

# Bipolar Bozukluk ve Şizofreni Genetiğindeki Sorunların Giderilmesinde Endofenotip Yaklaşımının Yeri

Dr. Suzan ÖZER<sup>1</sup>, Dr. Yavuz AYHAN<sup>2</sup>, Dr. Aylın ULUŞAHİN<sup>3</sup>

## ÖZET

Moleküler genetikteki ilerlemelere rağmen, bipolar bozukluk (BP) ve şizofreniden (Ş) sorumlu genler belirlenememiştir. Bunun nedenleri arasında fenotip tanımlamaları ile ilgili sorunlar ve hastalıkların kalıtım kalıpları ile ilgili farklı mekanizmalar sayılabilir. Fenotip tanımlamaları ile ilgili sorunların aşılabilmesi ve risk artırıcı ya da koruyucu etkisi bulunan genlerin belirlenmesi için endofenotip yaklaşımı önerilmektedir. Eşik-altı yatkınlık göstergeleri olarak tanımlanabilecek endofenotipler, hasta olma durumundan bağımsız olarak genetik alt yapıyı anlamayı kolaylaştırabilirler. Endofenotip yaklaşımında BP ve Ş tanılarında kıyasla, patofizyoloji ve genetik etioloji ile daha yakından ilişkili, daha basit genetik temelleri olan ve daha iyi tanımlanmış fenotiplerin bulunması amaçlanmaktadır. Endofenotipler kalıtsal nörofizyolojik, nöropsikolojik, bilişsel, nöroanatomik, biyokimyasal ya da endokrinolojik özellikler olabilir. Ancak i. hastalıkla ilişkili olması, ii. hasta olmayan aile bireylerinde genel toplumdan daha yüksek oranda görülmesi, iii. genel toplumda belli bir oranda bulunması ve iv. hastalık durumundan bağımsız (trait marker) olması gereklidir. Endofenotip yaklaşımı çok genli/çok etkenli hastalıklar olan BP ve Ş'de genotip-fenotip arasındaki yordayıcı ilişkiyi ve genetik analizlerin gücünü artırmak dışında, sınıflandırma sistemlerinin ve tanı kategorilerinin yeniden şekillendirilebilmesini ve hayvan modellerinin geliştirilmesini sağlayabilir. Bu yazıda BP ve Ş ile ilgili genetik çalışmalarda endofenotip yaklaşımına gereksinim yaratan öğeler ve öne sürülen aday endofenotipler gözden geçirilerek, her iki hastalıkta bu yaklaşım ile saptanabilen bulgular aktarılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Şizofreni, bipolar bozukluk, psikogenetik, biyolojik gösterge, niceliksel özellik

## SUMMARY: The Utility of an Endophenotype Approach in Overcoming the Difficulties in Bipolar and Schizophrenia Genetics

Despite the progress in molecular genetics, the genes responsible for the development of bipolar disorder (BPD) and schizophrenia have not yet been identified. This failure can be attributed to an ambiguous phenotypic description and several variations in the genetic transmission of these diseases. There is a growing consensus that an endophenotype approach may be utilized to overcome the difficulties regarding the phenotypic description and facilitate the identification of the susceptibility or protective genes. The endophenotypes which can be defined as subclinical vulnerability markers may assist in the identification of the genetic underpinnings of psychiatric disorders regardless of the disease status. This approach may provide well-defined phenotypes having a stronger relationship with the pathophysiology and genetic etiology than with the diagnostic categories themselves. An endophenotype may be an inherited neurophysiological, neuropsychological, cognitive, neuroanatomical, biochemical or endocrinological trait. Nevertheless, it must be 1) associated with illness, 2) present in nonaffected family members at a higher rate than in the general population, 3) present within the normal population to a lesser extent and 4) state-independent. Besides increasing the power of genetic analysis in BPD and schizophrenia, an endophenotype approach may help in reshaping the classical nosological systems and diagnostic categories. Lastly, it may have additional use in psychiatry, including the development of suitable animal models for these disorders. In this article, the rationale for the use of endophenotypes in genetic studies of BPD and schizophrenia is discussed and the proposed candidate endophenotypes for both disorders are reviewed.

**Key Words:** Schizophrenia, bipolar disorder, psychogenetics, biological marker, quantitative trait

<sup>1</sup>Doç., <sup>2</sup>Araş. Gör., <sup>3</sup>Prof., Hacettepe Ü Tıp Fak., Psikiyatri AD., Ankara.

## GİRİŞ

Genetik hastalıkların çoğunda etiyolojiden sorumlu tek bir gen mutasyonu bulunmamaktadır. Bu hastalıklardan bazılarında, her biri küçük etkili farklı genlerin etkileşimi söz konusudur. Daha ötesi, genetik ve çevresel etkenlerin birlikte rol oynadığı düşünülmektedir.

Çok etkenli genetik hastalıklarda genlerin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılan iki temel moleküler yaklaşım vardır: Pozisyon ve aday gen yaklaşımları. Pozisyon yaklaşımı bir ailede hastalığın dağılımının tek bir genin etkisini yansıttığını varsaymaktadır. Örneklem yeterince geniş ve homojen ise, karmaşık bir genetik ardalana rağmen, tek genin etkisi ayırt edilebilir (Braff ve Freedman 2002). İkinci yaklaşımda ise hastalığın biyolojisi ile ilgili varsayımlardan yola çıkarak ilgili aday genlerde mutasyon belirlenmeye çalışılır (Souery ve ark. 2001).

Her iki yaklaşım da bugüne kadar ruhsal bozuklukların genetik alt yapısını açıklığa kavuşturamamıştır. Başarılı olunamamasının nedenleri, fenotip tanımlamadan kaynaklanan sorunlar ve hastalığın aktarımında rol oynayabilecek farklı genetik mekanizmalardır. Son yıllarda, hastalığın ortaya çıkmasında etkisi bulunan genlerin belirlenmesi için farklı yaklaşımlar gerektiği düşünülmektedir (Lenox ve ark. 2002, Braff ve Freedman 2002). Bu bağlamda "endofenotip" yaklaşımının, moleküler biyolojik yöntemleri daha etkin bir şekilde kullanmayı sağlayarak ruhsal bozuklukların genetik temellerini anlamayı kolaylaştıracağı öne sürülmektedir (Gottesman ve Gould 2003).

Bu yazıda öncelikle çok genli/çok etkenli hastalıklar olan Bipolar Bozukluk (BP) ve şizofreni (Ş)'de fenotip belirleme ile ilgili sorunlar, genotip-fenotip arasındaki ilişkiyi açıklayan genel modeller ve psikozda yelpaze (spectrum) modeli özetlenmekte, daha sonra genetik çalışmalarla ilgili sorunları aşmak için önerilen endofenotip yaklaşımı, bu yaklaşıma gereksinim oluşturan öğeler ve her iki hastalığı endofenotip adayları gözden geçirilmektedir. Yararlanılan kaynaklara, 1966-2003 Medline veri tabanı taranarak ulaşılmıştır. Ş ve BP'deki endofenotip adaylarının bir arada aktarıldığı ve ortak bulguların gözden geçirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Tarama yapılırken kullanılan anahtar sözcüklerin Türkçe karşılıkları şunlardır: Psikiyatri genetiği, genetik analiz, endofenotip, niceliksel özellik, biyolojik

gösterge, eşik-altı özellikler, ara fenotipler.

## RUHSAL BOZUKLUKLARDA FENOTİP BELİRLEME İLE İLGİLİ SORUNLAR

Moleküler araştırmalar, çalışılan fenotipin varlığı ve yokluğunu temel alır. Hastalık tanısının kesin olmasının yanı sıra, hastalık olmaması durumunun da net olarak belirlenmesi bu çalışmaların esasını oluşturur. Ancak ruhsal hastalıkların doğası, çok kesin olarak tanı koymaya ve hastalığın ileride de gelişmeyeceğini söylemeye uygun değildir. Ruhsal hastalıkların genetik çalışmalarda taraf tutmaya yol açan özellikleri: 1) belirti ve bulgularının önemli kısmının ilgili hastalığa özgü olmaması 2) tanı koymada kullanılan standart ölçütlerin zaman içinde değişebilmesi, 3) ölçütlerin geçerliklerini ölçecek araçların bulunmaması, 4) hastalıkların başlangıç yaşının değişken olması ve ileri yaşlarda başlayabilmesi, ancak ileri yaş gruplarında yapılan çalışmalarda erken ölümlerin olması. Bu nedenlerle, klinik tanıya göre yapılan fenotip belirlemelerinin geçerliliği düşüktür ve bu şekilde tanımlanan fenotipler altta yatan genetik temeli tam olarak yansıtmayabilir (Stoltenberg ve Burmeister 2000).

Özet olarak, hem ruhsal fenotiplerin sadece klinik belirtilere dayanarak tanımlanması hem de ruhsal hastalıkların seyir özelliklerinin değişken oluşu, hastalıkla ilgili genlerin belirlenebilmesini güçleştirmektedir.

Bunun dışında genetik yapının karmaşıklığı; yani, 1) farklı genlerin aynı fenotipe neden olabilmesi, 2) aynı genin farklı fenotiplere neden olabilmesi, 3) genetik yapıdan bağımsız olarak benzer fenotipler ortaya çıkabilmesi, 4) farklı genlerin bir arada bulunması durumunda ruhsal hastalığa yatkınlığın ve/veya hastalık tipinin değişik olabilmesi, 5) yaşanan çevre ile genetik yapının etkileşmesi gibi durumlar ruhsal hastalık tanıları ile genetik alt yapının bire bir uyum içinde olmasını engelleyebilmektedir.

