



Genetyczne podstawy wybranych zaburzeń lękowych

Genetics of selected anxiety disorders

JOLANTA KUCHARSKA-MAZUR¹, ANNA GRZYWACZ¹,
GEORG ARENTOWICZ², JERZY SAMOCHOWIEC¹

- Z: 1. Katedry i Kliniki Psychiatrii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
2. AZIP, Kolonia, Niemcy

STRESZCZENIE. *Cel.* Przegląd literatury na temat uwarunkowań genetycznych w zaburzeniach lękowych. *Poglądy.* Zaburzenia lękowe, podobnie jak większość zaburzeń psychiatrycznych, mają wieloczynnikową etiologię. Dotychczasowe badania populacyjne, asocjacyjne i badania sprzężeń wskazują, że czynniki środowiskowe odpowiadają za 60–70% zmienności tych zaburzeń, podczas gdy wpływ czynników genetycznych szacuje się na do 40%. Genami kandydującymi są geny kodujące transportery i receptory zaangażowane w neurotransmisję w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym (geny kodujące transportery i receptory serotoniny, noradrenaliny i dopaminy, geny receptorów GABA A i GABA B, adenylinowych, cholecystokininowych) oraz geny kodujące enzymy metabolizujące aminy biogenne (geny monoaminooksydazy i katechol-O-metylotransferazy). W badaniach sprzężeń znaleziono loci dla konkretnych zaburzeń lękowych na chromosomach: 1, 3, 9, 11, 14, 16. **Wnioski.** Dalsze badania replikacyjne powinny dostarczyć potwierdzenia powyższych rezultatów.

SUMMARY. *Aim.* The aim of the present paper was to review the literature on genetic factors in anxiety disorders. *Review.* Numerous factors can contribute to the etiology of anxiety disorders. The population, association and linkage studies made so far show that the environmental factors influence 60–70% of the disorders' variability whereas the genetic factors influence up to 40%. The candidate genes are the ones encoding the central and peripheral nervous system receptors and transporters, including dopamine, serotonin and noradrenergic receptors and transporters as well as GABA-A, GABA-B, adenosine and cholecystokinin receptors. They also encode enzymes metabolizing biogenic amines (e.g., monoaminooxidases and catechol-O-methyltransferase genes). According to the linkage studies, the loci for the specific anxiety disorders were found on human chromosome 1, 3, 9, 11, 14 and 16. **Conclusions.** Further replication studies need to be done to confirm above data.

Słowa kluczowe: genetyka / zaburzenia lękowe

Key words: genetics / anxiety disorders

Zaburzenia lękowe, podobnie jak większość zaburzeń psychicznych, mają wieloczynnikową etiologię. Przyczyn tych zaburzeń początkowo upatrywano tylko w oddziaływaniu czynników psychologicznych, ale w miarę postępu nauki rośnie ilość informacji dotyczących biologicznych, w tym genetycznych, podstaw zaburzeń lękowych. W niniejszym artykule przedstawiony zostanie obecny stan wiedzy na ten temat.

AGORAFOBIA, ZABURZENIE LĘKOWE Z NAPADAMI LĘKU

Badając ponad 7500 bliźniąt, Kendler i wsp. stwierdzili, że podatność na zaburzenia typu fobii jest w znacznej mierze wrodzona i nie zależy bezpośrednio od wpływów środowiska [1], przy czym dla agorafobii, fobii społecznej oraz fobii specyficznej typu krew – rana istnieją genetyczne czynniki ryzyka

specyficzne dla płci [2], aczkolwiek u mężczyzn czynniki te odgrywają tylko umiarkowaną rolę w etiologii fobii [3]. Rodzinne ryzyko napadów paniki, napadów paniki z agorafobią oraz uzależnienia od alkoholu jest większe u rodzin kobiet z napadami paniki, z somatyzacją lub bez niej w stosunku do grupy kontrolnej [4].

Metaanaliza badań rodzinnych i badań bliźniąt, dotyczących napadów paniki, zaburzenia lękowego uogólnionego, fobii i zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych, przeprowadzona przez Hettemę i wsp., wykazała większą częstość zaburzeń u krewnych I stopnia osób z tymi zaburzeniami (względne ryzyko = 4 do 6) [5].

