNTP 2.0 μL, 2% gelatin 0.125 μL, Taq polymerase(5 IU/μL) 0.2 μL 그리고 H₂O 9.8 μL를 포함시켰다.

PCR조건은 최초 95°C에서 3분간 열변성시킨 후 95°C에서 30초, 58°C에서 30초, 72°C에서 40초의 주기를 35회 반복한 다음 마지막으로 72°C에서 40초간 연장반응을 시행하였다.

통계분석

발병연령에 따른 성별의 비교는 χ^2 test를 이용하였으며 YBOCS 총점수, HDRS, 점수의 비교는 t test를 사용하여 분석하였다. 발병연령에 따른 유전형과 대립형질의 빈도의 비교도 χ^2 test를 이용하여 분석하였다. 모든 통계 처리는 SPSS15.0(window version, Chicago, U.S.A.)을 사용하였다.

결 과

연구에 참여한 102명의 강박장애 환자 중 남자는 69명(67.6%), 여자는 33명(32.4%) 이었으며 평균 나이는 29.5±.9.2세였다.

Table 1. General and clinical characteristics of OCD patients according to age of onset

	Early-onset (n=54)	Late-onset (n=48)	p	Child-onset (n=42)	Adult-onset (n=42)	p
Age of onset	13.1 ± 3.07	29.9 ± 8.4	<0.01	12.2 ± 2.8	29.4 ± 8.1	<0.01 ^a
Sex						
Male	41 (75.9%)	28 (58.3%)	0.06	32 (76.2%)	25 (59.5%)	0.10 ^b
Female	13 (24.1%)	20 (41.7%)		10 (23.8%)	17 (40.5%)	
HAMD	14.7 ± 7.81	13.9 ± 8.50	0.61	14.5 ± 7.71	14.1 ± 8.53	0.85 ^a
YBOCS	27.3 ± 4.51	27.4 ± 5.70	0.90	27.2 ± 4.52	27.4 ± 5.68	0.89 ^a

^a : t-test, ^b : chi-square test. Y-BOCS : Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale, HDRS : Hamilton Depression Rating Scale

Table 2. Genotype frequency of GRIN2B gene polymorphism in an early-onset group and a late-onset group

	5072T/G					5988T/C				
	Genotype			Allele		Genotype			Allele	
	T/T	T/G	G/G	T	G	T/T	T/C	C/C	T	C
Early-onset (n=54)	33 (61%)	17 (31%)	4 (7%)	83 (77%)	25 (23%)	37 (69%)	15 (28%)	2 (3%)	89 (82%)	19 (18%)
Late-onset (n=48)	30 (63%)	15 (31%)	3 (6%)	75 (78%)	21 (22%)	31 (65%)	17 (35%)	0 (0%)	79 (82%)	17 (18%)
χ^2	0.058			0.014		2.309			0.152	
d.f.	2			1		2			1	
p value	0.971			0.906		0.315			0.697	

Table 3. Genotype frequency of GRIN2B gene polymorphism in a child-onset group and an adult-onset group

	5072T/G					5988T/C				
	Genotype			Allele		Genotype			Allele	
	T/T	T/G	G/G	T	G	T/T	T/C	C/C	T	C
Child-onset (n=42)	23 (55%)	15 (36%)	4 (9%)	61 (73%)	23 (27%)	29 (69%)	12 (29%)	1 (2%)	70 (83%)	14 (17%)
Adult-onset (n=42)	27 (65%)	13 (31%)	2 (5%)	67 (80%)	17 (22%)	29 (69%)	13 (31%)	0 (0%)	71 (85%)	13 (15%)
χ^2	1.130			1.224		1.040			0.162	
d.f.	2			1		2			1	
p value	0.568			0.269		0.595			0.687	

조기-및 후기-발병 강박장애에서 성별에 따라 유의한 남녀 비율의 차이는 없었으나 조기 발병군에서 남자(75.9%)가 여자(25.1%)보다 많은 경향성(p=0.06)을 보였다. 소아- 및 성인-발병 강박장애로 분류하였을 때에도 성별에 따른 의미 있는 남녀 비율의 차이는 발견되지 않았다. 또한, 두 가지의 분류형태에서 각각의 군 사이에 HAMD와 Y-BOCS 전체 점수 및 하위 항목 점수에서도 의미 있는 차이를 발견할 수 없었다(Table 1). 조기- 및 후기-발병 강박장애와 소아- 및 성인-발병 강박장애 모두 5072T/G 유전자형 빈도와 5988T/C 유전자형 빈도 모두 Hardy-Weinberg equilibrium 평형에서 벗어나지 않았다. 유전자형 빈도와 대립형질(allele) 빈도의 비교 모두에서 두 가지 분류형태에 따른 군간의 의미 있는 차이는 발견되지 않았다(Table 2 and 3).