Ruhsal bozuklukların modern tanımlarının, hastalıkların genetik temelinin tam olarak yansıtmadığını gösteren çarpıcı bir örnek, velokardiyo-fasiyal sendromdur. 22q11 kromozom bölgesinde özgül bir gen eksikliği sonucu oluşan bu hastalıkta, ciddi biliş ve davranış sorunları olmaktadır. Bu kişilere sıklıkla Ş, BP, majör depresyon ya da dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ektanları konduğu bilinmektedir (Swillen ve ark. 1999)

ve farklı çalışmalarda 22q11 bölgesine Ş ve BP için bağlantı gösterilmiştir (Lachman ve ark. 1997, Lasseter ve ark. 1995).

Bu gözlem, bazı genetik bozuklukların sadece bir tanı grubu ile sınırlı olmayan ruhsal hastalıklara yatkınlık oluşturabildiğini ve farklı ruhsal bozuklukların aynı genetik yapıyla bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, ruhsal hastalıkların genetik yapısının incelenmesinde fenotip belirleme ile ilgili sorunlar kadar, genotip-fenotip ilişkileri ile ilgili özelliklerin de irdelenmesi önem taşımaktadır.

### **GENOTİP-FENOTİP ARASINDAKİ İLİŞKİYİ AÇIKLAYAN GENEL MODELLER**

Birçok hastalıkta genetik çalışmalar için ideal bire bir genotip-fenotip ilişkisi yoktur (Merikangas ve Yu 2002). Fenotipin, ilgili genotipin kusursuz bir göstergesi olarak kabul edilemeyeceğini ve aynı genotipin çok farklı fenotiplere yol açabileceğini ya da aynı fenotipin farklı genotiplerden kaynaklanabileceğini, ilk olarak 1909'da Danimarkalı botanikçi Wilhelm Johansen (Gottesman ve Gould 2003) öne sürmüştür. Genden fenotipe giden yol iki şekilde açıklanmaktadır:

1) İlki, Gregor Mendel'in deneylerinden köken alan "tek gen" modelleridir (akt. Kelsoe 2003). Herhangi bir hastalıkta baskın bir gen ya da kromozom bölgesinin ana-babanın yalnız birinden kalıtılması, çocukta hastalığın ortaya çıkması için yeterlidir. Çekinik bir genin ise hem ana hem babadan kalıtılmış olması gereklidir. Eğer gen X kromozomu üzerindeyse hastalık özelliğinin cinsiyete bağlı görülmesi söz konusudur.

Tek gen kalıtımında bile bazı etmenler durumu karmaşıklaştırır. Bunlardan biri, bir hastalık için yatkınlık genini taşıyan bireyde hastalığın ortaya çıkma olasılığını gösteren kalıtsal geçiş oranıdır (penetrance) (Aylsworth 1998). Yatkınlık geni taşıyan bireylerin tümü hastalık fenotipini sergileyip bir sonraki kuşağa aktarıyorsa kalıtsal geçiş oranı bir, yani tam; kendilerinde hastalık belirtileri görülmeyen bireylerden bir sonraki kuşağa kalıtım durumunda ise kalıtsal geçiş oranı tam değil, yani birden düşüktür.

Aynı gen birbirinden tamamen farklı fenotiplere yol açabilirken (pleiotropy), farklı genetik

mutasyonların, aynı klinik özelliğe yol açabilmesi, yani "genetik heterojenite" de mümkündür (Aylsworth 1998). Genetik heterojenite durumunda farklı ailelerde aynı hastalıktan sorumlu farklı kromozom bölgeleri ya da aleller saptanabilir. Bazen de bir fenotipik özellik, genetik olmayan etkenler sonucu ortaya çıkabilir. Bu olgular "fenokopiler" olarak adlandırılırlar. Bu kavramların hepsi tam olarak Mendel modelinden beklenen kalıtım kalıbı özelliklerine uymasa bile, tek gen kalıtımı ile açıklanabilecek bir yapı sergilerler.

2) İkinci kuram, niceliksel (quantitative) ya da çok genli geçişdir (Gershon 2000). İlk kez 1965'te Douglas Falconer'in (akt. Farrer ve Cupples 1998) öne sürdüğü ve çok sayıda gen ve çevresel etkenin bir arada hastalığa neden olduğu "çok etkenli eşik modeli"nden uyarlanmıştır. Bu geçiş şeklinde, söz konusu fenotipik özellik sürekli bir değişkendir ve herbirinin etkisi küçük olan birçok genden kaynaklanmaktadır. "Toplam etkili" niceliksel modelde süreklilik gösteren fenotipin, birçok genin etkisinin birleşmesiyle ortaya çıktığı öne sürülmektedir. "Epistasis" modeline göre ise çok sayıda genin etkileşmesi ile ortaya çıkan etki, her birinin tek tek gösterdiği etkinin toplamından daha fazladır (Goldgar 1998).

Niceliksel model aynı yelpaze üzerinde yer alan, niteliksel (qualitative) olarak farklı fenotipleri de içine alacak şekilde genişletilmiştir (Reich ve ark. 1972). Bu çok eşikli modelde gizli, görünmeyen niceliksel bir fenotipik özelliğin olduğu varsayılır. Her hastalık için farklı kritik eşikler aşıldığında, niteliği farklı fenotipler ortaya çıkar. Bu varsayım, farklı fenotiplerin nicelikle ilişkili olarak sıralandığını öne sürer (Kelsoe 2003). Farklı kritik eşikler aşıldığında, sırası ile Ş, BP I, BP II ve unipolar bozukluklar (UP) ortaya çıkar.

Bu noktaya kadar sözü geçen modellerde, birincil olarak genlerin rolü göz önüne alınmıştır. Ancak, fenotipin ortaya çıkmasında genlerin kendi aralarında olduğu gibi, çevresel etkenlerle özgül etkileşimleri de önem taşır. Etkisi güçlü olan tek bir kromozom bölgesi, farklı çevresel koşullarda nicelik olarak farklı fenotiplere yol açabilir. Başka bir olasılık da hem çok sayıda genin etkileşimi, hem de bunların farklı çevresel etkenlerle bir arada olması ile farklı fenotiplerin ortaya çıkmasıdır (Kelsoe 2003). Çevresel etkenler herhangi bir genin açılımını belirleyebildiği gibi, genotipi de değiştirebilir (Francis ve ark. 1999). Öte

yandan bu ilişkinin tersi de doğrudur; yani genler çevresel etkenlere gösterilecek tepkileri ve dirençci belirlemektedir (akt. Merikangas ve Yu 2002).

## **PSİKOTİK BOZUKLUKLARDA YELPAZE MODELİ SORUNU ÇÖZEBİLİR Mİ?**

Duygudurum bozuklukları için Akiskal'ın (2002) önerdiği bipolar yelpaze terimi, belirti şiddeti ve işlev kaybında göze çarpan farklardan köken almaktadır. Bu değerlendirmeye göre yelpazedeki ögeler BP I, BP II, siklotimi ve farklı mizaç özellikleri şeklinde sıralanmaktadır. Benzer şekilde Lichtermann ve arkadaşları (2000) tarafından önerilen Ş yelpazesinde de Ş, şizofrenik bozukluk (ŞA) esas olarak şizofrenik tip, şizotipal kişilik bozukluğu (ŞK) ve şizotipal özellikler (işlevsel ve yapısal bozukluklarla ilişkili olan) yer almaktadır. Eğer BP ya da Ş çok genli niceliksel bir özellik olarak kalıtılıyorsa, bu genetik modelin sonucu olarak bir yelpaze önermesi mantıklı görünmektedir. Ancak, örneğin Akiskal'ın önerdiği BP yelpazesinde, hastaların ailelerinde, özellikle ikiz eşlerinde görülen UP, distimi, ŞA, hatta Ş gibi diğer tanımlar yer almamıştır. Yelpaze, BP ailelerinde yığılım gösteren bu diğer tanımları da içine alacak şekilde genişletilebilir: Ş, ŞA, BP I, BP II, UP, tek depresyon nöbeti, siklotimi, distimi ve farklı mizaç özellikleri (Kelsoe 2003). Ş ve BP'nin aynı yelpazede incelenmesi gerektiği görüşü bu bozukluklardan sorumlu ortak genler olabileceğini düşündüren, her iki bozukluk için örtüşen bazı kromozom bölgelerinin (22q, 18p, 13q, 10p, 10q, 6q, 5q, 3q) gösterildiği çalışma sonuçları ile desteklenmektedir (Wildenauer ve ark. 1999, Bailer ve ark. 2002, Kelsoe 2003).

Akiskal'ın önermesinde sadece mani benzeri durumların yer almasından anlaşılacağı gibi niceliği ölçülen özellik, "bipolar olma" durumudur. Oysa sözü edilen daha geniş yelpazede hangi niceliksel özelliğin değerlendirildiği açık değildir. Hastalık şiddetine göre bir sıralandırma yapıldığı söylenemez, çünkü örneğin yineleyici depresyonda bazen işlev düzeyi BP'den daha kötüdür. BP yelpazesinin oluşturulması bu nedenle güç görünmektedir. Ailelerde görülen fenotipler en iyi şekilde, tamamen ayrı hastalık kategorileri ya da tamamen tek boyutlu bir yelpaze olmaktan çok, niteliksel olarak farklı hastalıklar arasında niceliksel bir ilişki şeklinde tanımlanabilir (Kelsoe 2003). Bu da yine genetik haritalama çalışmaları

için net ya da uygun bir fenotip tanımlaması yapılmasını sağlamamaktadır.

