

강박장애와 글루타메이트 기능 이상

한림대학교 의과대학 정신과학교실,¹ 연세대학교 의과대학 정신과학교실,² 행동과학 연구소³

황 성 식¹ · 김 찬 형^{2,3}

Obsessive-Compulsive Disorder and Glutamatergic Dysfunction

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

Department of Psychiatry¹, Hallym University College of Medicine, Anyang, Department of Psychiatry², Yonsei University College of Medicine, The Institute of Behavioral Science in Medicine³, Seoul, Korea

ABSTRACT

The definite causes of obsessive-compulsive disorder (OCD) are still unknown. OCD has been suggested to be related to many neurotransmitters in brain, such as serotonin, dopamine and glutamate. It has been shown that serotonergic neurons play a crucial role in the pathophysiology of OCD. Recently, it is known that neurotransmitters other than serotonin also play a role in the pathophysiology of OCD, and a series of studies have provided a few evidence that glutamate may be involved in some OCD patients. The purpose of this article was to review the literatures on glutamatergic dysfunction in OCD. We suggest that glutamatergic dysfunction may be implicated in the pathophysiology of OCD. (Anxiety and Mood 2007;3 (1) :20-25)

KEY WORDS : OCD · Glutamate · Neurotransmitter.

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 강박장애는 그 유병율이 외국의 경우 2~3%,² 그리고 국내의 경우도 1.9%³로서 정신분열병의 평생 유병율인 1%보다 높은 질환이다.

정신질환의 이해와 치료법이 발전함에 따라 강박장애의 발생에 특별한 신경화학적, 신경해부학적 기전들이 관여한다는 여러 증거들이 보고되고 있다. 과연 강박장애의 근간에는 어떤 신경전달물질체계에 이상이 있어 강박장애를 발생시키는 것일까? 강박장애는 한가지 신경전달물질체계의 이상이 아닌 여러 가지 신경전달물질의 이상이 관여하

접수일자 : 2007년 4월 11일 / 심사완료 : 2007년 4월 12일

Address for correspondence

Chan-Hyung Kim, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Youngdong Severance Hospital, Dogok-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea

Tel : +82.2-2019-3340, Fax : +82.2-3462-4304

E-mail : spr88@yumc.yonsei.ac.kr

는 이질적인(heterogenous) 집단이지는 않을까? 현재까지 명확한 대답은 없는 상태이나 다양한 신경전달물질의 관련가능성이 제시되며 연구가 지속되고 있다.

현재까지 강박장애의 병태생리에 있어서 가장 주목 받고 있는 것은 세로토닌 가설이다. 강박장애 환자에서 세로토닌 가설을 뒷받침하는 세로토닌 시스템의 기능이상을 시사하는 증거들이 지속적으로 보고되어 왔다. 강박장애의 치료에 있어서 세로토닌 재흡수 억제제(serotonin reuptake inhibitors, SRIs)가 의미 있는 효과를 가지고 있으며, 이 약물들은 노르에피네프린 재흡수를 억제하는 약물들과 비교하였을 때 그 효과가 탁월하게 나타난다.⁴ 그러므로 SRIs의 세로토닌 흡수 억제작용이 강박장애의 증상호전과 관련되는 신경화학적 기전들의 중요한 시작점으로 생각할 수 있다. 또한 강박장애 환자에서 혈소판에 paroxetine-binding site [³H]의 수가 정상인에 비해 현저하게 감소되어 있음이 관찰되는 것도^{5,6} 강박장애에서의 세로토닌 관련성을 뒷받침하는 근거가 되었다.

그러나 이러한 증거에도 불구하고 여전히 상당수(약 30%)의 환자들은 세로토닌 재흡수 억제제 치료에 반응하지 않는다.⁴ 또한 일부 환자들에서는 세로토닌과 관련된 뚜렷한

기능이상을 보이지 않는다. 이런 이유로 강박장애의 병태 생리에 세로토닌 외에 다른 신경전달물질이 관여하고 있을 가능성이 제기되고 있다. 강박장애와 관련된 신경전달 물질 중 글루타메이트는 대뇌에 풍부하게 존재하면서도 현재까지 이에 대한 연구는 충분하지 않은 상황이다.

