



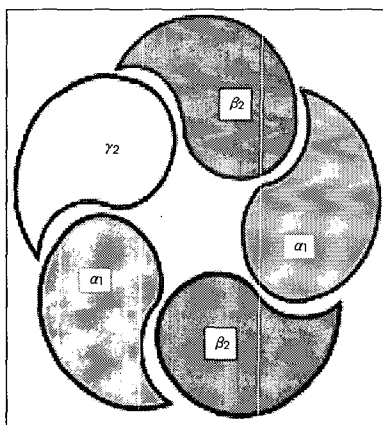
서 클로라이드 이온 통로로 작용한다. 그리고 억제성 신경 전달물질인 GABA에 의해서 활성화 된다.<sup>2</sup> GABA<sub>B</sub> 수용체는 bicuculline에 영향을 받지 않으며 baclofen에 의해서 자극을 받는 G 단백질과 연계된 수용체이다.<sup>3</sup>

셋째는 GABA<sub>C</sub> 수용체로 이는 bicuculline과 baclofen 모두에 반응하지 않는 수용체<sup>4</sup>로 속요성의 음이온 통로와 연관성이 있으나 BZ같은 GABA<sub>A</sub> 수용체의 전형적인 조절제와는 연관성이 없다고 알려져 있다.<sup>5</sup> 넷째로는 GABA<sub>D</sub> 수용체가 있다.<sup>6</sup> 이 수용체는 태아의 간뇌에 있는 ionotropic 수용체로 GABA<sub>A</sub> 및 GABA<sub>B</sub> 수용체 길항제와 반응하지 않으나 GABA<sub>A</sub> 및 GABA<sub>B</sub> 수용체 효능제(agonist)에는 반응하는 것으로 밝혀졌다. 현재 4가지 GABA 수용체 중에서 GABA<sub>A</sub> 수용체의 이상이 불안장애와 연관성이 있다고 알려져 있다.

**GABA<sub>A</sub>-benzodiazepine receptor**

1950년대 중반 BZ가 임상적으로 사용되면서 그 작용기전을 알기 위한 여러 연구가 진행되어 왔으며, 그 결과 1974년도에 Roche의 연구자들에 의해서 BZ이 GABA를 특이적으로 강화시킨다는 것이 밝혀졌다. 1977년에는 BZ이 중추신경계의 특정 결합 부위와 상호작용한다는 것이 이 부위가 GABA<sub>A</sub> 수용체 복합체의 한 부분임이 밝혀졌다.<sup>7</sup> 이후 그 수용체 복합체가 1987년에 클로닝되었으며,<sup>8</sup> 1994년에는 전자현미경으로 그 수용체가 가시화되었다.<sup>9</sup> GABA<sub>A</sub>-BZ 수용체 복합체가 Fig. 1에 기술되어 있다.

클로닝에 의해 밝혀진 GABA<sub>A</sub> 수용체는 alpha( $\alpha$ ), beta( $\beta$ ), gamma( $\gamma$ ) 등의 subunit로 이루어진 펜타머 구조를 가지고 있으며, 각 subunit는 네 곳의 막투과 영역(transmembrane domains)을 가지고 있다. Subunit의 각

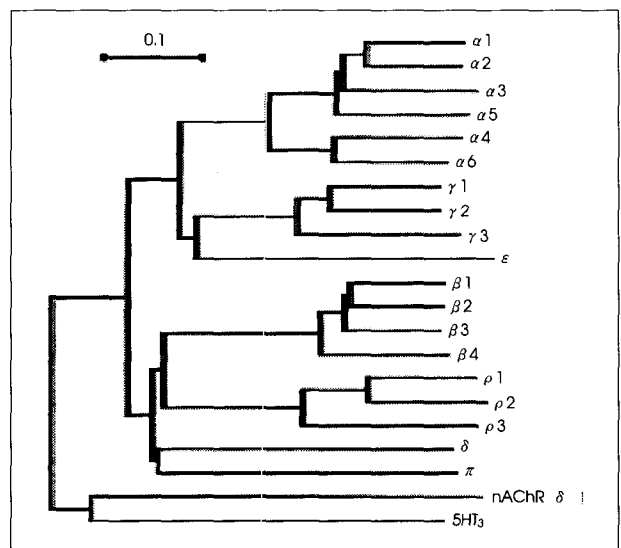


**Fig. 1.** The most important and most prevalent GABA<sub>A</sub>-BZ receptor in the brain is made up from  $\alpha 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\gamma 2$  subunits, encoded by the same cluster of genes on chromosome 5.