Şimdiye kadar Ş ve BP'de genetik çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre:

1) Fenotip tanımlanmasında kullanılan tanı sistemlerinin biyolojik çalışmalar için geçerlikleri düşüktür.

2) Geleneksel bağlantı (linkage) ve ilişkilendirme (association) çalışmalarından elde edilen sonuçlar halen tartışmalıdır.

3) Her iki bozukluk niteliksel ve niceliksel kalıtım özellikleri gösteren çok genli ve kısmen üst üste binmiş fenotipler olabilir.

## **PSİKOZ GENETİĞİNDE ENDOFENOTİP YAKLAŞIMI**

Kuşkusuz, geleneksel psikiyatrik tanı sınıflandırmaları kullanılarak yapılan bağlantı çalışmaları, BP ve Ş'nin etiyolojisinin araştırılmasında halen önem taşımaktadır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda bu bozuklukların genetik temellerinin tam olarak açıklığa kavuşturulamamasının önemli bir nedeni, moleküler biyoloji ve genetik epidemiyolojide olan ilerlemelerin, fenotip tanımlamalarında benzer biçimde gerçekleşmemesi ile ilgilidir. Bu noktada endofenotip yaklaşımı gündeme gelmektedir.

### **Endofenotip nedir?**

Genetik bir hastalığın yığılım gösterdiği bir ailenin hem hastalığı olan, hem de yatkınlık genlerini taşıdığı halde hastalanmamış üyelerinde ortak bazı özellikleri araştıran daha geniş yaklaşımların kullanılması gerektiği vurgulanmaktadır (Leboyer ve ark. 1998). Hastalık genleri ile ilişkili olan ancak, açık klinik görünüme yol açmayan bu özelliklere endofenotip denmektedir.

Endofenotip kavramı ilk kez 30 yıl önce ortaya atılmıştır. Gottesman ve Shields (1973) Ş ile ilgili genetik kuramlarını özetlerken, endofenotipleri bir biyokimyasal test ya da mikroskopik inceleme ile saptanabilecek iç fenotipler (internal phenotypes) olarak tanımlamışlardır. Endofenotiplerin genlerden kliniğe giden yolda ara özellikler (intermediate traits) olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bir süre sonra bu kavram bırakılmış, ancak geçerli sınıflandırma sistemleri kullanılarak yapılan bağlantı ve ilişkilendirme çalışmaları ya da oluşturulan hayvan modelleri ile başarılı sonuçlar

elde edilemeyince, tekrar gündeme gelmiştir. "Ara fenotipler", "biyolojik gösterge", "eşik-altı özellik" gibi terimler de endofenotiple eş anlamda kullanılmaktadır.

Ruhsal hastalıklarda endofenotiplerin belirlenmesi için bazı ölçütler önerilmiştir. Bir biyolojik göstergenin endofenotip adayı olabilmesi için genel toplumda dağılımı hastalıkla ilişkili olmalı; genetik olarak kalıtılmalı; aile içinde hastalık ile birlikte aktarılmalı; bireylerde hastalık aktifken ya da değilken saptanabilmeli, yani durumdan bağımsız olmalı; hasta olmayan aile üyelerinde genel toplumdaki daha yüksek oranda bulunmalıdır (Leboyer ve ark. 1998). Bu ölçütlerin yanısıra endofenotiplerin hastalığın başlangıcından önce var olması, süreklilik göstermesi, hastalığın tedavisinden etkilenmemesi, ayrıca tedavi gerektirmemesi ve ölçülebilir olması gerekmektedir (Weinberger ve ark. 2001, Freedman ve ark. 1999). Biyokimyasal, endokrin, nörofizyolojik, nöroanatomi, bilişsel ya da nöropsikolojik özellikler endofenotip olabilirler. Pek çok durumda açık bir klinik belirti ve bulgu oluşturmadıkları için dışarıdan gözlenemezler, kesin olarak saptanabilmeleri için özgül yöntemler gereklidir.

### **Endofenotip yaklaşımına gerekçe oluşturan epidemiyolojik veriler**

Psikotik bozukluklarda her biri küçük etkili olan çok sayıda genin hastalığın ortaya çıkması için risk oluşturduğu, klinik tablonun ise ancak, bu etkilerin toplamı varsayılan bir yakınlık eşliğini geçtiğinde ortaya çıktığı öne sürülmektedir (Cannon ve ark. 2001). Ş ve BP'de farklı kromozomal bölgelere bağlantının gösterilmiş olması genetik heterojenitenin varlığını desteklemektedir. Ancak, her iki hastalıkta da alttıpler ya da belirti şiddeti esas alınarak farklı ailelerde özgül gen kümelerinin kalıtıldığı gösterilememiştir.

Geleneksel bağlantı analizinde, hasta olan ve olmayan bireyler klinik tanı için kullanılan ölçütlerle belirlendiğinde, açık psikotik bir klinik tablo sergilemeyen ancak bazı yakınlık genlerini taşıyan bireyler atlanmış olmaktadır (Cannon 1996). Oysa bu bireyler, örneğin Ş için penetransı tam olmayan bir yakınlığa sahip olabilir ve Ş ile genetik ilişkisi olan yelpazedeki başka bozuklukları ya da klinik olarak hiç farkedilemeyecek ara fenotipleri sergiliyor olabilirler. Bununla ilgili bazı epidemiyolojik veriler de bulunmaktadır: Örneğin Ş'si olan ve olmayan eş yumurta ikizle-

rinin çocuklarında Ş görülme riski eşittir (Gottesman ve Bertelson 1989). Yani yakınlık genlerinin aktarımı Ş fenotipine mutlak bağlı değildir. Hasta olmayan ancak genetik yapısı hasta kardeşiyle aynı olan ikiz eşinde düşük etkili genler olabilir. Yalnız tanı ölçütlerini esas almak, bu düşük etkili genlerin belirlediği geçerli bir fenotipi göz ardı etmeye yol açacaktır. Ş hastalarının akrabalarının %10-15'inde de ŞK ve şizotipal özellikler gibi hastalığın psikotik olmayan biçimleri görülmektedir. Akrabaların çoğunun klinik olarak etkilenmemiş olduğu, ancak çocuklarında Ş ortaya çıkması için risk genleri taşıdığı bildirilmektedir (Faraone ve ark. 2001). 'Normal' görünen bu bireylerin, Ş yelpaze bozuklukları için genetik yakınlık taşıdıkları halde Ş geliştirmek için gereken özgül genetik yapıya sahip olmadıkları düşünülebilir.

Epidemiyolojik veriler, farklı psikotik hastalıklara yakınlığın kategorik (var/yok) değil, sürekli bir ölçek üzerinde incelenmesi ve fenotipin de nitelik değil nicelik ölçümlerine dayandırılması gerektiğine işaret etmektedir (Cannon ve ark. 2001). "Hasta olma" durumunu belirlemek için sadece klinik belirtiler kullanıldığında, süreklilik gösteren bir ölçekte, ancak belli bir eşığın üzerinde olan yakınlık değerlendirilebilir. Oysa endofenotipler, zemindeki genetik yakınlığı daha hassas olarak gösterebilirler.

### **GENETİK ANALİZLER İÇİN ADAY ENDOFENOTİPLERİN BELİRLENMESİ**

Endofenotip yaklaşımında ilke, beyinde tek bir genetik farklılık sonucu ortaya çıkan işlev değişikliğinin belirlenmesidir. Çok genli modelin öne sürüldüğü Ş ve BP'de, farklı genetik bozukluklar, her biri farklı bir işlev bozukluğuyla eşleştirilebilecek özgül protein değişikliklerine yol açacaktır. Bu hastalıkların etiolojisinden, çevresel etkenlere ek olarak, çok sayıda genin bozukluğu sorumlu ise, her bir genden köken alan bir işlev değişikliği olmalıdır. Fenotip olarak hastalığın kendisi yerine bu basit işlev değişikliği kullanıldığında bağlantı analizi ya da aday gen yaklaşımı ile genler daha kolay belirlenebilir.

Bir endofenotip, ideal olarak tek bir genin etkisini yansıtmalıdır. Bu durumda ilgili bozukluğun aktarımı Mendelyan bir kalıp izleyecektir (Freedman ve ark. 1999). Ancak psikotik hastalıklarda günümüze kadar öne sürülen aday endofenotiplerin hiçbirinin özgül bir moleküler bo-

zukluk ve bununla eşleştirebilecek tek bir genle ilişkisi gösterilememiştir. Ş için önerilen birçok endofenotipin çok genle belirlendiği düşünülmektedir (Gottesman ve Gould 2003). Kuşkusuz, beynin fenotipik ürünü olan davranışın genetik alt yapısını anlamakta kullanılabilir basit ve dar fenotiplerin belirlenmesi, diğer bedensel hastalıklardan daha zordur. Daha ötesi, olası bir endofenotipin sadece genetik etkiyi yansıtmayabileceği ve kökeninde çevresel etkenlerin de olabileceği göz önüne alınmalıdır. Bu özelliklerin biyolojisi doğumda başlamakta ve ölçümün yapılacağı erişkin yaşa kadar çeşitli gelişimsel etkenler, beyin zedelenmesi, ilaçlar vb. etkenler, açılımlarını değiştirebilmektedir. Ancak yine de endofenotiplerin genetik temeli, hastalığın kendisine göre daha az karmaşıktır.