이에 본 논문에서는 강박장애에서 보이는 글루타메이트 이상의 양상과 글루타메이트 관련 유전자와의 관련성, 그리고 글루타메이트와 다른 신경전달물질과의 관련성을 검토하여 강박장애 발생에 있어서 글루타메이트가 어떤 역할에 관여하는지를 고찰해 보고자 한다.

글루타메이트가 강박장애의 원인물질인가?

이 질문에 대한 해답을 위해 본 논문에서는 지금까지 이루어진 강박장애에서 보이는 글루타메이트 이상과 관련된 신경화학적, 신경해부학적 그리고 유전학적 연구를 고찰하였고 그 결과를 토대로 관련성을 보고자 하였다.

신경영상학적 검사 및 뇌척수액 검사

강박장애 환자를 대상으로 지금까지 시행된 기능적, 구조적, 그리고 분광학적 뇌 영상연구의 결과는 피질-선조체-시상-피질 회로(cortico-striato-thalamo-cortical : CSTC circuitry) 중에서 발생하는 기능장애와 강박장애가 연관이 있음을 시사하였다.^{7,8} 특히 미상과 안와전두엽이 강박장애에 관련되는 잠재적인 영역으로 인지되어 왔다.^{9,10} 11명의 약물투약 경험이 없는 강박장애 아동에서 시행한 양성자 자기공명 분광법(proton magnetic resonance spectroscopy, ¹H-MRS) 결과에서 미상내 글루타메이트의 농도가 정상인에 비해 현저하게 높아진 결과¹¹를 보여 강박장애에서 글루타메이트의 이상을 시사하였다. 최근에 보고된 미상핵과 안와전두엽의 ¹H-MRS에서도 주목할 만한 결과가 보고되었는데 성인 강박장애 환자에서 건강인에 비해 우측 안와전두엽 백질 내부의 크레아티닌과 비교한 글루타메이트와 글루타민 농도합에 있어 상대적인 증가가 관찰되었다. 게다가 더 심한 강박장애 환자일수록 우측 안와전두엽 백질에서 글루타메이트와 글루타민 농도합이 더 높았다.¹²

강박장애의 전측 대상에서 시행된 ¹H-MRS 연구를 보면 glutamate/glutamine (Glx) 농도의 감소가 관찰되었다.¹³ 이런 소견은 주요우울증을 제외하고는 다른 정신장애에서는 관찰되지 않는 특징^{14,15}이며 정신분열병 등의 다른 정신질환에서는 전측 대상에서 Glx의 농도가 증가하는 것이 관찰된다.¹⁵ 치료 받지 않은 강박장애 소아들을 대상으

로 한 ¹H-MRS 연구에서는 전측 대상과는 반대로 미상에서 증가된 Glx 농도가 보고되었다.¹¹ 이러한 결과를 강박장애를 가진 환자에서 대상과 기저 신경질의 크기가 반비례했다는 보고^{11,16,17}와 관련하여 생각해보면, 전측대상의 Glx 긴장성(tonic) 활성이 스트레스 상황에서 선조체의 Glx 방출을 오히려 억제하는 결과를 초래하므로¹⁸ 선조체에서 위상성(phasic) Glx의 과활성화를 위해서는 전측 대상의 Glx의 농도저하가 우선되어야 하기 때문으로 보인다.¹⁸ 이러한 신경영상학적 연구들은 강박장애에서 글루타메이트의 이상이 관련되어 있음을 시사하고 있으나 ¹H-MRS 연구의 많은 수가 Glx를 평가한 것으로 글루타메이트에만 특이적이지 않다는 것이 제한점이 될 수 있겠다.

21명의 약물 경험이 없는 강박장애 환자에서 실시된 뇌척수액 연구결과에서도 정상인에 비해 현저하게 높은 글루타메이트 농도가 보고되어 글루타메이트의 기능 이상이 강박장애의 병리와 관련이 있을 근거로 제시되었다.¹⁹ 하지만 여기서 제한점으로 작용하는 것은 증가된 뇌척수액 글루타메이트 농도가 피질이나 피질하 경로의 증가된 글루타메이트 활성과 전적으로 동일하다고 할 수는 없다는 점이며¹⁹ 더 많은 환자를 대상으로 한 추가적인 연구가 필요한 부분이다.