고 찰

본 연구에서 강박장애의 발병시기와 glutamate receptor, ionotropic, NMDA subunit 2B gene(GRIN2B) 수용체 유

전자형에 따른 차이는 드러나지 않았다. 또한 소아- 및 성인-발병으로 발병시기를 다시 분류하여 비교한 결과에서도 GRIN2B 유전자형의 차이는 발견되지 않았다.

글루타메이트의 수송체인 solute carrier family 1, member 1 gene(SLC1A1)과 조기-발병 강박장애의 관련성을 확인한 기존의 연구²⁵에서는 조기-발병 강박장애의 병리에 글루타메이트의 기능장애가 관련되어 있을 가능성을 시사하였다. 또한 Arnold 등²⁶은 소아 강박장애에서 보이는 전측대상피질(Anterior Cingulate Cortex)의 글루타메이트 농도 감소는 GRIN2B 유전자형과 관련성이 있음을 확인하여 조기-발병 강박장애의 병리에 글루타메이트가 관련이 있을 가능성을 제기하였다. 그러나 본 연구에서는 조기-발병 강박장애와 GRIN2B 유전자형의 관련성이 관찰되지 않아 차이를 보인다. 본 연구의 결과에서는 소아- 및 성인-발병 강박장애로 발병나이의 차를 극대화 했을 때도 GRIN2B 유전자형과 관련성이 나오지 않아 GRIN2B 유전자형과 발병시기가 관련이 없을 수 있음을 시사하고 있다. 이렇게 결과가 다른 이유로 대부분 백인을 대상으로 한 Arnold 등²⁷의 연구에서와는

달리, GRIN2B 유전자가 인종적으로 상이한 한국인에 있어서는 강박장애의 발병에 중요한 역할을 하지 않기 때문일 수 있다. 또한 GRIN2B 유전자형의 변이에 의한 효과가 크지 않기 때문에 본 연구에서처럼 적은 수의 대상군에서는 이러한 차이를 확인하기 어려운 이유 때문일 수 있다.

임상적 특징을 비교하여 보았을 때에는 조기- 및 소아-발병 강박장애에서 측정된 Y-BOCS의 총 점수와 HDRS로 측정된 우울증상은 점수는 후기- 및 성인-발병 강박장애에서 측정된 점수와 의미 있는 차이가 없었다. 이전의 연구들에서 보면 조기-발병 강박장애에서 Y-BOCS의 점수가 높다는 보고^{21,28}도 있으나 대부분의 연구에서는 발병시기에 따른 Y-BOCS의 총 점수와 HDRS로 평가한 우울증상의 의미 있는 차이는 없었다.^{21,28-30} 또한 HDRS로 측정된 우울증상의 심각도 역시 조기- 및 소아-발병 강박장애와 후기- 또는 성인-발병 강박장애에서 차이가 드러나지 않았다. 이는 조기-강박장애와 후기-발병 강박장애가 우울증상의 심각도에서 차이가 나지 않는다는 기존의 연구들과 일치하는 결과이다. 이러한 결과는 발병시기가 강박장애의 임상양상과 큰 관련이 없음을 시사한다. 그러나 대상군의 크기가 충분히 크지 못하므로 더 많은 환자를 대상으로 한 후속 연구가 필요하다.