Genetik çalışmalarda hangi endofenotipin kullanılacağına karar vermek için, öncelikle BP ve Ş'de patofizyoloji çalışmalarından yararlanılarak süreklilik gösteren, ölçülebilir biyolojik göstergelerin belirlenmesi gerekmektedir (Freedman ve ark. 1999). Bir sonraki adım ise bu göstergelerin, genetik risk taşıyan ancak hasta olmayan aile bireylerinde yığılım gösterdiğini kanıtlamaktır. Ancak bu durumda araştırılan özelliğin aday endofenotip olduğu öne sürülebilir ve hastalığa neden olabilecek bir mutasyonla ilişkisi kurulabilir.

Aday endofenotipin hastalıkla ilişkisi netleştirildikten sonra onu kodlayan genler bağlantı, ilişkilendirme ve diğer genetik yöntemlerle belirlenebilecektir. Endofenotip yaklaşımında hasta olan ya da olmayan tüm aile üyeleri değerlendirilir (Freedman ve ark. 1999). Öte yandan endofenotip normal toplumda görülebilen niceliksel bir özellik olduğu için bu çalışmaların sadece hastalığın kalıtıldığı ailelerle sınırlandırılmasına gerek olmadığı da öne sürülmektedir (Almasy ve Blangero 2001). Endofenotip çalışmalarına ilişkin bu iki özellik, yapılacak analizlerin istatistik gücünü önemli ölçüde artıracaktır.

Aşağıda, bugüne kadar BP ve Ş için önerilen çeşitli aday endofenotiplere yer verilmiştir. Endofenotip çalışmaları, Ş için daha tutarlı sonuçlar vermektedir. BP için bildirilen aday endofenotipler daha az sayıdadır ve ileri çalışmalara gerek vardır.

### **Şizofreni**

Ş'de sıklıkla bilgi-işleme sürecindeki bozukluklarla ilişkili olabilecek ve kabaca işlevsel

(elektrofizyolojik ve nöropsikolojik) ve yapısal değişiklikler olarak sınıflandırılacak endofenotip adayları üzerinde durulmaktadır.

### **1) Elektrofizyolojik incelemeyle belirlenen endofenotip adayları**

Ş'de kapı denetimi (gating) ya da filtre etme yetisindeki bozukluğun, duyuşal olarak aşırı bir uyarılma haline ve dikkati odaklayamamaya neden olduğu düşünülmektedir. Duyuşal-motor kapı denetimi mekanizmasını incelemek için tekrarlayan işitsel uyarılar sonrasında, bir kortikal uyarılmış potansiyel olan P50 dalgası değerlendirilmekte ve normal bireylerde bu potansiyelde % 80 baskılanma saptanmaktadır. P50 baskılanmasının Ş'de (Clementz ve ark. 1997), şizofrenlerin hasta olmayan akrabalarında (Clementz ve ark. 1998) ve ayrıca şizotipal bireylerde (Cadenhead ve ark. 2000) azaldığı ve P50 testindeki bozukluğun bir Ş'ye yakınlık göstergesi olabileceği düşünülmektedir. Temporal lob ve hipokampüste, duyuşal-motor kapı denetiminin kolinerjik mekanizmalarla ilgili olduğu ve P50 dalgasındaki baskılanmanın, Ş'de ve akrabalarda nikotinik uyarıyla düzeldiği gösterilmiştir (Adler ve ark. 1992). P50 testindeki bozukluğun 15. kromozomda, nikotinik kolinerjik reseptörün  $\alpha$ -7 alt ünitesini kodlayan gene çok yakın bir bölgeye bağlantısı gösterilmiştir (Freedman ve ark. 1997).

Önuyarı inhibisyonu (prepulse inhibition/Öİ) testinde, irkilme yanıtında beklenen azalmanın olmaması da duyuşal-motor kapı denetimindeki bozukluğun bir başka göstergesidir. Sağlıklı bireylerde yüksek bir ses ya da parlak bir ışık gibi güçlü bir uyarının (pulse) öncesinde daha zayıf bir uyarı (prepulse) verildiğinde, şiddetli uyarıya verilen irkilme yanıtında refleks bir azalma olur. Ş'de Öİ'de azalma, sık tekrarlanan bir bulgu olmuştur (Braff ve ark. 2001). ŞK'da ve onların akrabalarında da aynı bozukluk gösterilmiştir. Ancak bu durum Ş'ye özgü değildir (Swerdlow ve ark. 1993; Castellanos ve ark. 1996; Perry ve ark. 1999). Yine de Öİ'deki değişiklik Ş patofizyolojisinde merkezi bir rol oynadığı için, bu aday endofenotiple ilgili ileri çalışmaların yapılması gerektiği savunulmaktadır (Gottesman ve Gould 2003).

Birçok çalışmada, Ş'de gözün düzgün izleme hareketlerinde bozukluk bildirilmiştir (Levy ve ark. 1994). Düzgün takip etme ile ilgili sistem

yavaşça hareket etmekte olan bir nesnenin görünüşünü sürdürebilmek için gözün ve hedef nesnenin hızını eşleştirebilmeyi sağlar. Ş'de görülen ve hastalığın patofizyolojisi ile ilişkili olduğu öne sürülen (Leboyer ve ark. 1998) bozukluk, yavaş izleme ve yavaş izlemeyi giderebilmek için ortaya çıkan sarkaç hareketlerin artmasıdır (Sweeney ve ark. 1994). Nikotinik uyarım ile P50 kapı denetimi bozukluğuna benzer şekilde göz hareketleri bozukluğunun da düzeltilmesi, her ikisinin de hipokampus düzeyinde, inhibitör ara nöronların nikotinik kolinerjik reseptörler tarafından uyarılmamasına bağlı ortak bir mekanizmadan kaynaklandığını düşündürmektedir (Freedman ve ark. 1996).

İkiz çalışmalarında göz hareketlerindeki bozukluğun yüksek oranda kalıtilabilir bir biyolojik gösterge olduğu saptanmıştır (Bell ve ark. 1994). Hastaların birinci derece akrabalarında da, normal toplumdan daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir (Keefe ve ark. 1997). Bu bulgu için Ş ailelerinde 6. kromozomun kısa kolunda bir bağlantı bölgesi gösterilmiştir (Arolt ve ark. 1996). Ancak BP (Amador ve ark. 1991) ve UPB'de (Malaspina ve ark. 1994) de aynı bulgunun saptanması, Ş için özgül olmadığını düşündürmektedir. Yeni bir çalışmada, bu göstergenin Ş ve BP hastaları ve akrabalarından oluşan bir örnekleme yüksek oranda bulunduğu saptanmıştır (Kathman ve ark. 2003). Bu sonuçlar, her iki bozukluk için ortak bir genetik temel olabileceğini düşündürmektedir. Ş'ye özgü olmaması nedeniyle bu gösterge, işlem belleğini değerlendiren nöropsikolojik ve beyin görüntüleme çalışmaları eşliğinde incelenmelidir (Gottesman ve Goulds 2003).

İşitsel "şaşırtmalı uyarın düzeneği" (oddball paradigm) sırasında saptanan P300 dalgası genliğinde düşüklük de Ş hastalarında dikkat ve bilgi-işleme bozukluğunu gösteren, bir olaya bağlı potansiyel değişikliktir (Turetsky ve ark. 1998). Ş'de ayrıca bilişsel süreçlerin etkinliğini ve hızını gösteren P300'ün ortaya çıkış süresinin (latans) uzaması da sık olarak saptanmıştır (Souza ve ark.1995). Temporal lobdan kaynaklanan P300 dalgasının genliğinin azalması Ş'de, sol üst temporal girus hacmindeki azalma ve düzgün göz hareketlerindeki bozuklukla ilişkili bulunmaktadır (McCarley ve ark. 1993; Blackwood ve ark. 1991). Sol frontal lob işlevini ölçen sözel akıcılık ile P300'ün ortaya çıkış süresi ve genliğindeki bozukluğun da aynı süreçlerle ilişkili olduğu bildi-

ilmektedir (Souza ve ark.1995). Ş hastalarının akrabalarında ve şizotipal bireylerde (Roxborough ve ark. 1993; Klein ve ark. 1999) de aynı bulgular saptandığı için P300 dalgası ölçümlerinin aday bir endofenotip olarak kullanılabilceği söylenmektedir. Ancak başka nöropsikiyatrik hastalıklarda da saptanması, tanısal özgülüğünün olmadığını göstermektedir (Lenox ve ark. 2002; Goodin ve ark. 1978; Brecher ve ark. 1987).