강박장애에서 글루타메이트 유전자 연구의 현황

이전에 시행되었던 잘 통제된 대규모의 가족연구는 강박장애에 있어 가족 내에서의 현저한 군집의 증가를 보여주고 있으며,^{20,21} 최근의 메타분석은 강박장애 환자의 일차 가족에서 8.3%의 군집 가능성을 보여주고 있다.²² 강박장애 환자에서 시행된 쌍생아 연구에서는 47~50%의 일치율을 보인 이란성 쌍생아에 비해 일란성 쌍생아에서 80~87%의 높은 일치율을 보였다.²³ 이러한 결과는 강박장애의 원인에 있어 유전적인 결정인자가 중요한 역할을 할 수 있음을 시사하는 소견이다.

강박장애의 분자 유전학연구는 대개 강박장애가 있는 집단과 대조군 집단간의 후보유전자의 변형을 보는 후보 유전자 연구에 바탕을 두고 있다.²⁴ 지금까지의 대부분의 연구는 SRIs가 강박장애의 치료에 효과가 있다는 사실에 바탕을 두고 세로토닌 체계의 후보유전자를 포함하였고,²⁵ 도파민 등 다른 신경전달물질의 유전자를 조사하는 연구는 적은 수만이 진행되었다. 대체로 후보유전자 연구는 강박장애에 있어 특이적으로 취약한 유전자를 시사해주는 것은 했지만 단정짓기는 어려운 결과를 보였다.²⁴

신경영상학적 연구의 결과는 강박장애의 병리에 있어 글루타메이트의 역할을 시사해주고 있음에도 불구하고 강박

장애와 연관된 글루타메이트 관련 후보유전자 연구는 미미한 상황이다. 2000년대에 들어서면서 글루타메이트 관련 유전자 연구들이 보고되기 시작하였는데, 특히 글루타메이트 수송체인 solute carrier family 1, member 1 gene (SLC1A1) 유전자를 후보 유전자로 가정한 연구가 계속해서 보고되고 있다.²⁶⁻²⁸ Veenstra-VanderWeele 등은 강박장애가 있는 환자와 부모를 조합으로 한 40군의 가족들을 대상으로 SLC1A1 유전자 다형성과 강박장애의 연관성 연구를 시행하였으나 관련성은 나타나지 않았다.²⁶ 이 연구에서 연구자들은 단지 2개의 single nucleotide polymorphism (SNP) 만을 대상으로 관련성을 살펴보았는데, 이후에 이루어진 같은 집단을 대상으로 하여 9개의 SNP를 조사한 연구에서는 SLC1A1 유전자 다형성과 강박장애가 관련이 있음을 시사하는 결과를 보여주었다.²⁸ 또한 Arnold 등은 157명의 강박장애 환자 가족 476명을 대상으로 SLC1A1 유전자 다형성과 강박장애의 연관성을 연구한 결과 특히 남자환자에 있어 SLC1A1 유전자 다형성이 강박장애의 취약성과 관련이 있음을 보여주었다.²⁷ 이러한 결과에서 SLC1A1 유전자와 강박장애의 관련성을 생각해볼 수 있으나 관련성을 명확히 하기 위해서는 반복적인 연구가 필요하다.

그 외에 글루타메이트 수송체 유전자와의 관련성을 살펴본 연구들도 보고되었는데, glutamate receptor ionotropic kainite (GRIK) 유전자와 강박장애와의 관련성 연구에서는 141명의 정상인을 대조군으로 하여 156명의 환자들에서 GRIK2와 GRIK3 유전자 다형성이 연구되었지만 강박장애와의 관련성이 시사되는 결과는 나오지 않았다.²⁹ 또한 Arnold 등은 glutamate ionotropic receptor 2B (GRIN2B) 유전자를 후보 유전자로 가정하고 강박장애로 진단된 환자의 가족 130군을 대상으로 GRIN2B 유전자 다형성과 강박장애와의 연관성을 조사하였고 GRIN2B 유전자 다형성이 관련이 있을 가능성을 보고하였다.³⁰ 최근 본 저자들이 한국인을 대상으로 시행한 연구에서는 102명의 강박장애 환자를 대상으로 GRIN2B 유전자 다형성과 강박장애의 관련성을 살펴보았으나 관련성이 시사되는 결과는 나오지 않았다.³¹ 그러나 이 연구에서 함께 보고된 강박증상과의 상관관계를 보면 GRIN2B 유전자와 오염/청결에 대한 강박요인이 관련성이 있었으며 GRIN2B 유전자가 특정 강박증상과 관련성이 있을 가능성이 제기되었다. 이러한 결과는 강박장애가 원인을 달리하는 이질적인 증상의 집합체일 가능성을 높여주는 결과라고 할 수 있겠으며 더 많은 환자를 대상으로 한 추가적인 연구가 필요한 부분으로 생각된다.