또한 우리의 연구에서 전체 강박장애 환자의 남녀의 성비는 1 : 0.48로 남자가 더 많았는데 이는 외국에서 시행한 역학조사^{31,32}나 국내에서 시행된 역학조사^{33,34}와 차이가 나는 부분이다. 이러한 차이는 우리의 연구에서는 일반인구가 아닌 병원을 방문한 환자를 대상으로 하였으므로 일반인구집단과 다른 특성을 가짐을 생각할 수 있다. 이러한 특성은 외래 환자와 입원환자를 대상으로 한 연구에서 남자가 더 많은 숫자를 나타낸다는 기존의 연구 결과^{35,36}와 일치하는 부분이다. 본 연구에서 조기- 또는 소아-발병 강박장애군에서 남자환자의 비율은 각각 75.9%와 76.2%로 관찰되었다. 이런 결과는 기존 연구에서 보고되는 60~78%와 비슷한 정도이다.^{31,37} 후기- 및 성인-발병 강박장애군과 비교했을 때 남녀 비율의 차이가 통계적으로 유의하지는 않았으나 조기-발병 강박장애에서 남자의 비율이 후기-발병 강박장애 보다 상대적으로 높은 경향성($p=0.06$)을 보였다. 이는 발병시기와 관련된 특이적 병리가 존재할 가능성을 시사하며, 앞으로 이에 대한 신경생리학적 연구나 유전학적 차이를 살펴보는 것은 의미가 있다.

본 연구는 다음과 같은 제한점을 가지고 있다. 첫째, 위에서 언급했듯이 연구에 참여한 대상군의 크기가 충분히 크지 못했고 둘째, GRIN2B 유전자중 두 개의 유전자 다형성만 검사하여 다양한 GRIN2B 유전자형과의 충분한 비교가 부족했

다는 점이다.

그러나 본 연구는 한국인이라는 동일한 인종집단을 대상으로 하였으며, 국내에서는 최초로 GRIN2B 유전자형과 강박장애의 발병시기를 비교했다는 점에 그 의미가 있다. 추후 본 연구의 결과를 바탕으로 더 많은 강박장애 환자를 대상으로 하여 좀 더 다양한 GRIN2B 유전자형을 고찰하는 추가적 연구가 필요할 것이다.

중심 단어: 강박장애 · 글루타메이트 수용체 · 발병 연령.

REFERENCES

1. Leckman JF, Grice DE, Boardman J, Zhang H, Vitale A, Bondi C, et al. Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:911-917.
2. Cavallini MC, Di Bella D, Siliprandi F, Malchiodi F, Bellodi L. Exploratory factor analysis of obsessive-compulsive patients and association with 5-HTTLPR polymorphism. *Am J Med Genet* 2002; 114:347-353.
3. Pauls DL, Alsobrook JP 2nd, Goodman W, Rasmussen S, Leckman JF. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:76-84.
4. Inouye E. Similar and Dissimilar Manifestations of Obsessive-Compulsive Neuroses in Monozygotic Twins. *Am J Psychiatry* 1965;121: 1171-1175.
5. Cavallini MC, Pasquale L, Bellodi L, Smeraldi E. Complex segregation analysis for obsessive compulsive disorder and related disorders. *Am J Med Genet* 1999;88:38-43.
6. Zohar AH, Pauls DL, Ratzoni G, Apter A, Dycian A, Binder M, et al. Obsessive-compulsive disorder with and without tics in an epidemiological sample of adolescents. *Am J Psychiatry* 1997;154:274-276.
7. Swedo SE, Rapoport JL, Leonard H, Lenane M, Cheslow D. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. Clinical phenomenology of 70 consecutive cases. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:335-341.
8. Delorme R, Golmard J, Chabane N, Millet B, Krebs M, Mouren-Simeoni MC, et al. Admixture analysis of age at onset in obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med* 2005;35:237-243.
9. Zohar J, Chopra M, Sasson Y, Amiaz R, Amital D. Obsessive compulsive disorder: serotonin and beyond. *World J Biol Psychiatry* 2000; 1:92-100.
10. Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, Katzelnick DJ, Serlin RC. Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52: 53-60.
11. McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, Lee NC, Heninger GR, Price LH. Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. A double-blind, placebo-controlled study in patients with and without tics. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:302-308.
12. Pian KL, Westenberg HG, van Megan HJ, den Boer JA. Sumatriptan (5-HT1D receptor agonist) does not exacerbate symptoms in obsessive compulsive disorder. *Psychopharmacology* 1998;140:365-370.
13. Khanna S, John JP, Reddy LP. Neuroendocrine and behavioral responses to mCPP in Obsessive-Compulsive Disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2001;26:209-223.
14. Rosenberg DR, MacMaster FP, Keshavan MS, Fitzgerald KD, Stewart CM, Moore GJ. Decrease in caudate glutamatergic concentrations in pediatric obsessive-compulsive disorder patients taking paroxetine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:1096-1103.
15. Maione S, Rossi F, Biggs CS, Fowler LJ, Whitton PS. AMPA receptors modulate extracellular 5-hydroxytryptamine concentration and metabolism in rat striatum in vivo. *Neurochem Int* 1997;30:299-304.

