

Şizofreninin Genetiği

İbrahim ATEŞ*, Ercan ABAY**

ÖZET

Şizofreni ailesel kümelenme gösteren bir hastalıktır. Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları şizofreni girişiminde kalıtsal genetik etkenlerin önemli olduğunu göstermiştir. Buna rağmen, kalıtım şekli karmaşıktır ve şizofrenide görülen ailesel kümelenmenin tek bir gene mi, birçok gene mi bağlı olduğu açıklığa kavuşmamıştır. Şizofrenideki katılım şeklini araştırmak için, bağlantı ve ilişki çalışmaları gibi genetik çalışmalar yürütülmektedir. Moleküler genetik yöntemlerindeki önemli ilerlemeler, araştırmacıların genetik çalışmalara yoğunlaşmalarını sağlamıştır. Bu nedenle, şizofreninin genetik temeli önümüzdeki yüzyılda daha iyi anlaşılacaktır.

Bu yazıda, öncelikle klasik çalışma yöntemlerinden aile, ikiz evlat edinme çalışmaları gözden geçirilmiştir. Geçiş şekli ile ilgili kuramlar tartışılmış ve bağlantı ve ilişki çalışmaları anlatılmıştır. Genetik danışma konusundaki deneyimler ve yaklaşım ilkeleri sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Şizofreni, genetik, aile çalışmaları, ikiz çalışmaları, evlat edinme çalışmaları, bağlantı çalışmaları, ilişki çalışmaları, genetik danışma.

KLİNİK PSİKİYATRİ 2001;4:53-59

SUMMARY

Genetics of Schizophrenia

Schizophrenia is a disorder which runs in families. Family, twins and adoption studies have demonstrated that inherited genetic factors are important in the development of schizophrenia.

However, the pattern of inheritance is complex and it is not clear whether familial clustering in schizophrenia is due to one gene, a few genes or many genes. Genetic studies such as linkage and association studies are being carried out to explore the pattern of inheritance in schizophrenia. Great progress achieved in molecular genetic methods have motivated the researchers to engage in genetic studies. Therefore, genetic basis of schizophrenia will be better understood in the following century.

In this article, first of all family, twins and adoption studies which are the classic methods of study have been reviewed. Theories about the mode of transmission is discussed and linkage and association studies are discussed. Experiences in genetic counselling and the principal approaches are presented.

Key Words: Schizophrenia, genetics, family studies, twin studies, adoption studies, linkage studies, association studies, genetic counselling.

GİRİŞ

Şizofreninin ailesel kümelenme gösteren bir hastalık olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Bu hastalığa bazı ailelerde normal populyasyondan daha fazla rastlanmasının yetiştirme şeklinden mi, yoksa genetik geçişten mi kaynaklandığı uzun süre tartışılmıştır. Aile çalışmaları sonrasında yapılan ikiz ve evlat edinme çalışmaları sonucu şizofrenide genetik geçiş kesinleşmiş gibidir (McGue ve Gottesman 1991). Konu üzerinde çalışan araştırmacılar önceleri aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları yapmışlardır, ancak 1980'li yıllarda moleküler genetik alanında gerçekleşen ilerlemeler sonrasında çalışmalar bu yöne kaymıştır. Şizofreninin genetik temellerini belirlemek için, halen

* Dr., **Prof. Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, EDİRNE

çok sayıda araştırmacı yoğun bir şekilde moleküler genetik çalışmaları yürütmektedir.

AİLE ÇALIŞMALARI

İlk sistematik aile çalışması 1916 yılında Rudin tarafından yapılmıştır. Rudin, probandların kardeşleri arasında demans prekoks yaygınlığını genel popülasyona göre daha yüksek oranda bulmuştur. Bunu izleyen çalışmalarda da (Kallman 1938, Baron ve ark. 1985, Gershon ve ark. 1988) şizofren hastaların akrabalarında şizofreni sıklığı genel popülasyona göre daha yüksek oranda bulunmuştur. Tablo 1'de şizofren hastaların akrabalarında bu hastalığın görülme sıklıkları özetlenmiştir.