현재 이와 같이 강박장애와 관련된 글루타메이트의 유전학적 연구가 이루어지고 있지만 아직 국내에서는 충분한 연구가 이루어지지 않고 있는 상황이며 또한 보고된 대부분의 연구가 예비적 연구로 반복연구의 결과가 없으므로 모든 강박장애 환자에서 유사한 결과가 나오는지도의 문이라 할 수 있겠다.

강박장애의 치료에서의 글루타메이트 역할

글루타메이트 길항물질인 riluzole은 근 위축성 측삭 경화증 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS)의 치료약물로 인정받은 약물로서³² 과도한 글루타메이트 활성이 나타나는 정신질환에서 효과가 있었으며, 특히 주요우울장애, 양극성장애의 우울 삽화, 불안 그리고 강박장애에서의 효과가 보고되었다.^{13,33-37} 특히 Coric 등은 일반적인 약물치료에서 호전이 되지 않는 13명의 강박장애 환자를 대상으로 한 연구에서 riluzole이 현저한 항 강박효과가 있음을 보고하였다.³³ 또한 SRIs에 반응하지 않는 강박장애에서 글루타메이트의 신경전달을 약화시킨다고 생각되는 N-acetylcysteine (NAC)의 효과도 보고되었다.^{38,39}

이상의 연구들은 강박장애의 발생과 글루타메이트의 이상이 관련이 있음을 보여주며 글루타메이트의 유전학적 이상과의 연관성도 제시해준다. 그러나 그동안 보고된 세로토닌과 도파민과 같은 다른 신경전달물질들과 강박장애의 관련성을 생각할 때 지금까지의 연구만으로는 글루타메이트가 강박장애 발생에 관여하는 주된 신경전달물질이라 보기에 무리가 있다. 따라서 글루타메이트가 다른 신경전달물질과 관련하여 강박장애를 야기할 가능성을 생각해 볼 수 있다. 또한 기존치료를 반응하지 않는 환자에서 나타난 글루타메이트 관련약물의 효과를 생각할 때 강박장애는 이질적인 증상의 집합체이며 글루타메이트는 그 원인 물질 중 하나일 가능성도 생각해 보아야 할 부분이다. 이러한 가능성들을 생각할 때 강박장애와 관련한 글루타메이트 체계의 이상은 지속적이고 충분한 연구가 이루어져야 할 필요가 있다.

강박장애에서 글루타메이트는 다른 신경전달물질과 어떤 관련이 있는가?

위에서 기술되었듯이 글루타메이트는 강박장애의 발생에 관여하는 물질이라 생각할 수 있다. 그러나 글루타메이트가 단독으로 관여 하는지는 의문스럽다. 오히려 다른 신경전달물질과 동시에 관여하거나, 다른 신경전달물질의 매개가 되거나, 아니면 다른 신경전달물질을 매개로 하여

관련할 가능성을 생각해볼 수 있겠다. 그러므로 여기서는 강박장애의 발생에 있어 다른 신경전달물질이 글루타메이트와 어떤 관련성을 갖는지를 고찰해 보고자 하였다.

글루타메이트와 세로토닌

서론에서 밝힌 바와 같이 강박장애와 관련이 있다고 일반적으로 생각되어온 신경전달물질은 세로토닌이다. SRIs가 주된 강박장애의 치료제로 이용되고 있는데 강박장애가 있는 9세 아동을 12주 동안 파록세틴으로 투약한 후 시행한 ¹H-MRS에서 미상의 글루타메이트 공명(resonance)의 현저한 변화가 보고되었다.⁴⁰ 또한 SRIs투약으로 효과적으로 강박장애가 치료된 경우에서 CSTC circuitry에서 글루타메이트의 강도가 감소되는 것을 볼 수 있다.¹¹

강박장애에서 SRIs에 의한 글루타메이트 방출의 억제에는 5-HT 수용체에 친화적인 다양한 5-HT 효현제에 의해 글루타메이트 방출, 해마 방추세포에서 글루타메이트에 의한 활성화, 그리고 방추세포의 간질양상 활성화를 보여주는 동물 실험에서 증명되었다.⁴¹⁻⁴³