## 2) Nöropsikolojik testlerle belirlenen endofenotip adayları

Ş hastalarında yürütücü işlevler ve işlem belleğindeki bozukluklar dorsolateral prefrontal korteksten köken alır (Weinberger ve ark. 2001). Dikkat (Chen ve Faraone 2000), yürütücü işlevler (Faraone ve ark. 1999) ve işlem belleğinde (Park ve ark. 1995) saptanan bozukluklar, hasta olmayan akraba ve ikiz eşlerinde de (Cannon ve ark. 2000) görülmektedir. Nörobilişsel belirtilerin, şizotipal kişilik özelliklerine eşlik ettiği gösterilmiştir (Nuechterlein ve ark. 2002). Hastaların çocuklarında yapılan yüksek risk çalışmaları da bu bulguların aday endofenotipler olabileceğini düşündürmektedir (Cornblatt ve Malhotra 2001). Dikkati değerlendirmek için kullanılan Sürekli Performans Testinin (Continuous Performance Task), Ş ve ŞK hastalarının akrabalarında (Chen ve ark. 1998; Roitman ve ark. 1997) bozulduğu gösterilmiş ve testin aday endofenotip olabileceği öne sürülmüştür (Chen ve Faraone 2000). Yeni çalışmalarda işlem belleğiyle ilgili kromozom bölgeleri belirlenmiş (Gottesman ve Goulds 2003), görsel bellek için de 1q41 kromozom bölgesine bağlantı gösterilmiştir (Gasperoni ve ark 2003).

Prefrontal bilgi-işleme sürecindeki bozukluğun aday bir endofenotip olabileceğini düşündüren bir başka bulgu, yürütücü işlevlerde bozulma ile katekol-o-metil transferaz (COMT) enziminde görülen polimorfizm arasındaki ilişkidir. Prefrontal kortekste dopamin düzeyini belirlemede birincil rolü oynayan COMT'da valin/metiyonin polimorfizminin bulunması, enzimin aktivitesini dört kat artırır (Lotta ve ark. 1995). Ş hastalarında valin alelinin, metiyonine göre daha fazla aktarıldığı ve bu alelin hastalarda, kardeşlerinde ve normal kontrollerde Wiskonsin Kart Eşleme Testi'nde bozulmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Egan ve ark 2001). Ancak COMT genini içeren 22q11 bölgesine, hem Ş hem de BP için bağlantı gösterilmesi (Karayiorgou ve ark. 1998), enzim

polimorfizminin Ş patofizyolojisine özgü olmayabileceğini düşündürmektedir.

### 3) Yapısal endofenotip adayları

Ş'de elektrofizyolojik ve nöropsikolojik endofenotiplerin bir kısmı ile ilişkili olan yapısal endofenotiplerden de söz edilebilir. Ş hastalarında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile saptanan, genel olarak gri cevher, hipokampus ya da temporal lob, üst temporal girus hacimlerinde azalma ya da prefrontal korteks anormallikleri, genetik çalışmalarda kullanılabilecek yapısal endofenotiplerdir (Braff ve Freedman 2002).

Ş'de tüm beyin gri cevher hacminin azaldığını gösteren çok sayıda çalışma vardır (Gur ve ark. 1999). Akrabalarda bu alanda yapılan az sayıda çalışmada ise tutarsız sonuçlar elde edilmiştir (Cannon ve ark. 1998; Marcelis ve ark. 2003).

Temporal lob anormallikleri, özellikle amigdalo-hipokampal hacimde azalma, Ş hastalarında (Nelson ve ark. 1998), ikiz eşlerinde (Narr ve ark. 2002) ve psikotik hastaların birinci derece akrabalarında (Seidman ve ark. 1999) saptanan bir bulgudur.

Üst temporal girusun özellikle ön ve arka bölümünde hacim azalması da Ş'ye özgü bir bulgu olabilir (Hirayasu ve ark. 1998). Şizotipal hastalarda üst temporal girus gri cevherde hacim azalması saptayan çalışmalar (Dickey ve ark. 1999), bu yapısal bozukluğun da Ş yelpazesi için bir aday endofenotip olabileceğini düşündürmektedir.

Yine yapısal frontal lob anormallikleri ve gri cevher hacminde azalma, Ş hastalarında (Gur ve ark. 2000) ve kardeşlerinde (Cannon ve ark. 1998) gösterilmiştir. Yine Ş hastalarında (Konic ve Friedman 2001) ve akrabalarda (Staal ve ark. 1998) talamus hacminde ve şeklinde değişiklikler saptanmıştır. Psikotik hastalarda ve birinci derece akrabalarında serebellum gri cevher hacminde azalma ise yeni bildirilen bir bulgudur (Marcelis ve ark. 2003).

Genel olarak yapısal endofenotip adayları, hasta olmayan akrabalarda ve yüksek risk gruplarında hastalık başlamadan önce de saptandığı için, ilaç ve hastalık etkisinden bağımsız olma ölçütlerini karşılamaktadırlar. Ancak yine de Ş'ye özgü olmayabilecek bu bozukluklarla ilgili tutarlı sonuçların artması beklenmelidir (Marcelis ve ark. 2003).

### 4) Silik Nörolojik Bulgular

Silik nörolojik bulgular (SNB) SSS'nin özgül bir bölgesi ile ilişkili olmayan nörolojik muayene bulgularıdır. Ş hastalarında kontrollere göre daha sık görülen (Heinrichs ve Buchanan 1988) bu bulguların hastalığın klinik görünümü ve patofizyolojisi ile ilişkisi netleştirilmemiştir. Ancak Ş hastalarında negatif belirtiler, dikkat ve yürütücü işlev bozuklukları ile ilişkisi saptanmıştır (Arango ve ark. 1999). SNB antipsikotik ilaç etkilerinden ve hastalığın klinik durumundan bağımsız olup (Sander ve ark. 1994) yüksek risk çalışmalarında hastalık başlamadan önce de görülebilmektedirler (Erlenmeyer-Kimling 1989). Ş hastaların akrabalarında (Ismail ve ark. 1998) ve ikiz eşlerinde (Cantor-Grae ve ark. 1994) yaygın olan bu bulgular, Ş'ye genetik yakınlıkla ilişkili olabilir. Ayrıca, akrabalarındaki bozukluk düzeyini, hastalar ve normal kontroller arasında (Yazıcı ve ark. 2002) ya da hastalar için saptanan eşik değerinin altında bulan (Özer ve ark. 2002) çalışmalar da vardır.

BP'de de, Ş hastalarına benzer SNB saptanmıştır (Gureje 1988). Pek çok SNB, Ş ve duygudurum bozukluğu olan hastalarda farklılık göstermemekte ve bu bulguların Ş'ye değil psikozla özgü olduğu öne sürülmektedir (Cuesta ve ark. 2002).

### Bipolar Bozukluk

Depresyon ve manide iştah, libido, uyku/uyanıklık döngüsü ve psikomotor etkinlikteki değişikliklerin tek bir genin etkisi ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (Lenox ve ark. 2002). Birçok çalışmada BP ile ilişkili olası biyolojik göstergeler tanımlanmakla birlikte önerilen aday endofenotipler gerekli ölçütleri karşılamamaktadır. Aşağıda başlıcalarına değinilmiştir:

#### 1) Döngüsel ritimler ve uyku yoksunluğu

Duygudurum bozukluklarında hastaların önemli bir kısmında döngüsel fizyolojinin bozulduğuna ilişkin bilgiler vardır (Lenox ve ark. 2002). Uyku/uyanıklık döngüsünün farmakolojik ya da fizyolojik olarak değiştirilmesi, hastalık nöbetlerini ve BP'deki döngüsellliği etkileyebilmektedir (Sack ve ark. 1985). Uyku/uyanıklık döngüsünün düzenlenmesi ile ilgili bozukluğun bir endofenotip adayı olabileceği önerilmektedir. Ancak ileri çalışmalarla bunun hastalığın dumsal bir özelliği değil, yakınlık göstergesi olduğu-

nun saptanması gerekmektedir (Lenox ve ark. 2002). Benzer şekilde BP'deki uyku yoksunluğu ile maninin tetiklenmesinin (Leibenluft ve ark. 1996) de bir yatkınlık göstergesi olabileceği öne sürülmektedir. Ancak henüz akrabalarda çalışılmadığı için, kalıtılabilir bir özellik olduğu gösterilmemiştir.

## 2) Kolinerjik duyarlılık

BP etiolojisinde, bazı kolinerjik ilaçların maniyi düzeltmesi ve depresyona yol açması ile ilgili gözlemlere dayanarak kolinerjik/adrenerjik denge bozukluğu olduğu öne sürülmüştür (Janowsky ve ark. 1972). BP ve UPB'si olan hastalarla yapılan bazı çalışmalarda, kolinerjik agonistlerle REM latansının kısaldığı gösterilmiştir (Nurnberger ve ark. 1989). BP'si olan hastaların akrabalarında da aynı bulgu saptanmıştır (Krieg ve ark. 2001). Bu özelliğin durumdan bağımsız olduğunu gösteren (Nurnberger ve ark. 1989) ve göstermeyen çalışmalar (Berger ve ark. 1989) vardır. Kolinerjik uyarıya duyarlılığın bir endofenotipik gösterge olarak geçerliği ileri araştırmalarla sınılanmalıdır.

## 3) P300 ölçümleri

Dikkat ve bilişsel süreçlerin etkinlik ve hızını yansıttığı düşünülen P300 dalgası genliği ve latansı Ş'de olduğu gibi duygudurum bozukluklarında da çalışılmıştır. Latansın uzaması daha tutarlı olarak saptanabilmişken, genlik azalması çoğu çalışmada gösterilememiştir (Souza ve ark. 1995). Yalnızca psikotik duygudurum bozukluklarında saptanabilen genlik azalmasının (Muir ve ark. 1991) duygudurum bozukluğuna temel olan bir süreçle değil, genel olarak psikozla ilgili olduğu düşünülmektedir (Salisbury ve ark. 1999).