Şizofren hastaların birinci derece akrabalarında şizotipal kişilik bozukluğu yüksek oranda bulunurken (Baron ve ark. 1985, Kendler ve ark. 1993), şizoid kişilik bozukluğu ile şizofreni arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır (Fulton ve Winokur 1993). Benzer şekilde sanrsal bozukluk ile şizofreni arasında da ilişki gösterilememiştir. Ayrıca şizofren hastaların akrabalarında anksiyete bozuklukları, alkol bağımlılığı ya da psikotik olmayan duygudurum bozukluklarında artma saptanmamıştır (Kendler ve ark. 1993).

Yapılan bazı aile çalışmalarında, şizofren hastaların birinci derece akrabalarında, özellikle deprese tip olmak üzere, şizoaffektif bozukluk sıklığı genel popülasyonun üzerinde bulunmuştur (McGlashan ve Williams 1987).

Tablo 1. Şizofren hastaların akrabalarında bu hastalığın görülme sıklıkları (Gottesman 1991)

Genel Toplum	%1
Hasta Eşleri	%2
Üçüncü derece akrabalar	
İlk kuzenler	%2
İkinci derece akrabalar	
Amca-teyze	%2
Yeğenler	%4
Torunlar	%5
Anne ya da babadan birisi aynı olan kardeş	%6
Birinci derece akrabalar	
Anne-baba	%6
Kardeşler	%9
Bir ebeveyni şizofren olan çocuklar	%17
İki ebeveyni de şizofren olan çocuklar	%46
Çift yumurta ikizi	%17
Tek yumurta ikizi	%48

İKİZ ÇALIŞMALARI

Bu çalışmalarda, monozigotik ikiz çiftleri ile dizigotik ikiz çiftleri arasındaki hastalık konkordansı kıyaslanmaktadır. Monozigotik ikizler aynı genleri taşıırken, dizigotik ikizler genlerin yarısını paylaştıkları için, monozigotik konkordansın dizigotik konkordanstan yüksek olması genetik etkiyi yansıtmaktadır. Yapılan ikiz çalışmalarında, monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre şizofreni konkordansı yüksek olarak bulunmuştur (Kendler 1983, Gottesman 1991). Konkordans oranları monozigotik ikizlerde ortalama %48 iken, dizigotik ikizlerde %17 bulunmaktadır. Monozigotik ikizlerin ve dizigotik ikizlerin yaşam koşullarının farklı olmasının, monozigotik ikizler arasındaki konkordans oranının artmasına neden olabileceği şeklinde bir varsayım ortaya atılmıştır. Bu varsayımı destekleyen kanıtlar bulunmamakla beraber, karşıt kanıtlar ortaya atılmıştır: Gottesman ve Shields (1982), tüm ikiz çalışmalarını gözden geçirerek, ayrı büyütülen 12 monozigotik ikiz bulmuşlardır. Yedi tanesi (%58), beraber büyütülen monozigotik ikizlere benzer şekilde bozukluk için konkordan bulunmuştur; bu sonuç paylaşılmış çevrenin bozukluğun gelişimi için oldukça az bir katkısının bulunduğunu göstermektedir.

EVLAT EDİNME ÇALIŞMALARI

Evlat edinme çalışmaları şizofrenide genetik ve çevresel etkenlerin etkisini ortaya çıkarmada önemlidir.

İlk önemli evlat edinme çalışması 1966'da Heston tarafından yürütülmüştür. Heston, 47 şizofren anne ve aynı yaş ve sayıdaki sağlıklı anne ile çalışmış ve şizofren annelerin biyolojik çocuklarında şizofreni riskini artmış olarak bulmuştur. Kety ve arkadaşları (1968) ile Tienari ve arkadaşları (1987) tarafından yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur.

Şizofren olmayan biyolojik anne-babası bulunan, ancak evlat edinilerek şizofren anne ya da baba tarafından büyütülen çocuklar, Wender ve arkadaşları (1974) tarafından incelenmişlerdir: Bu çocuklarda şizofreni riskinde artma saptanmamıştır. Kety'nin yürüttüğü bir çalışma, 1968 yılından bugüne kadar halen devam etmektedir. Bu çalışmaya göre, biyolojik anne ya da babada şizofreni bulunuyorsa, evlatlık verilen çocukta şizofreni görülme riski artmaktadır. Son yürütülen çalışmalardan biri olan Tienari'nin (1990) çalışmasında, şizofren anne ya da babadan olma evlatlık çocuklarda %9.4 olan şizofreni oranı, %1.2 olan

kontrol grubundaki orana göre oldukça yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak, bugüne kadar yapılmış olan evlat edinme çalışmaları, şizofrenide genetik geçiş bulunduğu görüşünü desteklemektedir.