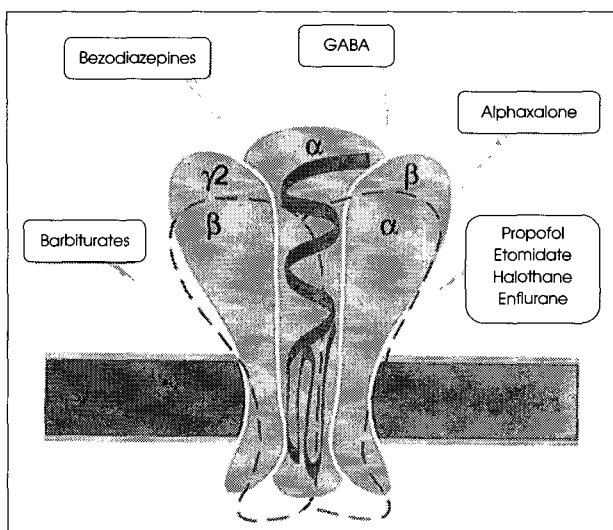
종류마다 여러 가지의 subunit를 가지고 있어, 6가지의  $\alpha$ , 4가지의  $\beta$ , 3가지의  $\gamma$ 와 여러 가지가 있다.  $\alpha$  또는  $\beta$  subunit만으로도 클로라이드 통로를 형성할 수 있으나, 이는 GABA에 대한 반응이 미비하고  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  등의 중요한 세 가지 주요 subunit 모두가 포함되는 것이 정상적인 생리 및 약리기능을 갖는데 꼭 필요하다. 중추신경계 내 여러 부위의 각기 다른 지역의 GABA<sub>A</sub> 수용체는 각기 다른 subunit 조합을 가지고 있어 이에 따른 다른 약리적 특성을 보이게 된다. 뇌의 여러 지역에서 mRNA를 분석한 결과 GABA<sub>A</sub> 수용체를 이루는 5개의 subunit를 encode하는 유전자는 현재까지 적어도 19개가 되는 것으로 알려져 있다(Fig. 2).<sup>10</sup> 따라서 GABA<sub>A</sub>-BZ 수용체 복합체는 5개의 subunit가 세포막을 가로질러 중심 구멍(central pore)을 중심으로 장미처럼 배열되었으며 이것은 클로라이드와 다른 음이온을 통과시킨다. 이 수용체 복합체에서 GABA는  $\alpha$ 와  $\beta$  subunit로 이루어진 곳에 결합하며, 그 상호작용에 의해 클로라이드 이온 통로가 열린다. BZ에 대한 감수성은  $\gamma$  subunit가 있어야만 나타나는 것으로 보아 BZ 수용체는  $\alpha$ 와  $\gamma$  subunit 구조에 위치하고 있는 것으로 추정된다. GABA와 BZ 이외에도 barbiturate, halothane 같은 마취제와 neurosteroid 같은 다른 정신활성 물질도 이 수용체 복합체에 결합할 수 있으며 그 결과 클로라이드 통로를 열 수 있다(Fig. 3).