세로토닌과 글루타메이트의 상호작용은 지속적으로 관찰되었는데, 세로토닌 효현제인 LSD 등에 의한 5-HT_{2A} 수용체의 활성화는 전전두 피질과 신피질에서 글루타메이트의 방출을 증가시킨다.^{44,45} 하지만 5-HT_{2A} 수용체가 자극되면 글루타메이트의 전달이 약해지는 양상을 보이고 글루타메이트 수용체의 길항효과는 5-HT_{2A} 수용체에 의한 전달을 향진시키는 양상을 보인다.⁴⁶⁻⁴⁸

이와 같이 글루타메이트의 방출 및 전달은 5-HT_{2A} 수용체의 활성화와 밀접한 연관성을 가지고 조절되므로 강박장애 환자에서 보이는 글루타메이트의 증가양상은 5-HT_{2A} 수용체의 이상과 연관지어 생각할 수 있는 부분이다. 또한 LSD와 같은 5-HT_{2A} 수용체 효현제의 투여에서 강박장애 증상이 완화되며 그것이 글루타메이트 수용체 길항제 투여 시와 동일한 양상이라는 점에서⁴⁹ 강박장애의 발생에 글루타메이트와 세로토닌이 밀접한 연관성을 가진다고 생각할 수 있다.

글루타메이트와 도파민

동물에 암페타민의 투여시 강박행동과 유사한 반복적 행동행동이 유발되고⁵⁰ 소량의 항정신병약물의 투여가 SRIs에 반응하지 않는 불응성 강박장애에 효과가 있다는 보고는⁵¹ 도파민과 강박장애가 관련이 있음을 시사하는 소견이다. 이러한 항정신병약물 투여 시에는 도파민 길항작용에 의해 글루타메이트의 시상에서 피질로의 이동이 줄어든다.

또한 뚜렛장애에서 지금까지 알려진 바로는 도파민 길항제인 할로페리돌과 피모자이드가 틱증상의 치료에 유용하며 도파민 효현제인 메틸페니데이트와 암페타민이 틱증상을 악화시키는 것에서⁵² 도파민 과활성이 관여할 것이라고 생각되어 왔다.

그러나 opiate 길항제가 틱증상을 감소시키고 클로니딘이 틱증상에 효과가 있다는 것에서 다른 생화학적 물질도 틱증상과 연관이 있음이 제시되고 있다. McGrath 등의 연구를 보면 피질-변연계의 글루타메이트 유출을 간접적으로 자극하는 비경쟁적 NMDA수용체 길항제인 MK801은 뚜렛장애와 강박장애가 동반된 이식유전자 생쥐 모형(transgenic mouse model)에서도 강박행동과 유사한 이식 유전자 의존성 이상행동을 심화시킨다고 하며⁵³ 강박장애에서의 글루타메이트 가설을 지지하였다. 또한 이러한 결과는 글루타메이트가 뚜렛장애의 발생에 관여함을 시사하는 부분이기도 하다.

뚜렛장애는 강박장애와 흔하게 동반되는 질환인데⁵⁴⁻⁵⁷ 뚜렛장애와 강박장애가 동반된 모형에서 보이는 비정상적 행동은 체성신경계, 안와전두엽 그리고 편도에 있어 피질-변연계의 과활성과 그 결과로 발생할 수 있는 구심성 선조체 운동경로에서의 글루타메이트 과활성과 관련이 있다.⁵⁸⁻⁶¹ 또한 글루타메이트의 과활성은 D1수용체를 자극하여 뚜렛장애와 강박장애가 동반된 모형에서 이상행동을 심화시키게 된다.

강박장애는 반복적이고 침습적인 사고의 통제가 힘든 질환이라는 점에서 반복적인 이상행동을 보이는 뚜렛장애와 유사성이 있으며 마음의 틱장애라 할만하다. 뚜렛장애에서 보이는 글루타메이트의 역할과 도파민과의 관련성은 강박장애의 원인을 규명하는 데에도 의미가 있다.