GEÇİŞ ŞEKLİ

Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarının şizofrenide genetik geçişin bulunduğunu göstermesinden sonra, çalışmalar ve tartışmalar bu geçişin ne tipte olduğunu saptama konusuna odaklanmıştır. Yapılan çalışmalardan şizofrenide basit bir Mendelian geçiş şeklinin olmayacağı açıkça anlaşılmaktadır. Şizofrenide kalıtım şekli karmaşık ve düzensizdir ve tek bir genin mi, birkaç genin mi, yoksa pek çok genin mi sorumlu olduğu halen bilinmemektedir.

a. Tek Gen Geçişi: En basit geçiş şekli olan tek gen geçişine göre, hastalığın kalıtımından tek gen sorumludur. Eğer şizofrenide böyle bir genetik geçiş söz konusu ise, karmaşık ve düzensiz geçiş nasıl açıklanabilir? Değişken görünüm nedeniyle böyle bir durum ortaya çıktığı söylenebilir. Örneğin, tuberoz sklerozda, etkilenen bireyde gizli cilt lezyonlarından çoklu cilt tümörlerine kadar değişebilen derecede cilt tutulumu olabilmektedir. Tek gen geçişli bir bozuklukta düzensiz geçişin bir başka nedeni de, azalmış penetransın bulunması olabilir. Diskordan monozigotik ikiz çalışmalarının sonuçları böyle bir durumun olabileceğini göstermektedir, çünkü etkilenmeyen ikiz çiftinin nesillerinde de risk, etkilenen ikiz çiftinin nesilleri kadar yüksek bulunmaktadır (Gottesman ve Bertelsen 1989).

McGue ve arkadaşları (1985), tek gen geçişinin matematiksel olarak yeterli bir açıklamasının yapılmadığına ve istatistiksel olarak reddedilebileceğine işaret etmişlerdir.

Sonuç olarak, yapılan son çalışmalar ve tartışmalar ışığında şizofrenide tek gen geçişi gibi basit bir genetik geçiş şeklinin olamayacağı düşünülmektedir.

b. Çoklu Gen Geçişi: Bu geçiş şekline göre, birden fazla genin herbirisi küçük bir etki ile additif etki yaratarak, çevresel etkenlerin de etkisi ile şizofreni tablosunu ortaya çıkarabilir. Konu ile ilgili ilk ortaya atılan kuram "kesintisiz fenotipik değişim kuramı"dır. Bu kurama göre; çok sayıda gen toplam etki ile şizofreni tablosunu ortaya çıkarır ve tablonun ağırlığı katılan gen sayısı ile orantılıdır. İkinci olarak ortaya atılan kuram "yarı kesintili değişim kuramı"dır. Bu

kurama göre; tek başlarına etki gösteremeyen genler, toplam etki ve belli bir eşiğin üzerinde etki ile çevresel etkilerin de katkısıyla şizofreni tablosunu ortaya çıkarırlar. "İki eşikli model"e göre ise, ilk eşiği aşanlar orta derecede, ikinci eşiği aşanlar ise şiddetli derecede klinik tablo ortaya çıkarırlar. Çok farklı klinik şekli ve şiddeti bulunan şizofreni için "iki eşikli model" daha uygun görünmektedir.

İlk kez Meehl (1973) tarafından ortaya atılan ve sonradan "karışık model" (Morton ve Maclean, 1974) olarak adlandırılan modele göre; şizofreni tablosu bir tek ana gen ve tek başına sadece küçük bir etki gösteren bir dizi genin beraber etkisi ile ortaya çıkmaktadır.

c. Etiyolojik Heterojenite: Şizofreniyi açıklayabilen bir genetik model halen bulunamamıştır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda şizofreni tek bir hastalık olarak kabul edilerek genetik geçiş şekli açıklanmaya çalışılmıştır, ancak birçok genetik hastalıkta olduğu gibi şizofrenide de genetik heterojeniteden söz edilmektedir. Etiyolojik heterojenite sonucunda bu hastalığın değişik formları, karışık genetik ve çevresel etkiler sonucunda ortaya çıkabilir. Örneğin, bazı soyağaçlarında etkilenen bireylerin sayısı oldukça fazladır ve baskın geçiş benzeri bir geçişten sözedilebilir.