**GABA<sub>A</sub>-BZ 수용체의 신경약리**

GABA는 전술한 바와 같이 중추신경계에서 주된 억제성 신경전달물질이다. 전기생리학적 연구에 의하면, BZ는



**Fig. 2.** Dendrogram depicting the relatedness of amino acid sequences between GABA<sub>A</sub> subunits.



**Fig. 3.** Scheme of the GABA<sub>A</sub> receptor and its major drug-binding site.

척수, 시상하부, 해마 흑색질, 소뇌피질 및 대뇌피질을 포함한 신경축의 모든 단계에서 GABA성 억제제를 증진시킨다. BZ는 막의 과분극을 일으킴으로써 GABA성 시냅스 억제제의 효율성을 증가시키고, 이는 다시 뇌의 여러 부위에 있는 결정적으로 중요한 신경세포의 흥분 속도(firing rate)를 저하시킨다. 그러나 BZ가 GABA를 대체할 수는 없다. 즉, GABA 수용체에 직접 작용하거나 이에 연결된 클로라이드 이온 통로를 직접 개방하는 것이 아니라, 이에 대한 GABA의 효능을 증대시킨다. BZ과 GABA의 상호작용에 의해 클로라이드 이온 투과성이 증가하는 것은 통로 개방의 빈도가 증가하는 형태로 일어난다. 이는 GABA 수용체에 대한 GABA의 친화력 증가에 기여한다. 달리 표현하면, BZ 수용체 리간드는 직접 이온 통로를 열지 않고 GABA의 수용 능력을 조절함으로써 이온 통로를 열도록 하고, 결국은 그것의 억제성 효과를 나타낸다고 볼 수 있다. 즉 BZ은 이온 통로를 여는데 필요한 GABA의 농도를 낮추는 독특한 방식으로 GABA의 효율성을 향상시키는 역할을 한다. BZ의 BZ 수용체의 결합은 GABA<sub>A</sub>-BZ 수용체 복합체를 allosteric하게 변화시켜 GABA성 억제 효과를 일으키게 한다. 따라서 BZ은 GABA를 증진시키면서 클로라이드 이온 통로를 직접 열수 있는 barbiturates, chloral hydrate, chlormethiazole 및 ethanol과 같은 약물과는 크게 다르다. 과용량시에 치명적일 수 있는 이런 약물들의 특성은 클로라이드 통로에 대한 직접적인 작용을 반영한다고 볼 수 있다. 상대적으로 BZ은 좀더 안전한데 아마도 인간의 실제적 뇌는 타고난 GABA성 효과에 의해 얻을 수 있는 수준 이상으로 억제시키지 않기 때문으로 여겨진다.

BZ 수용체는 각기 다른 BZ계 약물과 비-BZ 약물에 대

한 친화력의 비교에 의거한다. 수용체 리간드에 대한 결합 친화성이 다른 것은 subunit 구성이 다르기 때문이다. 현재 3가지가 보고되고 있는데, 첫째는 BZ<sub>1</sub>(omega 1) 수용체이다. BZ<sub>1</sub> 수용체를 활성화시키는 물질은 α1 subunit로 구성된 GABA 수용체에 높은 친화력을 보이며 α3 subunit로 구성된 수용체에는 낮은 친화력을 보인다. 이 수용체는 소뇌 및, 대뇌의 여러 BZ 결합 부위에 많이 분포되어 있고, BZ의 항불안 및 진정 수면 작용을 매개한다. 둘째는 BZ<sub>2</sub>(omega 2) 수용체이다. 이는 주로 척수 등에 많이 분포하며 BZ의 근육이완 효과를 매개한다. 셋째는 BZ<sub>3</sub>(omega 3) 수용체로 신장에 많이 분포하고 있고 항불안 효과는 불분명하다.<sup>9,10</sup>

한편, BZ 수용체 리간드는 현재 세가지 형태가 있다. 첫째는 효능제로 BZ가 대표적인 약물로 항불안 효과와 항경련 효과를 나타낸다. 또한 zopidem 및 관련 imidazopyridine은 BZ1(omega 1) 수용체에 선택적인 효능제이다. 둘째는 길항제로(antagonist) BZ 합성 유도체인 flumazenil이 대표적이다. 이는 BZ과 zopidem의 작용을 차단하지만 barbiturate, meprobamate 및 ethanol의 작용은 길항하지 않는다. 셋째는 역효능제(inverse agonist)이다. BZ 역효능제는 BZ 수용체에 결합하지만 전형적인 BZ 수용체 효능제와 반대 효과를 갖는 약물의 발견과 함께 시작되었다. 역효능제는 GABA가 GABA 수용체에 결합하여 클로라이드 통로를 개방하는 것을 감소시키며, 자극제, 불안유도제(anxiogenic), 경련유발(proconvulsant) 효과가 있다고 알려져 있다. BZ 수용체 길항제, 특히 flumazenil은 효능제와 역효능제 모두의 기능을 차단한다. 게다가, 부분 효능제(partial agonists)와 부분 역효능제(partial inverse agonists)의 최근 발견은 BZ 수용체가 상이한 작용으로 중재함을 보여주고 있다(Fig. 4와 Table 1).