16. Jan de Beur SM, Ding CL, LaBuda MC, Usdin TB, Levine MA. Pseudohypoparathyroidism 1b: exclusion of parathyroid hormone and its receptors as candidate disease genes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2239-2246.
17. Loftis JM, Janowsky A. The N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2B: localization, functional properties, regulation, and clinical implications. *Pharmacol Ther* 2003;97:55-85.
18. Laurie DJ, Bartke I, Schoepfer R, Naujoks K, Seeburg PH. Regional, developmental and interspecies expression of the four NMDAR2 subunits, examined using monoclonal antibodies. *Brain Res Mol Brain Res* 1997;51:23-32.
19. Rauch S, Whalen P, Dougherty D, Jenike M. Neurobiologic models of obsessive-compulsive disorder. In: Jenike M, Baer L, Minichiello W, editors. *Obsessive-compulsive disorders: practical management*. St Louis: Mosby;1998. p.222-253.
20. Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, First MB. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:624-629.
21. Rosario-Campos MC, Leckman JF, Mercadante MT, Shavitt RG, Prado HS, Sada P, et al. Adults with early-onset obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:1899-1903.
22. 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.
23. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1006-1011.
24. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967;6:278-296.
25. Dickel DE, Veenstra-VanderWeele J, Cox NJ, Wu X, Fischer DJ, Van Etten-Lee M, et al. Association testing of the positional and functional candidate gene SLC1A1/EAAC1 in early-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:778-785.
26. Arnold PD, Macmaster FP, Richter MA, Hanna GL, Sicard T, Burroughs E, et al. Glutamate receptor gene (GRIN2B) associated with reduced anterior cingulate glutamatergic concentration in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2009;172:136-139.
27. Arnold PD, Rosenberg DR, Mundo E, Tharmalingam S, Kennedy JL, Richter MA. Association of a glutamate (NMDA) subunit receptor gene (GRIN2B) with obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Psychopharmacology* 2004;174:530-538.
28. Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Marques C, Versiani M. Early- and late-onset obsessive-compulsive disorder in adult patients: an exploratory clinical and therapeutic study. *J Psychiatr Res* 2003;37:127-133.
29. Busatto GF, Buchpiguel CA, Zamignani DR, Garrido GE, Glabus MF, Rosario-Campos MC, et al. Regional cerebral blood flow abnormalities in early-onset obsessive-compulsive disorder: an exploratory SPECT study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:347-354.
30. Bogetto F, Venturello S, Albert U, Maina G, Ravizza L. Gender-related clinical differences in obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 1999;14:434-441.
31. Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnam MA. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:1094-1099.
32. Zohar J, Gross-Isseroff R, Hermesh H, Weizman A. Is there sexual dimorphism in obsessive-compulsive disorder? *Neurosci Biobehav Rev* 1999;23:845-849.
33. Lee H, Namkoong K, Lee M, Min S, Kim S, Song D, et al. Epidemiologic study of psychiatry in Kang-Hwa Do (III) - Life time prevalence of major psychiatric disorders. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1989;28:984-999.
34. Lee J. Epidemiologic study of psychiatric disorder in Korea (XII)-Prevalence of obsessive compulsive disorder. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1994;33:5-17.
35. Kim C, KA. C, Koo M, Nam Y, Hong C, Lee H. Clinical characteristics and courses in patients with early-onset and late-onset obsessive-compulsive disorder. *Korean J Psychopharmacol* 2003;14:163-171.
36. Kwon J, Lee D, Yoon D. Clinical characteristics of obsessive-compulsive disorder (Inpatient record study). *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1998;37:225-233.
37. Albert U, Picco C, Maina G, Forner F, Aguglia E, Bogetto F. [Phenomenology of patients with early and adult onset obsessive-compulsive disorder]. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2002;11:116-126.