Pacjenci z wczesnym początkiem napadów paniki (18 r.ż. lub wcześniej) charakteryzują się znacznym obciążeniem rodzinnym, ale nie mają zwiększonego natężenia dolegliwości typu napady paniki/agorafobia [6]. Sugeruje się, że wrażliwość na lęk jest cechą dziedziczną przez kobiety [7]. Badanie przeprowadzone na myszach wykazało istnienie *loci* dla napadów paniki/agorafobii na chromosomie 12q13 [8]. Skanowanie genomu ludzkiego pozwoliło wyodrębnić dla napadów paniki regiony spełniające kryteria sprzężeń na chromosomach 1, 7, 9, 11, a dla agorafobii – na chromosomie 3 [9, 10, 11].

W badaniach asocjacyjnych rozważa się jako geny kandydujące – geny receptorów i transporterów neuroprzekazników oraz geny enzymów metabolizujących aminy biogenne. Sand i wsp., którzy badali związek 6 polimorfizmów genu transportera noradrenaliny (NET) z występowaniem napadów paniki, nie stwierdzili związku większości badanych polimorfizmów genu NET z napadami paniki, prócz polimorfizmu polegającego na substytucji G1287A [12]. Sand i wsp. także nie wiążą polimorfizmu w obrębie genu receptora GABA (GABA(B)R1) ze zwiększoną podatnością na agorafobię lub na napady paniki [13]. Brak związku z napadami paniki wykazali Crowe i wsp., badając polimorfizmy w genach ośmiu podtypów receptorów GABA A [14].

Badania polimorfizmu ins/del 44 pz w regionie promotora genu transportera serotoniny wykazały, że osoby z genotypem s/s wykazują wyższy poziom lęku niż osoby z genotypem s/L lub L/L [15, 16]. Z drugiej strony, liczni autorzy podkreślają brak asocjacji lub sprzężenia między tym polimorfizmem a napadami paniki [17, 18, 19].

W badaniach polimorfizmów genów receptorów serotoniny 5-HT₂ nie stwierdzono różnic w częstotliwości występowania polimorficznych alleli 5-HT_{2C} Cys23Ser [20] ani 5-HT_{2A} T102C [21] pomiędzy osobami z napadami paniki a grupą kontrolną. Negatywny wynik uzyskano także w badaniu asocjacji napadów paniki z polimorficznymi powtórzeniami genu cholecystokininy (CCKBR) [22, 23], z polimorfizmem C1083T w obrębie genu receptora adenozyliny (A_{2a}AR) [24] oraz z polimorfizmami genu receptora dopaminy DRD4 (ins/del 12 pz i polimorfizmu VNTR 48 pz w egzonie 3) oraz transportera dopaminy (VNTR 40 pz) [25].

Większą częstość występowania genotypu L/L genu COMT u osób z napadami paniki w porównaniu z grupą kontrolną (19,6% vs. 2,2%) zaobserwowali Woo i wsp. Pacjenci z genotypem L/L reagowali także gorzej na leczenie [26]. Prawdopodobnie *locus* dla napadów paniki w miejscu genu COMT lub w jego pobliżu na chromosomie 22 wykazali Hamilton i wsp. [27].

Deckert i wsp. opisali u kobiet asocjację między napadami paniki a funkcjonalnym polimorfizmem w promotorze genu MAO-A [28], związku tego nie potwierdzili Hamilton i wsp. [29]. Nie stwierdzono interakcji między polimorfizmami genów MAO A i transportera serotoniny w etiologii napadów paniki [30].

Sprzeczne są informacje dotyczące występowania u pacjentów ze współistniejącymi agorafobią i napadami paniki różnych form duplikacji (*interstitial duplications*) dotyczących chromosomu 15q24-q26 (tzw. „DUP25”) – wg Gratacos i wsp. [31] obserwowano je u 97% takich pacjentów, czego nie potwierdziły badania Tabinera i wsp. [32].