이상에서 보듯이 강박장애나 뚜렛장애 등 강박장애와 관련된 질병의 발생에 있어 글루타메이트의 기능 이상이 의미 있게 작용을 하지만 단독으로 작용한다기 보다는 다른 신경전달물질과 밀접한 관련성을 가지며 작용하는 것임을 알 수 있다. 그러나 이러한 밀접한 상호작용에도 불구하고 강박장애에서 SRIs에 반응하지 않는 환자들이 있고 그런 경우에 글루타메이트에만 특이적으로 작용하는 약물이 효과가 있다는 것은 시사하는 바가 크다. 즉, 강박장애는 이질적인 질환으로 증상에 따라 아형을 나눌 수 있으며 아형에 따라 특이적으로 작용하는 신경전달 물질이 있을 수 있음을 생각할 수 있다. 그러므로 강박장애 발생에 있어 의미 있는 신경전달물질들의 관련성의 연구와 함께 아형에 따른 특이적인 신경전달물질의 이상도 지속적으로 연구되어야 할 것이라 생각된다.

결론

현재까지 강박장애 연구의 대부분은 한가지 신경전달물질이 강박장애와 관련성이 있는지를 살펴보는 것으로 강박장애가 동질적인(homogenous) 집단이라는 가정하에 서만 결론을 제시할 수 있었다. 본 논문에서는 강박장애의 발생과 글루타메이트의 관련성을 알아보기 위해 신경해부학적, 유전학적 연구 및 치료적 관련성을 고찰하였고 글루타메이트와 다른 원인물질과의 관련성을 살펴보았다. 그 결과 강박장애에 있어서 글루타메이트의 기능이상을 강력히 시사하는 여러 가지 증거를 확인할 수 있었다. 그러나 현재로서는 글루타메이트의 기능 이상이 강박장애의 주된 원인이라고 보기에는 부족한 부분이 많으며 강박장애의 발생에 있어 다른 신경전달물질과 복합적으로 작용할 가능성이 많은 것으로 생각된다. 이처럼 강박장애가 한가지 원인물질의 작용에 의한 것이 아니고 여러 신경전달물질의 복합적인 작용의 결과라면 강박사고와 강박행동 내용이 질병경과에 따라 변화하는 강박장애의 특성을 고려할 때 강박장애가 이질적인 집단일 가능성에 대한 근거가 될 수 있다. 그러므로 강박장애 원인을 정확히 파악하고 기존치료를 반응하지 않는 환자를 치료하기 위해서는 강박장애를 증상에 따라 여러 아형으로 나누고 각 아형에 따른 원인을 탐구하는 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

중심 단어 : 강박장애 · 글루타메이트 · 신경전달물질.