Şizofreniden sorumlu genleri belirlemek için bağlantı ve ilişki çalışmaları yapılmaktadır:

BAĞLANTI ÇALIŞMALARI

Bu çalışmalar en azından iki şizofreni olgusu bulunan soyağaçlarında yapılabilmektedir. Bağlantı analizlerinde bir hastalığın bilinen bir genetik belirleyiciye bağlı olup olmadığı araştırılmaktadır (Ott 1991). Bir hastalık geni ile bir genetik belirleyici birbirine ne kadar yakınsa, sonraki nesillere birlikte aktarılma olasılığı da o kadar yüksek olur. 1980 yılından önce eritrosit antijenleri (ABO, MNS ve rhesus) ve insan lökosit antijenleri (HLA) gibi belirleyiciler kullanılırken (McGuffin 1991); moleküler genetik alanındaki ilerlemeler sonucunda, genomik DNA içerisindeki varyasyonları ölçen tekniklerin bulunması ile, hastalık genlerini lokalize etmede DNA belirleyicileri kullanılmaya başlanmıştır. Restriksiyon parça uzunluk polimorfizmleri (=restriction fragment length polymorphisms) ve 1980'li yılların sonlarına doğru polimeraz zincir reaksiyonunun (=polymerase chain reaction) kullanıma girmesi ile DNA belirleyicilerinin sayısı ve niteliği hızla artmıştır. Son yıllarda insan genomunun her bölgesi için DNA belirleyicileri geliştirilmiştir.

Basset ve arkadaşlarının (1988) bir bildirisi ile, DNA belirleyicileri ile yapılan çalışmalar hız kazanmıştır. Yazarlar, Kanadalı bir ailede şizofren bir genç ve onun şizofren dayısında dengesiz translokasyona bağlı 5. kromozomun uzun kolunda parsiyel trizomi saptamışlardır. Sherrington ve arkadaşlarının (1988) çalışmasında da, 5. kromozom üzerinde şizofreniye yatkınlık sağlayan baskın bir genin varlığı konusunda önemli deliller ortaya çıkarılmıştır. Ancak bunu izleyen çalışmalarda bu bağlantı doğrulanamamıştır (Kennedy ve ark. 1988, McGuffin ve ark. 1990).

Psikotik hastalığı bulunan üç ailede yapılan bağımsız çalışmalarda, 11. kromozomun uzun kolunda dengeli bir translokasyonun varlığından bahsedilmiştir (Smith ve ark. 1989, Holland ve Gosden 1990, St Clair ve ark. 1990). D₂ reseptör geninin bu bölgeye yakın yerleştiği saptanmıştır (Grandy ve ark. 1989). Bunu izleyen çalışmalarda ise herhangi bir bağlantıya rastlanmamıştır (Moises ve ark. 1991, Wang ve ark. 1993a).

Şizofreninin ailesel geçişinde aynı cinsiyetten kardeşlerin daha sık etkilenmesi gözlemi, X kromozomunun psödootozomal bölgesinin sorumlu tutulmasına neden olmuştur (Crow 1988). Ancak bunu izleyen çalışmalarda (d'Amato ve ark. 1992, Wang ve ark. 1993b) bu olasılığın zayıf olduğu anlaşılmıştır.

Fensiklidinin şizofreni benzeri psikotik tablo ortaya çıkarması nedeniyle, fensiklidinin bağlandığı glutamat reseptör alttipi olan N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör genleri üzerinde çalışılmıştır. Beş farklı NMDA reseptör geni tanımlanmasına karşın (Seeburg 1993), bağlantı kurulamamıştır (Chen ve ark. 1996).

Dopamin nörotransmitter sistemi ile şizofreni arasındaki bağlantı bilinmektedir. Bu güne kadar yapılan çalışmalarda 5q34-35 noktasına lokalize olmuş D₁ reseptör geni ve 11q'ya lokalize olmuş D₂ ve D₄ reseptör genleri ile şizofreni arasında bağlantı saptanmıştır. Ancak böyle bir bağlantının bulunduğunu göstere-meyen çalışmalar da bulunmaktadır (Kendler 1983). Kalsi ve arkadaşlarının (1993) çalışmasında, D₅ reseptör geni ile şizofreni arasında herhangi bir bağ kurulamamıştır. Benzer şekilde, Hallmayer (1992) tarafından yapılan bir çalışmada da, 5-HT₂ reseptör geninin lokalize olduğu 13. kromozom ile şizofreni arasında bağlantıya rastlanmamıştır.