Thorgreisson i wsp. przebadali 25 rodzin islandzkich, stwierdzając u 67 osób napady paniki. Następnie badania poszerzono o dodatkowe 62 rodziny, w tym 161 osób z zaburzeniami lękowymi. Na podstawie analizy sprzężeń znaleziono *loci* dla napadów paniki na chromosomie 9q [33].

W badaniach Gelernter i wsp. w populacji 21 rodzin (142 probandów) stwierdzono współwystępowanie nawykowego palenia tytoniu i napadów paniki (relatywne ryzyko = 5) – w przypadku 12 rodzin stwierdzono współwystępowanie ww. zaburzeń, natomiast w przypadku 9 rodzin – brak współwystępowania [34].

FOBIE SPOŁECZNE

Krewni osób z fobią społeczną mają częściej fobię społeczną [35]. Za prawdopodobnie dziedziczny uważa się poznawczy wymiar tej fobii – obawę przed negatywną oceną [36]. Komponentę dziedziczną lęku społecznego ocenia się na 47% [37]. Krewni I stopnia osób z fobią społeczną mają wyższe wskaźniki lęku jako cechy i lęku społecznego, niż krewni osób bez tego zaburzenia [38], przy czym relatywne ryzyko przy fobii społecznej uogólnionej jest 10-krotnie wyższe dla krewnych osoby z fobią społeczną, podczas gdy dla tejże fobii w postaci dyskretnej lub nie uogólnionej – ryzyko to nie różni się od ryzyka dla krewnych osób zdrowych [39]. Mimo że na modelach zwierzęcych w badaniach lekowych i próbach klinicznych wykazano u osób z fobią społeczną liczne dysfunkcje układów dopaminergicznego, serotonergicznego, noradrenergicznego i GABA-ergicznego, niewiele jest badań asocjacyjnych dotyczących tego zaburzenia [40]. Arbelle i wsp. stwierdzili, że spośród 4 przebadanych polimorfizmów (*ins/del* 44 pz w regionie promotora genu transportera serotoniny, 48 pz VNTR w egzonie 3 genu receptora DRD4, polimorfizm Val158 Met w genie COMT i polimorfizm 30 pz VNTR w promotorze genu MAOA) tylko długi allel

5-HTT LPR wykazuje asocjację z nieśmiałością [41]. Brak asocjacji wykazano w badaniach związków polimorfizmów genów receptorów D2, D3 i D4 oraz transportera dopaminy z fobią społeczną [42]. Stein i wsp. wykluczyli związek między fobią społeczną a genami transportera serotoniny i receptora 5HT2A [43].

SPECYFICZNE POSTACIE FOBII

Page i wsp. wykazali rodzinną agregację fobii typu krew-rana, nie byli jednak w stanie stwierdzić, na ile wynika ona z czynników genetycznych, a na ile z wpływu środowiska rodzinnego [44]. W badaniu prowadzonym na populacji szwedzkich bliźniąt w wieku 8–9 lat stwierdzono, że u dzieci równie ważne w rozwoju fobii są czynniki dziedziczne, jak i środowiskowe [45]. Z badań Unnewehra i wsp. wiemy, że u dzieci rodziców z fobią zwierząt częściej występują zaburzenia lękowe [46]. W cytowanym już badaniu Skre i wsp. lęk fobijny przed małymi zwierzętami był dziedziczny na poziomie 0,47, a lęk przed zjawiskami przyrodniczymi i specyficznymi sytuacjami [37].

ZABURZENIE LĘKOWE UOGÓLNIONE

Stwierdzono, że krewni osób z zaburzeniami lękowymi (z lub bez zaburzeń afektywnych dwubiegunowych) mają większą częstość występowania zaburzeń lękowych [47]. Dziedziczność zaburzeń lękowych uogólnionych, szacowana na 15–20%, jest taka sama u mężczyzn i u kobiet [48]. W nielicznych badaniach asocjacyjnych stwierdzono m.in., że obecność allelu zawierającego 12 powtórzeń VNTR genu transportera serotoniny jest związana z ryzykiem mieszanych zaburzeń lękowych (relatywne ryzyko = 2,06) lub zaburzeń lękowych uogólnionych (relatywne ryzyko = 3,61) [49]. Nie wykazano natomiast istotnego wpływu funkcjonalnego

polimorfizmu Val158Met genu COMT na występowanie zaburzeń lękowych [50]. W badaniach polimorfizmu genu receptora 5-HT₂ nie stwierdzono różnic w częstości występowania alleli polimorficznych 5-HT_{2C} Cys23Ser [20] ani 5-HT_{2A} T102C [21] między osobami z zaburzeniem lękowym uogólnionym a grupą kontrolną.