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. 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.
3. Lee CK, Kwak YS, Yamamoto J, Rhee H, Kim YS, Han JH, et al. Psychiatric epidemiology in Korea. Part I: Gender and age differences in Seoul. *J Nerv Ment Dis* 1990;178:242-246.
4. 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.
5. Marazziti D, Rossi A, Gemignani A, et al. Decreased platelet 3H-paroxetine binding in obsessive-compulsive patients. *Neuropsychobiology* 1996;34:184-187.
6. Bastani B, Arora RC, Meltzer HY. Serotonin uptake and imipramine binding in the blood platelets of obsessive-compulsive disorder patients. *Biol Psychiatry* 1991;30:131-139.
7. Saxena S, Rauch SL. Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2000;23: 563-586.
8. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986;9:357-381.
9. Saxena S, Bota RG, Brody AL. Brain-behavior relationships in obsessive-compulsive disorder. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2001;6:82-101.
10. Whiteside SP, Port JD, Abramowitz JS. A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2004;132:69-79.
11. 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.
12. Whiteside SP, Port JD, Deacon BJ, Abramowitz JS. A magnetic resonance spectroscopy investigation of obsessive-compulsive disorder and anxiety. *Psychiatry Res* 2006;146:137-147.
13. Coric V, Milanovic S, Wasyluk S, Patel P, Malison R, Krystal JH. Beneficial effects of the antiglutamatergic agent riluzole in a patient diagnosed with obsessive-compulsive disorder and major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2003;167:219-220.
14. Rosenberg DR, Mirza Y, Russell A, Tang J, Smith JM, Banerjee SP, et al. Reduced anterior cingulate glutamatergic concentrations in childhood OCD and major depression versus healthy controls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:1146-1153.
15. Theberge J, Bartha R, Drost DJ, Menon RS, Malla A, Takhar J, et al. Glutamate and glutamine measured with 4.0 T proton MRS in never-treated patients with schizophrenia and healthy volunteers. *Am J Psychiatry* 2002;159:1944-1946.
16. Rosenberg DR, Keshavan MS. A.E. Bennett Research Award. Toward a neurodevelopmental model of obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1998;43:623-640.
17. Szeszko PR, MacMillan S, McMeniman M, Chen S, Baribault K, Lim KO, et al. Brain structural abnormalities in psychotropic drug-naive pediatric patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:1049-1056.
18. Keshavan MS. Development, disease and degeneration in schizophrenia: a unitary pathophysiological model. *J Psychiatr Res* 1999;33: 513-521.
19. Chakrabarty K, Bhattacharyya S, Christopher R, Khanna S. Glutamatergic dysfunction in OCD. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:1735-1740.
20. 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.
21. Nestadt G, Samuels J, Riddle M, Bienvenu OJ, 3rd, Liang KY, LaBuda M, et al. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:358-363.
22. Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1568-1578.
23. Inouye E. Similar and Dissimilar Manifestations of Obsessive-Compulsive Neuroses in Monozygotic Twins. *Am J Psychiatry* 1965;121: 1171-1175.
24. Pato MT, Pato CN, Pauls DL. Recent findings in the genetics of OCD. *J Clin Psychiatry* 2002;63 Suppl 6:30-33.
25. Rosenberg D. Selective serotonin-reuptake inhibitors. In: Rosenberg D, Davanzo P, Gershon S, eds. *Pharmacotherapy for child and adolescent psychiatric disorders*. Dekker, New York;2002. p.223,296.
26. Veenstra-VanderWeele J, Kim SJ, Gonen D, Hanna GL, Leventhal BL, Cook EH, Jr. Genomic organization of the SLC1A1/EAAC1 gene and mutation screening in early-onset obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 20016:160-167.
27. Arnold PD, Sicard T, Burroughs E, Richter MA, Kennedy JL. Glutamate transporter gene SLC1A1 associated with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:769-776.
28. 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.
29. Delorme R, Krebs MO, Chabane N, Roy I, Millet B, Mouren-Simeoni MC, et al. Frequency and transmission of glutamate receptors GRIK2 and GRIK3 polymorphisms in patients with obsessive compulsive disorder. *Neuroreport* 2004; 15:699-702.
30. 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 (Berl)* 2004;174:530-538.
31. Hwang SS, Kim CH, Kim SJ. Association between obsessive-compulsive disorder and glutamate n-methyl-d-aspartate 2b subunit receptor gene. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2007:unpublished observation.
 32. Aventis. Rilutek. In: Physician's desk reference. Montvale NJ, Thompson Healthcare:2004.
 33. Coric V, Taskiran S, Pittenger C, et al. Riluzole augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: an open-label trial. *Biol Psychiatry* 2005;58:424-428.
 34. Zarate CA, Jr., Payne JL, Quiroz J, Spron J, Denicoff KK, Luckenbaugh D, et al. An open-label trial of riluzole in patients with treatment-resistant major depression. *Am J Psychiatry* 2004;161:171-174.