인간에서 진화적으로 어떻게 BZ 수용체가 GABA<sub>A</sub> 복합체에 한 부분으로 작용하는가에 대한 설명들이 있어 왔다. 첫 번째 가설은 진화적으로 인간의 뇌가 불안을 조절하는데 필수적이고 그리고 뇌 자체에서 불안을 경감시키는 물질(endogenous agonist)를 생성한다는 것이다.<sup>12</sup> 불안 상태와 불면증은 이런 물질 생성의 어려움의 결과일 수 있고, 따라서 다른 결핍성 질환처럼 지속적이고 장기적인 보충 치료가 필요하다. 따라서 내인성 효능제를 분리하려는 시도가 있어 왔다. 흥미로운 것은 BZ이 처음 실험실에서 합성되기 이미 오래 전에 사망하여 파라인으로 보존하고 있는 사람의 뇌에서 발견되었다는 것이다.<sup>13</sup> 내인성 BZ 효능제(endozapines)이 드문 질환인 idiopathic recurrent stupor<sup>14</sup>와 hepatic encephalopathy<sup>15</sup>에서 발견되었다. 또

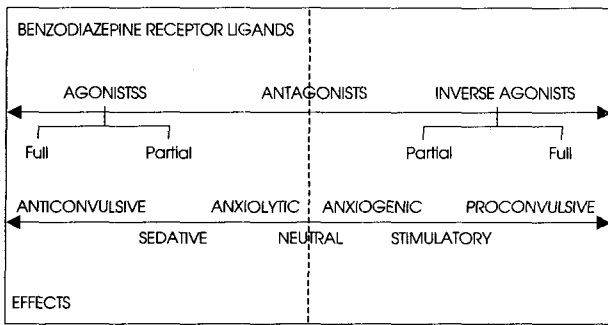


Fig. 4. The benzodiazepine receptor mediates a spectrum of actions, via a range of ligands, including full and partial agonists and inverse agonists.

Table 1. Pharmacological significant binding sites on GABA<sub>A</sub> receptors

Site	Agonists	Antagonists	Inverse agonists
GABA	GABA Muscimol	Bicuculline	
Benzodiazepine	Diazepam	Flumazenil	$\beta$ -carbolines
Barbiturate	Pentobarbital		RO-15-4513
Convulsant	Picrotoxin Pentylenetetrazole		
Neuroactive steroid	3 $\alpha$ and 5 $\alpha$ -THP	DHEA-S	

THP : tetrahydroprogesterone

DHEA-S : dehydroepiandrosterone sulfate

다른 설명으로는 자연에 존재하는 BZ가 있으며, 이는 *Aspergillus fungi*로 이를 섭취한 인간의 뇌에 자연스럽게 저장되고 이로 인해 BZ 수용체가 발전해왔으며 항불안효과의 유익함을 얻을 수 있게 되었다는 설명도 있다. 한편, 내인성 역효능제의 활성을 매개하는 완전히 다른 목적의 BZ 수용체가 존재한다는 것 역시 가능하다. 이런 역효능제는 뇌의 각성을 적정수준으로 유지하고, 만약 감소하면 수면을 일으킨다. 내인성 BZ 수용체 리간드를 발견하는 과정에서 역효능 효과가 있는 몇 가지 물질이 소개 되었다. 초기에 소개된 물질은 ethyl- $\beta$ -carboline-3-carboxylate( $\beta$ -CCE)로 뇌의 수용체에 직접 작용하여 불안을 유발시키는 첫 물질이었다.<sup>16</sup> 그러나  $\beta$ -CCE는 나중에 내인성이 아니고, 추출 과정에서 형성되는 것으로 밝혀졌다. 이외에 tribulin<sup>17</sup>이라고 불리는 또 다른 물질은 소변에서 발견되었고, 그 농도는 불안이 증가되는 모든 상황에서 상승된다고 보고되고 있다. 예를 들어, 외상 후 스트레스 장애와 알코올 금단에서 증가한다. 그러나 그 구조는 아직 밝혀지지 않았으며, 아직은 불확실하다. 세 번째 가설로는 내인성 BZ 수용체 리간드는 없고, 단지 결합 부위는 아마도 BZ의 최대의 효과나 탈감작의 속도를 변화시키는 GABA 기능을 미세하게 조절하는 특정 단백질 구조라는 것이다.