BADANIA WŁASNE

W populacji 101 pacjentów narodowości polskiej, rasy kaukaskiej, z zaburzeniami lękowymi, nie stwierdziliśmy różnic rozkładu alleli i genotypów funkcjonalnych polimorfizmów genów 5-HTT i COMT pomiędzy grupą badaną a kontrolną, złożoną z 202 osób bez zaburzeń psychicznych z osi I ICD-10, dobraną pod względem płci, wieku i pochodzenia etnicznego. Stwierdziliśmy asocjację pomiędzy funkcjonalnym polimorfizmem genu MAO A a występowaniem napadów paniki i zaburzenia lękowego uogólnionego (odpowiednio $p=0,03$ i $p=0,01$), trend do występowania takiej asocjacji dla agorafobii i fobii specyficznych (odpowiednio $p=0,054$ i $p=0,057$), brak asocjacji tego polimorfizmu z fobią społeczną [51].

PODSUMOWANIE

Powyższy przegląd literatury upoważnia nas do sformułowania pewnych ogólnych stwierdzeń. Różne typy zaburzeń lękowych mają często wspólne *loci*. Wiąże się to m.in. z powszechnym współwystępowaniem różnych zaburzeń lękowych, co utrudnia uzyskanie homogennych grup pacjentów. Pomimo tego stwierdzono, że na chromosomie 1 znajdują się *loci* dla napadów paniki, na chromosomie 3 – dla agorafobii, na chromosomie 9 – dla fobii społecznych, na chromosomie 11 – dla napadów paniki, na chromosomie 14 – dla fobii specyficznych, na chromosomie 16 – dla fobii społecznych i specyficznych [52, 53].

Pomimo dużego zainteresowania genetycznym podłożem zaburzeń lękowych, dostępne dane są niepełne i często sprzeczne. Za podstawowy problem, konieczny do rozwiązania przez badaczy, należy uznać prawdziwe określenie fenotypu probandów. Ponadto, część cytowanych prac opiera się na badaniach mało licznych grup. Należy mieć nadzieję, że dalsze badania pozwolą nam zbliżyć się do rozstrzygnięcia dylematów związanych z etiologią lęku.

PIŚMIENNICTWO

1. Kendler KS, Myers J, Prescott CA. The etiology of phobias: an evaluation of the stress-diathesis model. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59 (3): 242–8.
2. Kendler KS, Jacobson KC, Myers J, Prescott CA. Sex differences in genetic and environmental risk factors for irrational fears and phobias. *Psychol Med* 2002; 32 (2): 209–17.
3. Kendler KS, Myers J, Prescott CA, Neale MC. The genetic epidemiology of irrational fears and phobias in men. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58 (3): 257–65.
4. Battaglia M, Bernardeschi L, Politi E, Bertella S, Bellodi L. Comorbidity of panic and somatization disorder: a genetic-epidemiological approach. *Compr Psychiatry* 1995; 36 (6): 411–20.
5. Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (10): 1568–78.
6. Segui J, Marquez M, Garcia L, Canet J, Salvador-Carulla L, Ortiz M. Differential clinical features of early-onset panic disorder. *J Affect Disord* 1999; 54 (1–2): 109–17.
7. Jang KL, Stein MB, Taylor S, Livesley WJ. Gender differences in the etiology of anxiety sensitivity: a twin study. *J Gend Specif Med* 1999; 2 (2): 39–44.
8. Smoller JW, Acierno JS Jr, Rosenbaum JF, Biederman J, Pollack MH, Meminger S, Pava JA, Chadwick LH, White C, Bulzacchelli M, Slaugenhaupt SA. Targeted genome screen of panic disorder and anxiety disorder proneness using homology to murine QTL regions. *Am J Med Genet* 2001; 105 (2): 195–206.