 35. Sanacora G, Kendell SF, Fenton L, Coric V, Krystal JH. Riluzole augmentation for treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry* 2004;161:2132.
 36. Singh J, Zarate CA, Jr., Krystal AD. Case report: Successful riluzole augmentation therapy in treatment-resistant bipolar depression following the development of rash with lamotrigine. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;173:227-228.
 37. Zarate CA, Jr., Quiroz JA, Singh JB, Denicoff KD, De Jesus G, Luckenbaugh DA, et al. An open-label trial of the glutamate-modulating agent riluzole in combination with lithium for the treatment of bipolar depression. *Biol Psychiatry* 2005;57:430-432.
 38. Lafleur DL, Pittenger C, Kelmendi B, Gardner T, Wasylink S, Malison RT, et al. N-acetylcysteine augmentation in serotonin reuptake inhibitor refractory obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;184:254-256.
 39. Pittenger C, Krystal JH, Coric V. Initial evidence of the beneficial effects of glutamate-modulating agents in the treatment of self-injurious behavior associated with borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1492-1493.
 40. Moore GJ, MacMaster FP, Stewart C, Rosenberg DR. Case study: caudate glutamatergic changes with paroxetine therapy for pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:663-667.
 41. Maura G, Roccatagliata E, Olive M, Raiteri M. Serotonin-glutamate interactions in rat cerebellum: involvement of 5-HT1 and 5-HT2 receptors. *Eur J Pharmacol* 1988;145:31-38.
 42. Zhang JY, Zeise ML, Wang RY. Serotonin3 receptor agonists attenuate glutamate-induced firing in rat hippocampal CA1 pyramidal cells. *Neuropharmacology* 1994;33:483-491.
 43. Salgado-Commissariat D, Alkadhi KA. Serotonin inhibits epileptiform discharge by activation of 5HT1A receptors in CA1 pyramidal neurons. *Neuropharmacology* 1997;36:1705-1712.
 44. Muschamp JW, Regina MJ, Hull EM, Winter JC, Rabin RA. Lysergic acid diethylamide and (-)-2,5-dimethoxy-4-methylamphetamine increase extracellular glutamate in rat prefrontal cortex. *Brain Res* 2004;1023:134-140.
 45. Scruggs JL, Schmidt D, Deutch AY. The hallucinogen 1-[2,5-dimethoxy-4-iodophenyl]-2-aminopropane (DOI) increases cortical extracellular glutamate levels in rats. *Neurosci Lett* 2003;346:1370140.
 46. Waters N, Lundgren C, Hansson LO, Carlsson ML. Concurrent locomotor stimulation and decrease in dopamine release in rats and mice after treatment with the competitive NMDA receptor antagonists D-CPPene and CGS 19755. *J Neural Transm* 1996;103:117-129.
 47. Carlsson ML. The selective 5-HT2A receptor antagonist MDL 100,907 counteracts the psychomotor stimulation ensuing manipulations with monoaminergic, glutamatergic or muscarinic neurotransmission in the mouse ?implications for psychosis. *J Neural Transm* 1995;100:225-237.
 48. Marek GJ, Aghajanian GK. Excitation of interneurons in piriform cortex by 5-hydroxytryptamine (5-HT) : blockade by MDL 100,907, a highly selective 5-HT2A antagonist. *Eur J Pharmacol* 1994;259:137-141.
 49. Carlsson ML. Hypothesis: is infantile autism a hypoglutamatergic disorder? Relevance of glutamate? serotonin interactions for pharmacotherapy. *J Neural Transm* 1998;105:525-535.
 50. Wallach MB. Proceedings: Drug-induced stereotyped behavior: Similarities and differences. *Psychopharmacol Bull* 1974;10:12-13.
 51. D'Amico G, Cedro C, Muscatello MR, Pandolfo G, Di Rosa AE, Zoccali R, et al. Olanzapine augmentation of paroxetine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:619-623.
 52. Gualtieri CT, Patterson DR. Neuroleptic-induced tics in two hyperactive children. *Am J Psychiatry* 1986;143:1176-1177.
 53. McGrath MJ, Campbell KM, Parks CR, Burton FH. Glutamatergic drugs exacerbate symptomatic behavior in a transgenic model of comorbid Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Brain Res* 2000;877:23-30.
 54. Frankel M, Cummings JL, Robertson MM, Trimble MR, Hill MA, Benson DF. Obsessions and compulsions in Gilles de la Tourette's Syndrome. *Neurology* 1986;36:378-382.
 55. Leonard HL, Lenane MC, Swedo SE, Rettew DC, Gershon ES, Rapoport JL. Tics and Tourette's disorder: a 2- to 7-year follow-up of 54 obsessive-compulsive children. *Am J Psychiatry* 1992;149:1244-1251.
 56. Nee LE, Caine ED, Polinsky RJ, Eldridge R, Ebert MH. Gilles de la Tourette syndrome: clinical and family study of 50 cases. *Ann Neurol* 1980;7:41-49.
 57. Rapoport JL, Swedo SE, Leonard HL. Childhood obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1992;53 Suppl:11-16.
 58. Breiter HC, Rauch SL, Kwong KK, Baker JR, Weisskoff RM, Kennedy DN, et al. Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:595-606.
 59. Jenike MA. Neurosurgical treatment of obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1998;Suppl:79-90.
 60. Kurlan R, Kersun J, Ballantine HT, Jr., Caine ED. Neurosurgical treatment of severe obsessive-compulsive disorder associated with Tourette's syndrome. *Mov Disord* 1990;5:152-155.
 61. Sheppard DM, Bradshaw JL, Purcell R, Pantelis C. Tourette's and comorbid syndromes: obsessive compulsive and attention deficit hyperactivity disorder. A common etiology? *Clin Psychol Rev* 1999;19:531-552.