최근 BZ 수용체 스펙트럼이 고정된 것이 아니라 아마도 여러 종류의 subunit 발현의 결과로서 약물이 결합하지만 효과가 없는 결정점(set-point)이 움직일 수 있다는 것이 제안되고 있다. 결정점의 이동에 의해서 BZ 수용체 효능제에 내성이나 의존이 생길 수 있고, 알코올, 불안 소인, 공황장애, 스트레스 반응에서 보이는 민감도가 다를 수 있다. 이러한 결정점은 유전적으로 결정되며 특히 subunit 발현에 따라 달라질 수 있다고 보고되고 있다.<sup>9,10</sup>

GABA<sub>A</sub>-BZ 수용체와 불안장애

불안장애가 BZ 수용체 이상에 의해 초래된다는 증거가 여러 약물 연구와 뇌영상 연구에서 리간드로 BZ 수용체 길항제인 flumazenil을 이용한 여러 연구에서 보고되고 있다. 공황장애 환자에게 flumazenil 2 mg을 정맥주사 하였을 때 뇌의 BZ 수용체 중 반절 이상이 점유되었고, 이 때 대부분 환자에서 공황발작이 유발되었으나 대조군에서는 그 효과가 없었다는 연구 결과들이 있다.<sup>18-21</sup> 이는 공황장애가 역효능제의 작용 때문이 아니라는 명백한 증거이다. 왜냐하면 flumazenil의 불안유발 효과는 내인성 효능제의 대치를 반영하고 있으며, 이런 효과가 단지 환자들에서만 나타났기 때문이다. 다른 가설로는 BZ 수용체의 결정점이 역효능제 방향으로 이동하여, flumazenil을 미약한 역효능제로 작용하고 불안을 유발하게 한다는 것이다. 더욱이 연구에서 완전한 효능제를 주사 하였을 때 flumazenil을 주사한 공황 장애 환자에서 그 증상이 감소되었다. GABA<sub>A</sub>-BZ 수용체 이상은 심한 삽화성 불안에서 특적이며 좀 더 현저하다고 알려져 있다.

불안장애에 대한 뇌영상 연구 특히 PET와 SPECT 연구를 통해서 인간의 뇌에서 GABA<sub>A</sub>-BZ 수용체 복합체를 측정하는 것이 가능하여졌다. 최근 연구에서 PET는 <sup>11</sup>C를 이용하여 방사성 표지한 flumazenil을 이용하여 뇌의 GABA<sub>A</sub>-BZ 수용체 결합을 측정하고 있다. 지금까지 이런 연구들의 주요 결과는 대조군과 비교하여 공황장애가 있는 환자에서 전체 뇌의 BZ 수용체 부위에 결합하는 flumazenil의 상당한 전반적인 감소가 있음이 보고되고 있다.<sup>22</sup> <sup>123</sup>I-iomazenil을 이용한 SPECT 연구 역시 뇌에서 BZ 결합 부위의 유사한 감소가 보고되고 있다.<sup>23</sup> 뇌의 부위별로 보면 측두엽에서 BZ 결합의 국소적인 감소가 범불안장애에서 보고되었으며,<sup>24</sup> 공황장애에서 전두엽,<sup>25-27</sup> 측두엽,<sup>25-26</sup> 해마,<sup>28</sup> 후두엽<sup>29</sup>에서 감소된 BZ 결합이 보고 되었다. 이런 결과는 불안 장애가 신경억압 과정이 결핍되어 일어난다는 생각과 일치한다. 또한 orbitofrontal과 측두엽, insula 부위에서 나타나는 BZ 결합의 현저한 감소는 인간의 불안

경험과 관련이 있는 것으로 여겨진다.