BP'de saptanan P300 latans uzamasının hastalık patofizyolojisindeki rolü net değildir. Bu bulgu ile nöropsikoloji ve beyin görüntüleme çalışmalarında saptanan değişiklikler arasındaki ilişkinin araştırılması gerekmektedir (Lenox ve ark. 2002). Ayrıca, çalışmaların çoğu nöbet sırasında yapıldığı için bu bulguların, ilaçtan ve durumdan bağımsız olduğu söylenemez. Pierson ve arkadaşları (2000) BP'si olan hastaların birinci derece akrabalarında hem latans uzaması hem de genlikte azalma göstermişlerdir. Yine de, BP'ye özgü olmaması nedeniyle bu bulgunun yatkınlık göstergesi olarak geçerliği, ileri çalışmalarla sınılanmalıdır.

## 4) Beyaz cevher hiperintensiteleri ve diğer yapısal endofenotipler

BP'de MRG ile saptanan beyaz cevher hiperintensitelerinin kontrollere göre artmış olduğunu gösteren birçok çalışma vardır (Altshuler ve ark. 1995). T2 kesitlerinde çevre dokuya göre sinyal şiddetinde artma saptanan bu küçük alanlar, yaşlanma ya da serebrovasküler bozukluklarla ilgili olabilir (Steffens ve Krishnan 1998). Etiyolojisinde astroglıyozis, demiyelinizasyon, akson kaybı, küçük beyin kistleri, enfarktlar ya da nekroz olabileceği öne sürülmüştür (Altshuler ve ark. 1995). Ancak BP'de patofizyoloji ile ilişkisi bilinmemektedir (Stoll ve ark. 2000). Hastalığın erken evrelerinde (McDonald ve ark. 1999), hatta ergen bipolarlarda (Pillai ve ark. 2002) bile görülebildiği bildirilmiştir. Bu bulgunun BP'de beyinde görülen hücre kaybı ya da atrofi ile uyumlu olduğu düşünülmektedir (Lenox ve ark. 2002). Akrabalarda, daha çok gri cevher lezyonları olmak üzere, hiperintensitelerin yaygın olduğunu gösteren bir tek çalışma vardır (Ahearn ve ark. 1998). Endofenotip sayılabilmesi için, etiyoloji ile ilişkisinin netleştirilmesi ve yeni akraba çalışılmalarının yapılması gereklidir.

BP'de saptanan ventrikül hacminde artış ve beyincik atrofi gibi yapısal bulguların da tedavi ve hastalık durumundan bağımsız olmadığı düşünülmektedir (Stoll ve ark. 2000). Bu bulgular da BP'ye özgü olmayıp psikoz yatkınlığı ile ilgili olabilir (Marcelis ve ark. 2003).

## 5) Serotonerjik mekanizmalar

Akut triptofan tüketilmesi (Acute tryptophan depletion/ATT), beyin serotonin (5-HT) düzeyindeki azalmanın duyguduruma etkisini araştırmak için kullanılan bir yöntemdir (Delgado ve ark. 1990). Yatkın bireylerde beyin 5-HT düzeylerinin belli bir eşik değerinin altına düşürülmesi, geçici olarak depresyon belirtilerinin ortaya çıkmasına yol açabilir (Quntin ve ark. 2001). BP'de yapılan ATT çalışmalarında tutarsız sonuçlar olmakla birlikte (Van der Does 2001) risk taşıyan bireylerin ATT'nin bu etkisine daha duyarlı olduğu öne sürülmektedir. Akrabalarda yapılan çalışmalarda bu varsayımı destekleyen (Quntin ve ark. 2001) ve desteklemeyen (Ellenbogen ve ark. 1999) sonuçlar bildirilmiştir.

Serotonerjik devrelerin özellikle öğrenme ve bellek gibi bilişsel süreçlerle ilişkili olduğu varsayımından yola çıkarak BP'de görülebilen biliş-

sel bozuklukların (Rubinsztein ve ark. 2000) ATT'den etkilenebileceği öne sürülmektedir (Rubinsztein ve ark. 2001). Birinci derece akrabalarda ATT sonrası planlama ve bellek yetilerinde bozulma saptanması (Sobczak ve ark. 2002), serotoninin aracılık ettiği bilişsel bozukluğun bir biyolojik gösterge olabileceğini düşündürmektedir.

Benzer şekilde akrabalarda gösterilen serotonin taşıyıcısının işlevindeki azalmanın bir aday endofenotip olabileceği öne sürülmüştür (Leboyer ve ark. 1999). Nitekim bağlantı çalışmalarında (Ewald ve ark. 1998) serotonin taşıyıcısını kodlayan gen polimorfizminin, BP ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

## SONUÇ

Bağlantı çalışmaları ya da aday gen yaklaşımı ile kaydedilen önemli ilerlemeler olmakla birlikte halen psikiyatri genetiği, çok genli/çok etkenli hastalıklar olan Ş ve BP'de rol oynayan özgül mutasyonların belirlenmesinden uzaktır. Bu başarısızlığın nedenlerinden biri, günümüzdeki tanı sınıflandırma sistemleri ile yapılan fenotip tanımlamalarının, hastalıkların genetik mekanizmalarını ya da biyolojik etiyolojilerini değerlendirebilecek ölçümlere dayanmamasıdır (Gottesman ve Gould 2003). Hastalığın patofizyolojisi ve genetik etiyolojisi ile daha yakından ilişkili ve daha homojen biyolojik göstergelerin saptanması gerekmektedir. Genetik çalışmalarda endofenotip yaklaşımının kullanılması şu ana kadar bağlantı gösterilen bölgelerin daraltılabilmesini, her bir bağlantı bölgesi ile hastalığın hangi ögesinin kalıtıldığına anlaşılmasını ve hastalıkla ilgili genlerin belirlenmesini sağlayabilir.

## KAYNAKLAR

Adler LE, Hoffer LJ, Griffith J ve ark. (1992) Normalization by nicotine of deficient auditory sensory gating in the relatives of schizophrenics. *Biol Psychiatry*, 32: 607-616.

Ahearn EP, Steffens DC, Cassidy F ve ark. (1998) Familial leukoencephalopathy in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 155: 1605-1607.

Akiskal HS (2002) Classification, diagnosis and boundaries of bipolar disorders: a review. *Bipolar Disorder*. M Maj, HS Akiskal, JJ Lopez-Ibor, N Sartorius (Ed), New York: John Wiley and Sons Ltd. S. 1-52.

Almasy L, Blangero J (2001) Endophenotypes as quantitative risk factors for psychiatric disease: rationale and study design. *Am J Med Genet*, 105: 42-44.

Aday endofenotiplerin belirlenebilmesi de öncelikle hastalığın nörobiyolojisinin iyi anlaşılmasını gerektirmektedir. Ş ve BP'de kalıtılabilir öğelerin genetik ve nörobiyolojik düzeyde etkileşimi anlaşılabilirse, hastalıkların patogenezi de netlik kazanabilir.

Endofenotip yaklaşımı ile bakıldığında BP ve Ş, herbiri basit genetik temelleri olan çeşitli dar fenotiplerin etkileşimi ile oluşan çok boyutlu yapılar olarak düşünülebilir (Leboyer ve ark. 1998). Dar fenotiplerin bazıları (örneğin hem BP hem de Ş'de saptanmış olan P300 ölçümlerinde, Öİ'de ya da gözün düzgün izleme hareketlerindeki bozukluk, NSB ve bazı yapısal endofenotipler gibi) farklı klinik tanımlar için ortak olabilir. Bu "tanımlararası" öğelerin etkileşimi ile şu ana kadar önerilenlerden daha güvenilir bir hastalık yelpazesi oluşabilir. Özet olarak özgül olmayan ve daha geniş bir hastalık yelpazesi ile ilişkili gibi görünen bu endofenotip adayları bir araya getirildiğinde biyolojik olarak tutarlı yeni fenotiplerin oluşturulması mümkün olabilir (Stoltenberg ve Burmeister 2000, Braff ve Freedman 2002). Böylece psikotik hastalıklarda klinik sınıflandırmalar için geçerlik ölçütleri yeniden şekillendirilebilecek ve sonuçta da yeni tedavi yaklaşımları geliştirilebilecektir.

Ayrıca endofenotiplere dayanarak geliştirilecek hayvan modelleri de ilgili hastalığın nörobiyolojisini anlamayı ve yine yeni ilaçların geliştirilebilmesini sağlayabilir (Lenox ve ark. 2002, Gottesman ve Gould 2003). Genetikçiler, temel nörobilimciler ve davranış bilimcilerinin çalışmalarının bütünleştirilmesi, psikoz genetiğinde endofenotip yaklaşımının başarıyla kullanılabilmesini sağlayabilir.

Altshuler LL, Curran JG, Hauser P ve ark. (1995) T2 hyperintensities in bipolar disorder: magnetic resonance imaging comparison and literature meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 152: 1139-1144.

Amador XF, Sackeim, HA, Mukherjee S ve ark. (1991) Specificity of smooth pursuit eye movement and visual fixation abnormalities schizophrenia: comparison to mania and normal controls. *Schizophr Res*, 5: 135-144.

Arango C, Bartko JJ, Gold JM ve ark. (1999). Prediction of neuropsychological performance by neurological signs in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 156: 1349-1357.