Birçok psikotik bozuklukta 18 ile 1, 11 ile 1, 2 ile 18, 6 ile 11 ve 9 ile 11 no'lu kromozomlar arasında translokasyonlar bulunmuştur (Arveiler ve ark. 1997).

Farklı kromozomlar arasındaki translokasyonların şizofreni alt tiplerine neden olabileceği düşünülmektedir.

21. kromozomun özellikle uzun kolu üzerinde çalışılmıştır, ancak şizofreni ile bağlantı konusunda herhangi bir kanıtı rastlanmamıştır (Asherson ve ark. 1993).

İLİŞKİ ÇALIŞMALARI

1950'li yıllarda "O kan grubu" ile "duodenal ülser" arasında ilişki bildirilmesinden sonra (Aird ve ark. 1954), ilişki çalışmaları şizofreni konusunda da kullanılmaya başlanmıştır. İlişki çalışmaları bağlantı çalışmalarından daha kolaydır: Araştırmacı basit bir şekilde bağımsız 100 şizofren hasta ve 100 kişilik kontrol grubu üzerinde çalışır ve her bir grupta genetik belirleyici sıklığını kıyaslar. Örneğin; kontrol grubunun %10'unda O kan grubu bulunurken, şizofren grubun %50'sinde O kan grubu saptanırsa, oldukça anlamlı bir sonuç elde edilmiş olur ve 9. kromozom üzerindeki ABO lokusuna yakın bir şizofreni geninin varlığından sözedilebilir.

Yapılan birçok çalışmada, paranoid şizofreni ile HLA A9 arasında ilişki saptanmıştır: Bazı çalışmalarda HLA A9'un paranoid şizofrenide azaldığı (Miyanga ve ark. 1984), bazı çalışmalarda ise arttığı saptanmıştır (Eberhard ve ark. 1975, Asaka ve ark. 1981). Fransa'da yapılan bir çalışmada ise, HLA ile şizofrenik fenotip arasında herhangi bir bağlantıya rastlanmamıştır (Campion ve ark. 1992).

Sanders ve arkadaşları (1991) 11. kromozomun uzun kolunda yer alan D₂ reseptör genine yakın bulunan porfobilinojen deaminaz geni ile şizofreni ilişkisini göstermişlerdir. Bu gen şizofreni için potansiyel bir yatkınlık bölgesi olarak kabul edilebilir, çünkü porfobilinojen deaminaz eksikliğinde, puberte sonrası başlayan ve psikotik bir tablo ile ortaya çıkabilen bir hastalık olan "akut intermitan porfiri" görülmektedir ve bu hastalığa psikiyatrik hastalık grubunda daha sık rastlanmaktadır.

Şizofreniden sorumlu tutulan limbik bölgelerde yoğun olarak bulunduğundan, D₃ reseptörleri üzerinde de çalışılmıştır. D₃ reseptörleri hem tipik, hem de atipik antipsikotiklerin kullanımı ile artmaktadır (Buckland ve ark. 1993). D₃ reseptör geni 3. kromozomun uzun kolunda yerleşmiştir. Galler ve Fransa'dan iki bağımsız grubun yaptığı çalışmada D₃ reseptör geni ile şizofreni arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Crocq ve ark. 1992).

İlaç tedavisine yanıtla ilişkili olabilecek gen içindeki varyasyonlar da araştırılmaktadır. Klasik antipsikotik ilaç tedavisine yanıt alınmayan olgularda etkili olduğu bilinen klozapin adlı ilacın bazı olgularda etkisiz kalabilmesinin, D₄ reseptör geni içindeki varyasyonlardan kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir. Çünkü klozapinin D₄ reseptörlerine oldukça yüksek affinitesi bulunmaktadır ve D₄ reseptörleri yüksek derecede varyasyon göstermektedir (Van Tol ve ark. 1992).

Şizofreni ile romatoid artrit arasında negatif bir korelasyon bulunmaktadır (Eaton ve ark. 1992). Romatoid artrit HLA-DR₄ ile ilişkilidir. DR₄'ün şizofreni için koruyucu olabileceği düşünülmüş ve Wright ve arkadaşları'nın (1996) çalışmasında şizofrenlerde DR₄ normal popülasyona göre yarı yarıya az olarak bulunmuştur.