중추신경계의 GABA는 인지처리 과정 특히 기억과 많은 연관성이 있다. 신체 및 동물연구에서 BZ 수용체 효능제가 기억 형성을 손상시킨다는 보고가 있다. 이와 반대로 GABA 기능을 경감시키는 약물들은 기억을 증진시킬 수 있다. 있다. 불안을 경험하거나 기억의 형태로 연상되는 조건화된 불안 반응은 GABA 기능의 억제로 인하여 올 수 있다고 추론될 수 있다. 또한 GABA 기능을 올리는 것은 불안 경험 및 혐오 강화를 억제함으로써 항불안 효과가 있을 수 있다. 외상 후 스트레스 장애 등에서 일어나는 외상성 기억은 사건 당시의 정서 및 높은 각성 상태뿐만 아니라 사건의 재경험시 일어나는 부정적 강화로 인해 깊이 암호화되어 기억된다. 이후 불안은 공황발작 이후 나타나는 광장공포증이나 개에 물린 이후처럼 도피와 회피 행동을 빠르고 강하게 학습하게 만든다. 그 증거로는 ECT가 임상적으로 사용되기 이전에 경련성 약물로서 penthyleneetetrazol을 사용한 것을 들 수 있다. Penthyleneetetrazol은 GABA<sub>A</sub> 수용체 기능을 차단함으로써 작용하고 임상적으로 사용 시 극도의 불안, 외상성 기억 및 극도의 회피 행동을 유발하는 것을 볼 수 있다.<sup>30</sup>

현재 뇌에서 가장 중요하고 가장 미세한 GABA<sub>A</sub>-BZ 수용체는  $\alpha_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\gamma_2$  sub-units로 구성되어 있고, 5번 염색체의 동일한 유전인자 클러스터에 의해 encode된다. 한편, 이런 subunit의 기능을 밝혀냄으로써 해서 GABA<sub>A</sub>-BZ 수용체 복합체의 특성을 밝혀 왔다. 이는 동물실험에서 유전자 삭제에 의한 knock-out 유전자를 변형하는 knock-in 기법을 사용하여 여러가지 subunit이 결합된 GABA<sub>A</sub>-BZ 수용체를 만드는 것이 가능하여졌다. Mohler 등<sup>31</sup>은  $\gamma_2$  subunits 유전자를 knock-out하여  $\gamma_2$  subunit의 절반밖에 없는 실험쥐가 만들어졌고 이 실험쥐들은 BZ에 민감도가 더 낮았다. 또한 높은 경계심과 불안 증상을 나타냈다. 따라서 이런 모델은 불안장애의 약리적 및 행동적 특성과 유사한 특성 불안의 유전적 모델을 나타낸다고 볼 수 있다.<sup>32</sup>  $\beta_3$  subunits의 유전자가 knock-out 되면, 이런 실험쥐들은 과행동 및 운동실조, 자발성 경련이 있게 된다. 또한 마취제(halothane, enflurane, etomidate, benzodiazepine, midazolam 등)에 감소된 민감도를 보인다. 이는 마취제의 효과가  $\beta_3$  subunit로 구성된 GABA<sub>A</sub>-BZ 수용체를 통하여 나타난다는 것을 의미한다. Knock-in 기법을 통해서  $\alpha_1$  subunit 유전자가 변형되어 BZ에는 반응하지 않지만 GABA에는 반응하는 실험쥐가 만들어졌다. 이런 실험쥐들은 BZ의 진정 효과는 나타나지 않으나 항불안, 항경련 및 수면 작용은 나타났다.<sup>33,34</sup> 다른 유전자 변형을 통해서  $\alpha_3$