Arolt V, Lencer R, Nolte A ve ark. (1996) Eye tracking dysfunction is a putative phenotypic susceptibility marker of schizophrenia and maps to a locus on chromosome 6p in families with multiple occurrence of the disease. *Am J Med Genet*, 67: 564-579.

- Aylsworth AS (1998) Defining disease phenotypes. Approaches to gene mapping in complex human diseases. JL Haines, MA Pericak-Vance (Ed), New York: Wiley-Liss Inc. s. 53-76.
- Bailer U, Leisch F, Meszaros K ve ark. (2002) Genome scan for susceptibility loci for schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 52: 40-52.
- Bell BB, Abel LA, Li W ve ark. (1994) Concordance of smooth pursuit and saccadic measures in normal monozygotic twin pairs. *Biol Psychiatry*, 36: 522-526.
- Berger M, Riemann D, Hochli D ve ark. (1989) The cholinergic rapid eye movement sleep induction test with RS-86. State or trait marker of depression? *Arch Gen Psychiatry*, 46: 421-428.
- Blackwood DHR, St Clair DM, Muir WJ ve ark. (1991) Auditory P300 and eye tracking dysfunction in schizophrenic pedigrees. *Arch Gen Psychiatry*, 48: 899-909.
- Braff DL, Freedman R (2002) Endophenotypes in studies of the genetics of schizophrenia, *Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress*. KL Davis, DS Charney, JT Coyle, C Nemeroff (Ed) Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, s. 703-716.
- Braff DL, Geyer MA, Swerdlow NR (2001) Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups and pharmacological studies. *Psychopharmacology*, 156: 234-258.
- Brecher M, Porjesz B, Begleiter H (1987) Late positive component amplitude in schizophrenics and alcoholics in two different paradigms. *Biol Psychiatry*, 22: 848-856.
- Cadenhead KS, Light GA, Geyer MA ve ark. (2000) Sensory gating deficits assessed by the P50 event-related potential in subjects with schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry*, 157: 55-59.
- Cannon TD (1996) Abnormalities of brain structure and function in schizophrenia: implications for etiology and pathophysiology. *Ann Med*, 28: 533-539.
- Cannon TD, Gasperoni TL, van Erp TGM ve ark. (2001) Quantitative neural indicators of liability to schizophrenia: implications for molecular genetic studies. *Am J Med Genet*, 105: 16-19.
- Cannon TD, Huttunen MO, Lonnqvist J ve ark. (2000) The inheritance of neuropsychological dysfunction in twins discordant for schizophrenia. *Am J Hum Genet*, 67: 369-382.
- Cannon TD, van Erp TG, Huttunen M ve ark. (1998) Regional gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid distributions in schizophrenic patients, their siblings, and controls. *Arch Gen Psychiatry*, 55: 1084-1091.
- Cantor-Grae E, McNeil T, Rickler KC ve ark. (1994) Are neurological abnormalities in well discordant monozygotic co-twins of schizophrenic subjects the result of perinatal trauma? *Am J Psychiatry*, 151: 1194-1199.
- Castellanos FX, Fine EJ, Kaysen D ve ark. (1996) Sensorimotor gating in boys with Tourette's syndrome and ADHD: Preliminary results. *Biol Psychiatry*, 39: 33-41.
- Chen WJ, Faraone SV (2000) Sustained attention deficits as markers of genetic susceptibility to schizophrenia. *Am J Med Genet*, 97: 52-57.
- Chen WJ, Liu SK, Chang CJ ve ark. (1998) Sustained attention deficit and schizotypal personality features in nonpsychotic relatives of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 155: 1214-1220.
- Clementz BA, Geyer MA, Braff DL (1997) P50 suppression among schizophrenia and normal comparison subjects: a methodological analysis. *Biol Psychiatry*, 41: 1035-1044.
- Clementz BA, Geyer MA, Braff DL (1998) Poor P50 suppression among schizophrenia patients and their first-degree biological relatives. *Am J Psychiatry*, 155: 1691-1694.
- Comblatt BA, Malhotra AK (2001) Impaired attention as an endophenotype for molecular genetic studies of schizophrenia. *Am J Med Genet*, 105: 11-15.
- Cuesta MJ, Peralta V, Zarzuela A (2002) Neurological soft-signs in psychosis: threshold criteria for discriminating normal controls and for predicting cognitive impairment. *Schizophr Res*, 58:263-71.
- Delgado PL, Charney DS, Price LH ve ark. (1990) Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. *Arch Gen Psychiatry*, 47: 411-418.
- Dickey CC, McCarley RW, Voglmaier MM ve ark. (1999) Schizotypal personality disorder and MRI abnormalities of temporal lobe gray matter. *Biol Psychiatry*, 45: 1393-1402.
- Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS ve ark. (2001) Effect of COMT Val108/158. Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98: 6917-6922.
- Ellenbogen MA, Young SN, Dean P ve ark. (1999) Acute tryptophan depletion in healthy young women with a family history of major affective disorder. *Psychol Med*, 29: 35-46.
- Erlenmeyer-Kimling L, Golden R, Cornblatt (1989) A taxometric analysis of cognitive and neuromotor variables in children at risk for schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 98: 203-208.
- Ewald H, Flint T, Degen B ve ark. (1998) A functional variant of the serotonin transporter gene in families with bipolar affective disorder. *J Affect Disord*, 48: 135-144.
- Faraone SV, Green AI, Seidman LJ ve ark. (2001) Schizotaxia: clinical implications and new directions for research. *Schizophr Bull*, 27: 1-18.
- Faraone SV, Seidman LJ, Kremen WS ve ark. (1999) Neuropsychological functioning among the nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: a 4 year follow-up study. *J Abnorm Psychol*, 108: 176-181.
- Farrer LA, Cupples LA (1998) Determining the genetic component of a disease. Approaches to gene mapping in complex human diseases. JL Haines, MA Pericak-Vance (Ed), New York: Wiley-Liss Inc. s. 102.
- Francis D, Diorio J, Liu D ve ark. (1999) Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science*, 286: 1155-1158.
- Freedman R, Adler LE, Leonard S (1999) Alternative phenotypes for the complex genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 45: 551-558.
- Freedman R, Adler LF, Cawthra E (1996). Attention and sensory gating deficits in relatives of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, 39:500-666.
- Freedman R, Coon H, McDowell J ve ark. (1997) Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc Natl Acad Sci*, 94: 587-592.
- Gasperoni TL, Ekelund J, Huttunen M ve ark. (2003) Genetic linkage and association between chromosome 1q and working memory function in schizophrenia. *Am J Med Genet*, 116 (1suppl): 8-16.
- Gershon ES (2000) Bipolar illness and schizophrenia as oligogenic diseases: Implications for the future. *Biol Psychiatry*, 47: 240-244.
- Goldgar DE (1998) Sib Pair analysis. Approaches to gene mapping in complex human diseases. JL Haines, MA Pericak-Vance (Ed), New York: Wiley-Liss Inc. s. 278.