Pulver ve arkadaşlarının (1995) çalışmasında, 8. kromozomun p21-22 bölgesinde şizofreni ile ilgili bir lokus saptanmıştır ve sonra yapılan bir çalışmada da benzer bir sonuç bulunmuştur.

Genetik Danışma

Eldeki verilerle, bir bireyde şizofreni gelişme riskini belirlemek olası değildir. Şizofrenide karmaşık bir geçiş şeklinin bulunması nedeniyle, danışma amacıyla başvuran aile üyelerine, aile çalışmalarından elde edilen veriler doğrultusunda bilgi verilebilir.

Genetik danışmanlık konusundaki önemli deneyimler sonrasında, çoğu danışman yönlendirici olmayan eğitilmiş bir yaklaşımı benimsemiştir. Amaç, sözkonusu hastalıkla ilgili doğru bilgiyi vermek, danışanın hastalığın gelişme riskini ve olası sonuçlarını anlamasına yardımcı olarak, bilgilendirilmiş bir durumda karar vermesini sağlamaktır. En son kararı danışanın vermesi gerektiği özellikle vurgulanmalıdır.

Danışma için başvuranların çoğu, çocuklarında ya da etkilenmemiş birey iseler kendilerinde hastalığın gelişme riskini öğrenmek istemektedirler. Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarından edinilen bilgilerin danışmanlık hizmeti için kullanılması uygundur. Örneğin, çocuk sahibi olmayı planlayan, ancak eşlerden birinin

anne ya da babasında şizofreni bulunan çifte, çocuklarının her birinde %3 ya da genel popülasyonun üç katı kadar şizofreni gelişme riskinin bulunduğu bilgisi verilmelidir.

Şizofreni tablosunun ortaya çıkmasında kalıtsal etkenler yanında, kalıtsal olmayan nedensel etkenlerin de etkili olduğu bilinmektedir. Bunların bazılarında korunmak bireylerin elindedir. Akrabaları arasında şizofreni bulunan bireyler, LSD, kokain ve amfetamin gibi ilaçların deneysel kullanımından kaçınmaları konusunda uyarılmalıdırlar, çünkü bu bireyler ilaçlara bağlı ortaya çıkan psikozlara duyarlıdırlar.

Şizofreninin moleküler temellerinin daha iyi anlaşılması ile, gelecekte prenatal ve presemptomatik testler kullanıma girecektir. Şizofreninin karmaşık yapısı nedeniyle, tek gen kalıtımı bulunan nadir aileler dışında, eldeki olanaklarla doğru tahminlerde bulunmak güçtür. Teknolojik gelişmelerle prenatal ve presemptomatik testler kullanıma girerse de, danışmanlık hizmetinin ilkeleri değişmeyecektir. Danışan en son kararı vermeden önce bilgilendirilecektir.

SONUÇ

Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları şizofreninin önemli bir genetik komponentinin bulunduğunu göstermektedir. Ancak Mendelian benzeri bir geçişin gözlemlendiği istisnai durumlar dışında, karmaşık bir ailesel geçiş şekli izlenmektedir. Şizofreninin geçişinden orta derecede etkili birkaç gen ya da sadece küçük etkiler gösteren birçok gen sorumlu olabilir. Major etki gösteren genler varsa, bunlar yakın gelecekte bağlantı çalışmaları ile saptanacaklardır.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, birbirini destekleyen sonuçların sayısı fazla değildir, bu doğal bir sonuç olarak kabul edilmelidir, çünkü merkezi sinir sistemi ile ilgili onbinlerce genden şu ana kadar sadece küçük bir kısmı tanımlanmış ve üzerinde çalışılmıştır. DNA belirleyicileri ve aday genlerle ilgili çalışmalar, matematiksel teknikte gelişmeler ve moleküler genetik alanındaki ilerlemeler sayesinde, 21. yüzyılın ilk yarısında büyük olasılıkla şizofreninin genetiği konusunda çok daha kesin bilgiler elde edilecektir.

KAYNAKLAR

Aird I, Bengal HH, Mehigan JA ve ark. (1954) The blood groups in relation to peptic ulceration and carcinoma of colon, rectum, breast and bronchus. *BMJ*, 2: 315-321.

Arveiler B, Boisseau P, Petit J ve ark. (1997) Gene mapping in region 1q42.1 around a translocation breakpoint associated with schizophrenia. *Neuropsychiatry Genet*, 74:560.