가 아니라  $\alpha_2$  subunit가 변형될 때 항불안 효과가 소실되었다.  $\alpha_2$  subunit가 변연계에 많이 편중되어 분포되어 있어 불안에 대한 변연계의 GABA 회로의 역할을 나타낸다. 향후에도 여러 subunit의 기능에 대한 연구를 통해서 특정한 효과가 있는 BZ 예를 들어 진정작용이 없는 항불안제로서  $\alpha_2$  또는  $\alpha_3$  효능제, 기억을 증진시키는 주로 해마에서만 작용하는  $\alpha_5$  역효능제 같은 아형에 따른 선택적인 약물이 개발될 수 있을 것이다.<sup>35</sup>

## 결론

BZ는 포유류의 뇌에서 GABA<sub>A</sub>-BZ 수용체 복합체의 특정 수용체 부위에 작용하고, 이러한 수용체의 아형은 여러 약물들의 서로 다른 작용을 매개한다. 이러한 BZ 수용체의 이상은 일부 불안장애의 기저에서 작용하고 있다. 특히 최근의 뇌영상학 및 분자 생물학적 연구를 통해서 불안장애에서 GABA<sub>A</sub>-BZ 수용체의 역할에 대한 많은 연구 결과들이 있으며, 불안의 병태생리에서 GABA 체계의 중요성이 확실하다고 여겨진다. 또한 GABA<sub>A</sub>-BZ 수용체의 subunit의 유전적 연구를 통해서 특정 수용체에 작용하면서 불필요한 부작용이 나타나지 않으나 항불안 효과가 있는 약물들이 개발될 수 있을 것이다. 또한 이런 연구를 통해서 BZ의 내성, 의존성, 금단 기전에 대한 중요한 단서를 제공하게 될 것이다.

**중심 단어** : GABA<sub>A</sub> · Benzodiazepine · 수용체 · 불안장애.

## REFERENCES

1. Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC. Molecular neuropharmacology: A foundation for clinical neuroscience. McGraw-Hill;2001. p.327-338.
2. Mcdonald RL, Olsen RW. GABAA receptor channels. Annu Rev Neurosci 1994;17:569-602.
3. Hill DR, Bowery NG. <sup>3</sup>H-baclofen and <sup>3</sup>H-GABA bind to bicuculline-insensitive GABAB sites in rat brain. Nature 1981;290:149-152.
4. Drew CA, Johnston GAR, Weatherby RP. Bicuculline-insensitive GABA receptors: Studies on the binding of baclofen to rat cerebellar membranes. Neurosci Lett 1984;52:317-321.
5. Johnston GAR. GABAC receptors: relatively simple transmitter-gated ion channels? Trends Pharmacol Sci 1996;17:319-323.
6. Sato K, Momose-Sato Y, Hirota A, Sakai T, Kamino K. Optical studies of the biphasic modulatory effects of glycine on excitatory postsynaptic potentials in the chick brainstem and their embryogenesis. Neuroscience 1996;72:833-846.
7. Haefely WE. Central action of benzodiazepines: general introduction. Br J Psychiatry 1978;133:231-238.
8. Schofield PR, Darlison MG, Fujita N. Sequence and functional expression of the GABA receptor shows a ligand-gated receptor superfamily. Nature 1987;328:221-227.
9. Nayeem N, Green TP, Martin JL. Quaternary structure of the native GABA receptor determined by electron microscopic image analysis. J Neurochemi 1994;62:815-818.
10. Rudolph U, Mohler H. Analysis of GABA<sub>A</sub> receptor function and