- Goodin DS, Squires KC, Starr A (1978) Long latency event-related components of the auditory evoked potential in dementia. *Brain* 101: 635-648.
- Gottesman I I, Bertelson A (1989) Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia: risks in the offsprings of Fischer's Danish identical and fraternal discordant twins. *Arch Gen Psychiatry*, 46: 867-872.
- Gottesman I I, Gould TD (2003) The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*, 160: 636-645.
- Gottesman I I, Shields J (1973) Genetic theorizing and schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 122: 15-30.
- Gur RE, Cowell PE, Latshaw A ve ark. (2000) Reduced dorsal and orbital prefrontal gray matter volumes in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 57: 761-768.
- Gur RE, Turetsky BI, Bilker WB ve ark. (1999). Reduced gray matter volume in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 56: 905-911.
- Gureje O (1988) Neurological soft signs in Nigerian schizophrenics: a controlled study. *Acta Psychiatr Scand*, 78: 505-509.
- Heinrichs DW, Buchanan RW (1988) The significance and meaning of neurological signs in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 145: 11-18.
- Hirayasu Y, Shenton ME, Salisbury DF ve ark. (1998) First episode schizophrenics differ from first episode affective psychotics and controls in left temporal lobe MRI volume reductions. *Am J Psychiatry*, 155: 1384-1391
- Ismail B, Cantor-Graae E, McNeil TF (1998) Neurological abnormalities in schizophrenic patients and their siblings. *Am J Psychiatry*, 155: 84-89.
- Janowsky DS, el-Yousef MK, Davis JM ve ark. (1972) A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet*, 2: 632-635.
- Karayiorou M, Gogos JA, Galke BL ve ark (1998) Identification of sequence variants and analysis of the role of the Catechol-O-Methyl-Transferase gene in schizophrenia susceptibility. *Biol Psychiatry*, 43: 425-431.
- Kathman N, Hochrein A, Uwer R ve ark. (2003) Deficits in gain of smooth pursuit eye movements in schizophrenia and affective disorder patients and their unaffected relatives. *Am J Psychiatry*, 160: 696-702.
- Keefe RSE, Silverman JM, Mohs RC ve ark. (1997) Eye tracking, attention, and schizotypal symptoms in nonpsychotic relatives of patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 54: 169-176.
- Kelsoe JR (2003) Arguments for the genetic basis of the bipolar spectrum. *J Affect Disord*, 73: 183-197.
- Klein C, Berg P, Rockstroh B ve ark.. (1999) Topography of the auditory P300 in schizotypal personality. *Biol Psychiatry*, 45: 1612-1621.
- Konick LC, Friedman L (2001) Meta-analysis of thalamic size in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 49: 28-38.
- Krieg JC, Lauer CJ, Schreiber ve ark. (2001) Neuroendocrine, polysomnographic and psychometric observations in healthy subjects at high familial risk for affective disorders: the current state of the 'Munich vulnerability study'. *J Affect Disord*, 62: 33-37.
- Lachman HM, Kelsoe JR, Remick RA ve ark. (1997) Linkage studies suggest a possible locus for bipolar disorder near the velo-cardio-facial syndrome region on chromosome 22. *Am J Med Genet*, 74: 121-128.
- Lasseter VK, Pulver AE, Wolyniec PS ve ark. (1995) Follow up report of potential linkage for schizophrenia on chromosome 22q: part 3. *Am J Med Genet*, 60: 172-173.
- Leboyer M, Bellivier F, Nosten-Bertrand M ve ark. (1998) Psychiatric genetics: search for phenotypes. *Trends Neurosci*, 21: 102-105.
- Leboyer M, Quintin P, Manivet P ve ark. (1999) Decreased serotonin transporter binding in unaffected relatives of manic depressive patients. *Biol Psychiatry*, 46: 1703-1706.
- Leibenluft E, Albert PS, Rosenthal NE ve ark. (1996) Relationship between sleep and mood in patients with rapid cycling bipolar disorder. *Psychiatry Res*, 63: 161-168.
- Lenox RH, Gould TD, Manji HK (2002) Endophenotypes in bipolar disorder. *Am J Med Genet*, 114: 391-406.
- Levy DL, Holzman PS, Matthysse S ve ark. (1994) Eye tracking and schizophrenia: a selective review. *Schizophr Bull*, 20: 47-62.
- Lichterermann D, Karbe E, Maier W (2000) The genetic epidemiology of schizophrenia and of schizophrenia spectrum disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 250: 304-310.
- Lotta T, Vidgren J, Tilgmann ve ark. (1995) Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry*, 34: 4202-4210.
- Malaspina D, Amador XF, Coleman EA ve ark. (1994) Smooth pursuit eye movement abnormality in severe major depression: effects of ECT and clinical recovery. *J Neuropsychiatr*, 6: 36-42.
- Marcelis M, Suckling J, Woodruff P ve ark. (2003) Searching for a structural endophenotype in psychosis using computational morphometry. *Psychiatry Res: Neuroimaging*, 122: 153-167.
- McCarley RW, Shenton ME, O'Donnel BF ve ark. (1993) Auditory P300 abnormalities and left posterior superior temporal gyrus volume reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 50: 190-197.
- McDonald WM, Tupler LA, Marsteller FA ve ark. (1999) Hyperintense lesions on magnetic resonance images in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 45: 965-971.
- Merikangas K, Yu K (2002) Genetic epidemiology of bipolar disorder. *Clin Neurosci*, 2: 127-141.
- Muir WJ, St Clair DM, Blackwood DHR ve ark. (1991) Long latency auditory event-related potentials in schizophrenia and in bipolar and unipolar affective disorder. *Psychol Med*, 21: 867-879.
- Narr KL, van Erp TGM, Cannon TD ve ark. (2002) A twin study of genetic contributions to hippocampal morphology in schizophrenia. *Neurobiol Dis*, 11: 83-95.
- Nelson MD, Saykin AJ, Flashman LA ve ark. (1998) Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study. *Arch Gen Psychiatry*, 55: 433-440.
- Nuchterlein KH, Asarnow RF, Subotnik KL ve ark. (2002) The structure of schizotypy: relationships between neurocognitive and personality disorder features in relatives of schizophrenic patients in the UCLA family study. *Schizophr Res*, 54: 121-130.
- Nurnberger J Jr, Berrettini W, Mendelson W ve ark. (1989) Measuring cholinergic sensitivity. I. Arecolin effects in bipolar patients. *Biol Psychiatry*, 25: 610-617.
- Özer S, Gönül A S, Ulusoy S ve ark (2002) Endophenotype assessments in a large schizophrenia family. *Eur Neuropsychopharmacol*, 12 (suppl 3):261.
- Park S, Holzman PS, Goldman-Rakic PS (1995) Spatial working memory deficits in the relatives of schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*, 52: 821-828.
- Perry W, Minassian A, Feifel D ve ark. (1999) Sensorimotor gating deficits in bipolar disorder patients with acute psychotic mania. *Biol Psychiatry*, 50: 418-424.

- Pierson A, Jouvent R, Quintin P ve ark. (2000) Information processing deficits in relatives of manic depressive patients. *Psychol Med*, 30: 545-555.
- Pillai JJ, Friedman L, Stuve TA ve ark. (2002) Increased presence of white matter hyperintensities in adolescent patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res: Neuroimaging*, 114: 51-56.
- Quintin P, Benkelfat C, Launay M ve ark. (2001) Clinical and neurochemical effect of acute tryptophan depletion in unaffected relatives of patients with bipolar affective disorder. *Biol Psychiatry*, 50: 184-190.
- Reich T, James JW, Morris CA (1972) The use of multiple thresholds in determining the mode of transmission of semi-continuous traits. *Ann Hum Genet*, 36: 163-184.
- Roitman SE, Cornblatt BA, Bergman A ve ark. (1997) Attentional functioning in schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry*, 154: 655-660.
- Roxborough H, Muir WJ, Blackwood DH ve ark. (1993) Neuropsychological and P300 abnormalities in schizophrenics and their relatives. *Psychol Med*, 23: 305-314.
- Rubinsztein JS, Michael A, Paykel ve ark. (2000) Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychol Med*, 30: 1025-1036.
- Rubinsztein JS, Rogers RD, Riedel WJ ve ark. (2001) Acute dietary tryptophan depletion impairs affective shifting and delayed visual recognition in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 154: 319-326.
- Sack DA, Nurnberger J, Rosenthal NE ve ark. (1985) Potentiation of antidepressant medications by phase advance of the sleep-wake cycle. *Am J Psychiatry*, 142: 606-608.
- Salisbury DF, Shenton ME, McCarley RW (1999) P300 topography differs in schizophrenia and manic psychosis. *Biol Psychiatry*, 45: 98-106.
- Sander RD, Keshavan MS, Schooler NR (1994) Neurological examination abnormalities in neuroleptic-naive patients with first-break schizophrenia: preliminary results. *Am J Psychiatry*, 151: 1213-1233.
- Seidman LJ, Faraone SV, Goldstein JM ve ark. (1999) Talamic and amygdala-hippocampal volume reductions in first-degree relatives of patients with schizophrenia: an MRI-based morphometric analysis. *Biol Psychiatry*, 46: 941-954.
- Sobczak S, Riedel WJ, Booij I ve ark. (2002) Cognition following acute tryptophan depletion: difference between first-degree relatives of bipolar disorder patients and matched healthy control volunteers. *Psychol Med*, 32: 503-515.
- Souery D, Rivelli SK, Mendlewicz J (2001) Molecular genetic and family studies in affective disorders: state of the art. *J Affect Disord*, 62: 45-55.
- Souza VBN, Muir WJ, Wlaker MT ve ark. (1995) Auditory P300 event-related potentials and neuropsychological performance in schizophrenia and bipolar affective disorder. *Biol Psychiatry*, 37: 300-310.
- Staal WG, Hulshoff Pol HE, Schnack H ve ark. (1998) Partial volume decrease of the thalamus in relatives of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 155: 1784-1786.
- Steffens DC, Krishnan KR (1998) Structural neuroimaging and mood disorders: recent findings, implications for classification and future directions. *Biol Psychiatry*, 43: 705-712.
- Stoltenberg SF, Burmeister M (2000) Recent progress in psychiatric genetics-some hope but no hype. *Hum Mol Genet*, 9: 927-935.
- Stoll AL, Renshaw PF, Yurgelun-Todd DA ve ark. (2000) Neuroimaging in bipolar disorder: what have we learned? *Biol Psychiatry*, 48: 505-517.
- Sweeney JA, Clementz BA, Haas GL ve ark. (1994) Eye-tracking dysfunction in schizophrenia: characterization of component eye movement abnormalities, diagnostic specificity and the role of attention. *J Abnorm Psychol*, 103: 222-230.
- Swerdlow NR, Benbow CH, Zisook S ve ark. (1993) A preliminary assessment of sensorimotor gating in patients with obsessive compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 33: 298-301.
- Swillen A, Devriendt K, Legius E ve ark. (1999) The behavioural phenotype in velo-cardio-fascial syndrome (VCFS): from infancy to adolescence. *Genet Couns*, 10: 79-88.
- Turetsky B, Colbath EA, Gur RE (1998) P300 subcomponent abnormalities in schizophrenia: II. Longitudinal stability and relationship to symptom challenge. *Biol Psychiatry*, 43: 31-39.
- Van der Does AJW (2001) The effects of tryptophan depletion on mood and psychiatric symptoms. *J Affect Disord*, 64: 107-119.
- Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A ve ark. (2001) Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 50: 825-844.
- Wildenauer DB, Schwab SG, Maier W ve ark. (1999) Do schizophrenia and affective disorder share susceptibility genes? *Schizophr Res*, 39: 107-111.
- Yazıcı AH, Demir B, Yazıcı KM ve ark. (2002) Neurological soft signs in schizophrenic patients and their nonpsychotic siblings. *Schizophr Res*, 58: 241-246.