Asaka A, Okazaki Y, Namura I ve ark. (1981) Study of HLA antigens among Japanese schizophrenics. *Br J Psychiatry*, 138: 498-500.

Asherson P, Mant R, Taylor C ve ark. (1993) Failure to find linkage between schizophrenia and genetic markers on chromosome 21. *Am J Med Genet*, 48: 161-165.

- Baron M, Gruen R, Rainer JD ve ark. (1985) A family study of schizophrenia and normal control probands: implications for the spectrum concept of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 142: 447-455.
- Basset AS, Jones BD, McGillivray BC ve ark. (1988) Partial trisomy chromosome 5 cosegregating with schizophrenia. *Lancet*, 1: 799-801.
- Buckland PR, O'Donovan MC, McGuffin P (1993) Clozapine and sulpiride up-regulate dopamine D₃ receptor mRNA levels. *Neuropharmacology*, 32: 901-907.
- Campion D, Leboyer M, Hillaire D ve ark. (1992) Relationship of HLA to schizophrenia not supported in multiplex families. *Psychiatry Res*, 41: 99-105.
- Chen AC, Kalsi G, Brynjofsson J ve ark. (1996) Lack of evidence for close linkage of the glutamate GluR6 receptor gene with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 153: 1634-1636.
- Crocq MA, Mant R, Asherson P ve ark. (1992) Association between schizophrenia and homozygosity at the dopamine D₃ receptor gene. *J Med Genet*, 29: 858-860.
- Crow TJ (1988) Sex chromosomes and psychosis. The case for a pseudoautosomal locus. *Br J Psychiatry*, 153: 675-683.
- d'Amato T, Campion D, Gorwood P ve ark. (1992) Evidence for a pseudoautosomal locus for schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 161: 59-62.
- Eaton WW, Hayward C, Ram R (1992) Schizophrenia and rheumatoid arthritis: a review. *Schizophr Res*, 6: 181-192.
- Eberhard G, Franzen G, Low B (1975) Schizophrenia susceptibility and HLA antigens. *Neuropsychobiology*, 1: 211-217.
- Fulton M, Winokur G (1993) A comparative study of paranoid and schizoid personality disorders. *Am J Psychiatry*, 150: 1363-1367.
- Gershon ES, DeLisi LE, Hamovit J ve ark. (1988) A controlled family study of chronic psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 45: 328-336.
- Gottesman II (1991) *Schizophrenia Genesis: Origins of Madness*. San Francisco, W. H. Freeman.
- Gottesman II, Bertelsen A (1989) Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia-risks in the offspring of Fischer's Danish identical and fraternal discordant twins. *Arch Gen Psychiatry*, 46: 867-872.
- Gottesman II, Shields J (1982) *Schizophrenia: The Epigenetic Puzzle*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Grandy DK, Litt M, Allen N ve ark. (1989) The human dopamine D₂ receptor gene is located on chromosome 11 at q22-q23 and identifies a Taq I RFLP. *Am J Hum Genet*, 45: 778-785.
- Hallmayer J, Kennedy JL, Wetterberg L ve ark. (1992) Exclusion of linkage between the serotonin 2 receptor and schizophrenia in a large Swedish kindred. *Arch Gen Psychiatry*, 49: 216-219.
- Heston LL (1966) Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenic mothers. *Br J Psychiatry*, 112: 819-825.
- Holland A, Gosden C (1990) A balanced translocation partially co-segregating with psychotic illness in a family. *Psychiatry Res*, 32: 1-8.
- Kallman FJ (1938) *The Genetics of Schizophrenia*. New York, Augustin.
- Kalsi G, Sherrington R, Mankoo B ve ark. (1993) Genomic cloning, localization and identification of a highly polymorphic microsatellite sequence for the D5 dopamine neuroreceptor gene locus (DRD5) on chromosome 4p which shows no linkage to schizophrenia, manic depression and Tourette syndrome. *Am J Hum Genet*, 53(Suppl): 1698.
- Kendler KS (1983) Overview: A current perspective on twin studies of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 140: 1413-1425.
- Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM ve ark. (1993) The Roscommon family study I: Methods, diagnosis of proband and risk of schizophrenia in relatives. *Arch Gen Psychiatry*, 50: 527-540.
- Kennedy JL, Giuffra LA, Moises HW ve ark. (1988) Evidence against linkage of schizophrenia to markers on chromosome 5 in a Northern Swedish pedigree. *Nature*, 336: 167-170.
- Kety SS, Rosenthal D, Wender PH ve ark. (1968) The types and prevalence of mental illness in the biological and adoptive families of adopted schizophrenics, in the transmission of schizophrenia. Oxford, England, Pergamon, s.345-362.
- McGlashan TH, Williams PV (1987) Schizoaffective psychosis, II: manic, bipolar and depressive subtypes. *Arch Gen Psychiatry*, 44: 138-139.
- McGue M, Gottesman II, Rao DC ve ark. (1985) Resolving genetic models for the transmission of schizophrenia. *Genet Epidemiol*, 2: 99-110.
- McGue M, Gottesman II (1991) The genetic epidemiology of schizophrenia and the design of linkage studies. *Eur Arch Clin Psychiatry*, 240: 174-181.
- McGuffin P, Sargeant MP, Hett G ve ark. (1990) Exclusion of a schizophrenia susceptibility gene from the chromosome 5q11-q13 region: new data and a reanalysis of previous reports. *Am J Hum Genet*, 47: 524-535.
- McGuffin P (1991) *Genetic Models of Madness. The New Genetics of Mental Illness*, Butterworth-Heinemann, Oxford: 27-43.
- Meehl PE (1973) *Psychodiagnosis: selected papers*. Minneapolis, University of Minnesota Press.
- Miyanga K, Machiyama Y, Juji T (1984) Schizophrenic disorders and HLA-DR antigens. *Biol Psychiatry*, 19: 121-129.
- Moises HW, Gelernter J, Giuffra L ve ark. (1991) No linkage between D2 dopamine receptor gene region and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 48: 643-647.
- Morton NE, Maclean CJ (1974) Analysis of family resemblance III, complex segregation of quantitative traits. *Am J Hum Genet*, 26: 489-503.
- Ott J (1991) *Analysis of Human Genetic Linkage*. Baltimore, John Hopkins University Press.
- Pulver AE, Lasseter VK, Kasch L ve ark. (1995) Schizophrenia: A genome scan targets chromosomes 3p and 8p as potential sites of susceptibility genes. *Am J Med Genet*, 60: 252-260.