9. Gelernter J, Bonvicini K, Page G, Woods SW, Goddard AW, Kruger S, Pauls DL, Goodson S. Linkage genome scan for loci predisposing to panic disorder or agoraphobia. *Am J Med Genet* 2001; 105 (6): 548–57.
10. Crowe RR, Goedken R, Samuelson S, Wilson R, Nelson J, Noyes R Jr. Genomewide survey of panic disorder. *Am J Med Genet* 2001; 105 (1): 105–9.
11. Thorgeirsson TE, Oskarsson H, Desnica N, Kostic JP, Stefansson JG, Kolbeinsson H, Lindal E, Gagunashvili N, Frigge ML, Kong A, Stefansson K, Gulcher JR. Anxiety with panic disorder linked to chromosome 9q in Iceland. *Am J Hum Genet* 2003; 72 (5): 1221–30.
12. Sand PG, Mori T, Godau C, Stober G, Flache-necker P, Franke P, Nothen MM, Fritze J, Maier W, Lesch KP, Riederer P, Beckmann H, Deckert J. Norepinephrine transporter gene (NET) variants in patients with panic disorder. *Neurosci Lett* 2002; 333 (1): 41–4.
13. Sand PG, Godau C, Riederer P, Peters C, Franke P, Nothen MM, Stober G, Fritze J, Maier W, Propping P, Lesch KP, Riess O, Sander T, Beckmann H, Deckert J. Exonic variants of the GABA(B) receptor gene and panic disorder. *Psychiatr Genet* 2000; 10 (4): 191–4.
14. Crowe RR, Wang Z, Noyes R Jr, Albrecht BE, Darlison MG, Bailey ME, Johnson KJ, Zoega T. Candidate gene study of eight GABA A receptor subunits in panic disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154 (8): 1096–100.
15. Melke J, Landen M, Baghei F, Rosmond R, Holm G, Bjornorp P, Westberg L, Hellstrand M, Eriksson E. Serotonin transporter gene polymorphisms are associated with anxiety-related personality traits in women. *Am J Med Genet* 2001; 105: 458–63.
16. Ohara K, Nagai M, Suzuki Y, Ochiai M, Ohara K. Association between anxiety disorders and a functional polymorphism in the serotonin transporter gene. *Psychiatry Res* 1998; 81: 277–9.
17. Ishiguro H, Arinami T, Yamada K, Otsuka Y, Toru M, Shibuya H. An association study between a transcriptional polymorphism in the serotonin transporter gene and panic disorder in a Japanese population. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997; 51: 333–5.
18. Deckert J, Catalano M, Heils A, Di Bella D, Friess F, Politi E, Franke P, Nothen MM, Maier W, Bellodi L, Lesch KP. Functional promoter polymorphism of the human serotonin transporter: lack of association with panic disorder. *Psychiatr Genet* 1997; 7: 45–7.
19. Hamilton SP, Heiman GA, Haghghi F, Mick S, Klein DF, Hodge SE, Weissman MM, Fyer AJ, Knowles JA. Lack of genetic linkage or association between a functional serotonin transporter polymorphism and panic disorder. *Psychiatr Genet* 1999; 9: 1–6.
20. Fehr C, Szegedi A, Anghelescu I, Klawe C, Hiemke C, Dahmen N. Sex differences in allelic frequencies of the 5-HT2C Cys23Ser polymorphism in psychiatric patients and healthy volunteers: findings from an association study. *Psychiatr Genet* 2000; 10 (2): 59–65.
21. Fehr C, Schleicher A, Szegedi A, Anghelescu I, Klawe C, Hiemke C, Dahmen N. Serotonergic polymorphisms in patients suffering from alcoholism, anxiety disorders and narcolepsy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001; 25 (5): 965–82.
22. Hattori E, Yamada K, Toyota T, Yoshitsugu K, Toru M, Shibuya H, Yoshikawa T. Association studies of the CT repeat polymorphism in the 5' upstream region of the cholecystokinin B receptor gene with panic disorder and schizophrenia in Japanese subjects. *Am J Med Genet* 2001; 105 (8): 779–82.
23. Hamilton SP, Slager SL, Helleby L, Heiman GA, Klein DF, Hodge SE, Weissman MM, Fyer AJ, Knowles JA. No association or linkage between polymorphisms in the genes encoding cholecystokinin and the cholecystokinin B receptor and panic disorder. *Mol Psychiatry* 2001; 6 (1): 59–65.
24. Yamada K, Hattori E, Shimizu M, Sugaya A, Shibuya H, Yoshikawa T. Association studies of the cholecystokinin B receptor and A2 adenosine receptor genes in panic disorder. *J Neural Transm* 2001; 108 (7): 837–48.
25. Hamilton SP, Haghghi F, Heiman GA, Klein DF, Hodge SE, Fyer AJ, Weissman MM, Knowles JA. Investigation of dopamine receptor (DRD4) and dopamine transporter (DAT) polymorphisms for genetic linkage or association to panic disorder. *Am J Med Genet* 2000; 96 (3): 324–30.
26. Woo JM, Yoon KS, Yu BH. Catechol-O-methyltransferase genetic polymorphism in panic disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159 (10): 1785–7.
27. Hamilton SP, Slager SL, Heiman GA, Deng Z, Haghghi F, Klein DF, Hodge SE, Weissman MM, Fyer AJ, Knowles JA. Evidence for