- dissection of the pharmacology of benzodiazepines and general anesthetics through mouse genetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004; 44:475-498.
11. Barnard EA, Skolnick P, Olsen RW, Mohler H, Sieghart W, Biggio G. International Union of pharmacology XV. Subtypes of gamma-aminobutyric acid (A) receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function. *Pharmacol Rev* 1998;50:291-313.
  12. Nielsen M, Braestrup C, Squires RF. Evidence for a late evolutionary appearance of brain-specific benzodiazepine receptors: an investigation of 18 vertebrate and 5 invertebrate species. *Brain Res* 1978;141:342-346.
  13. Sangameswaran L, Fales HM, Friedrich P. Purification of a benzodiazepine from bovine brain and detection of benzodiazepine-like immunoreactivity in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1986;83:9236-9241.
  14. Tinuper P, Montagna P, Plazzi G. Idiopathic recurring stupor. *Neurol* 1994; 44:621-625.
  15. Cossal JA, Hayes PC, Carroll RE. Benzodiazepine-like substances and hepatic encephalopathy implications for treatment. *CNS Drugs* 1997;8:91-101.
  16. Braestrup C, Nielsen M, Olsen CE. Urinary and brain beta-carboline-3-carboxylates as potent inhibitors brain benzodiazepine receptors proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 1980; 77:2288-2292.
  17. Hucklebridge F, Doxyle A, Pang F. Regional and molecular separation of the four bioactivities of tribulin. *Neurosci Lett* 1998;240:29-32.
  18. Nutt DJ, Glue P, Lawson CW. Flumazenil provocation of panic attacks: evidence for altered benzodiazepine receptor sensitivity in panic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:917-925.
  19. Woods SW, Charney DS, Silver JM. Behavioural, biochemical, cardiovascular responses to the benzodiazepine receptor antagonist flumazenil. *Psych Res* 1991;36:115-127.
  20. Maddock RJ. Acute effects of low dose flumazenil in panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:258-261.
  21. Strohle A, Kellner M, Holsboer F. Behavioural, neuroendocrine and cardiovascular response to flumazenil: no evidence for altered benzodiazepine sensitivity in panic disorder. *Biol Psychiatry* 1999;45:321-326.
  22. Malizia AJ. what do brain imaging studies tell us about anxiety disorders? *J Psychopharmacol* 1999;13:372-378.
  23. Malizia AJ, Cunningham AJ, Bell CM. Decreased brain GABA-benzodiazepine receptor binding in panic disorder: preliminary results from a quantitative PET study. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:715-720.
  24. Tiihonen J, Kuikka J, Rasanen P. Cerebral benzodiazepine receptor binding and distribution in generalized anxiety disorder: a fractal analysis. *Mol Psychiatry* 1997;6:463-471.
  25. Schlegel S, Steinert H, Bockish A, Hahn K, Schloesser R. Decreased benzodiazepine receptor binding in panic disorder measured by lomazenil SPECT. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1994;224:49-51.
  26. Kaschka W, Feistel H, Ebert P. Reduced benzodiazepine receptor binding in panic disorders measured by iomazenil study. *J Psychiatr Res* 1995;29:427-434.
  27. Kuikka JT, Pitkanen A, Lepola U, Partanen K, Vainio P. Abnormal regional benzodiazepine receptor uptake in the prefrontal cortex in patients with panic disorder. *Nucl Med Comm* 1995;16:273-280.
  28. Bremner J, Innis RB, Southwick SM, Staiv L, Zoghbi S. Decreased benzodiazepine receptor binding in prefrontal cortex in combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 2000b;157:1120-1126.
  29. Goddard A, Mason GF, Alnai A. Reductions in occipital cortex GABA levels in panic disorder detected with 1-H-magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:556-561.
  30. Kalueff A, Nutt DJ. Role of GABA in memory and anxiety. *Depress Anxiety* 1997;4:100-110.
  31. Vicini S, Ortinski P. Genetic manipulation of GABA<sub>A</sub> receptor in mice make inhibition exciting. *Pharmacol Ther* 2004;103:109-120.
  32. Crestani F, Forez M, Baer K. Decreased GABA-receptor clustering results in enhanced anxiety and bias for threat cues. *Nat Neurosci* 1999;2:833-839.
  33. Rudolph U, Crestani F, Benke D. Benzodiazepine actions mediated by specific gamma-aminobutyric acid (A) receptor subtypes. *Nature* 1999; 401:796-800.
  34. Tobler I, Kopp C, Deboer T. Diazepam-induced changes in sleep: role of the  $\alpha 1$  GABA receptor subtype. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 2001;98:6464-6469.
  35. Low K, Crestani F, Keist R. Molecular and neuronal substrate for the selective attenuation of anxiety. *Science* 2000;290:131-134.