- Sanders AR, Hamilton JD, Fann WE ve ark. (1991) Association of genetic variation at the porfobilinogen deaminase gene with schizophrenia. *Am J Hum Genet*, 49(Suppl): 358.
- Seeburg PH (1993) The molecular biology of mammalian glutamate receptor channels. *Trends Neurosci*, 16: 359-365.
- Sherrington R, Brynjolfsson J, Petersson H ve ark. (1988) Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. *Nature*, 336: 164-167.
- Smith M, Wasmuth J, McPherson JD ve ark. (1989) Cosegregation of an 11q22-9p22 translocation with affective disorder: proximity of the dopamine D₂ receptor gene relative to the translocation breakpoint. *Am J Hum Genet*, 45: 220.
- St Clair D, Blackwood D, Muir W ve ark. (1990) Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. *Lancet*, 336: 13-16.
- Tienari P, Sorri A, Lahti I ve ark. (1987) Genetic and psychosocial factors in schizophrenia: The Finnish adoptive family study. *Schizophr Bull*, 13: 477-484.
- Tienari P (1990) Gene-environment interaction in adoptive families. H Hafner, W Gattaz (Ed), *Search for the causes of schizophrenia*. Berlin, Springer-Verlag, s.126-143.
- Van Tol HH, Wu CM, Guan HC ve ark. (1992) Multiple D4 receptor variants in the human population. *Nature*, 358: 149-152.
- Wang ZW, Black D, Andreasen N ve ark. (1993a) A linkage study of chromosome 11q in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 50: 212-216.
- Wang ZW, Black D, Andreasen N ve ark. (1993b) Pseudoautosomal locus for schizophrenia is excluded in 12 pedigrees. *Arch Gen Psychiatry*, 50: 199-204.
- Wender PH, Rosenthal D, Kety D ve ark. (1974) Cross-fostering: a research strategy for clarifying the role of genetic and experiential factors in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 30: 121-128.
- Wright P, Donaldson PT, Underhill JA ve ark. (1996) Genetic association of the HLA DRB1 gene locus on chromosome 6p21.3 with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 153: 1530-1533.