- a susceptibility locus for panic disorder near the catechol-O-methyltransferase gene on chromosome 22. *Biol Psychiatry* 2002; 51 (7): 591–601.
28. Deckert J, Catalano M, Sygailo YV, Bosi M, Okladnova O, Di Bella D, Nothen MM, Maffei P, Franke P, Fritze J, Maier W, Propping P, Beckmann H, Bellodi L, Lesch KP. Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 621–4.
 29. Hamilton SP, Slager SL, Heiman GA, Haghighi F, Klein DF, Hodge SE, Weissman MM, Fyer AJ, Knowles JA. No genetic linkage or association between a functional promoter polymorphism in the monoamine oxidase-A gene and panic disorder. *Mol Psychiatry* 2000; 5 (5): 465–6.
 30. Sand P, Lesch KP, Catalano M, Bosi M, Sygailo YV, Okladnova O, Di Bella D, Maffei P, Heils A, Friess F, Politi E, Nothen MM, Franke P, Stober G, Fritze J, Maier W, Propping P, Beckmann H, Bellodi L, Riederer P, Deckert J. Polymorphic MAO-A and 5-HT-transporter genes: analysis of interactions in panic disorder. *World J Biol Psychiatry* 2000; 1 (3): 147–50.
 31. Gratacos M, Nadal M, Martin-Santos R, Pujana MA, Gago J, Peral B, Armengol L, Ponsa I, Miro R, Bulbena A, Estivill X. A polymorphic genomic duplication on human chromosome 15 is a susceptibility factor for panic and phobic disorders. *Cell* 2001; 106 (3): 367–79.
 32. Tabiner M, Youings S, Dennis N, Baldwin D, Buis C, Mayers A, Jacobs PA, Crolla JA. 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 (3): 535–8.
 33. Thorgerisson TE, Oskarsson H, Desnica N, Kostic JP, Stefansson JG, Kolbeinsson H, Lindal E, Gaganashvili N, Frigge ML, Kong A, Stefansson K, Gulcher JR. Anxiety with panic disorder linked to chromosome 9q in Iceland. *Am J Hum Genet* 2003; 72 (5): 1221–30.
 34. Gelentner J, Page GP, Bonvicini K, Woods SW, Pauls DL, Kruger S. A chromosome 14 risk locus for simple phobia: results from a genome wide linkage scan. *Mol Psychiatry* 2003; 8 (1): 71–82.
 35. Fyer AJ, Mannuzza S, Chapman TF, Lipsitz J, Martin LY, Klein DF. Panic disorder and social phobia: effects of comorbidity on familial transmission. *Anxiety* 1996; 2 (4): 173–8.
 36. Stein MB, Jang KL, Livesley WJ. Heritability of social anxiety-related concerns and personality characteristics: a twin study. *J Nerv Ment Dis* 2002; 190 (4): 219–24.
 37. Skre I, Onstad S, Torgersen S, Philos DR, Lygren S, Kringlen E. The heritability of common phobic fear: a twin study of a clinical sample. *J Anxiety Disord* 2000; 14 (6): 549–62.
 38. Stein MB, Chartier MJ, Lizak MV, Jang KL. Familial aggregation of anxiety-related quantitative traits in generalized social phobia: clues to understanding „disorder” heritability? *Am J Med Genet* 2001; 105 (1): 79–83.
 39. Stein MB, Chartier MJ, Hazen AL, Kozak MV, Tancer ME, Lander S, Furer P, Chubaty D, Walker JR. A direct-interview family study of generalized social phobia. *Am J Psychiatry* 1998; 155 (1): 90–7.
 40. Li D, Chokka P, Tibbo P. Toward an integrative understanding of social phobia. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26 (3): 190–202.
 41. Arbelles S, Benjamin J, Golin M, Kremer I, Belmaker RH, Ebstein RP. Relation of shyness in grade school children to the genotype for the long form of the serotonin transporter promoter region polymorphism. *Am J Psychiatry* 2003; 160 (4): 671–6.
 42. Kennedy JL, Neves-Pereira M, King N, Lizak MV, Basile VS, Chartier MJ, Stein MB. Dopamine system genes not linked to social phobia. *Psychiatr Genet* 2001; 11 (4): 213–7.
 43. Stein MB, Chartier MJ, Kozak MV, King N, Kennedy JL. Genetic linkage to the serotonin transporter protein and 5HT2A receptor genes excluded in generalized social phobia. *Psychiatry Res* 1998; 81 (3): 283–91.
 44. Page AC, Martin NG. Testing a genetic structure of blood-injury-injection fears. *Am J Med Genet* 1998; 81 (5): 377–84.
 45. Lichtenstein P, Annas P. Heritability and prevalence of specific fears and phobias in childhood. *J Child Psychol Psychiatry* 2000; 41 (7): 927–37.
 46. Unnewehr S, Schneider S, Florin I, Margraf J. Psychopathology in children of patients with panic disorder or animal phobia. *Psychopathology* 1998; 31 (2): 69–84.
 47. Wozniak J, Biederman J, Monuteaux MC, Richards J, Faraone SV. Parsing the comorbidity between bipolar disorder and anxiety disorders: a familial risk analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002; 12 (2): 101–11.

48. Hettema JM, Prescott CA, Kendler KS. A population-based twin study of generalized anxiety disorder in men and women. *J Nerv Ment Dis* 2001; 189 (7): 413–20.
49. 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 (1): 55–65.
50. Ohara K, Nagai M, Suzuki Y, Ochiai M, Ohara K. No association between anxiety disorders and catechol-O-methyltransferase polymorphism. *Psychiatry Res* 1998; 80 (2): 145–8.
51. Samochowicz J, Hajduk A, Horodnicki J, Stępień G, Kucharska-Mazur J. Association studium of MAO-A, COMT, and 5-HTT gene polymorphisms in patients with phobic disorders of the anxiety spectrum. *Psychiatry Res* Received 2004; 25 Aug.
52. Weissman MM, Fyer AJ, Haghghi F, Heiman G, Deng Z, Hen R, Hodge SE, Knowles JA. Potential panic disorder syndrome: clinical and genetics linkage evidence. *Am J Med Genet* 2000; 96 (1): 24–35.
53. Hamilton SP, Fyer AJ, Durner M, Heiman GA, Baisre de Leon A, Hodge SE, Knowles JA, Weissman MM. Further genetic evidence for a panic disorder syndrome mapping to chromosome 13q. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100 (5): 2550–5.

Adres: Dr Jolanta Kucharska-Mazur, Katedra i Klinika Psychiatrii Pomorskiej Akademii Medycznej, ul. Broniewskiego 26, 71-460 Szczecin